

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
21 декабря 2022 г. № 123

**Об утверждении клинического протокола**

На основании абзаца девятого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХІІ «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8 и подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь **ПОСТАНОВЛЯЕТ:**

1. Утвердить клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) со стенозом аортального клапана при оказании медицинской помощи в стационарных условиях» (прилагается).

2. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

**Министр**

**Д.Л.Пиневиц**

СОГЛАСОВАНО

Брестский областной  
исполнительный комитет

Витебский областной  
исполнительный комитет

Гомельский областной  
исполнительный комитет

Гродненский областной  
исполнительный комитет

Могилевский областной  
исполнительный комитет

Минский областной  
исполнительный комитет

Минский городской  
исполнительный комитет

Государственный пограничный  
комитет Республики Беларусь

Комитет государственной безопасности  
Республики Беларусь

Министерство внутренних дел  
Республики Беларусь

Министерство обороны  
Республики Беларусь

Министерство по чрезвычайным  
ситуациям Республики Беларусь

Национальная академия  
наук Беларуси

Управление делами Президента  
Республики Беларусь

УТВЕРЖДЕНО

Постановление  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
21.12.2022 № 123

## **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ**

**«Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) со стенозом аортального клапана при оказании медицинской помощи в стационарных условиях»**

### **ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объему оказания медицинской помощи в стационарных условиях пациентам старше 18 лет (далее – пациенты) со стенозом аортального клапана (далее – АС) (шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра – I06.0 Ревматический аортальный стеноз; I35.0 Аортальный (клапанный) стеноз).

2. Требования настоящего клинического протокола являются обязательными для юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством о здравоохранении.

3. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь «О здравоохранении».

4. Диагноз или обоснованное предположение о наличии у пациента АС служит основанием для оказания медицинской помощи в стационарных условиях.

5. Госпитализация пациентов с установленным диагнозом АС осуществляется в терапевтическое, кардиологическое или кардиохирургическое отделение больницы по месту жительства (пребывания) по медицинским показаниям.

6. Медицинская транспортировка пациента осуществляется в зависимости от тяжести состояния.

7. К категории пациентов с АС относят всех пациентов с пороком сердца с деформацией створок и (или) сужением отверстия аортального клапана (далее – АОК).

8. Классификация АС:

8.1. по этиологии:

первичный; врожденный; при врожденном двустворчатом АОК; при возрастном кальцинозе нативного АОК; при острой ревматической лихорадке;

вторичный (при хронической болезни почек; при карциноидном синдроме; при сахарном диабете; при болезни Педжета; при системной красной волчанке; при охронозе);

8.2. по тяжести:

легкий;

умеренный;

тяжелый.

Тяжесть АС определяется согласно приложению 1;

8.3. по вовлеченности клапанов:

изолированный;

сочетанный (наличие недостаточности АОК, патология митрального и (или) трехстворчатого клапана).

9. Клиническая картина АС:

бессимптомный;

симптомы сердечной недостаточности (далее – СН): одышка, периферические отеки, снижение толерантности к физической нагрузке (далее – ФН);

нарушения сердечного ритма;  
синдром стенокардии;  
обмороки;  
внезапная сердечная смерть.

10. Организации здравоохранения при оказании медицинской помощи пациентам с АС обязаны обеспечить выполнение трансторакальной эхокардиографии (далее – ТТЭхоКГ). В случае оказания медицинской помощи в специализированном (кардиохирургическом) отделении должна быть возможность проведения (при необходимости) мультиспиральной компьютерной томографии (далее – КТ), магнитно-резонансной томографии (далее – МРТ), рентгенэндоваскулярного вмешательства.

11. Продолжительность лечения в стационарных условиях определяется в индивидуальном порядке в зависимости от характера течения заболевания, наличия осложнений.

## ГЛАВА 2 ДИАГНОСТИКА АС

12. Обязательные диагностические мероприятия:

12.1. при поступлении пациента в организацию здравоохранения:

клинические методы исследования: жалобы, анамнез, медицинский осмотр, общая термометрия, антропометрия, пальпация конечностей, аускультация сердца и легких, подсчет частоты сердечных сокращений (далее – ЧСС), подсчет частоты дыхания, измерение артериального давления (далее – АД); наличие, степень выраженности и компенсация сопутствующих заболеваний;

лабораторные методы исследования:

общий анализ крови;

определение группы крови по системам АВ0 и резус;

биохимический анализ крови: определение уровней билирубина, мочевины и креатинина, общего белка, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, маркеров воспаления (С-реактивный белок, антистрептолизин О), электролитов (калий, кальций, натрий, хлор), липидного обмена (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды);

исследование уровня глюкозы в крови;

коагулограмма: определение уровней D-димера (в случае отсутствия ультразвукового дуплексного сканирования вен подвздошно-бедренного сегмента), фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени (далее – АЧТВ), протромбинового времени, международного нормализованного отношения (далее – МНО);

определение биомаркеров СН (мозговой натрийуретический пептид (далее – НУП), N-концевой фрагмент НУП);

общий анализ мочи;

инструментальные методы исследования:

ТТЭхоКГ;

электрокардиография (далее – ЭКГ);

обзорная рентгенография или рентгеноскопия органов грудной клетки (далее – ОГК).

Рекомендуется начать обследование пациента с медицинского осмотра и аускультации сердца. Классические признаки тяжелого АС: громкий (IV–VI степени) поздний систолический шум, распространяющийся на сонные артерии, раздвоение (в том числе, парадоксальное) II тона, медленный и малый пульс на сонной артерии. Одновременно уменьшается интенсивность II тона сердца. Шум начинается вскоре после I тона, когда давление в желудочке повышается достаточно для открытия полулунного клапана. При увеличении скорости кровотока шум изгнания увеличивается, при

снижении – уменьшается. Шум лучше всего выслушивается справа или (реже) слева от верхнего края грудины. Нормальное расщепление II тона сердца является надежным критерием для исключения тяжелого АС. Однако у пожилых пациентов каротидный пульс может быть нормальным из-за снижения эластичности сосудов, а систолический шум может быть мягким и распространяться к верхушке.

