

Частное учреждение образовательная организация высшего образования

"Медицинский университет "Реавиз"

Терехов Денис Сергеевич

**ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИМПЛАНТАЦИЙ
ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОВ НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ
АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ: ЧАСТОТА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА**

На правах рукописи

14.01.26 — сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
профессор В.В. Масляков

Саратов, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1. Определение риска геморрагических осложнений	14
1.2. Доказательные основы коррекции антитромбоцитарной терапии.....	17
1.2.1. Временная терапия с использованием внутривенных антиагрегантов.....	18
1.3. Риск, связанный с отменой пероральной антикоагулянтной терапии	19
1.3.1. Временная терапия антикоагулянтом.....	21
1.3.2. Новые пероральные антикоагулянты	25
1.4. Лабораторный контроль терапии антикоагулянтами.....	26
1.4.1. Дабигатран	27
1.4.1.1. Активированное частичное тромбопластиновое время	27
1.4.1.2. Протромбиновое время, международное нормализованное отношение	28
1.4.1.3. Тромбиновое время.....	29
1.4.1.4. Разведённое тромбиновое время	29
1.4.1.5. Экариновые тесты	30
1.4.1.6. Прочие коагуляционные тесты	30
Глава 2. Материалы и методы исследования	33
2.1. Дизайн исследования.....	33
2.1.1. Популяция пациентов	34
2.1.2. Общая характеристика пациентов	35
2.1.3. Общая характеристика выполненных хирургических вмешательств	38
2.1.4. Тактика периоперационной антикоагулянтной терапии.....	39
2.2. Процедура имплантации и ре-имплантации электрокардиостимулятора	42
2.2.1. Имплантация эндокардиальных электродов.....	43
2.2.2. Формирование ложа ЭКС.....	45
2.3. Методы исследования	47
2.4. Гематома ложа ЭКС: клиническое определение	48
2.5. Оценка риска тромбоэмболических осложнений.....	50
2.6. Лабораторные и инструментальные методы диагностики	51
2.6.1. Наборы реагентов для определения протромбинового времени	51
2.6.2. Набор для определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)	52

2.6.3. Набор реагентов для определения тромбинового времени (Тромбин-тест)	52
2.6.4. Определение активности фактора VIII свертывания крови	53
2.6.5. Тест-система для определения антител к фактору свёртывания VIII	53
2.6.6. Набор для определения активности фактора IX свертывания крови	54
2.7. Статистическая обработка результатов исследований	54
Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение	58
3.1. Сравнительный анализ демографических и клинических характеристик пациентов ...	58
3.2. Сравнительный анализ оперативных вмешательств	66
3.3. Лабораторные параметры гемостаза	77
3.4. Осложнения оперативных вмешательств	88
3.4.1. Клинические случаи	96
3.4.2. Выявление предикторов геморрагических осложнений	102
3.4.3. Средние сроки госпитализации	110
3.5. Обсуждение результатов	112
Заключение	123
Выводы	129
Практические рекомендации	130
Библиографический список	131
Список сокращений	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Ежегодно в мире выполняется более 1,5 миллионов вмешательств с использованием имплантируемых устройств (ИУ) [2, 28, 137]. В современных отечественных и зарубежных рекомендациях представлены данные о применении ИУ не только для лечения различных нарушений сердечного ритма, но и для профилактики и терапии других заболеваний сердца [1, 16, 54]. История использования электрокардиостимуляторов (ЭКС) в клинической практике насчитывает более пяти десятков лет, однако, многие вопросы, касающиеся тактики периоперационного ведения таких пациентов, все еще являются областью, открытой для исследований. Так, от 15 до 50% пациентов, подвергающихся имплантации устройств, получают хроническую терапию оральными антикоагулянтами (ОАК) в связи с наличием фибрилляции предсердий, механических протезов клапанов сердца или тромбоэмболических событий в анамнезе [32, 38, 127]. Частота послеоперационных геморрагических осложнений у этих пациентов колеблется от 1,5% до 5,7% [95, 99]. Наиболее частым геморрагическим осложнением в хирургии ИУ является гематома ложа. Несмотря на относительно небольшую частоту данного осложнения, гематома является причиной увеличения числа повторных операций [21, 45], что приводит к значительному увеличению сроков госпитализации, стоимости лечения и росту послеоперационных инфекционных осложнений [102], а в некоторых случаях требует прерывания постоянной антикоагулянтной терапии, что в свою очередь значительно увеличивает риск тромбоэмболических осложнений [141]. В связи с этим, периоперационная антикоагуляция у пациентов, нуждающихся в имплантации ИУ, зачастую является серьезной дилеммой для кардиологов и электрофизиологов, так как эта терапия основана на балансе между пользой от предотвращения тромбоэмболий и риском кровотечений.

Степень разработанности темы

В 2012 году Американская коллегия торакальных хирургов (АССР) опубликовала руководство по периоперационному назначению варфарина [57], антагониста витамина К (АВК), который в настоящее время является наиболее часто используемым ОАК. В указанном документе пациентам с фибрилляцией предсердий и средним или высоким риском тромбоэмболических осложнений на время вмешательства рекомендовано прерывать приём варфарина с переключением на парентеральное введение гепарина (т.н. bridging, или «гепариновый мостик»). Однако результаты крупного рандомизированного исследования BRUISE CONTROL [37], в котором сравнивались две тактики периоперационной антикоагуляции – с продолженным приёмом варфарина и переключением на «гепариновый мостик» показали, что имплантация ИУ на фоне продолженного приёма варфарина имеет более

низкий риск кровотечений, чем при временной терапии гепарином, при этом риск тромбоэмболических осложнений при обоих подходах статистически значимо не отличается.

В последние годы т.н. «новые» ОАК (НОАК) — дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан также получили одобрение для профилактики тромбоэмболии при фибрилляции предсердий (ФП) [19, 48, 49]. Ряд проведённых рандомизированных исследований показал, что данные препараты по эффективности профилактики тромбоэмболий не отличаются от принятого в качестве «стандартного» антикоагулянта варфарина, имеют сопоставимую с ним частоту геморрагических осложнений; вместе с тем, обладают быстрым началом и прекращением фармакологического эффекта, при этом, не требуя лабораторного контроля [48, 83, 134].

Несмотря на растущую частоту использования НОАК в качестве препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, вопросы тактики периоперационной антикоагулянтной терапии в хирургии ИУ остаются открытыми. Объективно существует недостаток доказательной базы, позволяющий выбрать тот или иной подход в рутинной клинической практике. Так, например, Канадские национальные рекомендации 2012 года по лечению ФП [154] ссылаются на исследование BRUISE CONTROL, в котором оценивались результаты имплантации ЭКС и кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) на фоне продолженного приёма варфарина, однако данное исследование не включало в себя анализ периоперационной терапии НОАК в контексте имплантаций ИУ, что не позволяет экстраполировать полученные данные на популяцию пациентов, получающих терапию НОАК. Наряду с этим, в рекомендациях Европейского сообщества кардиологов по лечению фибрилляции предсердий [100], опубликованных в 2016 году рассматриваются общие показания к антикоагуляции при ФП, при этом авторы документа не касаются вопросов периоперационного использования НОАК в особых клинических случаях, к которым относится имплантация ИУ.

В последние годы дабигатрана этексилат рекомендуют как эффективную и относительно безопасную альтернативу варфарину для профилактики тромбоэмболий при неклапанной фибрилляции предсердий [82].

Отсутствие к настоящему моменту чётких клинических рекомендаций по тактике антикоагулянтной терапии дабигатраном при имплантации ИУ усугубляется ограничениями в оценке его количественного и качественного лабораторного анализа [51].

Несмотря на то, что дабигатран назначается в фиксированных дозировках и не требует рутинного лабораторного мониторинга [48, 83, 134], определение его антикоагулянтной активности желательно в особых клинических случаях, таких как кровотечение, предоперационная подготовка, острый тромбоз, подозрение на передозировку препарата,

нарушение комплайенса или лекарственные взаимодействия, а также у отдельных групп пациентов, включая пациентов с нарушениями питания, пожилых и пациентов с почечной недостаточностью, у которых имеется риск накопления препарата.

В отличие от варфарина, вероятность развития осложнений при применении которого может быть оценена по показателю МНО, дабигатран не имеет точного лабораторного маркера, и при определении его количественных и качественных характеристик специалисты могут опираться только на косвенные результаты показателей рутинной коагулограммы и некоторых специфических тест-систем, что не позволяет прогнозировать возможные осложнения, связанные с состоянием гемостаза. В последнее время было опубликовано несколько исследований по применению коагуляционных тестов для оценки активности НОАК, однако попыток систематизировать эти данные к настоящему времени предпринято не было [51].

Таким образом, увеличивающаяся частота использования новых ОАК обуславливает актуальность вопроса тактики периоперационной антикоагулянтной терапии, особенно в отсутствие рекомендаций крупных врачебных ассоциаций, посвященных данной проблеме, кроме того, имеются ограничения в осуществлении лабораторного контроля за антикоагулянтной активностью дабигатрана. В связи с этим, представляется целесообразным оценить особенности различных тактик периоперационной терапии антикоагулянтами при имплантации ИУ, а также попытаться установить взаимосвязь рутинных параметров коагулограммы с развитием клинически значимых геморрагических и тромбоемболических осложнений у данной группы пациентов.

Цель исследования: снизить частоту геморрагических осложнений при имплантации ЭКС путём выявления модифицируемых хирургических факторов риска и оптимизации периоперационной антикоагулянтной терапии варфарином и новым оральным антикоагулянтом дабигатрана этексилатом у пациентов, получающих хроническую терапию антикоагулянтами.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности периоперационного периода и частоту осложнений, связанных с системой гемостаза, у пациентов, получающих в качестве плановой антикоагулянтной терапии варфарин, для которых в периоперационном периоде применялись тактики продолженного приёма варфарина или временной антикоагулянтной терапии гепарином (bridging);

2. Оценить особенности периоперационного периода и частоту осложнений, связанных с системой гемостаза, у пациентов, получающих в качестве плановой антикоагулянтной терапии дабигатрана этексилат, для которых в периоперационном периоде применялись тактики отмены препарата за 12 или за 24 часа до имплантации ЭКС;

3. Исследовать факторы риска геморрагических и тромбоэмболических осложнений для пациентов, получающих имплантацию устройств и находящихся на плановой антитромботической терапии, включая пациентов высокого клинического риска (пожилой возраст; высокий индекс коморбидности и нарушение функции почек);

4. Оценить состояние звеньев коагуляционного каскада, определяемых активностью VIII и IX факторов свёртывания, а также определить частоту носительства антител к VIII фактору свёртывания крови и их потенциальную взаимосвязь с развитием осложнений у пациентов, получающих терапию дабигатраном и подвергающихся имплантации ЭКС.

5. Изучить взаимосвязь рутинных параметров коагулограммы с развитием клинически значимых геморрагических и тромбоэмболических осложнений у пациентов, получающих имплантацию ЭКС на фоне антитромботической терапии дабигатраном, посредством построения прогностической модели на основе искусственной нейронной сети (ИНС);

Методология и методы диссертационного исследования

Методологические подходы настоящего исследования формулировались на основе результатов работ по актуальной проблеме инвазивных аритмологических вмешательств на фоне постоянной антикоагулянтной терапии, опубликованных в отечественных и зарубежных литературных источниках. На первом этапе работы проводилось изучение и анализ актуальных данных, опубликованных в литературе; формулирование цели, задач и разработка дизайна исследования. Было принято решение определить оптимальную тактику при имплантациях ЭКС в отношении двух часто используемых в рутинной практике антикоагулянтов, варфарина и дабигатрана; при этом в отношении пациентов, получавших варфарин выполнить исследование с формированием групп по методу «случай-контроль» со включением ретроспективной и проспективной подгрупп, а в разделе исследования, посвященном операциям у пациентов на фоне приёма дабигатрана использовать проспективный рандомизированный дизайн. Операции имплантации ЭКС выполнялись в отделении хирургического лечения сложных нарушений сердечного ритма и кардиостимуляции ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер» г. Саратова. Ретроспективное нерандомизированное звено настоящего исследования включало анализ данных историй болезни 108 пациентов, получавших варфарин с заменой его на «гепариновый мостик» на период выполнения имплантации ЭКС. Проспективная нерандомизированная часть настоящего исследования включала пациентов, продолжавших непрерывный прием варфарина в момент имплантации ЭКС, состояла из 112 человек. Рандомизированный сегмент исследования включал 212 пациентов, получающих терапию дабигатраном, которые по результатам рандомизации сформировали группу отмены дабигатрана за 24 часа до оперативного вмешательства (104 пациента) и группу отмены

дабигатрана за 12 часов до оперативного вмешательства (108 пациентов). В каждой из групп оценивались частоты осложнений, связанных с системой гемостаза и прочих серьёзных нежелательных явлений в ближайшем (начиная с момента операции и до выписки пациента из стационара) и отдалённом (на протяжении 6 месяцев после выписки пациента из стационара; оценка выполнялась по данным амбулаторных карт, содержащих результаты проверки ЭКС и консультации аритмологов и кардиологов) послеоперационном периоде.

Отдельный раздел работы был посвящён выявлению предикторов геморрагических осложнений после имплантации ЭКС на фоне различных режимов терапии как варфарином, так и дабигатраном.

Пациентам, получающим в качестве постоянной антикоагуляции дабигатрана этексилат, дополнительно выполнялось исследование уровней факторов свёртывания VIII, X и антител к фактору VIII и анализировался их вклад в оценку риска геморрагических осложнений при имплантации ЭКС.

Статистический анализ полученных данных выполняли в соответствии с принципами качественной клинической практики и методическими рекомендациями по прикладному статистическому анализу в медико-биологических исследованиях [15]. Преимущественно использовали непараметрические статистические критерии, не требующие нормальности распределения признака. В случае малых частот наблюдаемых признаков использовали методы байесовской статистики. Выявление предикторов геморрагических осложнений выполнялось с помощью таких процедур статистического анализа, как логистическая регрессия и построение искусственной нейронной сети. Процедуры статистического анализа выполняли в пакетах программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc. 2010) и SPSS-25. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05, при сообщении результатов статистических процедур указывали фактически достигнутый уровень значимости.

Степень достоверности результатов проведённого исследования

Достоверность и обоснованность результатов, полученных в ходе исследования обеспечена:

- применением методов исследования, адекватных цели, объекту и задачам исследования;
- использование методов обработки результатов соответствующих критериям доказательной медицины;
- адекватным объёмом изученной выборки (всего проведён анализ 864 случаев);
- верифицируемостью результатов исследования в практике работы ГУЗ «ОККД», г. Саратов.

Первичные материалы работы и их электронная версия были оценены комиссией по проверке первичной документации, сформированной в Саратовском медицинском университете «Реавиз» в составе: председателя комиссии декана лечебного и медико-социального факультета к.м.н. доцента Грызунова А.В., заместителя декана к.п.н. Левиной В.А., заведующей учебно-методическим отделом к.м.н. Дралиной О.И., заведующей отдела контроля и качества образования к.м.н. Полковой И.А. По результатам проверки комиссия пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного исследования.

Научная новизна

Впервые осуществлена систематизированная оценка безопасности хирургических вмешательств при четырёх различных режимах периоперационной антитромботической терапии, применяемых в рамках рутинной клинической практики у пациентов, подвергающихся имплантации ЭКС.

Впервые в рандомизированном исследовании изучена частота геморрагических и тромбоэмболических осложнений в ближайшем и отдалённом послеоперационном периоде у пациентов, получающих два различных режима периоперационной коррекции дозы дабигатрана этексилата.

Впервые показана принципиальная возможность использования искусственной нейронной сети, включающей данные рутинной коагулограммы, для прогнозирования геморрагических осложнений у пациентов после имплантации ЭКС, получающих дабигатрана этексилат.

Практическая значимость исследования

Установлено, что тактика периоперационной антикоагулянтной терапии варфарином с переключением на bridging сопряжена с увеличением риска геморрагических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде в сравнении с тактикой продолженного приёма варфарина.

Для пациентов, получающих в качестве постоянной терапии дабигатрана этексилат, предпочтителен выбор в качестве периоперационной тактики временной отмены препарата за 24 часа до оперативного вмешательства как более безопасной в сравнении с отменой за 12 часов.

Показано отсутствие преимуществ дополнительного по отношению к рутинной коагулограмме определения факторов свёртывания VIII, X и антител к фактору VIII для оценки риска геморрагических осложнений у пациентов, получающих в качестве постоянной антикоагуляции дабигатрана этексилат.

Продемонстрирована принципиальная возможность создания прогностической модели, созданной на основе искусственной нейронной сети, для оценки риска послеоперационной гематомы ложа ЭКС у пациентов, подвергающихся имплантации ЭКС и получающих постоянную антикоагулянтную терапию дабигатрана этексилатом.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Плановая антикоагулянтная терапия, получаемая пациентами, сопровождается увеличением суммарной частоты геморрагических осложнений после имплантаций ЭКС, причём данный эффект более выражен для варфарина, чем для дабигатрана;
2. Режим антикоагулянтной терапии с отменой варфарина и временным переключением на гепарин (bridging) сопровождается большей частотой геморрагических осложнений после имплантации ЭКС в сравнении с режимом непрерывного приёма варфарина;
3. Риск геморрагических осложнений у пациентов, получающих в качестве плановой антикоагулянтной терапии дабигатрана этексилат, для которых применялась тактика отмены препарата за 24 часа до имплантации ЭКС, является меньшим, чем при отмене препарата за 12 часов до вмешательства;
4. Независимыми предикторами риска геморрагических осложнений для пациентов, получающих имплантацию устройств и находящихся на плановой терапии как варфарином, так и дабигатраном, являются женский пол, особенности хирургического вмешательства (длительность инвазивного вмешательства, субпекторальное формирование ложа ЭКС, количество имплантируемых электродов), а также сопутствующий приём ацетилсалициловой кислоты;
5. У пациентов, получающих дабигатран, выявлена частота носительства специфических антител к VIII фактору свёртывания, достигающая 8%; наличие данных антител достоверно снижает активность ф-VIII и удлиняет АЧТВ.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в клинической практике отделения хирургического лечения сложных нарушений сердечного ритма и кардиостимуляции (КХО №3) ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер» г. Саратова.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном личном участии в каждой фазе настоящего диссертационного исследования, включая планирование научной работы, изучение отечественных и зарубежных литературных источников, набор клинического материала,

интерпретация, анализ и систематизация клинических, инструментальных и лабораторных данных, описание полученных результатов, оформление рукописи диссертации. Автором самостоятельно выполнено 548 оперативных вмешательств; лично принимал участие в диагностике, анализе и лечении всех геморрагических осложнений у пациентов, включённых в настоящее исследование. Конфликт интересов при выполнении настоящего исследования отсутствовал.

Апробация работы

Основные положения работы и результаты исследований были доложены на Европейском конгрессе кардиологов (Барселона, 2014); 4-ой Поволжской научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной аритмологии» (Пенза, 2014); 6-ом Всероссийском съезде аритмологов (Новосибирск, 2015); международном конгрессе по аритмологии и электрофизиологии «Venice Arrhythmias» (Венеция, 2015); международном симпозиуме «Progress in Clinical Pacing» (Рим, 2016); 6-ой Поволжской научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной аритмологии» (Пенза, 2016).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 6 работ в материалах съездов, конгрессов и научно-практических конференций; 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и 1 статья в международном журнале, реферируемом в PubMed.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа изложена на 147 страницах печатного текста, иллюстрирована 30 таблицами и 26 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, главы результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список включает 175 источников, в том числе 19 отечественных и 156 зарубежных авторов.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

До появления в клинической практике постоянной электрокардиостимуляции ежегодная смертность пациентов с приобретенной полной предсердно-желудочковой блокадой превышала 50%. Первую операцию по имплантации ЭКС выполнил А. Сенинг в 1958 году. С этого момента началась история радикального и жизнеспасающего метода лечения пациентов с нарушениями сердечного ритма и проводимости, позволяющего снизить летальность, существенно уменьшить количество госпитализаций, устранить симптомы болезни и значительно улучшить качество жизни. Наряду с широким распространением в клинической практике ЭКС, работающих в двухкамерном режиме (так называемая физиологическая стимуляция), а также применением кардиостимуляторов, меняющих частоту стимуляции в ответ на физическую или эмоциональную нагрузку (так называемая частотно-адаптированная стимуляция), показания к имплантации и выбору режима стимуляции сердца существенно расширились [16, 54, 120]. Причинами этого явилось накопление практического опыта по лечению с помощью постоянной ЭКС, существенное ускорение темпов роста научно-технического прогресса и, как следствие, внедрение в клиническую практику новых имплантируемых устройств (ИУ): антитахикардийные ЭКС, кардиовертеры - дефибрилляторы, кардио-ресинхронизаторы (КРТ) для лечения сердечной недостаточности.

Наряду с увеличением разновидностей ИУ, растёт ежегодное количество процедур имплантаций. Так, глобальный опрос, проведенный в 2009 году и охвативший 80% общего объема выполненных имплантаций ИУ показал, что в течение года в мире было выполнено 1002664 имплантаций кардиостимуляторов (ЭКС) и 328 027 кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), а также замены ЭКС и ИКД в количестве 264824 и 222 407 процедур соответственно [123]. Данные рутинной практики, обобщенные для европейского региона по состоянию на 2016 год [137], указывают общее количество имплантаций ЭКС равным 547586 процедур, а имплантаций ИКД – 105730 процедур. Анализ Российской базы данных по кардиостимуляции за 2011 год показывает, что в России первично было имплантировано 26677 ЭКС и выполнено 5980 процедур замены аппарата [2]. Самые современные модели ИУ, способны определять у больного наличие фибрилляции и трепетания предсердий и автоматически переключаться на другой, безопасный и тоже частотно-адаптированный (желудочковый) режим стимуляции. Таким образом, исключается возможность поддержания наджелудочковой тахикардии [16, 120]. Однако несмотря на техническое усовершенствование современных моделей ИУ, неизменным остаётся тот факт, что ни один из существующих в мировой практике аппаратов не способен предотвратить или купировать пароксизм фибрилляции–трепетания предсердий.

Рост числа имплантаций и замен ИУ сопровождается увеличением числа послеоперационных осложнений, связанных с данными процедурами – в первую очередь инфекционного характера. По данным литературных источников, частота нагноений после имплантации ЭКС составляет от 0,6 до 5,7%, из них около 10% сопровождается развитием инфекционного эндокардита, с достигающей 24% летальностью [11]. Вследствие этого возрастает число процедур трансвенозного удаления эндокардиальных электродов, что является «золотым» стандартом лечения инфекционных осложнений [41]. Вместе с тем, контингент пациентов, требующих имплантации ИУ, становится более сложным как с точки зрения кардиальной и сопутствующей патологии, так и по характеру постоянно получаемой медикаментозной терапии [32, 38, 127].

В частности, значительно увеличилось количество пациентов, получающих антикоагулянтную терапию. Широкое использование т.н. оральных антикоагулянтов (ОАК), или одно- и двухкомпонентной антиагрегантной терапии (ДАТ) связано со старением населения, что сопровождается увеличением распространенности фибрилляции предсердий (ФП) [3, 128], а также ростом числа пациентов с искусственными клапанами сердца, коронарными и периферическими стентами [78, 124]. Данные недавних исследований и обзоров указывают частоту применения антикоагулянтов от 15% у пациентов с ЭКС [127] до 35% среди пациентов с ИКД [32] и приближающуюся к 50% [38] среди пациентов с кардио-рессинхронизаторами (КРТ). К тому же, около половины этих пациентов получают один антиагрегант или ДАТ.

Процедура имплантации - первый и ключевой этап в лечении пациентов, нуждающихся в ИУ; главным требованием к вмешательству является безопасность для пациента, а в идеале – выполнение процедуры без осложнений. Кроме того, немаловажным является качество выполненной процедуры, определяемое надёжностью и эффективностью работы ИУ, что определяется сочетанием различных факторов - таких как особенности венозного доступа, позиционирования электродов и их электрических параметров. Геморрагические осложнения могут развиваться на каждом из этапов процесса имплантации, приводя к клинически значимым последствиям для пациентов [175]. Ведение пациентов, требующих имплантации ИУ на фоне постоянной антитромботической терапии является важной проблемой, затрагивающей сотни тысяч пациентов ежегодно, но при этом лишь частично затрагивается доказательными рекомендациями, содержащимися в современных клинических руководствах [54, 120].

По последним данным, интервенционные аритмологи Европы делятся почти поровну на тех, кто выполняет процедуру имплантации, не прерывая приём ОАК, и тех, кто отменяет антикоагулянт, переходя на введение гепарина по различным протоколам, которые зачастую могут различаться даже в пределах одного и того же учреждения [114]. Коррекция

анти тромботической терапии при удалении эндокардиальных электродов представляется еще более сложным вопросом.

1.1. Определение риска геморрагических осложнений

Имплантация ИУ, как правило, расценивается как вмешательство малого объема, не связанное с повышением риска кровотечений; однако этот риск увеличивается при сопутствующем применении анти тромботических препаратов [57]. Технически процедура имплантации может предрасполагать к развитию специфических геморрагических осложнений, которые могут варьировать от клинически незначимых до жизнеугрожающих. Так, не исключено формирование гематомы ложа ИУ [171], а необходимость выполнения венозного доступа для имплантации электродов повышает риск травматизации сосудистых структур [38, 141] и потенциально – перфорации миокарда с развитием гемоперикарда или тампонады сердца [117].

Гематома ложа ИУ является наиболее частым осложнением имплантации. Несмотря на различные подходы в текущих публикациях, рационально рассматривать в качестве клинически значимой гематому, которая сопровождается интенсивной болезненностью, дискомфортом для пациента, требует продления сроков госпитализации, повторных явок на приём, хирургической ревизии или гемотрансфузии [37, 105, 171]. В прошлом возникновение гематом ложа описывалось не более, чем в 5% процедур имплантаций ИУ, и с большей частотой – после имплантации ИКД [171]. Более современные исследования указывают частоту гематом ~2,5% ИКД [141], более 3% при имплантациях КРТ и до 4,2% в случае апгрейда кардиостимулирующей системы [38]. В случаях хирургической ревизии имплантированной системы при дислокации электрода или замене эндокардиального электрода, риск возникновения гематомы ложа достигает 4,3% [136]. Гематома ложа ИУ способна привести к серьёзным последствиям для пациента, включая парадоксальное повышение риска тромбоэмболии, обусловленное длительным прекращением приёма анти тромботических препаратов. Это осложнение ассоциируется с увеличением риска инфицирования ложа ИУ [111]; необходимостью повторного вмешательства с частотой до 44% случаев [171]; и, наконец, к удлинению сроков госпитализации – на 3,1 дня с увеличением стоимости на \$6995, согласно расчетам североамериканского исследования [141]. Формирование гематомы ложа может быть постепенным, несмотря на то, что большинство исследований указывает срок в течение первой недели после вмешательства [171] со средним значением от 3,5 до 5,1 суток после имплантации [42, 121]. Этот промежуток времени требует особого внимания у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений, для которых более целесообразен ранний амбулаторный

контроль вместо традиционного спустя 4-6 недель после выписки, нежели продление срока госпитализации для наблюдения [175].

Известный риск образования гематомы ложа существует и после замен ИУ. По данным регистра REPLACE, включающего 1750 пациентов, общий риск развития гематомы составил 3,5%, причём крупные гематомы были отмечены в 0,7% случаев [136]. Кроме того, по данным этого регистра, гематома ложа ЭКС являлась статистически значимым инфицированием имплантированной системы. В этом случае формирование гематомы также повышает риск инфицирования (22,7% vs 0,98%, $p=0,002$) [167].

Интраоперационное кровотечение, встречающееся при 0,5-1,0% имплантаций, способно удлинить время процедуры, тем самым повышая риск инфицирования имплантированной системы [38, 171]. Гемоторакс вследствие повреждения подключичной вены или артерии [109] или симультанной перфорации перикарда и плевры, является казуистикой [69], но при этом представляет собой грозное осложнение с высоким риском для жизни пациента.

Перфорация миокарда, по счастью, является достаточно редким осложнением имплантации ЭКС и ИКД, при этом она чаще связана с использованием шоковых электродов [44]. Несмотря на то, что частота клинически манифестных перфораций миокарда составляет 0,1-0,8% для стимуляционных эндокардиальных и 0,6-5,2% для шоковых электродов [44], при выполнении компьютерной томографии было показано наличие признаков бессимптомной перфорации миокарда с частотой до 15% после имплантации ЭКС и ИКД – преимущественно связанной с предсердными электродами и независимой от электрических параметров стимуляции [92].

Несмотря на то, что последствия и сроки возникновения таких асимптомных перфораций не описаны, имеются данные о том, что при выявлении острой перфорации миокарда в 70% [105, 141] случаев потребовалось дренирование полости перикарда. При имплантации левожелудочковых электродов в одну из ветвей коронарного синуса тампонада сердца описана в 0,3-0,5% случаев, диссекция коронарного синуса – в 1,0-1,7 % случаев [38]; последнее осложнение, как правило, не приводит к нежелательным последствиям (за исключением необходимости прервать выполняемую процедуру), но при этом сопряжено с высоким риском у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию [54].

При развитии гемоперикарда/тампонады после имплантации ИКД и КРТ сроки госпитализации увеличиваются в среднем на 1,9 суток с увеличением затрат на \$8249 на один случай по причине высокой стоимости вмешательств, выполняемых по поводу данных осложнений, кроме того возможны не прямые затраты, связанные с правовым разрешением возникающих конфликтов [7, 141]. Пожалуй, единственным вмешательством низкого риска геморрагических осложнений является имплантация подкожных устройств длительного

мониторирования ЭКГ, для которых отсутствуют указания на развитие геморрагий [85]. Трансвенозное удаление эндокардиальных электродов, напротив, может рассматриваться как процедура с максимальным риском осложнений, в т.ч. геморрагических (гемоперикард, тампонада при перфорации сердца, гемоторакс при повреждении подключичной вены или артерии, гематома ложа), несмотря на то, что сообщения о развитии осложнений при данном вмешательстве встречаются относительно редко [40].

Единой классификации тяжести геморрагических осложнений (условно, «малых» и «больших» геморрагий), применяемой в разных хирургических специальностях, не существует, равно как нет и единого подхода к оценке риска оперативного вмешательства; хирургические процедуры у пациентов, получающих антитромботическую терапию, оцениваются как имеющие высокий или низкий риск в зависимости от частоты кровотечений (высокий риск — частота кровотечений более 1,5% вне зависимости от конкретного вида и степени выраженности геморрагических осложнений) [34, 64], а также возможности развития кровотечения, которое либо представляет сложности в остановке, либо развивается в критически важной анатомической области (напр., внутричерепное, перикардальное) [150].

Если эти критерии применить к хирургии ИУ, то все вмешательства, за исключением замены аппаратов и имплантации устройств длительного мониторинга ЭКГ, должны рассматриваться как процедуры высокого риска, принимая во внимание возможность развития гематомы ложа устройства и потенциально высокий риск перфорации миокарда и гемоперикарда.

Несмотря на неугасающий интерес к периоперационной коррекции антитромботической терапии, классификация вмешательств в интервенционной аритмологии по риску геморрагических осложнений в настоящее время остается противоречивой. В рекомендациях Американской коллегии торакальных хирургов 2012 года по периоперационному назначению антикоагулянтной терапии, сама по себе имплантация ЭКС по риску кровотечений оценивается как сопоставимая с полипэктомией кишечника и отнесена к процедурам низкого риска, однако выполнение этого вмешательства на фоне предоперационной антикоагулянтной терапии приводит к оценке данной процедуры как имеющей высокий риск [18, 57]. В свою очередь, в большинстве недавно опубликованных документов Европейской ассоциации сердечного ритма, имплантации ЭКС и ИКД указаны как вмешательства с низким риском кровотечений [90].

По мнению Zaca и соавт. [175], стратификация рисков интароперационных геморрагических осложнений должна базироваться на комбинированном показателе, включающем как частоту возникновения кровотечений, так и их клиническую значимость, что позволило бы избежать переоценки клинического риска для геморрагических событий, которые возникают часто, но не приводят к значимым клиническим последствиям и для потенциально

фатальных, но редких геморрагических событий. Основанная на этом принципе классификация риска геморрагических осложнений при имплантации электрофизиологических устройств включает следующие категории: к вмешательствам низкого риска отнесены имплантация устройств длительного мониторинга и замена устройства; категория среднего риска включает имплантацию и ревизию электродов, процедуры апгрейда, имплантации ЭКС, ИКД и КРТ; к вмешательствам высокого риска отнесены: трансвенозное удаление эндокардиальных электродов и отдельные случаи группы промежуточного риска, сопряженные с сопутствующими условиями (экстренность выполнения вмешательства, наличие временных трансвенозных эндокардиальных электродов, реимплантация электрода после удаления предыдущего, сложное анатомическое строение, включая врожденные кардиопатии).

Указанное в документе распределение рисков имеет общий характер, при условии, что каждый конкретный случай может быть отнесён к высокому геморрагическому риску на основе клинической оценки хирурга и наличия сопутствующих заболеваний.

1.2. Доказательные основы коррекции антитромбоцитарной терапии

Антитромботическая терапия является хорошо известным фактором риска возникновения гематомы ложа ИУ [161], способным привести к серьёзным последствиям для пациента [36, 105]. При этом, если систематическая отмена антиагрегантов может осложниться развитием у пациентов тромбоэмболических событий, то продолжение рутинной антиагрегантной терапии может подвергнуть пациента излишнему риску геморрагических осложнений. В контексте неизбежности сравнения тромботического риска первичной сердечной патологии и геморрагического риска имплантации ИУ, интуитивно логичной выглядит необходимость тщательной оценки показаний к назначению ДАТ при планировании имплантации ИУ. Принимая во внимание то обстоятельство, что низкие дозы АСК при любых хирургических вмешательствах (за исключением нейрохирургических вмешательств на черепе и трансуретральной простатэктомии, при которых использование АСК сопряжено с развитием фатальных кровотечений) приводят лишь к количественному увеличению кровопотери (не всегда значимому), и не сопровождаются развитием кровотечений вне места вмешательства, что увеличивало бы риск для пациента, их использование является абсолютно приемлемым в случае имплантации ИУ [144]. Более пристального рассмотрения требует имплантация на фоне применения второго антиагреганта в сочетании с АСК. В исследовании PRODIGY 2013 пациентов с имплантированными коронарными стентами, 74% которых перенесли ОКС, были рандомизированы в группы терапии сочетанием клопидогрела и АСК с длительностью приёма 6 или 24 месяца. Результаты исследования показали, что продолжение ДАТ более 6 месяцев не сопровождалось снижением риска смерти, инфаркта миокарда, тромбоза стента и инсульта, но

было связано с увеличением числа кровотечений [168]. Таким образом, назначение ДАТ по абсолютным показаниям, не подразумевающее возможность отмены в связи с высоким тромботическим риском подлежащего сердечно-сосудистого заболевания, сопровождается увеличением риска геморрагических событий при имплантации ИУ, включает следующие ситуации [175]:

- в течение 6 месяцев от момента острого коронарного синдрома вне зависимости от вида применявшегося лечения [172];
- в течение 6 месяцев с момента имплантации коронарного DES, включая биорезорбтивные [172];
- в течение 1 месяца от имплантации коронарного голометаллического стента или выполнения ангиопластики, включая баллоны с лекарственным покрытием [172];
- в течение 1 месяца от выполнения каротидного, ренального, периферического стентирования, транскатетерной имплантации аортального клапана, чрескожного закрытия овального окна или других дефектов межпредсердной перегородки, имплантации аортального эндопротеза или аналогичных вмешательств с эндоваскулярной имплантацией металлосодержащих устройств [143].

За исключением перечисленных случаев, ДАТ может быть отменена с приемлемым риском развития ишемического события с целью снизить риск геморрагических осложнений, связанных с имплантацией ИУ. При этом клопидогрел должен быть отменен за 5 суток до выполнения имплантации, тогда как прием АСК может быть продолжен. Может быть рассмотрено использование тестов агрегантной способности тромбоцитов с целью снизить время ожидания до имплантации [34]. Возобновление ДАТ возможно спустя 48 часов после имплантации при условии проверки тщательности гемостаза, что служит профилактикой гематомы ложа, и отсутствии осложнений.

1.2.1. Временная терапия с использованием внутривенных антиагрегантов

Протокол временной антиагрегантной терапии (ВАТ, antiplatelet bridging therapy) с внутривенным введением короткодействующих антагонистов рецепторов GPIIb/IIIa назначается пациентам с высоким риском тромбоза стентов, которым необходимо прекратить ДАТ из-за неприемлемо высокого риска кровотечений. Savonitto и соавт. [149] провели проспективное исследование с участием 60 пациентов, получивших DES и имеющих высокий риск тромбоза стента, у которых возникла необходимость в выполнении хирургического или инвазивного офтальмологического вмешательства. ВАТ с использованием тирофибана отменялась за 4 часа до и возобновлялась спустя 2 часа после процедуры и не продемонстрировала связи с такими неблагоприятными событиями, как смерть, инфаркт

миокарда, тромбоз стента, повторное вмешательство вследствие кровотечения. У двух пациентов наблюдалась «большая» кровопотеря по классификации TIMI, у трёх пациентов – малая кровопотеря. Принимая во внимание этот ограниченный опыт, можно сделать вывод [175] о том, что ВАТ тирофибаном не должна рассматриваться для пациентов, подвергающихся имплантации ИУ.

Возможно, ситуация изменится, если станет доступным новый мощный антиагрегант, способный ингибировать P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов: кангрелор. Этот препарат назначается парентерально, имеет период полужизни 5-9 минут, и обеспечивает полное восстановление функции тромбоцитов спустя 1 час после прекращения инфузии. Применение кангрелора в качестве временной терапии у пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию (АКШ), оценивалось в исследовании BRIDGE [25]. Исследование включало 210 пациентов, получавших терапию тиенопиридином, и продемонстрировало значимо более низкую реактивность тромбоцитов в группе кангрелора в сравнении с плацебо (снижением показателя PRU < 240 у 98,8% vs 19%, p < 0,001). При этом не было отмечено увеличения частоты массивных кровотечений в группе кангрелора, хотя увеличилось число малых кровопотерь. Основываясь на этих данных, хотя и полученных в небольшом исследовании с суррогатной конечной точкой на популяции пациентов, нуждающихся в АКШ, ряд экспертов [175] предполагает возможность использования кангрелора в качестве временной терапии в других клинических ситуациях, в т.ч. у пациентов, получающих ДАТ, которым необходима имплантация ИУ. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

1.3. Риск, связанный с отменой пероральной антикоагулянтной терапии

Периоперационная коррекция приёма ОАК должна быть основана на оценке риска тромбоэмболических событий и риска кровотечения, связанного с выполнением вмешательства. Соотнесение этих рисков позволяет принять решение о необходимости периоперационной отмены плановой терапии или показаниях к назначению временной терапии. В настоящее время отсутствуют подходы к стратификации риска, изученные в проспективных исследованиях, позволяющие разделить пациентов, принимающих антагонисты витамина К (АВК), по риску тромбоэмболических событий или кровотечения. В результате, многие из существующих рекомендаций базируются на непрямых доказательствах или являются результатом договорённости экспертов.

Подходы к оценке риска кровотечений были рассмотрены ранее и полностью отражены в экспертных рекомендациях [175].

Основными показаниями для назначения АВК являются наличие искусственного клапана сердца, фибрилляция предсердий (ФП), венозная тромбоэмболия (ВТЭ). Пролонгированная антикоагулянтная терапия также является одним из важнейших компонентов лечения и профилактики рецидивов тромбоэмболии лёгочной артерии [12, 13]. Немаловажную роль имеет назначение антикоагулянтов в раннем послеоперационном периоде после операций АКШ в сочетании с аблацией ФП для предотвращения сердечных аритмий и создания наилучших условий для обратного электрического ремоделирования [17]. Риск тромбоэмболических осложнений, связанный с отменой терапии, значительно различается у пациентов с механическим клапаном сердца (и возможной ФП) и пациентов, перенесших тромбоз вен более полугода назад. Различаются по степени риска и пациенты с ФП, имеющие высокий балл CHA₂DS₂-VASc (например, в связи с наличием сахарного диабета и анамнезом инсульта) и балл CHA₂DS₂-VASc, равный 1-2 пунктам (при отсутствии перенесенного инсульта). Предложенная на основании рекомендаций АССР по антитромботической терапии (2012) классификация [141] включает три класса: высокий риск (ежегодный риск тромбоэмболического события >10%), средний (ежегодный риск тромбоэмболии 5-10%) и низкий риск (ежегодный риск тромбоэмболии <5%). Ограничением данной классификации, как и любой попытки упрощения, является невозможность учесть отдельные компоненты, специфичные для данного пациента и способные привести врача к заключению об изменении риска тромбоэмболии (например, при сочетании балла CHA₂DS₂-VASc с анамнезом инсульта или давним, но тяжелым тромбоэмболическим эпизодом, таким как массивная тромбоэмболия лёгочной артерии).

Главной особенностью ведения подобных пациентов является необходимость взаимодействия пациента, специалиста по антитромботической терапии и оперирующего хирурга; пациент должен быть информирован о способе коррекции терапии, необходимости её отмены или замены [59, 173].

В целом, основным вопросом в отношении пациентов, принимающих АВК, является необходимость т.н. временной антикоагулянтной терапии (bridging therapy) для снижения риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с высоким риском и предотвращения кровопотери после выполнения процедур, сопряженных с высоким риском кровотечения. При этом необходимо помнить, что несмотря на использование временной антикоагулянтной терапии как стандартной при вмешательствах высокого риска, этот подход был изучен лишь в двух рандомизированных контролируемых исследованиях и, следовательно, остаётся поводом для дискуссии [37, 58, 80, 153, 155, 175]. Данная тактика основана на отмене АВК и замещении их НМГ, отменяемым за 12-24 часа до хирургического вмешательства и возобновляемым позднее (спустя 24-48 часов).

Отмена АВК для нормализации перипроцедурального гемостаза основывается на фармакодинамическом профиле препарата и времени, необходимом для регенерации витамин К-зависимых факторов коагуляции, которое определяется на основании полужизни АВК: 8-11 часов для аценокумарола и 36-42 часа для варфарина [18, 26, 71, 131, 166]. Соответственно этому, АВК должен быть отменён за 5 (если пациент получает варфарин) или за 3 (в случае аценокумарола) дня до хирургической процедуры: однако, практически во всех доступных исследованиях АВК отменялись за 5 дней до вмешательства (хотя необходимо отметить, что большая часть данных относится к варфарину). Прямое сравнение частоты кровотечений при ранней (за 5-6 дней) и более поздней (менее, чем за 5 дней) отмене АВК в рандомизированных исследованиях не выполнялось. Единственные доступные данные получены из небольшого ретроспективного исследования [70], включавшего 21 пациента, которые отменяли варфарин за 36 часов до полипэктомии. При этом перед вмешательством было получено среднее МНО= 2,3 и не было отмечено массивных геморрагических осложнений; однако все вмешательства выполнялись с применением эндокопического клипирования для снижения риска кровотечения.

В проспективном исследовании, включавшем 224 пациента, которые отменяли терапию варфарином за 5 дней до хирургического вмешательства, лишь 15% пациентов имели МНО > 1,5 в момент выполнения процедуры [107]. Результаты ещё одного ретроспективного исследования [110] свидетельствуют о том, что отсроченная (за 2-3 суток) отмена варфарина не позволяет достичь МНО <1,5 к моменту операции (среднее МНО составило 1,8). Наконец, в рандомизированном исследовании, сравнивавшем отмену АВК за 5 дней до вмешательства с отменой за 1 сутки в сочетании с приёмом витамина К, средний уровень МНО перед операцией в первой группе пациентов составил 1,24 против 1,61 во второй группе [157].

Для большинства инвазивных вмешательств, в т.ч. и при имплантации ИУ, возобновление приема АВК возможно вечером следующего за операцией дня. Согласно данным проспективного исследования, выполненного с участием 650 пациентов, среднее время до достижения целевого МНО после возобновления приёма варфарина $5,1 \pm 1,1$ день [59]. Одно исследование было посвящено тактике приёма варфарина в удвоенной дозе в течение первых двух дней возобновления терапии, при этом среднее время, потребовавшееся для достижения МНО >2,0, составило 4,6 дней [59, 107].

1.3.1. Временная терапия антикоагулянтом

Наряду с решением о необходимости временной терапии, значительную сложность представляет и выбор конкретной её тактики. Изучались три различных режима: режим высокодозовой временной терапии (эквивалент дозировок, используемых при лечении венозной тромбоземболии) подразумевающий использование НМГ в антикоагулянтной дозе,

напр., эноксапарина – 1,0 мг/кг дважды в день, далтепарина – 100 МЕ/кг дважды в день; режим низкодозовой временной терапии (эквивалент доз, применяемых для профилактики венозной тромбоэмболии) состоящий в использовании дозы эноксапарина 40 мг/сут, далтепарина – 5000 МЕ/сут; а также режим временной терапии промежуточными дозами (эквивалент 70 единиц активности против Ха-фактора на килограмм массы тела дважды в день).

Последний – режим промежуточных доз – применялся в итальянском исследовании, включавшем 1262 пациента [135], где доказал применимость, безопасность и эффективность; однако данные результаты не полностью применимы к пациентам высокого риска тромбоэмболии в механическими клапанами сердца, поскольку данная группа пациентов в исследовании была малочисленна (15%).

