**Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания**

**Отчет консенсуса (Мадрид, 18–19 февраля 2019 года)**

1. **Введение**

В связи с протекающими процессами старения населения, рафинированным питанием и малоподвижным образом жизни во всем мире растет распространенность неинфекционных заболеваний (НИЗ). Ежегодно от НИЗ умирает 41 миллион человек, что составляет 71% всех случаев смерти в мире [1\*]. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (2011 г.) в Соединенных Штатах Америки около 80% населения старше 65 лет имеют одно или несколько НИЗ, 77% страдают как минимум двумя НИЗ, что создает значительное бремя болезней как для людей, так и для экономики здравоохранения.

По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (2013 г.) коморбидность двух или более НИЗ представляет серьезную проблему для экономики Соединенных Штатов, составляя две трети всех затрат на здравоохранение. При этом согласно данным Комитета Сената США по здравоохранению (2011 г.) расходы здравоохранения на профилактику заболеваний в США составляют менее 1%.

Наибольшее бремя НИЗ в мире возникает по причине сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), на долю которых приходится 17,9 миллионов случаев смерти, что составляет треть общей смертности. ССЗ составляют 45% смертности, вызванной НИЗ [2\*]. В Европе ССЗ являются причиной 3,9 миллиона смертей (45% смертей). Несмотря на снижение уровня смертности по причине ССЗ, за последние 25 лет количество смертей от ССЗ увеличилось из-за процесса старения населения [3\*].

Причинами более чем 95% смертей, связанных с ССЗ, являются ишемическая болезнь сердца, инсульт, гипертония, приводящая к сердечной недостаточности, ревматическая болезнь сердца, кардиомиопатия и фибрилляция предсердий [4\*]. В данном отчете термин «сердечно-сосудистые заболевания» используется как общий термин для обозначения атеросклеротических заболеваний, в основном ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний и заболеваний периферических сосудов.

Ряд хронических инфекционных, воспалительных заболеваний и заболеваний иммунной системы, включая такие заболевания, как ревматоидный артрит, псориаз, системная красная волчанка и пародонтит, значительно повышают риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых катастроф [4\*], что согласуется с тезисом о причинно-следственной связи хронического повышения уровня системной воспалительной нагрузки и развития CCЗ и их осложнений. Несмотря на существующие данные о более чем 50 полиморфизмов генов, играющих роль в модуляции атерогенеза [5\*], основными факторами риска развития ССЗ остаются неправильный образ жизни, курение табака, дислипидемия, гипертония и изменения метаболизма глюкозы. Диеты с высоким содержанием насыщенных жиров, соли и рафинированного сахара способствуют ожирению и сахарному диабету 2 типа, являющимися основными факторами риска развития инфаркта миокарда [6\*]. Эти же факторы риска составляют более 90% бремени инсульта [7\*].

Все перечисленные выше факторы риска могут быть скорректированы путем изменения образа жизни, включающим снижение потребления соли, насыщенных жиров и рафинированных углеводов, а также регулярную физической нагрузку, увеличение потребления антиоксидантных микронутриентов и умеренное потребление алкоголя [6\*].

Пародонтит является шестым по распространенности заболеванием среди населения [8\*], а тяжелая форма встречается у 11,2% населения мира.

По данным отчета о глобальном бремени болезней, травм и факторов риска, с 1990 по 2017 год заболевания полости рта, в основном пародонтит и кариес, составили наибольшее количество лет, потерянных в результате болезни, в стандартизованных по возрасту показателях распространенности 354 заболеваний и травм в 195 странах [9\*].

В настоящее время достаточно доказательств независимой связи пародонтита тяжелой степени тяжести с такими неинфекционными заболеваниями как диабет [10\*], сердечно-сосудистые заболевания [11\*], хроническая обструктивная болезнь легких [12\*] и хроническая болезнь почек [13\*], а также смертности от всех причин, особенно от ССЗ [14\*].

Предполагаемые механизмы патогенеза включают бактериемию и связанные с ней системные воспалительные реакции, в том числе повышение уровня С-реактивного белка и окислительный стресс [15\*]. В популяциях с мультиморбидностью, например хронической болезнью почек с сопутствующими диабетом и пародонтитом, пародонтит связан со значительным снижением выживаемости от всех причин [16\*]. Таким образом, пародонтит может быть модифицируемым нетрадиционным фактором риска развития CCЗ.

В 2012 году Европейская федерация пародонтологии (EFP) и Американская академия пародонтологии провели совместный симпозиум по обзору литературы, посвященной пародонтиту и системным заболеваниям, включая сердечно-сосудистые заболевания.

Участники симпозиума пришли к выводу о существовании убедительных эпидемиологических доказательств того, что пародонтит увеличивает риск развития атеросклеротических ССЗ в будущем. Также, биологически, перемещающаяся микробиота полости рта способна прямо или косвенно вызывать системное воспаление, влияющее на развитие атеротромбогенеза, который в свою очередь является патогенетической причиной развития инфаркта и ишемического инсульта.

Настоящий симпозиум был совместно организован EFP и Всемирной Кардиологической Федерацией с участием мировых экспертов как в области пародонтологии, так и в области кардиологии. Фокус внимания был сосредоточен на анализе эпидемиологических связей [17\*], механизмов связи пародонтита с ССЗ [18\*], результатов интервенционных исследований [19\*] и потенциальных рисков и осложнениях лечения заболеваний пародонта у пациентов, проходящих антитромботическую (антиагрегантную и антикоагулянтную) терапию.

Кроме того, доказательная база симпозиума 2012 была дополнена новыми, ранее не включенными разделами.

Также были разработаны рекомендации для кардиологов, терапевтов, интернов, стоматологов и пациентов.

**2. Эпидемиологические доказательства ассоциации между пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями**

***2.1 Имеется ли более высокая распространенность субклинических ССЗ у пациентов с пародонтитом?***

По данным эпидемиологического исследования потоко-опосредованная вазодилатация сосудов, артериальная жесткость, значительное увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, а также повышенные показатели атеросклероза свидетельствуют о выраженной эндотелиальной дисфункции у пациентов с пародонтитом. Существует одно визуализирующее исследование, ATHEROREMO-IVUS, которое связывает высокие уровни антител к патогенам пародонта и более низкую степень позитивного ремоделирования атероматозных бляшек [20\*].

***2.2. Характерна ли более высокая распространенность ишемической болезни сердца, повышенный риск инфаркта миокарда и других коронарных катастроф у людей с пародонтитом?***

Эпидемиологические исследования убедительно свидетельствуют о положительной связи между пародонтитом и ишемической болезнью сердца. Согласно обновленному систематическому обзору [21\*] за последние пять лет 6 эпидемиологических исследований указывали на повышенный риск впервые развившегося инфаркта миокарда у пациентов с клинически диагностированным пародонтитом или с более тяжелой степенью пародонтита по сравнению с пациентами без пародонтита или более легкой степенью пародонтита.