При выявлении у пациента грубого систолического шума, нерасщепленного II тона или симптомов, указывающих на АС, показано выполнение ТТЭхоКГ, рентгенографии ОГК для оценки размеров сердца и восходящего отдела аорты.

ТТЭхоКГ проводится для оценки толщины стенки, объема и функции левого желудочка (далее – ЛЖ); для повторной оценки при изменении клинической картины заболевания; для оценки изменения гемодинамики и ЛЖ у пациентов с диагностированным АС в период беременности; для динамического медицинского наблюдения бессимптомных пациентов с частотой контрольных обследований не реже 1 раза в год для тяжелого АС, не реже 1 раза в 1–2 года – для умеренного АС, не реже 1 раза в 3–5 лет – для легкого АС.

Комплексная эхокардиографическая оценка АС изложена в приложении 1;

12.2. диагностические мероприятия в динамике проводимого лечения:

динамическое ТТЭхоКГ (кратность определяется характером патологии и течением заболевания);

повторное выполнение общего анализа крови;

повторное выполнение биохимического анализа крови;

повторное определение маркеров воспаления;

повторное определение маркеров СН (по медицинским показаниям);

повторное исследование коагулограммы или МНО (кратность определяется приемом антикоагулянтов).

13. Дополнительные диагностические мероприятия (проводятся при наличии медицинских показаний):

определение прокальцитонина, пресепсина;

трехкратное исследование посева крови на стерильность с определением чувствительности к антибиотикам;

чреспищеводная эхокардиография (далее – ЧПЭхоКГ);

стресс-тест с ФН – велоэргометрическая проба или тредмил-тест с эхокардиографией;

МРТ выполняется у пациентов при неадекватном качестве и (или) противоречивых результатах ТТЭхоКГ для оценки степени регургитации на клапане, объемов, размеров и сократимости ЛЖ и правого желудочка;

КТ сердца с оценкой коронарного кальциевого индекса (далее – ККИ) проводится для оценки выраженности стеноза, степени кальциноза и планиметрических измерений, а также для топической диагностики аневризм восходящей аорты. Выполнение обязательно перед транскатетерной имплантации аортального клапана (далее – ТИАК);

коронароангиография рекомендуется пациентам с АС с риском ишемической болезни сердца (далее – ИБС), пациентам с АС, которым планируется установка легочного аллотрансплантата (операция Росса), и в случаях, когда состояние коронарных артерий не удалось оценить неинвазивными методами;

мультиспиральная компьютерная томографическая ангиография выполняется для исключения патологии коронарных артерий у лиц с низким риском ИБС, если хирургическое вмешательство на коронарных артериях не планируется;

зондирование сердца для оценки тяжести АС при наличии несоответствия между клиническими и эхокардиографическими данными;

зондирование сердца с инфузией добутамина рекомендовано для оценки гемодинамики пациентов с АС и низким градиентом/низкой скоростью кровотока при наличии дисфункции ЛЖ – фракция выброса (далее – ФВ) <50 %;

стресс-эхокардиография с добутамином рекомендуется для оценки выраженности стеноза АОК и «сократительного резерва миокарда» пациентам с АС и низким градиентом/низкой скоростью кровотока при наличии дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ <50 %);  
консультация врачей-специалистов (врача-рентгено-эндоваскулярного хирурга, врача-ревматолога, врача-гематолога, других).

### ГЛАВА 3 ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АС

14. Медицинские вмешательства на АОК должны проводиться в организациях здравоохранения, которые имеют кардиохирургическое, рентгенэндоваскулярное отделение и возможности проведения междисциплинарного врачебного консилиума в составе врача-кардиолога, врача-кардиохирурга, врача-рентгено-эндоваскулярного хирурга, врача-анестезиолога-реаниматолога, других врачей-специалистов по медицинским показаниям.

15. Медицинские показания для хирургического лечения АС:

15.1. при умеренном АС: максимальная скорость кровотока >3,0 м/с, увеличение максимальной скорости кровотока на 0,3 м/с ежегодно; увеличение среднего градиента давления на 7 мм рт. ст. ежегодно; уменьшение площади отверстия АОК на 0,1 см<sup>2</sup> ежегодно;

15.2. при тяжелом бессимптомном АС:

у пациентов с тяжелым высокоградиентным АС и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ <50 %) без других причин;

у пациентов с тяжелым АС и демонстративными симптомами (пресинкопе/синкопе, приступ стенокардии/ишемические изменения на ЭКГ) при нагрузочном тесте;

у пациентов с тяжелым АС и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ <55 %) без других причин;

у пациентов с тяжелым АС и устойчивым падением систолического АД >20 мм рт. ст. при стресс-тесте с ФН;

у пациентов с ФВ ЛЖ >55 % и нормальными результатами стресс-теста с ФН, если риск процедуры низкий и имеется хотя бы один из следующих параметров: очень тяжелый АС (средний градиент >60 мм рт. ст. или V<sub>max</sub> >5м/с); тяжелая кальцификация АОК (по данным КТ ККИ) и прогрессирование V<sub>max</sub> >0,3м/с/год; значительно повышенный уровень НУП (>3х с поправкой на пол и возраст), подтвержденный при повторных измерениях и без других причин;

15.3. другие медицинские показания:

пациенты с тяжелым АС, нуждающиеся в аортокоронарном шунтировании или медицинском вмешательстве на восходящем отделе аорты или на других клапанах.

16. При выборе протеза АОК учитываются следующие факторы:

ожидаемая продолжительность жизни пациента;

образ жизни и социальная среда;

риск кровотечения;

риск тромбоза, связанный с антикоагулянтной терапией;

вероятность повторного хирургического или транскатетерного вмешательства;

информированные предпочтения пациента.