Каким же образом эти данные могут быть применены в хирургии ИУ? В 2012 году был выполнен мета-анализ [68], сопоставляющий данные по эффективности и безопасности терапии в зависимости от продолжения приёма АВК или назначения временной терапии. В анализ были включены шесть исследований [22, 43, 73, 112, 159, 160], сравнивавших стратегию назначения временной терапии с продолжением приёма АВК у пациентов высокого риска тромбоэмболии, нуждающихся в ИУ. В совокупности, прием АВК был продолжен у 629 пациентов, тогда как 403 пациентам была назначена временная терапия. В четырёх исследованиях был использован варфарин [22, 112, 159], в двух – аценокумарол [73, 160]. В двух исследованиях применялся протокол временной терапии НМГ [43, 159], в четырёх – нефракционированный гепарин (НФГ) до достижения АЧТВ в диапазоне 55-90 с [22, 73, 112, 160]. Риск гематомы ложа был значительно ниже на фоне продолженного приема АВК, чем при временной антикоагулянтной терапии (OR= 0,29, 95%CI: 0,17-0,49); аналогичный результат был получен с учётом гематом, требовавших ревизии или дренирования (OR= 0,15, 95%CI: 0,04-0,54). Не было отмечено различий в частоте тромбоэмболических событий, которая в целом была достаточно низка (всего было зарегистрировано три тромбоэмболических эпизода, OR= 0,48 95% CI: 0,07-3,54, p= 0,48). К ограничениям данного мета-анализа относится то, что 5 из шести включенных исследований не были рандомизированными, количество включенных в исследования пациентов было небольшим, и ни одно из отдельных исследований не достигло статистически значимых результатов; использовались различные режимы временной терапии с различными типами гепарина. Примечательны результаты исследования Marquie [118]: применение гепарина после имплантации ИУ у пациентов с искусственными клапанами сердца и ФП сопровождалось почти 14-кратным повышением риска геморрагических осложнений. В этом исследовании, однако, был использован НФГ, назначавшийся внутривенно спустя, в среднем, 3 часа после процедуры имплантации. Столь раннее применение гепарина внутривенно для достижения АЧТВ 60 с, очевидно, не эквивалентно использованию НМГ в средних дозах

спустя 24 часа после хирургической процедуры. Это необходимо учитывать при оценке результатов мета-анализа Feng и соавт., в котором шесть включённых исследований применяли разные типы гепарина спустя различное время после вмешательства и в разных дозах [68]. Более того, в указанных исследованиях были использованы разные типы ИУ, что могло быть сопряжено с различным риском геморрагических осложнений для каждого устройства. Наконец, важно принимать во внимание особенности включённых в исследования пациентов: среднее МНО перед имплантацией находилось в интервале 2,0-2,55. В пяти из шести исследований (за исключением исследования Tolosana и соавт. [160], в котором 36% пациентов имели механические клапаны сердца) количество пациентов с механическими клапанами, для которых целевым диапазоном МНО является 2,5-3,5, не превышало 20%. Таким образом, необходима осторожность при экстраполяции результатов указанных исследований на данную популяцию пациентов.

В 2012 году Ghanbari и соавт. [74] опубликовали результаты мета-анализа, включавшего 8 исследований (пять когортных [22, 43, 73, 112, 159] и три рандомизированных [47, 73, 160]) по сравнению продолженного приема АВК с временной терапией на период имплантации ИУ общей мощностью 2321 пациент. Анализ подтвердил, что продолжение терапии АВК сопряжено с более низким риском кровотечения ($OR = 0,3$, $95\%CI: 0,18-0,5$) при отсутствии разницы в риске тромбозных событий ($OR = 0,65$, $95\%CI: 0,14-3,0$).

Единственным рандомизированным исследованием достаточной мощности, подтвердившим выводы двух упомянутых мета-анализов, является исследование BRIUSE CONTROL [37], включавшее 668 пациентов, имевших средний риск тромбозных событий. В группе продолженного приема АВК целевым было установлено $MNO \leq 3,0$, за исключением пациентов с искусственными клапанами, для которых допустимым было принято значение 3,5. В группе временной терапии использовались высокодозовые режимы терапии НФГ или НМГ после 5 суток отмены АВК с прерыванием введения гепарина за 24 часа до хирургической процедуры (4 часа для НФГ, вводимого внутривенно) и возобновлением спустя 24 часа. Среднее МНО перед имплантацией в группе продолженного приема ОАК составило 2,3; около 16% включённых пациентов имели искусственные клапаны. В случае сопутствующего приема АСК, он сохранялся, тогда как терапия клопидогрелом отменялась за 5 дней до вмешательства (за исключением пациентов, перенесших стентирование в пределах 12 месяцев). Первичная конечная точка – гематома ложа, требующая ревизии, отмены антикоагулянта или продления госпитализации – была достигнута у 3,5% пациентов в группе приема АВК и у 16% пациентов в группе гепарина. Независимыми факторами, связанными с формированием гематомы ложа, явились продолжение приема ОАК и сахарный диабет, обеспечивавшие снижение риска ($RR = 0,16$, $95\%CI: 0,08-0,32$, $p < 0,001$ и $RR = 0,48$, $95\%CI: 0,26-$

0,86, $p= 0,01$), и использование аспирина, связанное с увеличением риска ($RR= 2,04$, $95\%CI: 1,19-3,48$, $p= 0,01$).

Возможное объяснение подобного результата состоит в том, что на фоне продолженного приёма АВК любое избыточное кровотечение подвергается хирургическому гемостазу во время операции, тогда как при назначении высокодозовой терапии гепарином кровотечение может развиваться в момент, когда рана уже ушита. На основании этих результатов логично заключить, что отмена АВК возможна у пациентов низкого риска тромбоэмболии без назначения временной терапии антикоагулянтами, однако до выполнения рандомизированных исследований, нацеленных на оценку этой гипотезы, подобная рекомендация не может быть названа доказательной.

По мнению V. Zaccà и соавт. [175], доступные данные, относящиеся к пациентам высокого тромбоэмболического риска (напр., с протезом митрального клапана в сочетании с ФП и/или предыдущим инсультом; несколькими искусственными клапанами в сочетании с ФП и/или инсультом), не являются окончательными. Подобная категория пациентов, для которой целевым является значение МНО 2,5-3,5 (или 3,0-4,0 в случае «старых» поколений протезов), слабо представлена во всех исследованиях; вследствие этого, необходима осторожность в применении их результатов для данной категории больных. Предлагается [175] тщательная оценка соотношения пользы и риска перед совместным с пациентом принятием решения о возможности применения временной терапии антикоагулянтами в режиме средних доз спустя 24-48 часов после имплантации ИУ.

Недавний мета-анализ 17 исследований общей мощностью 10715 пациентов, включающий исследование BRUISE CONTROL, подтвердил вывод о том, что хирургия ИУ на фоне продолженного приёма АВК связана с более низким риском кровотечения, чем при временной терапии гепарином, тогда как ДАТ увеличивает риск кровотечений [174].

В случае сочетания терапии АВК и антиагрегантами, ввиду дефицита доказательной информации, предлагается выполнять рекомендации, изложенные отдельно для терапии антиагрегантами и антикоагулянтами [175]; при этом, однако, подчёркивается взаимосвязь аспирина с повышенным риском кровотечений, выявленная в исследовании BRUISE CONTROL. Так, в случае применения АВК при отсутствии тромботических событий в течение последних 12 месяцев, возможна отмена АСК перед имплантацией. Данные по пациентам, получающим тройную терапию и нуждающимся в ИУ, в настоящее время отсутствуют. Тем не менее, тройная терапия АВК, клопидогрелом и аспирином, сопровождалась повышением риска кровотечения в сравнении с терапией сочетанием АВК и клопидогрела в исследовании по чрескожным вмешательствам [56], что требует повышенной осторожности в случае необходимости ИУ для таких пациентов.

1.3.2. Новые пероральные антикоагулянты

Четыре новых пероральных антикоагулянта – дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан – доказали свою эффективность в профилактике тромботических осложнений у пациентов с неклапанной ФП [49, 76, 83, 134]. Эти препараты имеют короткий период полужизни с максимальным антикоагулянтным эффектом непосредственно после приёма (в течение ~4 часов) и быстрым его разрешением после отмены препарата. В крупном исследовании RE-LY, изучавшем эффективность и безопасность дабигатрана в дозах 150 мг 2 р/сут. и 110 мг 2 р/сут. в сравнении с АВК (целевое МНО 2,0-3,0), 4591 пациент как минимум однократно прерывал приём антикоагулянтов для выполнения хирургических или иных инвазивных вмешательств [89]. Наиболее частыми видами вмешательств были имплантации ЭКС и ИКД (10,3%). Опубликованы данные о 25 пациентах [145], которые на фоне терапии дабигатраном (23 пациента на дозе 150 мг и 2 пациента на дозе 75 мг) подвергались имплантации ЭКС. Последняя доза дабигатрана была принята за 16 ± 15 часов до операции (от 1 до 48 часов), а первая доза в послеоперационном периоде – через 17 ± 16 часов (от 2 до 48 часов) после вмешательства. У 11 пациентов приём дабигатрана был продолжен без пропуска доз. Интервал между последней дозой дабигатрана и вмешательством составил 26 ± 16 часов среди пациентов, прерывавших терапию, и 5 ± 3 часа у пациентов, не отменявших препарат. Не было зафиксировано тромботических или геморрагических осложнений. Один пациент, у которого сформировалась гематома ложа, получал ДАТ клопидогрелом и АСК, а также максимальную (150 мг дважды в день) дозу дабигатрана без отмены препарата, т.к. его счёт по шкале CHA₂DS₂-VASc составлял 6 баллов. Период полужизни дабигатрана у пациентов с сохраненной функцией почек составляет 12-14 часов. В связи с этим, обычно рекомендуется его отмена за 1-3 дня до плановых хирургических вмешательств (и до 6 дней – для пациентов со снижением функции почек). Результаты данного исследования являются сугубо ориентировочными в силу малого объёма выборки, но позволяют предполагать увеличение риска кровотечений при одновременном использовании других антитромботических препаратов, равно как и возможность продолжения терапии дабигатраном без риска геморрагических и/или тромботических событий. В настоящее время ожидаются результаты исследования BRUISE CONTROL 2 [65], посвящённого сравнению непрерывного приёма дабигатрана и его временной отмены у пациентов со средним или высоким риском тромботических осложнений, нуждающихся в ИУ. Предварительные данные, полученные из рутинной практики свидетельствуют о низкой частоте кровотечений и тромбоэмболических осложнений у пациентов, получающих в периоперационном периоде дабигатран или ривароксабан [106].

1.4. Лабораторный контроль терапии антикоагулянтами

Подробный анализ текущих сведений о лабораторном контроле антикоагулянтной терапии дан А. Сикер и соавт. в систематическом обзоре [51], включавшем 17 исследований по дабигатрану, 15 по ривароксабану и 4 по апиксабану. С учётом того, что в рамках настоящего исследования в качестве одной из ветвей терапии была использована терапия дабигатрана этексилатом обзор лабораторного контроля НОАК посвящён преимущественно данному препарату.

Дабигатрана этексилат, предшественник активной формы дабигатрана – прямого ингибитора тромбина и оральные прямые ингибиторы Ха фактора свёртывания, ривароксабан и апиксабан, одобрены к применению в США, Европе и Канаде в качестве препаратов для профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанной этиологии. Указанные антикоагулянты, воздействуя на элементы свёртывающей системы крови, предотвращают развитие, распространение тромбозов, а также переход их в эмболоопасные формы [5]. Они также частично лицензированы в качестве препаратов для лечения и профилактики ВТЭ после обширных ортопедических хирургических вмешательств. Наиболее часто используется общее определение этих препаратов «новые оральные антикоагулянты» (НОАК). Некоторыми авторами [51] также используются другие термины, такие как: оральные антикоагулянты прямого действия, а также не-витамин К-зависимые антикоагулянты [96].

В отличие от варфарина и других антагонистов витамина К, НОАК назначаются в фиксированных дозировках и не требуют рутинного лабораторного мониторинга [48, 83, 134]. Вместе с тем, определение их антикоагулянтной активности желательнее в особых клинических случаях, таких как: кровотечение, предоперационная подготовка, острый тромбоз, подозрение на передозировку препарата, нарушение комплайенса или лекарственные взаимодействия, а также у особых групп пациентов, включая пациентов с нарушениями питания, пожилых и пациентов с почечной недостаточностью, у которых имеется риск накопления препарата.

Анализ антикоагуляционного эффекта также может быть необходим у пациентов с ФП и острым ишемическим инсультом перед проведением тромболитической терапии [164].

В последнее время было опубликовано несколько исследований по применению коагуляционных тестов для оценки активности НОАК, однако попыток систематизировать эти данные к настоящему времени предпринято не было.

В настоящее время в качестве референсного метода для измерения концентрации НОАК в плазме рассматривается метод жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (liquid chromatography/tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) [62]. В обзор [51]

вошли 17 исследований, в которых описывалась зависимость между концентрацией препарата (или его метаболита) в человеческой плазме, определённой напрямую LC-MS/MS или косвенным путём с использованием тест-систем, валидированных по LC-MS/MS.

1.4.1. Дабигатран

Дабигатрана этексилат является низкомолекулярным непептидным предшественником активной формы дабигатрана. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается в ЖКТ и путем гидролиза, катализируемого убиквитарными эстеразами, превращается в дабигатран. Дабигатран оказывает прямое ингибирующее воздействие на свободный тромбин и тромбин, связанный с фибриновым сгустком. Абсолютная биодоступность дабигатрана после приема внутрь составляет около 6,5%, препарат выводится в неизменном виде, преимущественно почками (80%). У лиц с нормальной функцией почек период полувыведения дабигатрана составляет 12-14 часов. У пациентов с почечной недостаточностью наблюдалось пролонгирование периода полувыведения препарата и его биоаккумуляция [84]. У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и нормальной функцией почек стандартная доза дабигатрана составляет 150 мг дважды в день, доза должна быть снижена при наличии почечной недостаточности.

Максимальная концентрация дабигатрана достигается в течение 2-3 часов после приёма внутрь. Определены максимальные и минимальные равновесные концентрации дабигатрана у пациентов с ФП и нормальной функцией почек, принимающих препарат в дозе 150 мг дважды в день [84]. Так, максимальная равновесная концентрация для дабигатрана составляет 184 нг/мл, а минимальная концентрация – 90 нг/мл; для ривароксабана эти показатели составляют 274 нг/мл и 30 нг/мл; для апиксабана 129 нг/мл и 50 нг/мл, соответственно.

Наблюдается существенная индивидуальная вариабельность экспозиции препарата. В исследовании PETRO (профилактика тромбозов и эмболий у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий) у пациентов, получающих 150 мг дабигатрана дважды в сутки, величина (5-95 перцентиль) пиковой и минимальной концентраций составила, соответственно, от 64-443 нг/мл и 31-225 нг/мл [66, 146].

1.4.1.1. Активированное частичное тромбопластиновое время

В двенадцати соответствующих критериям отбора [51] исследованиях изучалась зависимость между активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ) и концентрацией дабигатрана. В трёх из них использовалась *ex vivo* плазма пациентов, получающих дабигатран, в двух - *ex vivo* плазма здоровых добровольцев и в семи - нормальная плазма, в образец которой *in vitro* был добавлен дабигатран.

Дабигатран вызывает удлинение АЧТВ в зависимости от концентрации в исследованиях как *ex vivo*, так и *in vitro*. АЧТВ линейно увеличивалось с ростом концентрации препарата до уровней 200-300 нг/мл; при более высоких концентрациях препарата достигалось плато. Сложная зависимость не позволяет использовать АЧТВ в качестве маркера концентрации дабигатрана, особенно при более высоких его концентрациях.

Коммерческие наборы для определения АЧТВ значительно отличаются по своей чувствительности к дабигатрану. Так, при перекрёстном анализе 9 различных реактивов [91] величина АЧТВ плазмы, в образец которой был добавлен дабигатран в концентрации 120 нг/мл, варьировала от 26,0 до 91,9 секунд. Подобные данные позволяют предполагать, что лаборатории, осуществляющие коагуляционные тесты, должны проводить дозозависимые исследования с использованием калибровочных стандартов, чтобы определить чувствительность используемых ими методик определения АЧТВ к дабигатрану, и согласовывать полученные результаты с клиницистами. При использовании наименее чувствительных реагентов необходима концентрация дабигатрана от ~400 нг/мл для получения двукратного удлинения АЧТВ в сравнении с контрольной плазмой [87]. При терапии дабигатраном АЧТВ может не удлиняться в момент достижения минимальной равновесной концентрации препарата, особенно при использовании реагентов с меньшей чувствительностью. В исследовании с *ex vivo* плазмой пациентов, получающих дабигатран 150 мг дважды в день, 18% лиц имели нормальные показатели АЧТВ на фоне минимальной равновесной концентрации дабигатрана [88]. У пациентов с фибрилляцией предсердий, включённых в другое исследование, некоторые образцы демонстрировали уровень АЧТВ в пределах нормального диапазона значений, несмотря на то, что концентрация дабигатрана при этом достигала 60 нг/мл [27].

1.4.1.2. Протромбиновое время, международное нормализованное отношение

В 11 исследованиях [51] была продемонстрирована зависимость между концентрацией дабигатрана и показателями протромбинового времени (ПВ)/международного нормализованного отношения (МНО). В восьми из них использовалась нормальная плазма, с добавленным в образец дабигатраном, в двух использовалась *ex vivo* плазма пациентов, получающих дабигатран и в одном *ex vivo* плазма здоровых добровольцев. При приёме дабигатрана ПВ удлиняется в зависимости от концентрации препарата в плазме; возрастание величины ПВ подчиняется экспоненциальной зависимости (т.е. нелинейно) [60]. Величины ПВ/МНО менее чувствительны к дабигатрану, чем АЧТВ. В исследовании с *ex vivo* плазмой пациентов с ФП, уровень МНО \geq 1,2 наблюдался только в случаях концентрации дабигатрана свыше 400 нг/мл [27].

Так же как и в случае с АЧТВ, коммерческие реактивы ПВ различаются по своей чувствительности к дабигатрану. Данные опроса 71 коагулологической лаборатории показали, что ПВ плазмы, обогащённой дабигатраном до концентрации 300 нг/мл, варьировало от 15,7 до 50,2 секунд в зависимости от используемого реактива [91]. Измерение протромбинового времени может осуществляться двумя методиками. Результаты методики Квика отражают количественное содержание протромбина в плазме крови на основании оценки внутреннего и внешнего путей свёртывания, тогда как методика Оурена зависит только от II, VII и X факторов свёртывания. В тех исследованиях с использованием обогащённой дабигатраном плазмы реактивы ПВ по методу Квика были более чувствительны к дабигатрану, чем реактивы по методу Оурена [91, 113].

Существуют портативные устройства для измерения МНО (ПУ-МНО) у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию АВК. Одно из исследований, в котором оценивалось отношение концентрации дабигатрана к уровню МНО, полученного при помощи ПУ-МНО, продемонстрировало 2-4 кратное превышение значений МНО, полученных портативным устройством по сравнению с результатами лабораторных методик определения ПВ/МНО в тех же образцах. Концентрации дабигатрана более 500 нг/мл выходили за максимальный порог определения ПУ-МНО [147].

1.4.1.3. Тромбиновое время

В шести исследованиях, имевших адекватное лабораторное обеспечение, оценивалась зависимость между концентрацией дабигатрана и тромбиновым временем (ТВ) [51]. Анализ ТВ (в нативной форме) показал значительную вариабельность как в *ex vivo*, так и в *in vitro* исследованиях. В зависимости от вида реактива, выходящими за пределы чувствительности метода могли быть концентрации дабигатрана от 25 до 150 нг/мл [29, 53, 60, 86].

1.4.1.4. Разведённое тромбиновое время

При определении уровня разведённого тромбинового времени (рТВ) повышенная чувствительность ТВ компенсируется разведением образца плазмы [156]. В семи исследованиях надлежащего качества [51] была продемонстрирована зависимость между уровнем рТВ и концентрацией дабигатрана. В двух исследованиях рТВ определялось с помощью оригинальной методики [29, 98]; пять применяли ингибитор тромбина НЕМОСЛОТ (НУРНЕН-BioMed, Франция), серийно выпускаемый тест для определения рТВ [27, 60, 81, 88, 156].

Удлинение рТВ на фоне терапии дабигатраном является дозозависимым; зависимость близка к линейной с уровнем R^2 , находящимся в диапазоне 0,92-0,99 в исследованиях как *in vitro*, так и в *ex vivo*. Минимальный порог чувствительности, согласно данным производителя

теста, составляет 50 нг/мл [156]. Тем не менее, в двух исследованиях была показана меньшая точность и значительная вариабельность тест-системы при концентрациях в диапазоне 50-100 нг/мл [29, 156]. На сегодняшний день анализ рТВ не имеет широкого распространения; в недавнем опросе, проведённом в Австралии и Новой Зеландии, только 9 из 592 лабораторий сообщили о его использовании в своей практике [67].

1.4.1.5. Экариновые тесты

Экарин – змеиный яд, превращающий протромбин в его предшественника мейзотромбин (МТ) – неустойчивую промежуточную форму тромбина с одной расщепленной пептидной связью. Дабигатран подавляет тромбиновую активность МТ [81]. В двух тест-системах экарин используется как активатор – при определении экаринового времени (ЭВ) и в экариновом хромогенном анализе тромбина (ЭХАТ).

В шести исследованиях сообщалось о зависимости между ЭВ и уровнем дабигатрана [51]. Как в *in vitro*, так и в *ex vivo* исследованиях наблюдалась близкая к линейной зависимость с уровнем R^2 , находящемся в диапазоне 0,92-1,00. Отсутствие линейности наблюдалось в двух исследованиях при концентрации дабигатрана более 470-500 нг/мл [60, 87]. Зависимость показателей ЭХАТ и уровня дабигатрана была описана в 4 исследованиях [51]. Отмечалась линейная взаимосвязь с уровнем R^2 в диапазоне 0,94 -0,99 в *in vitro* и в *ex vivo* образцах. В одном исследовании выявлена бо́льшая вариабельность зависимости при концентрациях дабигатрана <50 нг/мл [27]. Недостатком методик определения ЭВ и ЭХАТ является отсутствие стандартизации, вариабельность чувствительности к дабигатрану между разными сериями экарина; ограниченная доступность тестов [60, 98].

1.4.1.6. Прочие коагуляционные тесты

В обзоре [51] доступными оказались лишь единичные исследования, описывающие зависимость между концентрацией дабигатрана и разведённым ПВ (рПВ), протромбиназа-индуцированным временем свёртывания (prothrombinase-induced clotting time, PiCT), активированным временем свёртывания (activated clotting time, АСТ). PiCT и рПВ продемонстрировали нелинейную зависимость от концентрации дабигатрана [60], а АСТ оказалось малочувствительным к низким концентрациям препарата. В *ex vivo* исследовании наблюдались нормальные значения АСТ в 40% проб, взятых в надире, несмотря на то, что концентрация дабигатрана соответствовала терапевтическому диапазону [88].

Причинами нарушений системы гемостаза во время выполнения кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения, а также в раннем послеоперационном

периоде являются: исходное нарушение состояния свертывающей системы, вызванное заболеванием или приемом антикоагулянтов и/или дезагрегантов; дефицит факторов свертывания крови; тромбоцитопения и нарушение функциональной способности тромбоцитов; остаточное воздействие антикоагулянтов; гемодилюция; гиперфибринолиз [9].

В отличие от многих других видов кардиохирургических вмешательств, имплантация и замена ИУ являются малоинвазивными и, как правило, плановыми процедурами. Это предоставляет вполне реальную, но зачастую, к сожалению, не используемую, возможность планирования всех этапов вмешательства, коррекции периоперационной антитромботической терапии в соответствии с подходом, разделяемым различными специалистами, вовлеченными в процесс, и наиболее приемлемым для пациента, позволяющим сбалансировать риск кровотечения и тромбоза. Очень важно взаимодействие электрофизиолога, кардиолога, врача первичного звена и пациента, позволяющее решать следующие задачи:

- на дооперационном этапе – определение риска тромбоэмболии и кровотечения, планирование антитромботической терапии (продолжение, отмена, коррекция дозы, оценка эффективности, временная замена);
- на этапе вмешательства – скрупулёзный гемостаз, применение технических средств снижения кровоточивости;
- в послеоперационном периоде – чёткие по времени возобновления (в случае отмены) антитромботической терапии и её виду, использование нефармакологических методов снижения кровоточивости.

Несмотря на то, что в последнее время появляются данные о зависимости клинических исходов от концентрации НОАК в плазме [140], до сих пор не существует доказательств того, что рутинный лабораторный мониторинг или подбор дозы может улучшить результаты клинической практики. Тем не менее, определение антикоагулянтной активности НОАК может быть желательным в следующих обстоятельствах: 1) с целью контроля при высоких концентрациях препарата в плазме (например, при передозировке или биоаккумуляции); 2) для подтверждения терапевтического диапазона концентрации препарата (например, при подозрении на отсутствие эффекта); 3) для оценки возможности присутствия клинически значимого эффекта препарата (напр., в случаях кровотечений или при планировании инвазивных процедур). Идеальная тест-система должна обладать достаточной линейностью, чувствительностью и воспроизводимостью результатов, чтобы обеспечить возможность количественной оценки в широких диапазонах концентрации препарата.

Рекомендации для лабораторного мониторинга НОАК имеют отличия для каждого из препаратов и конкретных клинических ситуаций [51]. Данные рекомендации основаны на инструкциях по применению препаратов и опубликованных клинических рекомендациях,

однако имеют два существенных нюанса. Во-первых, в исследованиях с *ex vivo* образцами плазмы пациентов были получены результаты, свидетельствующие о том, что нормальные показатели АЧТВ не исключают присутствия терапевтической концентрации дабигатрана [27, 88]. Данное наблюдение противоречит рекомендациям Американского общества гематологов (ASH), опубликованным в 2011 году, и Британского комитета по стандартам в гематологии (BCSH), опубликованным в 2012 году, которые утверждают, что при нормальном уровне АЧТВ может быть исключено присутствие терапевтической концентрации дабигатрана [31] или его влияние на кровоточивость [52]. Во-вторых, имеются данные о том, что нормальный уровень ПВ может быть получен на фоне присутствия клинически значимых концентраций ривароксабана. Руководство BCSH, напротив, указывает, что для большинства реагентов получение нормального ПВ исключает присутствие терапевтической концентрации ривароксабана [31]. Наличие подобных расхождений может отображать постепенное накопление доказательных данных по большему количеству лабораторных тест-систем и их чувствительности к НОАК.

За исключением LC-MS/MS, применение которого ограничено немногочисленными референтными лабораториями, ни один из коагуляционных тестов не соответствует подобным идеальным критериям. В силу этого, врачу важно иметь представление об изменениях рутинных тестов, используемых для оценки системы гемостаза, на фоне концентраций НОАК, соответствующих, превышающих или более низких, чем обычные терапевтические уровни. Не исключено, что могут представлять интерес попытки математического моделирования с целью коррекции результатов рутинных коагулологических тестов, выполняемых на фоне терапии НОАК, для повышения их клинической значимости.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на результатах лечения и последующего наблюдения за пациентами, которым выполнялись инвазивные аритмологические процедуры с применением имплантируемых устройств на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и кардиостимуляции ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер» (г. Саратов) в период с 2010 по 2015 год. Процедуры исследования были сформированы в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской Ассоциации (ВМА) последней редакции (64-ая Генеральная Ассамблея ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.) и Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»; пациенты, участвовавшие в проспективной части исследования, давали информированное согласие на участие. Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены локальным этическим комитетом.

2.1. Дизайн исследования

Обобщённая информация о структуре исследования представлена на Рисунке 2.1. В совокупности все разделы исследования включали 432 пациента, получавших различные схемы антикоагулянтной терапии. Кроме того, в структуру исследования было включено 432 пациента групп сравнения, подобранных по механизму «случай-контроль» для каждой из подгрупп пациентов, получавших ту или иную антикоагулянтную терапию.

Группа пациентов, получавших варфарин с заменой его на «гепариновый мостик» на период выполнения аритмологического вмешательства, включала 108 пациентов (данная группа была сформирована ретроспективно, анализировались данные оперативных вмешательств, выполненных в 2010-2013 гг.); в дальнейшем данные пациенты обозначаются как Ретроспективная подгруппа варфарина.

Группа пациентов, продолжавших непрерывный прием варфарина в момент имплантации ЭКС (группа проспективного наблюдения), состояла из 112 человек; в дальнейшем данные пациенты обозначаются как Проспективная подгруппа варфарина.

Рандомизированная часть исследования включала 212 пациентов, получающих антикоагулянтную терапию дабигатраном, которые по результатам рандомизации сформировали группу отмены дабигатрана за 24 часа до оперативного вмешательства (Подгруппа I, 104 пациента) и группу отмены дабигатрана за 12 часов до оперативного вмешательства (Подгруппа II, 108 пациентов).

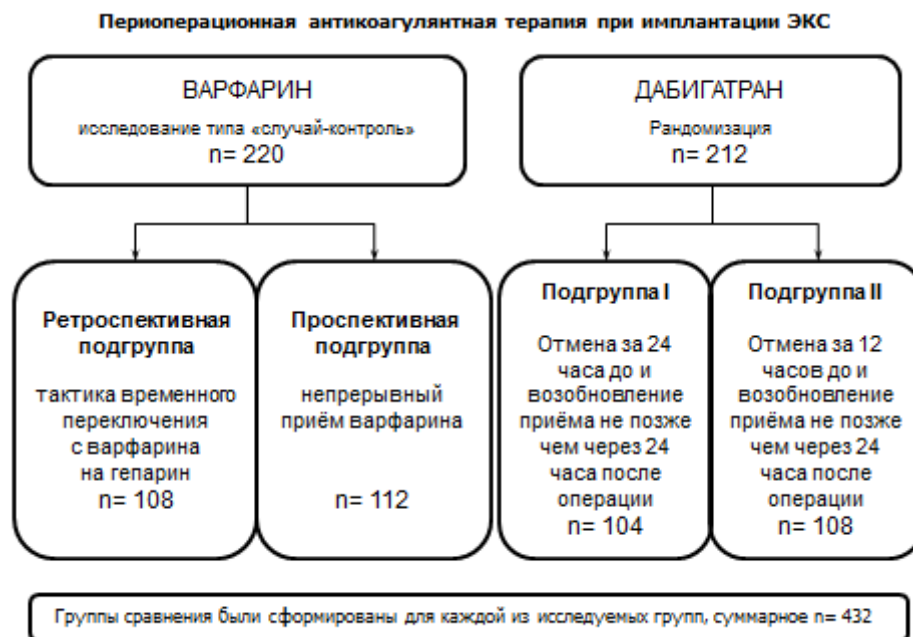


Рисунок 2.1 – Графическое изображение дизайна исследования

С целью оценки сравнительной безопасности различных режимов периоперационной антикоагулянтной терапии учитывали в каждой из подгрупп пациентов наличие и степень выраженности гемorragических и тромboэмболических осложнений в ближайшем и отдалённом послеоперационном периоде. Кроме того, сопоставляли частоту гемorragических и тромboэмболических осложнений у пациентов, получавших различные режимы антикоагулянтной терапии, с подобранными по типу «случай-контроль» пациентами, которым имплантация ЭКС выполнялась без постоянной антикоагулянтной терапии.

2.1.1. Популяция пациентов

Отбор пациентов для исследования осуществлялся в соответствии с клиническими критериями включения и исключения.

I. Критерии включения в исследование:

- Мужчины и женщины в возрасте старше 50 лет;
- Потребность в антикоагулянтной терапии: пациенты с фибрилляцией/трепетанием предсердий с риском по шкале оценки риска тромboэмболических осложнений CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов и уровнем риска кровотечений по шкале оценки риска кровотечений HAS-BLED, не превышающим риск тромboэмболий;
- Показания для имплантации ЭКС по виду нарушения сердечного ритма: дисфункция синусового узла с пароксизмами фибрилляции/трепетания

предсердий (синдром тахи-бради); персистирующая, длительно персистирующая и постоянная форма фибрилляции/трепетания предсердий с нарушением атриовентрикулярного проведения; постоянная форма фибрилляции предсердий без нарушения атриовентрикулярного проведения (средняя частота сердечных сокращений менее 40 в минуту по данным 24-часового мониторинга ЭКГ);

- Скорость клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин;
- Информированное согласие пациента на исследование.

II. Критерии исключения из исследования:

- Фибрилляция предсердий у пациентов с клапанными пороками или наличием механического или биологического протеза клапана сердца;
- Перенесённый менее чем за 3 месяца до вмешательства острый инфаркт миокарда;
- Перенесённые в течение последних трёх месяцев тромбоэмболические события;
- Злокачественные новообразования;
- Системные заболевания соединительной ткани;
- Двойная дезагрегантная терапия;
- Хроническая почечная недостаточность с замещением функции почек программным гемодиализом,
- Нарушения функции печени (двукратное увеличение показателей АЛТ, АСТ);
- Нежелание, отсутствие возможности или несогласие пациента с требованиями протокола, включая информированное согласие.

Таким образом, в исследование были включены пациенты с различными формами фибрилляции предсердий, получающие постоянную антикоагулянтную терапию, которым выполнялись имплантации и ре-имплантации ЭКС. В исследование включались пациенты, которым оперативные вмешательства выполнялись как в плановом, так и в экстренном порядке.

2.1.2. Общая характеристика пациентов

В общей сложности, в исследование были включены данные 864 лиц, подвергавшихся имплантации ЭКС (из них – 432 пациента, получавших антикоагулянтную терапию варфарином или дабигатраном, и 432 пациента групп сравнения, которые не получали антикоагулянт). По виду хирургического вмешательства, пациенты данной объединённой когорты распределились следующим образом: в 688 случаях выполнялась первичная имплантация ЭКС; в 136 случаях выполнялась замена (ре-имплантация) кардиостимулятора без замены электрода; 40 пациентов подверглись замене ЭКС с электродом или т.н. upgrade системы (имплантация дополнительного

эндокардиального электрода с заменой кардиостимулятора).

В объединённую группу варфарина было включено 220 пациентов, из них 112 мужчин, 108 женщин; медиана возраста составила 74 года. Объединённая группа дабигатрана включала 212 пациентов, из них 116 мужчин и 96 женщин; с медианой возраста 75 лет. Группа сравнения (Группа сравнения) включала 432 пациента, из них 196 мужчин, 236 женщин; медиана возраста составила 73 года.

По основным демографическим, исходным клиническим и интраоперационным характеристикам, включающим возраст, пол, риск тромбозмболических осложнений, кардиотропную терапию, группы гепаринового бриджинга и непрерывного приёма варфарина статистически значимо не различались.

Аналогичным образом, пациенты подгрупп, получавших дабигатран (различавшиеся по срокам отмены дабигатрана на этапе имплантации устройства), не различались по основным демографическим и исходным клиническим параметрам.

Сравнение характеристики пациентов объединённых групп варфарина и дабигатрана не выявило статистически значимых различий по основным демографическим, исходным клиническим и интраоперационным параметрам, что дало возможность сопоставления конечных точек принятых в настоящем исследовании для обеих данных объединённых групп.

Характеристика и исходы у пациентов, входивших в подгруппы, получавшие различные режимы терапии варфарином и дабигатраном, сравнивались с данными, полученными в сформированных методом случай–контроль группах пациентов, не получавших антикоагулянтную терапию, которым также выполнялась имплантация устройства (группы сравнения).

Характеристика пациентов группы варфарина представлены в Таблице 2.1; медиана возраста в обеих подгруппах превышала 72 года (72,5 [67; 75,5] года в проспективной группе против 72,74 [73; 78] лет в ретроспективной группе, p критерия Колмогорова-Смирнова $>0,1$), по половому составу группы не различались (57% мужчин в проспективной группе против 44% в ретроспективной группе, p точного критерия Фишера = 0,079).

Максимальный и минимальный баллы по шкале коморбидности Charlson в группе «гепаринового бриджинга» (ретроспективная группа) составили, соответственно, 2 балла и 5 баллов, а в группе продолженного приема варфарина (проспективная группа) минимальный и максимальный показатели данной шкалы составили 1 балл и 6 баллов, однако статистически значимых различий при сравнении медианного показателя также выявлено не было: 3 [2; 4] vs 3 [2; 3,5], p критерия Колмогорова-Смирнова $>0,1$.

Клиническая характеристика пациентов, получавших терапию варфарином

Параметр	Группа	Проспективная подгруппа варфарина, n= 112	Ретроспективная подгруппа варфарина, n= 108	p
Возраст, лет		72,5 [67; 75,5]	72,74 [73; 78]	>0,1*
Мужчины, n (%)		64 (57%)	48 (44%)	0,079**
Женщины, n (%)		48 (43%)	60 (56%)	
Сахарный диабет, n (%)		28 (25%)	16 (14,8%)	0,065**
Инфаркт миокарда в анамнезе		48 (42,8%)	39 (36,1%)	0,33**
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе		19 (17,0%)	22 (20,4%)	0,6**
Венозные тромбозы в анамнезе		5 (4,5%)	3 (2,7%)	0,72**
ФВ ЛЖ, %		62 [61; 67]	63 [32; 76]	0,68 ×
Артериальная гипертензия, n (%)		92 (82%)	84 (77,8%)	0,5**
CHA2DS2-VASc		5 [4; 6]	5 [4; 6]	>0,1*
β-блокаторы, n (%)		14 (12,5%)	8 (7,4%)	0,26**
Ингибиторы АПФ/БРА, n (%)		100 (89,3%)	102 (94,4%)	0,12**
Диуретики, n (%)		44 (39,3%)	39 (36%)	0,89**
Аспирин, n (%)		16 (14,3%)	8 (7,4%)	0,13**
СКФ MDRD, мл/(мин*1,73 м ²)		63, [56; 75]	68 [56; 82]	>0,1*
Балл шкалы Charlson		3 [2; 3,5]	3 [2; 4]	>0,1*
* - Kolmogorov-Smirnov test; ** - Fisher exact test (2-tailed p); × - Mann-Whitney test				

Описание исходной характеристики пациентов, получавших терапию дабигатрана этексилатом, приведено в Таблице 2.2. Как видно из представленных данных, подгруппы, полученные при рандомизации, не имели статистически значимых различий по возрасту, половому составу, баллу коморбидности шкалы Charlson и частоте применения основных классов кардиотропных препаратов.

Тенденция к более высокой частоте сахарного диабета в подгруппе I (22,1% vs 12,0%) не достигла статистической значимости (p= 0,51 для z-критерия различия частот), равно как и тенденция к более частому анамнестическому указанию на перенесённый инфаркт миокарда в подгруппе II (29,8% vs 42,6%, p= 0,053 для z- критерия).

Клиническая характеристика пациентов, получавших терапию дабигатраном

Параметр	Группа	Подгруппа I, n= 104	Подгруппа II, n= 108	p BF ₁₀
Возраст, лет		75,5 [66; 77]	74 [65; 79]	>0,1*
Мужчины, n (%)		56 (53,8%)	60 (55,6%)	0,89**
Женщины, n (%)		48 (46,2%)	48 (44,4%)	
Сахарный диабет, n (%)		23 (22,1%)	13 (12,0%)	0,051 [◇]
Инфаркт миокарда в анамнезе		31 (29,8%)	46 (42,6%)	0,053 [◇]
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе		16 (15,4%)	12 (11,1%)	0,36 [◇]
Венозные тромбозы в анамнезе		0	2 (1,8%)	1,3 [†]
ФВ ЛЖ, %		65 [59; 67]	64 [58; 68]	>0,1*
Артериальная гипертензия, n (%)		57 (54,8%)	71 (65,7%)	0,1 [◇]
CHA ₂ DS ₂ -VASc		4,5 [4; 6]	4 [4; 6]	>0,1*
β-блокаторы, n (%)		11 (10,6%)	8 (7,4%)	0,42 [◇]
Ингибиторы АПФ/БРА, n (%)		92 (88,5%)	95 (88,0%)	0,91 [◇]
Диуретики, n (%)		41 (39,4%)	35 (32,4%)	0,29 [◇]
Аспирин, n (%)		12 (11,5%)	20 (18,5%)	0,18**
СКФ MDRD, мл/(мин*1,73 м ²)		75,5 [55; 84]	67 [59; 82]	>0,1*
Балл шкалы Charlson		2 [2; 3]	2 [2; 3]	>0,1*
* - Kolmogorov-Smirnov test; ** - Fisher exact test (2-tailed p); † - Mann-Whitney test; ‡ - Wald-Wolfovitz test; † - Bayes Factor ₁₀ ; ◇ - z-критерий (2-tailed p)				

Частота случаев наличия в анамнезе венозных тромбозов составила в подгруппе II 1,8% (2 пациента), тогда как в подгруппе I подобные состояния отсутствовали, величина BF₁₀= 1,3 позволяет оценить вероятность различия подгрупп по данному признаку как слабую.

2.1.3. Общая характеристика выполненных хирургических вмешательств

Виды оперативных вмешательств, выполненных у пациентов получавших разную антикоагулянтную терапию и пациентов групп сравнения, представлена в Таблице 2.3.

Характеристика оперативных вмешательств, выполненных в ходе исследования

Параметр \ Группа	Все пациенты, получавшие варфарин, n= 220	Все пациенты, получавшие дабигатран, n= 212	Все пациенты групп сравнения, n= 432
Однокамерные ЭКС, n (%)	148 (67,3%)	156 (73,6%)	320 (74,0%)
Двухкамерные ЭКС, n (%)	72 (32,7%)	56 (26,4%)	112 (25,9%)
Первичная имплантация, n (%)	187 (85,0%)	165 (77,8%)	338 (78,2%)
Замена ЭКС без электрода, n (%)	17 (7,7%)	34 (16,0%)	76 (17,5%)
Замена ЭКС с электродом, n (%)	16 (7,6%)	13 (6,1%)	20 (4,6%)

В большинстве случаев пациентам, включенным в исследование, выполнялась имплантация однокамерных устройств, число первичных имплантаций превалировало над количеством операций с заменой ЭКС и заменой ЭКС с электродом.

2.1.4. Тактика периоперационной антикоагулянтной терапии

Основанием для назначения и продолженного приёма антикоагулянтов у пациентов, которым выполнялись инвазивные аритмологические оперативные вмешательства, послужило наличие, в соответствии с критериями отбора в исследование, среднего и высокого риска тромбоэмболических осложнений; также, согласно опубликованных в 2012 г. Американской коллегией врачей специалистов по заболеваниям органов грудной клетки рекомендаций IX конференции по антитромботической терапии и профилактике тромбозов, включение имплантаций и ре-имплантаций ЭКС в категорию вмешательств малого объёма, не связанных с повышением риска интра- и послеоперационных кровотечений [57].

В проспективной подгруппе группы варфарина оперативные вмешательства выполнялись на фоне непрерывно продолжающегося приёма антикоагулянта; последний приём варфарина накануне операции осуществлялся в стандартной, индивидуально подобранной по уровню МНО дозировке. В операционном графике пациенты из данной подгруппы распределялись по усмотрению оперирующего хирурга, но в большинстве своём в первые часы операционного дня; приём варфарина в день операции осуществлялся пациентом спустя 6-8 часов после вмешательства.

При оценке антикоагуляционной активности варфарина ориентировались на показатель МНО в диапазоне между 2 и 3; медиана МНО, анализ которого выполнялся в день вмешательства, составляла 2,3 [2,0; 2,7]. Переключение антикоагулянта на гепарин в данной подгруппе не производилось.

Анализ ретроспективной подгруппы выполнялся на основании данных историй болезней пациентов, которым в ГУЗ «ОККД» в период 2010-2013 гг. выполнялась имплантация ЭКС с использованием временного переключения приёма варфарина на введение гепарина в периоперационном периоде. Пациентам данной подгруппы за 3-4 суток до вмешательства варфарин отменялся; приём возобновлялся вечером в день операции на 2 последующих дня в дозе, двукратно превышающей индивидуально подобранную, с дальнейшим снижением дозы до поддерживающей по достижении уровня МНО, превышающем 2. Контроль антикоагуляционной активности осуществлялся по уровню МНО.

В качестве «гепаринового мостика» использовался низкомолекулярный гепарин (НМГ) — эноксапарин (Клексан©, Санофи-Авентис) или нефракционированный стандартный гепарин (НФГ). Преимущественно применялся эноксапарин – 85 (78,7%) пациентов; 23 пациента (21,3%) получали терапию нефракционированным гепарином.

Введение НМГ осуществлялось подкожно с использованием стандартных предварительно заполненных шприцев; дозировка препарата составляла 20 мг дважды в день на 3 и 2 день до операции и однократное введение 20 мг препарата утром накануне до операции. Для пациентов с умеренно и существенно сниженной скоростью клубочковой фильтрации (клиренс креатинина 30–59 мл/мин) НМГ вводился 20 мг/сутки однократно в течение трёх дней.

Пациентам, получающим терапию временного переключения антикоагулянта на НФГ, препарат вводился внутривенно по 5000 МЕ дважды в сутки. Начало дооперационного введения гепарина осуществлялось после прекращения приёма варфарина, по достижении уровня МНО <2. Введение НФГ прерывалось за 4 часа до вмешательства, в связи с этим пациенты из данной подгруппы распределялись в операционном графике во вторую половину операционного дня. С учётом того, что имплантация водителей ритма рассматривается как оперативное вмешательство с относительно низким риском геморрагических осложнений, у пациентов, перенесших операцию без особенностей, введение гепарина возобновляли вечером в день операции наряду с возобновлением приёма варфарина. Отмена гепарина в послеоперационном периоде выполнялась по достижении терапевтических уровней МНО.

С учётом того, что отмена дабигатрана за 12 часов предполагает пропуск одной дозы препарата перед выполнением оперативного вмешательства, большая часть пациентов подгруппы II подвергались имплантации ЭКС на следующий день после госпитализации.

Исключения составляли случаи поступления в стационар в поздние вечерние часы, когда в день госпитализации пациент успевал принять обе дозы антикоагулянта; при этом выполнение операции планировалось на третий день госпитализации (после пропуска приёма вечерней дозы антикоагулянта на второй день госпитализации). Таким образом, время от момента госпитализации до имплантации ЭКС в Подгруппе II дабигатрана составляло 20-28 часов.

Пациенты, получающие дабигатран и рандомизированные в Подгруппу I, должны были пропускать приём двух доз антикоагулянта перед выполнением оперативного вмешательства. В связи с этим для тех пациентов, которые пропускали утренний приём дабигатрана в день госпитализации, оперативное вмешательство планировалось на следующий день (срок от поступления в стационар до выполнения операции составлял 20-24 часа). Те же пациенты Подгруппы I, которые успевали принять утреннюю дозу антикоагулянта в день госпитализации, должны были принять в этот день и вечернюю дозу дабигатрана, затем пропустить приём обеих доз на второй день госпитализации, после чего оперативное вмешательство осуществлялось на третий день от момента поступления; для таких пациентов срок от госпитализации до выполнения оперативного вмешательства составлял 44-48 часов.

Графически временные интервалы до имплантации ЭКС в обеих подгруппах дабигатрана представлены на Рисунке 2.2.