***2.3 Характерны ли более высокая распространенность цереброваскулярных заболеваний и повышенный риск инсульта с пародонтитом?***

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о положительной связи между пародонтитом и цереброваскулярными заболеваниями. Согласно обновленному Систематическому обзору [21\*] в трех ретроспективных исследованиях риск впервые развившегося цереброваскулярного заболевания у пациентов с клинически диагностированным пародонтитом или более тяжелой формой этого заболевания по сравнению с пациентами без пародонтита или более легкой формой пародонтита был повышен. Более того, недавний анализ данных исследования ARIC продемонстрировал связь между степенью пародонтита и развитием острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. Пациенты этой когорты в два раза больше подвержены риску кардиоэмболического и тромботического инсульта по сравнению с пациентами со здоровым пародонтом [22\*].

В двух когортных исследованиях сообщается о связи между пародонтитом и более высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний [21\*].

***2.4 Имеется ли более высокая распространенность и частота заболеваний периферических артерий у пациентов с пародонтитом?***

Имеются доказательства, что у пациентов с пародонтитом более часто встречаются заболевания периферических артерий по сравнению с пациентами без пародонтита [23\*]. По данным двух крупных популяционных исследований, проведенных в США (NHANES 1999–2002) и Южной Корее (KoGES-CAVAS), была обнаружена положительная связь между степенью потери клинического прикрепления, выраженностью рентгенологических признаков деструкции костной ткани при пародонтите и заболеваниями периферических артерий. Одно проспективное когортное исследование, проведенное среди ветеранов-мужчин в США, показало положительную связь между пародонтитом и частотой возникновения заболеваний периферических артерий в течение периода динамического наблюдения 25–30 лет [24\*]. Исследования, в которых оценивалась бы связь между пародонтитом и частотой возникновения неблагоприятных исходов/побочных явлений со стороны сосудов конечностей, отсутствуют.

***2.5. Существует ли для людей с пародонтитом более высокий риск сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий?***

Несколько исследований подтверждают положительную связь между пародонтитом и сердечной недостаточностью.

По данным крупного азиатского исследования с использованием Тайваньской Национальной Исследовательской Базы Данных Медицинского Страхования у пациентов с заболеваниями пародонта фиксируется значительно более высокая частота фибрилляций предсердий [25\*].

***2.6 Доказано ли для людей с ССЗ в анамнезе повышенная частота возникновения или прогрессирования пародонтита?***

В настоящее время имеется ограниченное количество научных доказательств того, что диагностированные сердечно-сосудистые заболевания являются фактором риска возникновения или прогрессирования пародонтита.

***2.7 Имеют ли люди с пародонтитом и ССЗ заболеваниями в анамнезе повышенный риск сердечно-сосудистой катастрофы?***

По данным двух крупных исследований у пациентов с пародонтитом значительной связи с рецидивами сердечно-сосудистых событий не выявлено [26\*]. Однако согласно результатам небольшого исследования с участием 100 человек у пациентов с пародонтитом выявлена значительная связь с рецидивами нарушения мозгового кровообращения [28\*].

**3. Механизмы, объясняющие эпидемиологические связи между пародонтитом и ССЗ**

***3.1 Имеются ли доказательства более высокой частоты бактериемии после вмешательства в полости рта у пациентов с пародонтитом по сравнению с пациентами без пародонтита?***

Учитывая методологические ограничения некоторых опубликованных исследований, общая картина подтверждает факт возникновения бактериемии в результате такой повседневной деятельности, как чистка зубов щеткой, нитью, жевание или откусывание яблока, а также в результате пероральных вмешательств, таких как зондирование тканей пародонта, удаление зубного налета, полировка зубов, удаление зубов. В систематическом обзоре сообщалось о том, что риск бактериемии во многом связан с состоянием пародонта и повышен при воспалении тканей десны [29\*]. Недавнее рандомизированное клиническое исследование показало, что несмотря на то, что лечение заболеваний пародонта, включающее удаление зубного камня и сглаживание поверхности корня, вызывает бактериемию как у пациентов с гингивитом, так и у пациентов с пародонтитом, степень и частота бактериемии у пациентов с пародонтитом была выше [30\*]. Бактериемия чаще носит хронический характер.

***3.2 Имеется ли присутствие бактерий полости рта в тканях атеромы?***

В атеротромботических тканях были найдены следы ДНК, РНК и антигенов бактерий полости рта, в основном пародонтопатогенов. Исследования сопоставляли наличие следов бактерий полости рта в атеротромботических тканях с другими источниками образцов (поддесневой налет, сыворотка и т. д.), взятых/полученных у тех же пациентов. Выявлено, что у пациентов с пародонтитом существует более высокая вероятность положительной корреляции [31,32\*].

При культивировании образцов атеромы два исследования продемонстрировали жизнеспособность P.gingivalis и A.actinomycetemcomitans в атеротромботической ткани [33,34\*].

***3.3 Имеются ли доказательства влияния пародонтопатогенов, их факторов вирулентности на патофизиологию атеросклероза?***

Для доказательства того, что пародонтальные патогены могут способствовать образованию атеромы, были использованы различные модели животных. Было показано, что у мышей *P.gingivalis* ускоряет развитие атеросклероза, у кроликов вызывает появление жировых полос в аорте, у свиней с нормохолестеринемией после бактериемии вызывает поражение аорты и коронарных сосудов [35\*]. При заражении мышей ApoEnull с гиперлипидемией *P.Gingivalis* и полимикробной инфекцией (P.gingivalis, Treponema denticola, Tannerella forsythia и Fusobacterium nucleatum), последняя индуцирует толл-подобный рецептор аорты и передачу сигналов воспаления с усиленной реакцией окислительного стресса, генерируемой внутри эндотелиальных клеток аорты [35,36\*].

Также исследования in vivo и in vitro демонстрируют, что определенные бактериальные штаммы, экспрессирующие гемагглютинин А *P.gingivalis*, обладают повышенной способностью прикрепляться и проникать в эндотелиальные клетки коронарных артерий человека, и что фимбрии P.gingivalis способствуют проникновению патогена в клетки и стимулируют атеротромботические поражения в экспериментальных моделях [37-39\*].

***3.4 Имеются ли доказательства повышенной продукции и/или уровней медиаторов воспаления, связанных с патофизиологией атеросклероза, у пациентов с пародонтитом?***

Имеются данные о значительно более высоких уровнях С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с пародонтитом и у пациентов с ССЗ и пародонтитом по сравнению со здоровыми людьми или имеющими одно из перечисленных заболеваний. Также у пациентов с пародонтитом отмечаются повышенный уровень интерлейкина ИЛ-6 и пониженный уровень ИЛ-4 и ИЛ-18 в сыворотке крови.

Наряду с улучшением суррогатных показателей здоровья сердечно-сосудистой системы эффект лечения заболеваний пародонта связан со значительным снижением уровня СРБ, ИЛ-6, амилоида А и альфа-1 антихимотрипсина в сыворотке крови [40-42\*].