17. Механические протезы рекомендованы:

если нет медицинских противопоказаний к длительной терапии антагонистами витамина К (далее – АВК);

у лиц с высоким риском износа протеза клапана;

у лиц, уже получающих АВК по поводу протезирования других клапанов или по поводу других факторов риска тромбоза/эмболии;

у пациентов в возрасте <60 лет;

у пациентов с ожидаемой большой продолжительностью жизни, у которых в дальнейшем ожидается выполнение хирургического вмешательства на клапанах или ТИАК.

18. Биопротезы рекомендованы:

если адекватная антикоагуляция недостижима (низкая приверженность к лечению, недоступность), противопоказана из-за высокого риска кровотечений (ранее «большое» кровотечение, коморбидность, нежелание, проблемы с приверженностью, образ жизни, место проживания);

у пациентов с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, меньшей, чем срок службы биопротеза;

в случае повторного хирургического вмешательства из-за тромбоза клапана, несмотря на хороший антикоагулянтный контроль;

у пациентов с низкой вероятностью и низким операционным риском следующего хирургического вмешательства на клапанах;

у молодых женщин, планирующих беременность;

у пациентов в возрасте >65 лет.

19. Катетерная баллонная аортальная вальвулопластика (далее – КБАВ) может применяться в качестве «моста» к хирургическому лечению или ТИАК у гемодинамически нестабильных пациентов с тяжелым АС, нуждающихся в ургентной несердечной хирургии.

20. Выбор между хирургическим или интервенционным вмешательством на АОК должен базироваться на клинических, анатомических и процедуральных факторах, осуществляться междисциплинарным врачебным консилиумом с учетом соотношения риск/польза у каждого пациента. Проводится комплексная оценка риска перед хирургическим вмешательством на АОК согласно приложению 2.

21. Хирургические вмешательства на АОК рекомендованы у более молодых пациентов (<75 лет), имеющих низкий хирургический риск согласно комплексной оценке риска перед хирургическим вмешательством согласно приложению 2 или у операбельных (которые смогут перенести открытое хирургическое вмешательство) пациентов, у которых не может осуществляться трансфеморальный доступ для ТИАК.

22. При наличии риска хирургического вмешательства по данным шкалы Euroscore II  $\geq 20\%$  или  $\geq 10\%$  по данным шкалы STS/PROM рекомендовано проведение ТИАК.

23. Медицинские показания для ТИАК определяет мультидисциплинарный врачебный консилиум (врач-кардиолог, врач-рентгено-эндоваскулярный хирург, врач-кардиохирург, врач-анестезиолог-реаниматолог, врачи-специалисты по медицинским показаниям). Клинические, анатомические и «технические» факторы, влияющие на выбор метода лечения для конкретного пациента, приведены в приложении 3.

24. ТИАК рекомендована у пожилых пациентов ( $\geq 75$  лет), или у имеющих высокий риск (STS-PROM/EUROSCORE II  $> 8\%$ ), или у не подлежащих хирургическому лечению.

25. ТИАК рекомендуется пациентам с тяжелым АС и прогнозируемой продолжительностью жизни  $> 1$  года (с учетом сопутствующих заболеваний), которым, по оценке мультидисциплинарного врачебного консилиума, противопоказано протезирование АОК (далее – ПАК) и у которых можно ожидать улучшения качества жизни.

26. ТИАК рекомендуется пациентам высокого риска с тяжелым симптомным АС, у которых нет абсолютных медицинских противопоказаний к ПАК, но у которых ТИАК признана методом выбора с учетом индивидуального профиля риска.

27. Медицинские противопоказания для ТИАК:

27.1. абсолютные:

несоответствие размеров фиброзного кольца АОК типу применяемого протеза;

тромб в ЛЖ;

активный инфекционный эндокардит (далее – ИЭ);

повышенный риск обструкции коронарных артерий (короткая дистанция между фиброзным кольцом и устьями коронарных артерий, асимметричный кальциноз);  
выраженный атероматоз восходящей аорты с подвижными тромбами;  
повышенный риск эмболии;  
патологическая извитость или тяжелый стеноз бедренных, подвздошных артерий, брюшной аорты (для трансфemorального доступа);

27.2. относительные:

двустворчатый АОК или умеренный кальциноз клапана;  
ИБС, требующая хирургической реваскуляризации миокарда;  
нестабильная гемодинамика;  
ФВ ЛЖ <20 %;  
тяжелое заболевание легких;  
невозможность выделения верхушки сердца (для трансapикального доступа).

28. ПАК не показано у пациентов с тяжелой коморбидностью, если оно не способствует повышению выживаемости >1 года.

29. Лечение пациентов с АС в стационарных условиях проводит врач-специалист отделения, при необходимости – врач-кардиохирург, врач-гематолог (при невозможности достичь терапевтического значения МНО (2,0–2,5 в зависимости от протеза и сопутствующей патологии) в течение 14 суток, в случае назначения АВК (варфарин)).

30. Антикоагулянтная терапия проводится в зависимости от вида проведенного хирургического вмешательства, типа протеза, наличия сопутствующих факторов риска тромбоза и кровотечения.

31. Анти тромботическая терапия после имплантации биопротезов:

31.1. у пациентов, не имеющих исходных медицинских показаний к приему прямых пероральных антикоагулянтов (далее – ПОАК) или АВК, показан прием ацетилсалициловой кислоты (далее – АСК) в низкой (75–100 мг/день) дозе или АВК в течение первых 3 месяцев после хирургической имплантации аортального биопротеза;

31.2. при наличии других медицинских показаний к антикоагулянтной терапии ПОАК рекомендованы у пациентов до имплантации биопротеза АОК;

31.3. ПОАК вместо АВК показаны через 3 месяца после хирургической имплантации биопротеза при наличии постоянной фибрилляции предсердий (далее – ФП).

32. Анти тромботическое лечение после ТИАК:

32.1. пожизненная анти тромботическая монотерапия (АСК 75–125 мг в сутки или клопидогрел 75 мг в сутки) рекомендуется после ТИАК у пациентов без исходных медицинских показаний к антикоагулянтам;

32.2. ПОАК рекомендуются пожизненно для пациентов после ТИАК при наличии других медицинских показаний к антикоагулянтной терапии;

32.3. рутинное использование ПОАК после ТИАК не рекомендуется у пациентов без исходных медицинских показаний к приему антикоагулянтов.

