

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М.СЕЧЕНОВА

На правах рукописи

Уддин Луиза Насировна

**Сравнительная оценка различных схем периоперационной
антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий,
нуждающихся в плановом хирургическом лечении**

14.01.05 – кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
доцент Д.А. Напалков
Научный консультант
доктор медицинских наук
профессор А.В.Егоров

Москва - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ПЛАНОВЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ (обзор литературы)	
1.1. Фибрилляция предсердий: общие сведения о распространенности, осложнениях и принципах профилактики осложнений.....	12
1.2. Варианты перипроцедурной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий.....	15
1.3. Стратификация риска тромбоемболических и геморрагических осложнений при хирургических вмешательствах.....	23
1.4. Проведение периоперационной антикоагулянтной терапии при различных уровнях риска кровотечений и тромбоемболических осложнений.....	26
1.5 Особенности послеоперационного возобновления антикоагулянтной терапии.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	
2.1. Дизайн (организация) исследования.....	42
2.2. Характеристика клинического материала.....	44
2.3. Методы исследования.....	50
2.4. Статистическая обработка полученных данных.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	
3.1. Характеристика антикоагулянтной терапии, проводившейся пациентам с фибрилляцией предсердий в пред- и постоперационном периодах.....	54

3.2. Оценка соблюдения рекомендаций о коррекции антикоагулянтной терапии при хирургических вмешательствах у больных с фибрилляцией предсердий.....	59
3.3. Характеристика тромбоэмболических и геморрагических осложнений при хирургических вмешательствах у больных с фибрилляцией предсердий.....	60
3.3.1. Частота, спектр и сроки развития осложнений.....	60
3.3.2. Особенности развития осложнений в зависимости от использованной схемы АКТ.....	65
3.3.3. Частота тромбоэмболических осложнений и кровотечений в зависимости от применяемых антикоагулянтов.....	67
3.4. Оценка прогностической значимости шкал риска развития осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий.....	68
3.5. Результаты поиска предикторов развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий при выполнении плановых хирургических вмешательств.....	70
3.5.1. Сравнение показателей пациентов в зависимости от наличия осложнений.....	70
3.5.2. Результаты корреляционного анализа.....	78
3.5.3. Результаты регрессионного анализа.....	83
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	86
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ.....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	105
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) является значимым фактором снижения показателей общественного здоровья, выступая в качестве важнейшей причины роста расходов на здравоохранение в большинстве экономически развитых стран [Дьячков В.А. и др., 2018; Gorenek B., Lip G.Y., 2015; Hijazi Z. et al., 2019; Muller P. et al., 2016]. Распространенность этой патологии в последние годы существенно возросла, что, возможно, связано с ее недооценкой в предыдущие десятилетия [Колбин А.С. и др., 2010; Gurnani P.K. et al., 2018; Mangner N. et al., 2019]. По статистике в странах Европы и в США распространенность ФП достигает 2%, а не 1%, как считалось ранее. По прогнозам экспертов, к 2030 г. в Европе ожидается увеличение до 14-17 млн контингента пациентов, страдающих ФП, в Америке к 2050 г. – более 12 млн человек [Cosgrove R.H. et al., 2019; Namaya R. et al., 2017; Kartas A. et al., 2019].

ФП представляет собой часто встречающееся в клинической практике нарушение ритма сердца, сопровождающееся высоким риском развития инсультов и системных эмболий, что влияет на продолжительность и качество жизни пациентов [Канорский С.Г., 2018; Тучков А.А. и др., 2018; Хороненко В.Э. и др., 2016; Kovacs R.J. et al., 2015; Youness H.A. et al., 2017]. В настоящее время практические специалисты большинства областей медицины сталкиваются с необходимостью проведения инвазивных исследований и хирургических вмешательств пациентам, получающим антикоагулянтную терапию (АКТ) на постоянной основе в связи с ФП, повышающей риск артериального или венозного тромбоза [Атаканова А.Н. и др., 2017; Hansen P.S. et al., 2016; Leung K.M. et al., 2017; Narouze S. et al., 2015]. Периоперационное ведение данной категории больных представляет собой сложную задачу, поскольку перед выполнением операции этим больным чаще всего требуется прерывание АКТ. С одной стороны,

прекращение антикоагулянтной терапии приводит к увеличению риска развития тромбоемболических осложнений (ТЭО), с другой - на фоне приема антикоагулянтов всегда повышается риск развития геморрагических осложнений [Беленков Ю.Н. и др., 2018; Dilaveris P. et al., 2016; Hellman T. et al., 2017; Lin Y.S. et al., 2018; Smoyer-Tomic K. et al., 2012]. Применительно к ведению таких пациентов была предложена тактика временного перехода с перорального приема лекарственных средств (ЛС) на парентеральное применение гепаринов с целью осуществления необходимой тромбопрофилактики и одновременно снижения риска кровотечений. У пациентов с изначально низким риском кровотечений возможно проведение хирургических вмешательств без отмены АКТ [Остроумова О.Д. и др., 2018; Bower M.M. et al., 2019; Gundlund A. et al., 2018; Marinheiro R. et al., 2019].

Степень разработанности темы

В настоящее время решение вопроса о целесообразности применения схемы «мост-терапии», продолжения или отмены АКТ в период выполнения хирургического лечения принимается в каждом отдельном случае [January C.T. et al., 2014; Lip G.Y. et al., 2014; Sanchez F.D. et al., 2017; Urbonas G. et al., 2019]. Согласно статистическим данным, до 20% артериальных тромбозов являются фатальными, 40% данных осложнений приводят к пожизненной нетрудоспособности пациентов. До 6% венозных повторных ТЭО также являются фатальными, 3% значимых послеоперационных кровотечений приводят к летальному исходу [Матвиенко Е.Е., 2018; Фазлова И.Х., 2018; Altiok E., Marx N., 2018; Kannan A. et al., 2016; Liu X. et al., 2016].

Общепризнанно, что АКТ ассоциирована с повышенным риском кровотечений при выполнении внесердечных хирургических вмешательств [Сафронова Н.В. и др., 2017; Badjatiya A., Rao S.V., 2019; Park J. et al., 2019; Rodriguez-Manero M. et al., 2019; Santamar T.A. et al., 2013]. У отдельных пациентов этот риск не превышает ожидаемую пользу от профилактики ТЭО на фоне приема ЛС, в связи с чем АКТ должна быть продолжена или частично модифицирована в периоперационном периоде [Huisman M.V. et al.,

2010; Pollack C.V. et al., 2015; Prandoni P., Trujillo-SSantamaria A., 2017]. У больных с низким риском развития тромбозов терапия антикоагулянтами должна быть приостановлена для минимизации частоты развития геморрагических осложнений [Моисеев С.В., 2018; Юрьева С.В. и др., 2018; Lu D. et al., 2016; Skeith L. et al., 2012; Yamagishi M. et al., 2019].

В то же время, недостаточно изученными остаются частота и спектр возникновения ТЭО и кровотечений на фоне применения различных схем перипроцедурной антикоагулянтной терапии пациентам с ФП. Сведения о факторах, влияющих на развитие этих осложнений при выполнении им плановых хирургических вмешательств скудны и противоречивы, что свидетельствует о необходимости проведения исследований, направленных на обоснование выбора наиболее предпочтительной и безопасной схемы перипроцедурной АКТ у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Цель работы: изучить эффективность и безопасность схем периоперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким операционным риском при проведении плановых хирургических вмешательств.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать особенности проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий при выполнении им плановых хирургических вмешательств в периоперационном периоде.

2. Проанализировать частоту и спектр периоперационных осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших плановое хирургическое вмешательство.

3. Сопоставить частоту соблюдения схем периоперационной антикоагулянтной терапии с риском развития тромбозов и геморрагических событий у данной группы больных.

4. Выявить наиболее опасный с точки зрения риска развития периоперационных осложнений вид оперативного вмешательства у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию.

5. Оценить прогностическую значимость шкалы риска тромбоэмболических осложнений CHA₂DS₂-VASc и шкалы риска кровотечений HAS-BLED для пациентов с фибрилляцией предсердий с плановыми хирургическими вмешательствами.

6. Выявить предикторы риска развития периоперационных осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий с ожидаемым плановым хирургическим вмешательством.

Научная новизна исследования

Впервые в Российской Федерации выполнено сравнение частоты возникновения тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий в периоперационном периоде при использовании различных схем антикоагулянтной терапии (непрерывный прием антикоагулянта; отмена антикоагулянта на время операции, «мост-терапия»).

Впервые охарактеризованы частота, сроки развития, спектр тромбоэмболических и геморрагических осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде у пациентов с фибрилляцией предсердий в периоперационном периоде при использовании различных схем антикоагулянтной терапии. При этом продемонстрировано, что для пациентов со злокачественными новообразованиями характерен более высокий риск геморрагических осложнений по сравнению с другими контингентами больных хирургического профиля.

В рамках данного исследования впервые выполнена оценка прогностической ценности диагностических шкал риска развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений, при этом выявлена

низкая предсказательная значимость этих инструментов у пациентов с фибрилляцией предсердий при выполнении им плановых хирургических вмешательств. Впервые установлены прогностические факторы развития этих осложнений: возраст пациента, вариант хирургического вмешательства, несоблюдение рекомендованных схем антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде, а также срок возобновления АКТ после операции и более высокая длительность периода без этой терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в работе сведения позволили уточнить показания к применению различных схем антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в плановом оперативном лечении, в зависимости от объема оперативного пособия и риска развития тромбэмболических и геморрагических осложнений.

Установлена необходимость индивидуальной оценки необходимости применения «мост-терапии» у данной категории больных.

На основании результатов исследования разработаны предложения по совершенствованию алгоритма выбора варианта антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Внедрение в практику

Результаты, полученные при выполнении исследования, внедрены в деятельность клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко УКБ №1 Сеченовского Университета, а также используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии №1, на кафедре факультетской хирургии №1 Сеченовского Университета при чтении лекций и проведении семинарских занятий.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Наиболее частым вариантом (69,2 %) проведения антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде у пациентов с фибрилляцией предсердий при выполнении им плановых хирургических вмешательств является схема «мост-терапии» в виде парентерального введения антикоагулянтов с отменой пероральных лекарственных средств. Однако результаты проведенного исследования не подтверждают удовлетворительную клиническую эффективность и безопасность применения мост-терапии у пациентов с высоким риском тромбэмболических осложнений.