При пародонтите наблюдается постоянно повышенный иммунный ответ. При стимуляции пародонтальными патогенами периферические нейтрофилы пациентов с пародонтитом кроме IL-6 выделяют избыток IL-1β, IL-8 и фактор некроза опухоли TNF-α. Лечение заболеваний пародонта лишь частично снижает гиперреактивность цитокинов [43\*].

***3.5 Имеются ли доказательства того, что у пациентов с пародонтитом наблюдается повышение уровня тромботических факторов, который также связан с патофизиологией атеротромбоза?***

У пациентов с пародонтитом, а также у пациентов с пародонтитом и ССЗ отмечаются более высокие уровни фибриногена при сравнении с пациентами без пародонтита или пациентами, имеющими одно из перечисленных заболеваний [44\*]. Также у пациентов с пародонтитом значительно более высокие уровни маркеров активации тромбоцитов [45\*]. Данные о том, что у пациентов с пародонтитом значительно более высокие уровни ингибитора активатора плазминогена, противоречивы [46\*].

Лечение пародонтита приводит к значительному снижению уровня фибриногена и маркеров активации тромбоцитов [45,47\*].

***3.6. Имеются ли доказательства того, что пациенты с пародонтитом демонстрируют повышенные уровни сывороточных антител, которые перекрестно реагируют с антигенами в сердечно-сосудистых тканях?***

Имеются данные о том, что белки теплового шока пародонтопатогенов Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Aggregatibacter actinomycetemcomitans и Fusobacterium nucleatum генерируют антитела, которые могут перекрестно реагировать с белками теплового шока человека и активировать продукцию цитокинов, а также активировать моноциты и эндотелиальные клетки.

Также имеются данные, что пародонтопатогены могут вырабатывать антитела, перекрестно реагирующие с кардиолипином. После проведения пародонтологического лечения антикардиолипиновые антитела у пациентов с пародонтитом отсутствуют [46\*].

В трех из четырех популяционных исследований (исследование Parogenе, NHANES III, DANHES) у пациентов с пародонтитом и ССЗ (острый коронарный синдром, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и др.) отмечался повышенный уровень IgG к P.gingivalis. В исследовании ATHEROREMO-IVUS не удалось продемонстрировать связь между уровнями IgG и IgA в сыворотке крови к P.gingivalis, A.actinomycetemcomitans, T.forsythia и P.intermedia и основными неблагоприятными сердечными событиями [20\*].

***3.7. Имеются ли данные о проявлениях дислипидемии у пациентов с пародонтитом?***

Систематические обзоры свидетельствуют о том, что уровни общего холестерина в сыворотке крови, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), окисленных ЛПНП и фосфолипазы А2 повышаются при пародонтите. Уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у пациентов с пародонтитом снижены по сравнению с контрольной группой [46\*]. Эти показатели изменяются в сторону улучшения после пародонтальной терапии [49\*].

По данным систематических обзоров при пародонтите в сыворотке крови повышаются уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), окисленных ЛПНП и фосфолипазы А2. По сравнению с контрольной группой уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у пациентов с пародонтитом снижены [46\*].

После проведения пародонтологического лечения показатели улучшаются [49\*].

***3.8 Имеются ли доказательства гиперчувствительности нейтрофилов периферической крови к активным формам кислорода и продукции протеаз у пациентов с пародонтитом?***

Существуют убедительные доказательства того, что у пациентов с пародонтитом нейтрофилы периферической крови продуцируют более высокие уровни общих и внеклеточных активных форм кислорода, чем у пациентов без пародонтита [43,50\*]. После проведения пародонтологического лечения стимулированная пародонтопатогенами гиперреактивность снижается, но при этом сохраняется общая гиперреактивность нейтрофилов [50\*]. Данные по экспрессии генов в нейтрофилах периферической крови подтверждают функциональные данные [51\*].

Повышенная реактивность активных форм кислорода у пациентов с пародонтитом выражается в снижении уровня антиоксидантов в десневой борозде и сыворотке крови [52\*]. Эти данные подтверждаются исследованием образцов после эндартерэктомии, демонстрирующим доказательства активации систем, генерирующих активные формы кислорода в нейтрофилах, в частности, присутствие миелопероксидазы, внеклеточной ДНК и комплексов ДНК-миелопероксидаза [53\*].

***3.9 Существуют ли общие генетические факторы риска между пародонтитом и ССЗ?***

*Плейотропия – множественное действие гена, выражающееся в способности одного гена влиять на множество фенотипических признаков.*

Генетический локус CDKN2B-AS1 (хромосома 9, p21.3), обладающий высокой плейотропностью и связанный с ишемической болезнью сердца, диабетом 2 типа, ишемическим инсультом и болезнью Альцгеймера, также неизменно связан с пародонтитом [54-57\*]. По-видимому, функция локуса выражается в регуляции экспрессии генов [58\*]. Интересно, что пилотное исследование выявило аллель в локусе CDKN2B-AS1, связанную со степенью повышения уровня С-реактивного белка при пародонтите [59\*].

Имеются данные о существовании еще трех локусов, связанных с пародонтитом и ССЗ: PLG (плазминоген), CAMTA1/VAMP3 (локус генетической предрасположенности к заболеваниям коронарных артерий) и VAMP8 [60-62\*].

**4. Доказательства исследований**

***4.1. Влияет ли лечение пародонтита на предотвращение или отсрочку развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний?***

4.1.1 Первичная профилактика

По данным поперечного исследования в Шотландии, проведенного с 1995 по 2003 гг. с последующим наблюдением пациентов до декабря 2007 г., самая высокая частота атеросклеротических ССЗ наблюдалась у пациентов, проводивших процедуру чистки зубов менее одного раза в день по сравнению с теми, кто чистил зубы дважды в день [63\*]. Таким образом, индивидуальная гигиена полости рта может снизить частоту атеросклеротических ССЗ.

По данным ретроспективного национального популяционного исследования на Тайване с использованием Базы Данных Долгосрочного Медицинского Страхования с 2000 по 2015 г. у пациентов с пародонтитом, занимавшихся стоматологической профилактикой, риск острого инфаркта миокарда был значительно снижен по сравнению с пациентами, проходившими инвазивное лечение, включая кюретаж пародонтальных карманов, удаление зубного камня и сглаживание поверхности корня, лоскутные операции, удаление зубов [64\*]. Риск развития ишемического инсульта был снижен как в группе стоматологической профилактики, так и в группе инвазивного лечения.

Согласно результатам исследования «Риск атеросклероза в сообществах», включавшего 6736 участников, за которыми наблюдали в течение 15 лет, у пациентов, регулярно обращавшихся за стоматологической помощью, риск ишемического инсульта был ниже по сравнению с пациентами, получающими эпизодическую помощь [22\*].

Большое количество кариозных полостей, пародонтит и значительная потеря зубов связаны с повышенным риском основных сердечно-сосудистых событий в будущем, включая острый инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, инсульт и смерть от ССЗ [65\*].