33. При использовании механических протезов АОК показан прием АВК (варфарин) пожизненно с поддержанием целевого значения МНО в соответствии с тромбогенностью протеза согласно приложению 4.

34. Лечение АВК следует начинать в первый послеоперационный день (при отсутствии признаков активного кровотечения) в сочетании с терапевтическими дозами низкомолекулярных гепаринов (далее – НМГ) или нефракционированного гепарина (далее – НФГ) (под контролем АЧТВ – должно быть в 1,5–2,5 раза выше нормального) до достижения терапевтического значения МНО (выше 2,0) в соответствии со схемой насыщения варфарином согласно приложению 5.

35. После достижения стабильного терапевтического значения МНО (выше 2,0) в течение  $\geq 24$  ч переходную терапию можно прекратить (отмена НМГ или НФГ).

36. Медицинские противопоказания к антикоагулянтной терапии:

продолжающееся кровотечение;  
тяжелый геморрагический диатез;  
тромбоцитопения (тромбоциты <50 000/мкл);

острый период нарушений мозгового кровообращения;  
хирургическое вмешательство, тяжелая травма с оценкой риска послеоперационного кровотечения;

гепарининдуцированная тромбоцитопения в анамнезе.

37. Лечение передозировки АВК и кровотечения:

37.1. в случае тяжелого и (или) опасного для жизни кровотечения, а также у пациентов, нуждающихся в срочном хирургическом вмешательстве, следует прекратить прием АВК и ввести 10 мг витамина К путем медленной внутривенной (далее – в/в) инфузии и при необходимости повторять каждые 12 ч;

37.2. до тех пор, пока состояние гипокоагуляции не будет устранено, показано введение концентрата протромбинового комплекса (далее – ПКК) и (или) терапия свежезамороженной плазмой (далее – СЗП); лечение следует начинать в соответствии с массой тела и значением МНО (СЗП – в/в 10–15 мл/кг веса пациента, ПКК – при МНО 2,0–3,9–25 МЕ/кг, при МНО 4,0–5,9–35 МЕ/кг, при МНО  $\geq$  6–50 МЕ/кг). Эффективность следует контролировать путем повторной проверки МНО через 30 мин и каждые 4–6 ч до нормализации (МНО около 2,0–2,5);

37.3. оптимальное время для возобновления антикоагулянтной терапии определяется индивидуально в зависимости от локализации кровотечения и мер хирургического вмешательства, направленных на остановку кровотечения и (или) лечение основной причины;

37.4. при отсутствии кровотечения рутинное применение ПКК и (или) СЗП не рекомендуется;

37.5. у бессимптомных пациентов с МНО 3,6–5,0 необходимо пропустить 1 прием АВК, уменьшить суточную дозу на 1/2–1/4 таблетки под контролем МНО;

37.6. у бессимптомных пациентов с МНО 5,0–9,0 необходимо пропустить 1–2 приема АВК под ежедневным контролем МНО. Рутинное назначение витамина К не показано. При необходимости хирургического вмешательства или в случае отсутствия снижения МНО рекомендовано назначение витамина К перорально (2,5–5,0 мг) однократно;

37.7. у бессимптомных пациентов с МНО  $>$ 9,0 – отменить прием АВК, назначить витамин К перорально (5–10 мг) ежедневно до снижения МНО до целевого значения;

37.8. у всех пациентов с механическими протезами клапанов прием АВК необходимо возобновить, как только МНО достигнет терапевтического диапазона.

38. Переход к антикоагулянтной терапии перед хирургическими вмешательствами:

38.1. рекомендовано временно отменить АВК перед плановыми хирургическими вмешательствами, хирургическое вмешательство рекомендовано проводить при МНО  $<$ 1,5;

38.2. переход от АВК на прием НМГ/НФГ (терапевтические дозы) рекомендован при необходимости отмены АВК у пациентов с любым из следующих состояний:

механический протез клапана;

ФП при наличии риска тромбоза по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$ 3 (для женщин) или  $\geq$ 2 (для мужчин);

острый случай тромбоэмболии в предыдущие 4 недели;

высокий риск эмболических осложнений;

38.3. для перехода рекомендованы терапевтические дозы НМГ или НФГ (под контролем АЧТВ – должно быть в 1,5–2,5 раза выше нормы);

38.4. у пациентов с механическими протезами клапанов рекомендовано возобновить их прием в 1-й день после хирургического вмешательства при отсутствии признаков кровотечения;

38.5. при переходе с ПОАК на парентеральные антикоагулянты (НМГ, НФГ) введение парентеральных антикоагулянтов следует начать в срок ожидаемого приема очередной дозы дабигатрана этексилата, или аписабана, или ривароксабана;

38.6. при переходе с парентерального введения антикоагулянтов на ПОАК первую дозу дабигатрана этексилата, или аписабана, или ривароксабана назначают при

прекращении инфузии НФГ, или за 2 ч до планируемого подкожного введения очередной дозы НМГ;

38.7. при переходе с АВК на ПОАК следует прекратить прием АВК и определить МНО. В случае если МНО  $< 2,0$ , следует принять первую дозу: дабигатрана этексилата, или аписабана, или ривароксабана (терапевтическая доза рассчитывается в зависимости от скорости клубочковой фильтрации);

38.8. при переходе с ПОАК на АВК необходимо применять ПОАК и АВК одновременно, пока не будет подобрана доза АВК (при целевом значении МНО 2–3). Определение МНО необходимо осуществлять как минимум через 24 ч после приема последней дозы ПОАК.