2. Для пациентов со злокачественными новообразованиями характерен более высокий риск геморрагических осложнений по сравнению с другими контингентами хирургических больных. Развитие этих осложнений связано преимущественно с несоблюдением рекомендаций и недостаточным использованием методов профилактики осложнений.

3. Выбор схемы антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде у пациентов с фибрилляцией предсердий при выполнении им плановых хирургических вмешательств следует осуществлять на основании индивидуальных характеристик пациента, при этом необходимо учитывать прогностически значимые факторы развития тромбэмболических и геморрагических осложнений (возраст пациента, вариант хирургического вмешательства, несоблюдение рекомендованных схем антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде, а также срок ее возобновления после операции).

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Российском кардиологическом конгрессе (Санкт-Петербург, 2017), Российском кардиологическом конгрессе (Москва, 2018), Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2017), на Международном Форуме Антикоагулянтной и антиагрегантной терапии (Москва, 2018).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личный вклад автора в получении результатов

Автор самостоятельно разработал дизайн и программу исследования, принимал участие в обследовании и ведении 214 пациентов с фибрилляцией предсердий. Автором проанализированы особенности проведения антикоагулянтной терапии, частота и спектр развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений у данной категории больных при выполнении плановых хирургических вмешательств, освоены использованные в работе методы исследования, проведена статистическая обработка и анализ полученных данных. Диссертантом лично сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.05 – кардиология.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована - 46 таблицами и 4 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 227 библиографических источников, в том числе 37 отечественных и 190 иностранных публикаций.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ПЛАНОВЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ (обзор литературы)

1.1. Фибрилляция предсердий: общие сведения о распространенности, осложнениях и принципах профилактики осложнений

Фибрилляция предсердий является наиболее часто встречающейся формой тахикардии и диагностируется более чем у 10% пациентов в возрасте старше 70 лет [Ревитшвили А.Ш. и др., 2016; Шубик Ю.В., 2014; Mamchur S.E. et al., 2014; Gage B.F. et al., 2004]. ФП выступает в качестве ведущего патогенетического фактора развития ишемического инсульта, который в настоящее время является основной причиной смерти и инвалидизации взрослого населения в большинстве развитых стран [Aguilar M.I., Hart R., 2005].

В Российской Федерации проживают не менее 2,5 млн пациентов с ФП [Колбин А.С. и др., 2010]. В 2010 г. в мире насчитывалось 20,9 млн мужчин и 12,6 млн женщин, страдающих ФП, а к 2030 г. в странах Европейского Союза прогнозируется увеличение количества данной категории больных на 14-17 млн. Высокая распространенность ФП может быть объяснена как увеличением частоты выявления ее бессимптомной формы, так и средней продолжительности жизни, а соответственно и распространенности состояний, предрасполагающих к развитию данного нарушения ритма сердца [Заболотских И.Б. и др., 2014; 2016; Nishtala A. et al., 2017; Guenancia C. et al., 2017]. Эта аритмия часто сочетается с артериальной гипертензией (73%), ишемической болезнью сердца (ИБС)

(65,2%), в том числе инфарктом миокарда (6,9%), и сахарным диабетом (до 9%) [Колбин А.С. и др., 2010; Минаев В.В., 2017].

В зависимости от этиологии выделяют следующие формы ФП: ревматическая (клапанная) и неревматическая, развивающаяся при других заболеваниях, в частности при сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарном диабете, ИБС [Кочкина К.В., Протопопов А.В., 2015; Лебедев Д.С. и др., 2016]. В качестве причины тромбоэмболических осложнений при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев выступает тромбоз левого предсердия, чаще - его ушка [Chugh S.S. et al., 2014; Mani H., Lindhoff-Last E., 2014]. Тромбозы артерий провоцируют до 95% всех крупноочаговых инфарктов миокарда, 85% инсультов, а также инфаркты других органов. У 15-30% больных с ФП обнаруживается тромбоз ушка левого предсердия, что обязывает рассматривать это патологическое состояние в качестве важного фактора риска развития кардиогенных тромбоэмболий [Byrne S., Weaver D.T., 2013].

Наряду с контролем сердечного ритма и частоты сердечных сокращений, профилактика инсульта является ключевым компонентом терапевтической стратегии лечения пациента с ФП при наличии одного или нескольких дополнительных факторов риска развития инсульта [Михайлов Е.Н., Лебедев Д.С., 2017]. Однако, несмотря на попытки применения различных методов профилактики и лечения ТЭО, у значительной доли больных, в том числе и у пациентов с ФП, сохраняется высокая степень риска рецидива тромбообразования, а также частота нежелательных явлений вследствие приема антикоагулянтов [Кропачева Е.С., Панченко Е.П., 2016].

Разработанная в 50-е годы XX века терапия антагонистами витамина К (АВК) практически сразу стала рассматриваться в качестве «золотого стандарта» профилактики инсульта у больных с ФП, а также профилактики и долгосрочного лечения венозных тромбоэмболий [You J.J. et al., 2012]. В то же время лечение с применением АВК требует осуществления регулярного мониторинга ряда показателей, поскольку спектр пищевых и лекарственных

взаимодействий этих лекарственных средств (ЛС) достаточно широк [Лядов К.В., Лемаева И.В., 2007].

В ряде клинических исследований (AFASAK; SPAF I; CAFA; EAFT; ВААТАF) была подтверждена эффективность антитромботической терапии у больных с ФП, при этом из антитромботических ЛС для профилактики ТЭО использовались как антиагреганты, так и антикоагулянты. Из антикоагулянтов непрямого действия для профилактики ТЭО использовались монокумарины (варфарин, синкумар), дикумарины (дикумарин, неодикумарин), индандионы (фенилин) [Долгова Е.Л. и др., 2013]. До недавнего времени одним из немногих вариантов длительной пероральной АКТ являлось применение варфарина.

Оптимизация соотношения эффективности и безопасности вышеуказанных ЛС, необходимость максимально возможного улучшения качества жизни способствовали разработке препаратов, которые избирательно действовали на отдельные факторы свертывающего каскада. В последние годы были изучены и внедрены в клиническую практику новые пероральные антикоагулянты. В настоящее время в клинической практике с целью профилактики и лечения тромбоза или ТЭО наиболее распространено применение следующих пероральных антикоагулянтов: антагонисты витамина К (варфарин), прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) - ривароксабан, дабигатран, апиксабан, эдоксабан [Дурлештер В.М. и др., 2016; Cohen A.T. et al., 2013; Parasrampur D.A. et al., 2015; Xing Y. et al., 2017; Yeh C.H. et al., 2014]. Эти ЛС были одобрены к применению для профилактики инсульта при неклапанной ФП, а также для лечения или профилактики венозных тромбоемболий [Филатов А.Г., Горячев В.А., 2017; Calvo Romero J.M., Lima Rodriguez E.M., 2013; Marcucci M. et al., 2013].

ПОАК обладают более высокой прогнозируемостью эффекта, отличаясь от АВК по фармакокинетике и фармакодинамике: у данного класса лекарственных средств менее выражены пищевые и лекарственные взаимодействия, при их применении не требуется проведение мониторинга в

виде регулярных лабораторных исследований [Хачатурова Э.А. и др., 2015; Adatya S., Bennett M.K., 2015].

Как отмечено выше, для профилактики ТЭО больным с ФП показано назначение антикоагулянтной терапии, при этом врачи нередко сталкиваются с ситуацией, когда таким пациентам необходимо проведение инвазивных исследований и хирургических вмешательств [Шапошников С.А. и др., 2012; Liu S. et al., 2017; Siegal D. et al., 2012]. Периоперационное ведение данной категории больных является достаточно сложным, поскольку, с одной стороны, хирургические вмешательства на фоне антикоагулянтной терапии ассоциируются с высоким риском развития интраоперационных геморрагических осложнений, а с другой - прерывание АКТ может приводить к увеличению риска развития ТЭО [Black-Maier E. et al., 2017; Briceno D.F. et al., 2017].

Таким образом, ФП в настоящее время является актуальной проблемой современной кардиологии и медицины в целом, а также значимым фактором роста расходов на здравоохранение [Колбин А.С. и др., 2010; Liu S. et al., 2017]. Для этого часто развивающегося нарушения ритма сердца характерен высокий риск развития инсульта и системных эмболий, в связи с чем ФП существенно влияет на продолжительность и качество жизни пациентов [Колбин А.С. и др., 2010; Сердечная Е.В. и др., 2009; Nishtala A. et al., 2017]. При этом крайне актуальным является анализ современных представлений о возможности проведения периоперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП при осуществлении плановых хирургических вмешательств.

1.2. Варианты перипроцедурной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий

В настоящее время в клинической практике используются следующие подходы к ведению пациентов, получающих АКТ в периоперационный период:

- отмена АКТ перед выполнением операции с последующим возобновлением терапии в послеоперационном периоде;

- «мост-терапия» - переходная терапия, заключающаяся в отмене перорального антикоагулянта с переходом на низкомолекулярные гепарины (НМГ) или нефракционированных гепаринов (НФГ) перед процедурой и затем обратным переводом на исходный препарат;

- проведение оперативного лечения без отмены АКТ [Величко Э.В., Стуров Н.В., 2015; Brotman D.J., Streiff M.B., 2015; Ayoub K. et al., 2016].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств (2014 г.) прием антагонистов витамина К стратифицирует таких лиц в группу высокого риска развития пери- и послеоперационных геморрагических осложнений. В данной клинической ситуации рекомендуется прекращение приема АВК за 3-5 дней перед выполнением хирургического вмешательства с последующим ежедневным контролем уровня международного нормализованного отношения (МНО) до достижения целевых значений этого показателя $\leq 1,5$. При соблюдении этого условия операция может рассматриваться как безопасная с точки зрения риска кровотечений [Хороненко В.Э. и др., 2016; Gorenek B., Lip G.Y., 2015; Bansal V.K. et al., 2017].

Следует отметить, что временная отмена АКТ у пациентов с высоким риском ТЭО может повлечь за собой развитие инсульта или системной эмболии. В связи с этим в качестве альтернативы постоянной антикоагулянтной терапии АВК рассматривают переходную терапию («мост-терапию»), включающую назначение НФГ или НМГ. Схема «мост-терапии» представлена на рисунке 1.1.