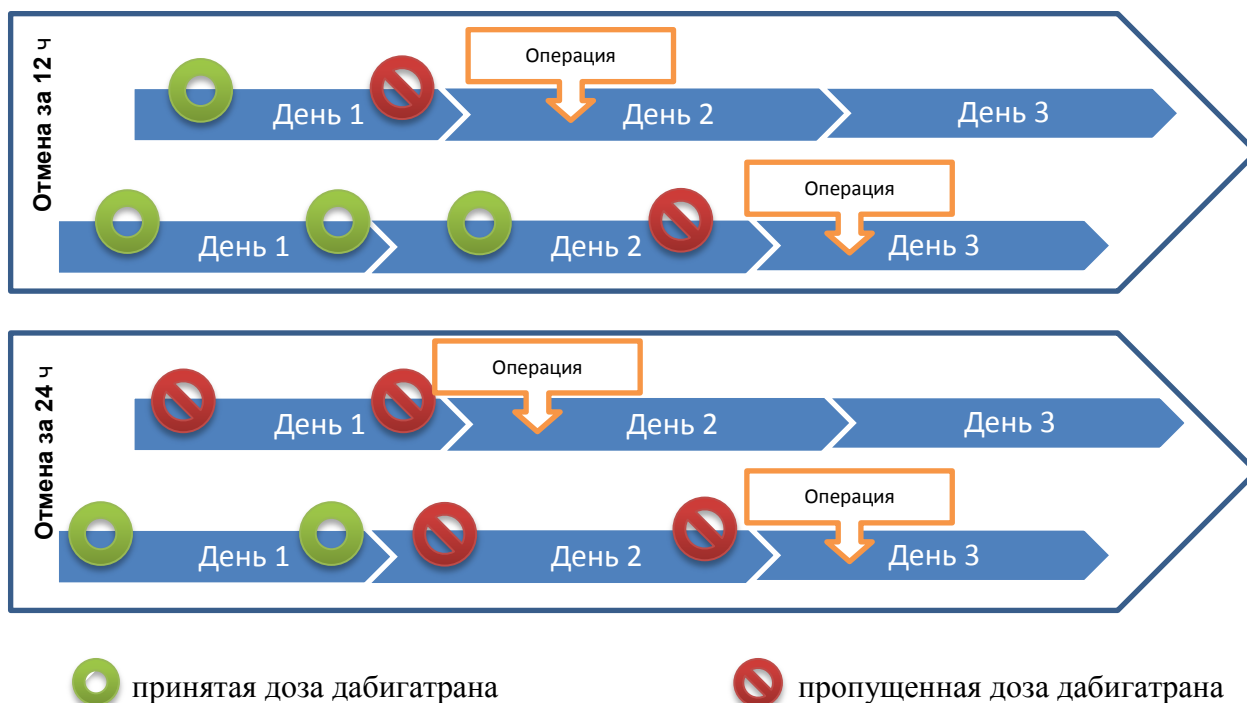


Рисунок 2.2 – Планирование оперативных вмешательств в подгруппах дабигатрана.

Число пациентов, имеющих критическую клинически значимую брадикардию (синкопальные состояния) и нуждающихся в экстренной кардиостимуляции, составило в

Подгруппе I – 4 человека, в Подгруппе II – 5 человек, подгруппы не имели существенного различия по частоте данного признака. Данные пациенты подвергались установке временного наружного ЭКС, после чего имплантация постоянного устройства осуществлялась в сроки, предусмотренные для соответствующей подгруппы дизайном исследования.

У пациентов контрольных подгрупп, сформированных для обеих подгрупп дабигатрана, оперативное вмешательство в подавляющем большинстве случаев выполнялось на следующий день после госпитализации.

В обеих группах варфарина (ретроспективной и проспективной), а также в обеих подгруппах дабигатрана приём назначенной на догоспитальном этапе дезагрегантной терапии не прерывался.

2.2. Процедура имплантации и ре-имплантации электрокардиостимулятора

Все операции по имплантации или ре-имплантации постоянного электрокардиостимулятора для эндокардиальной стимуляции выполнялись под местной анестезией. Оперативное вмешательство выполнялось в два этапа: первым этапом осуществлялась имплантация эндокардиальных электродов (при однокамерной стимуляции — правожелудочкового или предсердного; в случае имплантации двухкамерного устройства — правожелудочкового и предсердного), вторым этапом выполнялась формирование в подкожно-жировой клетчатке или под мышцей ложа и погружение в него устройства, подключенного к электродам.

Все имплантации и ре-имплантации ЭКС у пациентов, включённых в исследование, выполнялись пятью кардиохирургами отделения аритмологии ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», г. Саратов, имеющими опыт не менее 100 аналогичных процедур в течение предыдущего года, в ангиографических операционных. Большинство процедур имплантаций и ре-имплантаций ЭКС пациентам, включенным в исследование, выполнялось по стандартным методикам [138, 139].

При выборе типа имплантируемого устройства руководствовались существующими клиническими рекомендациями [75, 162]. В каждом конкретном случае выбирали ИУ в соответствии с типом брадиаритмии, возрастом пациента, его физикальным статусом и имеющейся сопутствующей патологией.

В соответствии с локальной практикой, все пациенты получали профилактическую антибиотикотерапию перед операцией и в течение 2-х суток после вмешательства, что соответствует подходу, принятому в некоторых ведущих мировых клиниках [50].

2.2.1. Имплантация эндокардиальных электродов

В большинстве случаев разрез производился слева, в подключичной области, на 3-4 см ниже ключицы, в проекции межмышечной борозды между дельтовидной и большой грудной мышцами, либо параллельно ключице, на 2-3 см ниже, перпендикулярно к дельтовидно-пекторальной борозде [139]. Оперативное вмешательство справа осуществлялась значительно реже.

Эндоваскулярный (трансвенозный) доступ выполнялся посредством венесекции левой плечеголовной вены (*v. cephalica*) (в редких случаях левой наружной яремной вены *v. jugularis externa*), в случае технических трудностей при использовании данного доступа, а также при имплантации двухкамерных ЭКС и upgrade ЭКС-системы выполнялась пункция левой подключичной вены (*v. subclavia*) [139].

Анатомически левая плечеголовная вена в 95% случаев располагается в борозде между левой дельтовидной и левой большой грудной мышцами (ямка Моренхайма). В случае выбора левой плечеголовной вены в качестве венозного доступа применялась техника венесекции: ткани препарировались тупым методом, вена выделялась, и под неё проводились две лигатурные держалки; со стороны дистального конца вена перевязывалась, проксимальнее места перевязки с использованием сосудистых инструментов вена вскрывалась, и с помощью специального «веноподъёмника» в неё вводился эндокардиальный электрод, который под рентгеновским контролем проводился в правое предсердие или правый желудочек сердца.

В случае имплантации двухкамерного устройства, второй электрод проводили, как правило, пункционно через *v. subclavia* по методике Сельдингера (использовали разрывные интродьюсеры). В случаях, когда не удавалось обнаружить плечеголовную вену или по ряду причин проведение эндокардиальных электродов через неё было невозможно, использовали пункционный способ установки электродов. Под местной анестезией через операционный разрез по методике Сельдингера выполнялась пункция подключичной вены слева, и электроды вводились в камеры сердца через разрывные интродьюсеры с учетом размера электродов (6-10 Fr).

После того как эндокардиальные электроды были введены в венозное русло производилось их позиционирование и фиксация в зоне ушка для стимуляции правого предсердия и верхушки или межжелудочковой перегородки для стимуляции правого желудочка, используя рентгеноскопическую аппаратуру для контроля. При имплантации желудочкового эндокардиального электрода с пассивным механизмом фиксации последний устанавливали в область верхушки правого желудочка, ближе к межжелудочковой перегородке, таким образом, чтобы дистальный кончик электрода проецировался вблизи тени диафрагмы, что обеспечивало наилучшую фиксацию. Для имплантации электрода в верхушечную область

правого желудочка нами использовалась стандартная методика [138]. Острый порог стимуляции составил $0,6 \pm 0,2$ В при длительности импульсов 0,5 мс, амплитуда R волны $11,3 \pm 3,4$ мВ. Время рентгенокопии необходимое для имплантации составило 7 [4; 10] минут (Me [25; 75]).

Наличие активного механизма фиксации у эндокардиальных электродов позволяет позиционировать электрод в область средней или верхней части межжелудочковой перегородки (МЖП). При установке желудочкового электрода в область МЖП применялась методика, указанная в практическом руководстве К. Rajappan [138]. Электрод вводился в полость правого предсердия на идущем в наборе стандартном стилете (по стандартной методике, через *v. cephalica* или *v. subclavia sinistra*). Затем стилет извлекался, с помощью любого стерильного инструмента с гладкой поверхностью его дистальный конец моделировался в виде пологой дуги и вновь вводился в просвет электрода. После введения электрода на изогнутом стилете последний подтягивался, электрод заводился в полость правого желудочка и устанавливался в область межжелудочковой перегородки, повторяя форму стилета.

По рентгенанатомическим ориентирам (прямая, правая и левая косые проекции) контролировалась позиция электрода, проводилось измерение показателей кардиостимуляции на желудочковом электроде (порог стимуляции, амплитуда к R-волне, импеданс) и осуществлялась фиксация в данной области. Острый порог стимуляции составил $0,5 \pm 0,1$ В при длительности импульсов 0,5 мс, амплитуда R волны $13 \pm 2,7$ мВ. При позиционировании желудочкового электрода в МЖП нами использовались следующие критерии – порог стимуляции $\leq 1,0$ В, амплитуда R-волны $\geq 5,0$ мВ, ширина комплекса QRS не более 120 мс, показатели эндограммы, характерная рентгенокопическая картина в 3-х проекциях. Время рентгенокопии при имплантации эндокардиального электрода в МЖП составляло от 1 до 3-х минут (медиана – 2,5 [1,4; 2,8]). Нами использовались эндокардиальные желудочковые трансвенозные биполярные электроды с активной фиксацией (выкручиваемая/вкручиваемая спираль) компаний SJM, Medtronic, Biotronik, Boston Scientific и Ocor.

Предсердные эндокардиальные электроды (J-образная форма) с пассивной фиксацией устанавливаются в ушко правого предсердия. При использовании предсердных электродов активной фиксации, место положения электрода выбиралось в зависимости от наиболее оптимальных показателей кардиостимуляции: ушко правого предсердия, межпредсердная перегородка или задняя стенка правого предсердия [10].

Стабильность положения электрода, а также корректная точка его локализации в полости предсердия или желудочка оценивали с помощью наружного тестирования, при этом выполняли проверку порогов стимуляции, определяли импеданс электродов и амплитуду спонтанных электрических сигналов сердца (амплитуда P- и R-волн). Оптимальными

значениями вышеуказанных параметров считали: порог стимуляции <1,0 В; импеданс для стандартных электродов – 400-800 Ом; для высокоимпедансных электродов – 1200-1500 Ом; амплитуда Р-волны > 2,5 мВ; амплитуда R-волны > 10,0 мВ. При проведении наружного тестирования, для исключения позиционной стимуляции диафрагмы осуществляли стимуляцию с высокой амплитудой импульса (10 В). Для профилактики смещения электродов пациент делал 2–3 глубоких вдоха (кашлевой «толчок»), при этом позиция электродов должна была оставаться первоначальной. После установки и оценки электрофизиологических параметров с электродов последние фиксировались методом лигирования с прошиванием, для чего использовались пластиковые муфты, которые расположены на проксимальном конце, предотвращающие повреждение изоляционного покрытия эндокардиального электрода.

2.2.2. Формирование ложа ЭКС

Согласно методике, указанной в практическом руководстве К. Rajappa [139], в большинстве случаев разрез производился слева, в подключичной области, на 3-4 см ниже ключицы, в проекции межмышечной борозды между дельтовидной и большой грудной мышцами, либо параллельно ключице, на 2-3 см ниже, перпендикулярно к дельтовидно-пекторальной борозде.

При формировании ложа ЭКС выбор делался между двумя вариантами его расположения:

- подкожная локализация ложа ЭКС (на уровне фасции большой грудной мышцы);
- тот или иной вариант локализации ложа ЭКС под мышцей (может располагаться как в межмышечном пространстве между большой грудной мышцей (*m. pectoralis major*) и малой грудной мышцей (*m. pectoralis minor*), так и субпекторально – между большой и малой грудными мышцами и поверхностью рёбер);

При выборе подкожной локализации ложа ЭКС особое внимание уделяли корректности расположения кардиостимулятора по отношению к мышечной фасции. После определения предполагаемой плоскости будущего ложа выполняется инфильтрация тканей местным анестетиком по методике, описанной А.М. Караськовым и соавт. [6] (раствор новокаина 0,5% — 50–150 мл; у пациентов с аллергической реакцией на новокаин, анестезия проводится раствором лидокаина 2%), затем пальцами разводятся ткань несколько медиально и каудально, тем самым формируется подобие кармана.

Ложе ЭКС, находящееся под мышцей, формировали путём поверхностного разреза и последующей острой диссекции тканей *m. pectoralis major*, при межмышечной локализации ложа ткани выделялись до слоя *m. pectoralis major*; в случае субпекторальной локализации ложа острым путём выделялись мышечные слои обеих грудных мышц. При осуществлении данной

манипуляции использовали седативную анестезию с сохранением сознания (раствор диазепама 10 mg внутривенно) [115].

Учитывая небольшие размеры современных ИУ, подкожное расположение ложа ЭКС рассматривалось как метод первого выбора для большинства пациентов, вместе с тем, для тех пациентов, у которых плохо развит слой подкожно-жировой клетчатки, нами использовался метод расположения ложа ЭКС под мышцей в силу меньшего риска развития пролежней устройства и электродов [139]. В качестве дополнительных преимуществ подкожного расположения ЭКС рассматривали облегчение манипуляции при выполнении замены устройства, меньший риск нейро–сосудистых повреждений. При расположении ложа ЭКС под мышцей позитивными моментами являлись лучший косметический эффект и снижение риска миграции ИУ.

На практике доказательная база в поддержку той или иной локализации ложа ЭКС ограничена, и, в конечном счёте, выбор остаётся за оперирующим хирургом или, в редких случаях, за пациентом.

Протокол исследования не включал чёткой временной последовательности формирования ложа ЭКС. В зависимости от индивидуальных предпочтений оперирующего хирурга ложе могло быть сформировано в начале процедуры имплантации ЭКС, до позиционирования эндокардиальных электродов, или же после того как электроды позиционированы. В некоторых случаях ложе ЭКС могло быть сформировано в конце процедуры, как, например, при выборе расположения ЭКС под мышцей для обеспечения наиболее адекватной оценки окончательной оптимальной локализации ложа после позиционирования электродов. В рутинной практике преимущество формирования ложа в начале процедуры (особенно подкожной локализации) состоит в том, что таким образом снижается риск непреднамеренного смещения уже позиционированных электродов. Недостатком раннего формирования ложа является то, что в случае невозможности осуществления венозного доступа с ипсилатеральной стороны, данное ложе оказывается ненужным.

В большинстве случаев, при операциях ре-имплантации ЭКС, а также up-grade ЭКС-систем использовалось прежнее, первичное ложе ЭКС. Однако в некоторых случаях, например при смещении ИУ, истончении тканей над ним или угрозе повреждения электрода, формировали новое ложе, как правило, проксимальнее и глубже первичного. В ряде случаев осуществлялось расширение (острым либо тупым путём) прежнего ложа, что могло являться дополнительным фактором риска нейро-сосудистых повреждений, возникновения интраоперационных кровотечений и формирования послеоперационных гематом.

Согласно протоколу операций, принятому в нашей клинике, а также рекомендациям, указанным в практическом руководстве [138], всем пациентам, подвергающимся инвазивным аритмологическим вмешательствам с применением ИУ, выполняется подшивание устройства к мышце, с использованием шва, проведённого сквозь специальное отверстие в коннекторной части электрокардиостимулятора. Подобный хирургический приём помогает предотвратить возможную миграцию устройства у некоторых групп пациентов — например, у пожилых пациентов со слабовыраженной подкожно-жировой клетчаткой; также выполняется при реимплантациях ИУ, в случаях, если ранее имплантированное устройство мигрировало в каудальном направлении.

Всем пациентам, включенным в исследование после оперативного вмешательства с гемостатической целью, на область послеоперационной раны помещали пузырь со льдом, и назначали строгий постельный режим в течение 24 часов (медиана – 18 [13; 22]).

На следующий день после операции корректность позиционирования имплантированных электродов подтверждалась данными внутрисердечных кардиограмм (эндограмм), анализом порогов стимуляции, а также данными рентгеновского исследования органов грудной клетки. Параметры кардиостимуляции заносились в протокол при выписке; явка пациентов на первый плановый осмотр (follow-up) осуществлялась спустя 4-6 недель после выписки, кроме того, выполнялись дополнительные телефонные контакты: пациенты в момент выписки были инструктированы о необходимости связываться с врачом-исследователем при возникновении осложнений, ассоциированных с имплантированным устройством, а также выполнялись предварительно запланированные телефонные контакты на сроках спустя 3 и 6 месяцев после выполнения оперативного вмешательства.

2.3. Методы исследования

В качестве первичных конечных точек применительно как подгруппам варфарина, так и к подгруппам дабигатрана, оценивались:

- I. Частота осложнений, связанных с системой гемостаза в ближайшем (начиная с момента операции и до выписки пациента из стационара) послеоперационном периоде. При этом особое внимание обращали на такие осложнения как:
 - большие и малые гематомы в области оперативного доступа;
 - необходимость в хирургической ревизии;
 - кровотечения, потребовавшие какого-либо вмешательства или прекращения приёма антикоагулянта, или потребовавшие гемотрансфузии;
 - тромбоэмболические осложнения;
- II. Частота, связанных с системой гемостаза осложнений в отдалённом (на протяжении 6

месяцев после выписки пациента из стационара) послеоперационном периоде:

- гематомы;
- тромбоз эмболии;
- тромбоз левого и/или правого предсердия;

III. Частота прочих серьёзных нежелательных явлений, в соответствии со сложившейся практикой [63, 169], оценивалась на всём периоде наблюдения за пациентами:

- инфекционные осложнения;
- дислокации электродов;
- пневмоторакс;
- перфорация миокарда;
- жизнеугрожающие (требующие реанимационных мероприятий) аритмии;
- смерть.

2.4. Гематома ложа ЭКС: клиническое определение

По литературным данным, опубликованным в последние годы [161, 171], частота осложнений имплантаций ЭКС в виде гематомы ложа существенно различается. Различие в индивидуальных характеристиках пациентов и хирургических подходах не всегда позволяет интерпретировать данную вариабельность, и основной причиной столь широкого диапазона распространённости гематом, продемонстрированного в различных исследованиях, является многообразие определений термина «гематома ложа ЭКС» [23, 35, 37, 112, 160].

Критерии определения гематомы ложа охватывают диапазон от простого экхимоза вокруг пальпируемого образования в области имплантированного ЭКС до клинически значимой гематомы, требующей удлинения сроков госпитализации, временного прекращения антикоагулянтной терапии, ревизии операционной раны или приводящей к снижению уровня гемоглобина более чем на 20 г/л и/или необходимости гемотрансфузии.

В некоторых исследованиях в качестве гематомы ложа ЭКС рассматривается какое-либо пальпируемое флюктуирующее образование в области имплантированного устройства или экхимоз, а гематома $> 100 \text{ см}^2$ определяется как большая.

По данным регистра REPLACE [78], включающего 1750 пациентов, осложнения, ассоциированные с заменой устройств или upgrade ЭКС-систем, также классифицируются как большие и малые. Большим осложнением считается гематома, требующая хирургической ревизии, дренирования, гемотрансфузии, госпитализации или удлинения сроков госпитализации. К малым относят гематомы, подлежащие амбулаторному лечению, возникшие спустя более чем 7 дней после вмешательства, характеризующиеся ограниченным

напряжённым участком тканей вокруг имплантированного устройства с оттоком отделяемого из послеоперационного шва или небольшим расхождением краёв раны, а также гематомы, не имеющие напряжённости тканей, но требующие дополнительного амбулаторного наблюдения.

Следует отметить, что в настоящее время не разработаны общепринятые критерии определения размеров гематом, основанные на данных ультразвукового исследования области имплантированного устройства [126]. Вместе с тем, всем пациентам, включённым в исследование, у которых в послеоперационном периоде имелось подозрение на наличие гематомы, выполнялось ультразвуковое исследование зоны, где проводилось вмешательство, а полученные при этом исследовании данные рассматривались в качестве дополнительного критерия для отнесения выявленной гематомы к той или иной категории тяжести и для определения выбора активной хирургической или консервативной тактики лечения гематомы.

Исследование выполнялось на диагностическом ультразвуковом сканере «iE 33» (фирма «Филипс», Голландия) в М- и В-режимах с линейным датчиком 3–11 МГц. Исследование проводилось в положении пациентов лёжа на спине. При этом фиксировали расположение гематомы, контуры, эхоструктуру и эхогенность, наличие кровотока и его объём. Диагностированная гематома определялась как моно- или полициклическое образование, ячеистой структуры, с четкими или нечеткими ровными контурами, по структуре неоднородное гипо- или анэхогенное. При этом наличие кровотока в жидкостном образовании рассматривали как признак продолжающегося кровотечения, тогда как аваскулярность образования считали свидетельствующей о прекращении активного кровотечения.

При определении гематомы ложа ЭКС у пациентов, включённых в настоящее исследование, мы применяли классификацию, предложенную F. De Sensi и соавт. [151], основанную на клинических проявлениях и необходимости в хирургической коррекции. Согласно данной классификации, гематомы подразделяются на три категории тяжести, при этом размер гематомы не является принципиальным критерием для отнесения её к той или иной категории:

- гематомы первой степени тяжести — характеризуются появлением экхимоза или небольшого или умеренно выраженного скопления геморрагического отделяемого в подкожно-жировой клетчатке и/или под мышцей; отсутствует необходимость в выполнении каких-либо активных лечебных мероприятий;
- гематомы второй степени тяжести — умеренно или значительно выраженное скопление геморрагического экссудата в подкожно-жировой клетчатке и/или под мышцей, вызывающее болевые ощущения или функциональные нарушения, требующее выполнения малых лечебных инвазивных процедур;

- гематомы третьей степени тяжести — гематомы, требующие повторного оперативного вмешательства и/или приводящие к удлинению сроков госпитализации, и/или изменению дозировки или временному прекращению приёма антикоагулянтов.

2.5. Оценка риска тромбозомболических осложнений

Основной целью периоперационной антикоагулянтной терапии является минимизация риска кровотечений при условии соблюдения адекватной антикоагуляции. Пациентам, включённым в данное исследование, для оценки риска тромбозомболических осложнений применялась классификация, предложенная АССР на IX конференции по антитромботической терапии и профилактике тромбозов (2012) [141]. Данная классификация предусматривает распределение пациентов с тромбозомболиями в анамнезе, механическими искусственными клапанами сердца или фибрилляцией предсердий, получающих постоянную антикоагулянтную терапию на три класса по степени риска тромбозомболических осложнений: высокий риск (ежегодный риск тромбозомболического события $>10\%$), средний (ежегодный риск тромбозомболии 5-10%) и низкий риск (ежегодный риск тромбозомболии $<5\%$).

К группе высокого риска (риск артериального тромбоза $> 10\%$ в год или риск венозного тромбоза $> 10\%$ в месяц) относятся следующие пациенты:

- с любым механическим клапаном в митральной позиции; шаровым или дисковым протезом в митральной или аортальной позиции; пациенты с механическими клапанами, имеющие в анамнезе перенесённые (<6 месяцев назад) ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку;
- с фибрилляцией предсердий при наличии у них 5-6 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, перенесённых (<3 месяцев назад) ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки;
- с венозными тромбозомболиями, имеющие такие клиничко-морфологические особенности, как: перенесённая <3 месяцев назад венозная тромбозомболия, тяжёлая форма тромбофилии, дефицит протеина C, протеина S или антитромбина, антитела к фосфолипидам, множественные тромбофилии.

Распределение пациентов с ФП в группу среднего риска (риск артериального тромбоза 4–10% в год или риск венозного тромбоза 4–19% в месяц) происходит при наличии у них:

- двухстворчатого механического аортального клапана и «больших» факторов риска ишемического инсульта;

- фибрилляции предсердий с 3-4 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc;
- венозной тромбоземболии в течение последних 3–12 месяцев, рецидивирующей венозной тромбоземболии, при легкой форме тромбофилии, а также при имеющихся текущих онкологических заболеваниях;

Группа низкого риска тромбоземболических осложнений включает в себя пациентов со следующими (риск артериального тромбоза < 4% в год или риск венозного тромбоза < 2% в месяц) клиническими данными:

- наличие двухстворчатого механического аортального клапана без «больших» факторов риска ишемического инсульта;
- наличие ФП с 0-2 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc (отсутствие в анамнезе перенесённого ишемического инсульта или транзиторных ишемических атак);
- эпизоды венозной тромбоземболии более чем 1 год назад.

2.6. Лабораторные и инструментальные методы диагностики

Все пациенты проходили обследование, включающее: общий анализ крови, биохимический анализ крови, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, трансторакальную ЭХОКГ, обзорную рентгенографию грудной клетки.

Лабораторными параметрами, выбранными для анализа в рамках настоящего исследования, явились тесты системы гемостаза.

2.6.1. Наборы реагентов для определения протромбинового времени

Тромбопластин и Диагем П предназначены для определения протромбинового времени (ПВ) в плазме венозной крови и расчёта протромбинового отношения (ПО), протромбинового индекса (ПИ) и Международного Нормализованного отношения (МНО), а также для определения протромбина по Квику в процентах от нормы.

При подготовке реагентов для исследования во флаконе с тромбопластином вносили 2,5 мл дистиллированной воды и растворяли центрифугированную венозную кровь при покачивании. В тот же флакон вносили 2,5 мл 0,025 М раствора кальция хлористого. Перед проведением анализа прогревали полученную тромбопластин-кальциевую смесь (ТКС) при 37⁰С в течение 30 мин.

Анализ проводили на автоматическом коагулометре Clot 2S, производства SEAC s.r.l., Италия. Для регистрации результатов измеряли ПВ в исследуемой плазме от момента добавления ТКС до момента образования фибринового сгустка.

Протромбиновое отношение (ПО), Международное Нормализованное Отношение (МНО) и Протромбиновый индекс (ПИ) вычисляли по соответствующим формулам. Протромбин по Квику в процентах от нормы в плазме пациента определяли по калибровочному графику, построенному с использованием разных разведений протромбин-калибратора.

2.6.2. Набор для определения активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ)

АЧТВ является одним из наиболее распространённых и чувствительных тестов для выявления широкого диапазона коагуляционных нарушений. АЧТВ изменяется в зависимости от различных количеств фибриногена, активности протромбина, факторов V, VIII, IX, X, XI, XII, других факторов контакта, присутствия специфических ингибиторов факторов свёртывания VIII и IX. Для определения АЧТВ венозную кровь центрифугировали. Во флакон с АЧТВ-реагентом вносили 4 мл дистиллированной воды, растворяли при покачивании.

Проведение анализа осуществляли на автоматическом четырёхканальном гемкоагулометре СТ-2410, производства ЗАО «Спектроскопия, оптика и лазеры – авангардные разработки, (ЗАО «СОЛАР»)), республика Беларусь. Нормальный диапазон значений АЧТВ, полученный при определении АЧТВ у не менее 100 здоровых доноров, составляет в среднем 25-35 сек и указан в паспорте для каждой серии набора.

2.6.3. Набор реагентов для определения тромбинового времени (Тромбин-тест)

Набор реагентов для определения тромбинового времени (Тромбин-тест) предназначен для оценки конечного этапа свертывания крови, т.е. скорости превращения фибриногена в фибрин. Определение тромбинового времени используется для определения функциональной активности фибриногена, для контроля за гепаринотерапией и фибринолитической терапией, для диагностики активации фибринолиза. Для проведения анализ венозную кровь центрифугировали при комнатной температуре. Плазму крови непосредственно после получения сразу анализировали. Проведение анализа осуществляли на автоматическом четырёхканальном гемкоагулометре СТ-2410, производства ЗАО «Спектроскопия, оптика и лазеры – авангардные разработки, (ЗАО «СОЛАР»)), республика Беларусь.

Нормальная область времени свертывания составляет:

- при активности тромбина 9 МЕ/мл - 7–9 сек.
- при активности тромбина 6 МЕ/мл - 9–12 сек;
- при активности тромбина 3 МЕ/мл - 15–20 сек;

2.6.4. Определение активности фактора VIII свертывания крови

Фактор VIII – это гликопротеид с молекулярной массой приблизительно 280000 дальтон, локализованный кроме плазмы в печени, селезенке и лимфоцитах. В плазме фактор VIII циркулирует в нековалентно связанном комплексе с фактором фон Виллебранда. Фактор VIII активируется тромбином и фактором Ха, и является кофактором фактора IXa в процессе активации фактора X в присутствии фосфолипидов и ионов кальция. Время свертывания в тесте АЧТВ смеси разведенной исследуемой и субстрат-дефицитной по фактору VIII плазмы зависит только от активности фактора VIII в исследуемой плазме. При добавлении к разведенной исследуемой плазме субстрат-дефицитной плазмы происходит коррекция всех факторов свертывания кроме фактора VIII.

Во флакон с обеднённой тромбоцитами плазмой, полученной после центрифугирования венозной крови, вносили 1 мл дистиллированной воды, растворяли при осторожном покачивании. Во флакон с плазмой-калибратором вносили 1 мл дистиллированной воды, растворяли при осторожном покачивании. Используя калибровочный график и значение времени свертывания исследуемого образца, определяли активность фактора VIII. Интерпретация результатов осуществлялась путём сравнения полученных в пробе показателей в процентах с данными классификационной таблицы, где показатель <1 соответствует тяжёлой форме гемофилии А, а показатель от 50 до 200 соответствует норме.

2.6.5. Тест-система для определения антител к фактору свёртывания VIII

Тест на антитела к фактору свёртывания VIII (FVIII) — качественный твёрдофазный иммуноферментный анализ (ELISA), предназначенный для определения иммуноглобулина G (IgG) антител к человеческому фактору VIII в плазме или сыворотке крови.

Формирование антител к человеческому фактору свёртывания FVIII является одним из наиболее неблагоприятных осложнений в лечении гемофилии А, а также приобретённой гемофилии. Антитела вырабатываются в результате поликлонального иммунного ответа к FVIII и являются, преимущественно, IgG [152]. Антитела способны связываться с фактором VIII, блокируя взаимодействия, необходимые для реализации прокоагулянтной активности FVIII. Подобные ингибирующие антитела продуцируются примерно у 25% пациентов с умеренной или тяжёлой формами гемофилии А и могут приводить к прямой нейтрализации любого препарата FVIII, назначенного в качестве терапии.

Тест на антитела к FVIII, основанный на методике твёрдофазного иммуноферментного анализа, реализуется с помощью микролунок, покрытых иммобилизованными молекулами рекомбинантного человеческого фактора VIII, представляющими собой целевые молекулы для

выявления антител–ингибиторов и не-ингибирующих антител к FVIII. Биоматериал пациента вносится в микролунки, покрытые рекомбинантными молекулами FVIII, которые способны связывать антитела к FVIII, если таковые имеются в образце. Добавляется меченный щёлочной фосфатазой античеловеческий IgG и образцы инкубируются. Несвязанный анти-IgG отмывается и к образцу добавляется п-нитрофенилфосфат. После 30-минутной инкубации реакция останавливается путём внесения раствора гидроксида натрия. Оптическая плотность раствора, получаемого в результате реакции, измеряется в спектрофотометре.

В рамках настоящего исследования использовались образцы плазмы пациентов.

2.6.6. Набор для определения активности фактора IX свертывания крови

Коагуляционный фактор IX – это витамин К-зависимый плазменный белок, участвующий в активации фактора X в присутствии ионов кальция, анионных фосфолипидных мембран и ко-фактора VIIIa. Дефицит фактора IX является причиной гемофилии В – одного из наиболее распространенных врожденных заболеваний свёртывающей системы крови.

Время свертывания в тесте АЧТВ разведенной исследуемой смеси и субстрат дефицитной по фактору IX зависит только от активности фактора IX в исследуемой плазме. При добавлении к разведенной исследуемой плазме субстрат дефицитной плазмы происходит коррекция всех факторов свертывания кроме фактора IX.

Для приготовления кефалин-каолиновой смеси вносили во флакон с эрилидом (кефалином) суспензию каолина. Для приготовления субстрат дефицитной по фактору IX плазмы во флакон с субстрат дефицитной плазмой вносили 1 мл дистиллированной воды. Затем во флакон с плазмой-калибратором вносили 1 мл дистиллированной воды, растворяя при осторожном покачивании. Венозную кровь пациента центрифугировали, полученную плазму переносили в пластиковую пробирку. Конечную точку свертывания фиксировали с помощью коагулометра или визуально. Используя калибровочный график и значение времени свертывания исследуемого образца определяли активность фактора IX. Интерпретация результатов осуществлялась путём сравнения полученных в пробе показателей в процентах с данными классификационной таблицы, где показатель <1 соответствует тяжёлой форме гемофилии В, а показатель от 50 до 200 соответствует норме.

2.7. Статистическая обработка результатов исследований

Статистический анализ данных проводили в пакете прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., 2010), руководствуясь принципами, описанными в руководствах по медицинской статистике [4, 8, 15].

Вид распределения оценивался для каждого из описываемых признаков. Количественные признаки, распределение которых отличалось от нормального, описывались с вычислением медианы (Me) и интерквартильного размаха. При вычислении значений доверительного интервала (CI) для медианы использовали таблицу рангов для необходимой доверительной вероятности.

Преимущественно использовали непараметрические статистические критерии как не требующие в качестве условия применимости нормального распределения признака. В качестве непараметрических методов проверки статистических гипотез при сопоставлении двух независимых групп по количественному признаку применяли критерии Манна–Уитни (U-test), Колмогорова–Смирнова, Вальда–Вольфовица. При сравнении двух зависимых (связанных) групп по количественному признаку вычисляли критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test) для выборок с любым распределением признака. Ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису (Kruskell–Wallis ANOVA) использовался для сравнения трёх и более независимых групп по одному порядковому или количественному признаку, для сравнения трёх и более связанных групп применялся ранговый дисперсионный анализ по Фридмену (Friedman ANOVA) или определение коэффициента конкордации Кендалла (Kendall's concordance). Относительные частоты внутри одной группы и в двух группах сравнивались с использованием доверительных интервалов относительных частот и проверкой нулевой статистической гипотезы о равенстве относительных частот в двух популяциях. При проведении анализа различия частот в двух независимых группах использовали точный критерий Фишера (Fisher exact p), критерий МакНемара χ^2 (McNemar Chi-square) использовался в связанных группах. Анализ связи двух признаков выполняли с применением непараметрического метода — ранговой корреляции по Спирмену (ρ). При сравнении частот качественных признаков, характеризующихся малыми абсолютными величинами, применяли методы байесовской статистики, реализованные в программе JASP 0.8.0.8 (JASP Team, 2016, JASP Version 0.8.0.0 [Computer software]) с предварительной подготовкой рабочих листов данных в программе SPSS 20 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Оценка вероятности альтернативных гипотез с помощью Байесовской статистики осуществляли, основываясь на градах, предложенных Raftery и Jeffreys [79].

Распределение конечных точек во времени описывали методом Каплана–Мейера (Kaplan-Meier estimator).

Графики 95%-доверительных интервалов частот признака строили в программе MedCalc 12.5.0.0, MedCalc Software bvba.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Процедура рандомизации в группе пациентов, получавших терапию дабигатраном, осуществлялась методом испытаний на парах с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в пакете прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc. 2010). Пациенты, поступающие в стационар для выполнения оперативного вмешательства, распределялись на две группы; распределение выполнялось в зависимости от времени, указанного пациентом в информированном согласии на оперативное вмешательство. Пациент, подписавший согласие раньше, обозначался как первый; пациентам с более поздним временем подписания информированного согласия присваивали последующие номера в пределах 2–10. Затем, начиная с первого номера каждого из последовательных десятков сформированной таблицы случайных чисел, выбирали случайные числа, соответствующие номерам, которые были присвоены пациентам. Если случайное число, соответствующее номеру пациента, было нечетным, то пациент распределялся в группу с отменой дабигатрана за 24 часа до имплантации ЭКС, а если случайное число было чётным, — в группу с отменой дабигатрана за 12 часов до имплантации ЭКС.

Для выяснения связи бинарного признака с одним или несколькими количественными и/или качественными признаками (прогностическими факторами) использовали логистическую регрессию после предварительного подтверждения отсутствия корреляции между предполагаемыми прогностическими факторами (независимыми переменными). С целью выявления независимых факторов риска развития гематом ложа ЭКС как наиболее частого из наблюдавшихся в исследовании осложнений оперативного вмешательства было выполнено построение логистической регрессионной модели, включающей в качестве зависимой бинарную переменную «наличие/отсутствие гематомы». Потенциально значимыми факторами, включенными в модель, были вид получаемого пациентом антикоагулянта, базовые демографические характеристики пациентов (пол, возраст, балл коморбидности Charlson), а также характеристики оперативного вмешательства (вид ЭКС; количество имплантируемых электродов; длительность процедуры, её первичность или повторность; вид венозного доступа; расположение ложа ЭКС; подшивание устройства в ложе); кроме того, в модель было включено указание на приём пациентом ацетилсалициловой кислоты.

При выборе метода построения уравнения регрессии была использована модель пошагового включения для отношения правдоподобия, что предполагает пошаговое включение в уравнение предикторов, оказывающих наибольшее воздействие на зависимую переменную, до последнего предиктора, чьё воздействие окажется значимым.

В рамках настоящего исследования была предпринята попытка построения математической модели, прогнозирующей вероятность развития гематомы ложа ЭКС у пациентов, получающих дабигатран, на основании параметров рутинной коагулограммы при помощи искусственной нейронной сети как исключительно мощного нелинейного метода моделирования, позволяющего воспроизводить чрезвычайно сложные зависимости. Искусственная нейронная сеть конструировалась с использованием программы IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) на основе модели многослойного персептрона. Переменной, описывающей исход, присваивалось значение «2» в случае развития гематомы в раннем послеоперационном периоде, «1» – при отсутствии. Независимые входные переменные (ковариаты) включали результаты шести рутинных коагулологических тестов, полученные перед выполнением оперативного вмешательства (ПВ, ПТИ, МНО, АЧТВ, уровень фибриногена, ТТ). При построении ИНС была выбрана модель многослойного персептрона с одним промежуточным слоем, содержащим от 1 до 50 нейронов; были использованы гиперболический тангенс в качестве функции активации для скрытого слоя, функция активации softmax для выходного слоя; обучение ИНС проводилось по пакетному типу; в качестве правила остановки был указан один шаг без уменьшения погрешности.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Сравнительный анализ демографических и клинических характеристик

Сравнительный анализ характеристик пациентов группы варфарина выполнен на основании данных, представленных в Таблице 2.1 (Глава 2).

Риск тромбозмболических осложнений, послуживший основанием для назначения антикоагулянтной терапии и определяемый баллом шкалы CHA₂DS₂-VASc, не имел статистически значимой разницы в обеих подгруппах варфарина. Частота осложнённой ишемической болезни сердца, определяемой наличием в анамнезе инфаркта миокарда, не различалась значимо в обеих группах и составила 42,8% в проспективной группе варфарина против 36,1% в подгруппе «гепаринового мостика» (р точного критерия Фишера = 0,33). Различий в частоте нарушений мозгового кровообращения (17,0% vs 20,4%, р точного критерия Фишера = 0,6) и тромбозмболии лёгочной артерии (4,5% vs 2,7%, р точного критерия Фишера = 0,72) также выявлено не было.

Частота применения профилактических доз ацетилсалициловой кислоты была несколько выше в группе продолженного приема варфарина, однако различие не было статистически значимым: 14,3% vs 7,4%, р точного критерия Фишера = 0,13. Неполный охват назначением ацетилсалициловой кислоты пациентов, имеющих показания для назначения вторичной профилактики ИБС, определяется вероятностью тяжёлого геморрагического события по шкале HAS-BLED, поскольку балл данной шкалы, обусловленный присутствием в составе терапии НПВС, может переводить пациента из группы среднего в группу высокого риска массивного кровотечения.

Минимальный из наблюдаемых уровней СКФ составил в ретроспективной подгруппе 46 мл/(мин*1,73 м²), а в проспективной подгруппе – 37 мл/(мин*1,73 м²), достоверного различия не было.

Сравнение клинической характеристики группы варфарина, получавшей «гепариновый бриджинг» и группы сравнения представлено в Таблице 3.1. Среди пациентов ретроспективной группы варфарина (группа «гепаринового мостика») была ожидаемо выше в сравнении с соответствующей группой сравнения частота перенесённого инфаркта миокарда, однако различие оказалось статистически незначимым: 36,1% против 25,0%, р точного критерия Фишера = 0,1.

Клиническая характеристика ретроспективной подгруппы варфарина и соответствующей группы сравнения

Параметр	Группа	Ретроспективная подгруппа варфарина, n= 108	Ретроспективная группа сравнения, n= 108	p / BF ₁₀
Возраст, лет		72,74 [73; 78]	68,3 [60; 75]	0,054 [×]
Мужчины, n (%)		48 (44%)	48 (44%)	1,0 ^{**}
Женщины, n (%)		60 (56%)	60 (56%)	
Сахарный диабет, n (%)		16 (14,8%)	20 (18,5%)	0,6 ^{**}
Инфаркт миокарда в анамнезе		39 (36,1%)	29 (25,0%)	0,1 ^{**}
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе		22 (20,4%)	0	667119 [†]
Венозные тромбозы в анамнезе		3 (2,7%)	0	3,87 [†]
ФВ ЛЖ, %		63 [55; 68]	63 [59; 67]	>0,1* 0,49 [†]
Артериальная гипертензия, n (%)		84 (77,8%)	88 (81,5%)	0,6 ^{**}
CHA ₂ DS ₂ -VASc		5 [4; 6]	0 [0; 0]	<0,001*
СКФ MDRD, мл/(мин*1,73 м ²)		68 [56; 82]	78 [67; 90]	>0,1* 0,1 [×]
Балл шкалы Charlson		3 [2; 4]	4 [2; 4]	0,11 [×]
* - Kolmogorov-Smirnov test; ** - Fisher exact test (2-tailed p); [×] - Mann-Whitney test; [†] - Wald-Wolfovitz test; [†] - Bayes Factor ₁₀				

Среди пациентов группы сравнения не было лиц, имеющих в анамнезе нарушение мозгового кровообращения, тогда как среди пациентов ретроспективной группы варфарина таких оказалось 22 человека (20,4%), что даёт величину BF₁₀ = 667119 (свидетельствует об очень высокой вероятности обсуждаемого события в ретроспективной группе варфарина). Указанное различие, очевидно, обусловлено самим фактом наличия фибрилляции предсердий в исследуемой группе пациентов. Перенесённые венозные тромбозы (тромбоз лёгочной артерии или тромбоз вен нижних конечностей) имели место у 3 пациентов группы в ретроспективной подгруппе варфарина (2,7%), в группе сравнения такие пациенты отсутствовали; BF₁₀ при сравнении по данному признаку составил 3,87, что соответствует умеренной вероятности различия групп.

Частота назначения аспирина в ретроспективной подгруппе варфарина составила 7,4% (8 пациентов), в то время как все пациенты группы контроля получали данный препарат. Различие групп по данному признаку представляется неизбежным, поскольку медиана возраста изучаемых субпопуляций пациентов превышает 60 лет, что обуславливает показания к применению ацетилсалициловой кислоты с целью первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. При этом пациенты группы сравнения, не получающие

антикоагулянтной терапии, не имеют дополнительных противопоказаний к применению ацетилсалициловой кислоты, в то время как к пациентам исследуемых групп, получающих постоянную антикоагулянтную терапию, часто применяется более консервативный подход в отношении назначения антиагрегантов в связи с наличием дополнительных факторов риска кровотечений.

Закономерным различием ретроспективной подгруппы варфарина и группы сравнения является отсутствие у последних обусловленного фибрилляцией предсердий риска тромбоэмболических осложнений (нулевой балл шкалы CHA₂DS₂-VASc, р критерия Колмогорова-Смирнова <0,001).

Таким образом, была подтверждена корректность формирования группы сравнения и возможность использования её данных в дальнейшем сравнительном анализе.

Характеристика пациентов проспективной группы варфарина и группы сравнения представлена в Таблице 3.2.

В проспективной группе варфарина имела место статистически значимо более высокая частота нарушений мозгового кровообращения в анамнезе (17,0% vs 6,3%, р для z-критерия = 0,012), что может быть объяснено фактором отсутствия фибрилляции предсердий у пациентов группы сравнения. Частота анамнестического указания на венозные тромбоэмболические события в проспективной группе варфарина составила 4,5% (5 пациентов), тогда как в группе сравнения подобные случаи отсутствовали; величина BF₁₀ = 5,7 позволяет оценивать вероятность различия групп по данному признаку как умеренную.

Как и в случае ретроспективной ветви исследования, имело место значительно более частое применение аспирина среди пациентов группы сравнения: 100% против 14,3%, BF₁₀ = 2,77*⁴⁴. Аналогичным образом, для пациентов контрольной группы было неприменимо определение баллов риска кровотечения по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Таблица 3.2

Клиническая характеристика проспективной подгруппы варфарина и соответствующей группы сравнения

Параметр	Группа	Проспективная подгруппа варфарина, n= 112	Проспективная группа сравнения, n= 112	р
	1	2	3	BF ₁₀
Возраст, лет		72,5 [67; 75,5]	72,5 [66,5; 76]	>0,1*
Мужчины, n (%)		64 (57%)	64 (57%)	1,0**
Женщины, n (%)		48 (43%)	48 (43%)	
Сахарный диабет, n (%)		28 (25%)	20 (17,9%)	0,25**
Инфаркт миокарда в анамнезе		48 (42,8%)	41 (36,6%)	0,4**

1	2	3	4
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	19 (17,0%)	7 (6,3%)	0,012 [◇]
Венозные тромбозы в анамнезе	5 (4,5%)	0	5,7 [†]
ФВ ЛЖ, %	62 [61; 67]	62 [58; 66]	>0,1* 0,89 [†]
Артериальная гипертензия, n (%)	92 (82%)	79 (70,5%)	0,059**
CHA ₂ DS ₂ -VASc	5 [4; 6]	0 [0; 0]	<0,001*
СКФ MDRD, мл/(мин*1,73 м ²)	63, [56; 75]	72 [59; 80]	0,15 [×]
Балл шкалы Charlson	3 [2; 3,5]	4 [3; 5]	0,35 [†]
* - Kolmogorov-Smirnov test; ** - Fisher exact test (2-tailed p); [×] - Mann-Whitney test; † - Wald-Wolfovitz test; † - Bayes Factor ₁₀ ; ◇ - z-критерий (2-tailed p)			

Клиническая характеристика пациентов Подгруппы I группы дабигатрана и соответствующей группы сравнения представлена в Таблице 3.3.