39. Пациенты с медицинскими показаниями к сопутствующей антитромбоцитарной терапии:

39.1. рекомендуется назначение низких доз (75–100 мг) АСК пациентам с механическим клапаном и сопутствующим атеросклерозом артерий;

39.2. после неосложненного чрескожного коронарного вмешательства (далее – ЧКВ) или острого коронарного синдрома (далее – ОКС) у пациентов, нуждающихся в длительном приеме антикоагулянтов, рекомендован ранний ( $\leq 1$  неделя) отказ от приема АСК и продолжение двойной терапии (АВК (варфарин – под контролем МНО) и клопидогрель (75 мг в сутки)) до 6 месяцев (после ЧКВ) или до 12 месяцев (после ОКС) независимо от типа использованного стента;

39.3. после неосложненного ЧКВ или ОКС у пациентов, которые нуждаются в приеме антикоагулянтов и антитромбоцитарной терапии, показан прием АСК (75–100 мг/сутки), клопидогреля (75 мг/сутки) и АВК (варфарин) более 1 недели, если риск тромбоза стента превышает риск кровотечений с общей длительностью  $\leq 1$  месяца;

39.4. у пациентов, получающих АВК по поводу механического протеза с высоким риском кровотечений ( $\geq 3$  баллов по шкале HAS-BLEED), при проведении двойной дезагрегантной терапии показан клопидогрель 75 мг/сутки до 12 месяцев;

39.5. у пациентов, нуждающихся в приеме АСК и (или) клопидогреля в добавление к АВК, следует придерживаться нижней границы рекомендованного уровня МНО при условии нахождения в целевом диапазоне  $> 65$ –70 % времени;

39.6. добавление низких доз АСК (75–100 мг/сутки) к АВК показано при развитии тромбоемболии, несмотря на достигнутое целевое МНО.

40. Медикаментозное лечение артериальной гипертензии у бессимптомных пациентов с АС или с умеренным АС проводится в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 июня 2017 г. № 59. Дозы лекарственных препаратов, влияющих на пред- и постнагрузку, должны подбираться медленно при тщательном контроле АД.

41. Медикаментозное лечение СН в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения заболеваний, осложненных сердечной недостаточностью, утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 июня 2017 г. № 59, проводится как этап подготовки к хирургическому вмешательству, а также длительно у лиц, имеющих медицинские противопоказания к хирургическому вмешательству (сопутствующие заболевания, злокачественные новообразования, другие), для уменьшения симптомов СН и облегчения состояния.

42. Для медицинской профилактики ИЭ перед проведением лечебных или диагностических, а также стоматологических вмешательств высокого риска рекомендуется профилактическое назначение антибиотиков у пациентов с механическими и биопротезами АОК, а также после ТИАК.

43. У пациентов с ревматическим АС для медицинской профилактики обострения ревматической лихорадки рекомендуется назначение антибиотиков пенициллинового ряда в течение 10 лет после последнего обострения ревматической лихорадки или до достижения 40 лет. Пожизненная медицинская профилактика показана пациентам с АС высокого риска (носительство стрептококка группы А).

44. После хирургического вмешательства рекомендуется проведение медицинской реабилитации в специализированном отделении реабилитации не менее 18 дней.

45. Всем пациентам с АС при наличии медицинских показаний для проведения внесердечных хирургических вмешательств (далее – ВСХВ) показана консультация врача-терапевта (по медицинским показаниям – врача-кардиолога, врача-кардиохирурга, врача-рентгено-эндоваскулярного хирурга, проведение междисциплинарного врачебного консилиума), ТТЭхоКГ, ЭКГ.

46. Перед плановыми ВСХВ по решению междисциплинарного врачебного консилиума может быть проведена ПАК или ТИАК. По экстренным медицинским показаниям может проводиться КБАВ.

47. Пациентов, получающих антикоагулянты, следует вести с учетом медицинских противопоказаний, указанных в пункте 36 настоящего клинического протокола. После ВСХВ необходим контроль АД, ЧСС и объема инфузии.

48. Лечение дисфункции протеза клапана и осложнений:

48.1. структурный износ клапана: исключить обратимые причины дисфункции (например, ИЭ, тромбоз), учитывать сроки развития дисфункции после хирургического вмешательства (в раннем послеоперационном периоде – обструкция биопротеза, протез-пациент несоответствие; в позднем послеоперационном периоде – тромбоз, разрастание паннуса) и локализацию нарушения (ИЭ или структурное повреждение клапана в случае центральной регургитации, ИЭ или анатомические/технические факторы – в случае параклапанной регургитации);

48.2. транскатетерная имплантация «клапан-в-клапане» является вариантом лечения дегенеративных изменений биопротезов у пациентов с повышенным хирургическим риском;

48.3. техника «Redo-TAVI» является безопасным и выполнимым вариантом, необходимо учитывать риск пациент-протезного несоответствия в клапанах малого диаметра и риск коронарной окклюзии, а также возможность доступа к коронарным артериям в будущем;

48.4. повторное хирургическое вмешательство рекомендуется у симптомных (с клиническими симптомами дисфункции протеза) пациентов со значительным увеличением транспротезного градиента (после исключения клапанного тромбоза) или выраженной регургитацией;

48.5. ТИАК «клапан-в-клапане» имплантация трансфemorальным доступом в аортальную позицию должна назначаться междисциплинарным врачебным консилиумом в зависимости от анатомических особенностей, особенностей протеза, а также у пациентов с высоким операционным риском;

48.6. повторное хирургическое вмешательство должно рассматриваться у бессимптомных (без клинических симптомов дисфункции протеза) пациентов со значительной дисфункцией протеза, если риск повторного хирургического вмешательства низкий. Выбор тактики проводится индивидуально междисциплинарным врачебным консилиумом.

49. Тромбоз клапана: обструктивный тромбоз клапана следует немедленно заподозрить у любого пациента с любым типом протеза клапана, у которого недавно появились одышка или симптомы эмболии.

Диагноз тромбоза клапана должен быть подтвержден с помощью ТТЭхоКГ и ЧПЭхоКГ, рентгеноскопии ОГК или КТ.

Тромбоз чаще встречается при механических протезах клапана. Тромб на биопротезе может проявляться как утолщение створок с относительно нормальным движением створок или со сниженным движением створок, но нормальным градиентом, или клинический тромбоз клапана с повышенным градиентом. Дифференциальная диагностика между тромбом и паннусом проводится с помощью КТ.