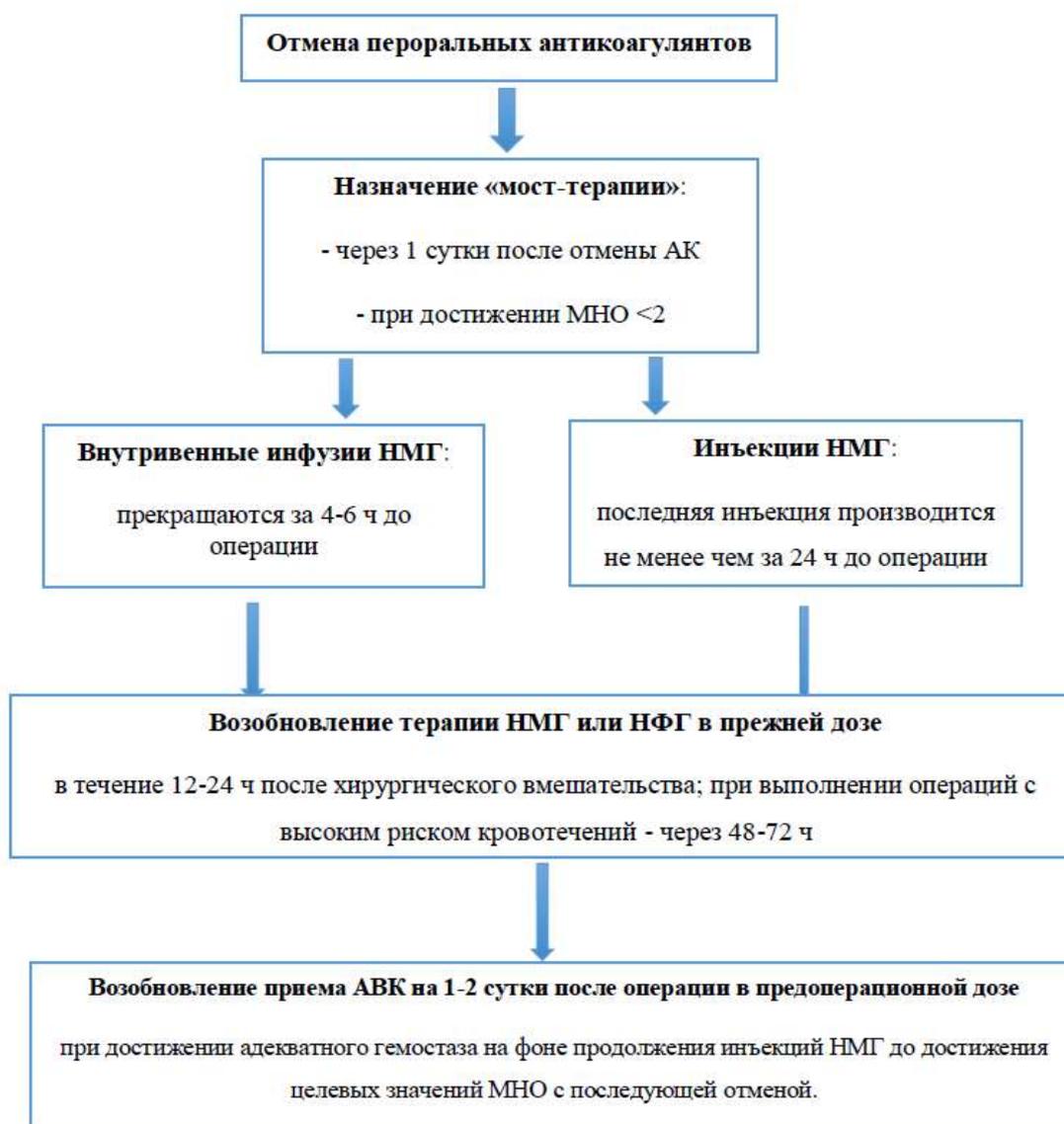


Рисунок 1.1. Схема проведения «мост-терапии»

«Мост-терапия» может быть начата через сутки после отмены АВК или позднее при значении МНО <2. При этом внутривенную инфузию НФГ следует прекратить за 4–6 ч до операции, последняя инъекция НМГ должна выполняться не менее чем за 24 ч до осуществления хирургического вмешательства [Denas G. et al., 2017; Garwood C.L. et al., 2017]. Целью применения такого подхода является снижение риска кровотечения с сохранением должного уровня антикоагулянтного эффекта.

«Мост-терапия» парентеральными антикоагулянтами применяется достаточно часто, однако результаты большинства исследований

свидетельствует о том, что ее проведение ассоциировано с повышенным риском развития как тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, так и массивных кровотечений без значительного снижения риска ТЭО [Agnelli G. et al., 2015; Beyer-Westendorf J. et al., 2014; Steinberg V.A. et al., 2015; Douketis J.D. et al., 2015]. В исследовании BRIDGE (Bridging Anticoagulation in Patients Who Require Temporary Interruption of VKA Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery) общая частота тромбоемболий у пациентов с ФП составила 0,4%, при этом различий между группами пациентов, получающих и не получающих «мост-терапию», отмечено не было [Douketis J.D. et al., 2015]. Важно отметить, что средний балл CHADS₂ в этом исследовании составлял 2,3 в группе без «мост-терапии», и 2,4 - в группе с «мост-терапией», при этом менее чем у 15% всех пациентов значение шкалы CHADS₂ превышало 4.

Таким образом, полученные результаты оказались неприменимы при более высоком риске ТЭО. В крупном наблюдательном исследовании у пациентов с ФП общая частота этих осложнений при использовании ОАК составляла 0,6%, как на фоне «мост-терапии», так и без нее [Steinberg V.A. et al., 2015]. Более высокая частота ТЭО (2,3%) была зарегистрирована в нерандомизированном исследовании меньшего объема с участием пациентов, получавших «мост-терапию» [Dunn A.S. et al., 2007]. Тем не менее, несмотря на имеющиеся различия, частота периоперационных осложнений сравнительно невелика. Соответственно риск ТЭО следует оценивать только в совокупности с риском кровотечений.

Сравнение результатов применения различных парентеральных препаратов, схем дозирования и сроков парентеральной АКТ в периоперационном периоде не выявило значимых преимуществ ни одного из исследуемых ЛС и режимов их дозирования по сравнению с другими препаратами по эффективности или безопасности [Coyle D. et al., 2015; Malato A. et al., 2010; Spyropoulos A.C. et al., 2006; Wysokinski W.E. et al., 2008].

Считается, что парентеральное введение антикоагулянтов можно начинать спустя 24 ч и более после первой пропущенной дозы варфарина. Этот временной промежуток специфичен для каждого инвазивного вмешательства и должен определяться после консультации оперирующего хирурга. Выбор НФГ вместо НМГ для использования в качестве «мост-терапии» зависит от состояния функции почек (оцениваемой на основании клиренса креатинина), условий проведения мост-терапии (стационарно или амбулаторно), способности пациента самостоятельно осуществлять подкожные инъекции, а также финансовых возможностей пациента и обеспечения медицинского учреждения. При уровне клиренса креатинина (КК) <30 мл/мин, применение НФГ является предпочтительным по сравнению с НМГ [Birnie D.H. et al., 2013; Liew A., Douketis J., 2013].

Безусловно, перед выполнением плановой операции у больного, получающего варфарин, необходимо соотнести риски развития геморрагических и тромбоэмболических осложнений [Артанова Е.Л. и др., 2011; Ansell J., 2010]. Последние потенциально преобладают у пациентов с ФП при значении показателя шкалы CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 , при наличии механических клапанов сердца либо недавно (до 3-6 месяцев) имплантированных биологических клапанов, после пластики митрального клапана в течение 3 месяцев, при недавно перенесенной (за 3 последних месяца) тромбоэмболии легочной артерии, а также при тромбофилиях [Denas G. et al., 2017; Vinereanu D. et al., 2017].

Показано, что в периоперационном периоде соотношение рисков развития кровотечений и ТЭО составляет приблизительно 13:1 при применении «мост-терапии» и 5:1 без ее проведения [Abed H.S. et al., 2016; Clark N.P. et al., 2015; Wysokinski W.E., McBane R.D., 2012].

При проведении «мост-терапии» антикоагулянтами необходимо осуществлять контроль показателей гемостаза. Помимо активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) при применении НФГ рекомендуется также оценка уровня фактора X [Austin J.H. et al., 2012; Feng

W. et al., 2015]. Также следует контролировать МНО при возобновлении приема АВК, поскольку риск кровотечения увеличивается при возвращении уровня этого показателя к значениям терапевтического диапазона. В исследовании BRIDGE среднее время до массивного кровотечения составляло 7 дней, причем большая часть кровотечений произошла у пациентов, случайно определенных в группу антикоагулянтной «мост-терапии» [Douketis J.D. et al., 2015]. Полученные данные указывают на то, что максимальный риск кровотечения наблюдается в момент, когда практически достигнуты терапевтические значения МНО.

В ретроспективном исследовании Clark N.P. et al. (2015) были проанализированы результаты лечения 1812 пациентов, принимавших АВК, а затем прекративших приём на время проведения оперативного вмешательства. Оказалось, что 73% пациентов, которым проводилась «мост-терапия» для предотвращения ТЭО, имели низкий риск их развития. Полученные результаты свидетельствовали о весьма низком уровне настороженности специалистов в отношении назначения «мост-терапии» при лечении антикоагулянтами: пациентам с умеренным и даже низким риском ТЭО переходная терапия назначается «на всякий случай», что подтверждают и другие авторы [Ad N. et al., 2017; Brotman D.J., Streiff M.B., 2015].

Steinberg V.A. et al. (2015) проанализировали данные о 2803 пациентах с ФП, включенных в регистр ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment for Atrial Fibrillation), у которых АКГ в периоперационный период прерывалась. Авторы исследования заключили, что переходная терапия пациентам назначалась без учета каких-либо строгих критериев.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BRIDGE 1884 пациента с ФП были распределены в группы перипроцедурной переходной антикоагулянтной терапии с помощью НМГ, далтепарина и плацебо. Причины прерывания ПОАК не были указаны, однако важно отметить, что у 89,4% пациентов выполнялись вмешательства с

потенциально низким риском кровотечения. Среднее число баллов по шкале CHADS₂ составило 2,3, то есть для исследуемой популяции был характерен преимущественно умеренный риск ТЭО. Основными конечными точками в исследовании были частота ТЭО и больших кровотечений. Было показано, что частота инсультов и системных эмболий в группе плацебо не превышала таковую в группе «мост-терапии» (0,4% против 0,3%), но при этом частота больших и малых кровотечений у пациентов в группе плацебо была достоверно ниже, чем во всей выборке больных, получавших «мост-терапию» (соответственно 1,3 против 3,2%, $p = 0,005$ и 12,0 против 20,9%, $p = 0,001$). Межгрупповых различий по частоте инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен, ТЭЛА и летальных исходов выявлено не было [Douketis J.D. et al., 2015]. Полученные результаты свидетельствовали о том, что у пациентов без «мост-терапии» не наблюдалось роста числа ТЭО, но при этом частота кровотечений у них была ниже. Важным ограничением исследования BRIDGE было то, что в выборку были включены больные с умеренным риском развития ТЭО, для которых показанием к проведению антикоагулянтной терапии являлась ФП. В связи с этим следует с осторожностью экстраполировать результаты исследования BRIDGE на группы больных с более высоким риском ТЭО, в частности, пациентов с ФП и более высокими уровнями шкалы CHADS₂, с протезами клапанов сердца, а также у лиц с венозными или артериальными тромбозами в анамнезе.