Таблица 3.3

Клиническая характеристика Подгруппы I дабигатрана и соответствующей группы сравнения

Параметр	Группа	Подгруппа I группы дабигатрана, n= 104	Группа сравнения I, n= 104	р
				BF ₁₀
Возраст, лет		75,5 [66; 77]	76 [65; 80]	>0,1*
Мужчины, n (%)		56 (53,8%)	48 (46,2%)	0,27 [◇]
Женщины, n (%)		48 (46,2%)	56 (53,8%)	
Сахарный диабет, n (%)		23 (22,1%)	16 (15,4%)	0,21 [◇]
Инфаркт миокарда в анамнезе		31 (29,8%)	44 (42,3%)	0,06 [◇]
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе		16 (15,4%)	3 (2,9%)	44,3 [†]
Венозные тромбозы в анамнезе		0	3 (2,9%)	2,06 [†]
ФВ ЛЖ, %		65 [59; 67]	63 [58; 67]	>0,1*
Артериальная гипертензия, n (%)		57 (54,8%)	70 (67,3%)	0,06 [◇]
CHA ₂ DS ₂ -VASc		4,5 [4; 6]	0 [0; 0]	<0,001*
СКФ MDRD, мл/(мин*1,73 м ²)		75,5 [55; 84]	74 [67; 79]	>0,1*
Балл шкалы Charlson		2 [2; 3]	4 [3; 5]	<0,001*
* - Kolmogorov-Smirnov test; ** - Fisher exact test (2-tailed p); [×] - Mann-Whitney test; † - Wald-Wolfovitz test; † - Bayes Factor ₁₀ ; ◇ - z-критерий (2-tailed p)				

Балл шкалы коморбидности оказался выше для пациентов группы сравнения (2 [2; 3] vs 4 [3;5], p критерия Колмогорова-Смирнова <0,001), что, вероятно, объясняется большей распространенностью в контрольной группе артериальной гипертензии и перенесённого инфаркта миокарда, хотя различия в частотах этих состояний с Подгруппой I дабигатрана и не достигли статистической значимости (частота гипертензии – 54,8% vs 67,3%, p= 0,06 для z-

критерия; частота перенесенного инфаркта миокарда – 29,8% vs 42,3%, $p = 0,06$ для z -критерия).

Число случаев перенесённого острого нарушения мозгового кровообращения закономерно оказалось больше в Подгруппе I группы дабигатрана по сравнению с группой сравнения, что объясняется наличием фибрилляции предсердий у пациентов Подгруппы I (15,4% против 2,9%, величина $BF_{10} = 44,3$ позволяет оценить вероятность преобладания данного состояния в Подгруппе I как очень высокую). В связи с отсутствием фибрилляции предсердий определение балла шкалы CHA_2DS_2-VASc для пациентов группы сравнения не выполнялось.

У 3 пациентов группы сравнения имели место эпизоды венозной тромбоэмболии в анамнезе (2,9%), тогда как в Подгруппе I пациентов, получающих дабигатран, подобные состояния отсутствовали, однако величина $BF_{10} = 2,06$ позволяет оценить вероятность преобладания частоты венозных эмболических событий в контрольной группе как слабую.

Все пациенты группы сравнения получали терапию ацетилсалициловой кислотой, тогда как в Подгруппе I было лишь 12 пациентов, получающих данный антиагрегант (11,5% от общего числа пациентов Подгруппы I), величина байесовского фактора $6,3 * e^{43}$ свидетельствует об очень высокой вероятности различия групп по данному параметру. Указанная особенность требует внимания при оценке частоты геморрагических осложнений после процедуры имплантации ЭКС. Вместе с тем, как и в случае рассмотренных ранее пациентов, получавших терапию варфарином, не представляется возможным формирование сопоставимых по возрасту групп сравнения из пациентов, не нуждающихся в антикоагулянтной терапии, которым не был бы показан прием ацетилсалициловой кислоты с целью первичной или вторичной профилактики ИБС.

Информация о пациентах, входящих в Подгруппу II группы дабигатрана (отмена дабигатрана за 12 часов до оперативного вмешательства) и в соответствующую группу сравнения, представлена в Таблице 3.4. Имело место статистически значимое различие групп по медиане балла шкалы Charlson: 2 [2; 3] балла в Подгруппе II против 4 [2; 5] баллов в группе сравнения, p критерия Манна-Уитни= 0,002. Указанное различие объясняется, прежде всего, более высокой частотой перенесённого инфаркта миокарда в анамнезе пациентов контрольной группы (51,9% против 42,6% в Подгруппе II) и большим распространением артериальной гипертензии у пациентов контрольной группы (75,9% против 65,7% в Подгруппе II), хотя различие по частоте каждой из этих двух нозологий не достигли статистической значимости.

Частота ранее перенесённых нарушений мозгового кровообращения была выше среди пациентов Подгруппы II (11,1% против 4,6% в контрольной группе, p одностороннего z -критерия= 0,038), что является закономерно ожидаемым в связи с наличием у пациентов

Подгруппы II фибрилляции предсердий, увеличивающей риск кардиоэмболических событий (априорным предположением о наличии указанной разницы частот обусловлено использование одностороннего уровня значимости при оценке статистического критерия; использование двустороннего уровня значимости не подтверждает статистической значимости различия частот). Кроме того, была отмечена большая частота случаев венозной тромбозной эмболии в анамнезе пациентов Подгруппы II (1,8% против отсутствия подобных состояний в контрольной группе), однако величина Байесовского фактора при сравнении этих величин ($BF_{10} = 1,4$) позволяет оценить разницу частот как маловероятную.

Таблица 3.4

Клиническая характеристика подгруппы II дабигатрана и соответствующей группы сравнения

Параметр	Группа	Подгруппа II группы дабигатрана, n= 108	Группа сравнения II, n= 108	p / BF_{10}
Возраст, лет		74 [65; 79]	74 [68; 78]	>0,1*
Мужчины, n (%)		60 (55,6%)	47 (43,5%)	0,08 [◇]
Женщины, n (%)		48 (44,4%)	61 (56,5%)	
Сахарный диабет, n (%)		13 (12,0%)	12 (11,1%)	0,8 [◇]
Инфаркт миокарда в анамнезе		46 (42,6%)	56 (51,9%)	0,17 [◇]
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе		12 (11,1%)	5 (4,6%)	0,038 [▲]
ВТЭ в анамнезе		2 (1,8%)	0	1,4 [†]
ФВ ЛЖ, %		64 [58; 68]	62 [57; 66]	>0,1*
Артериальная гипертензия, n (%)		71 (65,7%)	82 (75,9%)	0,1 [◇]
CHA ₂ DS ₂ -VASc		4 [4; 6]	0 [0; 0]	<0,001*
СКФ MDRD, мл/(мин*1,73 м ²)		67 [59; 82]	72 [61; 88]	>0,1*
Балл шкалы Charlson		2 [2; 3]	4 [2; 5]	0,002 [×] <0,1*

* - Kolmogorov-Smirnov test; ** - Fisher exact test (2-tailed p); [×] - Mann-Whitney test; ⁺ - Wald-Wolfowitz test; [†] - Bayes Factor₁₀; [◇] - z-критерий (2-tailed p); [▲] - z-критерий (1-tailed p)

Подобно описанной ранее Подгруппе I группы дабигатрана, у пациентов Подгруппы II частота применения ацетилсалициловой кислоты была существенно ниже, чем в группе сравнения: аспирин получали 18,5% пациентов, принимающих дабигатран, против 100%-ного охвата приемом антиагреганта пациентов группы сравнения ($BF_{10} = 9,02 \cdot e^{38}$, что соответствует решающей вероятности различия групп по частоте обсуждаемого признака). Указанная особенность дизайна исследования представляется немодифицируемой в силу наличия показаний к первичной или вторичной профилактике ишемической болезни сердца у лиц в возрасте старше 65-70 лет, которые составляют основную массу в настоящем исследовании;

более низкая частота назначения ацетилсалициловой кислоты в группе антикоагулянта отражает более консервативный подход в рамках реальной клинической практики, имеющий целью снижение вероятности геморрагических осложнений при совместном применении антиагреганта и антикоагулянта.

Учитывая относительно низкую предполагаемую вероятность геморрагических осложнений на фоне относительно небольших по объёму хирургических вмешательств в инвазивной аритмологии, нами исходно был проведен анализ характеристик объединённой группы пациентов, получающих антикоагулянтную терапию варфарином (из ретроспективной и проспективной ветвей исследования), и объединённой группы пациентов, получающих терапию дабигатрана этексилатом (группа до проведения рандомизации), что имело целью оценку возможности дальнейшего анализа влияния вида антикоагулянта (варфарин против дабигатрана) на частоту и выраженность геморрагических осложнений после имплантаций устройств.

Характеристика пациентов объединённых групп варфарина (220 пациентов) и дабигатрана (212 пациентов) представлена в Таблице 3.5.

Таблица 3.5

Клиническая характеристика объединённых групп дабигатрана и варфарина

Параметр	Группа	Все пациенты, получавшие варфарин, n= 220	Все пациенты, получавшие дабигатран, n= 212	p BF ₁₀
Возраст, лет		74 [68; 78]	75 [66; 77]	0,6 [×]
Мужчины, n (%)		112 (50,9%)	116 (54,7%)	0,43 [◇]
Женщины, n (%)		108 (49,1%)	96 (45,3%)	
Сахарный диабет, n (%)		44 (20,0%)	36 (16,7%)	0,42 [◇]
Инфаркт миокарда в анамнезе		87 (39,6%)	77 (36,3%)	0,49 [◇]
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе		41 (18,6%)	28 (13,2%)	0,15 ^{**}
ВТЭ в анамнезе		8 (3,6%)	2 (0,9%)	0,1 ^{***}
ФВ ЛЖ, %		63 [59; 67]	64 [59; 67]	0,8 [×]
Артериальная гипертензия, n (%)		176 (80,0%)	128 (60,4%)	0,0002 [◇]
CHA ₂ DS ₂ -VASc		5 [4; 6]	4 [4; 6]	>0,1 [*]
СКФ MDRD, мл/(мин*1,73 м ²)		66 [56; 79]	73 [59; 83]	0,049 [×] 0,2 [†]
Балл шкалы Charlson		3 [2; 4]	2 [2; 3]	0,84 ⁺ 0,006 [×]
* - Kolmogorov-Smirnov test; ** - Fisher exact test (2-tailed p); [×] - Mann-Whitney test; ⁺ - Wald-Wolfowitz test; [†] - Bayes Factor ₁₀ ; [◇] - z-критерий (2-tailed p)				

Медиана СКФ была несколько выше в объединённой группе дабигатрана (73 [59; 83] против 66 [56; 79] в группе варфарина, p критерия Манна-Уитни= 0,048), однако величина

рассчитанного по данному параметру Байесовского фактора $BF_{10} = 0,2$, соответствует малой вероятности различия групп.

Статистически значимым оказалось различие групп по частоте артериальной гипертензии: среди получающих варфарин, данный диагноз имели 80% пациентов, тогда как в группе дабигатрана – лишь 60,4% (p для z -критерия = 0,0002).

Было выявлено, что медиана балла шкалы коморбидности Charlson имеет большее значение в объединённой группе пациентов, получающих варфарин: 3 [2; 4] балла против 2 [2; 3] балла в объединённой группе дабигатрана, p критерия Манна-Уитни = 0,006; однако при использовании критерия Вальда-Вольфовица статистическая значимость различия групп по этому параметру не была подтверждена ($p = 0,84$).

Совокупные данные по применению медикаментозной терапии в объединённых группах пациентов, получающих варфарин, дабигатран и общей группе сравнения представлены в Таблице 3.6. Частота применения ацетилсалициловой кислоты в группах варфарина и дабигатрана не имела статистически значимых различий (10,9% в группе варфарина против 15,1% в группе дабигатрана, p z -критерия = 0,2). В то же время, частота назначения ацетилсалициловой кислоты у пациентов группы сравнения была достоверно большей (все пациенты общей группы сравнения получали антиагрегант).

Таблица 3.6

Основные классы медикаментозных препаратов у пациентов, включенных в исследование

Параметр \ Группа	Все пациенты, получавшие варфарин, n= 220	Все пациенты, получавшие дабигатран, n= 212	Все пациенты групп сравнения, n= 432	p Log-BF ₁₀
β-блокаторы, n (%)	22 (10,0%)	19 (9,0%)	53 (12,2%)	0,4 [#]
Ингибиторы АПФ/БРА, n (%)	202 (91,8%)	187 (88,2%)	403 (93,3%)	0,09 [#]
Диуретики, n (%)	83 (37,7%)	76 (35,9%)	184 (42,5%)	0,2 [#]
Аспирин, n (%)	24 (10,9%)	32 (15,1%)	432 (100%)	417,2 [†]
[#] - критерий χ^2 ; [†] - Log-Bayes Factor ₁₀				

В целом, может быть сделан вывод о сопоставимости объединённых групп, получавших антикоагулянтную терапию варфарином и дабигатрана этексилатом, по большинству клинически важных параметров, что позволяет предпринять попытку сравнения частот осложнений оперативных вмешательств в зависимости от вида антикоагулянта.

3.2. Сравнительный анализ оперативных вмешательств

Особенности техники оперативных вмешательств, выполненных пациентам ретроспективной подгруппы, получавшей варфарин (группа «гепаринового мостика») и соответствующей группы сравнения представлены в Таблице 3.7.

Таблица 3.7

Основные параметры оперативных вмешательств у пациентов ретроспективной подгруппы варфарина и соответствующей группы сравнения

Параметр \ Группа	Ретроспективная подгруппа, n= 108	Ретроспективная Группа сравнения, n= 108	p
Однокамерные ЭКС, n(%)	72 (66,6%)	58 (53,7%)	0,52 [◇]
Двухкамерные ЭКС, n (%)	36 (33,4%)	50 (46,3%)	
Первичная имплантация, n (%)	89 (82,4%)	83 (76,9%)	0,31 [◇]
Замена ЭКС без электрода, n (%)	7 (6,5%)	16 (14,8%)	0,12 [▣]
Замена ЭКС с электродом, n (%)	12 (11,1%)	9 (8,3%)	
Время процедуры, мин	50 [45; 55]	50 [45; 60]	0,57 [*]
Субпекторальное формирование ложа ЭКС, n (%)	19 (17,6%)	24 (22,2%)	0,39 [◇]
Фиксация ЭКС в ложе, n (%)	46 (42,6%)	39 (36,1%)	0,33 [◇]
<i>Техника венозного доступа:</i>			
Венесекция v. cephalica, n (%) [‡]	29 (28,7%)	28 (30,4%)	0,79 [◇]
Пункция v. subclavia, n (%) [‡]	72 (71,3%)	64 (69,6%)	
* - Mann-Whitney test; [◇] - z-критерий (2-tailed p); [▣] - χ^2 для таблицы 2x3; [‡] - частоты вычислены без учёта пациентов, которым выполнялись замены ЭКС без электрода			

Среди пациентов, которым выполнялись замены ЭКС, вмешательства с заменой электрода были выполнены у 12 (11,1% от общей численности подгруппы) пациентов ретроспективной подгруппы варфарина и у 9 (8,3% от общей численности) пациентов группы сравнения. Данная разница по частоте при сравнении с использованием z-критерия показала пограничный уровень значимости ($p=0,049$), однако при вычислении 95%-доверительного интервала для разности частот была получена величина интервала, включающая «0»: $\Delta=0,083$, 95%-CI [-0,007; 0,175]. Поскольку доверительный интервал разности частот содержит ноль, может быть сделан вывод об отсутствии значительных различий групп по частоте данного признака.

Замены ЭКС без сопутствующей замены электрода были выполнены у 7 пациентов ретроспективной подгруппы варфарина (6,5% от общего числа пациентов) и 16 пациентов (14,8%) группы сравнения; разница групп по данному признаку при использовании z-критерия была статистически значимой ($p=0,047$), однако доверительный интервал разности частот содержит «0»: $\Delta=0,083$, 95%-CI [-0,007; 0,175]. Кроме того, поскольку замена ЭКС, не

сопровождающаяся заменой электрода, в силу технических особенностей несёт меньшую вероятность развития осложнений, указанная особенность распределения частот данного признака признана незначимой для дальнейшего анализа.

Описание характеристики оперативных вмешательств, выполненных пациентам проспективной подгруппы варфарина и пациентам соответствующей группы сравнения, приведено в Таблице 3.8.

Таблица 3.8

Основные параметры оперативных вмешательств у пациентов проспективной подгруппы варфарина и соответствующей группы сравнения

Параметр \ Группа	Проспективная подгруппа, n= 112	Проспективная Группа сравнения, n= 112	p / BF ₁₀
Однокамерные ЭКС, n(%)	76 (67,8%)	87 (77,7%)	0,1 [◇]
Двухкамерные ЭКС, n (%)	36 (32,2%)	25 (23,3%)	
Первичная имплантация, n (%)	98 (87,5%)	87 (77,7%)	0,053 [◇]
Замена ЭКС без электрода, n (%)	10 (8,9%)	20 (17,8%)	0,05 [◇]
Замена ЭКС с электродом, n (%)	4 (3,5%)	5 (4,4%)	0,07 [†]
Время процедуры, мин	47,5 [40; 52,5]	50 [45; 60]	0,26 [×]
Субпекторальное формирование ложа ЭКС, n (%)	15 (13,4%)	19 (17,0%)	0,46 [◇]
Фиксация ЭКС в ложе, n (%)	63 (56,2%)	52 (46,4%)	0,14 [◇]
<i>Техника венозного доступа:</i>			
Венесекция v. cephalica, n (%) [‡]	22 (21,6%)	20 (21,7%)	0,98 [◇]
Пункция v. subclavia, n (%) [‡]	80 (78,4%)	72 (78,3%)	
[×] - Mann-Whitney test; [◇] - z-критерий (2-tailed p) ; [†] - Bayes Factor ₁₀ [‡] - частоты вычислены без учёта пациентов, которым выполнялись замены ЭКС без электрода			

Среди пациентов, подвергавшихся заменам ранее имплантированных устройств, в проспективной подгруппе варфарина четверым было выполнено вмешательство с заменой электрода; аналогичная операция была выполнена 5 пациентам группы сравнения; величина BF₁₀= 0,07 позволяет оценивать вероятность нулевой гипотезы о наличии различия групп по данному признаку, как малую.

Фиксация ИУ в ложе более часто встречалась среди пациентов проспективной подгруппы варфарина: 63 (частота= 0,562, 95%-CI [0,47; 0,66]) случаев против 52 (частота= 0,464, 95%-CI [0,37; 0,56]) случаев в группе сравнения, при использовании z-критерия различие групп по данному признаку не было статистически значимым (p= 0,14). Аналогично, доверительный интервал разности частот данного признака содержит «0» (Δ= 0,036, 95%-CI [-0,04; 0,23]), что также позволяет счесть различие групп несущественным.

Для оценки возможности сопоставления конечных точек между подгруппами пациентов,

получавшими различную схему периоперационной терапии варфарином, было выполнено сравнение ретроспективной (подгруппа «гепаринового бриджинга») и проспективной (подгруппа непрерывного приёма) подгрупп варфарина по параметрам выполненных оперативных вмешательств; результаты представлены в Таблице 3.9.

Как видно из приведённых данных, единственная характеристика, по которой было выявлено статистически значимое различие групп, – частота фиксации ИУ в ложе. В ретроспективной подгруппе варфарина фиксация была выполнена в 46 (42,6%) случаях, тогда как в проспективной подгруппе – в 63 (56,2%) случаях (p z-критерия= 0,043). В то же время, доверительный интервал разности данных частот содержит ноль: $\Delta = 0,137$, 95%-CI [-0,002; 0,27], что свидетельствует об отсутствии существенного различия групп по обсуждаемому признаку.

Таблица 3.9

Сопоставление характеристики оперативных вмешательств у пациентов ретроспективной и проспективной подгрупп варфарина

Параметр \ Группа	Ретроспективная подгруппа, n= 108	Проспективная подгруппа, n= 112	P BF ₁₀
Однокамерные ЭКС, n(%)	72 (66,6%)	76 (67,8%)	0,85 [◇]
Двухкамерные ЭКС, n (%)	36 (33,4%)	36 (32,2%)	
Первичная имплантация, n (%)	89 (82,4%)	98 (87,5%)	0,29 [◇]
Замена ЭКС без электрода, n (%)	7 (6,5%)	10 (8,9%)	0,5 [◇]
Замена ЭКС с электродом, n (%)	12 (11,1%)	4 (3,5%)	3,01 [♠]
Время процедуры, мин	50 [45; 55]	47,5 [40; 52,5]	0,58 [×]
Субпекторальное формирование ложа ЭКС, n (%)	19 (17,6%)	15 (13,4%)	0,39 [◇]
Фиксация ЭКС в ложе, n (%)	46 (42,6%)	63 (56,2%)	0,043 [◇]
<i>Техника венозного доступа:</i>			
Венесекция v. cephalica, n (%) [‡]	29 (28,7%)	22 (21,6%)	0,24 [◇]
Пункция v. subclavia, n (%) [‡]	72 (71,3%)	80 (78,4%)	
[×] - Mann-Whitney test; [◇] - z-критерий (2-tailed p) ; [♠] - Bayes Factor ₁₀ [‡] - частоты вычислены без учёта пациентов, которым выполнялись замены ЭКС без электрода			

Отмечено, что имела место большая частота замен ЭКС, сопровождавшихся заменой электрода, в ретроспективной подгруппе варфарина (12 случаев против 4 случаев в проспективной подгруппе), однако величина байесовского фактора BF₁₀= 3,01 свидетельствует о малой вероятности различия групп по данному признаку.

Таким образом, сходство обеих подгрупп варфарина по основным параметрам оперативных вмешательств позволяет в дальнейшем выполнить сравнение данных подгрупп по

исходам оперативных вмешательств и частоте осложнений.

Характеристика процедур имплантации устройств, которые были выполнены пациентам Подгруппы I дабигатрана (отмена дабигатрана за 24 часа до оперативного вмешательства) даны в Таблице 3.10.

Таблица 3.10

Основные параметры оперативных вмешательств у пациентов Подгруппы I группы дабигатрана и соответствующей группы сравнения

Параметр / Группа	Подгруппа I группы дабигатрана, n= 104	Группа сравнения I, n= 104	p / BF ₁₀
Однокамерные ЭКС, n(%)	76 (73,0%)	84 (80,8%)	0,19 [◇]
Двухкамерные ЭКС, n (%)	28 (27,0%)	20 (19,2%)	
Первичная имплантация, n (%)	79 (76,0%)	80 (76,9%)	0,87 [◇]
Замена ЭКС без электрода, n (%)	20 (19,2%)	23 (22,1%)	0,6 [◇]
Замена ЭКС с электродом, n (%)	5 (4,8%)	3 (2,8%)	0,52 [†]
Время процедуры, мин	50 [40; 60]	50 [45; 60]	0,9 [×]
Субпекторальное формирование ложа ЭКС, n (%)	15 (14,4%)	16 (15,4%)	0,8 [◇]
Фиксация ЭКС в ложе, n (%)	43 (41,4%)	49 (47,1%)	0,4 [◇]
<i>Техника венозного доступа:</i>			
Венесекция v. cephalica, n (%) [‡]	29 (34,5%)	24 (29,6%)	0,5 [◇]
Пункция v. subclavia, n (%) [‡]	55 (65,5%)	57 (70,4%)	
[×] - Mann-Whitney test; [◇] - z-критерий (2-tailed p) ; [†] - Bayes Factor ₁₀ [‡] - частоты вычислены без учёта пациентов, которым выполнялись замены ЭКС без электрода			

Группы не имели статистически значимых различий по таким потенциальным факторам риска геморрагических осложнений, как длительность оперативного вмешательства, частота дополнительной фиксации устройства, формирование субпекторального ложа для устройства.

Таким образом, может быть сделан вывод о возможности дальнейшего сравнения обсуждаемых групп пациентов (Подгруппа I дабигатрана и соответствующая Группа сравнения) в отношении частоты ближайших и отсроченных осложнений оперативных вмешательств.

При анализе особенностей основных параметров оперативных вмешательств, выполненных пациентам Подгруппы II дабигатрана и соответствующей группы сравнения, не было выявлено статистически значимых различий по частоте использования однокамерных и двухкамерных устройств, частоте первичных имплантаций и замен устройства, времени оперативного вмешательства, частоте формирования субпекторального ложа и дополнительной фиксации имплантируемого устройства – данные представлены в Таблице 3.11.

Основные параметры оперативных вмешательств у пациентов Подгруппы II группы дабигатрана и соответствующей группы сравнения

Параметр \ Группа	Подгруппа II группы дабигатрана, n= 108	Группа сравнения II, n= 108	p / BF ₁₀
Однокамерные ЭКС, n(%)	80 (74,1%)	91 (84,3%)	0,065 [◇]
Двухкамерные ЭКС, n (%)	28 (25,9%)	17 (15,7%)	
Первичная имплантация, n (%)	86 (79,6%)	88 (81,5%)	0,73 [◇]
Замена ЭКС без электрода, n (%)	14 (13,0%)	17 (15,7%)	0,27 [▣]
Замена ЭКС с электродом, n (%)	8 (7,4%)	3 (2,8%)	
Время процедуры, мин	55 [45; 75]	50 [45; 60]	0,14 [×]
Субпекторальное формирование ложа ЭКС, n (%)	21 (19,4%)	20 (18,5%)	0,8 [◇]
Фиксация ЭКС в ложе, n (%)	31 (28,7%)	40 (37,0%)	0,19 [◇]
<i>Техника венозного доступа:</i>			
Венесекция v. cephalica, n (%) [‡]	12 (12,8%)	22 (24,2%)	0,045 [◇]
Пункция v. subclavia, n (%) [‡]	82 (76,2%)	69 (75,8%)	
[×] - Mann-Whitney test; [◇] - z-критерий (2-tailed p) ; [▣] - χ^2 для таблицы 2x3; [†] - Bayes Factor ₁₀ [‡] - частоты вычислены без учёта пациентов, которым выполнялись замены ЭКС без электрода			

Единственным различием Подгруппы II и соответствующей группы сравнения была частота использования различного венозного доступа при первичной имплантации устройств или замене устройств, сопровождающейся заменой электродов. Частота венозного доступа с использованием v. cephalica была выше в группе сравнения (22 случая против 12 случаев в Подгруппе II), указанное различие было статистически значимым при использовании z-критерия разности частот, однако при вычислении 95%-доверительного интервала разности частот было выявлено, что он включает ноль, что позволяет сделать вывод об отсутствии значительного различия групп по частоте обсуждаемого признака ($\Delta = 0,114$, 95%-CI [-0,006; 0,2]).

На основании приведённых выше данных был сделан вывод о корректности дальнейшего сопоставления Подгруппы II дабигатрана и соответствующей её группы сравнения в отношении осложнений оперативных вмешательств.

Распределение пациентов в объединённых группах варфарина, дабигатрана и объединённой группе контроля по количеству имплантированных электродов в зависимости от вида имплантации (первичная имплантация устройства или замена) и типа устройства (однокамерные или двухкамерные ЭКС) представлены на Рисунке 3.1.

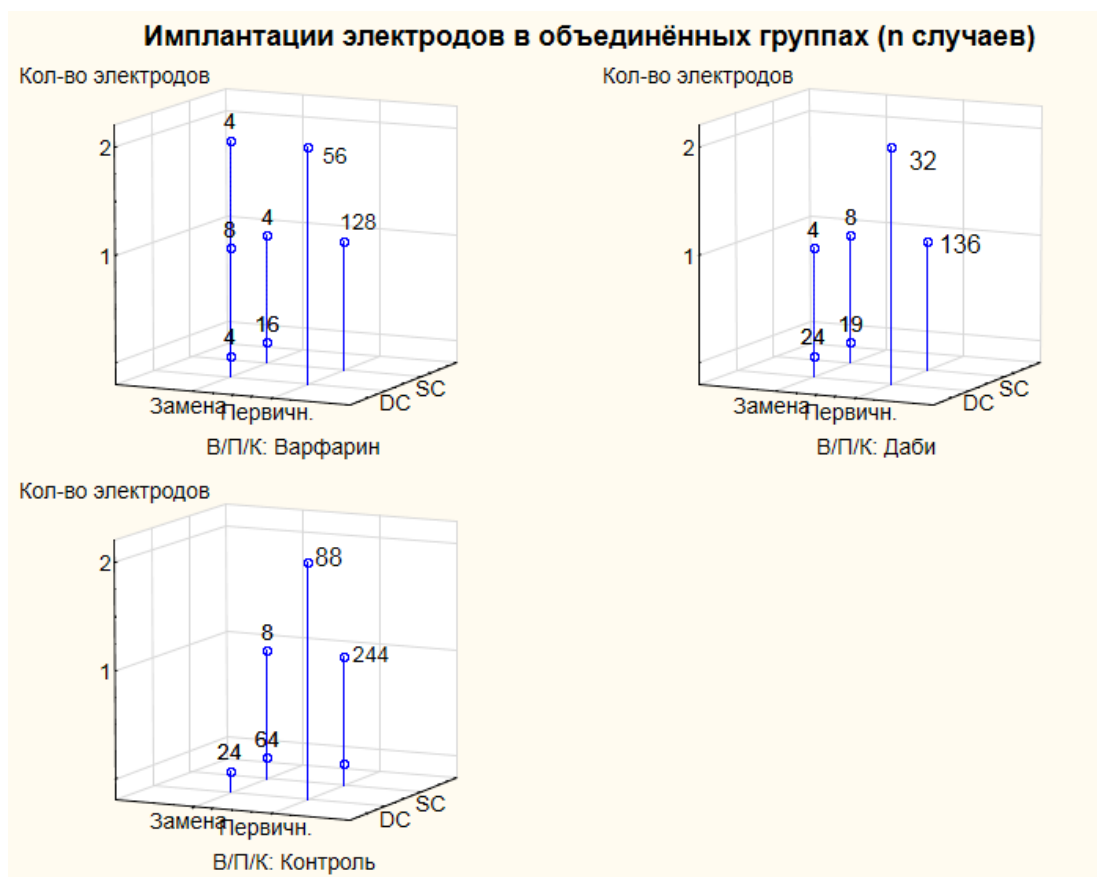


Рисунок 3.1 – Первичные имплантации и замены устройств с использованием различного количества электродов в объединённых группах варфарина, дабигатрана и контроля (SC – однокамерный ЭКС, DC – двухкамерный ЭКС)

Как видно из представленных данных, в каждой из указанных групп преимущественно выполнялись вмешательства первичной имплантации однокамерных ЭКС с одним электродом; имплантации двухкамерных устройств также были преимущественно первичными. При заменах двухкамерных устройств в объединённых группах дабигатрана и группах сравнения преимущественно выполнялись вмешательства без замены электрода, тогда как в объединённой группе варфарина с примерно равной вероятностью включали случаи без замены электрода, а также с заменой одного или двух электродов. Оперативные вмешательства по замене однокамерных устройств в каждой из объединённых групп выполнялись преимущественно без замены имплантированного ранее электрода. Таким образом, представляется вероятным предположение об отсутствии существенного различия обсуждаемых групп по такому фактору риска геморрагических осложнений, как количество имплантируемых электродов.

С целью оценки возможности прямого сопоставления подгрупп пациентов, получавших конкретный вид антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде, по частоте конечных

точек исследования (осложнений, связанных с системой гемостаза), было выполнено сравнение параметров оперативных вмешательств, выполненных в этих группах, с помощью статистических критериев, применимых к сравнению нескольких независимых групп (критерий χ^2 для таблиц 2x4 при сравнении частот категориальных признаков и процедура Kruskal-Wallis ANOVA при сравнении групп по количественному признаку); результаты представлены в Таблице 3.12.

Таблица 3.12

Основные параметры оперативных вмешательств у пациентов с различными режимами антикоагулянтной терапии

Группа Параметр	Про- спективная подгруппа варфарина, n= 112	Ретро- спективная подгруппа варфарина, n= 108	Подгруппа I группы дабигатрана, n= 104	Подгруппа II группы дабигатрана, n= 108	P
Однокамерные ЭКС, n(%)	76 (67,8%)	72 (66,6%)	76 (73,0%)	80 (74,1%)	0,54 [□]
Двухкамерные ЭКС, n (%)	36 (32,2%)	36 (33,4%)	28 (27,0%)	28 (25,9%)	
Первичная имплантация, n (%)	98 (87,5%)	89 (82,4%)	79 (76,0%)	86 (79,6%)	0,16 [□]
Замена ЭКС без электрода, n (%)	10 (8,9%)	7 (6,5%)	20 (19,2%)	14 (13,0%)	0,12 [□]
Замена ЭКС с электродом, n (%)	4 (3,5%)	12 (11,1%)	5 (4,8%)	8 (7,4%)	
Время процедуры, мин	47,5 [40; 52,5]	50 [45; 55]	50 [40; 60]	55 [45; 75]	0,0003 [△]
Субпекторальное формирование ложа ЭКС, n (%)	15 (13,4%)	19 (17,6%)	15 (14,4%)	21 (19,4%)	0,59 [□]
Фиксация ЭКС в ложе, n (%)	63 (56,2%)	46 (42,6%)	43 (41,4%)	31 (28,7%)	0,0006 [□]
<i>Техника венозного доступа:</i>					
Венесекция v. cephalica, n (%)	22 (21,6%)	29 (28,7%)	29 (34,5%)	12 (12,8%)	0,006 [□]
Пункция v. subclavia, n (%)	80 (78,4%)	72 (71,3%)	55 (65,5%)	82 (76,2%)	
□ - χ^2 для таблицы 2x4; △ - Kruskal-Wallis ANOVA					

Вместе с тем, было выявлено статистически значимое различие групп по частоте

использования венозного доступа с венесекцией v. cephalica или пункцией v. subclavia (для критерия χ^2 уровень значимости – 0,006). Однако при анализе доверительных интервалов для частот использования v. cephalica (см. Рисунок 3.2) было получено перекрытие доверительных интервалов для обеих групп варфарина и Подгруппы I дабигатрана, а также для обеих подгрупп варфарина и Подгруппы II дабигатрана; интервал между верхней границей доверительного интервала Подгруппы II дабигатрана и нижней границей доверительного интервала Подгруппы I дабигатрана имеет минимальную выраженность.

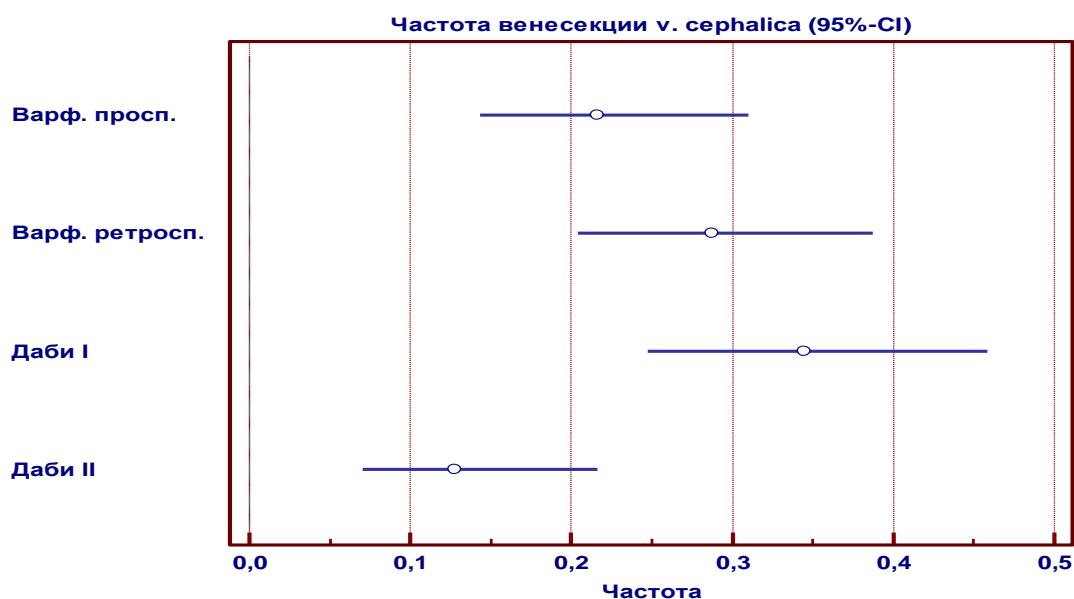


Рисунок 3.2 – Частота венозного доступа с использованием v. cephalica

Таким образом, может быть сделан вывод об отсутствии различий по обсуждаемому признаку трёх из четырёх групп пациентов, получавших антитромботическую терапию, и необходимости уделять дополнительное внимание виду венозного доступа при сравнении частот осложнений у пациентов, получавших терапию дабигатраном.

Аналогичным образом, при сопоставлении 95%-доверительных интервалов для частоты фиксации имплантируемых устройств в ложе было выявлено перекрытие всех попарно взятых групп пациентов, за исключением Подгруппы II дабигатрана и проспективной подгруппы варфарина (см. Рисунок 3.3), что обуславливает необходимость учитывать различие по частоте фиксации устройств в ложе при сравнении исходов оперативных вмешательств в двух последних группах пациентов.

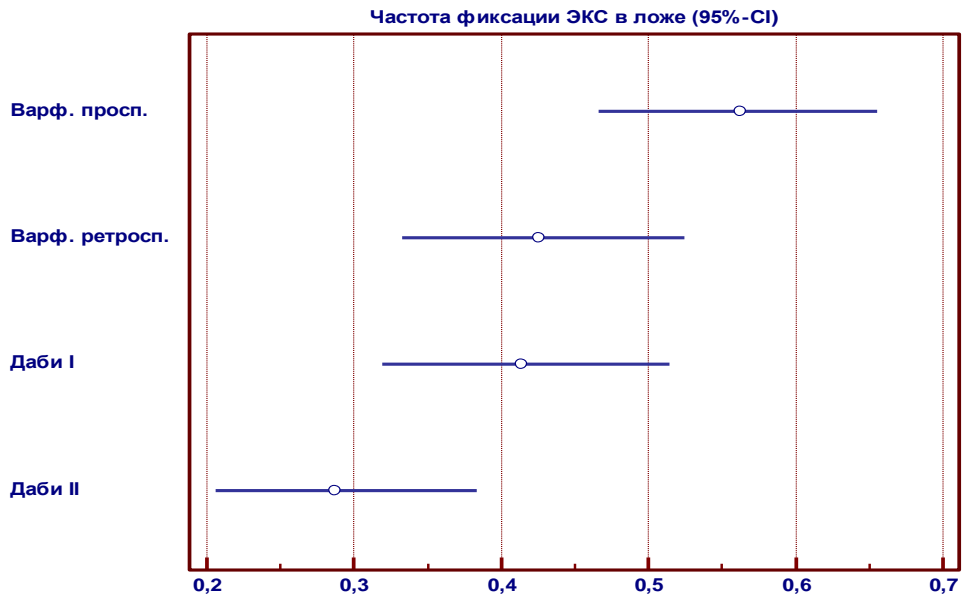


Рисунок 3.3 – Частота фиксации устройств в ложе

Анализ времени, затраченного на оперативные вмешательства, показал, что, несмотря на близкие значения медианных показателей (см. Рисунок 3.4), имеет место статистически значимое различие групп по данному параметру (уровень значимости для процедуры ANOVA Краскела-Уоллиса – 0,0003).

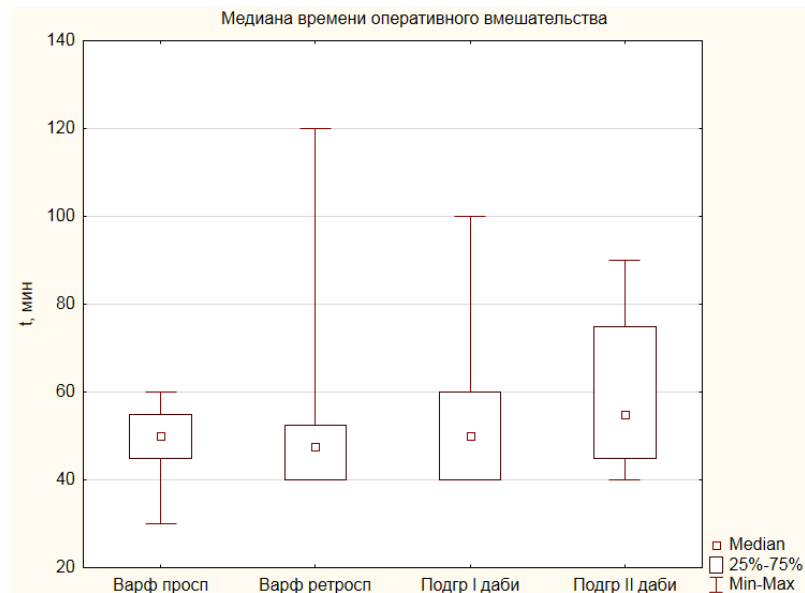


Рисунок 3.4 – Время оперативных вмешательств – Ме [25; 75]

Указанное различие обусловлено, прежде всего, отсутствием в ретроспективной подгруппе варфарина случаев, для которых продолжительность оперативного вмешательства превышала бы 60 минут, в то время как максимальная длительность оперативных вмешательств в трёх других группах пациентов могла достигать 120 минут, хотя количество таких случаев

было относительно невелико (см. гистограмму распределения пациентов по времени операции на Рисунке 3.5).

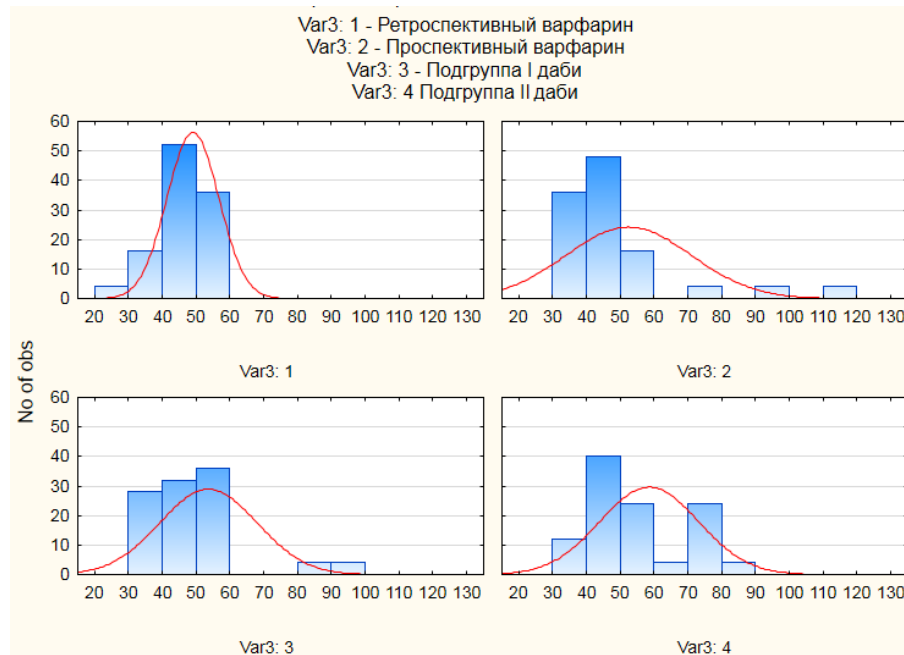


Рисунок 3.5 – Время оперативных вмешательств
(ось x – время, мин; ось y – число случаев)

При вычислении 95%-доверительных интервалов для времени оперативного вмешательства было получено их перекрывание для обеих подгрупп, получавших терапию варфарином, и обеих подгрупп, получавших терапию дабигатраном (см. Рисунок 3.6), что подтверждает корректность дальнейшего сопоставления исходов оперативных вмешательств среди пациентов, получавших различные режимы терапии варфарином и дабигатраном, соответственно.

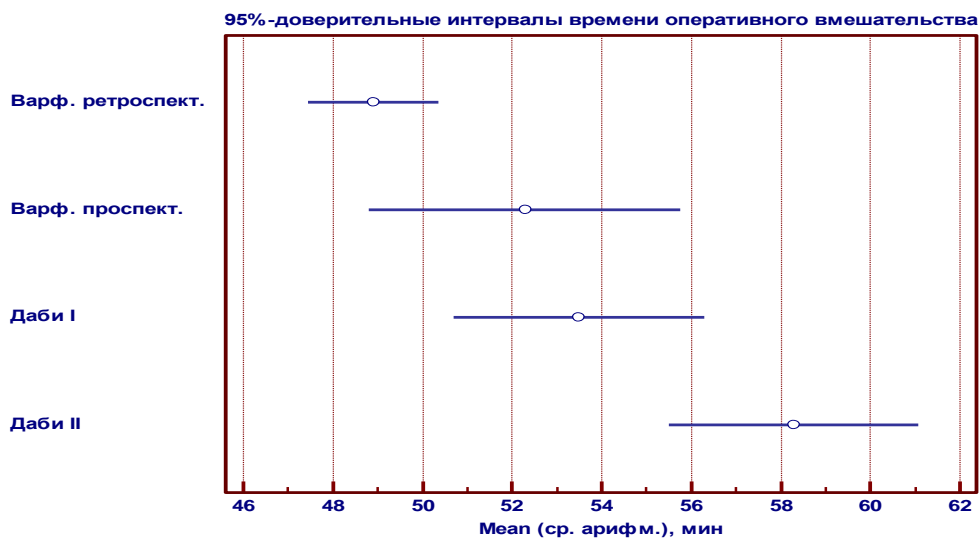


Рисунок 3.6 – Время оперативных вмешательств – M, 95%-CI

Несмотря на клинически незначимое различие всех обсуждаемых групп по медианам и средним арифметическим времени оперативного вмешательства, при дальнейшем анализе необходимо учесть влияние данного фактора на исходы операций для принятия решения о возможном исключении из рассмотрения случаев с «выпадающими» большими значениями времени операции при возможных попытках прямого сравнения групп пациентов, получавших варфарин и дабигатран.