По данным всех включенных в анализ исследований успешное лечение пародонтита могло снизить частоту атеросклеротических ССЗ [64,65,69\*].

Добавление одного эпизода чистки зубов в день уменьшало частоту атеросклеротических ССЗ, а регулярная профессиональная гигиена полости рта еще больше снизила риск возникновения ССЗ.

Таким образом, успешное лечение заболеваний пародонта может независимо влиять на прогрессирование атеросклеротических ССЗ.

4.1.2 Вторичная профилактика

Существует только одно пилотное многоцентровое исследование по вторичной профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (PAVE (Couper et al., 2008; Offenbacher et al., 2009), в котором не сообщается о наличии статистически значимой разницы в частоте сердечно-сосудистых заболеваний между пациентами, прошедшими лечение заболеваний пародонта, и пациентами, получавшими помощь на уровне сообщества. Некоторые методологические ограничения, выявленные в исследовании, ограничивают применимость/полезность таких доказательств для информирования исследовательских и медицинских объединений.

В единственном пилотном исследовании вторичной профилактики атеросклеротических ССЗ статистически значимой разницы в частоте возникновения ССЗ у пациентов, прошедших обучение индивидуальной гигиене полости рта и направленных на лечение заболеваний пародонта по месту жительства, а также пациентов, проходивших лечение заболеваний пародонта в рамках протокола PAVE, включавшим обучение индивидуальной гигиене полости рта, удаление зубных отложений и сглаживание поверхности корня, не обнаружено [66\*].

Таким образом, доказательств, подтверждающих или опровергающих потенциальную пользу лечения заболеваний пародонта в предотвращении или отсрочке развития атеросклеротических ССЗ, недостаточно [67\*].

***4.2. Влияние лечения пародонтита на улучшение суррогатных параметров ССЗ***

Снижения неспецифического воспаления при проведении лечения пародонтита выражается в снижении уровней СРБ, ИЛ-6 в сыворотке крови и улучшении суррогатных показателей функции эндотелия (потоко-опосредованное расширение плечевой артерии).

Имеются данные, что лечение заболеваний пародонта снижает артериальное давление, жесткость артериальной стенки и субклинические атеросклеротические ССЗ, оцениваемые по средней толщине интима-медиа сонной артерии, и данные, что лечение заболеваний пародонта не влияет на липидные фракции. Доказательств, что лечение заболеваний пародонта влияет на биомаркеры коагуляции при острых ССЗ, активацию эндотелиальных клеток и окислительного стресса недостаточно.

***4.3 Влияние приема статинов на клинические проявления пародонтита***

Статины — это лекарственные препараты, используемые для снижения холестерина ЛПНП и являющиеся эффективными средствами профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [68\*].

Интересно, что статины обладают различными дополнительными эффектами, имеющими отношение к патогенезу и лечению заболеваний пародонта [70\*]. В частности, статины обладают противовоспалительным действием и антимикробными свойствами [71-76\*], могут способствовать формированию костной ткани [77-80\*], способны ингибировать матриксные металлопротеиназы (MMP) [71,81,82\*].

По данным 5-летнего исследования длительное лечение статинами было связано с уменьшением потери зубов [83\*]. Также у пациентов, принимавших статины, уровень воспаления пародонта был значительно ниже, чем у пациентов, не принимавших статины [84\*]. По данным другого исследования у пациентов с гиперлипидемией, не принимавших статины, отмечались более высокие показатели кровоточивости десен и глубины зондирования пародонтальных карманов по сравнению с пациентами, принимавшими статины, и пациентами с нормолипидемией [85\*]. Согласно данным еще одного исследования в группе пациентов с пародонтитом и атеросклерозом или его факторами риска, получавшей высокие дозы статинов, наблюдалось значительное уменьшение воспаления пародонта по сравнению с группой, принимавшей низкие дозы статинов [86\*].

На основании данных небольшого количества исследований об эффекте дополнительного системного приема статинов в сочетании с лечением заболеваний пародонта [87-89\*], два недавних систематических обзора с метаанализом системных и местных эффектов статинов на лечение заболеваний пародонта пришли к выводу, что системный прием статинов не улучшает результаты лечения заболеваний пародонта [90,91\*].

**5. Риск ССЗ и осложнения терапевтического лечения заболеваний пародонта**

***5.1 Риск развития ССЗ у пациентов, получающих пародонтологическое лечение***

Как правило, терапевтическое лечение заболеваний пародонта проводится за несколько посещений и включает в себя инструментальное удаление над- и поддесневых зубных отложений под местной анестезией.

Также возможно проведение терапевтического лечения заболеваний пародонта во всей полости рта в течение 24 часов. Из-за временного нарушения функции эндотелия после проведения лечения заболеваний пародонта в период 24 часов в течение 1 недели наблюдается острая системная воспалительная реакция [92\*], чего не наблюдается при лечении заболеваний пародонта в несколько посещений [93\*]. Таким образом, возникает вопрос, может ли длительность сеансов лечения заболеваний пародонта увеличить и ускорить риск возникновения ССЗ. Имеются убедительные данные устойчивой связи на популяционном уровне общих острых инфекции/воспалительного ответа с повышенным риском развития сосудистых заболеваний в течение первых 4 недель после инфекционного/воспалительного заболевания [94\*].

5.1.1 На уровне населения

Согласно двум обсервационным исследованиям проведение инвазивного стоматологического лечения не оказывало эффекта на повышение риска развития ССЗ [95,96\*]. В одном исследовании наблюдалось минимальное повышение риска развития ССЗ в течение 4 недель после лечения [97\*].

Таким образом, убедительных доказательств того, что процедуры лечения заболеваний пародонта влияют на повышение риска ишемии сосудов, нет. Лечение заболеваний пародонта безопасно и не повышает риск возникновения сердечно-сосудистой патологии.

5.1.2 У пациентов с диагностированным ССЗ

По данным исследования, изучавшего влияние инвазивного лечения заболеваний пародонта на биомаркеры ССЗ у пациентов с диагностированным ССЗ в анамнезе [98\*] в течение 3 месяцев после завершения лечения, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы не выявлено. Также имеются данные другого исследования о том, что инвазивное лечение заболеваний пародонта в течение 6 месяцев наблюдения не увеличивало частоту сердечно-сосудистых событий [99\*].

Таким образом, лечение заболеваний пародонта безопасно и не повышает риск возникновения сердечно-сосудистой патологии у пациентов с диагностированным ССЗ.

***5.2 Риск периоперационного кровотечения при пародонтальной терапии***

Риск периоперационного кровотечения зависит от объема и степени инвазивности выполняемых на пародонте вмешательств. Согласно Европейскому Обществу кардиологов/Американской Кардиологической Ассоциации/Европейской Ассоциации Сердечного Ритма [100\*] к группе низкого риска кровотечений с частотой послеоперационных кровотечений менее 1% относятся: наддесневая полировка твердых тканей зуба, терапевтическое лечение пародонта, хирургическое лечение заболеваний пародонта (консервативные, резективные или регенеративные методы лечения), удаление зубов и имплантация. Умеренный риск кровотечения (частота от 2 до 5%) может наблюдаться при основных процедурах аутогенной остеопластики, таких как забор костной ткани, синус-лифтинг и процедурах, при которых заживление происходит за счет вторичного натяжения, например, при свободной десневой трансплантации.