Срочная или экстренная замена клапана рекомендуется при обструктивном тромбозе механического клапана у пациентов в критическом состоянии без медицинских противопоказаний к хирургическому вмешательству.

Лечение необструктивного тромбоза механического клапана проводится с учетом тромбоемболических осложнений и размера тромба. Хирургическое вмешательство показано при большом (>10 мм) необструктивном тромбе протеза клапана, который осложняется эмболией или сохраняется, несмотря на оптимальную антикоагулянтную терапию.

Тромболизис (с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена 10 мг болюс + 90 мг за 90 мин) с НФГ (в/в титрование под контролем АЧТВ – должно быть в 1,5–2,5 раза выше нормы) или стрептокиназой (1 500 000 ЕД за 60 мин без НФГ) проводится, если хирургическое вмешательство недоступно или имеет очень высокий риск. У пациентов, принимающих варфарин, целесообразно проводить тромболизис при МНО < 2,0.

Антикоагулянтная терапия с использованием АВК (необходимо достижение целевого МНО) или НФГ (в/в титрование под контролем АЧТВ) рекомендуется при тромбозе биопротеза клапана, прежде чем рассматривать возможность повторного кардиохирургического вмешательства. Антикоагулянты (АВК, НФГ) показаны у пациентов с утолщением створки и редуцированной створкой при движении, приводящем к повышенным градиентам, по крайней мере, до разрешения. Поскольку тромбоз биопротезов связан с рецидивом и ранней дегенерацией протезов, после подтвержденного эпизода, антикоагулянтная терапия (применение АВК) проводится бессрочно с учетом повышенного риска кровотечения.

50. Лечение беременных пациенток с АС осуществляется в соответствии с клиническим протоколом «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19 февраля 2018 г. № 17.

Решение о лечении порока АОК до и во время беременности должно приниматься междисциплинарным врачебным консилиумом с участием врача-кардиолога, врача-кардиохирурга, врача-акушера-гинеколога, врача-неонатолога и врача-анестезиолога-реаниматолога.

Следует воздержаться от беременности (используя контрацепцию) всем пациенткам с тяжелым симптомным АС, бессимптомным АС с нарушением функции ЛЖ (ФВ ЛЖ <50 %) или положительным/сомнительным результатом стресс-теста с ФН. Таким пациенткам рекомендовано проведение хирургического или интервенционного вмешательства на АОК до наступления беременности.

Пациенткам с синдромом Марфана и диаметром аорты >45 мм беременность не рекомендована до проведения пластики аорты из-за высокого риска расслоения аорты. При диаметре аорты от 40 до 45 мм решение принимается междисциплинарным врачебным консилиумом индивидуально в зависимости от темпов увеличения диаметра аорты и наследственного анамнеза.

При наличии двустворчатого АОК и диаметра аорты >50 мм или >27 мм<sup>2</sup>/площадь поверхности тела (далее – ППТ) рекомендуется консультирование по поводу беременности. Диаметр аорты >25 мм/м<sup>2</sup> ППТ при синдроме Тернера и у всех пациентов с синдромом Элерса-Данлоса является медицинским противопоказанием для беременности.

У пациенток с АС и симптомами, несмотря на проводимое медикаментозное лечение, показана КБАВ.

Хирургическое лечение беременных пациенток с применением искусственного кровообращения связано со смертностью плода в 15–56 % случаев и должно быть ограничено состояниями, которые угрожают жизни матери, если транскатетерное вмешательство невозможно или не помогло. Замена клапана должна рассматриваться после преждевременных родов путем кесарева сечения.

Кесарево сечение рекомендуется пациенткам с тяжелым АС с диаметром восходящей аорты >45 мм и (или) с тяжелой легочной гипертензией.

У пациенток, которым требуется прием АВК (варфарин в дозе <5 мг в сутки), рекомендовано продолжение его приема на протяжении всей беременности (в сроки

беременности, разрешенные врачом-акушером-гинекологом) и переход на НФГ перед родами. У пациенток, которым требуются более высокие дозы варфарина, рекомендован переход на НМГ в лечебных дозировках в течение первого триместра при строгом мониторинге анти-Ха (терапевтический диапазон 0,8–1,2 МЕ/мл).

Приложение 1

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) со стенозом аортального клапана при оказании медицинской помощи в стационарных условиях»

**Классификация тяжести АС по данным ТТЭхоКГ**

№ п/п	Параметр	Степень		
		Легкий	Умеренный	Тяжелый
1	Скорость кровотока, м/с	Менее 3,0	3,0–4,0	Более 4,0
2	Средний градиент, мм рт. ст.	Менее 25	25–40	Более 40
3	Площадь отверстия, см <sup>2</sup>	Более 1,5	1,0–1,5	Менее 1,0
4	Индекс площади отверстия, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>			Менее 0,6

Международные рекомендации по эхокардиографической оценке пациентов с АС базируются на измерении среднего градиента давления (наиболее надежный параметр), пиковой трансклапанной скорости ( $V_{max}$ ) и площади клапана. Хотя площадь клапана и является идеальным показателем для оценки тяжести, существуют многочисленные технические ограничения.

При принятии решения в несогласующихся случаях следует учитывать дополнительные параметры: функциональное состояние, ударный объем, доплеровский индекс скорости, степень кальцификации клапана, функция ЛЖ, наличие или отсутствие гипертрофии ЛЖ, условия кровотока и адекватность контроля АД.

Низкий кровоток условно определяется индексом ударного объема ( $SV_i$ ) –  $\leq 35$  мл/м<sup>2</sup>.