В каждой группе пациентов учитывали случаи, требующие экстренного оперативного вмешательства. При этом для пациентов групп сравнения, не получающих антикоагулянтной терапии, имплантация ЭКС при наличии показаний выполнялась непосредственно при поступлении, а в случае госпитализации в ночные часы первоначально устанавливался временный наружный ЭКС с выполнением оперативного вмешательства на следующий день. Пациенты, получающие плановую терапию антикоагулянтами, как правило, требовали предварительной временной кардиостимуляции до достижения параметров гемостаза, обеспечивающих безопасность вмешательства и удовлетворяющих дизайну исследования. Исключение могли составлять пациенты, принимающие варфарин, при исходном уровне МНО меньше целевых значений.

Данные о количестве случаев, требовавших экстренной имплантации устройства, представлены в Таблице 3.13. В связи с относительно малым числом подобных пациентов в каждой из обсуждаемых групп, разделение на случаи, сопровождавшиеся и не сопровождавшиеся установкой временного наружного ЭКС, не выполнялось.

Таблица 3.13

Количество случаев экстренных имплантаций устройства или установки временных ЭКС
(анализ из программы JASP)

Bayesian Contingency Tables ▼									
Bayesian Contingency Tables ▼									
NumberOfCases	Group								Total
	Cont I	Cont II	Cont pro	Cont ret	Dabi I	Dabi II	Warf pro	Warf ret	
EmergCas	7	6	7	6	3	5	5	2	41
ElectCas	97	102	105	102	101	103	107	106	823
Total	104	108	112	108	104	108	112	108	864
Bayesian Contingency Tables Tests									
									Value
BF _{in} independent multinomial									0.012
N									864

В таблице 3.13 экстренные случаи обозначены в графе «EmergCas», а случаи плановых оперативных вмешательств – в графе «ElectCas»; колонки «Cont I» и «Cont II» относятся к подгруппам сравнения соответствующих групп дабигатрана.

При выполнении процедуры анализа частоты признака с помощью байесовских таблиц сопряженности была получена величина $BF_{10} = 0,012$, что позволяет высказаться в пользу отсутствия значительной вероятности различия групп по частоте экстренных случаев.

3.3. Лабораторные параметры гемостаза

Для всех пациентов, включённых в исследование, в момент госпитализации в соответствии с рутинной практикой определяли следующие параметры коагулограммы: МНО, протромбиновый индекс, протромбиновое время, тромбиновое время, активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ), а также уровень фибриногена.

С учётом того, что для пациентов, получающих постоянную антитромботическую терапию варфарином, валидированным маркёром антикоагулянтного эффекта является МНО, его определение выполнялось повторно (в т.ч. по несколько раз) до достижения целевого значения, приемлемого для выполнения оперативного вмешательства ($\leq 1,5$), в обеих подгруппах варфарина.

Пациенты ретроспективной подгруппы варфарина (подгруппа гепаринового «мостика») переводились на антикоагулянтную терапию низкомолекулярным или нефракционированным гепарином за 3-4 суток до оперативного вмешательства, что требовало промежуточного контроля АЧТВ, в т.ч. повторного. Дополнительная оценка МНО и АЧТВ как в ретроспективной, так и в проспективной группах варфарина выполнялась непосредственно перед оперативным вмешательством. Оптимальным принимали уровень МНО перед операцией, не превышающий 1,5.

В послеоперационном периоде у пациентов ретроспективной группы варфарина контролировали АЧТВ и МНО, что обусловлено продолжением введения гепарина и параллельным возобновлением приёма варфарина; отмена гепарина производилась при достижении уровня МНО, превышающем 2.

Пациенты групп сравнения по отношению как к ретроспективной, так и к проспективной группам варфарина, сдавали кровь для определения развёрнутой коагулограммы однократно (при поступлении в стационар).

Для пациентов, получающих антитромботическую терапию дабигатраном, расширенную коагулограмму, включающую перечисленные ранее компоненты, выполняли при поступлении, в день оперативного вмешательства, а также на следующий день после операции. Кроме того,

для пациентов обеих подгрупп дабигатрана (с отменой препарата за 24 и за 12 часов до оперативного вмешательства) определяли уровни факторов свёртывания VIII и IX, а также антител к фактору VIII (данные анализы выполнялись однократно при поступлении).

Пациентам, входившим в группы сравнения для обеих подгрупп дабигатрана, также выполняли однократное определение факторов VIII и IX и антител к фактору VIII; исследование развёрнутой коагулограммы для них проводилось однократно (при поступлении в стационар).

Компоненты коагулограммы, определённые у пациентов ретроспективной подгруппы варфарина (подгруппа «гепаринового мостика») в момент госпитализации и в день оперативного вмешательства, представлены в Таблице 3.14.

Таблица 3.14

Параметры коагулограммы пациентов ретроспективной подгруппы варфарина

Срок выполнения Параметр	В момент госпитализации, Ме [25; 75]	Перед оперативным вмешательством, Ме [25; 75]	P
Протромбиновое время, с	22,2 [16,1; 25,4]	24,6 [17,0; 25,6]	0,1 ^x
Протромбиновый индекс, %	68,0 [59,0; 90,0]	81,0 [76,0; 84,0]	0,08 ^x
МНО	1,87 [1,15; 2,18]	1,3 [1,1; 1,5]	0,03 ⁺ , <0,001 ^x
АЧТВ, с	28,9 [25,3; 32,1]	35,6 [32,3; 39,1]	0,002 ^x
Фибриноген, г/л	3,5 [2,9; 3,7]	3,7 [2,9; 4,1]	0,6 ^x
Тромбиновое время, с	15,3 [14,5; 18,4]	15,9 [13,7; 18,6]	0,4 ^x
* - Wald-Wolfovitz test; ^x - Mann-Whitney test			

Обращает на себя внимание тот факт, что медиана наиболее значимого для данной группы пациентов лабораторного показателя МНО не достигла уровня, свидетельствующего об адекватности подбора дозы варфарина и составила 1,87 [1,15; 2,18]. Данное наблюдение, по-видимому, объясняется тем, что на догоспитальном этапе большая часть пациентов не достигла целевого времени в пределах терапевтического диапазона МНО, что требовало дополнительных обучающих мероприятий на госпитальном этапе. Графическое представление о распределении пациентов ретроспективной подгруппы варфарина по исходному уровню МНО дано на Рисунке 3.7, необходимо отметить отсутствие случаев превышения верхней границы рекомендованного терапевтического диапазона (максимальное значение МНО в группе составило 2,8).

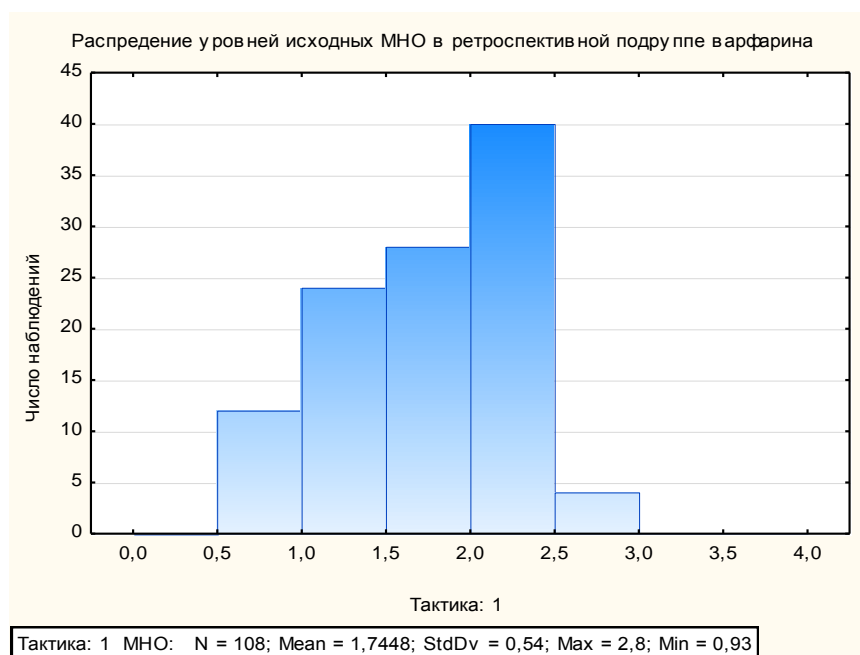


Рисунок 3.7 – Исходные уровни МНО в ретроспективной подгруппе варфарина

Для осуществления «мостика» был использован преимущественно низкомолекулярный гепарин: 85 (78,7%) пациентов получали эноксапарин и 23 пациента (21,3%) получали терапию нефракционированным гепарином. В силу относительно малого размера выборки разделение данных последующего наблюдения по виду применяемого гепарина не производилось.

Только двое (1,8%) пациентов данной группы имели показания к экстренной имплантации ЭКС. Поскольку в обоих этих случаях МНО в момент госпитализации находилось в терапевтическом диапазоне (2,0-2,5), пациентам выполнялась установка временного наружного ЭКС, после чего варфарин отменялся, и проводилась гепаринотерапия до достижения уровня МНО, позволяющего выполнить оперативное вмешательство.

Для тех пациентов, которые при поступлении имели МНО менее нижней границы терапевтического диапазона (2,0), оперативное вмешательство планировалось на следующие сутки, при этом в дооперационном периоде вводилась одна доза эноксапарина либо три дозы НФГ (последняя из которых – не позднее 4 часов до операции). Пациентам, которые исходно находились в пределах терапевтического диапазона МНО, варфарин отменялся в момент госпитализации с одномоментным назначением гепаринотерапии и последующим контролем МНО.

Таким образом, для пациентов, имевших исходный уровень МНО ниже терапевтического диапазона, средний срок от момента поступления в стационар до выполнения оперативного вмешательства составлял 24-29 часов (27 [24; 28] ч), тогда как для пациентов с исходным уровнем МНО в пределах терапевтического диапазона – не менее 3 суток (99 [76; 120] ч).

По результатам коагулограмм, исследованных в день оперативного вмешательства, в среднем по группе имело место закономерное снижение уровня МНО (до 1,3 [1,1; 1,5] против 1,87 [1,15; 2,18] исходно, р критерия Манна-Уитни <0,001) и удлинение АЧТВ (до 35,6 [32,3; 39,1] с против 28,9 [25,3; 32,1] исходно, р критерия Манна-Уитни= 0,002). Вместе с тем, статистически значимого изменения ТВ, ожидаемого на фоне гепаринотерапии, не было зафиксировано, что, наиболее вероятно, обусловлено применением у большей части пациентов в качестве «мостика» низкомолекулярного гепарина, который обладает меньшим в сравнении с НФГ эффектом по отношению к данному лабораторному показателю.

При оценке показателей коагулограммы пациентов ретроспективной группы сравнения были получены данные, соответствующие нормальным диапазонам значения каждого параметра: ПВ – 15,1 [14,5; 15,4] с; ПТИ – 85,0 [80,0; 91,0]%; МНО – 1,21 [1,04; 1,37]; АЧТВ – 30,2 [26,7; 32,5] с; фибриноген – 3,0 [2,9; 3,2] г/л; ТВ – 14,9 [14,4; 15,8] с. Сравнение ретроспективной подгруппы варфарина и соответствующей группы сравнения по данным параметрам не выполнялось.

В проспективную подгруппу варфарина включались пациенты, у которых уровень МНО в момент госпитализации находился в терапевтическом диапазоне. Это было обусловлено тем, что пациенты с более низкими уровнями МНО рассматривались, как не имеющие дополнительного фактора риска геморрагических осложнений оперативного вмешательства, а пациенты с исходно более высокими, чем целевые, уровнями МНО требовали удлинения предоперационного периода для достижения целевых значений, что могло исказить результаты при последующей оценке длительности пребывания в стационаре.

Сведения о параметрах коагулограммы пациентов проспективной подгруппы варфарина в момент госпитализации и перед выполнением оперативного вмешательства приведены в Таблице 3.15.

Таблица 3.15

Параметры рутинной коагулограммы в проспективной подгруппе варфарина (n= 104)

Срок выполнения Параметр	В момент госпитализации, Ме [25; 75]	Перед оперативным вмешательством, Ме [25; 75]	Р
Протромбиновое время, с	25,8 [25,7; 30,5]	24,6 [24,3; 28,1]	>0,1 [*]
Протромбиновый индекс, %	52,0 [47,0; 56,0]	54,0 [48,2; 57,9]	>0,1 [*]
МНО	2,5 [2,3; 2,8]	2,3 [2,0; 2,7]	>0,1 [*]
АЧТВ, с	40,1 [30,0; 54,9]	40,3 [30,2; 53,6]	>0,1 [*]
Фибриноген, г/л	3,6 [3,3; 3,8]	3,5 [3,2; 3,8]	>0,1 [*]
Тромбиновое время, с	17,9 [10,6; 24,5]	18,3 [11,0; 24,1]	>0,1 [*]
[*] - Mann-Whitney test			

Поскольку в данную подгруппу изначально включали пациентов с целевым уровнем МНО, имплантация ЭКС которым осуществлялась без изменения антикоагулянтной терапии, статистически значимых различий компонентов коагулограммы, полученных в момент госпитализации в день операции, выявлено не было. При этом время, проведенное пациентом в клинике до момента оперативного вмешательства, составляло от 3 до 72 часов, что было обусловлено особенностями рабочего графика (выходные дни), медиана – 24 [24; 48] ч.

Пять пациентов проспективной подгруппы нуждались в экстренной имплантации ЭКС; в связи с тем, что приём варфарина является однократным, оперативные вмешательства в данных случаях были выполнены при поступлении. Таким образом, медиана срока пребывания в стационаре до вмешательства была статистически значимо ниже в проспективной подгруппе варфарина в сравнении с ретроспективной (р критерия Колмогорова-Смирнова <0,01).

При сопоставлении результатов, полученных в момент госпитализации, с таковыми для ретроспективной подгруппы варфарина были подтверждены закономерно ожидаемые статистически значимые различия по каждому из компонентов коагулограммы, обусловленные наличием в ретроспективной подгруппе части пациентов с уровнем МНО, отличным от целевого терапевтического диапазона: ПВ – 25,8 [25,7; 30,5] против 22,2 [16,1; 25,4] с; $p < 0,001$, ПТИ – 52,0 [47,0; 56,0] против 68,0 [59,0; 90,0]%, $p < 0,001$; МНО – 2,5 [2,3; 2,8] против 1,87 [1,15; 2,18], $p < 0,001$ (см. Рисунок 3.8); АЧТВ – 40,1 [30,0; 54,9] против 28,9 [25,3; 32,1] с, $p < 0,001$; Фибриноген – 3,6 [3,3; 3,8] против 3,5 [2,9; 3,7] г/л, $p < 0,001$; ТВ – 17,9 [10,6; 24,5] против 15,3 [14,5; 18,4] с, $p < 0,005$ (уровни значимости указаны для критерия Колмогорова-Смирнова).

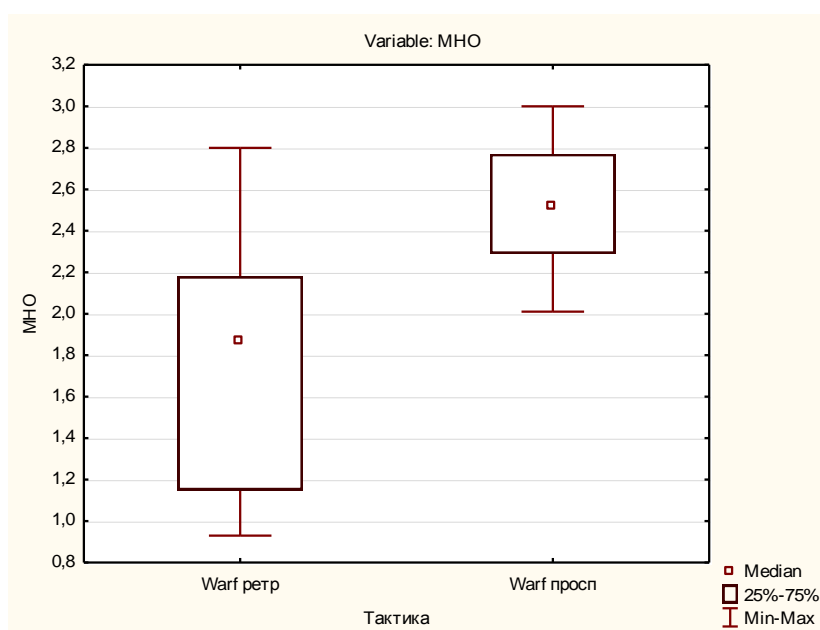


Рисунок 3.8 – Исходные уровни МНО в ретроспективной и проспективной подгруппах варфарина

В подгруппе I пациентов, получавших дабигатран (подгруппа с отменой препарата за 24 часа до оперативного вмешательства), 56 человек (53,8%) имели возраст 75 лет и старше, что являлось основанием для применения у них дозы дабигатрана 110 мг дважды в день. Кроме того, 17 пациентов данной подгруппы (16,3%) имели СКФ в диапазоне 30-50 мл/(мин*1,73 м²), что также являлось показанием к использованию дозы дабигатрана 220 мг/сут.; поскольку 12 из этих пациентов имели возраст старше 75 лет, общее количество пациентов в Подгруппе I, получавших дабигатран в дозе 220 мг/сут., составило 61 (частота= 0,586, 95%-СІ – 0,49-0,68). Остальные 43 пациента данной подгруппы получали дабигатран в дозе 150 мг дважды в день.

Среди пациентов Подгруппы II (отмена дабигатрана за 12 часов до оперативного вмешательства) насчитывалось 52 человека в возрасте ≥ 75 лет (48,1%), а также 18 человек (16,6%) с уровнем СКФ 30-50 мл/(мин*1,73 м²), из которых 7 пациентов были моложе 75 лет. Таким образом, в Подгруппе II 59 пациентов (частота= 0,546, 95%-СІ – 0,44-0,63) получали суточную дозу дабигатрана 220 мг, а 49 пациентов – дозу 300 мг/сут. Различия Подгрупп I и II по частоте применения полной терапевтической и сниженной доз дабигатрана не были статистически значимыми (p для z-критерия= 0,55).

Данные об исходных параметрах рутинной коагулограммы, исследованной в момент госпитализации, пациентов обеих подгрупп, получавших дабигатран, представлены в Таблице 3.16; как видно из приведённых значений, статистически значимого различия подгрупп ни по одному из компонентов коагулограммы не наблюдалось.

Таблица 3.16

Исходные параметры рутинной коагулограммы пациентов,
получавших дабигатран

Параметр \ Подгруппа	Подгруппа I группы дабигатрана, n= 104, Me [25; 75]	Подгруппа II группы дабигатрана, n= 108, Me [25; 75]	P
Протромбиновое время, с	18,9 [17,0; 20,3]	17,8 [16,2; 19,9]	0,0504 ^x
Протромбиновый индекс, %	77 [72; 85]	82 [70; 92]	0,059 ^x
МНО	1,4 [1,2; 1,5]	1,3 [1,17; 1,43]	0,07 ^x
АЧТВ, с	40,7 [31,2; 48,3]	39,2 [32,0; 51,2]	0,4 ^x
Фибриноген, г/л	3,3 [3,2; 3,8]	3,6 [3,0; 4,2]	0,06 ^x
Тромбиновое время, с	15,8 [14,3; 17,5]	16,5 [14,9; 18,4]	0,054 ^x
^x - Mann-Whitney test			

С учётом того, что значение критического уровня значимости критерия Манна-Уитни для оценки различия подгрупп по величине протромбинового времени, было близким к 0,05; для данного признака был дополнительно рассчитан доверительный интервал разности средних

значений подгрупп: $\Delta = 0,5$, 95%-CI [-0,26; 1,26]. Поскольку указанный доверительный интервал включает ноль, был подтверждён вывод об отсутствии статистически значимого различия подгрупп по исходной величине протромбинового времени.

Сравнение исходных показателей коагулограммы пациентов обеих подгрупп дабигатрана с аналогичными данными пациентов соответствующих контрольных подгрупп не проводилось, т.к. априорно предполагалось наличие у пациентов, получающих антикоагулянт, изменений, количественная оценка которых может быть затруднена [27, 51, 88].

Поскольку в каждой из подгрупп дабигатрана были пациенты, получавшие разные дозы препарата (300 или 220 мг/сут.), дополнительно был выполнен анализ различия подгрупп по исходному уровню АЧТВ, т.к. данный лабораторный показатель, согласно литературным данным, служит наиболее объективным рутинным маркёром антикоагулянтного эффекта дабигатрана. Полученные результаты представлены на Рисунке 3.9: не было выявлено статистически значимой разницы в величинах АЧТВ при учёте получаемой пациентом дозы препарата ($p = 0,72$), что может быть объяснено достижением уровня АЧТВ, сопоставимого с таковым на фоне приёма полной терапевтической дозы дабигатрана, теми пациентами, кто получал дозу препарата 220 мг/сут. в силу наличия сопутствующих состояний, повышающих риск развития гипокоагуляции.

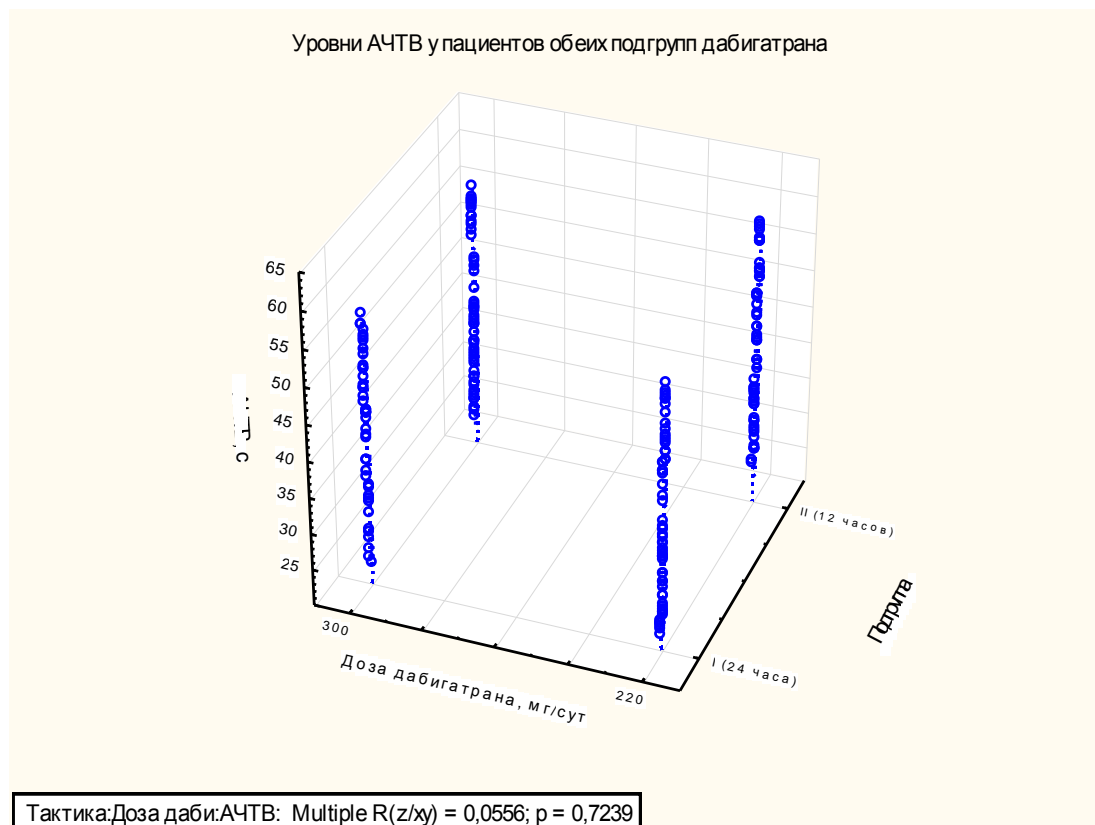


Рисунок 3.9 – Исходное АЧТВ у пациентов с различными дозами и тактикой отмены дабигатрана

Повторное определение АЧТВ в каждой из подгрупп дабигатрана выполнялось утром в день оперативного вмешательства; результаты представлены в Таблице 3.17. Уровни АЧТВ, определенного в обеих контрольных подгруппах, не имели статистически значимых различий ($p=0,053$ для критерия Манна-Уитни).

Таблица 3.17

Величины АЧТВ в день оперативного вмешательства в подгруппах дабигатрана

Подгруппа	Параметр	АЧТВ, с, Ме [25; 75]	p
Подгруппа I группы дабигатрана, n= 104		40,2 [30,6; 47,9]	<0,001*
Группа сравнения II, n= 104		30,3 [28,8; 33,2]	
Подгруппа II группы дабигатрана, n= 108		38,3 [32,1; 51,3]	<0,001*
Группа сравнения II, n= 108		29,6 [25,0; 33,8]	
* - Медианный критерий для независимых выборок			

При сравнении исходного значения АЧТВ при поступлении и повторного значения в день операции в обеих подгруппах дабигатрана была выявлена тенденция к уменьшению данного показателя, не достигшая, однако, статистической значимости: для Подгруппы I исходное АЧТВ составило 40,7 [31,2; 48,3] с, повторное АЧТВ - 40,2 [30,6; 47,9] с ($p=0,13$ для критерия Уилкоксона); для Подгруппы II исходное АЧТВ составило 39,2 [32,0; 51,2] с, а определённое повторно - 38,3 [32,1; 51,3] с ($p=0,006$ для критерия Уилкоксона, $p=0,49$ для критерия знаков). В то же время, при сопоставлении уровней АЧТВ перед выполнением оперативного вмешательства с соответствующими группами сравнения были получены статистически значимо более высокие значения для обеих подгрупп дабигатрана, что позволяет предполагать сохранение остаточной антикоагулянтной активности на фоне пропуска приёма как одной, так и двух последовательных доз дабигатрана.

В качестве параметров, способных оказать дополнительное влияние на вероятность развития геморрагических осложнений у пациентов, получающих терапию дабигатраном, оценивали активность VIII и IX факторов свёртывания, а также наличие антител к фактору VIII; для выполнения данных анализов использовали образцы крови, полученные в момент госпитализации (т.е. на фоне равновесной концентрации дабигатрана). Аналогичные исследования были выполнены и в соответствующих подгруппах сравнения, не получавших антикоагулянтной терапии; результаты приведены в Таблице 3.18.

Величины АЧТВ в день оперативного вмешательства в подгруппах дабигатрана

Подгруппа Параметр	Подгруппа I группы дабигатрана, n= 104, Me [25; 75]	Подгруппа II группы дабигатрана, n= 108, Me [25; 75]	p (сравнение подгрупп дабигатрана)	Группа сравнения I, n= 104	Группа сравнения II, n= 108
Активность фактора VIII, %	106,5 [85; 126]	104,0 [73; 117]	0,17 [*]	119,0 [97,5; 136], p= 0,0003 [*] *	111,0 [90; 130,5], p= 0,002 [*] *
Активность фактора IX, %	101,0 [74; 120]	110,0 [77; 125]	0,24 [*]	104,0 [76,5; 126], p= 0,5 [*] *	112,0 [88; 127,5], p= 0,2 [*] *
Число лиц с антителами к фактору VIII, абс., %	8 (7,7)	9 (8,3)	0,86 [◇]	7 (6,7)	6 (5,5)
* - Mann-Whitney test; * - сравнение с соответствующей подгруппой дабигатрана; ◇ - z-критерий (2-tailed p)					

Активность фактора VIII находилась в пределах заявленного производителем тест-системы референтного интервала (50-200%) как в обеих подгруппах дабигатрана, которые не имели статистически значимого различия по данному показателю, так и в подгруппах сравнения. Вместе с тем, при сопоставлении данных пациентов, получавших дабигатран, с соответствующими подгруппами сравнения, было выявлено, что в обеих подгруппах дабигатрана активность фактора VIII статистически значимо меньше, чем в подгруппе сравнения (для критерия Манна-Уитни $p= 0,0003$ при сравнении Подгруппы I дабигатрана и соответствующей подгруппы сравнения; $p= 0,002$ при сравнении Подгруппы II дабигатрана и Подгруппы сравнения II).

Тем не менее, принимая во внимание, что минимальные значения активности фактора VIII в каждой из обсуждаемых подгрупп превышали нижнюю границу референтного интервала (см. Рисунок 3.10), клиническая значимость выявленного статистически значимого снижения активности фактора VIII на фоне терапии дабигатраном не представляется актуальной.

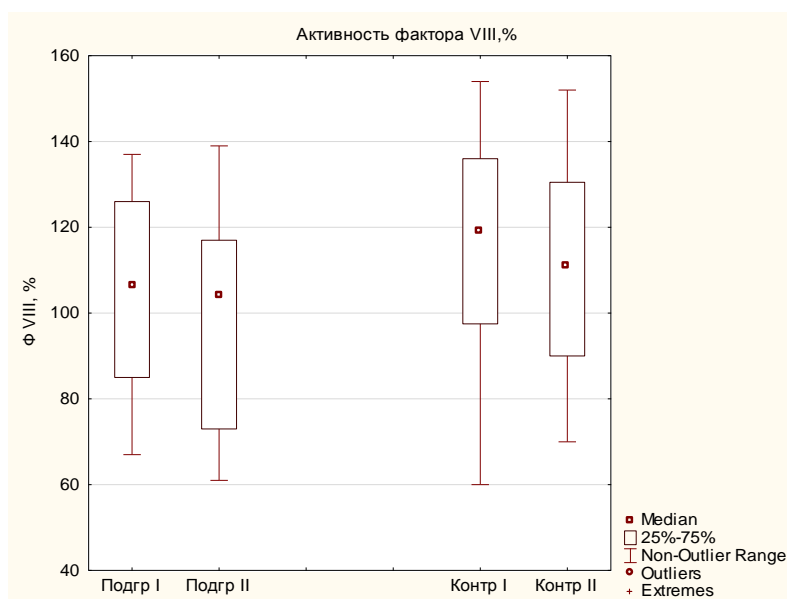


Рисунок 3.10 – Активность фактора VIII в подгруппах дабигатрана и подгруппах сравнения

Однако при сопоставлении активности VIII фактора с величинами АЧТВ как наиболее чувствительного к действию дабигатрана компонента рутинной коагулограммы было выявлено наличие слабой отрицательной корреляции и в обеих подгруппах дабигатрана (для Подгруппы I $r = -0,27$, для критерия Спирмена $p < 0,05$; для Подгруппы II $r = -0,23$, для критерия Спирмена $p < 0,05$), и при их объединении ($r = -0,27$, для критерия Спирмена $p = 0,00006$, 95%-СІ [-0,392; -0,143]). В случае использования критерия тау Кендалла в обеих подгруппах дабигатрана также было получено наличие статистически значимой корреляции с величиной АЧТВ, однако величина коэффициента корреляции составляла менее 0,25, подтверждая слабую взаимосвязь обсуждаемых признаков (см. Рисунок 3.11).

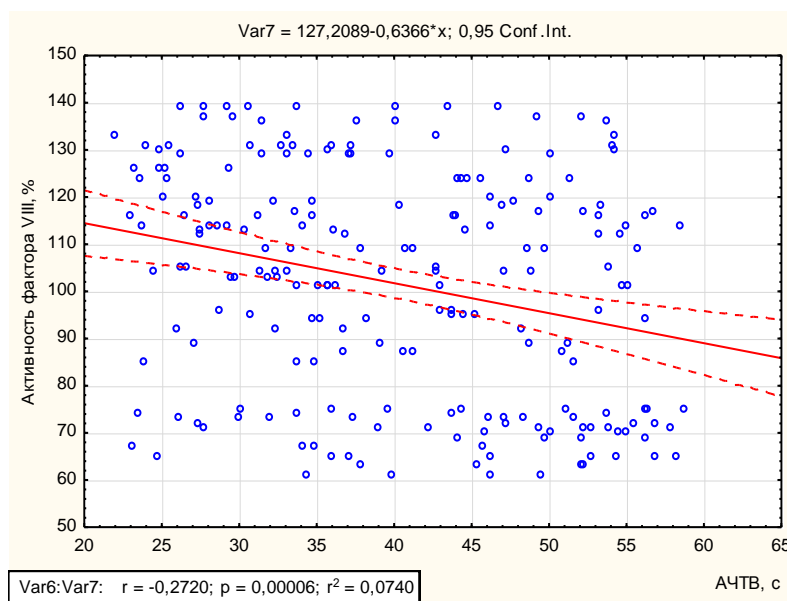


Рисунок 3.11 – Корреляция АЧТВ и фактора VIII в объединённой группе дабигатрана

В то же время, для пациентов каждой из подгрупп сравнения, а также при их объединении, не было выявлено статистически значимой взаимосвязи величины АЧТВ и активности VIII фактора (для объединенной контрольной подгруппы $r = -0,06$, для критерия Спирмена $p > 0,05$).

Оценивая эти данные в совокупности, можно предположить наличие зависимости активности фактора VIII от антикоагулянтного эффекта дабигатрана, однако с учётом слабой выраженности корреляции с АЧТВ и отсутствия в подгруппах дабигатрана значений активности фактора VIII, выходящих за рамки референтного диапазона, данная зависимость, наиболее вероятно, не имеет клинической значимости.

Для активности фактора IX не было выявлено отклонений от референтного диапазона, определённого производителем тест-системы, ни в подгруппах дабигатрана, ни в соответствующих им подгруппах сравнения (см. Таблицу 3.18); наличия статистически значимой корреляции активности фактора IX и величины АЧТВ в обеих подгруппах дабигатрана выявлено не было (в объединённой подгруппе дабигатрана $r = -0,02$ при $p > 0,05$ для критерия Спирмена).

Количество пациентов, у которых было выявлено наличие антител к фактору VIII, не различалось статистически значимо между Подгруппой I и Подгруппой II дабигатрана (8 человек против 9 человек соответственно, $p = 0,86$ для z-критерия). Частота носительства антител к фактору VIII среди пациентов объединенной подгруппы сравнения не имела статистически значимых отличий от объединённой группы пациентов, получавших дабигатран (13 человек, или 6%, против 17 человек, или 8%, соответственно, $p = 0,45$ для z-критерия).

При сопоставлении активности фактора VIII у пациентов с антителами к нему и без данных антител, не было выявлено статистически значимого различия между объединённой группой дабигатрана и объединённой группой сравнения. Однако среди пациентов, получавших дабигатран, носители антител к фактору VIII имели статистически значимо более низкий уровень активности данного фактора свёртывания в сравнении с лицами, у которых антитела к фактору VIII не были выявлены (см. Рисунок 3.12): для антителоносителей активность ф-VIII составила 71 [69; 85]% против 109 [85; 124]% у пациентов, не имевших антител, $p < 0,0001$ для критерия Манна-Уитни. В то же время, в объединённой группе сравнения подобного различия выявлено не было: активность ф-VIII для пациентов, имеющих антитела к нему, составила 119 [92; 136]% против 115 [93; 134]% у пациентов, не имевших антител, $p = 0,75$ для критерия Манна-Уитни.

С целью выяснения клинической значимости изменения активности фактора VIII при носительстве антител к нему, был проведён дополнительный анализ уровней АЧТВ у пациентов

объединённой группы дабигатрана и объединённой группы сравнения, с использованием данных о наличии или отсутствии антител-фVIII в качестве независимой переменной. При этом было выявлено, что у пациентов, получающих дабигатран и имеющих антитела к фактору VIII, уровень АЧТВ был статистически значимо выше, чем у пациентов, получающих дабигатран, но не имеющих данных антител: 49,4 [39,6; 52,2] с против 37,9 [30,8; 48,7] с, $p = 0,005$ для критерия Манна-Уитни. В объединённой группе сравнения подобного различия выявлено не было: уровень АЧТВ у пациентов, имеющих антитела к фактору VIII, составил 30,1 [22,9; 34,6] с против 30,1 [27,2; 33,8] с у пациентов, не являющихся носителями антител к ф-VIII, $p = 0,94$ для критерия Манна-Уитни.

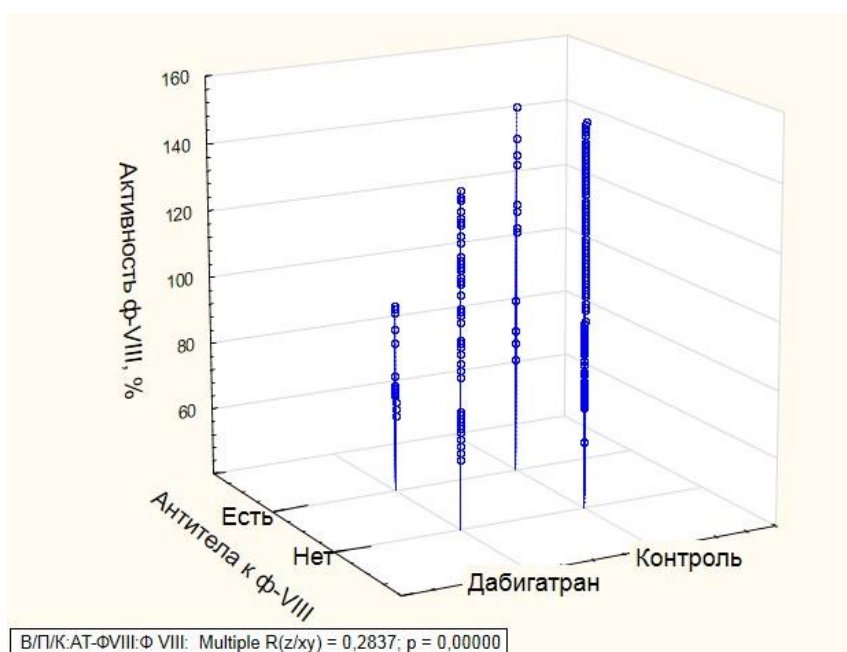


Рисунок 3.12 – Активность фактора VIII в объединённой группе дабигатрана и соответствующей группе сравнения в зависимости от наличия антител к фактору VIII

Таким образом, можно утверждать, что для той части пациентов, которые являются носителями антител к VIII фактору свёртывания, терапия дабигатраном может сопровождаться дополнительным эффектом по удлинению АЧТВ, опосредованным антителоносительством.

3.4. Осложнения оперативных вмешательств

Объектом специального интереса в настоящем исследовании были осложнения, связанные с состоянием системы гемостаза и выполненным оперативным вмешательством. Закономерным у пациентов, получающих постоянную антикоагулянтную терапию, является преобладание осложнений геморрагического характера. Сведения о зафиксированных в течение периода наблюдения осложнениях представлены в Таблице 3.19; данные пациентов подгрупп сравнения

объединены с учётом подтверждённого ранее отсутствия статистически значимых различий отдельных контрольных подгрупп по основным исследуемым параметрам.

Таблица 3.19

Частоты осложнений, потенциально связанных с состоянием гипокоагуляции

Осложнения Группа	Ранние осложнения, n (%)				Отсроченные осложнения, связанные с операцией, n (%)				Отсроченные осложнения, не связанные с операцией, n (%)
	Интра- операцион- ное крово- течение, n (%)	Гематомы (степень по De Sensi)			Гематомы (степень по De Sensi)			Другие геморраги- ческие осложнени- я, n (%)	
		I, n (%)	II, n (%)	III, n (%)	I, n (%)	II, n (%)	III, n (%)		
Ретросп. подгр. варфарина, n= 108	5 (4,6)	1 (0,9)	3 (2,8)	4 (3,7)	-	1 (0,9)	-	-	-
Просп. подгр. варфарина, n= 112	3 (2,7)	-	3 (2,7)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)	-	-	-
Объединённая группа сравнения варфарина, n= 220	1 (0,5)	3 (1,7)	1 (0,5)	-	-	-	-	-	-
Подгр. I дабигатрана, n= 104	2 (1,9)	-	2 (1,9)	-	-	-	-	-	-
Подгр. II дабигатрана, n= 108	2 (1,9)	1 (1,0)	2 (1,9)	-	-	1 (1,0)	-	1 (1,0)	1 (1,0)
Объединённая группа сравнения дабигатрана, n= 212	1 (0,5)	3 (1,4)	-	-	-	-	-	-	1 (0,5)

Отдельно учитывали осложнения, развившиеся интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде, определяемом как период нахождения пациента в стационаре, а также поздние осложнения, имевшие место на амбулаторном этапе наблюдения. В группу ранних осложнений включали интенсивное интраоперационное кровотечение и гематомы ложа ЭКС (данные события могли быть взаимосвязанными или развиваться независимо друг от друга; в случае развития гематомы у пациента, который имел интенсивное интраоперационное

кровотечение, оба данных геморрагических события учитывались как единое осложнение); в качестве поздних осложнений рассматривались гематомы лежа ЭКС и иные геморрагические состояния, генез которых с высокой вероятностью мог быть определён как связанный с операцией. Выраженность гематом классифицировали по De Sensi и соавт. [151].

Суммарное количество осложнений, связанных с гипокоагуляцией, составило 9 случаев (частота= 0,084; 95%CI [0,045; 0,15]) в ретроспективной подгруппе варфарина, 6 случаев (частота= 0,054; 95%CI [0,025; 0,11]) в проспективной подгруппе варфарина; различие групп по частоте данного признака не достигло статистической значимости: $\Delta = 0,03$, 95%-CI [-0,047; 0,109], для z-критерия $p = 0,38$. Тем не менее, различие частоты геморрагических осложнений в группах с различной тактикой в отношении периоперационного приема варфарина представляется клинически значимым в силу достаточно высокого относительного риска осложнений: RR= 1,6 (95%-CI [0,57; 4,2]), при этом показатель NNH (number needed to harm) составляет 33,6 (95%-CI [-10,4; 27,0], что может быть расценено как потенциальная частота развития осложнений от отсутствия до каждого 27-го случая).

При выполнении байесовского анализа таблицы сопряжённости, содержащей частоты осложнений, связанных с гипокоагуляцией, в ретроспективной и проспективной подгруппах варфарина, тестирование гипотезы об априорном преобладании частоты осложнений в ретроспективной группе варфарина (предположение сделано на основании доступных литературных данных по этому вопросу – см. главу 1) дало величину байесовского фактора BF_{0+} , равную 5,05, что соответствует лишь 1 шансу против 5 наблюдения фактически полученных частот осложнений в случае меньшей частоты осложнений в ретроспективной группе (графическое отображение отношения шансов дано на Рисунке 3.13).

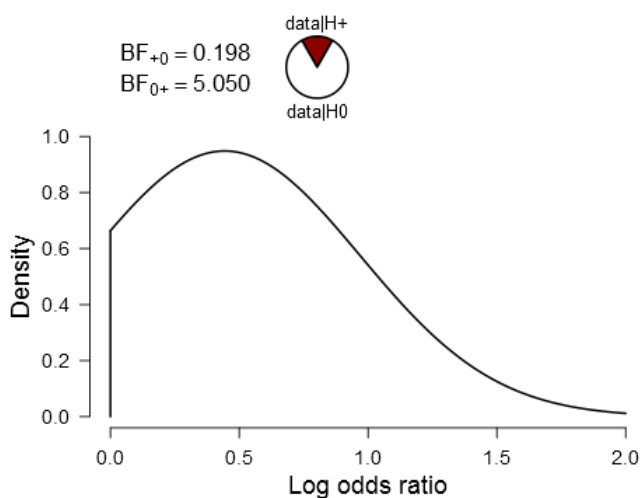


Рисунок 3.13 – Отношение шансов нулевой (частота геморрагических осложнений больше в ретроспективной подгруппе варфарина) и альтернативной гипотезы

Подтверждение статистической значимости разницы частот геморрагических осложнений при различных подходах к периоперационной коррекции варфарина методами фреквентистской статистики требует исследования большей статистической мощности.

Суммарная частота геморрагических осложнений, развившихся в ретроспективной и проспективной группах сравнения по отношению к варфарину, составила 4 случая, или 0,018 (95%-CI [0,0071; 0,046]). Обращает на себя внимание минимальное перекрытие доверительных интервалов частот осложнений, развившихся в ретроспективной подгруппе варфарина и объединённой группе сравнения (см. Рисунок 3.14). Для наблюдения на протяжении 6 месяцев были потеряны 3 пациента в объединённой группе сравнения и 2 пациента в ретроспективной подгруппе варфарина (при построении кривых Каплана-Майера данные случаи учтены как цензурированные).

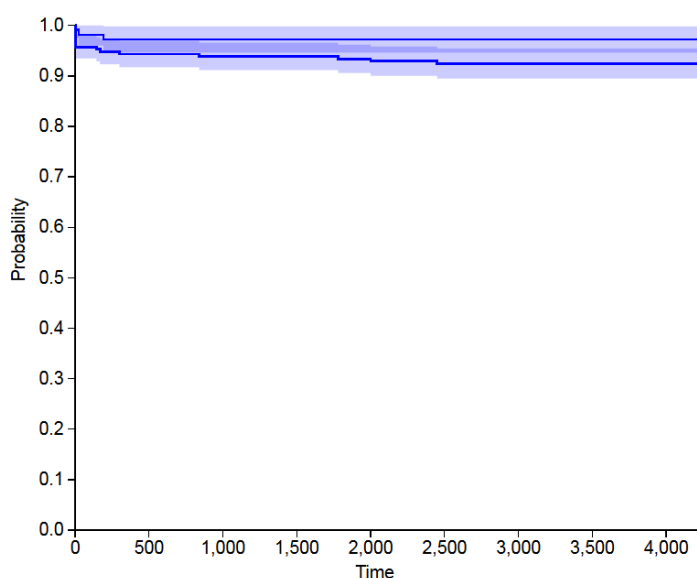


Рисунок 3.14 – Кумулятивная частота геморрагических осложнений в ретроспективной подгруппе варфарина (нижняя кривая) и объединённой группе сравнения (верхняя кривая), указаны границы 95%-доверительных интервалов

При сравнении суммарной частоты геморрагических осложнений в ретроспективной подгруппе варфарина (группа гепаринового «моста») и объединённой по отношению к варфаринным подгруппам группы сравнения была получена величина байесовского фактора $BF_{10} = 12,8$ ($BF_{01} = 0,078$), что соответствует силе доказательств, определяемой как «выраженная» (снижение вероятности нулевой гипотезы не менее, чем до 31%, [79], что значительно поддерживает истинность альтернативной гипотезы о наличии разницы сравниваемых групп). В то же время, при сравнении частоты осложнений, развившихся у пациентов проспективной подгруппы варфарина (подгруппа непрерывного приёма), с той же

объединённой группой сравнения получена величина байесовского фактора $BF_{10} = 1,6$ ($BF_{01} = 0,62$), что соответствует силе доказательств, определяемой как «слабая», или соответствующая «спорадической» вероятности альтернативной гипотезы (о наличии различия сравниваемых групп). Графически вероятность справедливости нулевой и альтернативной гипотез о разнице частоты геморрагических осложнений между ретроспективной подгруппой варфарина и объединённой группой сравнения, а также между проспективной подгруппой варфарина и объединённой группой сравнения представлена на Рисунке 3.15.