В последнее время в периоперационном периоде все чаще стали применяться новые ПОАК. Временная отмена данных препаратов осуществлялась в рамках исследований RE-LY (дабигатран vs. варфарин), ROCKET-AF (ривароксабан vs. варфарин) и ARISTOTLE (апиксабан vs. варфарин) — в 25, 33 и 34% случаях соответственно [Cardoso R. et al., 2017; Granger C.B. et al., 2015; Heidbuchel H. et al., 2017]. У пациентов, включенных в эти крупные исследования (в том числе у тех, кому выполнялись крупные или экстренные хирургические вмешательства), не было выявлено повышенной частоты развития ТЭО или кровотечений в периоперационном

периоде как при проведении «мост-терапии», так и в ее отсутствие. Учитывая сходство фармакокинетических характеристик данного класса препаратов и НМГ, было сделано заключение о том, что ПОАК обладают лучшим потенциалом безопасности в отношении ведения пациентов в периоперационном периоде по сравнению с использованием варфарина [Ezekowitz M.D. et al., 2016].

На основании накопленных данных сформулирован подход к проведению периоперационной АКТ. Считается, что, прежде всего, по возможности следует избегать прерывания приема пероральных антикоагулянтов. Кандидатами для проведения непрерывной АКТ являются пациенты с умеренным или высоким риском развития ТЭО, которым выполняются операции с относительно низким риском кровотечения. Для снижения риска развития кровотечения у пациентов при проведении непрерывной АКТ следует рассмотреть возможность снижения целевого МНО до 2.0 в периоперационный период. При необходимости прерывания АКТ у больных с низким или умеренным риском ТЭО рекомендуется избегать назначения «мост-терапии» [Стуров Н.В., Величко Э.В., 2014; Douketis J.D. et al., 2012].

Как было указано выше, однозначный клинический эффект применения «мост-терапии» у пациентов с высоким риском ТЭО до настоящего времени не подтвержден данными клинических исследований [Siegal D. et al., 2012; Wysokinski W.E., McBane R.D., 2012; Clark N.P. et al., 2015]. Напротив, описано повышение частоты геморрагических событий на фоне «мост-терапии» у данной категории пациентов. Имеются отдельные сообщения о том, что у больных с протезами клапанов, имеющих высокий риск ТЭО (механические протезы митральных клапанов или поворотные дисковые клапаны) может отмечаться относительно благоприятное соотношение частоты развития кровотечений и тромбозов на фоне назначения «мост-терапии», однако эти данные получены на основе только ретроспективного анализа наблюдений [Tafur A.J. et al., 2012].

При необходимости могут использоваться и более консервативные стратегии проведения «мост-терапии» с применением низкодозированного гепарина, отсроченным началом его введения после операции, ранним переходом от гепарина к другим препаратам по мере приближения уровня МНО к показателю 2,0 [Cavalcanti R. et al., 2015; Jaffer A.K. et al., 2010].

1.3. Стратификация риска тромбозмболических и геморрагических осложнений при хирургических вмешательствах

Выделяют различные уровни риска кровотечения:

- отсутствие клинически значимого риска кровотечения;
- низкий риск;
- неопределенный риск;
- средний/высокий риск кровотечения.

Помимо геморрагического риска, связанного с конкретным вмешательством, важно также оценить индивидуальные характеристики пациента, которые могут быть ассоциированы с повышенным риском кровотечения [Black S.A., Cohen A.T., 2015]. К ним относятся: кровотечения в анамнезе (особенно в предшествующие 3 месяца), кровотечения при выполнении аналогичных инвазивных вмешательств или при предварительном проведении «мост-терапии», изменение количества и функции тромбоцитов [Grove E.L. et al., 2013], одновременное применение антитромбоцитарной терапии (или других препаратов, нарушающих функцию тромбоцитов), а также значение МНО, превышающее целевые терапевтические значения у пациентов на фоне терапии АВК [Fang M.C. et al., 2011; Gage V.F. et al., 2006; Gallego P. et al., 2014].

Было предложено несколько шкал для оценки риска кровотечения у пациентов с ФП [Fang M.C. et al., 2011; Gage V.F. et al., 2006; Gallego P. et al., 2014]. В настоящее время наиболее широко применяется шкала HAS-BLED,

которая учитывает следующие факторы риска: наличие артериальной гипертензии, почечной или печеночной недостаточности, инсульта, транзиторной ишемии или системной эмболии (СЭ) в анамнезе, массивного кровотечения в анамнезе, нестабильные значения МНО, а также возраст > 65 лет [Lip G.Y. et al., 2010; Pisters R. et al., 2010]. Поскольку некоторые из этих факторов риска также ассоциированы с более высоким риском тромбоза, считают, что отменять прием оральных антикоагулянтов только на основании шкалы результатов оценки по шкале HAS-BLED нельзя [Lane D.A., Lip G.Y., 2012]. Шкала должна использоваться для определения факторов риска с целью их последующей коррекции для снижения риска кровотечения.

Несмотря на установленную прогностическую ценность HAS-BLED, которая была продемонстрирована в клинической практике [Omran H. et al., 2012], применение шкалы ограничено ее невысокой дискриминирующей способностью - способностью четко определять пациентов с вероятностью искомого исхода (в данном случае геморрагических осложнений) [Pisters R. et al., 2010]. В связи с этим были предложены пороговые значения риска массивных кровотечений для разделения процедур, связанных с высоким и с низким риском кровотечения.

Spyropoulos A.C., Douketis J.D. (2012) на основании результатов анализа ряда исследований отметили, что для инвазивного вмешательства характерен высокий риск, если частота массивных кровотечений в течение 48 ч составляет от 2 до 4%, низкий риск - если частота массивных кровотечений в течение 48 ч составляет от 0 до 2% [Spyropoulos A.C., Douketis J.D., 2012].

В другом обзоре критериями высокого и низкого риска являлась частота массивных кровотечений соответственно более или менее 1,5% [Baron T.H. et al., 2013]. В то же время, как указывает Acosta R.D. et al. (2016), эти критерии базируются на показателях, ранее определенных Американским обществом эндопротезирования желудочно-кишечного тракта (ASGE) у пациентов, не получающих антикоагулянтную терапию, и сами по себе могут

неточно отражать риск кровотечения у пациентов, получающих антикоагулянты [Acosta R.D. et al., 2016].

Адекватная оценка риска развития послеоперационных венозных ТЭО, включающих тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), является важнейшим условием их эффективной профилактики. При этом стратификация риска может осуществляться с помощью учета наличия у больного состояний, предрасполагающих к развитию тромбоза [Petit-Moneger A. et al., 2017]. Были предложены модели оценки риска этих осложнений, из которых в качестве наиболее удобной рассматривается шкала Caprini J. (1995). Эта балльная система учитывает как индивидуальные характеристики пациентов, так и факторы, провоцирующие развитие осложнений (особенности основного заболевания и оперативного вмешательства). Достоверность шкалы была подтверждена ретроспективными исследованиями с использованием регистров, включавших данные 16 000 пациентов общехирургического, сосудистого, урологического, оториноларингологического профилей, а также больных, находившихся в отделениях интенсивной терапии и перенесших пластические и реконструктивные операции.

Была выявлена четкая взаимосвязь между количеством баллов по шкале Caprini и частотой развития венозных ТЭО. Установлено, что число баллов данной шкалы коррелирует с частотой развития послеоперационных венозных ТЭО у пациентов из групп высокого риска по стандартной стратификации. Показано, что при наличии 11 баллов повышается вероятность развития венозных ТЭО даже у больных, которым проводится медикаментозная профилактика этих осложнений, что позволило выделить эту категорию пациентов в группу крайне высокого риска развития ТЭО [Chao T.F. et al., 2014].

Риск развития ТЭО у пациентов с ФП оценивается с помощью шкал CHA₂DS₂ и CHA₂DS₂-VASc. В частности, шкала CHA₂DS₂-VASc позволяет осуществлять более точную оценку, чем CH₂ADS₂, например, для выявления

больных с низким риском ТЭО ($\text{CHA}_2\text{DS}_2 = 0$). Тем не менее, оценка по шкале CHA_2DS_2 остается более надежной при решении о целесообразности проведения «мост-терапии» [Chao T. et al., 2015; Friberg L. et al., 2015].

С учетом рекомендаций Американского общества торакальных хирургов 2012 г. пациентам с уровнем оценки по шкале CHA_2DS_2 0-2 балла не требуется проведения «мост-терапии», тогда как у больных с 5-6 баллами этот вариант лечения может быть целесообразным. Для пациентов с уровнем оценки 3-4 балла по шкале CHA_2DS_2 решение о необходимости «мост-терапии» остается на усмотрение лечащего врача. В публикациях последних лет авторы предлагают использовать «мост-терапию» у пациентов с ФП и оценкой 2 и более баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ [Olesen J.B. et al., 2012].

1.4. Проведение периоперационной антикоагулянтной терапии при различных уровнях риска кровотечений и тромбоэмболических осложнений

В качестве инвазивных процедур с низким риском кровотечения рассматривают манипуляции, во время которых кровотечения развиваются редко, с низкой интенсивностью и легко поддаются коррекции [Douketis J.D. et al., 2012]. К такого рода вмешательствам относят: операции в дерматологической практике, хирургическое лечение катаракты, ряд стоматологических вмешательств и некоторые эндоскопические вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта [Eisen G.M. et al., 2002; Veitch A.M. et al., 2016]. Эти манипуляции выполняются без отмены АВК и могут проводиться на фоне приема ПОАК. Если препарат применяют 2 раза в день, последний его прием должен производиться утром за день до плановой инвазивной манипуляции. При режиме приема ЛС 1 раз в день утром, последний его прием должен производиться утром за день до

плановой инвазивной манипуляции. Если препарат назначен 1 раз в день вечером, последний прием должен быть осуществлен за 2 дня до плановой инвазивной манипуляции [Flaker G.C. et al., 2016].