5.2.1 У пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию

Статистически значимых различий в частоте кровотечений у пациентов, получающих терапию ацетилсалициловой кислотой в различных терапевтических дозировках, клопидогрелом, тиклопидином или тикагрелором по сравнению с пациентами без антиагрегантной терапии не выявлено [101,102\*].

При двойной антитромбоцитарной терапии, как правило, при сочетании ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом, существует определенный риск послеоперационных кровотечений, который поддается лечению при помощи местного гемостаза [103,104\*].

Таким образом, прекращение антитромбоцитарной терапии перед стоматологическими процедурами, независимо от вида применяемой терапии (монотерапия или двойная антитромбоцитарная терапия) или выполняемой процедуры (удаление одного или нескольких зубов, терапевтическое и хирургическое лечение заболеваний пародонта, дентальная имплантация) не требуется.

5.2.2 У пациентов, получающих антикоагулянтную терапию

**Антагонисты витамина К**

При проведении основных стоматологических хирургических вмешательств, включая удаление зубов и имплантацию, риск послеоперационного кровотечения у пациентов, принимающих антагонисты витамина К, не увеличивается по сравнению с пациентами, прекратившими прием антагонистов витамина К [105,106\*].

При проведении хирургических вмешательств с более высоким риском у пациентов, продолжающих принимать антагонисты витамина К, наблюдается более высокий риск послеоперационного кровотечения по сравнению с пациентами, не принимающими антагонисты витамина К. Послеоперационное кровотечение легко корректируется при помощи местных кровоостанавливающих средств [105,107,108\*].

**Новые/прямые антикоагулянты (NOAC/DOAC)**

При сравнении пациентов, продолжающих и прекративших прием пероральных антикоагулянтов, при проведении большинства стоматологических процедур нет необходимости в прерывании новой оральной антикоагулянтной терапии ввиду низкой частоты кровотечений, успешно устраняемых местными гемостатическими средствами [109-112\*].

При сравнении пациентов, принимавших новые оральные антикоагулянты, со здоровыми людьми, частота отсроченного кровотечения (от 2-х дней и больше) у пациентов, принимавших новые оральные антикоагулянты, была выше [113\*].

Ввиду ограниченного количества данных по ведению пациентов, получающих новую оральную антикоагулянтную терапию при стоматологическом лечении, рекомендовано проведение дальнейших исследований.

**6. Рекомендации**

***6.1 Клинические рекомендации врачам-стоматологам по ведению пациентов с ССЗ***

* Пациентов с пародонтитом следует информировать о существовании у них более высокого риска развития ССЗ, таких как инфаркт миокарда или инсульт. Таким образом, пациентам с пародонтитом следует контролировать факторы риска развития ССЗ, такие как курение, физическая нагрузка, избыточный вес, повышенное артериальное давление, уровень глюкозы и липидов в крови, а также проводить своевременное лечение и профилактику заболеваний пародонта.
* Пациентов с пародонтитом и подтвержденным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания следует информировать о существовании у них более высокого риска развития осложнений ССЗ. Следовательно, таким пациентам необходимо проводить своевременное лечение заболеваний пародонта и проходить регулярную поддерживающую терапию.
* Врачу необходимо собрать тщательный анамнез для оценки факторов риска ССЗ, таких как диабет, ожирение, курение, гипертония, гиперлипидемия и гипергликемия и направить пациента к лечащему врачу для консультации.
* Всем пациентам необходимо провести обучение индивидуальной гигиене полости рта (включающую обязательную ежедневную двукратную чистку зубов с очищением межзубных промежутков), а также провести контролируемую чистку зубов с коррекцией мануальных навыков для поддержания мотивации.
* Все пациенты с диагностированными ССЗ должны пройти тщательное стоматологическое обследование. Необходимо провести зондирование тканей пародонта со всех сторон каждого зуба и оценить кровоточивость при зондировании.
* Пациенты с ССЗ без заболеваний пародонта должны проходить профилактическое стоматологическое обследование не реже 1 раза в год с целью своевременной диагностики заболеваний пародонта.
* Диагностированный пародонтит у пациентов с ССЗ следует начинать лечить, как только это позволит состояние сердечно-сосудистой системы.
* Независимо от степени тяжести ССЗ или приема конкретных лекарств следует проводить терапевтическое лечение заболеваний пародонта. Для минимизации всплеска острого системного воспаления рекомендовано проводить лечение в несколько сеансов по 30–45 минут.
* При наличии показаний хирургическое лечение заболеваний пародонта и имплантация должны проводиться так же, как и у пациентов без ССЗ. Однако следует учитывать следующие факторы:

*Гипертония.* Перед проведением хирургического вмешательства и после соответствующей релаксации рекомендовано провести измерение артериального давления пациента. В случаях повышенного артериального давления (выше 180/100, по мнению экспертов) операцию следует отложить до стабилизации артериального давления пациента.

*Прием лекарственных препаратов из группы антиагрегантов и антикоагулянтов*. Поскольку хирургические вмешательства на пародонте при имплантации обычно связаны с низким или средним риском кровотечения, стоматолог не должен менять назначения лекарственных средств у пациента; в случае возникновения сомнений, перед хирургическим вмешательством стоматолог должен проконсультироваться с лечащим врачом/кардиологом. Следует также рассмотреть возможность местного лечения кровотечений, которые могут возникнуть.