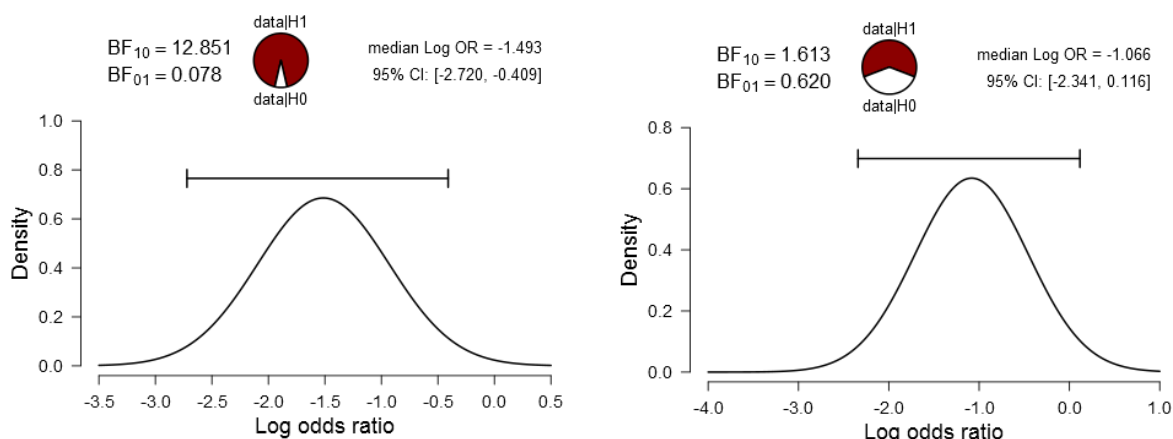


Рисунок 3.15 – Отношение шансов нулевой и альтернативной гипотезы различия частоты геморрагических осложнений в ретроспективной (слева) и проспективной (справа) подгруппах варфарина и объединённой группе сравнения

Обращает на себя внимание преобладание в ретроспективной подгруппе варфарина гематом III степени (4, или 1,8%, против 1, или 0,9%, в проспективной группе варфарина). С учётом того, что сравнение частот разных классов гематом, определяемых по классификации De Sensi, методами фреквентистской статистики не представляется возможным (поскольку абсолютное количество отдельных классов гематом не превышает 4), анализ различия групп по данному признаку также был выполнен методами байесовской статистики (см. Рисунок 3.16).

Bayesian Contingency Tables						Bayesian Contingency Tables Tests	
Group	DeSensiClass				Total	Value	
	0	1	2	3		BF _{in} independent multinomial	N
pros	106	1	4	1	112	0.002	220
retr	99	1	4	4	108		
Total	205	2	8	5	220		

Рисунок 3.16 – Частота различных типов гематом (по классификации De Sensi) в ретроспективной и проспективной подгруппах варфарина

При этом была получена величина байесовского фактора $BF_{10} = 0,002$, что соответствует силе доказательств, определяемой как «сильная» в пользу поддержки альтернативной гипотезы (о наличии различий сравниваемых групп по частотам различных типов гематом).

Вместе с тем, частота инвазивных вмешательств по поводу развившихся геморрагических осложнений (ревизии ложа ЭКС или пункции гематомы ложа) в ретроспективной и проспективной подгруппах варфарина была сопоставима (см. Таблицу 3.20). В ретроспективной подгруппе из 9 сформировавшихся гематом подверглись инвазивному вмешательству шесть (67%), а в проспективной группе из 6 гематом вмешательству было подвергнуто пять (83%). Величина байесовского фактора при сравнении указанных частот составила $BF_{10} = 0,62$, что соответствует слабому уровню доказательств в поддержку альтернативной гипотезы в отношении обсуждаемого признака (т.е. наиболее вероятным является отсутствие различий групп по частоте инвазивных вмешательств при гематомах). Среди пациентов ретроспективной подгруппы варфарина, которым проводились инвазивные процедуры по поводу сформировавшихся гематом, выполненные вмешательства в значительной мере были представлены ревизией ложа ЭКС с эвакуацией геморрагического содержимого – 4 из 6 случаев; в двух случаях производилась пункция ложа. В проспективной подгруппе варфарина из пяти инвазивных процедур в 4 случаях выполнялась пункция гематомы ложа ЭКС и в одном случае потребовалась открытая ревизия. Необходимо отметить, что в каждом из случаев, потребовавших инвазивного вмешательства, первичная процедура была единственной, повторного вмешательства не требовалось, осложнений инфекционно-воспалительного характера зафиксировано не было.

Таблица 3.20

Повторные вмешательства при гематомах ложа ЭКС

Группа	Вид хирургического пособия	Ревизия или пункция ложа ЭКС, n
Ретросп. подгр. варфарина, n= 108		6
Просп. подгр. варфарина, n= 112		5
Объединённая группа сравнения варфарина, n= 220		1
Подгр. I дабигатрана, n= 104		-
Подгр. II дабигатрана, n= 108		2
Объединённая группа сравнения дабигатрана, n= 212		1

Было выявлено статистически значимое снижение уровня гемоглобина, исследованного до и после выполнения оперативного вмешательства, в ретроспективной подгруппе варфарина: 140 [132; 154] против 137 [124; 148] г/л, для критерия Уилкоксона $p < 0,01$, однако доверительные интервалы для средних арифметических данных величин перекрываются – 140,4 г/л (95%-СІ [136,6; 143,4]) для исходного уровня и 135,0 г/л (95%-СІ [131,8; 138,2]) для уровня гемоглобина после операции, что позволяет трактовать клиническую значимость изменения уровня гемоглобина как низкую.

Аналогичным образом, в проспективной подгруппе варфарина было получено перекрытие доверительных интервалов средних уровней гемоглобина, исследованного до и после имплантации ЭКС: 140,9 г/л (95%-СІ [138,1; 143,8]) против 137,0 г/л (95%-СІ [134,2; 139,8]).

В Подгруппе I дабигатрана (отмена препарата за 24 часа до оперативного вмешательства) имело место развитие 2 случаев геморрагических осложнений (повышенная интраоперационная кровоточивость, сопровождавшаяся развитием ранних гематом II степени по De Sensi) – оба случая не потребовали каких-либо ревизионных инвазивных процедур; тогда как в Подгруппе II группы дабигатрана было зафиксировано 5 случаев осложнений, связанных с гипокоагулянтным состоянием (4 гематомы и один случай отсроченного развития гемоперикарда); 2 из 4 развившихся гематом потребовали хирургического пособия (1 ревизия ложа ЭКС и 1 пункция гематомы). Случай отсроченного развития гемоперикарда подробно описан в разделе «Клинические случаи». Таким образом, частота геморрагических осложнений в Подгруппе I дабигатрана составила 0,019 (95%-СІ [0,0053; 0,067]), а в Подгруппе II – 0,046 (95%-СІ [0,02; 0,104]), $\Delta = 0,027$, 95%-СІ [-0,036; 0,09]. Величина относительного риска развития осложнения составила $RR = 2,4$ (95%-СІ [0,48; 12,1]), показатель $NNH = 37$.

Однако при сравнении указанных частот, выполненном исходя из априорного предположения о большей частоте геморрагических осложнений в Подгруппе II (в связи с меньшей длительностью отмены дабигатрана) была получена величина байесовского фактора $BF_0 = 5,5$, что соответствует «умеренной», или «наличествующей» [79] силе доказательств в пользу альтернативной гипотезы, т.е. может быть сделан вывод о примерно шестикратно более высокой вероятности получения фактически наблюдавшихся результатов при справедливости нулевой гипотезы о большей частоте осложнений при отмене дабигатрана на срок 12 часов (см. Рисунок 3.17).

При сравнении частоты геморрагических осложнений, развившихся в Подгруппе I дабигатрана (0,019 (95%-СІ [0,0053; 0,067]), с аналогичным показателем объединённой ($n = 212$) контрольной по отношению к пациентам, получавшим дабигатран, группы (0,014 (95%-СІ

[0,005; 0,041]), выполненном исходя из априорного предположения о большей частоте осложнений на фоне приема антикоагулянта, получена величина байесовского фактора $BF_{0+} = 16,8$, что соответствует преимущественной вероятности нулевой гипотезы о преобладании геморрагических осложнений среди пациентов Подгруппы I дабигатрана. Аналогичным образом, при сравнении частоты осложнений в Подгруппе II дабигатрана (0,046 (95%-CI [0,02; 0,104]) и в объединённой группе сравнения для дабигатрана (0,014 (95%-CI [0,005; 0,041]), выполненном исходя из априорного предположения о большей частоте осложнений на фоне приема антикоагулянта, получена величина байесовского фактора $BF_{0+} = 2,64$, что также позволяет предполагать большую вероятность нулевой гипотезы о различии данных групп по частоте формирования гематом. Таким образом, представляется существенной вероятностью увеличения относительного риска развития осложнений, связанных с гипокоагуляцией, у пациентов, получающих дабигатран, в сравнении с группами сравнения: для Подгруппы I $RR = 1,3$ [0,2; 8,0], а для подгруппы II $RR = 3,2$ [0,8; 13,4], причём величина относительного риска закономерно больше на фоне более короткого промежутка периперационной отмены антикоагулянта.

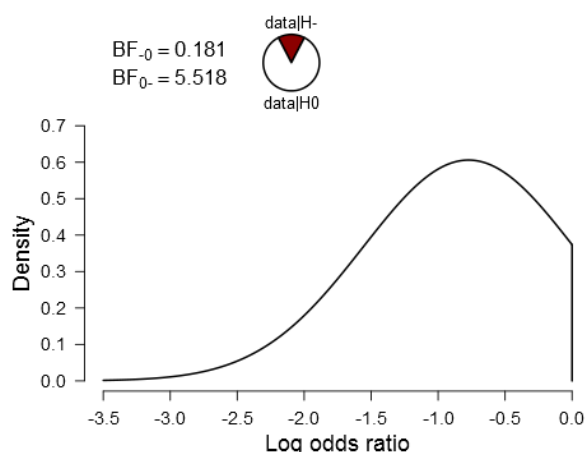


Рисунок 3.17 – Отношение шансов нулевой гипотезы преобладания геморрагических осложнений в Подгруппе II дабигатрана в сравнении с Подгруппой I и альтернативной гипотезы

Как и в случае пациентов, получавших варфарин, в обеих подгруппах дабигатрана было отмечено статистически значимое снижение уровня гемоглобина после выполнения оперативного вмешательства (в Подгруппе I – со 147 [139; 156] г/л до 143,5 [138; 150] г/л, для критерия Уилкоксона $p < 0,001$; в Подгруппе II – со 146 [132; 158] г/л до 141 [131; 148,5] г/л, для критерия Уилкоксона $p < 0,001$) – см. Рисунок 3.18. Тем не менее, клиническая значимость данных различий может быть признана низкой в силу малой абсолютной величины и захвата нуля 95%-доверительным интервалом разности средних: для Подгруппы I $\Delta = 4,0$, 95%-CI [-0,44;

8,44], для Подгруппы II $\Delta = 3,7$, 95%-CI [-0,23; 7,63]. Подобное изменение уровня гемоглобина наблюдалась и в объединённой группе сравнения дабигатрана: $\Delta = 2,2$, 95%-CI [0; 4,4].

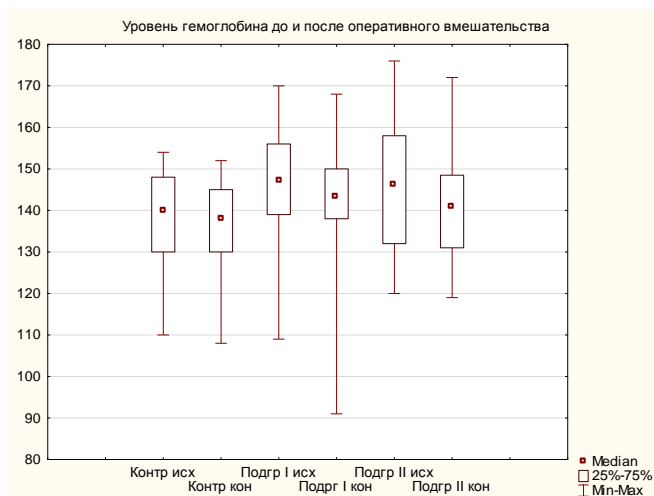


Рисунок 3.18 – Уровень гемоглобина до и после оперативного вмешательства в Подгруппах I и II дабигатрана и соответствующей объединённой группе сравнения

Анализ частоты осложнений имплантаций ЭКС, не связанных с гипокоагуляцией, в рамках настоящего исследования не проводился в связи с их низкой суммарной долей: в совокупности для 864 случаев оперативных вмешательств, рассмотренных в данной работе, имели место 4 случая пневмоторакса, 9 случаев дислокации электрода, 3 пролежня ЭКС и/или электродов, 2 случая венозной окклюзии с ипсилатеральной для кардиостимулирующей системы стороны, в одном случае произошло тромбоэмболическое осложнение в виде острого тромбоза правого предсердия (подробное описание в разделе «Клинические случаи»).

3.4.1. Клинические случаи

Клинический случай острого гемоперикарда.

Пациент Е. 60 лет, был госпитализирован с жалобами на перебои в работе сердца, учащенное сердцебиение, одышку смешанного характера при быстрой ходьбе.

Из анамнеза известно, что пациент с 2000 года страдает артериальной гипертензией. В 2004 г. перенес инфаркт миокарда. С того же года беспокоят нарушения ритма, с частотой до 1 раза в год, различной длительностью от 60 минут до 3-4 часов; на ЭКГ зафиксирована фибрилляция предсердий, восстановление синусового ритма осуществлялось медикаментозно. В 2010 г. – повторный инфаркт миокарда. В 2010 г. перенёс стентирование огибающей ветви левой коронарной артерии. С февраля 2015 г. отмечал учащение пароксизмов фибрилляции предсердий до 3-4 раз в год, увеличение их продолжительности. Неоднократно находился на стационарном лечении, где на фоне антиаритмической терапии отмечалось восстановление

синусового ритма. При последней госпитализации восстановление ритма произошло после электроимпульсной терапии. Регулярно принимал антиаритмическую терапию и антикоагулянтную терапию (т. Прадакса® (дабигатрана этексилат) 110 мг дважды в сутки).

При поступлении: состояние средней тяжести, кожные покровы бледные, выраженная общая слабость, головокружение, дефицит пульса – 15 уд/мин, АД – 100 и 70 мм рт. ст. На ЭКГ - фибрилляция предсердий с ЧСЖ=60-120 в мин. На ЭХОКГ – относительная митральная регургитация: 1-й степени. Умеренное расширение полости левого предсердия. Умеренная гипертрофия левого желудочка. Локальная сократимость левого желудочка характеризуется: акинезией базального, среднего задних сегментов; гипокинезией среднего задне-бокового сегмента. ФВ - 54%. При ЧПЭХОКГ – данных за тромбоз ушка левого предсердия не выявлено.

При суточном мониторинге ЭКГ: В течение всего времени мониторинга - фибрилляция предсердий. Средняя суточная ЧСЖ-68 уд/мин, максимальная ЧСЖ-156 уд/мин. На фоне ФП 55 клинически значимых пауз ритма продолжительностью 2000-2537 мс.

По результатам коронарографии: стент в огибающей артерии проходим, других значимых поражений коронарного русла не выявлено.

Коагулограмма: ПВ-16.90 сек; ПТИ-82%; МНО-1.29; АЧТВ-34.10 сек; ФИБРИНОГЕН-2.40 г/л; ТТ-13.60 сек. Биохимический анализ крови: мочевины-8.10 ммоль/л; креатинин-100.0 мкмоль/л; СКФ-70,3 мл/мин. Учитывая незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации доза дабигатрана этексилата составила 110 мг дважды в сутки.

Выставлен клинический диагноз: ИБС. Перенесенные инфаркты миокарда (2004 и 2010 гг.). Стентирование огибающей артерии (2010 г.). Гипертоническая болезнь 3 стадия, риск 4. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, пароксизм от 30.11.2015 г. ХСН I (1 ФК).

Произведена попытка восстановления синусового ритма путём электрической кардиоверсии – без эффекта. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой антиаритмической терапии, неэффективность процедуры электрической кардиоверсии, а также наличие клинически значимых пауз ритма при холтеровском мониторинге ЭКГ, выставлены показания к комбинированному оперативному лечению – имплантации электрокардиостимулятора и катетерной абляции атриовентрикулярного соединения.

Риск развития тромбоэмболических осложнений составлял 3 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc; применена тактика отмены препарата за 24 часа до вмешательства. Выполнена операция: Имплантация двухкамерного ЭКС фирмы Medtronic (США) и РЧ-абляция АВ-соединения.

Техника операции: учитывая необходимость имплантации двухкамерного ЭКС, решено восстановить ритм путем кардиоверсии. Под в/в наркозом нанесён разряд 200 Дж – восстановился синусовый ритм с ЧСС-60 уд/мин. Под местной анестезией (р-р Лидокаина 10%) разрез кожи в левой подключичной области на 5 см ниже и параллельно ключице.

Пунктирована *v. subclavia sin.*, через просвет последней введены предсердный и желудочковый электроды с активной фиксацией, которые под рентгеноконтролем установлены в ушко правого предсердия и в область МЖП, соответственно. Проверка параметров: порог стимуляции в ПП 0,75 В, в ПЖ 0,25 В. Импеданс ПП 860 Ом, ПЖ 885 Ом. Электроды фиксированы на фиксирующих элементах двумя лигатурами с подшиванием. Подключен ЭКС. В подкожно-жировой клетчатке сформировано ложе, в которое имплантирован ЭКС. Рана послойно ушита. ЭКС перепрограммирован на ЧСС - 50 в мин и режим VOO. Под местной анестезией выполнена пункция правой бедренной вены. По методике Сельдингера заведен аблационный электрод и под рентген и ЭКГ – контролем установлен в области АВ-соединения. Выполнена радиочастотная абляция в области регистрации спайка пучка Гиса, получен блок проведения по АВ-соединению. ЭКС перепрограммирован на частоту 60 в мин и режим DDDR.

Ближайший послеоперационный период протекал без осложнений. Спустя 34-е сутки после вмешательства пациент поступил в стационар в экстренном порядке с жалобами на давящие боли между лопаток с иррадиацией в шею, усиливающуюся при движениях, эпизоды одышки в покое, выраженную слабость. При осмотре кожные покровы бледные, холодный липкий пот, тоны сердца приглушены, отмечено падение гемодинамики до цифр АД -70/40 мм рт.ст. Данная клиническая симптоматика развилась остро, за несколько часов до поступления пациента в стационар.

При ЭХОКГ: выпот в полости перикарда за задней стенкой левого желудочка – 6 мм, над правым желудочком – 11 мм, за верхушкой сердца – 12 мм. При повторных осмотрах увеличивается выпот в полости перикарда с умеренного до значительного, над верхушкой сердца сепарация листков перикарда до 23 мм, отмечено появление признаков тампонады сердца.

При рентгенографии органов грудной клетки: лёгочная ткань расправлена, без очаговых и инфильтративных изменений. Свободного воздуха в плевральных полостях не выявлено. Плевральные синусы: свободные. Диафрагма обычно расположена. Тень средостения дооперационных размеров. Дистальные концы электродов локализованы в ПП и ПЖ.

По данным ЭКГ – ЭКС работает в режиме предсердно-адаптированной желудочковой стимуляции. Ритм навязан с частотой 90 в мин.

Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, полости сердца и магистральных сосудов: в перикарде определяется жидкость геморрагической плотности, которая равномерно распределена вокруг сердца, толщиной полосы от 16 до 24 мм, общим объемом в пределах 300–350 мл (см. Рисунок 3.19). Базально за правым желудочком отмечается локальное скопление содержимого повышенной плотности размерами 54x65x26 мм, предположительно тромботические массы.

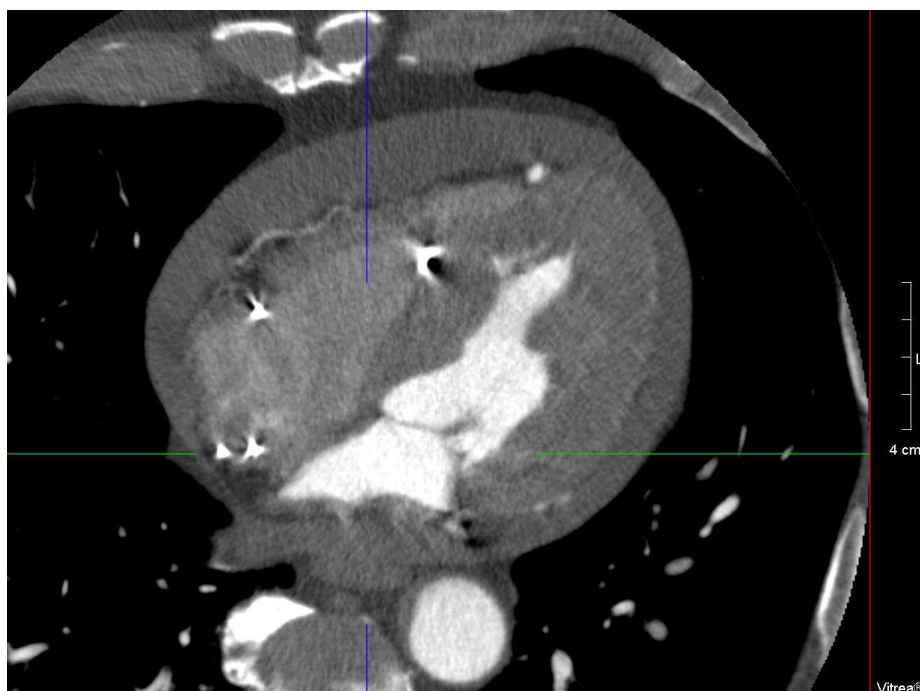


Рисунок 3.19 – Гемоперикард после имплантации ЭКС

В правых отделах сердца визуализированы электроды: конец предсердного электрода в проекции ушка, конец желудочкового электрода в проекции свободной передней стенки правого желудочка, ближе к верхушке. Визуализировать перфорацию стенки не представляется возможным из-за артефактов от электрода (см. Рисунок 3.20).

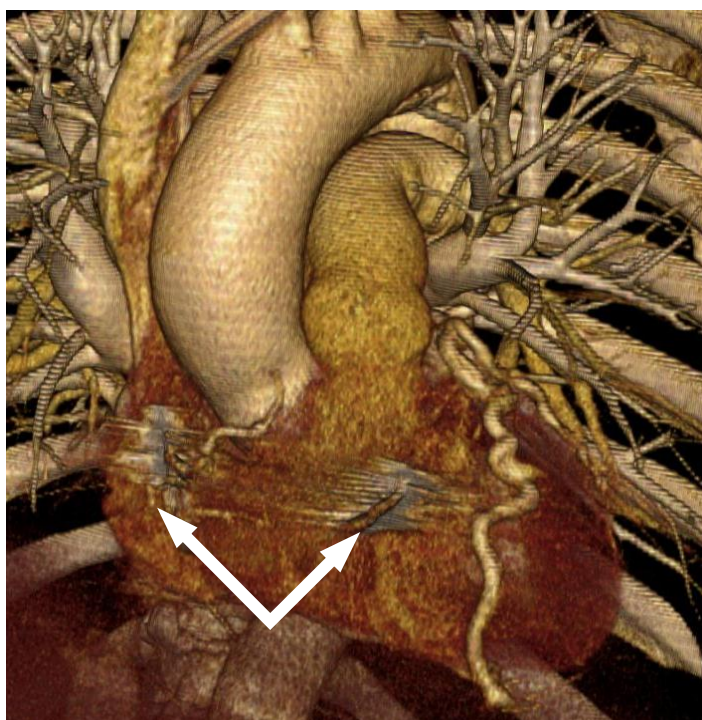


Рисунок 3.20 – Компьютерная томография сердца (стрелками указаны артефакты эндокардиальных электродов)

По данным коагулограммы отмечалась выраженная гипокоагуляция на фоне приема т. Прадакса® (дабигатрана этексилат) 110 мг дважды в сутки: ПТИ – 47%; МНО – 2.62; АЧТВ – более 100 сек; ФИБРИНОГЕН – 4.00 г/л; ТТ – 24.00 сек.

Выставлен клинический диагноз: ИБС. Перенесенные инфаркты миокарда (2004, 2010 гг.). ЧТБКА огибающей артерии (2010 г.) Имплантация ЭКС и РЧА АВ-соединения (15.12.2015 г.) Гипертоническая болезнь сердца 3 стадия, риск 4. Осложнение: ХСН II А ст. (ФК 3) Персистирующая форма фибрилляции предсердий. Гемоперикард.

Учитывая умеренное количество геморрагического выпота в полости перикарда, а также отсутствие достоверных данных за перфорацию миокарда одним из имплантированных электродов, что подтверждено данными рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки, результатами теста ЭКС-системы, при котором данных за дислокацию электродов нет, была выбрана консервативная тактика ведения пациента. На фоне проводимой медикаментозной терапии состояние больного с положительной динамикой, отмечено улучшение состояния – уменьшение одышки, слабости, нормализация АД. В динамике по данным ЭХО-КГ наблюдалось уменьшение количества выпота в полости перикарда до 180-200 мл. Была зафиксирована нормокоагуляция по результатам лабораторных исследований. Параметры проверки ЭКС удовлетворительные. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового кардиолога.

Клинический случай тромбоза правого предсердия.

Пациентка В. 87 лет, была госпитализирована с жалобами на перебои в работе сердца, одышку смешанного характера, выраженную слабость. Из анамнеза известно, что в течение многих лет страдала артериальной гипертензией. В 2006 по поводу полной АВ-блокады был имплантирован ЭКС; в 2011 г. перенесла замену ЭКС по поводу истощения источника питания имплантированного устройства. С того же времени регулярно принимала варфарин, однако постоянный контроль уровня МНО не осуществлялся. Ухудшение самочувствия за две недели до госпитализации, когда без видимой причины потеряла сознание. Бригадой скорой помощи пациентка была доставлена в ЦРБ по месту жительства, где на ЭКГ зафиксирован синдром Фредерика; при суточном мониторинге ЭКГ: основной ритм – фибрилляция предсердий с полной АВ-блокадой с ЧСС= 35–38 уд/мин, периодически отмечаются неэффективные импульсы от кардиостимулятора. Догоспитально был установлен временный наружный ЭКС, и пациентка была транспортирована в областной кардиологический диспансер. При поступлении: состояние тяжёлое, кожные покровы бледные, выраженная общая слабость, головокружение; АД – 130 и 70 мм рт. ст.; ЧСС – 50 уд/мин. На ЭКГ – ритм навязан от временного ЭКС.

При ЭХОКГ – неспецифические дегенеративные изменения стенок аорты, аортального клапана и фиброзных структур сердца. Аортальная регургитация 2-й степени. Митральная относительная регургитация 2-й степени. Трикуспидальная регургитация: 2-й степени. В правых отделах электрод ЭКС. Определяется «лентовидное» гипоэхогенное образование в правом предсердии, длиной около 60 мм. Образование крепится к электроду, и далее на всем протяжении имеет очень высокую подвижность (тромбоз?). Внутрисердечному кровотоку не препятствует. Нарушений локальной сократимости левого желудочка не обнаружено. Фракция выброса – 63%. Систолическое давление в лёгочной артерии – 44 мм рт. ст.

Коагулограмма: ПВ-17,6 сек; ПТИ-81,5%; МНО-1,29; АЧТВ-50,6 сек; фибриноген-3,7 г/л; ТВ-14,7 сек. Биохимический анализ крови: мочевины–13,3 ммоль/л; креатинин-156 мкмоль/л; СКФ-26 мл/мин.

Выставлен клинический диагноз: ИБС. Атеросклеротическая болезнь сердца. Имплантация ЭКС по поводу полной АВ блокады (2006г.). Замена ЭКС (2011г.). Перманентная форма фибрилляции предсердий. Истощение источника питания ЭКС. Временная ЭКС от 5.01.15. Гипертоническая болезнь 3 стадии, риск 4. Осложнение: ХСН 2А (3 ФК). Приступы МЭС на догоспитальном этапе. Тромб в правом предсердии.

Учитывая зависимость пациентки от кардиостимуляции, возможные технические сложности, связанные с обеспечением адекватного захвата желудочков при временной ЭКС, выставлены показания к оперативному лечению – замене электрокардиостимулятора без реимплантации нового электрода. В связи с наличием тромбоза правого предсердия с прикреплением тромба к электроду наружного ЭКС, от удаления данного электрода решено временно воздержаться из-за риска развития тромбоэмболии лёгочной артерии. Риск развития тромбоэмболических осложнений составлял 8 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc; применена тактика гепаринового моста с использованием НФГ в дозе 20000 Ед/сутки внутривенно под контролем АЧТВ, на 7 сутки после вмешательства введение гепарина было прекращено. Варфарин за 4 суток до вмешательства был отменён; возобновление приёма осуществлено спустя 24 часа после операции с контролем МНО до достижения целевых уровней. Выполнена операция: Замена ЭКС. Техника операции: Под местной анестезией произведен разрез кожи в левой подключичной области на 1 см выше старого послеоперационного рубца. Остро и тупо ЭКС и электрод (на протяжении 6-7 см) выделены из ложа. Отключен старый ЭКС. При ревизии видимой части электрода повреждений не выявлено. При проверке параметров стимуляции на электроде получены удовлетворительные показатели. Подключен ЭКС «ЮНИОР SR» и помещён в прежнее ложе. Рана послойно ушита узловыми швами. Асептическая повязка.

В ближайшем послеоперационном периоде без осложнений, рана зажила первичным натяжением. При исследовании ЭХОКГ в динамике через 6 суток с момента госпитализации – положительная динамика в виде уменьшения размеров тромба в полости правого предсердия. Визуализируется «лентовидное» гипозоногенное образование, длиной до 22,5 и толщиной до 5,5 мм, интимно связанное с электродом в его дистальных отделах, подвижное с током крови, но внутрисердечному кровотоку не препятствует. В дальнейшем, спустя 13 суток с момента поступления, при ЭХОКГ: в правом предсердии по ходу проксимальных отделов электрода для постоянной ЭКС и в устье верхней полой вены визуализируются два «нитевидных» гипозоногенных образования (тромбы), длиной по 10- 15 мм, а также подвижное гипозоногенное образование, небольших размеров в проекции трикуспидального клапана. По данным коагулограммы отмечалась гипокоагуляция, достигнуты целевые показатели МНО: ПВ–27,6 сек; ПТИ–47%; МНО–2,55; АЧТВ–24,0 сек. Учитывая отсутствие ультразвуковых данных за консолидацию тромботических образований с электродом для временной ЭКС, последний решено удалить, что и было выполнено без каких-либо тромбоэмболических осложнений. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового кардиолога с подобранной дозой варфарина. Через 2 месяца выполнялась контрольная ЭХОКГ, при которой в сравнении с исследованиями от 13.01.2015., 26.01.2015. и 26.01.2015. – тромбы в полостях сердца (в том числе на ТК) не визуализируются.

3.4.2. Выявление предикторов геморрагических осложнений

Учитывая относительно небольшую частоту гематом ложа ЭКС, наблюдаемых в исследовании, было принято решение включить в логистическую регрессионную модель как пациентов, получавших антитромботическую терапию, так и пациентов групп сравнения. При этом в число возможных предикторов возникновения гематомы не включали параметры коагулограммы и уровни отдельных факторов свёртывания, ограничившись указанием на получаемый пациентом вид антитромботической терапии, представленный в виде трёх категорий – прием варфарина (вне зависимости от периоперационной тактики), прием дабигатрана (вне зависимости от периоперационной тактики), отсутствие антитромботической терапии (пациенты контрольных групп).

Результаты логистического регрессионного анализа представлены в Таблице 3.21, содержащей коэффициенты регрессионного уравнения В, отражающие влияние соответствующих предикторов на зависимую переменную; стандартные ошибки – меру изменчивости коэффициентов В; критерий Вальда для коэффициента В соответствующего предиктора (чем больше его значение, как и числа степеней свободы, тем выше значимость);

величину уровня значимости критерия Вальда; а также величину Exp (B), которая может быть использована для интерпретации результатов наравне с коэффициентом B.

Таблица 3.21

Характеристики переменных логистической регрессионной модели оценки исхода вмешательства (включает всех пациентов в исследовании)

		B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	ст.св.	Значимость	Exp (B)
Шаг 1 ^a	Суб_пектор_ложе	2,015	,403	25,023	1	,000	7,497
	Константа	-4,155	,304	186,935	1	,000	,016
Шаг 2 ^b	Суб_пектор_ложе	2,117	,412	26,455	1	,000	8,306
	Варф_Даби_Конт			13,187	2	,001	
	Варф_Даби_Конт(1)	1,639	,479	11,710	1	,001	5,151
	Варф_Даби_Конт(2)	,444	,601	,545	1	,460	1,558
	Константа	-4,938	,465	112,937	1	,000	,007
	Шаг 3 ^c	Суб_пектор_ложе	2,156	,424	25,844	1	,000
	Варф_Даби_Конт			15,564	2	,000	
	Варф_Даби_Конт(1)	1,664	,481	11,976	1	,001	5,282
	Варф_Даби_Конт(2)	,000	,640	,000	1	1,000	1,000
	Время_процедуры	,034	,011	9,432	1	,002	1,035
	Константа	-6,821	,812	70,474	1	,000	,001
Шаг 4 ^d	Суб_пектор_ложе	2,263	,432	27,486	1	,000	9,617
	Варф_Даби_Конт			11,574	2	,003	
	Варф_Даби_Конт(1)	1,536	,491	9,792	1	,002	4,646
	Варф_Даби_Конт(2)	,177	,648	,075	1	,785	1,194
	Время_процедуры	,030	,011	6,883	1	,009	1,030
	Кол_во_электродов			6,846	2	,033	
	Кол_во_электродов(1)	-2,187	1,079	4,106	1	,043	,112
	Кол_во_электродов(2)	-,945	,450	4,414	1	,036	,389
	Константа	-5,821	,860	45,872	1	,000	,003

^a Переменные, введенные на шаге 1: Суб_пектор_ложе; ^b Переменные, введенные на шаге 2: Варф_Даби_Конт; ^c Переменные, введенные на шаге 3: Время_процедуры; ^d Переменные, введенные на шаге 4: Кол_во_электродов

Как видно из полученных данных, для построения уравнения логистической регрессии потребовалось четыре шага; в модель были включены константа и четыре переменных (вид ложа ЭКС, наличие антикоагулянтной терапии, длительность процедуры имплантации, количество использованных электродов); при этом было выявлено статистически значимое влияние на зависимую переменную всех факторов, включенных в модель, за исключением отсутствия антикоагулянтной терапии (строка «Варф_Даби_Конт(2)» в Таблице 3.21). Корреляционная матрица созданной модели не содержала коэффициентов корреляции для отдельных факторов, которые были бы близки к единице.

Тем не менее, прогностическая способность полученной модели в отношении развития гематомы ложа ЭКС оказалась низкой: было правильно предсказано 98,6% случаев неосложнённых оперативных вмешательств и лишь 14,8% гематом при значении отсечения 0,3 – см. Таблицу 3.22. Не исключено, что указанная особенность объясняется исходным включением в модель прогнозирования послеоперационной гематомы пациентов групп сравнения, не получавших антикоагулянтную терапию и имеющих более низкий риск развития геморрагических осложнений.

Таблица 3.22

Классификационная таблица уравнения логистической регрессии (включает всех пациентов в исследовании)

Наблюдавшиеся			Предсказанные		
			Гематома		Процент правильных ^a
			1	2	
Шаг 4	Гематома	1 («нет»)	825	12	98,6
		2 («да»)	23	4	14,8
	Общая процентная доля				95,9
^a Значение отсечения - 0,3					

С целью проверки предположения о негативном влиянии на предсказательную ценность исходной логистической регрессионной модели включения в исходные данные пациентов групп сравнения была предпринята попытка создания уравнения логистической регрессии, описывающего вероятность развития гематомы ложа ЭКС у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию (как варфарин, так и дабигатран – вне зависимости от вида периоперационной коррекции доз).

Таким образом, для построения модели были использованы данные 432 пациентов, у которых в совокупности развилось 20 гематом ложа ЭКС. В результате выполнения пошагового анализа с включением переменных была получена модель, обеспечившая правильную классификацию 96,4% случаев оперативных вмешательств, не сопровождавшихся развитием гематомы, и 45,0% случаев гематом ложа ЭКС (см. Таблицу 3.23).

Таблица 3.23

Классификационная таблица уравнения логистической регрессии (включает пациентов, получавших варфарин и дабигатран)

Наблюдавшиеся			Предсказанные		
			Гематома		Процент правильных ^a
			1	2	
Шаг 6	Гематома	1 («нет»)	397	15	96,4
		2 («да»)	11	9	45,0
	Общая процентная доля				94,0
^a Значение отсечения - 0,3					

Независимые предикторы, включенные в логистическую регрессионную модель, созданную для пациентов, получающих антитромботическую терапию, после шести этапов построения, представлены в Таблице 3.24. Закономерно сохранение статистически значимого влияния на вероятность развития гематомы таких факторов, как формирование субпекторального ложа ЭКС и время оперативного вмешательства; вместе с тем, обращает на себя внимание включение в модель таких предикторов осложнения, как женский пол (обозначен в Таблице 3.24 номером «1») и приём пациентом ацетилсалициловой кислоты, чего не отмечалось при построении модели с использованием данных пациентов контрольных групп. В качестве потенциальной причины влияния женского пола на частоту осложнений может рассматриваться анатомическая особенность строения подкожно-жировой клетчатки.

Таблица 3.24

Характеристики переменных логистической регрессионной модели оценки исхода вмешательства (включает пациентов, получавших варфарин и дабигатран)

		В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	ст.св.	Значимость	Exp (В)
Шаг 6	Пол(1)	1,377	,673	4,185	1	,041	3,962
	Фикс_ЭКС(1)	-2,045	,687	8,854	1	,003	,129
	Аспирин(1)	-1,602	,731	4,806	1	,028	,202
	Суб_пектор_ложе	1,301	,566	5,290	1	,021	3,672
	Время_процедуры	,035	,013	7,516	1	,006	1,036
	Кол_во_электродов			8,294	2	,016	
	Кол_во_электродов(1)	-,962	1,115	,744	1	,389	,382
	Кол_во_электродов(2)	-1,638	,573	8,186	1	,004	,194
	Константа	-3,302	1,168	7,991	1	,005	,037

Кроме того, статистически значимым предиктором развития гематомы оказалось количество имплантируемых электродов, причём уровень значимости составил 0,016 для ситуации замены ЭКС без электрода, 0,389 для имплантации одного электрода и 0,004 для имплантации двух электродов. Ожидаемым является большее количество геморрагических осложнений при имплантации двух электродов, как более травматичной процедуре, однако меньшая статистическая значимость имплантации одного электрода с операциями без замены электрода нуждается в объяснении. В качестве возможной причины допустимо рассматривать более выраженную кровоточивость рубцово-измененных тканей при выполнении замен ЭКС в сравнении с первичной имплантацией одного электрода.

Отдельно необходимо отметить роль фиксации устройства в ложе, как независимого предиктора развития гематомы ($p = 0,003$). Несмотря на то, что фиксация ЭКС является частью стандартной процедуры имплантации ИУ, нельзя исключить влияние сопутствующей травматизации тканей на развитие геморрагических осложнений у пациентов, получающих антикоагулянт, в связи с чем, у части пациентов в настоящем исследовании по решению хирургов фиксация не выполнялась.

При попытке включения в модель логистической регрессии, описывающей вероятность развития гематомы ложа ЭКС, параметров рутинной коагулограммы, определявшихся перед выполнением оперативного вмешательства, не было выявлено статистически значимого их влияния на результат ни для пациентов, получавших терапию варфарином, ни для пациентов, получавших терапию дабигатраном. Кроме того, для пациентов, получавших дабигатран, уровни факторов VIII и IX, а также наличие антител к фактору VIII также не оказались статистически значимыми для регрессионной модели, описывающей вероятность гематомы ложа ЭКС. В отношении пациентов, получавших варфарин, отсутствие ожидаемого статистически значимого влияния уровней МНО и/или АЧТВ (в зависимости от назначения гепаринового «мостика») на вероятность геморрагического осложнения по результатам логистической регрессии может быть объяснено значительным количеством пациентов ретроспективной группы, поступившим в стационар с уровнями МНО, не достигающими целевых значений, а в проспективной группе варфарина – уровнями МНО, меньшими 2,3 у четверти пациентов (см. раздел 3.3).

Что касается пациентов, получавших терапию дабигатраном, отсутствие статистически значимого влияния компонентов рутинной коагулограммы на вероятность развития гематомы в регрессионной модели может быть объяснена известной слабостью корреляции данных параметров с антикоагулянтным эффектом дабигатрана. С учётом этого, для прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов, получающих дабигатран, была предпринята

попытка построения модели на основе искусственной нейронной сети. Использовали данные 212 пациентов, получавших дабигатран (объединенные Подгруппы I и II дабигатрана). При этом данные 148 пациентов (69,8%) были использованы в качестве обучающей выборки (для создания ИНС), данные 43 пациентов (20,3%) – в качестве тестовой выборки (обучение нейронной сети), контрольная подгруппа состояла из 21 пациента (9,9%).

В результате была получена ИНС, содержащая 6 нейронов в скрытом слое и единицу смещения; графическое изображение данной нейронной сети представлено на Рисунке 3.21.

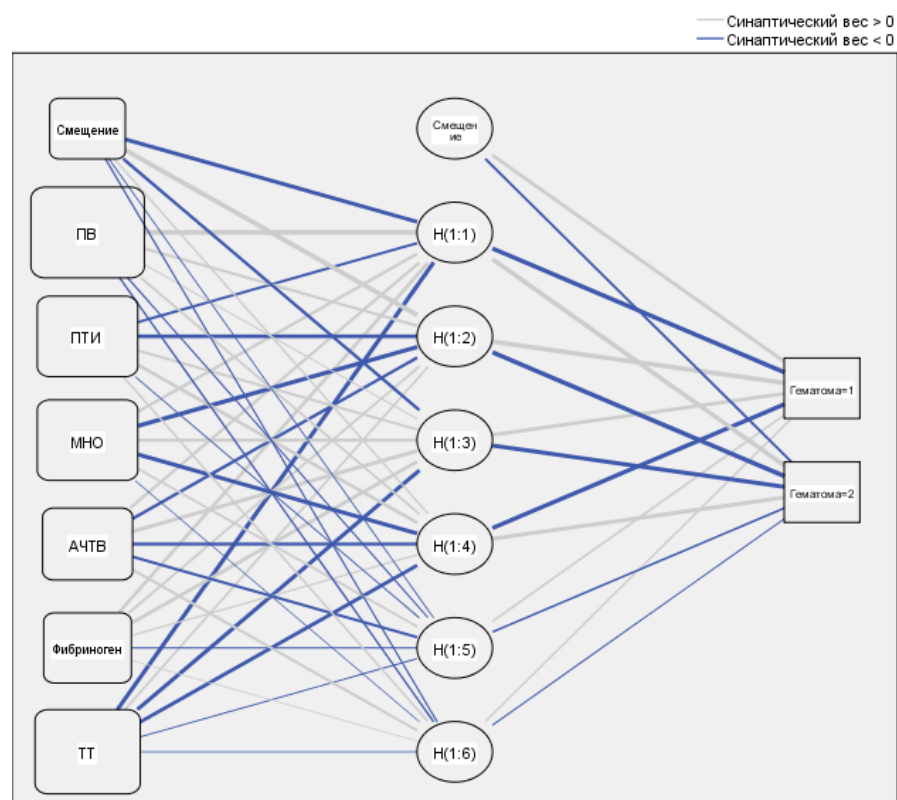


Рисунок 3.21 – Графическое изображение полученной искусственной нейронной сети

Выходной параметр «Гематома 2» обозначает наличие осложнения, «Гематома 1» – отсутствие осложнения; данные о весовых коэффициентах, использованных в модели – в Таблице 3.25.

Включение в модель таких факторов, как прием ацетилсалициловой кислоты и срок отмены дабигатрана не улучшали прогностическую ценность модели.

Весовые коэффициенты в искусственной нейронной сети

Предиктор	Предсказанные							
	Скрытый слой 1						Выходной слой	
	H(1:1)	H(1:2)	H(1:3)	H(1:4)	H(1:5)	H(1:6)	[Гематома=1]	[Гематома=2]
Входной слой (Смещение)	-1,808	3,850	-1,260	,450	-,156	-,385		
ПВ	4,051	,922	,324	,674	-,330	-,423		
ПТИ	-,792	-1,675	,748	1,528	-,226	,458		
МНО	,994	-2,477	1,421	-1,881	,544	-,092		
АЧТВ	,952	-1,142	1,661	-1,367	-,882	,793		
Фибриноген	1,432	,701	1,588	,411	-,334	,101		
ТТ	-2,088	,540	-1,745	-1,661	-,239	-,134		
Скрытый слой 1 (Смещение)							1,620	-,726
H(1:1)							-2,623	2,639
H(1:2)							3,417	-3,229
H(1:3)							1,626	-2,207
H(1:4)							-2,536	1,842
H(1:5)							,540	-,538
H(1:6)							,457	-,299

ИНС продемонстрировала 100% правильно классифицированных случаев в обучающей выборке, 97,7% – в тестовой выборке (один из случаев, не сопровождавшихся развитием гематомы, был ошибочно классифицирован как осложнение) и 100% - в контрольной – см. Таблицу 3.26.