При вмешательствах с низким риском кровотечения не рекомендуется проведение «мост-терапии» с использованием НФГ и НМГ. По данным Rechenmacher S.J., Fang J.C. (2015), большинство специалистов практикуют перипроцедурное прерывание приема варфарина, хотя данные последних лет свидетельствуют о том, что в 40-60% случаев этого делать не требуется. Установлено, что 44% хирургов при выполнении вмешательств прерывают пероральную антикоагулянтную терапию на время выполнения процедур, для которых характерен низкий риск кровотечения.

Таким образом, небольшие по объему инвазивные вмешательства с низким периоперационным риском развития тяжелых кровотечений (экстракция зуба, процедуры на каналах корня зуба, небольшие дерматологические операции, удаление катаракты) можно выполнять без изменений режима АКТ, однако при этом следует поддерживать МНО на нижней границе терапевтического диапазона, а также использовать местные гемостатические средства [Gogarten W. et al., 2010].

В отсутствие продолжающегося кровотечения и/или необходимости выполнения повторного хирургического вмешательства лечение ПОАК может быть возобновлено не менее чем через 6 ч после окончания инвазивной манипуляции по следующей схеме: вечером, если препарат был назначен 1 раз в день вечером; на следующее утро, если ЛС назначено 1 раз в день утром; вечером того же дня, если препарат был назначен 2 раза в день [Buerke M., Hoffmeister H.M., 2017; Doherty J.U. et al., 2017].

При наличии продолжающегося кровотечения или любых других хирургических противопоказаний следует переходить к осуществлению протокола для вмешательств с высоким риском кровотечения: возобновление приема препарата необходимо отложить, профилактику тромбоза следует

проводить в зависимости от наличия риска ТЭО [Buerke M., Hoffmeister H.M., 2017; Doherty J.U. et al., 2017].

При высоком риске кровотечения выполнение плановой манипуляции на фоне действия антикоагулянтов нецелесообразно в связи с отсутствием гарантий возможности выполнения адекватного хирургического гемостаза [Burnett A.E. et al., 2016; Douketis J.D. et al., 2012]. Соответственно, существует необходимость временной отмены антикоагулянтов для создания терапевтического «окна». Вмешательства у данной группы пациентов в ряде случаев условно разделяют на «манипуляции при умеренном геморрагическом риске» и «манипуляции при высоком геморрагическом риске» [Heidbuchel H. et al., 2015].

Сроки отмены препарата могут изменяться в зависимости от клиренса креатинина (по Кокрофту-Голту), возраста пациента и сопутствующей терапии с использованием ЛС, которые могут способствовать увеличению концентраций ПОАК в плазме крови (ингибиторы Р-гликопротеина для всех ПОАК, ингибиторы цитохрома СYP3A4 для ингибиторов Ха фактора). Предлагаемый протокол для ингибиторов Ха фактора применяется для всех препаратов, так как фармакокинетические свойства этих ЛС практически идентичны: последний прием препарата должен производиться за 3 дня до манипуляции (нулевым днем считается день процедуры), если клиренс креатинина выше 30 мл/мин [Flaker G.C. et al., 2016]. Элиминация дабигатрана осуществляется преимущественно почками, поэтому в данном случае этот промежуток необходимо увеличить до 5 дней, если клиренс креатинина составляет от 30 до 50 мл/мин, и до 4 дней, если его значение превышает 50 мл/мин [Calkins H. et al., 2017; Heidbuchel H. et al., 2013; Eriksson B.I. et al., 2007].

Рассматривая особенности вмешательств с очень высоким риском кровотечения, отметим, что к ним относят нейрохирургические внутричерепные вмешательства, выполнение спинальной и эпидуральной анестезии/пункции [Benzon H.T. et al., 2013]. Такие вмешательства требуют

более длительного периода отмены ППОАК до планового вмешательства: до 5 дней для ингибиторов Ха фактора и дабигатрана при отсутствии почечной недостаточности. При этом целесообразно проводить мониторинг лабораторных показателей. Рекомендуется воздерживаться от выполнения спинальной/эпидуральной анестезии и глубокой блокады, если есть вероятность наличия остаточных концентраций ППОАК в плазме крови (при недостаточном сроке прекращения приема препарата), в особенности у пациентов, получающих дабигатран, пациентов старше 80 лет, или у больных с почечной недостаточностью.

При необходимости выполнения вмешательства на ранней стадии тромбоза глубоких вен или ТЭЛА, когда рекомендуется использование высокой дозы ривароксабана или апиксабана, подобный протокол применять не следует. Вопрос о тактике ведения таких пациентов должен решаться в индивидуальном порядке мультидисциплинарным консилиумом [Godier A. et al., 2015; Dias C. et al., 2016; Gunawardene M. et al., 2017].

Как указано выше, долгосрочный риск тромбоза у больных с ФП повышен у пациентов с ишемическим инсультом, ТЭЛА или системной эмболией в анамнезе [Douketis J.D. et al., 2012; Gage B.F. et al., 2004; Gunawardene M.A. et al., 2017]. Считается, что при 4 баллах по шкале CHA₂DS₂-VASc и при отсутствии ишемических инсультов и ТЭЛА в анамнезе риск ТЭО у данной категории пациентов достаточно низкий (<5% в год) [Friberg L. et al., 2012]. У таких больных возможна полная отмена АВК перед инвазивным вмешательством с возобновлением терапии при отсутствии риска кровотечения. Поэтому большинству пациентов в пери- и послеоперационном периоде не рекомендуется использование парентеральных антикоагулянтов [Oprea A.D. et al., 2016].

У пациентов с низким риском тромбоза (<5% в год, 4 балла и ниже по шкале CHA₂DS₂-VASc) и при отсутствии ишемического инсульта, случаев ТЭЛА и системной тромбоза в анамнезе, следует отменить

АВК перед инвазивным вмешательством, а впоследствии возобновить их прием без проведения мост-терапии [Zaca V. et al., 2015].

При умеренном риске ТЭО с оценкой по CHA₂DS₂-VASc от 5 до 6 или у пациентов с тромбоэмболическим ишемическим инсультом, ТЭЛА или системной тромбоэмболией в анамнезе (менее 3 месяцев назад) важно оценить индивидуальные факторы риска кровотечения. При повышенном риске кровотечения следует отменить антикоагулянты без проведения парентеральной «мост-терапии». При отсутствии значимого риска кровотечения, при наличии инсульта или ТЭЛА в анамнезе следует проводить «мост-терапию». В то же время, ее проведение не требуется в случаях, когда отсутствует инсульт или ТЭЛА в анамнезе пациента.

Высокий риск тромбоза, ишемического инсульта или системной эмболии, уровень CHA₂DS₂-VASc более 7 или недавние (менее 3 месяцев назад) ТЭО, как правило, указывают на необходимость назначения «мост-терапии». Необходимо отметить, что у пациентов с недавними (менее 3 месяцев) ТЭО в анамнезе при возможности плановое инвазивное вмешательство следует отложить на срок, достаточный для того, чтобы с момента эпизода тромбоэмболии прошло не менее 3 месяцев. У пациентов с недавними (менее 3 месяцев назад) внутричерепными кровоизлияниями в анамнезе инвазивное вмешательство следует выполнять либо без использования «мост-терапии» либо с ее проведением только в послеоперационном периоде.

При определении целесообразности проведения «мост-терапии» при отмене АВК у пациентов с высоким риском ТЭО учитывают следующие факторы: высокий риск ишемического инсульта или системной эмболии (> 10% в год), значение шкалы CHA₂DS₂-VASc от 7 до 9, недавний (менее 3 месяцев назад) ишемический инсульт, случаи ТЭЛА или системной эмболии в анамнезе [Рекомендации ESC, 2017].

Алгоритм принятия решения о периоперационном ведении пациентов с неклапанной ФП, получающих постоянную антикоагулянтную терапию, представлен на рисунке 1.2 [Doherty J.U. et al., 2017].