* Согласно действующим рекомендациям AHA/ACC/SCAI/ACS/ADA/ESC/ACCP по периоперационному ведению пациентов прекращения антитромбоцитарной терапии для процедур с низким риском кровотечения не требуется [122-124\*].
* Прекращение медикаментозного лечения антагонистами витамина К для процедур с низким или средним риском кровотечения рекомендовано, если индекс INR (МНО, международное нормализованное отношение) составляет 4 и ниже [125\*]. Однако, стоматологам все же рекомендовано проконсультироваться с лечащим врачом/кардиологом, если индекс МНО составляет 3,5 и выше.
* Ведение пациентов, нуждающихся в проведении вмешательств, сопровождающихся высоким тромбоэмболическим риском, должно осуществляться совместно с лечащим врачом/кардиологом, ответственным за терапию антагонистами витамина К [124,126\*].
* Согласно рекомендациям по терапии новыми антикоагулянтами (не антагонистами витамина К) и прямым антикоагулянтами (NOAC/DOAC) для проведения вмешательств на пародонте с низким риском кровотечений прекращение приема данных антикоагулянтов не требуется [127\*]. Вмешательства на пародонте могут быть проведены через 18–24 часов после последнего приема, прием лекарств возобновлен через 6 часов после лечения. Однако врачу стоматологу настоятельно рекомендовано проконсультироваться с лечащим врачом/кардиологом.
* При планировании вмешательств на пародонте со средним риском кровотечения прекращение терапии должно быть согласовано с лечащим врачом/кардиологом, ответственным за назначение антикоагулянтной терапии.
* При необходимости проведения вмешательств на пародонте с низким или средним риском кровотечения у пациентов с самым высоким тромботическим и ишемическим риском (например, с хронической фибрилляцией предсердий, после острого инфаркта миокарда или недавнего коронарного стентирования), принимающих комбинированную антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, любые изменения в лечении должны быть согласованы с лечащим врачом/кардиологом [127\*]. Проведение плановых вмешательств на пародонте следует отложить до стабилизации общего состояния и проводить после соответствующей консультации лечащего врача/кардиолога.
* Пациенты, которым назначена тройная терапия или комбинация одного антикоагулянта с одним антиагрегантом, нуждаются в индивидуальном ведении лечения лечащим врачом /кардиологом в соответствии с их тромботическим и геморрагическим риском [126\*].
* Важно подчеркнуть, что для остановки кровотечений стоматологам следует использовать средства для местного гемостаза, такие, как рассасывающиеся желатиновые губки, гемостатики на основе окисленной целлюлозы, марлевый компресс и жидкость для полоскания рта с транексамовой кислотой, а также проводить остановку кровотечений путем наложения швов. Также стоматологам необходимо учитывать влияние вазоконстриктора в составе местного анестетика.
* Пациентам с риском эндокардита следует проводить премедикацию антибиотиками в соответствии с действующими европейскими или американскими рекомендациями.
* Следует мотивировать пациентов с большой потерей зубов к проведению стоматологической реабилитации с целью восстановления жевательной функции.
* Пациентов без ССЗ, но имеющих факторы риска их возникновения, следует информировать о существовании у них риска развития ССЗ и направлять к лечащему врачу для проведения обследования, оценки риска развития ССЗ и динамического наблюдения.
* Оценка риска развития ССЗ врачами стоматологами/гигиенистами может проводиться на основе рекомендаций Европейского общества кардиологов (шкала SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation) [128\*].

***6.2 Рекомендации лечащим врачам/кардиологам***

В связи с потенциальным негативным влиянием пародонтита на осложнения ССЗ, разработаны следующие рекомендации:

* Пациентам с ССЗ следует объяснять, что пародонтит может оказывать негативное влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, а также может увеличить риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф.
* Пациентов следует информировать, что эффективное лечение пародонтита может оказать положительное влияние на здоровье сердечно-сосудистой системы.
* При беседе лечащий врач должен спросить у пациента о существовании диагностированного пародонтита. При наличии диагностированного пародонтита у пациента врач должен удостовериться в том, что пациент осуществляет профилактику заболеваний пародонта.
* Пациентов с ССЗ необходимо расспрашивать о любых проявлениях заболеваний пародонта, включая кровоточивость десен во время чистки зубов или приема пищи, подвижность зубов, увеличение расстояния между зубами или их смещение, наличие неприятного запаха изо рта, выделения гноя и/или появление абсцессов в области десны.
* При диагностировании пародонтита перед плановым ежегодным осмотром у лечащего врача пациентам с ССЗ рекомендовано проведение обследования тканей пародонта.
* При отсутствии пародонтита пациентам с ССЗ рекомендовано контролировать появление вышеперечисленных симптомов и посещать стоматолога не реже одного раза в год.
* В рамках лечения ССЗ все пациенты с впервые диагностированным ССЗ должны пройти обследование тканей пародонта. Рекомендовано ежегодно проходить стоматологическое обследование даже, если пародонтит не был диагностирован.
* В целях предотвращения чрезмерного кровотечения или риска развития ишемических событий у пациентов, получающих антикоагулянтную/антитромбоцитарную терапию, лечащему врачу необходимо связаться с хирургом-стоматологом или пародонтологом до проведения хирургических вмешательств на тканях пародонта.
  1. ***Рекомендации врача-стоматолога пациентам, страдающим ССЗ или находящихся в группе риска развития ССЗ***

Пациенты с ССЗ должны быть проинформированы о том, что заболевания пародонта имеют хроническое течение и могут усугубить/негативно повлиять на уже имеющиеся ССЗ, а также требуют постоянного внимания и профессионального ухода.

В домашних условиях пациентам необходимо проводить тщательную индивидуальную гигиену полости рта, включающую:

* чистку зубов дважды в день ручной или электрической зубной щеткой;
* очищение межзубных промежутков с помощью ершиков и зубной нити;
* при необходимости использование рекомендованных стоматологом/гигиенистом средств для чистки зубов и/или ополаскивателей для полости рта с доказанной эффективностью, препятствующих образованию зубного налета.

Отсутствие лечения заболеваний пародонта может привести к потере зубов, а также затрудняет профилактику ССЗ.

Развитие заболеваний пародонта не всегда сопровождается появлением симптомов, поэтому в рамках лечения ССЗ пациенту рекомендовано проходить регулярные стоматологические осмотры даже при отсутствии жалоб.

Стоматологи должны уметь диагностировать ранние признаки заболеваний пародонта, однако пациентов должно насторожить появление:

* красных или отечных десен,
* кровоточивости десны (появление крови в раковине после чистки зубов),
* неприятного привкуса во рту,
* «удлинения» зубов,
* подвижности зубов,
* увеличения промежутков между зубами,
* зубного камня.

Пациенты должны предоставлять стоматологу обновленную информацию об имеющихся у них ССЗ и любых изменениях в лекарственных назначениях. Пациенты должны сообщить стоматологу, если они проходят антикоагулянтную терапию.

Пациенты должны понимать важность поддержания здоровья полости рта и всего организма в целом и регулярно проходить осмотры лечащего врача и врача-стоматолога.

***6.4 Рекомендации лечащего врача/кардиолога пациентам с ССЗ***

6.4.1 Зачем мне необходимо проверять десны?

Если ваш врач сказал вам, что у вас ССЗ, вам следует записаться на прием к хирургу-стоматологу или пародонтологу, чтобы проверить здоровье полости рта и десен.

Это связано с тем, что у пациентов с ССЗ больше шансов получить дальнейшие осложнения при заболевании десен. Чем раньше вы обратитесь за помощью, тем лучше будет результат.

6.4.2 Что мне следует искать, чтобы узнать, что у меня проблемы с деснами?

У вас может быть заболевание десен/пародонта, если вы когда-либо замечали:

* красные или отечные десны;
* кровотечение из десен или кровь в раковине после чистки зубов;
* неприятный привкус во рту;
* «удлинение» зубов;
* расшатывание зубов;
* увеличение промежутков между зубами или расхождение зубов;
* отложение зубного камня.

Если вы заметили любую из этих проблем, важно как можно скорее обратиться к стоматологу.

6.4.3 Могу ли я иметь заболевание десен без этих признаков?