Таблица 3.26

Классификация объектов наблюдения, выполненная ИНС

Пример	Наблюдаемые	Предсказанные		
		1	2	Процент правильных
Обучающее	1	144	0	100,0%
	2	0	4	100,0%
	Общий процент	97,3%	2,7%	100,0%
Тестовое	1	42	1	97,7%
	2	0	1	100,0%
	Общий процент	95,5%	4,5%	97,7%

Контрольное	1	21	0	100,0%
	2	0	0	0,0%
	Общий процент	100,0%	0,0%	100,0%

На Рисунке 3.22 представлен кластеризованный график предсказанных вероятностей для объединённых обучающей, тестовой и контрольной совокупностей; по оси X расположены наблюдаемые значения, по оси Y – предсказанные вероятности; значение легенды «2» соответствует случаям гематом, значение «1» - неосложнённым случаям. При этом часть предсказанных значений для каждой категории исходов, лежащая выше отметки 0,5 по шкале Y, соответствует правильной классификации объекта наблюдения. Говоря о левой части графика, можно сделать вывод об уверенной классификации полученной ИНС случаев неосложнённых оперативных вмешательств, тогда как в правой части графика (наблюдавшиеся гематомы) минимальное значение вероятности, полученное для наблюдавшегося случая гематомы, и максимальное значение вероятности, полученное для наблюдавшегося неосложнённого случая, расположены достаточно близко к отметке 0,5 по шкале Y, что свидетельствует о менее успешной предсказательной ценности полученной модели в отношении развития гематомы. Наиболее вероятной причиной для подобного различия предсказательной ценности модели в отношении разных исходов можно считать относительно небольшое число наблюдений, использованных для построения искусственной нейронной сети.

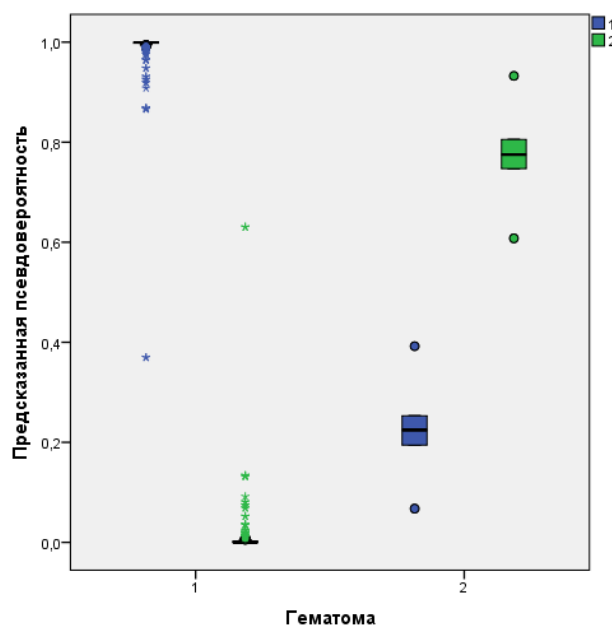


Рисунок 3.22 – Кластеризованный график предсказанных вероятностей для объединённых обучающей, тестовой и контрольной совокупностей

На Рисунке 3.23 представлены данные о важности исходных переменных, т.е. мере изменения предсказываемого моделью значения в ответ на изменение конкретной входящей величины (нормализованная важность представляет собой важность каждого параметра, отнесённую к максимальной важности). Для следующих предикторов была получена наибольшая нормализованная важность: протромбиновое время (100%), ПТИ (83,0%), МНО (83,0%), тромбиновое время (89,2%); вклад в предсказанную вероятность уровня фибриногена и АЧТВ был меньше (66,1% и 69,1%, соответственно).

	Важность	Нормализованная важность
ПВ	,204	100,0%
ПТИ	,169	83,0%
МНО	,169	83,0%
АЧТВ	,141	69,1%
Фибриноген	,135	66,1%
ТТ	,182	89,2%

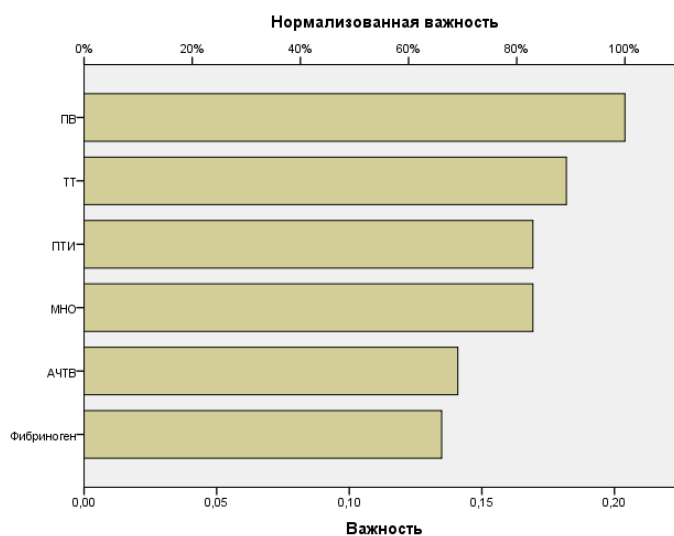


Рисунок 3.23 – Важность входящих параметров искусственной нейронной сети

Таким образом, можно говорить о принципиальной осуществимости модели на основе искусственной нейронной сети, обладающей хорошей точностью в прогнозировании геморрагических осложнений имплантации ЭКС у пациентов, получающих дабигатран, на основании параметров рутинной коагулограммы.

3.4.3. Средние сроки госпитализации

Данные о продолжительности пребывания в стационаре пациентов каждой из групп, включённых в исследование, представлены в Таблице 3.27 и на Рисунке 3.24; подсчёт осуществлялся в часах. Максимальная длительность госпитализации имела место в ретроспективной подгруппе варфарина (168 [145; 172] часов); данный показатель статистически значимо превышает аналогичный для проспективной подгруппы варфарина, причём различие может быть трактовано также как клинически и фармакоэкономически значимое, поскольку разница медиан указанных групп превышает 20 часов.

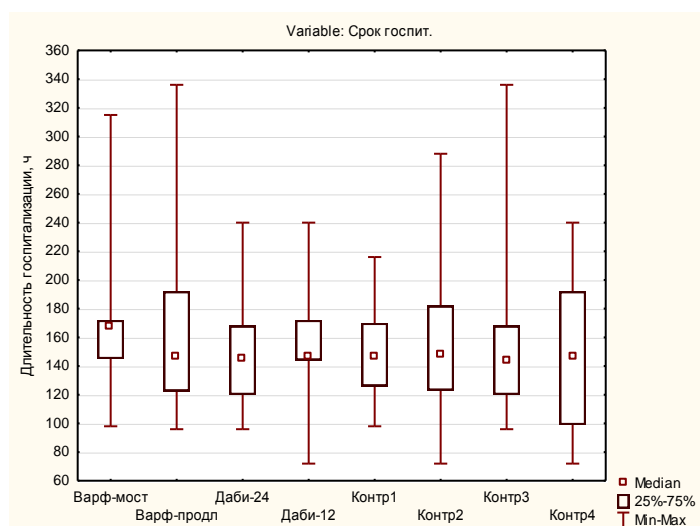


Рисунок 3.24 – Средние сроки госпитализации для пациентов всех групп, включённых в исследование (Me [25; 75])

Таблица 3.27

Сравнение длительности госпитализации отдельных групп пациентов

Группа, длительность (ч)	Ретросп. подгруппа варфарина, 168 [145; 172]	Просп. подгруппа варфарина, 147 [122,5; 192]	Подгруппа I дабигатрана, 145 [120; 168]	Подгруппа II дабигатрана, 147 [144; 172]
Ретросп. подгр. варфарина, 168 [145; 172]	-	0,029	-	-
Просп. подгр. варфарина, 147 [122,5; 192]	0,029	-	-	-
Подгр. I дабигатрана, 145 [120; 168]	-	-	-	0,04
Подгр. II дабигатрана, 147 [144; 172]	-	-	0,04	-
Проспективная группа сравнения (варфарин), 147,5 [123; 182]	-	0,86	-	-
Ретроспективная группа сравнения (варфарин), 146 [126; 170]	0,002	-	-	-
Группа сравнения I дабигатрана, 144 [120; 168]	-	-	0,8	-
Группа сравнения II дабигатрана, 146 [99; 192]	-	-	-	0,36

Приведены уровни значимости для критерия Манна-Уитни

Аналогичным образом, длительность госпитализации пациентов ретроспективной группы варфарина статистически значимо превышала таковую для пациентов ретроспективной группы сравнения (разность медиан указанных групп – более 20 часов), тогда как различие проспективной подгруппы варфарина и проспективной группы сравнения по сроку госпитализации не было статистически значимым.

Различие длительности пребывания в стационаре для пациентов Подгруппы I и Подгруппы II дабигатрана было статистически значимым, однако его клиническая значимость сомнительна в силу крайне малой (2 часа) разности медиан; в пользу подобной оценки свидетельствует и отсутствие статистически значимых различий при сравнении сроков госпитализации пациентов обеих подгрупп дабигатрана с соответствующими им подгруппами сравнения (см. Табл. 3.27).

3.5. Обсуждение результатов

Полученные в настоящем исследовании результаты показали, что хирургические вмешательства с использованием ИУ у пациентов, получающих профилактическую антикоагулянтную терапию, сопровождаются увеличением суммарной частоты геморрагических осложнений до 5-8%. Полученные результаты сопоставимы с недавно опубликованными данными проспективного европейского исследования ESS-PREDI, включающего более 700 пациентов с различной тактикой периоперационной антикоагулянтной терапии [55].

Одними из наиболее распространённых геморрагических осложнений, являются гематомы ложа ЭКС, представляя собой потенциальный источник инфекции, гематомы могут приводить к серьёзными последствиям, увеличивая частоту послеоперационных инфекционных осложнений в 20 раз [167]. Также стоит отметить, что несмотря на относительную безопасность и малую инвазивность имплантаций и ре-имплантаций ЭКС, гипокоагуляция у этих пациентов может привести не только к развитию гематом ложа ЭКС, но и к более грозным осложнениям, таким как гемоторакс и гемоперикард [37]. По данным литературных источников [101], развитие гемоперикарда и тампонады сердца вследствие перфорации сердечной стенки эндокардиальными электродами является одним из самых опасных и жизнеугрожающих осложнений, за исключением случаев имплантации ЭКС пациентам, перенесшим открытую операцию на сердце; вследствие плотной спаянности миокарда с перикардом у данных лиц, возможное повреждение миокарда электродом приводит к образованию локальной гематомы, при этом развитие тампонады невозможно из-за спаечного процесса [14]. Однако частота возникновения данного осложнения относительно мала и составляет по разным данным от 0,6 до 1,2%; в большинстве случаев источником перфорации стенок сердца служат электроды с

активной фиксации, имплантируемые в желудочковую позицию. Подобные дефекты часто сопровождаются геморрагическим перикардальным выпотом и в большинстве случаев требуют хирургического пособия в виде дренирования перикарда или открытого вмешательства, в зависимости от степени развившейся тампонады сердца [133, 163].

Согласно рекомендациям 2012 года, для профилактики тромбоэмболических осложнений пациентам, получающим варфарин, необходимо временное прекращение приёма орального антикоагулянта и периоперационное назначение терапевтических доз низкомолекулярного или нефракционированного гепарина на время этой отмены [57]. В последующие годы методика периоперационного «бриджинга» для снижения риска тромбоэмболий нашла широкое применение во многих клиниках [61]. Параллельно увеличилось число сообщений о возрастании частоты периоперационных геморрагических осложнений на фоне временного переключения с антикоагулянта на гепарин как при процедурах имплантации ИУ, так и при других оперативных вмешательствах [108, 142, 159]. По мнению ряда авторов, применение «гепаринового мостика» в большей степени ассоциируется с развитием гематом ложа ЭКС, состоявшихся по прошествии некоторого времени после имплантации устройства, что может быть объяснено концепцией так называемого «антикоагулянтного стресс-теста» [36, 61]. Другими словами, предполагается, что любая избыточная кровоточивость тканей, возникающая при выполнении вмешательства на фоне подобранной терапевтической дозы варфарина, визуально контролируется оператором и может быть успешно устранена интраоперационно. В противоположность этому, при тактике «бриджинга» кровотечение зачастую проявляет себя в момент достижения максимальной терапевтической дозы непрямого антикоагулянта, приём которого возобновляется послеоперационно. Кроме того, гепарин, используемый при данном подходе, предрасполагает к увеличению частоты послеоперационных геморрагических осложнений, например, в случае преждевременного назначения, когда эффект прямого антикоагулянта наслаивается на остаточное действие варфарина [61].

Исходя из сведений, опубликованных в литературе, количество клинически значимых гематом при применении тактики временного переключения антикоагуляции на гепарин, требующих увеличения сроков госпитализации и/или повторного хирургического вмешательства, составляет по разным источникам от 0,4 до 3,2% [101, 102, 129, 130, 132, 171]; для клинически незначимых гематом доля этих осложнений в среднем равна 4,1% [63, 103]. Вследствие того, что при определении гематомы ложа ЭКС у пациентов, включённых в настоящее исследование, использовалась классификация по F. De Sensi и соавт. [151], пункты которой обусловлены клиническими проявлениями и необходимостью в хирургической коррекции, а не сортировкой по степени клинической значимости, условно к клинически

значимым можно отнести гематомы III степени (требующие повторного оперативного вмешательства и/или приводящие к удлинению сроков госпитализации, и/или изменению дозировки или временному прекращению приёма антикоагулянтов); гематомы I и II степени могут принадлежать к категории клинически незначимых.

Анализ ретроспективной части настоящего исследования, включающей 108 пациентов, получавших варфарин с тактикой гепаринового «бриджинга», продемонстрировал сопоставимое с литературными данными [103] количество клинически незначимых гематом – 4,6%, при этом количество клинически значимых гематом составило 3,7%, что превышает средний показатель 0,94% в популяции для данного типа осложнения [103]. Вместе с тем, в исследовании Сапо и соавт. [43], в ретроспективном «рукаве» которого применялась идентичная, использованной в настоящей работе тактика отмены варфарина и назначения низкомолекулярного гепарина, частота клинически значимых гематом была значительно выше – 17,7%. Аналогичные результаты показало исследование Tompkins и соавт. [161], в котором при сравнении различных подходов периоперационной антикоагуляции, пациенты, получавшие НМГ и НФГ для «бриджинга», были объединены в одну группу, частота клинически значимых гематом в которой составила 6,5%. Таким образом, анализ литературных данных позволяет определить граничные значения частоты клинически значимых гематом при использовании тактики «бриджинга» как 0,4-17,7% [122, 161]. Подтверждением того, что периоперационное применение как НМГ, так и НФГ, увеличивает общее количество геморрагических осложнений, включая гематомы, независимо от их клинической значимости, служат данные нескольких исследований, в которых относительный риск указанных осложнений увеличивается в 5-10 раз в сравнении с монотерапией варфарином или состоянием вне антитромботической терапии [22, 108, 121, 142].

Частота геморрагических осложнений, наблюдавшихся на фоне «гепаринового бриджинга» составила 9 случаев против 6 случаев ($\Delta = 0,03$, 95%-CI [-0,047; 0,109]) в подгруппе пациентов, которым имплантация ЭКС выполнялась на фоне продолженного приёма варфарина. Статистически значимого различия по данному признаку в подгруппах не наблюдалось ($p = 0,38$ для z-критерия Фишера), однако целесообразно рассматривать выявленную разницу частот как клинически значимую, принимая во внимание величину относительного риска, полученную на основании указанных данных: RR= 1,6 (95%-CI [0,57; 4,2]) и NNH= 33,6 (95%-CI [-10,4; 27,0]).

Принимая во внимание данные об увеличении количества осложнений при тактике временного переключения на гепарин, в некоторых клиниках были предприняты попытки выполнения имплантаций устройств без периоперационной отмены приёма АВК [68, 74].

Однако объём данных, доступных в литературных источниках, имел ограниченный характер, а в части исследований не были получены статистически значимые результаты [47, 160]. Так например, в рандомизированном исследовании Cheng и соавт. [47] проводилось сравнение двух тактик – с временной отменой (гепариновый «бриджинг» только в случаях высокого риска тромбоэмболических осложнений) и без отмены АВК. В качестве одной из конечных точек рассматривалось формирование клинически значимых гематом, требующих хирургической ревизии и/или временного прекращения антикоагулянтной терапии. Среди пациентов с продолженным приёмом варфарина не было отмечено геморрагических осложнений, за исключением одного случая диффузной кровоточивости из послеоперационного шва, которое не потребовало каких-либо радикальных действий. Оба случая формирования гематомы в группе с временной отменой варфарина произошли при переключении на гепарин, однако статистически значимого отличия с группой без отмены АВК достигнуто не было; тем не менее отмечена тенденция меньшего риска геморрагических осложнений при имплантации устройств без временного прекращения приёма антикоагулянта.

Ограниченное количество рандомизированных исследований в литературе и дефицит доказательной базы явились основанием для проведения крупного рандомизированного исследования BRUISE CONTROL [37], в котором сравнивались две тактики периперационной антикоагуляции – с продолженным приёмом АВК и «гепариновым бриджингом». Результаты показали, что частота возникновения клинически значимых гематом при имплантации ИУ без отмены варфарина ниже, чем при временной терапии гепарином (3,5% против 16%), при этом риск тромбоэмболических осложнений при обоих подходах статистически значимо не отличается.

В проспективной части настоящего исследования, включающей 112 пациентов с имплантацией ЭКС на фоне продолженного приёма варфарина, было получено меньшее в сравнении с исследованием Vignie и соавт. [37] количество клинически значимых гематом (0,9% против 3,5%), основная доля которых относится к ранним, т.е. осложнениям, возникшим в период нахождения пациента в стационаре. Различия в частоте возникновения клинически значимых гематом, возможно, связаны с включением в исследование BRUISE CONTROL клинически более тяжёлых пациентов, перенесших протезирование механического клапана в анамнезе или имеющих очень высокий риск тромбоэмболических осложнений вследствие перенесенных ранее эмболических атак; также стоит отметить, что дизайн исследования предполагал использование в качестве ИУ не только кардиостимуляторов, но и ИКД, а также ресинхронизирующих устройств. Последние имеют больший объём в сравнении с ЭКС, в связи с чем их имплантация может сопровождаться большей травматизацией тканей. Указанные особенности данных устройств позволяют предполагать их роль как независимого фактора

формирования гематомы, что в рамках моновариантного регрессионного анализа было подтверждено, например, в работе [46], где отношение шансов развития гематомы при имплантации ИКД или КРТ составило 2,89 [95%-CI= 1,24-6,76] при уровне значимости 0,021. Повторный мультивариантный анализ после выполнения выравнивая по тромбоцитопении не продемонстрировал статистической значимости вида имплантированного устройства как предиктора геморрагических осложнений, однако для имплантации ИКД и КРТ сохранялось повышенное отношение шансов развития гематомы: OR= 1,6, p= 0,336.

Частота возникновения клинически незначимых гематом в настоящем исследовании (4,5%) сравнивалась с данными исследования FinPAC [23], в которое были включены 206 пациентов, рандомизированных по периоперационной тактике приёма АВК на две группы: с временной (2 суток до вмешательства) отменой и продолженным приёмом препарата. В качестве значительного геморрагического осложнения рассматривалась гематома ложа, требующая дополнительной хирургической ревизии или полного временного прекращения антикоагуляции; при этом экхимоз или любое пальпируемое образование в области имплантированного устройства расценивались как фактическая гематома, а в случае увеличения её объёма $>100 \text{ см}^3$ она считалась большой; при этом к интенсивному операционному кровотечению относили случаи большой кровопотери во время операции (субъективно по мнению хирурга) и большие гематомы, потребовавшие вмешательства. Общее количество гематом в группе с продолженным приёмом варфарина составило 33%, что превышает частоту, полученную в проспективном «рукаве» настоящего исследования. Анализ случаев данного осложнения в исследовании FinPAC показал, что в число гематом были включены как клинически незначимые, так и значимые (6%) гематомы, а также случаи интенсивного интраоперационного кровотечения (9%). Таким образом, количество клинически незначимых гематом составило (18%); разница частоты с наблюдавшейся в проспективной части нашего исследования связана с методологией определения понятия «гематома». С другой стороны, ни в одном из случаев сформировавшихся гематом в исследовании FinPAC не потребовалось ревизии ложа ИУ, в отличие от результатов нашего исследования, где пять геморрагических событий потребовали хирургического пособия.

В то время как был закончен процесс сбора и обработки основного массива данных настоящего исследования, относящихся к «варфариновой» ветви исследования, были опубликованы рекомендации Европейской ассоциации сердечного ритма [158] по периоперационному использованию антитромботической терапии при электрофизиологических процедурах. Согласно мнению экспертов, наиболее целесообразно выполнять имплантации ИУ без временной отмены АВК следующим группам пациентов: с неклапанной ФП и баллами по

шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 , при меньшем количестве баллов и перенесённой в течение последних трёх месяцев транзиторной ишемической атаке, при планируемой кардиоверсии или тесте дефибриляции во время вмешательства, а также в случаях сочетания ФП и ревматических клапанных пороков сердца. Пациентам с протезированными механическими клапанами сердца рекомендовано воздержаться от прерывания антикоагуляции АВК в следующих ситуациях: при протезированном клапане в митральной позиции, наличии шарового или поворотного-дискового протеза в аортальной позиции, а также в случаях сочетания ФП и двухстворчатого аортального протеза с количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 . Также рекомендовано выполнять имплантацию ИУ на фоне непрерывного приёма АВК пациентам следующих особых клинических категорий: с тяжёлыми формами тромбофилии, с перенесёнными в течение последних трёх месяцев эпизодами венозных тромбозов. При наличии низкого риска тромбоэмболических осложнений (<5%) желательно выполнять вмешательство без отмены АВК или временно прерывать приём за 3-4 дня до планируемой процедуры без переключения на НМГ или НФГ. Таким образом, данный документ рекомендует избегать схемы с прерыванием приёма АВК и назначением «гепаринового бриджинга» в подавляющем большинстве клинических ситуаций; результаты полученные в ходе настоящей работы согласуются с подобным подходом.

Таким образом, в настоящем исследовании было доказано, что при имплантации ЭКС более предпочтительной является периоперационная тактика с продолженным приёмом варфарина, чем временное периоперационное переключение на гепарин, вследствие меньших частот геморрагических осложнений.

С момента публикации результатов исследования BRUISE CONTROL, продемонстрировавшего снижение частоты возникновения гематом ложа ИУ на 80% при тактике продолженного приёма АВК в сравнении с временным переключением на «гепариновый бриджинг», применение НОАК в профилактике тромбозов у пациентов с ФП значительно возросло [33, 72, 104, 116]. Например в 2015 году, из всех новых назначений антикоагулянтов в Великобритании и Швеции, доля НОАК составляла 56% и 80%, соответственно [104, 116]. По сравнению с варфарином, НОАК имеют более короткий период полувыведения и в большинстве своём не имеют доступных антидотов. В связи с этим, результаты исследования BRUISE CONTROL [37] и других работ [148] по периоперационному применению АВК не могут быть экстраполированы на пациентов, получающих НОАК. Рекомендации [158] предлагали выполнять процедуры имплантации ИУ на фоне временного прекращения приёма НОАК, без применения «гепаринового бриджинга». Несмотря на регламентирующие позиции этого документа, среди специалистов, осуществляющих данные

вмешательства, отсутствовало единое мнение по вопросам тактики периоперационной антикоагуляции НОАК [55, 125], что было обусловлено отсутствием достаточно мощных исследований по данной проблеме.

Так, в наблюдательное исследование Rowley и соавт. [145] были включены 25 пациентов, распределённые по двум группам в зависимости от временного диапазона между последним приёмом дабигатрана и выполнением имплантации ИУ. В группе без пропуска дозы дабигатрана этот интервал составил 5 ± 3 часа (диапазон от 1 до 11 часов); для группы с минимальным перерывом антикоагуляции – 26 ± 16 часов (диапазон от 5 до 48 часов). Также группы отличались в зависимости от сроков назначения послеоперационной дозы антикоагулянта – чем больше был период отмены дабигатрана до операции, тем позднее возобновлялся его приём после вмешательства. В течение госпитализации не было получено клинически значимых геморрагических осложнений в обеих группах, тромбозмболические осложнения также не наблюдались. В течение 30 суток наблюдения в группе продолженного приёма дабигатрана возникла одна клинически незначимая гематома (4%), не потребовавшая хирургического пособия или прерывания постоянной антикоагуляции. Таким образом, результаты данного исследования, позволяют предполагать эквивалентность изучавшихся подходов в отношении частоты развития геморрагических осложнений.

В исследовании Jennings и соавт. [97], включавшем 257 пациентов, проводилось сравнение трёх подходов к периоперационной антикоагулянтной терапии: продолженного приёма варфарина, продолженного приёма дабигатрана и с пропуском одной дозы дабигатрана утром в день вмешательства. Тромбозмболические осложнения не наблюдались ни при одной из тактик антикоагулянтной терапии. В группе без прерывания приёма варфарина частота геморрагических осложнений составила 4,6%, все из них гематомы ложа ИУ. В группе с продолженным приёмом дабигатрана возникло одно геморрагическое осложнение (2,1%) – гемоперикард с тампонадой сердца, диагностированный спустя 2 месяца после вмешательства, потребовавший коррекции предсердного электрода и перикардиоцентеза. В группе пациентов, которым вмешательство выполнялось на фоне пропуска одной утренней дозы дабигатрана каких-либо геморрагических осложнений зафиксировано не было. Таким образом по результатам данного исследования также не было получено убедительных данных о значимом различии частоты геморрагических осложнений при различной длительности периоперационной отмены дабигатрана.

В настоящем же исследовании анализировались данные 212 пациентов, получавших дабигатран с различной длительностью периоперационной отмены (104 пациента за 24 часа и 108 пациентов за 12 часов до операции), что приблизительно соответствует мощности

исследования [97]. При этом Подгруппа II дабигатрана представляла собой близкий эквивалент групп с минимальной длительностью отмены дабигатрана в исследованиях [97, 145], тогда как длительность перерыва в приёме дабигатрана в Подгруппе I была большей, чем в работе Jennings [97], но сопоставима с дизайном исследования Rowley [145].

Частота геморрагических осложнений в настоящем исследовании составила: в Подгруппе I дабигатрана (пропуск двух доз препарата)– 2 0,019 (95%-CI [0,0053; 0,067]), а в Подгруппе II (пропуск одной дозы препарата)– 0,046 (95%-CI [0,02; 0,104]), $\Delta = 0,027$, 95%-CI [-0,036; 0,09]; величина относительного риска развития осложнения составила RR= 2,4 (95%-CI [0,48; 12,1]), показатель NNH= 37. Таким образом, несмотря на более чем двукратную разницу риска геморрагического осложнения необходимо отметить небольшие величины абсолютного риска в обеих группах и невозможность продемонстрировать статистическую значимость различий с использованием методов доверительных интервалов или фреквентистской статистики. Тем не менее, полученные результаты (большая частота осложнений в группе с меньшей длительностью перерыва антикоагуляции) сопоставимы с данными как исследования Jennings [97], так и Rowley [145] по группам с аналогичной длительностью отмены дабигатрана.

В мае 2018 года были опубликованы данные исследования BRUISE CONTROL-2 [37], в котором проводилось сравнение двух подходов к периоперационной антикоагулянтной терапии НОАК (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) на крупной популяции пациентов, включающей 662 человека. Пациенты были рандомизированы на две группы: отмена НОАК с медианой 6 [3; 14] часов до вмешательства (непрерывный приём) и отменой НОАК с медианой 40 [38; 45] часов до вмешательства (прерывистый приём). В обеих группах возобновление приёма НОАК осуществлялось с медианой в группе непрерывного приёма 8 [6; 10] часов и 31 [27; 34] часа в группе прерывистого приёма НОАК. Исследование было остановлено досрочно в связи с выявлением по результатам промежуточного анализа данных достаточно низкой и сравнимой в обеих группах частоты геморрагических осложнений: 7 случаев из 328 (2,1%; 95% CI 0,9–4,3) пациентов в группе непрерывного приёма НОАК и 7 случаев из 334 (2,1%; 95% CI 0,9–4,3) пациентов группы с прерыванием приёма НОАК ($p = 0,97$). Условия рандомизации в исследовании BRUISE CONTROL-2 были сходны с применявшимися в настоящей работе, отличие состояло в более коротком периоде до возобновления антикоагуляции в группе непрерывного приёма антикоагулянта. BRUISE CONTROL-2 включал суммарно 203 пациента, получающих дабигатран, однако дополнительный анализ не выявил влияние вида антикоагулянта на количество осложнений, поэтому результаты исследования представлены без разделения по конкретному препарату.

В настоящей работе были получены частоты осложнений сравнимые с результатами работы Virnie и соавт. [37]: 1,9% в Подгруппе I (отмена дабигатрана за 12 часов до операции) и 4,9% в Подгруппе II (отмена дабигатрана за 24 часа до операции), $BF_0 = 5,5$. Таким образом, по результатам настоящей работы может быть сделано предположение о большей вероятности развития геморрагических осложнений на фоне меньшей длительности периоперационной отмены дабигатрана.

Отсутствие статистически значимой разницы в частоте геморрагических осложнений в группах с различной длительностью отмены НОАК в исследовании BRUISE CONTROL-2 может объясняться различием групп пациентов по частоте применения локального гемостатика и компрессионной повязки, накладываемой в послеоперационном периоде на область имплантированного ИУ. Так, гемостатический агент был применён в 21 из 319 (6,6%) случаях в группе непрерывного приёма НОАК и в 10 случаях из 328 (3,1%, $p = 0,035$) в группе с прерывистым приёмом НОАК, т.е. имела место двукратная разница в частоте. Наложение давящей повязки осуществлялось в 217 случаях из 319 (68,0%) в группе продолженного приёма НОАК и в 197 случаях из 328 (60,1%, $p = 0,035$) в группе с прерыванием приёма НОАК. Нельзя исключить, что подобные различия факторов, способных воздействовать на частоту геморрагических осложнений, могли исказить суммарный результат исследования BRUISE CONTROL-2, хотя авторами исследования были выполнены дополнительные статистические анализы с исключением пациентов, получавших гемостатик и давящую повязку, которые не подтвердили значимого влияния этих факторов.

Кроме того, в рамках настоящего исследования 1 случай развития гемоперикарда, отмеченный в Подгруппе II (отмена антикоагулянта за 12 часов) был включён в суммарную частоту геморрагических осложнений, тогда как в исследовании BRUISE CONTROL-2 два случая гемоперикарда (по одному в каждой из групп) учитывались отдельно, что также обуславливает частичное несовпадение результатов обсуждаемых работ.

Таким образом, с учётом того, что в настоящей работе гемостатик не применялся, а наложение давящей повязки осуществлялось во всех случаях, полученные в результате байесовского анализа данные о преобладании вероятности развития геморрагического осложнения на фоне меньшей длительности отмены дабигатрана представляются корректными.

В отношении анализа предикторов геморрагических осложнений после имплантации ИУ для сравнения была выбрана работа [119], обладающая достаточной статистической мощностью. Исследование включало 2500 пациентов, которым выполнялась имплантация ИКД на фоне антикоагулянтной терапии. Клинически значимые гематомы развились в 56 случаях из

2500 пациентов (2,2%), из которых 6 (10,7%) случаев были связаны с инфекцией. Пациенты, у которых наблюдались геморрагические осложнения были старше (возраст $67,6 \pm 8,8$ лет против $62,7 \pm 11,6$ лет, $p = 0,001$), с большей частотой имели перманентную ФП (30,4 против 6,7%, $p = 0,001$) и имели в анамнезе ишемический инсульт (17,9 против 6,7%, $p = 0,004$), чаще получали периоперационную антикоагулянтную терапию (50,0 против 28,4%, $p = 0,001$). Кроме того, формирование гематом чаще наблюдалось при использовании НФГ (16,1 против 5,2%, $p = 0,003$) или НМГ (37,5 против 17,5%, $p = 0,001$). Независимыми предикторами формирования гематомы ложа в мультивариантном анализе были «гепариновый бриджинг» ($OR = 2,65$; 95% CI 1,48–4,73, $p = 0,001$), субпекторальное формирование ложа ИУ ($OR = 2,00$; 95% CI 1,12–3,57, $p = 0,020$), наличие ишемического инсульта в анамнезе ($OR = 2,47$; 95% CI 1,20–5,10, $p = 0,015$), т.н. upgrade имплантированной системы ($OR = 2,52$; 95% CI 1,07–5,94, $p = 0,035$), и пожилой возраст ($OR = 1,03$; 95% CI 1,00–1,06, $p = 0,049$). Три из описанных в настоящем исследовании факторов риска развития гематомы сходны с полученными в работе Masiero и соавт. [119]: применение антикоагулянта, формирование субпекторального ложа и upgrade системы (в нашем варианте – количество имплантированных электродов).

Согласно литературным данным наличие антител к фактору VIII у здоровых лиц с нормальной концентрацией ф-VIII в плазме может достигать 17% [24], у пациентов с гематологическими заболеваниями – 44% [165]. В настоящем исследовании была изучена частота носительства антител к фактору VIII у пациентов, получающих дабигатран, которая составила 8 случаев (7,7%) в Подгруппе I и 9 (8,3%) случаев в Подгруппе II, соответственно. При этом было отмечено, что у пациентов, получающих дабигатран и имеющих антитела к фактору VIII, уровень АЧТВ был статистически значимо выше, чем у пациентов, получающих дабигатран, но не имеющих данных антител: 49,4 [39,6; 52,2] с против 37,9 [30,8; 48,7] с, $p = 0,005$ для критерия Манна-Уитни.

Сходные результаты в отношении взаимосвязи ф-VIII и АЧТВ у лиц являющихся и не являющихся антител к ф-VIII, были получены в работе Tsutsumi и соавт [165], включавшей пациентов, получающих терапию дабигатраном по поводу гематологической патологии. При этом было отмечено преобладание удлинённого АЧТВ у лиц со сниженной активностью ф-VIII и у носителей антител к ф-VIII: снижение уровня ф-VIII имело место в 72,7% случаев удлинённого АЧТВ против 6,7% случаев при нормальном АЧТВ ($p = 0,00047$); антитела к ф-VIII определялись в 90,9% случаев удлинённого АЧТВ против 13,3% случаев при нормальном АЧТВ. Кроме того, авторами был описан феномен появления антител к ф-VIII de novo на фоне терапии дабигатраном, что может вносить дополнительный вклад в изменение уровня АЧТВ при применении данного антикоагулянта. Сходные результаты в отношении удлинения АЧТВ

на фоне терапии дабигатраном, связанного с наличием антител к ф-VIII и имеющего дозозависимый характер были получены в работах [20, 30].

Возможность создания математической модели на основе искусственной нейронной сети, включающей интраоперационные лабораторные данные, для стратификации риска геморрагических осложнений была продемонстрирована в работе Huang и соавт. [94] при операциях аорто-коронарного шунтирования. Это исследование было выполнено на 52 последовательных случаях оперативных вмешательств; в нейросетевую модель были включены 14 лабораторных параметров гемостаза. Валидация полученной модели продемонстрировала 92,3% случаев адекватного совпадения с фактически наблюдавшейся потребностью в послеоперационного кровезамещения, что оценено авторами как хороший клинически значимый результат.

В рамках настоящего исследования была предпринята попытка создания модели на основе ИНС, содержащей в качестве исходных переменных параметры рутинной коагулограммы, с целью оптимизации прогноза геморрагических осложнений у пациентов, получающих дабигатран, поскольку данный антикоагулянт не имеет единого специфического лабораторного маркера эффекта. Полученная модель продемонстрировала 100% правильно классифицированных случаев в обучающей выборке, 97,7% – в тестовой выборке (один из случаев, не сопровождавшихся развитием гематомы, был ошибочно классифицирован как осложнение) и 100% - в контрольной выборке, в которой, однако, не были правильно классифицированы 2 случая геморрагического осложнения. Наиболее вероятной причиной для подобного различия предсказательной ценности модели в отношении разных исходов можно считать относительно небольшое число наблюдений, использованных для построения ИНС.

Таким образом, доказана принципиальная осуществимость создания прогностической модели на основе искусственной нейронной сети как инструмента прогнозирования геморрагических осложнений у пациентов, принимающих дабигатран, на основании доступных в обычной практике коагулологических параметров, что может иметь значение не только к практике инвазивных аритмологических вмешательств, но и в хирургии в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дизайном настоящего исследования предполагалось включение пациентов среднего и высокого риска тромбоэмболических осложнений (5 [4; 6] баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc в объединённой группе варфарина и 4 [4; 6] балла в объединённой группе дабигатрана), для которых, как известно, временное прекращение приёма антикоагулянта может быть сопряжено с повышением риска тромбоэмболических событий, а продолженная антикоагуляция подвергает риску интра- и послеоперационных кровотечений [39].

В результате проведённого исследования, включавшего пациентов с фибрилляцией предсердий, которым выполнялись операции имплантации и ре-имплантации ЭКС, было выявлено, что постоянная антикоагулянтная терапия в различных режимах периоперационной тромбоэмболической профилактики сопровождается увеличением суммарной частоты геморрагических осложнений, при этом их распространённость в зависимости от выбранного подхода достигает 5-8%. Так, количество осложнений, связанных с гипокоагуляцией у пациентов получающих варфарин, составляет 5,4% при тактике продолженного приёма, а при применении «гепаринового бриджинга» возрастает до 8,3%; имплантация ЭКС на фоне приёма дабигатрана в 1,9% случаев сопровождается геморрагическими осложнениями при отмене антикоагулянта за 24 часа до вмешательства и в 4,9% при отмене за 12 часов. При этом, аналогичные осложнения имплантаций ЭКС у пациентов, не получающих постоянной антикоагулянтной терапии, наблюдались нами в 1,6% (суммарная группа сравнения).

Гематомы различной степени тяжести, в зависимости от их объема и необходимости хирургической ревизии, являлись наиболее частым видом наблюдаемых в настоящем исследовании осложнений, связанных с хронической гипокоагуляцией. Из прочих осложнений, развился случай гемоперикарда в подгруппе с отменой дабигатрана за 12 часов до вмешательства, произошедший спустя более чем 30 суток с момента оперативного вмешательства (см. раздел «Клинические случаи»). Перфорация произошла предсердным электродом с активной фиксацией и не потребовала какой-либо активной хирургической тактики, что согласуется с данными, указанными в литературе [77, 130]. Среди пациентов, включенных в настоящее исследование, не наблюдалось каких-либо инфекционных осложнений, включая те случаи, которые потребовали того или иного оперативного пособия (ревизия, пункция гематомы) по поводу развившегося геморрагического осложнения. Отсутствие инфекционных осложнений после оперативных вмешательств, возможно, обусловлено применяемым в клинике подходом рутинного использования антибиотиков в периоперационном периоде при неосложнённых вмешательствах и использования комбинированной антибиотикотерапии в случаях развития геморрагических осложнений.

Таким образом, настоящим исследованием подтверждено клинически и статистически значимое увеличение частоты геморрагических осложнений у пациентов после имплантации ЭКС на фоне постоянной антикоагулянтной терапии, при чём данный эффект более выражен при использовании варфарина, чем дабигатрана.

При сравнении в рамках настоящей работы частоты геморрагических осложнений, наблюдавшихся на фоне «гепаринового бриджинга», с частотой аналогичных осложнений у пациентов, которым имплантация ЭКС выполнялась на фоне продолженного приёма варфарина, с использованием методов френквентистской статистики и методом доверительных интервалов не была подтверждена статистическая значимость различий: 9 случаев против 6 случаев, $\Delta = 0,03$, 95%-CI [-0,047; 0,109], для z-критерия $p = 0,38$. Тем не менее, представляется возможным рассматривать выявленную разницу частот как клинически значимую, принимая во внимание величину относительного риска, полученную на основании указанных данных: RR= 1,6 (95%-CI [0,57; 4,2]) и NNH= 33,6 (95%-CI [-10,4; 27,0]), что может быть расценено как потенциальная частота развития осложнений от отсутствия до каждого 27-го случая. Непротиворечивость данного предположения была подтверждена с использованием байесовского анализа таблицы сопряжённости, содержащей частоты гематом в ретроспективной и проспективной подгруппах варфарина. При этом тестирование гипотезы об априорном преобладании частоты осложнений в ретроспективной группе варфарина («бриджинг») дало величину байесовского фактора BF_{0+} , равную 5,05, что соответствует лишь 1 шансу против 5 наблюдения фактически полученных частот осложнений в случае меньшей частоты осложнений в ретроспективной группе. Иными словами, вероятность наблюдения реально полученных данных в 5 раз более высока при истинности предположения о большей частоте геморрагических осложнений на фоне применения «бриджинговой» терапии. Аналогичным образом, при сравнении суммарной частоты геморрагических осложнений в ретроспективной подгруппе варфарина и объединённой группы (по отношению к варфариновым подгруппам) сравнения была получена величина байесовского фактора $BF_{10} = 12,8$ ($BF_{01} = 0,078$), что соответствует силе доказательств, определяемой как «выраженная».

Таким образом, результаты настоящей работы свидетельствуют о том, что у пациентов, которым операция имплантации ЭКС выполняется на фоне постоянной терапии варфарином, предпочтительно избегать тактики временного переключения на гепарин, а в случаях крайне высокого риска тромбэмболических осложнений и необходимости применения «гепаринового моста», уделять повышенное внимание контролю интраоперационного гемостаза.

При сопоставлении частоты повторных вмешательств у пациентов со сформировавшимися гематомами, было выявлено, что из пяти случаев ревизии в

проспективной группе варфарина (83% от общего количества гематом в подгруппе), в одном случае потребовалась открытая ревизия, которой был подвергнут пациент с гематомой III ст. (клинически значимая гематома по F. De Sensi), а в 4 случаях из пяти выполнялась пункция гематомы ложа ЭКС – пациенты с ранними и отсроченными гематомами II ст. Инфекционные осложнения после дренирующих вмешательств зафиксированы не были, выполнение дренирования не повлияло на длительность пребывания данных пациентов в стационаре, а также не потребовалось прерывания антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде.

Сопоставимая частота повторных хирургических пособий (6 процедур (67%) из 9 сформировавшихся гематом в подгруппе) наблюдалась нами в ретроспективной подгруппе варфарина. Величина байесовского фактора при сравнении указанных частот составила $BF_{10} = 0,62$, что соответствует слабому уровню доказательств в поддержку альтернативной гипотезы в отношении обсуждаемого признака (т.е. наиболее вероятным является отсутствие различий групп по частоте инвазивных вмешательств при гематомах). Однако более низкая суммарная частота геморрагических осложнений в проспективной группе позволяет высказаться в пользу преимущественного практического применения тактики с продолженным приёмом АВК в сравнении с «гепариновым бриджингом».

Таким образом, можно сделать вывод, что выполнение процедуры имплантации ИУ на фоне продолженного приёма варфарина имеет ряд преимуществ перед тактикой с временным переключением антикоагуляции на гепарин. Во-первых, при данном подходе исключаются возможные колебания уровня МНО, которые достаточно часто возникают и могут быть длительными после отмены АВК и последующего возобновления его приёма [93]. Во-вторых, повторное назначение варфарина в послеоперационном периоде может спровоцировать протромботическое состояние, вследствие угнетения синтеза протеинов С и S [93, 95, 170]. В-третьих, отсутствует риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, потенциально возможной при «гепариновом бриджинге» [23]. Наконец, тактика продолженной антикоагуляции варфарином имеет дополнительные преимущества в виде снижения затрат на лабораторную диагностику, а также предполагает меньшие сроки госпитализации в сравнении с тактикой переключения на гепарин [23]. Данное положение нашло подтверждение в настоящей работе; были получены статистически значимые данные о превышении максимальной длительности госпитализации в ретроспективной подгруппе варфарина в сравнении с проспективной группой (168 [145; 172] против 147 [122,5; 192] часов), при этом отмечено, что различие может быть трактовано также как клинически и фармакоэкономически значимое, поскольку разница медиан указанных групп превышает 20 часов.

Таким образом, в настоящем исследовании было доказано, что периоперационная тактика с продолженным приёмом варфарина при операциях имплантации ЭКС имеет преимущество перед тактикой «гепаринового моста» вследствие меньших частот геморрагических осложнений; дополнительным преимуществом является фармакоэкономический аспект.

Частью настоящей работы был раздел, посвящённый анализу данных пациентов, получавших дабигатран с различной длительностью периоперационной отмены. В него были включены 212 случаев (104 пациента за 24 часа и 108 пациентов за 12 часов до операции). Частота геморрагических осложнений в настоящем исследовании составила: в Подгруппе I дабигатрана (пропуск двух доз препарата) – 2 0,019 (95%-CI [0,0053; 0,067]), а в Подгруппе II (пропуск одной дозы препарата) – 0,046 (95%-CI [0,02; 0,104]), $\Delta = 0,027$, 95%-CI [-0,036; 0,09]; величина относительного риска развития осложнения составила RR= 2,4 (95%-CI [0,48; 12,1]), показатель NNH= 37. Полученные результаты (большая частота осложнений в группе с меньшей длительностью перерыва антикоагуляции) сопоставимы с данными исследований Jennings и Rowley [97, 145] по группам с аналогичной длительностью отмены дабигатрана.

Однако абсолютная частота геморрагических событий в подгруппах дабигатрана, полученных в настоящем исследовании, позволила выполнить их сравнение методами байесовской статистики, исходя из априорного предположения о большей частоте геморрагических осложнений в Подгруппе II (в связи с меньшей длительностью отмены дабигатрана, что согласуется с данными исследований [97, 145]). При этом, была получена величина байесовского фактора $BF_0 = 5,5$, что соответствует «умеренной», или «наличествующей» силе доказательств в пользу альтернативной гипотезы, т.е. на основании полученных в настоящей работе данных может быть сделан вывод о примерно шестикратно более высокой вероятности получения фактически наблюдавшихся результатов при справедливости нулевой гипотезы о большей частоте осложнений при отмене дабигатрана на срок 12 часов. Из этого следует, что несмотря на относительно небольшую абсолютную частоту осложнений при разной длительности отмены антикоагулянта, тактика с более длительной отменой может быть более предпочтительной при отсутствии доступного локального гемостатика и отсутствии большого опыта хирурга, выполняющего имплантацию устройства.

Таким образом, одним из результатов настоящего исследования в отношении имплантаций ЭКС пациентам, получающим терапию дабигатраном, является положение об относительно малых абсолютных частотах геморрагических осложнений в данной группе пациентов. Анализ проведённой работы достоверно подтверждает, что при имплантации ЭКС на фоне терапии дабигатраном, преимущество имеет тактика с отменой антикоагулянта за 24 до

вмешательства, вследствие меньшей частоты геморрагических осложнений и большей простоты реализации периоперационного антикоагулянтного протокола.