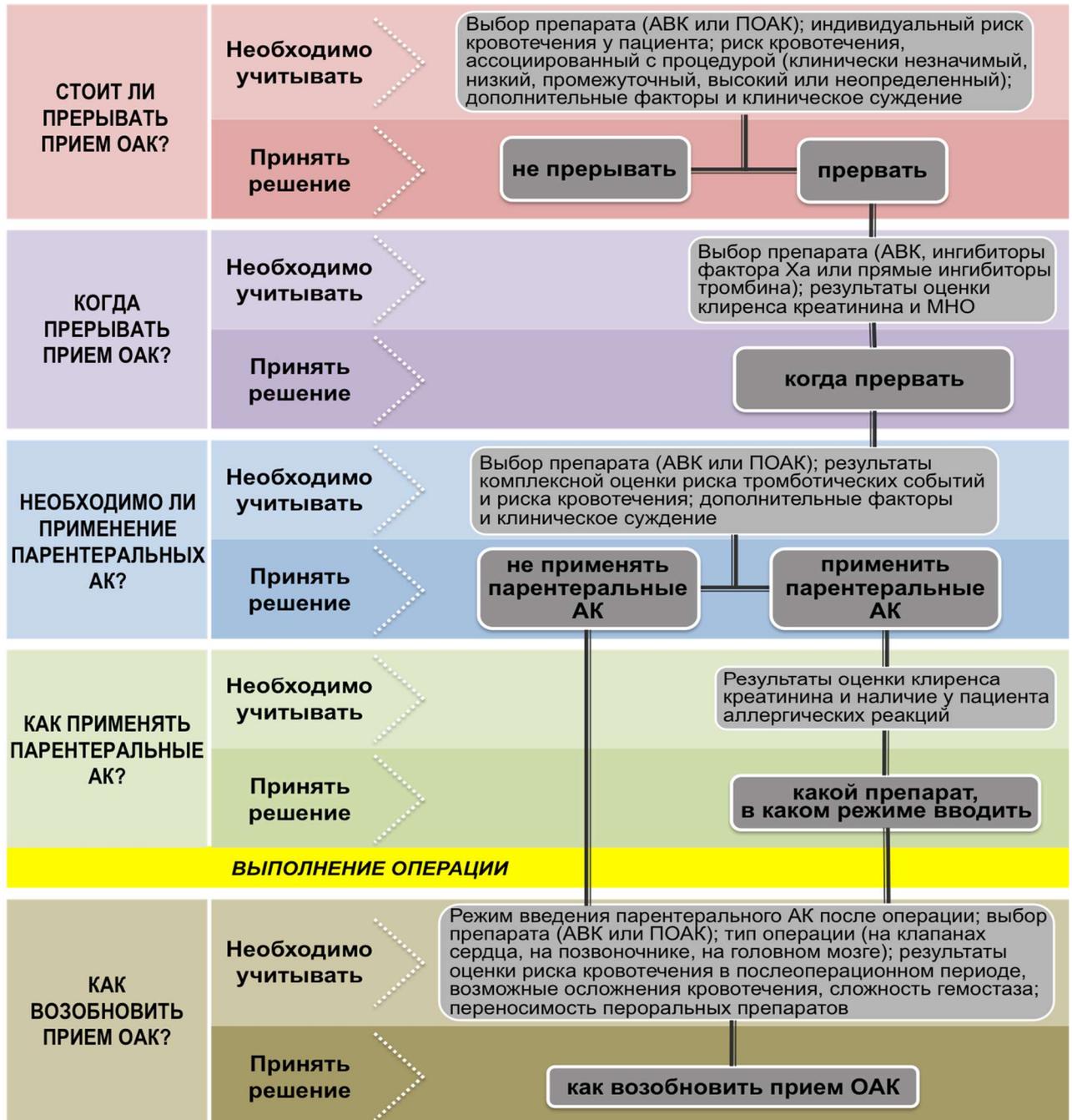


Рисунок 1.2. Общий алгоритм принятия решения о периоперационном ведении пациентов с ФП, получающих постоянную антикоагулянтную терапию [адаптировано из Doherty J.U. et al., 2017]

Необходимым условием предоперационного ведения пациентов, получающих АВК, является контроль уровня МНО в день выполнения операции. При уровне МНО, превышающем 1,5, рекомендуется отложить

либо отменить хирургическое вмешательство [Buerke M., Hoffmeister H.M., 2017].

1.5. Особенности послеоперационного возобновления антикоагулянтной терапии

Возобновление АКТ в послеоперационном периоде может сопровождаться значительным риском кровотечения. Установлено, что общий риск кровотечения без проведения «мост-терапии» составляет 1,2–1,3%, а на фоне проведения «мост-терапии» уровень риска повышается [Dunn A.S. et al., 2007; Steinberg B.A. et al., 2015]. Важно отметить, что риск послеоперационного кровотечения зависит от сроков возобновления антикоагулянтов, типа выполняемого вмешательства, интраоперационных находок, изменений объема запланированного вмешательства и осложнений, а также от применяемого антикоагулянта. Совокупность этих факторов определяет послеоперационный риск кровотечения, который часто сопоставим с предоперационным (высоким или низким), однако определенные аспекты конкретного вмешательства могут как увеличить, так и уменьшить этот риск.

Возобновление терапии НМГ или НФГ в прежней дозе в послеоперационный период рекомендовано в течение первых 12–24 ч после выполненного вмешательства, однако в отдельных ситуациях возникает необходимость отсрочить возобновление АКТ на 48–72 ч. Это в первую очередь относится к вмешательствам, для которых характерен большой объем и высокий риск развития кровотечений:

катетерная абляция при простой левосторонней суправентрикулярной тахикардии (например, при WPW-синдроме);

спинальная или эпидуральная анестезия;

поясничная диагностическая пункция;

торакальные операции;
операции на органах брюшной полости;
крупные ортопедические вмешательства;
биопсия печени и почек;

трансуретральная резекция простаты; экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия [Lip G.Y. et al., 2015; Falck-Ytter Y. et al., 2012; Guglielmetti L.C. et al., 2016; Gorenek B., Lip G.Y., 2015].

Как правило, прием пациентом АВК возобновляется на 1-2-й день после операции при достижении адекватного гемостаза в предоперационной поддерживающей дозе с ее дальнейшим 50%-ным повышением в течение двух последующих дней, после чего терапия продолжается. При этом используется стандартная поддерживающая доза НМГ или НФГ, которые отменяются при достижении целевого уровня МНО.

Послеоперационное возобновление АКТ необходимо начать с тщательного изучения состояния области вмешательства для подтверждения адекватности гемостаза, а также оценки возможных последствий кровотечения. В частности, кровотечения после спинальных или интракраниальных инвазивных вмешательств ассоциированы со значительно более высокой частотой летальных исходов. Следует принять во внимание и индивидуальные характеристики пациента, которые могут повысить риск развития кровотечения, в частности, любые недавние кровотечения в анамнезе, изменения количества тромбоцитов, сдвиги показателей гемостаза.

При рассмотрении вопроса о возобновлении АКТ у больных с ФП также следует учитывать и риск развития ТЭО. Как было указано выше, общая частота этих осложнений сравнительно невелика как на фоне «мост-терапии», так и без нее [Steinberg V.A. et al., 2015].

Как правило, первая доза используемых для АКТ ЛС в послеоперационном периоде должна соответствовать терапевтической, при этом нет необходимости в использовании нагрузочной дозы [Douketis J.D. et al., 2012]. Сроки возобновления терапии могут быть индивидуальными для

конкретных вмешательств, их следует определять коллегиально после консультации оперирующего хирурга. При этом раннее возобновление АВК после операции не увеличивает риск ранних кровотечений, поскольку ее эффект проявляется обычно через 24-72 ч после начала приема препарата. Чаще всего полный терапевтический эффект проявляется через 5-7 дней после начала терапии при условии нормального уровня МНО в момент начала терапии. Антикоагулянтный эффект АВК в значительной мере определяется функциональным состоянием печени, алиментарным статусом, сопутствующим применением антибиотиков и лекарственными взаимодействиями с другими препаратами. В зависимости от этих факторов может возникнуть необходимость корректировки дозы АВК.

При наличии любых интра- или послеоперационных геморрагических осложнений, высокого геморрагического риска, ассоциированного с инвазивным вмешательством или индивидуальных факторов пациента, повышающих риск послеоперационного кровотечения, целесообразно отсрочить возобновление приема препарата. Алгоритм возобновления АКТ в послеоперационном периоде представлен на рисунке 1.3.

В большинстве случаев прием АВК можно возобновлять в первые 24 часа после инвазивного вмешательства в обычной терапевтической дозе. У пациентов, получавших АВК, при умеренном или высоком риске инсульта или системной тромбоэмболии можно возобновить парентеральное введение антикоагулянтов до достижения целевых значений МНО. Значительной части больных не требуется проведение послеоперационной «мост-терапии», ее использование может лишь увеличить риск тяжелых геморрагических осложнений. При необходимости проведения следующей плановой инвазивной манипуляции в течение того же периода необходимо продолжить парентеральное введение антикоагулянтов без возобновления приема ОАК [Douketis J.D. et al., 2012].

антикоагулянтов повышает риск кровотечения, что особенно актуально при выполнении инвазивных манипуляций, ассоциированных с повышенным риском кровотечения, и может привести к значимым геморрагическим осложнениям [Douketis J.D. et al., 2012; Dunn A.S. et al., 2007]. Если при высоком риске кровотечения риск тромбоза также повышен, следует определять дальнейшую тактику лечения в индивидуальном порядке. Для снижения риска кровотечения рекомендуется применение НФГ или НМГ в относительно низких дозах или возобновление применения только АВК [Malato A. et al., 2010].

При возобновлении послеоперационной парентеральной АКТ у пациентов с умеренным или высоким риском тромбоза:

- следует убедиться в адекватности гемостаза, оценить возможные осложнения, связанные с выполненной инвазивной манипуляцией, индивидуальные факторы риска пациента и получить консультацию оперирующего хирурга и лечащего врача;

- после инвазивных вмешательств с более низким послеоперационным риском кровотечения парентеральная АКТ (при наличии к ней показаний) может быть начата в течение первых 24 ч после консультации оперирующего хирурга и лечащего врача;

- после инвазивных вмешательств с более высоким послеоперационным риском кровотечения парентеральную АКТ следует отложить минимум до 48-72 ч после вмешательства [Witt D.M. et al., 2016; Zhao Y. et al., 2017].

При возобновлении использования АВК необходим тщательный мониторинг МНО во время «мост-терапии» с целью снижения риска кровотечения. НМГ или НФГ следует отменять, когда МНО находится в пределах целевого диапазона (менее 2,0), кроме аргатробана, поскольку данный препарат повышает МНО.

Как и в случае с применением АВК, для возобновления приема ПОАК следует убедиться в адекватности гемостаза в области оперативного

вмешательства, после чего необходимо оценить возможные последствия локальных геморрагических осложнений и индивидуальные факторы риска пациента. В отличие от АВК, терапевтическое действие ПОАК наступает в течение нескольких часов после первой полной дозы, поэтому сроки возобновления ПОАК в послеоперационном периоде аналогичны срокам возобновления парентеральной АКТ, приведенным выше, и в большинстве клинических ситуаций дополнительного введения парентеральных антикоагулянтов не требуется [Camm A.J. et al., 2012].

При рассмотрении вышеизложенных аспектов в условиях применения ряда новых препаратов, отметим, что, изучению особенностей использования дабигатрана при инвазивных вмешательствах был посвящен ряд исследований [Ткачева О.Н., Акашева Д.У., 2014; Stone G.W. et al., 2012]. В ходе исследования RE-LY («Рандомизированная оценка долгосрочной антикоагулянтной терапии») были проанализированы данные 4591 пациента, которым проводилась терапия ОАК. На фоне терапии дабигатраном 150 мг два раза в день и АВК были получены сопоставимые показатели частоты массивных кровотечений (3,8% против 3,3%) при более коротком периоде отмены дабигатрана [Healey J.S. et al., 2012]. В ходе исследования терапия дабигатраном возобновлялась после инвазивного вмешательства после обеспечения адекватного гемостаза. Отдельный анализ данной группы пациентов показал, что применение парентеральной «мост-терапии» антикоагулянтами вместе с дабигатраном в 3 раза увеличивало частоту массивных (6,5% у пациентов, получавших «мост-терапию», и 1,8% у пациентов, не получавших «мост-терапию»), без статистически значимых различий частоты ТЭО. Вследствие особенностей фармакокинетики этих препаратов «мост-терапия» парентеральными препаратами чаще всего не требуется и согласно результатам вышеуказанного исследования, сопровождается высоким риском кровотечения [Douketis J.D. et al., 2015].