Заболевание десен также может присутствовать и ухудшаться без видимых признаков того, что оно у вас есть, особенно если вы курите, поэтому, даже если вы не думаете, что у вас сейчас заболевание десен, вам все равно следует проходить ежегодный осмотр ротовой полости. Ваш стоматолог сможет обнаружить первые признаки заболевания десен.

6.4.4 Что я могу сделать, чтобы предотвратить заболевание десен?

Вам необходимо чистить зубы и десны дома дважды в день в течение минимум 2 минут. Кроме того, важна ежедневная чистка межзубных промежутков, и ваш стоматолог покажет вам, как это делать. Вам следует как можно скорее посетить стоматолога-хирурга или пародонтолога для постановки диагноза и совета о том, что вам нужно делать. При регулярном уходе за полостью рта и зубами в соответствии с рекомендациями стоматолога важно поддерживать здоровье ротовой полости, насколько это возможно.

**Антитромбоцитарная терапия: когда, кому и зачем?**

Применение антитромбоцитарных препаратов ежедневно растет ​​по мере старения населения и роста распространенности ССЗ. Действие антитромбоцитарной терапии направлено на основной патофизиологический механизм развития ССЗ - тромбообразование.

Для осведомленности врачей об особенностях препаратов антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии и оптимизации риска кровотечений у пациентов с ССЗ, которым проводятся вмешательства на тканях пародонта, Объединенным Комитетом Европейской Федерации Пародонтологии (EFP) и Всемирной Кардиологической Федерации (ВКФ) были разработаны дополнения к текущим рекомендациям по применению антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии при ССЗ.

**Фармакология антитромботических средств**

Профилактика тромбообразования осуществляется за счет прерывания гемостаза, что может быть достигнуто путем воздействия на первичный гемостаз (функцию тромбоцитов) или вторичный гемостаз (гуморальные факторы).

Лекарственные формы, основной мишенью которых является первичный гемостаз, называются антиагрегантными препаратами. Антиагреганты широко используются при проявлениях местного тромбоза (например, инфаркт миокарда, неэмболический инсульт и т. д.)

Препараты, которые влияют на вторичный гемостаз, называются антикоагулянтами и используются при повышенном риске образования сгустка с последующей эмболизацией (например, фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен и т. д.).

**Антиагрегантные препараты**

В настоящее время широко распространенными и коммерчески доступными антиагрегантными препаратами являются:

1. Ацетилсалициловая кислота (ASA - Adiro®)
2. AntiP2Y12:

* Клопидогрел (Плавикс®)
* Тикагрелор (Brilique®, Brilinta®, Ticalog®)
* Прасугрел (Эффент®, Эффиент®, Агрепрес®, Прасугил®, Прасита®)

Как правило препараты 2-й подгруппы используются в ситуациях аномально высокого риска развития тромботических осложнений, например, через несколько месяцев после инфаркта миокарда (ИМ) или установки коронарного стента. По сравнению с ацетилсалициловой кислотой все эти препараты обладают более высоким антитромботическим действием и, следовательно, более высоким риском кровотечения. По сравнению с антиагрегантной монотерапией риск кровотечения при использовании данных препаратов вместе с ацетилсалициловой кислотой заметно повышается из-за синергетического эффекта обоих препаратов. Однако стоит иметь в виду, что применение данных препаратов ограничивается несколькими месяцами, поскольку риск развития тромботических осложнений со временем снижается.

Тикагрелор и Прасугрель, были выпущены через несколько лет после Клопидогрела. По сравнению с Клопидогрелом оба препарата показали более сильное подавление тромбоцитов с соответствующим увеличением частоты кровотечений.

**Антикоагулянтные препараты**

Группа антикоагулянтов включает как пероральные, так и парентеральные группы.

К пероральным антикоагулянтам относятся:

*Антикоагулянты непрямого действия*

*Антагонисты витамина К (VKA):*

* Варфарин (Кумадин®, Фарин®, Альдокумар®)
* Аценокумарол (Синтром®)

Данные антикоагулянты являются первыми пероральными препаратами и представлены на рынке более 20 лет. Плюсом препаратов является их низкая стоимость, а также возможность титровать дозу для достижения более высокого или низкого антикоагулянтного эффекта, в зависимости от тромботического риска пациента. К недостаткам препаратов относится необходимость регулярной проверки гемостаза, не реже одного раза в месяц, для коррекции режима дозирования. Также препараты тесно связаны с белками плазмы и взаимодействуют с некоторыми лекарствами (нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики и т. д.). Кроме того, эффективность препарата зависит от потребления витамина К с пищей.

Таким образом, пациент должен соблюдать диету и режим дозирования, а также учитывать взаимодействие препаратов между собой, а лечащий врач должен ежемесячно проверять пациентов для коррекции дозы, что представляет неудобства как для врачей, так и для пациентов.

В Северной Америке чаще используется варфарин, в Европе предпочтение отдается аценокумаролу.

*Антикоагулянты прямого действия.*

*Новые оральные антикоагулянты (NOAC):*

* Дабигатран (Прадакса®): доступен в таблетках по 110 или 150 мг. Применяется дважды в день.
* Ривароксабан (Ксарелто®): доступен в таблетках по 15 или 20 мг. Применяется один раз в день.
* Апиксабан (Eliquis®): доступен в таблетках по 2,5 или 5 мг. Применяется дважды в день.
* Эдоксабан (Lixiana®): доступен в таблетках по 30 или 60 мг. Применяется один раз в день.

Данная группа включает четыре различных препарата, разделенных на прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха. По сравнению с антагонистами витамина К, при приеме данных препаратов не требуется мониторинг дозы. Также у этой группы меньше лекарственных взаимодействий с другими препаратами. По эффективности данные препараты не уступают аценокумаролу в профилактике эмболий и имеют более высокий профиль безопасности, выражающийся в более низком риске кровотечения. Таким образом, в соответствии с текущими клиническими протоколами данные препараты в настоящее время являются терапией первой линии у пациентов с фибрилляцией предсердий. Стоит отметить, что не все пациенты с фибрилляцией предсердий принимают эти препараты.

Помимо вышеуказанных препаратов, иногда пациенты могут получать такие парентеральные антикоагулянты, как низкомолекулярные гепарины. Эти препараты обычно используются в течение короткого периода времени, во время перехода с одного лекарства на другое.

**Показания**

***Антиагрегантная монотерапия***

Все пациенты с любой формой ССЗ атеросклеротического генеза (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярное заболевание или заболевания периферических артерий) должны начинать бессрочное лечение антиагрегантами. Наиболее распространенной практикой является использование ацетилсалициловой кислоты и Клопидогрела. Тикагрелор и Прасугрель никогда не используются в монотерапии [129,130\*].

Следует избегать использования ацетилсалициловой кислоты для первичной профилактики.

Также ацетилсалициловая кислота назначается при некоторых случаях антифосфолипидного синдрома или наличии внутрисердечных устройств (митральный зажим MitraClip, окклюдеры для закрытия дефекта межпредсердной и/или межжелудочковой перегородки, биопротезы клапанов сердца и т. д.).