Гемодинамические варианты АС:

высокоградиентный АС – средний градиент  $\geq 40$  мм рт. ст., пиковая скорость  $\geq 4,0$  м/с, площадь клапана  $\leq 1$  см<sup>2</sup> или  $\leq 0,6$  см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>. Тяжелый АС можно предположить независимо от функции ЛЖ и условий кровотока;

низкопоточковый низкоградиентный АС со сниженной ФВ ЛЖ – средний градиент  $< 40$  мм рт. ст., площадь клапана  $\leq 1$  см<sup>2</sup>, ФВ ЛЖ  $< 50$  %,  $SV_i \leq 35$  мл/м<sup>2</sup>. Стресс-эхокардиография с низкими дозами добутамина рекомендуется для различения истинно тяжелого и псевдотяжелого АС (увеличение площади клапана до  $> 1,0$  см<sup>2</sup> при усилении кровотока) и выявления пациентов с отсутствием резерва кровотока (или сократительной способности). Однако полезность у пожилых пациентов оценивалась только в небольших регистрах;

низкопоточковый низкоградиентный АС с сохраненной ФВ ЛЖ – средний градиент  $< 40$  мм рт. ст., площадь клапана  $\leq 1$  см<sup>2</sup>, ФВ ЛЖ  $\geq 50$  %,  $SV_i < 35$  мл/м<sup>2</sup>. Обычно встречается у пожилых пациентов с артериальной гипертензией, малым размером ЛЖ и выраженной гипертрофией. Низкопоточковый низкоградиентный АС может быть результатом состояний, связанных с низким ударным объемом (например, умеренной/тяжелой митральной регургитацией, тяжелой трикуспидальной регургитацией, тяжелым митральным стенозом, большим дефектом межжелудочковой перегородки и тяжелой дисфункцией правого желудочка);

нормальный кровоток, низкоградиентный АС с сохраненной ФВ – средний градиент  $< 40$  мм рт. ст., площадь клапана  $\leq 1$  см<sup>2</sup>, ФВ ЛЖ  $\geq 50$  %,  $SV_i > 35$  мл/м<sup>2</sup>). У таких пациентов обычно имеется только умеренный АС.

Оценка степени кальцификации АОК по данным КТ дает важную дополнительную информацию. Пороговые значения ККИ (единицы Агатстона) для тяжелого АС:

мужчины >3000, женщины >1600 – высокая вероятность;

мужчины >2000, женщины >1200 – вероятно;

мужчины <1600, женщины <800 – маловероятно.

Приложение 2

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) со стенозом аортального клапана при оказании медицинской помощи в стационарных условиях»

**Комплексная оценка риска перед хирургическим вмешательством на АОК**

1. Для оценки прогнозируемого риска смертности (PROM) рекомендовано использование шкалы Общества торакальных хирургов (STS).

2. Для оценки прогнозируемого риска смертности рекомендована Европейская система оценки риска сердечно-сосудистых операций II (EuroSCORE II).

3. Хирургические шкалы имеют ограничения для практического использования у пациентов, подвергающихся транскатетерному вмешательству, поскольку они не включают основные факторы риска, такие как слабость, а также анатомические факторы, влияющие на процедуру, как хирургическую, так и транскатетерную («фарфоровая аорта», предыдущее облучение грудной клетки, митральная кольцевая кальцификация).

4. Некардиоваскулярные и кардиоваскулярные факторы, связанные с ТИАК, представлены в 2 моделях оценки риска PARTNER и FRANCE (таблица 1).

5. Индекс независимости в повседневной активности Katz приведен в таблице 2, оценка «хрупкости» пожилых пациентов при отборе для коррекции АОК – в таблице 3, интерпретация результатов EFT Score – в таблице 4, сопутствующие соматические заболевания и факторы, предсказывающие худшие исходы после ТИАК, – в таблице 5.

Таблица 1

**Модели оценки риска PARTNER и FRANCE**

№ п/п	Шкала риска PARTNER	Шкала риска FRANCE 2
1	Некардиоваскулярные факторы	
1.1		Возраст $\geq 90$ лет
1.2		Индекс массы тела $< 30$ кг/м <sup>2</sup>
1.3	Высокий креатинин	Диализ
1.4	Кислородзависимые хронические болезни легких	Дыхательная недостаточность
1.5	Низкий статус согласно Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE)	
1.6		Нетрансфеморальный доступ
2	Кардиоваскулярные факторы	
2.1	Тяжелая аритмия (ФП)	Тяжелая СН (функциональный класс IV по классификации NYHA)
2.2	Низкий средний трансортальный градиент	Клинический гемодинамический статус $\geq 2$ отека легких/год
2.3	Низкая дистанция при тесте с 6-минутной ходьбой	Легочная гипертензия
3	Запредельно высокий риск	
3.1	$> 50$ % смертность или низкое улучшение качества жизни через 6 мес.	$> 15$ % 30-дневная летальность

Таблица 2

**Индекс независимости в повседневной активности Katz**

№ п/п	Действие	Оценка		
		Балл (0 или 1)	1 балл	0 баллов
1	Умывание		Полностью обслуживает себя или нужна частичная помощь при мытье спины или области гениталий	Нуждается в помощи при входе/выходе из ванны или душа и во время мытья более одной части тела
2	Одевание		Может одеться полностью. Иногда нужна помощь при завязывании обуви	Полностью нуждается в помощи при одевании
3	Туалет		Ходит в туалет, обеспечивает очистку области гениталий, одевается/раздевается без помощи	Полностью нуждается в помощи
4	Мобилизация		Встает с кровати и стула самостоятельно. Может потребоваться помощь для поднятия тяжестей	Нуждается в помощи для того, чтобы встать со стула/кровати
5	Недержание мочи		Может контролировать себя во время мочеиспускания и дефекации	Частичное или полное недержание мочи и (или) содержимого кишечника
6	Еда		Получает пищу из тарелки без помощи. Может нуждаться в помощи при приготовлении еды	Требуется полная или частичная помощь или парентеральное питание