В рамках настоящего исследования была создана регрессионная модель, включающая как пациентов получавших антикоагулянтную терапию, так и пациентов контрольных групп, которая подтвердила значимость терапии варфарином ($p=0,003$) и дабигатраном ($p=0,002$) как предикторов возможного геморрагического осложнения. Дополнительное построение мультивариантной регрессионной модели для пациентов, получающих антикоагулянтную терапию (как варфарин, так и дабигатран без разделения по тактике коррекции) были выявлены следующие статистически значимые предикторы развития гематом: формирование субпекторального ложа ЭКС ($p=0,021$) и время оперативного вмешательства ($p=0,006$), женский пол ($p=0,041$), приём пациентом ацетилсалициловой кислоты ($p=0,028$), количество имплантируемых электродов ($p=0,016$ для замены ЭКС без электрода; $p=0,389$ для имплантации одного электрода и $p=0,004$ для имплантации двух электродов).

Отдельно необходимо отметить выявленную в настоящем исследовании роль фиксации устройства в ложе как независимого предиктора развития гематомы ($p=0,003$). В доступных литературных данных не выявлено указаний на рассмотрение подобного фактора как имеющего значение для формирования гематомы ложа ИУ. Отказ от фиксации ИУ может быть расценен как отклонение от общепринятого протокола вмешательства [138], однако может быть оправданным решением оперирующего специалиста для снижения травматизации тканей и вероятности последующих геморрагических осложнений у пациентов, получающих антикоагулянты. При дальнейшем наблюдении не было зафиксировано каких-либо событий, связанных с отказом от фиксации ЭКС (миграции устройства, синдрома «вертуна»).

Таким образом, принимая во внимание полученные в настоящей работе результаты, при имплантации ЭКС пациентам, получающим антикоагулянтную терапию, с целью предотвращения возможных геморрагических осложнений целесообразно соблюдать ряд условий при осуществлении хирургических подходов. При формировании ложа ЭКС отдавать предпочтение его выполнению в подкожно-жировой клетчатке; уделять особое внимание интраоперационному гемостазу при операциях с использованием 2-х и более эндокардиальных электродов, при заменах кардиостимуляторов и up-grade ЭКС-систем; у пациентов имеющих сочетание нескольких факторов риска (женский пол, длительность вмешательства, сопутствующий приём АСК) предпочтителен отказ от фиксации устройства в ложе.

Согласно литературным данным наличие антител к фактору VIII у здоровых лиц с нормальной концентрацией ф-VIII в плазме может достигать 17% [24], у пациентов с

гематологическими заболеваниями – 44% [165]. В рамках настоящего исследования были изучены активность фактора VIII и наличие антител к нему в подгруппах пациентов, получающих дабигатран и в соответствующих контрольных группах. При этом не было выявлено клинически значимых различий в уровне ф-VIII у пациентов, получающих дабигатран и пациентов контрольных групп (все значения находились в пределах референтного диапазона использованного метода), а частота носительства антител к фактору VIII составила 8 случаев (7,7%) в Подгруппе I и 9 (8,3%) случаев в Подгруппе II ($p=0,86$), что также не имело статистически значимого различия с частотой в контрольных группах.

Среди пациентов, получавших дабигатран, носители антител к фактору VIII имели статистически значимо более низкий уровень активности данного фактора свёртывания в сравнении с лицами, у которых антитела к фактору VIII не были выявлены: для антителоносителей активность ф-VIII составила 71 [69; 85]% против 109 [85; 124]% у пациентов, не имевших антител, $p<0,0001$ для критерия Манна-Уитни. В то же время, в объединённой группе сравнения подобного различия выявлено не было.

У пациентов, получающих дабигатран и имеющих антитела к фактору VIII, уровень АЧТВ был статистически значимо выше, чем у пациентов, получающих дабигатран, но не имеющих данных антител: 49,4 [39,6; 52,2] с против 37,9 [30,8; 48,7] с, $p=0,005$ для критерия Манна-Уитни. В объединённой группе сравнения подобного различия выявлено не было.

Таким образом, справедливым представляется утверждение, что для носителей антител к VIII фактору свёртывания, терапия дабигатраном сопровождается дополнительным эффектом по удлинению АЧТВ, опосредованным антителоносительством. Нельзя исключить, что полученные в рамках настоящего исследования данные об увеличении вероятности геморрагического осложнения при меньшем сроке отмены дабигатрана могут быть частично обусловлены особенностями гемостаза, связанными с фактором VIII и его ингибитором, на фоне приёма дабигатрана.

Результаты настоящего исследования позволили выбрать наиболее безопасную хирургическую тактику при имплантациях ЭКС у пациентов, получающих антикоагулянты. Выявлены хирургические модифицируемые факторы риска образования гематом у пациентов, подвергающихся имплантации ЭКС на фоне антикоагулянтной терапии. Методология, на основе которой выполнена настоящая работа, может быть использована для определения оптимальных подходов к антикоагуляции при других малых хирургических вмешательствах, в частности при выполнении катетерных крио- и радиочастотных аблаций, а также применима при поиске наиболее рациональной тактики периоперационной антикоагулянтной терапии различными новыми антикоагулянтами, имеющимися в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Имплантации ЭКС у пациентов, получающих плановую антикоагулянтную терапию, сопровождаются увеличением суммарной частоты геморрагических осложнений, причём данный эффект более выражен на фоне приёма варфарина (при схеме «bridging», – 0,084; 95%CI [0,045; 0,15], в непрерывном режиме, – 0,054; 95%CI [0,025; 0,11]), чем при использовании дабигатрана (при отмене за 24 часа – 0,019 (95%-CI [0,0053; 0,067], при отмене за 12 часов – 0,046 (95%-CI [0,02; 0,104]), в сравнении с объединённым контролем (0,018 (95%-CI [0,0071; 0,046]));
2. Геморрагические осложнения после имплантаций ЭКС у пациентов, которым в качестве периоперационной антикоагулянтной терапии применяется тактика временного переключения с варфарина на гепарин, возникают чаще, чем у пациентов с продолженным приёмом варфарина (RR= 1,6 (95%-CI [0,57; 4,2]), BF_{0+} = 5,05; NNH= 33,6);
3. Частота геморрагических осложнений у пациентов, получающих в качестве плановой антикоагулянтной терапии дабигатрана этексилат, выше при отмене препарата за 12 часов до имплантации ЭКС, чем при отмене препарата за 24 часа до вмешательства (RR= 2,4 (95%-CI [0,48; 12,1], BF_{0-} = 5,5; NNH= 37);
4. Значимыми независимыми предикторами риска геморрагических осложнений, вне зависимости от вида и режима периоперационной антикоагулянтной терапии, являются: пол пациента, длительность операции, формирование ложа ЭКС субпекторально, количество имплантируемых электродов и приём ацетилсалициловой кислоты; не была подтверждена значимость пожилого возраста (старше 75 лет) и нарушения функции почек в увеличении частоты геморрагических осложнений на фоне терапии дабигатраном;
5. Выявлена достигающая 8% частота носительства специфических антител к VIII фактору свёртывания у пациентов, которые получали дабигатран; наличие данных антител достоверно снижает активность ф-VIII (71 [69; 85]% против 109 [85; 124]% у пациентов, не имевших антител, $p < 0,0001$) и удлиняет АЧТВ (49,4 [39,6; 52,2] с при наличии антител к ф-VIII против 37,9 [30,8; 48,7] с при их отсутствии, $p = 0,005$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для пациентов, получающих в качестве постоянной антикоагулянтной терапии варфарин, оптимальной периоперационной тактикой при имплантации электрокардиостимуляторов, сопровождающейся наименьшим количеством геморрагических осложнений, следует считать продолжение приёма варфарина без переключения на гепарин.
2. Для пациентов, получающих в качестве постоянной антикоагулянтной терапии дабигатран, с целью снижения вероятности геморрагических осложнений при имплантации электрокардиостимуляторов предпочтительнее использовать тактику с отменой дабигатрана за 24 часа до оперативного вмешательства.
3. Включение в план предоперационного обследования факторов IX, VIII и антител к фактору VIII у пациентов, получающих дабигатран, не даёт преимуществ при прогнозировании геморрагических осложнений в сравнении с моделью, включающей особенности хирургической тактики.
4. Для пациентов, получающих антикоагулянтную терапию (как варфарин, так и дабигатран) и имеющих несколько дополнительных факторов риска развития геморрагических осложнений (женский пол, приём ацетилсалициловой кислоты, формирование субпекторального ложа электрокардиостимулятора, длительное время оперативного вмешательства), целесообразно рассматривать отказ от фиксации устройства в ложе.
5. Возможно прогнозирование риска послеоперационной гематомы ложа ЭКС у пациентов, получающих постоянную терапию дабигатраном, с использованием модели на основе искусственной нейронной сети, использующей параметры рутинной коагулограммы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бокерия Л.А. Сердечная ресинхронизирующая терапия. Формирование показаний и современные подходы к повышению эффективности метода / Л. А. Бокерия, Н. М. Неминуций, А. С. Постол // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 102–116.
2. Бокерия Л.А. Состояние электрокардиостимуляции в России в 2011 г. / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревшвили, И. А. Дубровский // Вестник аритмологии – 2013. – № 73. – С. 75–79.
3. Бокерия Л.А. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий / Л. А. Бокерия, А. Г. Филатов, Э. Г. Тарашвили // Анналы аритмологии – 2011. – Т. 8, № 3. – С. 26–30.
4. Герасимов А.Н. Медицинская статистика / А. Н. Герасимов – М.: Медицинское информационное агенство, 2007.– 488 с.
5. Иванов Л.Н. Хирургическая и эндоваскулярная профилактика тромбоэмболии легочных артерий при флотирующем флеботромбозе / Л. Н. Иванов, А. П. Медведев, С. В. Немирова // Медицинский Альманах – 2017. – Т. 3, № 48. – С. 77–81.
6. Караськов А.М. Имплантация электрокардиостимулятора: медицинская технология / А. М. Караськов, Е. А. Покушалов, А. Н. Туров – Новосибирск: Издательство ФГУ «ННИИПК Росмедтехнологий», 2008.– 27 с.
7. Кузнецов А.Б. Роль стандартов при лечении больного в критическом состоянии / А. Б. Кузнецов, А. С. Мухин, Г. А. Бояринов // Медиаль – 2018. – Т. 1, № 21. – С. 61–64.
8. Кулаичев А.П. Методы и средства комплексного анализа данных / А. П. Кулаичев – Вып. 4. –М.: ФОРУМ - Инфра-М, 2006.– 512 с.
9. Максимов А.Л. Применение высоких доз транексамовой кислоты в кардиохирургии / А. Л. Максимов, С. А. Мамаева, В. В. Пичугин [и др.] // Медицинский Альманах – 2015. – Т. 3, № 38. – С. 138–143.
10. Маринин В.А. Оптимизация и оценка результатов постоянной электрокардиостимуляции у больных с нарушениями предсердно-желудочкового и внутрижелудочкового проведения: дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.26 / Маринин Валерий Алексеевич. – Санкт-Петербург, 2013.– 256 с.
11. Медведев А.П. Открытая эмболэктомия в лечении массивной тромбоэмболии легочных артерий / А. П. Медведев, С. В. Немирова, В. В. Пичугин // Медицинский Альманах – 2013. – Т. 4, № 28. – С. 57–60.
12. Медведев А.П. Комплексный подход к лечению электрод-индуцированного инфекционного эндокардита с деструктивными изменениями трикуспидального клапана /

- А. П. Медведев, М. В. Рязанов, О. И. Демарин [и др.] // Медицинский Альманах – 2016. – Т. 4, № 44. – С. 83–86.
13. Медведев А.П. Острая посттромбоэмболическая легочная гипертензия: дифференцированный подход к комплексному лечению / А. П. Медведев, Ю. А. Соболев, С. А. Журко [и др.] // Медицинский Альманах – 2017. – Т. 3, № 48. – С. 47–51.
 14. Минаев В.В. Имплантация электрокардиостимулирующих систем на фоне приема антикоагулянтной терапии у больных с различными формами фибрилляции предсердий / В. В. Минаев // Медицинский Альманах – 2017. – Т. 3, № 48. – С. 111–114.
 15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Вып. 2. – М.: Медиа Сфера, 2003.– 305 с.
 16. Ревшвили А.Ш. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / А. Ш. Ревшвили, Е. В. Шляхто, С. В. Попов [и др.]. – Вып. 4. – М., 2017.– 701 с.
 17. Рязанов М.В. Хирургическое лечение фибрилляции предсердий и профилактика её рецидива при операциях коронарного шунтирования / М. В. Рязанов, Ф. С. Ходжаев, О. И. Демарин [и др.] // Медицинский Альманах – 2016. – Т. 4, № 44. – С. 62–64.
 18. Шубик Ю.В. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий / Ю. В. Шубик // Вестник аритмологии – 2014. – Т. 75. – С. 50–75.
 19. Шубик Ю.В. Особенности профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий в россии / Ю. В. Шубик // Вестник аритмологии – 2017. – Т. 87. – С. 5–6.
 20. Adcock D.M. The effect of Dabigatran on select specialty coagulation assays / D. M. Adcock, R. Gosselin, S. Kitchen [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2013. – № 1(139). – P. 102–109.
 21. Aggarwal R.K. Early complications of permanent pacemaker implantation: No difference between dual and single chamber systems / R. K. Aggarwal, D. T. Connelly, S. G. Ray, J. Ball, R. G. Charles // Heart – 1995. – № 6(73). – P. 571–575.
 22. Ahmed I. Continuing warfarin therapy is superior to interrupting warfarin with or without bridging anticoagulation therapy in patients undergoing pacemaker and defibrillator implantation / I. Ahmed, E. Gertner, W. B. Nelson [et al.] // Hear. Rhythm – 2010. – № 6(7). – P. 745–749.
 23. Airaksinen K.E.J. Safety of pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator implantation during uninterrupted warfarin treatment - The FinPAC study / K. E. J. Airaksinen, P. Korkeila, J. Lund [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2013. – № 4(168). – P. 3679–3682.
 24. Algiman M. Natural antibodies to factor VIII (anti-hemophilic factor) in healthy individuals. /

- M. Algiman, G. Dietrich, U. E. Nydegger [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 1992. – № 9(89). – P. 3795–3799.
25. Angiolillo D.J. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. / D. J. Angiolillo, M. S. Firstenberg, M. J. Price [et al.] // *Jama* – 2012. – №3(307). – P. 265–274.
 26. Ansell J. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / J. Ansell, J. Hirsh, E. Hylek [et al.] // *Chest* – 2008. – № 6 suppl (133). – P. 160S–198S.
 27. Antovic J.P. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma / J. P. Antovic, M. Skeppholm, J. Eintrei [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2013. – № 11(69). – P. 1875–1881.
 28. Arribas F. The EHRA white book // *Europace*. – 2012. – № 3 suppl (14). – 530 p.
 29. Avecilla S.T. Plasma-diluted thrombin time to measure dabigatran concentrations during dabigatran etexilate therapy / S. T. Avecilla, C. Ferrell, W. L. Chandler [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2012. – № 4(137). – P. 572–574.
 30. Baglin T. Clinical use of new oral anticoagulant drugs: Dabigatran and rivaroxaban // *Br. J. Haematol.* – 2013. – № 2(163). – P. 160–167.
 31. Baglin T. Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: Guidance from the British committee for standards in haematology / T. Baglin, D. Keeling, S. Kitchen // *Br. J. Haematol.* – 2012. – № 4(159). – P. 427–429.
 32. Bardy G.H. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure / G. H. Bardy, K. L. Lee, D. B. Mark [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – № 3(352). – P. 225–237.
 33. Barnes G.D. National trends in ambulatory oral anticoagulant use / G. D. Barnes, E. Lucas, G. C. Alexander [et al.] // *Am. J. Med.* – 2015. – № 12(128). – P. 1300–1305e5.
 34. Baron T.H. Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures / T. H. Baron, P. S. Kamath, R. D. McBane // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – № 22(368). – P. 2113–2124.
 35. Bernard M.L. Meta-analysis of bleeding complications associated with cardiac rhythm device implantation / M. L. Bernard, M. Shotwell, P. J. Nietert [et al.] // *Circ. Electrophysiol.* – 2012. – № 3(5). – P. 468–474.
 36. Birnie D.H. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2) / D. H. Birnie, J. S. Healey, G. A. Wells [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. — № 44(39). – P. 3973–

- 3979.
37. Birnie D.H. Pacemaker or Defibrillator Surgery without Interruption of Anticoagulation / D. H. Birnie, J. S. Healey, G. A. Wells [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – № 22(368). – P. 2084–2093.
 38. Bogale N. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: Comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – № 9(13). – P. 974–983.
 39. Bombuy E. Elective inguinal hernioplasty in patients on chronic anticoagulation therapy. Management and outcome / E. Bombuy, E. Mans, A. Hugué [et al.] // *Cir. Esp.* – 2009. – № 1(86). – P. 38–42.
 40. Bongioni M.G. [Iatrogenic risk of permanent pacemaker and defibrillator implantation] / M. G. Bongioni, A. Di Cori, E. Soldati [et al.] // *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. – 2009. – № 6(10). – P. 395–406.
 41. Bongioni M.G. Transvenous removal of pacing and implantable cardiac defibrillating leads using single sheath mechanical dilatation and multiple venous approaches: High success rate and safety in more than 2000 leads / M. G. Bongioni, E. Soldati, G. Zucchelli [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – № 23. – P. 2886–2893.
 42. Cano O. Evaluation of a new standardized protocol for the perioperative management of chronically anticoagulated patients receiving implantable cardiac arrhythmia devices / O. Cano, B. Muñoz, D. Tejada [et al.] // *Hear. Rhythm* – 2012. – № 3(9). – P.361–367.
 43. Cano O. Morbidity associated with three different antiplatelet regimens in patients undergoing implantation of cardiac rhythm management devices / O. Cano, J. Osca, M. J. Sancho-Tello [et al.] // *Europace* – 2011. – № 3(13). – P. 395–401.
 44. Carlson M.D. Lead perforation: Incidence in registries // *PACE - Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2008. – № 1(31). – P. 13–15.
 45. Chauhan A. Early complications after dual chamber versus single chamber pacemaker implantation / A. Chauhan, A. A. Grace, S. A. Newell [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol* – 1994. – № 11(17) Pt.2. – P. 2012–2015.
 46. Chen H.C. Thrombocytopenia, dual antiplatelet therapy, and heparin bridging strategy increase pocket hematoma complications in patients undergoing cardiac rhythm device implantation / H. C. Chen, Y. L. Chen, B. F. Guo [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2013. – № 9(29). – P. 1110–1117.
 47. Cheng A. Continuation of warfarin during pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator implantation: A randomized clinical trial / A. Cheng, S. Nazarian, J. A. Brinker [et al.] // *Hear. Rhythm* – 2011. – № 4(8). – P. 536–540.
 48. Connolly S.J. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. / S. J. Connolly, M. D. Ezekowitz, S. Yusuf [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – № 12(361). – P. 1139–51.

49. Connolly S.J. Newly Identified Events in the RE-LY Trial / S. J. Connolly, M. D. Ezekowitz, S. Yusuf [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – № 19(363). – P. 1875–1876.
50. Connolly S.J. Randomized Cluster Crossover Trials for Reliable, Efficient, Comparative Effectiveness Testing: Design of the Prevention of Arrhythmia Device Infection Trial (PADIT) / S. J. Connolly, F. Philippon, Y. Longtin [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2013. – № 6(29). – P. 652–658.
51. Cuker A. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – № 11(64). – P. 1128–1139.
52. Cushman M. Clinical Practice Guide on Anticoagulant Dosing and Management of Anticoagulant Associated Bleeding Complications in Adults / M. Cushman, W. Lim, N. A. Zakai // *Am. Coll. Chest Physicians.* – 2011. – 4 p.
53. Dager W.E. Dabigatran Effects on the International Normalized Ratio, Activated Partial Thromboplastin Time, Thrombin Time, and Fibrinogen: A Multicenter, In Vitro Study / W. E. Dager, R. C. Gosselin, S. Kitchen [et al.] // *Ann. Pharmacother.* – 2012. – № 12(46). – P. 1627–1636.
54. Daubert J.C. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: Implant and follow-up recommendations and management / J. C. Daubert, L. Saxon, P. B. Adamson [et al.] // *Europace* – 2012. – № 9(14). – P. 1236–1286.
55. Deharo J.C. Perioperative management of antithrombotic treatment during implantation or revision of cardiac implantable electronic devices: The European Snapshot Survey on Procedural Routines for Electronic Device Implantation (ESS-PREDI) // *Europace.* – 2016. – № 5(18). – P. 778–784.
56. Dewilde W.J.M. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial / W. J. M. Dewilde, T. Oirbans, F. W. A. Verheugt [et al.] // *Lancet* – 2013. – № 9872(381). – P. 1107–1115.
57. Douketis J. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / J. Douketis, A. Spyropoulos, F. Spencer [et al.] // *Chest* – 2012. — № 2(141) Suppl. – P. 326S–50S.
58. Douketis J.D. Contra: “Bridging anticoagulation is needed during warfarin interruption when patients require elective surgery” / J. D. Douketis // *Thromb. Haemost.* – 2012. – № 08(108). – P. 210–212.
59. Douketis J.D. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin / J. D. Douketis, J. A. Johnson, A. G. Turpie // *Arch. Intern. Med.* – 2004.

- № 12(164) – P. 1319.
60. Douxfils J. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays: Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate / J. Douxfils, F. Mullier, S. Robert [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2012. – № 5(107). – P. 985–997.
 61. Du L. Perioperative Anticoagulation Management in Patients on Chronic Oral Anticoagulant Therapy Undergoing Cardiac Devices Implantation: A Meta-Analysis / L. Du, Y. Zhang, W. Wang [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2014. – № 11(37). – P. 1573–1586.
 62. Eby C.S. Novel anticoagulants and laboratory testing // *Int. J. Lab. Hematol.* – 2013. – № 3(35). – P. 262–268.
 63. Eck J.W.M. Van Incidence and predictors of in-hospital events after first implantation of pacemakers / J. W. M. Van Eck, N. M. Van Hemel, P. Zuithof [et al.] // *Europace* – 2007. – № 10(9). – P. 884–889.
 64. Eisen G.M. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. / G. M. Eisen, T. H. Baron, J. A. Dominitz [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – № 7(55). – P. 775–779.
 65. Essebag V. Strategy of continued vs interrupted novel oral anticoagulant at time of device surgery in patients with moderate to high risk of arterial thromboembolic events: The BRUISE CONTROL-2 trial / V. Essebag, J. S. Healey, F. Ayala-Paredes [et al.] // *Am. Heart J.* – 2016. – T. 173 – P. 102–107.
 66. Ezekowitz M.D. Dabigatran With or Without Concomitant Aspirin Compared With Warfarin Alone in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation (PETRO Study) / M. D. Ezekowitz, P. A. Reilly, G. Nehmiz [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – № 9(100). – P. 1419–1426.
 67. Favaloro E.J. Laboratory testing for the new oral anticoagulants: A review of current practice // *Pathology.* – 2013. – № 4(45). – P. 435–437.
 68. Feng L. Oral anticoagulation continuation compared with heparin bridging therapy among high risk patients undergoing implantation of cardiac rhythm devices: A meta-analysis / L. Feng, Y. Li, J. Li [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2012. – № 6(108). – P. 1124–1131.
 69. Forleo G.B. Acute left hemothorax as a late complication of an active-fixation pacemaker lead / G. B. Forleo, J. Zeitani [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2013. – № 3(95). – P. 1081–1084.
 70. Friedland S. Colonoscopy with polypectomy in anticoagulated patients / S. Friedland, R. Soetikno // *Gastrointest. Endosc.* – 2006. – № 1(64). – P. 98–100.
 71. Gadisseur A.P.A. Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the short-acting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon / A. P. A. Gadisseur, F. J. M. Van Der Meer, H. J. Adriaansen [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2002. – № 4(117). – P. 940–946.
 72. Gadsbøll K. Increased use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Temporal

- trends from 2005 to 2015 in Denmark / K. Gadsbøll, L. Staerk, E. L. Fosbøl [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – № 12(38). – P. 899–906.
73. Ghanbari H. Cardiac resynchronization therapy device implantation in patients with therapeutic international normalized ratios. / H. Ghanbari, D. Feldman, M. Schmidt [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2010. – № 4(33). – P. 400–406.
74. Ghanbari H. Meta-analysis of safety and efficacy of uninterrupted warfarin compared to Heparin-based bridging therapy during implantation of cardiac rhythm devices / H. Ghanbari, W. Saint Phard, H. Al-Ameri [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – № 10(110). – P. 1482–1488.
75. Gillis A.M. HRS/ACCF expert consensus statement on pacemaker device and mode selection: Developed in partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the American College of Cardiology Foundation (ACCF) and in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons / A. M. Gillis, A. M. Russo, K. A. Ellenbogen [et al.] // *Hear. Rhythm* – 2012. – № 8(9). – P. 1344–1365.
76. Giugliano R.P. (ENGAGE-TIMI AF 48) Edoxaban vs Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. / R. P. Giugliano, C. T. Ruff, E. Braunwald [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – № 22(369). – P. 2093–2104.
77. Glikson M. Clinical Surveillance of an Active Fixation, Bipolar, Polyurethane Insulated Pacing Lead, Part I: The Atrial Lead / M. Glikson, L. K. Von Feldt, V. J. Suman [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1994. – № 8(17). – P. 1399–1404.
78. Go A.S. Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart Association // *Circulation.* – 2013. – № 1(127). – P. 143–152.
79. Goodman S.N. Toward evidence-based medical statistics. 2: The Bayes factor // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – № 12(130). – P. 1005–1013.
80. Gorenek B. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. / B. Gorenek, C. Blomström Lundqvist, J. Brugada Terradellas [et al.] // *Europace* – 2014. – № 11(16). – P. 1655–73.
81. Gosselin R.C. Measuring Dabigatran Concentrations Using a Chromogenic Ecarin Clotting Time Assay / R. C. Gosselin, D. M. Dwyre, W. E. Dager // *Ann. Pharmacother.* – 2013. – № 12(47). – P. 1635–1640.
82. Graham D.J. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation / D. J. Graham, M. E. Reichman, M. Wernecke [et al.] // *Circulation* – 2014. – № 2(131). – P. 157–164.
83. Granger C.B. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. / C. B. Granger, J. H. Alexander, J. J. V McMurray [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – № 11(365). – P. 981–992.
84. Gross P.L. New antithrombotic drugs // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2009. – № 2(86). – P. 139–

- 146.
85. Grubb B.P. An anatomic-based approach for the placement of implantable loop recorders / B. P. Grubb, M. Welch, K. Kanjwal [et al.] // *PACE - Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2010. – № 9(33). – P. 1149–1152.
 86. Hapgood G. The effect of dabigatran on the activated partial thromboplastin time and thrombin time as determined by the hemoclot thrombin inhibitor assay in patient plasma samples / G. Hapgood, J. Butler, E. Malan [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2013. – № 2(110). – 308–315c.
 87. Harenberg J. Determination of dabigatran in human plasma samples / J. Harenberg, C. Giese, S. Marx [et al.] // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2012. – № 38. – P. 16–22.
 88. Hawes E.M. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran: A cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels / E. M. Hawes, A. M. Deal, D. Funk-Adcock [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2013. – № 8(11). – P. 1493–1502.
 89. Healey J.S. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: Results from the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) randomized trial / J. S. Healey, J. Eikelboom, J. Douketis [et al.] // *Circulation* – 2012. – № 3(126). – P. 343–348.
 90. Heidbuchel H. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation / H. Heidbuchel, P. Verhamme, M. Alings [et al.] // *Europace* – 2013. – № 5(15). – P. 625–651.
 91. Helin T.A. Laboratory assessment of novel oral anticoagulants: Method suitability and variability between coagulation laboratories / T. A. Helin, A. Pakkanen, R. Lassila [et al.] // *Clin. Chem.* – 2013. – № 5(59). – P. 807–814.
 92. Hirschl D.A. Prevalence and characterization of asymptomatic pacemaker and ICD lead perforation on CT / D. A. Hirschl, V. R. Jain, H. Spindola-Franco [et al.] // *PACE - Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2007. – № 1(30). – P. 28–32.
 93. Hirsh J. Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety / J. Hirsh, T. E. Warkentin, S. G. Shaughnessy [et al.] // *Chest* – 2001. – № 1(119) Suppl. – P. 64S–94S.
 94. Huang R.S.P. Post-operative bleeding risk stratification in cardiac pulmonary bypass patients using artificial neural network. / R. S. P. Huang, E. Nedelcu, Y. Bai [et al.] // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2015. – № 2(45). – P. 181–186.
 95. Hull R.D. Heparin for 5 Days as Compared with 10 Days in the Initial Treatment of Proximal Venous Thrombosis / R. D. Hull, G. E. Raskob, D. Rosenbloom [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – № 18(322). – P. 1260–1264.
 96. Husted S. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel / S.

- Husted, R. De Caterina, F. Andreotti [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2014. – № 5(111). – P. 781–782.
97. Jennings J.M. Cardiovascular implantable electronic device implantation with uninterrupted dabigatran: comparison to uninterrupted warfarin / J. M. Jennings, R. Robichaux, H. T. McElderry [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2013. – № 10(24). – P. 1125–1129.
98. Jones S.D.F. Dabigatran: laboratory monitoring / S. D. F. Jones, N. S. Eaddy, G. T. C. Chan // *Pathology* – 2012. – № 6(44). – P. 578–580.
99. Kahwash R. Just because you can, does that mean you should? / R. Kahwash, E. G. Daoud // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2013. – № 10(24). – P. 1130–1131.
100. Kirchhof P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Europace.* – 2016. – № 11(18). – P. 1609–1678.
101. Kiviniemi M.S. Complications related to permanent pacemaker therapy / M. S. Kiviniemi, M. A. Pirnes, H. J. K. Eränen [et al.] // *PACE - Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1999. – № 5(22). – P. 711–720.
102. Klug D. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study / D. Klug, M. Balde, D. Pavin [et al.] // *Circulation* – 2007. – № 12(116). – P. 1349–1355.
103. Koh Y. Cardiac implantable electronic device hematomas: Risk factors and effect of prophylactic pressure bandaging / Y. Koh, N. E. Bingham, N. Law [et al.] // *Pace-Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2017. – № 7(40). – P. 857–867.
104. Komen J. Effects of policy interventions on the introduction of novel oral anticoagulants in Stockholm: an interrupted time series analysis / J. Komen, T. Forslund, P. Hjemdahl [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2017. – № 3(83). – P. 642–652.
105. Korantzopoulos P. Anticoagulation and antiplatelet therapy in implantation of electrophysiological devices // *Europace.* – 2011. – № 12(13). – P. 1669–1680.
106. Kosiuk J. Treatment with novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing cardiac rhythm device implantations. / J. Kosiuk, E. Koutalas, M. Doering [et al.] // *Europace* – 2014. – № 7(16). – P. 1028–32.
107. Kovacs M.J. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin / M. J. Kovacs, C. Kearon, M. Rodger [et al.] // *Circulation* – 2004. – № 12(110). – P. 1658–1663.
108. Kutinsky I.B. Risk of hematoma complications after device implant in the clopidogrel era / I. B. Kutinsky, R. Jarandilla, M. Jewett [et al.] // *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* – 2010. – № 4(3). – P. 312–318.
109. Lai C.H. Successful conservative management with positive end-expiratory pressure for

- massive haemothorax complicating pacemaker implantation / C. H. Lai, J. Y. Chen, H. yin Wu [et al.] // *Resuscitation* – 2007. – № 19(75). – P. 189–191.
110. Larson B.J.G. A feasibility study of continuing dose-reduced warfarin for invasive procedures in patients with high thromboembolic risk / B. J. G. Larson, M. S. Zumberg, C. S. Kitchens // *Chest* – 2005. – № 3(127). – P. 922–927.
111. Lekkerkerker J.C. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry / J. C. Lekkerkerker, C. Van Nieuwkoop, S. A. Trines [et al.] // *Heart* – 2009. – №9(95). – P. 715–720.
112. Li H.K. No increased bleeding events with continuation of oral anticoagulation therapy for patients undergoing cardiac device procedure / H. K. Li, F. C. Chen, R. F. Rea [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol* – 2011. – № 7(34). – P. 868–874.
113. Lindahl T.L. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays / T. L. Lindahl, F. Baghaei, I. F. Blixter [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2011. – № 2(105). – P. 371–378.
114. Lip G.Y.H. Periprocedural anticoagulation therapy for devices and atrial fibrillation ablation / G. Y. H. Lip, A. Proclemer, N. Dagues [et al.] // *Europace* – 2012. – № 5(14). – P. 741–744.
115. Lipscomb K.J. Subpectoral implantation of a cardioverter defibrillator under local anaesthesia / K. J. Lipscomb, N. J. Linker, A. P. Fitzpatrick // *Heart* – 1998. – № 3(79). – P. 253–255.
116. Loo S.Y. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care / S. Y. Loo, S. Dell’Aniello, L. Huiart [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2017. – № 9(83). – P. 2096–2106.
117. Mahapatra S. Incidence and predictors of cardiac perforation after permanent pacemaker placement / S. Mahapatra, K. A. Bybee, T. J. Bunch [et al.] // *Hear. Rhythm* – 2005. – № 9(2). – P. 907–911.
118. Marquie C. Post-operative use of heparin increases morbidity of pacemaker implantation / C. Marquie, G. De Geeter, D. Klug [et al.] // *Europace* – 2006. – № 4(8). – P. 283–287.
119. Masiero S. Wound haematoma following defibrillator implantation: Incidence and predictors in the Shockless Implant Evaluation (SIMPLE) trial / S. Masiero, S. J. Connolly, D. Birnie [et al.] // *Europace* – 2017. – № 6(19). – P. 1002–1006.
120. Members A.F. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy / A. F. Members, M. Brignole, A. Auricchio [et al.] // *Europace* – 2013. – № 8(15). – P. 1070–1118.
121. Michaud G.F. A randomized trial comparing heparin initiation 6 h or 24 h after pacemaker or defibrillator implantation / G. F. Michaud, F. Pelosi, M. D. Noble [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – № 7(35). – P. 1915–1918.
122. Møller M. Quality assessment of pacemaker implantations in Denmark / M. Møller, P. Arnsbo,

- M. Asklund [et al.] // *Europace* – 2002. – № 2(4). – P. 107–112.
123. Mond H.G. The 11th World Survey of Cardiac Pacing and Implantable Cardioverter-Defibrillators: Calendar Year 2009 / H. G. Mond, A. Proclemer // *PACE - Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2011. – № 8(34). – P. 1013–1027.
124. Moschovitis A. Percutaneous coronary interventions in Europe in 2006 / A. Moschovitis, S. Cook, B. Meier // *EuroIntervention* – 2010. – № 2(6). – P. 189–194.
125. Nascimento T. Managing novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation undergoing device surgery: Canadian survey. / T. Nascimento, D. H. Birnie, J. S. Healey [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2014. – № 2(30). – P. 231–236.
126. Niederhuber J.E. *Totally Implantable Venous Access Devices* / J. E. Niederhuber – Milano: Springer Milan, 2012, – 286 p.
127. Nielsen J.C. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome / J. C. Nielsen, P. E. B. Thomsen, S. Højberg [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – № 6(32). – P. 686–696.
128. Nieuwlaat R. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. / R. Nieuwlaat, M. H. Prins, J.-Y. Le Heuzey [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – № 9(29). – P. 1181–1189.
129. Nowak B. Do gender differences exist in pacemaker implantation? - Results of an obligatory external quality control program / B. Nowak, B. Misselwitz, A. Erdogan [et al.] // *Europace* – 2010. – № 2(12). – P. 210–215.
130. Pakarinen S. Short-term implantation-related complications of cardiac rhythm management device therapy: A retrospective single-centre 1-year survey / S. Pakarinen, L. Oikarinen, L. Toivonen // *Europace* – 2010. – № 1(12). – P. 103–108.
131. Palareti G. Warfarin withdrawal: pharmacokinetic- pharmacodynamic considerations. // *Clin Pharmacokinet.* – 1996. – № 4(30). – P. 300–313.
132. Palmisano P. Rate, causes, and impact on patient outcome of implantable device complications requiring surgical revision: Large population survey from two centres in Italy / P. Palmisano, M. Accogli, M. Zaccaria [et al.] // *Europace* – 2013. – № 4(15). – P. 531–540.
133. Parsonnet V. Nonthoracotomy ICD Implantation: Lessons to be Learned From Permanent Pacemaker Implantation / V. Parsonnet, A. D. Bernstein, D. Neglia // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1995. – № 9(18). – P. 1597–1600.
134. Patel M. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. Patel, K. Mahaffey, J. Garg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – № 10(365). – P. 883–891.
135. Pengo V. Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: An inception cohort management study

- / V. Pengo, U. Cucchini, G. Denas [et al.] // *Circulation* – 2009. – № 22(119). – P. 2920–2927.
136. Poole J.E. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: Results from the REPLACE registry / J. E. Poole, M. J. Gleva, T. Mela [et al.] // *Circulation* – 2010. – № 16(122). – P. 1553–1561.
137. Raatikainen M.J.P. A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association / M. J. P. Raatikainen, D. O. Arnar, B. Merkely [et al.] // *Europace* – 2017. – T. 19 (suppl. 2). – P. ii1-ii90.
138. Rajappan K. Permanent pacemaker implantation technique: part II / K. Rajappan // *Heart* – 2008. – № 4(95). – P. 334–342.
139. Rajappan K. Permanent pacemaker implantation technique: Part I / K. Rajappan // *Heart* – 2009. – № 3(95). – P. 259–264.
140. Reilly P.A. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients / P. A. Reilly, T. Lehr, S. Haertter [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – № 4(63). – P. 321–328.
141. Reynolds M.R. The Frequency and Incremental Cost of Major Complications Among Medicare Beneficiaries Receiving Implantable Cardioverter-Defibrillators / M. R. Reynolds, D. J. Cohen, A. D. Kugelmass [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – № 12(47). – P. 2493–2497.
142. Robinson M. Postoperative low-molecular-weight heparin bridging is associated with an increase in wound hematoma following surgery for pacemakers and implantable defibrillators / M. Robinson, J. S. Healey, J. Eikelboom [et al.] // *PACE - Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2009. – № 3(32). – P. 378–382.
143. Rodés-Cabau J. Antithrombotic treatment in transcatheter aortic valve implantation: Insights for cerebrovascular and bleeding events / J. Rodés-Cabau, H. L. Dauerman, M. G. Cohen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – № 25(62). – P. 2349–2359.
144. Rossini R. [Coronary stenting and surgery: perioperative management of antiplatelet therapy in patients undergoing surgery after coronary stent implantation] / R. Rossini, E. Bramucci, B. Castiglioni [et al.] // *G. Ital. Cardiol.* – 2012. – № 7–8(13). – P. 528–551.
145. Rowley C.P. Safety of continuous anticoagulation with dabigatran during implantation of cardiac rhythm devices / C. P. Rowley, M. L. Bernard, W. W. Brabham [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – № 8(111). – P. 1165–1168.
146. Ryn J. Van Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran / J. Van Ryn, L. Baruch, A. Clemens // *Am. J. Med.* – 2012. – № 4(125). – P. 417–420.
147. Ryn J. Van Dabigatran etexilate - A novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity // *Thromb. Haemost.* –

2010. – № 6(103). – P. 1116–1127.
148. Sant’Anna R.T. Meta-analysis of continuous oral anticoagulants versus heparin bridging in patients undergoing CIED surgery: Reappraisal after the BRUISE study / R. T. Sant’Anna, T. L. Leiria, T. Nascimento [et al.] // *PACE - Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2015. – № 4(38). – P. 417–423.
149. Savonitto S. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: A phase II study of “bridging” antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel / S. Savonitto, M. D’Urbano, M. Caracciolo [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2010. – № 3(104). – P. 285–291.
150. Schulman S. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients / S. Schulman, S. U. Anger, D. Bergqvist [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – № 1(8). – P. 202–204.
151. Sensi F. De Pocket Hematoma: A Call for Definition // *PACE - Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2015. – № 8(38). – P. 909–913.
152. Shima M. Characterization of factor VIII inhibitors. / M. Shima // *Int. J. Hematol.* – 2006. – № 2(83). – P. 109–118.
153. Siegal D. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: Systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates // *Circulation.* – 2012. – № 126(13). – P. 1630–1639.
154. Skanes A.C. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control / A. C. Skanes, J. S. Healey, J. A. Cairns [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2012. – № 28(2). – P. 125–136c.
155. Spyropoulos A.C. Pro: “Bridging anticoagulation is needed during warfarin interruption in patients who require elective surgery” / A. C. Spyropoulos // *Thromb. Haemost.* – 2012. – № 108(2). – P. 213–216.
156. Stangier J. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran / J. Stangier, M. Feuring // *Blood Coagul. Fibrinolysis* – 2012. – № 23(2). – P. 138–143.
157. Steib A. Can oral vitamin K before elective surgery substitute for preoperative heparin bridging in patients on vitamin K antagonists? / A. Steib, J. Barre, M. Mertes [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – № 3(8). – P. 499–503.
158. Sticherling C. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: A European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society // *Europace.* – 2015. – № 17(8). – P. 1197–1214.

159. Tischenko A. Implantation of cardiac rhythm devices without interruption of oral anticoagulation compared with perioperative bridging with low-molecular weight heparin / A. Tischenko, L. J. Gula, R. Yee [et al.] // *Am. Heart J.* – 2009. – № 2(158). – P. 252–256.
160. Tolosana J.M. Preparation for pacemaker or implantable cardiac defibrillator implants in patients with high risk of thrombo-embolic events: Oral anticoagulation or bridging with intravenous heparin? A prospective randomized trial / J. M. Tolosana, P. Berne, L. Mont [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – № 15(30). – P. 1880–1884.
161. Tompkins C. Dual Antiplatelet Therapy and Heparin “Bridging” Significantly Increase the Risk of Bleeding Complications After Pacemaker or Implantable Cardioverter-Defibrillator Device Implantation / C. Tompkins, A. Cheng, D. Dalal [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – № 21(55). – P. 2376–2382.
162. Tracy C.M. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guide // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – № 3(61). – P. e6-e75.
163. Trigano A. J. Incidence of perforation and other mechanical complications during dual active fixation. / A. J. Trigano, V. Taramasco, F. Paganelli [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1996. – № 11(19) Pt 2. – P. 1828–1831.
164. Tripodi A. The laboratory and the direct oral anticoagulants / A. Tripodi // *Blood* – 2013. – № 20(121). – P. 4032–4035.
165. Tsutsumi Y. Analysis of the influence of dabigatran on coagulation factors and inhibitors / Y. Tsutsumi, J. Shimono, H. Ohhigashi [et al.] // *Int. J. Lab. Hematol.* – 2015. – № 2(37). – P. 225–230.
166. Ufer M. Comparative Pharmacokinetics of Vitamin K Antagonists / M. Ufer // *Clin. Pharmacokinet.* – 2005. – № 12(44). – P. 1227–1246.
167. Uslan D.Z. Cardiovascular implantable electronic device replacement infections and prevention: Results from the REPLACE registry / D. Z. Uslan, M. J. Gleva, D. K. Warren [et al.] // *PACE - Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2012. – № 1(35). – P. 81–87.
168. Valgimigli M. Short- Versus Long-Term Duration of Dual-Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Randomized Multicenter Trial / M. Valgimigli, G. Campo, M. Monti [et al.] // *Circulation* – 2012. – № 16(125). – P. 2015–2026.
169. Warner A. Clinical Excellence Commission (CEC). Review of implantation procedures for permanent pacemakers in NSW Public Hospitals – 2007 / A. Warner, B. Barraclough, C. F. Hughes – Sydney: CEC Public Report, 2007. – 34 p.
170. White H.D. Efficacy and safety of enoxaparin compared with unfractionated heparin in high-

- risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in the Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revas / H. D. White, N. S. Kleiman, K. W. Mahaffey [et al.] // *Am. Heart J.* – 2006. – № 6(152). – P. 1042–1050.
171. Wiegand U.K.H. Pocket hematoma after pacemaker or implantable cardioverter defibrillator surgery: Influence of patient morbidity, operation strategy, and perioperative antiplatelet/anticoagulation therapy / U. K. H. Wiegand, D. LeJeune, F. Boguschewski [et al.] // *Chest* – 2004. – № 4(126). – P. 1177–1186.
172. Windecker S. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso [et al.] // *EuroIntervention* – 2015. – № 9(10). – P. 1024–1094.
173. Wysokinski W.E. Periprocedural anticoagulation management of patients with nonvalvular atrial fibrillation / W. E. Wysokinski, R. D. McBane, P. R. Daniels [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2008. – № 6(83). – P. 639–645.
174. Yang X. The safety and efficacy of antithrombotic therapy in patients undergoing cardiac rhythm device implantation: a meta-analysis. / X. Yang, Z. Wang, Y. Zhang [et al.] // *Europace* – 2015. – № 7(17). – P. 1076–84.
175. Zacà V. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing electrophysiological device surgery // *Europace*. – 2015. – № 6(17). – P. 840–854.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АВК — антагонисты витамина К
- АКШ — аорто-коронарное шунтирование
- АСК — ацетилсалициловая кислота
- АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
- ВАТ — временная антиагрегантная терапия
- ВТЭ — венозная тромбоземболия
- ДАТ — двухкомпонентная антиагрегантная терапия
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
- ИНС — искусственная нейронная сеть
- ИУ — имплантируемое устройство
- КРТ — кардиоресинхронизатор
- МЖП — межжелудочковая перегородка
- МНО — международное нормализованное отношение
- МТ — мейзотромбин
- НОАК — новый оральный антикоагулянт
- НМГ — низкомолекулярный гепарин
- НФГ — нефракционированный гепарин
- ОАК — оральные антикоагулянты
- ОКС — острый коронарный синдром
- ПВ — протромбиновое время
- ПО — протромбиновое отношение
- ПИ — протромбиновый индекс

рТВ — разведённое тромбиновое время

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ТВ — тромбиновое время

ФП/ТП — фибрилляция/трепетание предсердий

ЭВ — экариновое время

ЭКС — электрокардиостимулятор

ЭХАТ — экариновый хромогенный анализ тромбина

CI — доверительный интервал

DES — стент с лекарственным покрытием

OR — отношение шансов

ТМІ — классификация тяжести кровотечения