***Двойная антиагрегантная терапия (ДААТ)*** назначается при следующих состояниях:

* Ишемическая болезнь сердца: хроническая стенокардия (3–6 месяцев), инфаркт миокарда (1-12 месяцев). Категорически нельзя прекращать ДААТ в первый месяц после имплантации стента [129,131\*].
* Цереброваскулярные заболевания: стеноз сонных артерий.
* Заболевания периферических артерий: пациенты с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей после стентирования нижних конечностей (1 месяц).

**Антикоагулянтная терапия**

* Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболии легочных артерий.
* Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия), трепетание предсердий.
* Выраженный митральный стеноз и механический клапан сердца.

**Комбинированная терапия** антиагрегантами и антикоагулянтами назначается пациентам, имеющим ФП/митральный стеноз/механический клапан сердца.

Отмена антикоагулянтной и антиагрегантной терапии повышает риск развития тромбоза и тромбоэмболических осложнений и должна проводиться строго под контролем лечащего врача/ кардиолога.

\*Ссылки на первоисточники:

1. G. B. D. Risk Factors Collaborators, 2016

2. Roth et al., 2017

3. Wilkins et al., 2017

4. Roth et al., 2015

5. Holdt&Teupser, 2015

6. Joseph et al., 2017

7. O'Donnell et al., 2016

8. Kassebaum et al., 2014

9. G. B. D. Disease Injury&Incidence&Prevalence Collaborators, 2018

10. Chapple, Genco, & Working group 2013 совместного семинара EFP/AAP, 2013

11. Tonetti et al., 2013

12. Linden, Lyons, &Scannapieco, 2013

13. Sharma, Dietrich, Ferro, Cockwell, &Chapple, 2016

14. Linden et al., 2012;

15. Schenkein&Loos, 2013

16. Sharma et al., 2016

17. Herrera, Molina, Buhlin, & Klinge, 2019

18. Schenkein, Papapanou, Genco, & Sanz, 2019

19. Orlandi, Graziani, & D'Aiuto, 2019

20. de Boer et al., 2014

21. Dietrich et al., 2013

22. Sen et al., 2018

23. Yang et al., 2018

24. Mendez et al., 1998

25. Chen, Lin, Chen, & Chen, 2016

26. Dorn et al., 2010

27. Reichert et al., 2016

28. Sen et al., 2013

29. Tomas, Diz, Tobias, Scully, & Donos, 2012

30. Balejo et al., 2017

31. Armingohar, Jørgensen, Kristoffersen, Abesha‐Belay, &Olsen, 2014

32. Mahendra, Mahendra, Felix, & Romanos, 2013

33. Kozarov, Dorn, Shelburne, Dunn, &Progulske ‐ Fox, 2005

34. Rafferty et al., 2011

35. Chukkapalli et al., 2015

36. Velsko et al., 2014, 2015

37. Reyes et al., 2013

38. Belanger, Kozarov, Song, Whitlock, &Progulske-Fox, 2012

39. Yang et al., 2014

40. Demmer et al., 2013

41. Koppolu et al., 2013

42. Patil & Desai, 2013

43. Ling, Chapple, & Matthews, 2016

44. Chandy et al., 2017

45. Arvanitidis, Bizzarro, Alvarez Rodriguez, Loos, &Nicu, 2017

46. Schenkein&Loos., 2003

47. Lopez et al., 2012

48. Vidal, Cordovil, Figueredo, &Fischer, 2013

49. Teeuw et al., 2014

50. Matthews, Wright, Roberts, Cooper, &Chapple, 2007

51. Wright, Matthews, Chapple, Ling-Mountford, &Cooper, 2008

52. Chapple, Brock, Milward, Ling, &Matthews, 2007

53. Range et al., 2014

54. Aarabi et al., 2017

55. Ernst et al., 2010

56. Loos, Papantonopoulos, Jepsen, &Laine, 2015

57. Munz et al., 2018

58. Hubberten et al., 2019

59. Teeuw, Laine, Bizzarro, & Loos, 2015

60. Schaefer et al., 2015

61. Divaris et al., 2012

62. Munz et al 2018

63. de Oliveira et al., 2010

64. Lee et al., 2015

65. Park et al., 2019

66. PAVE (Couper et al., 2008; Offenbacher et al., 2009)

67. Li et al., 2017

68. Yebyo, Aschmann, Kaufmann, &Puhan, 2019).

69. Holmlund, Lampa, & Lind, 2017

70. Estanislau et al., 2015

71. Koh et al., 2002

72. Paumelle et al., 2006;

73. Quist-Paulsen, 2010

74. Rosenson, Tangney, & Casey, 1999

75. Sakoda et al., 2006

76. Sakoda et al., 2006

77. Garrett, Gutierrez, & Mundy, 2001

78. Liu et al., 2012

79. Mundy et al., 1999

80. Viereck et al., 2005

81. Luan, Chase, &Newby, 2003

82. Poston et al., 2016).

83. Meisel et al., 2014

84. Lindy et al., 2008

85. Sangwan et al., 2013

86. Subramanian et al., 2013

87. Fajardo, Rocha, Sanchez-Marin, &Espinosa-Chavez,

88. Fentoglu et al., 2012

89. Sangwan, Tewari, Singh, Sharma, &Narula, 2016

90. Bertl et al., 2017

91. Muniz et al. др., 2018

92. Orlandi et al., 2019

93. Graziani et al., 2015

94. Smeeth et al., 2004

95. Chen et al., 2019

96. Nordendahl et al., 2018

97. Minassian, D. 'Aiuto, Hingorani, &Smeeth, 2010

98. Montenegro et al., 2019

99. Beck et al., 2008

100. Steffel et al., 2018

101. Doganay, Atalay, Karadag, Aga, & Tugrul, 2018

102. Lillis, Ziakas, Koskinas, Tsirlis, & Giannoglou, 2011

103. Napenas et al., 2009

104. Nathwani&Martin, 2016

105. Shi, Xu, Zhang &Liu ,2017

106. Yang Shi Liu Li &Xu 2016

107. Biedermann et al., 2017

108. Madrid & Sanz, 2009

109. Kwak et al., 2019

110. Lababidi et al., 2018

111. Patel et al., 2017

112. Yagyuu et al., 2017

113. Miclotte et al., 2017

114. Douketis et al., 2012

115. Grines, Bonow, & Casey, 2007

116. Kristensen et al., 2014

117. Perry, Noakes, Helliwell, & British Dental, 2007

118. Valgimigli et al., 2018

119. Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology & Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, 2016

120. Neumann et al., 2008

121. Task Force Members et al., 2018

122. Douketis et al., 2012

123. Grines, Bonow, & Casey, 2007

124. Kristensen et al., 2014

125. Perry, Noakes, Helliwell, & British Dental, 2007

126. Valgimigli et al., 2018

127. Steffel et al., 2018

128. Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology&Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, 2016

129. Neumann et al., 2008

130. Task Force Members et al., 2018

131. Ibanez et al., 2014