Опубликован алгоритм послеоперационного назначения дабигатрана [Schulman S. et al., 2015], в рамках которого после инвазивных вмешательств

с низким риском кровотечения (в том числе нейроаксиальной анестезии), при первом приеме дабигатрана доза снижается до 75 мг вечером в день вмешательства (более чем через 4 ч после нейроаксиальной анестезии), в полной дозе прием препарата продолжается со следующего утра. При инвазивных вмешательствах с высоким риском кровотечения использование дабигатрана возобновляется в полной дозе спустя 48-72 ч после вмешательства. При использовании данного алгоритма частота массивных кровотечений и тромбоэмболии составила 1,8% и 0,2% соответственно, что было сопоставимо с результатами других исследований периоперационного назначения АВК.

В исследовании ROCKET-AF был проведен анализ результатов периоперационного применения ривароксабана у 4692 пациентов. При этом также была получена низкая частота тромбоэмболии как на фоне ривароксабана, так и на фоне АВК в течение периода высокого риска (0,3% против 0,4%); различий по частоте массивных кровотечений зарегистрировано не было [Cappato R. et al., 2015; Sherwood M.W. et al., 2014].

Beyer-Westendorf J. et al. (2014) проанализировали данные регистра 2179 пациентов, получавших ПОАК (большинству пациентов был назначен ривароксабан). Оказалось, что возобновление терапии наиболее часто происходит через 1 день после инвазивного вмешательства [Beyer-Westendorf J. et al., 2014]. Общая частота кровотечений в течение 30 дней после инвазивной манипуляции составила 1,2%. После оперативных вмешательств минимального (n = 135), малого (n = 641) и значительного (n = 87) объема частота массивных кровотечений составила 0, 0,5% и 8% соответственно. 6 из 7 массивных кровотечений после инвазивных вмешательств значительного объема произошли у пациентов, получивших «мост-терапию» антикоагулянтами в том или ином виде, при этом различий в частоте значимых сердечно-сосудистых осложнений зарегистрировано не было. Важно отметить также, что для большей части (90%) инвазивных

манипуляций, выполнявшихся пациентам, включенным в данное исследование, был характерен незначительный риск кровотечения.

Объединенный анализ нескольких рандомизированных исследований показал, что существует тенденция к увеличению частоты кровотечений при применении ривароксабана в дозе 10 мг через 6-8 ч после процедуры по сравнению с НМГ, хотя общий риск массивных кровотечений был низким при использовании обоих подходов [Falck-Ytter Y. et al., 2012; Tao S. et al., 2017]. Результаты исследования ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) показали, что применение апиксабана (по сравнению с терапией АВК) было ассоциировано с аналогичной частотой тромбозов и массивных кровотечений в периоперационном периоде, что свидетельствует об относительной безопасности подобного варианта лечения [Garcia D. et al., 2014]. Несмотря на отсутствие разрешенных к применению антагонистов апиксабана, частота периоперационных кровотечений при применении апиксабана и АВК была сходной, частота тромбозов также была одинаковой вне зависимости от того, отменялась ли АКТ в периоперационном периоде [Blandino A. et al., 2016; Chang M. et al., 2016].

Рассматривая особенности оценки срока возобновления АКТ после выполнения вмешательств с неизвестным риском кровотечения, ряд авторов рекомендует в отсутствие фактических данных применение алгоритма для инвазивных вмешательств с высоким риском кровотечения. Возобновление АКТ при этом будет отсрочено, однако дает возможность избежать значительного увеличения риска ТЭО у большинства пациентов.

Отдельно следует обсудить онкологических больных, поскольку венозные ТЭО у этого контингента пациентов развиваются в 5 раз чаще, чем в общей популяции, являясь второй по частоте причиной смерти у данной категории пациентов [Donnellan E. et al., 2014]. Частота ТЭЛА составляет у них от 1 до 5%, при этом у онкологических больных в 2 раза чаще развиваются кровотечения [Хачатурова Э.А. и др., 2015; Prandoni P. et al.,

2002]. Это объясняется как более обширными вмешательствами, так и более длительной периоперационной АКТ, в связи с чем важным аспектом является дифференцированный подход к тактике ее проведения с учетом прогнозируемой кровопотери [Чиссов В.И. и др., 2011]. Причины повышенной частоты ТЭО у больных с новообразованиями обусловлены, в первую очередь, патогенезом опухолевого процесса, одним из звеньев которого является активация системы гемостаза [Falanga A. et al., 2015].

В связи с этим при планировании обширных хирургических вмешательств по поводу злокачественных новообразований снижение риска ТЭО необходимо рассматривать с параллельным риском кровопотери и послеоперационных кровотечений на фоне больших раневых поверхностей и постгеморрагической коагулопатии. Методы периоперационной профилактики ТЭО, возможные ограничения и противопоказания к их применению определяются особенностями и распространенностью онкологического процесса, вариантом хирургического вмешательства, использованием других видов противоопухолевого лечения (химио-, лучевая, фотодинамическая терапия), которые повышают риск развития этих осложнений [Хороненко В.Э. и др., 2016].

* * *

Таким образом, одним из современных подходов к ведению пациентов, получающих АКТ в периоперационный период, является «мост-терапия» - вариант лечения, заключающийся в отмене перорального антикоагулянта с назначением низкомолекулярных гепаринов. Возможность проведения «мост-терапии» целесообразно рассматривать у больных с высоким риском развития ТЭО без избыточного риска геморрагических осложнений. Напротив, у пациентов с низким риском ТЭО «мост-терапия» не назначается. При рисках ТЭО и кровотечений средней степени следует

проводить индивидуальную оценку возможности применения этой схемы в зависимости от специфических рисков этих осложнений, характерных как для пациента, так и предстоящей хирургической процедуры.

Схемы АКТ, в том числе отмену препаратов перед вмешательствами, следует применять строго в соответствии со стандартным протоколом, отклонения от которого в реальной клинической практике могут нивелировать преимущества проведения «мост-терапии», вследствие чего частота осложнений будет сходной с таковой без ее использования.

Нередко в клинической практике отмечается неправильное назначение/отмена периоперационной антикоагулянтной терапии: очень ранняя отмена перорального антикоагулянта до планируемой операции с назначением «мост-терапии», отмена АВК накануне оперативного лечения без назначения «мост-терапии», отсутствие мониторинга МНО до/после операции, возобновление приема перорального антикоагулянта только в день выписки с соответствующей отменой НМГ накануне выписки.

Вышеизложенное подтверждает необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на изучение клинической эффективности и безопасности различных схем периоперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в плановом хирургическом лечении.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн (организация) исследования

Исследование выполнено на базе хирургических отделений Университетской клинической больницы №1 Сеченовского Университета. Проведено дооперационное обследование и послеоперационное наблюдение 214 пациентов с ФП, получавших антикоагулянтную терапию, которым было выполнено плановое оперативное вмешательство. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1 Дизайн исследования

Включение в исследование осуществляли на основании следующих критериев:

Критерии включения в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.
2. Возраст старше 18 лет.
3. Фибрилляция предсердий с риском по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов у мужчин, с риском по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 баллов у женщин.
4. Предстоящее плановое хирургическое лечение.

Критерии невключения в исследование:

1. Возраст младше 18 лет.
2. Беременность, лактация.
3. Пациенты с клапанной этиологией фибрилляции предсердий (механические протезы клапанов, митральный стеноз средней/тяжелой степени).
4. Обратимые причины фибрилляции предсердий (тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем).
5. Планирующееся интервенционное лечение фибрилляции предсердий.
6. Клинически значимое активное кровотечение в течение предшествующих 6 месяцев (внутричерепное кровоизлияние или желудочно-кишечные кровотечения).
7. Наличие сопутствующей патологии: системных заболеваний аутоиммунной природы, антифосфолипидного синдрома, хронической болезни почек 4-5 стадии (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), острых и хронических вирусных заболеваний печени, психических расстройств, влияющих на комплаентность.
8. Пациенты, получающие двойную или тройную антитромботическую терапию.

После отбора в исследование и разделения в зависимости от схемы перипроцедурной антикоагулянтной терапии в течение 7 дней до оперативного вмешательства и риска ТЭО применялись шкалы Caprini

(шкала балльной оценки риска развития тромбоемболических осложнений) и CHA₂DS₂-VASc (шкала оценки риска ТЭО у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий), а для оценки риска геморрагических осложнений - шкала HAS-BLED.

В ходе послеоперационного ведения пациентов проводили также профилактику ТЭО с использованием немедикаментозных методов (компрессионный трикотаж, бинтование, расширение двигательного режима для пациентов).

Анализировали соответствие использованных схем периоперационной АКТ при выполнении вмешательств актуальным международным рекомендациям - рекомендациям ESC (2017) по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, а также рекомендациям EACTS и EHRA (2018) [Steffel J. et al., 2018].

2.2. Характеристика клинического материала

Всего в исследование было включено 214 пациентов - 139 мужчин (64,9%) и 75 женщин (35,1%), медиана возраста составила 69,0 (64,0; 78,0) лет.

Более чем половине пациентов из всей выборки (113 - 52,8%) были выполнены вмешательства по поводу злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, 60 человек (28,0%) перенесли операции по поводу других заболеваний желудочно-кишечного тракта и брюшной полости (кроме злокачественных опухолей). Меньшую часть выборки составили пациенты, перенесшие операции на сердце и сосудах – 19,2% (n=41).

В таблице 2.1 приведено распределение пациентов по полу.

Распределение больных с ФП по полу (n=214)

Пол	Операции по поводу злокачественных новообразований ЖКТ (n=113)		Общехирургические абдоминальные операции (n=60)		Операции на сердце и сосудах (n=41)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины (n=139)	74	65,5	37	61,7	28	68,3
Женщины (n=75)	39	34,5	23	38,3	13	31,7

Анализ распределения пациентов по возрасту в группах больных, включенных в исследование, показал, что большинство больных были в возрасте 60-69 лет (34,1-41,6%), а также 70-79 лет (36,7-41,6%) (таблица 2.2). Статистически значимых межгрупповых различий по возрасту отмечено не было.