Таблица 3

**Оценка «хрупкости» пожилых пациентов при отборе для коррекции АОК (EFT Score)**

№ п/п	Признак по EFT Score	Балл
1	5 раз подняться со стула <15с	0
2	5 раз подняться со стула ≥15с	1
3	Отсутствие возможности выполнить 5 подъемов со стула без прерывания процесса	2
4	Нет когнитивных расстройств	0
5	Когнитивные нарушения	1
6	Гемоглобин ≥13,0 г/дл (м) Гемоглобин ≥12 г/дл (ж)	0
7	Гемоглобин <13,0 г/дл (м) Гемоглобин <12,0 г/дл (ж)	1
8	Альбумин плазмы ≥3,5 г/дл	0
9	Альбумин плазмы <3,5 г/дл	1
10	Всего	

Таблица 4

**Интерпретация результатов EFT Score**

№ п/п	Балл по EFT Score	Интерпретация	
		Смертность в течение 1 года	
		ТИАК	Хирургическое лечение
1	0–1	6 %	3 %
2	2	15 %	7 %
3	3	28 %	16 %
4	4	30 %	38 %
5	5	65 %	50 %

**Сопутствующие соматические заболевания и факторы,  
предсказывающие худшие исходы после ТИАК**

№ п/п	Коморбидность	Факторы
1	Хронические болезни легких	Тест с 6-минутной ходьбой <150 м Кислородзависимость
2	Тяжелая хроническая болезнь почек	ФП Диализ
3	Хрупкость	>2 показателей хрупкости (Katz + мобильность)
4	Сердечно-сосудистые заболевания	ФВ ЛЖ <30 % Прекапиллярная или комбинированная легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии >25 мм рт. ст.) Низкий трансортальный градиент Низкий резерв сократимости Низкий выброс (<35 мл/мин) Тяжелая первичная митральная регургитация

**Приложение 3**

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) со стенозом аортального клапана при оказании медицинской помощи в стационарных условиях»

**Клинические, анатомические и «технические» факторы, влияющие на выбор метода лечения для конкретного пациента**

№ п/п	Характеристики	Предпочтительно	
		ТИАК	Хирургическое лечение
1	Клинические характеристики		
1.1	Низкий хирургический риск	–	+
1.2	Более высокий хирургический риск	+	–
1.3	Возраст <75 лет	–	+
1.4	Возраст ≥75 лет	+	–
1.5	Предыдущие хирургические вмешательства на сердце (особенно интактные коронарные шунты с риском повреждения во время повторной стернотомии)	+	–
1.6	Тяжелая СН	+	–
1.7	Активный или подозреваемый эндокардит	–	+
2	Анатомические и процедурные факторы		
2.1	Выполнение ТИАК через трансфеморальный доступ	+	–
2.2	Трансфеморальный доступ затруднителен или невозможен, а SAVR возможна. Трансфеморальный доступ затруднен или невозможен, а хирургическое лечение нецелесообразно	– +	+ –
2.3	Последствия облучения грудной клетки	+	–
2.4	«Фарфоровая» аорта	+	–
2.5	Высокая вероятность серьезного несоответствия пациента протезу (AVA < 0,65 см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup> BSA)	+	–
2.6	Тяжелая деформация грудной клетки или сколиоз	+	–
2.7	Кольцевые размеры аорты не подходят для доступных устройств ТИАК	–	+
2.8	Двустворчатый АОК	–	+
2.9	Морфология клапана неблагоприятна для ТИАК (например, высокий риск коронарной обструкции из-за низкого расположения устья коронарных артерий или тяжелой кальцификации створки/ выходного тракта ЛЖ)	–	+
2.10	Тромб в аорте или ЛЖ	–	+

3	Сопутствующие заболевания сердца, требующие хирургического вмешательства		
3.1	Значительная многососудистая ИБС, требующая хирургической реваскуляризации	–	+
3.2	Тяжелое первичное заболевание митрального клапана	–	+
3.3	Тяжелое заболевание трикуспидального клапана	–	+
3.4	Значительная дилатация/аневризма корня аорты и (или) восходящего отдела аорты	–	+
3.5	Гипертрофия перегородки, требующая микэтомии	–	+

#### Приложение 4

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) со стенозом аортального клапана при оказании медицинской помощи в стационарных условиях»

### Целевое значение МНО для механических протезов клапанов

№ п/п	Тромбогенность протеза	Факторы риска, связанные с пациентом*	
		Нет	≥1 фактор риска
1	Низкая**	2,5	3,0
2	Средняя***	3,0	3,5
3	Высокая****	3,5	4,0

\* Замена митрального или трехстворчатого клапана; предшествующая тромбоэмболия; ФП; митральный стеноз любой степени; ФВ ЛЖ <35 %.

\*\* Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, Sorin Bicarbon.

\*\*\* Другие двустворчатые клапаны.

\*\*\*\* Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (шаровой сепаратор), Bjork-Shiley и другие клапаны с наклонным диском.

Рекомендуется придерживаться средних значений целевого диапазона МНО. Высокий разброс значений МНО у пациента является сильным независимым предиктором развития осложнений лечения и уменьшения выживаемости после замены сердечного клапана.

#### Приложение 5

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) со стенозом аортального клапана при оказании медицинской помощи в стационарных условиях»

### Схема насыщения варфарином у пациентов с механическим протезом АОК

№ п/п	День	Доза	
1	1–2-й день	5 мг однократно вечером*	
2	3-й день	Определить МНО:	
2.1		МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 таблетки
2.2		МНО 1,5–2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 таблетки
2.3		МНО 2,0–3,0	Оставить суточную дозу без изменений
2.4		МНО 3,0–4,0	Уменьшить суточную дозу на 1/4 таб.
2.5		МНО >4,0	Пропустить 1 прием варфарина. Далее уменьшить суточную дозу на 1/2 таб.

3	5-й день	Определить МНО. Использовать алгоритм 3-го дня. При получении результата МНО в целевом диапазоне дважды доза варфарина считается подобранной
---	----------	---

\* Стартовая доза варфарина должна быть уменьшена в следующих случаях:  
возраст пациента >70 лет;  
хроническая почечная недостаточность;  
снижение уровня белка в плазме крови;  
масса тела пациента <60 кг;  
явления печеночной недостаточности;  
совместном приеме амиодарона.