Таблица 2.2

Распределение больных с ФП по возрасту (n=214)

Возраст, лет	Операции по поводу злокачественных новообразований ЖКТ (n=113)		Общехирургические абдоминальные операции (n=60)		Операции на сердце и сосудах (n=41)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
40-49	6	5,3	2	3,3	2	4,9
50-59	11	9,7	7	11,7	6	14,6
60-69	40	35,4	25	41,6	14	34,1
70-79	47	41,6	22	36,7	17	41,5
80 и старше	9	8,0	4	6,7	2	4,9

Оценка распределения больных по формам ФП показала, что у 62,1% пациентов была постоянная форма заболевания, у 37,9% - пароксизмальная (таблица 2.3).

Таблица 2.3

Распределение пациентов по формам ФП (n=214)

Формы ФП	абс.	%
Постоянная	133	62,1
Пароксизмальная	81	37,9

В таблице 2.4 приведены сопутствующие заболевания, которые были диагностированы в ходе предоперационного обследования и лечения у больных, включенных в исследование. У большинства пациентов (95,8%) была диагностирована ГБ, у половины больных (49,1%) - ИБС.

Таблица 2.4

Частота выявления сопутствующих заболеваний (n=214)

Заболевания (группы заболеваний)	абс.	%
ИБС	105	49,1
ГБ	205	95,8
ОНМК	30	14,0
ПИКС	43	20,1
ХСН	73	34,1
СД 2	56	26,2
Заболевания органов пищеварения	28	13,1
Заболевания эндокринной системы	17	7,9

В таблице 2.5 приведены группы лекарственных средств, которые принимали пациенты, включенные в исследование. Наиболее часто назначались статины (69,2%) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (49,1%).

Таблица 2.5

Особенности сопутствующей терапии (n=214)

Группы лекарственных средств	абс.	%
Статины	148	69,2
ИАПФ	105	49,1
Блокаторы кальциевых каналов	35	16,4
Петлевые диуретики	49	22,9
Тиазидные диуретики	8	3,7
Тиазидоподобные диуретики	36	16,8
Калий-сберегающие диуретики	60	28,0
Бета-блокаторы	158	73,8
Альфа-блокаторы	9	4,2
Сердечные гликозиды	46	21,5
Антиаритмические	29	13,6
Ингибиторы протонной помпы	75	35,1
Сахароснижающие препараты	23	10,7
Холинолитики	15	7,0
Гормоны щитовидной железы	14	6,5

Медиана значения шкалы CHA₂DS₂-VASc у обследованных пациентов составила 4 [3-5] (таблица 2.6). Риск венозных ТЭО (ВТЭО) по шкале Caprini у 50% больных оценивался в пределах от 5 до 8 баллов, в то время как медиана баллов по данной шкале составляла 6. Медиана риска кровотечения по HAS-BLED составила 2 [2-3] балла.

Показатели оценки риска ТЭО и кровотечений, Me [Q25; Q75]

Шкала оценки	Значение показателя
Балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc	4 [3-5]
Уровень риска ВТЭО по шкале Caprini	6 [5-8]
Балл по HAS-BLED	2 [2-3]

Все обследованные пациенты имели высокий риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc — 2 балла и выше (таблица 2.7). У 57 больных (26,6%) риск ТЭО оценивался в 2-3 балла, в то время как большинство обследованных (122 пациента — 57,0%) имели 4-5 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. У остальных 35 (16,4%) больных риск ТЭО по указанной шкале составлял 6 и более баллов.

Таблица 2.7

Распределение больных по оценке риска по шкале CHA₂DS₂-VASc (n=214)

Оценка по CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	Операции по поводу злокачественных новообразований ЖКТ (n=113)		Общехирургические абдоминальные операции (n=60)		Операции на сердце и сосудах (n=41)		Всего (n=214)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Менее 2	-	-	-	-	-	-	-	-
2-3	30	26,5	18	30,0	9	22,0	57	26,6
4-5	61	54,0	33	55,0	28	68,2	122	57,0
Более 5	22	19,5	9	15,0	4	9,8	35	16,4

Только 2 пациента из всей выборки (0,9%) имели менее 3 баллов по шкале Caprini (таблица 2.8). От 3 до 5 баллов риск ВТЭО оценивался в 24,3% случаев (у 52 пациентов), большинство обследованных пациентов — 124 (57,9 %) — имели от 6 до 8 баллов по шкале Caprini. Риск ВТЭО свыше 8 баллов по шкале Caprini был рассчитан у 36 (16,9 %) пациентов.

Таблица 2.8

Распределение по оценке риска по шкале Caprini (n=214)

Оценка по шкале Caprini, баллы	Операции по поводу злокачественных новообразований ЖКТ (n=113)		Общехирургические абдоминальные операции (n=60)		Операции на сердце и сосудах (n=41)		Всего (n=214)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Менее 3	-	-	1	1,7	1	2,4	2	0,9
3-5	24	21,2	18	30,0	10	24,4	52	24,3
6-8	69	61,1	30	50,0	25	61,0	124	57,9
Более 8	20	17,7	11	18,3	5	12,2	36	16,9

В таблице 2.9 приведено распределение обследованных пациентов по риску кровотечения, оцененному по шкале HAS-BLED. У большинства пациентов наблюдался умеренный риск кровотечения, которому соответствовала оценка в 1-2 балла по шкале HAS-BLED, причем у 25 (11,6%) больных риск кровотечения был оценен в 1 балл, а у 132 обследованных (в 61,7% случаев) — в 2 балла по шкале HAS-BLED. Высокий риск кровотечения (≥ 3 баллов по HAS-BLED) был определен у 57 пациентов (26,7% от общей численности выборки). Пациенты всех групп были сопоставимы по полу, возрасту, статистически значимых межгрупповых различий по уровням риска развития ТЭО и кровотечений установлено не было.

Распределение пациентов по оценке риска по шкале HAS-BLED (n=214)

Оценка по HAS-BLED, баллы	Операции по поводу злокачественных новообразований ЖКТ (n=113)		Общехирургические абдоминальные операции (n=60)		Операции на сердце и сосудах (n=41)		Всего (n=214)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	-	-	-	-	-	-	-	-
1	9	8,0	10	16,7	6	14,6	25	11,6
2	67	59,3	36	60,0	29	70,8	132	61,7
3 и более	37	32,7	14	23,3	6	14,6	57	26,7

2.3 Методы исследования

На этапе клинического обследования осуществляли оценку жалоб, сбор анамнеза, проводили физикальное, клинико-инструментальное и лабораторное обследование.

В комплексе лабораторных исследований всем пациентам проводились клинический анализ крови и мочи, биохимические анализ крови, оценка состояния свертывающей системы крови.

Клиническое исследование крови проводили на анализаторе «LN 750» (Beckman Coulter, США). Определяли уровень гемоглобина, СОЭ, гематокрит, содержание эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, базофилов, эозинофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов.

Биохимическое исследование сыворотки крови проводили на аппарате «AVDIA 1800» (Siemens Healthcare Diagnostics, США-Германия), оценивали

уровни прямого и непрямого билирубина, активность аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы, уровни общего белка и альбумина, креатинина, электролитов.

Расширенную коагулограмму определяли с использованием коагулометра ACL-200 (Instrumentation Laboratory, Испания) и реактивов HemosIL (Италия).

Особенности обследования больных, которым выполнялись операции на сердце и сосудах. Обследование пациентов, которым производились вмешательства на сердце и сосудах, включало при необходимости выполнение трансторакальной и чреспищеводной ЭХО-КГ, МСКТ сердца, суточное мониторирование ЭКГ и АД, эндоскопическую гастродуоденоскопию, биохимический и общий анализ крови перед проведением оперативного вмешательства и в динамике.

Запись электрокардиограммы осуществляли в 12 отведениях на электрокардиографе SCHILLER CARDIOVIT AT-102 (Германия).

Суточное мониторирование ЭКГ и АД проводили всем пациентам с использованием автоматической системы мониторинга «MT-100» (Schiller, Швейцария, двухканальный кабель) в условиях обычного двигательного режима в течение 24 ч. Оценивали наличие признаков ишемии, динамику нарушений сердечного ритма пациентов по числу желудочковых (ЖЭС) и наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) за 24 ч.

Эхокардиографию проводили с использованием устройства «VIVID 4» (GE Healthcare, Великобритания). При этом пациент находился в положении на левом боку, диагностику проводили по стандартным методикам в одно- и двухмерном режимах из левого парастернального доступа. Оценивали размеры левого предсердия (ЛП), правого предсердия (ПП), фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ударный объем (УО), размеры задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки (МЖП), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический

размер (КДР), конечно-систолический объём (КСО), конечно-диастолический объём (КДО).

МСКТ-коронароангиографию выполняли пациентам, включенным в исследование на 256-срезовом компьютерном томографе Somatom definition flash (Siemens, Germany) со следующими характеристиками: коллимация 128x0,6, временное разрешение 75 мс, пространственное разрешение 0,33 мм, ширина среза 0,75 мм, напряжение (kV 120/100), сила тока mAs – с применением программы снижения лучевой нагрузки Care Dose4D – рассчитывалась автоматически в зависимости от конституции человека.

Особенности обследования пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Пациентам с ЗНО, включенным в исследование, было выполнено комплексное обследование, направленное на уточнение диагноза, определение распространенности первичной опухоли, поиск регионарных или отдаленных метастазов, определение показаний к терапии и объема оперативного лечения, поиск осложнений и сопутствующей патологии.

Особенности обследования пациентов, которым выполнялись вмешательства по поводу неонкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта и органов брюшной полости. Осмотр выполняли по стандартной схеме: пациентам выполнялась эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости, по показаниям выполнялась внутривенная холангиография, по строгим показаниям – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполняли на аппаратах DP – 9900Plus / Mindray (КНР); SDU – 500С «Sreimadzu» (Япония) конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц.

Эндоскопическое исследование желудка и 12-перстной кишки с Фатеровым соском осуществлялось с помощью фиброскопов GIF Q-30 фирмы «Olympus» (Япония).

Трансабдоминальную ультрасонографию (ТУС) проводили по стандартной методике с помощью ультразвукового (УЗ) цифрового сканера EUB-405 plus HITACHI (Япония) с использованием конвексного датчика с частотой 3,5 МГц в В-режиме в утренние часы натощак.

Для выполнения эндосонографии использовали эхоэндоскоп FG 32-UA фирмы Pentax, с ультразвуковым конвексным датчиком с постоянной частотой сканирования 7,5 мГц.

2.4 Статистическая обработка полученных данных

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакетов программ Excel (Microsoft) и Statistica (Statsoft), версия 10.

Для описания качественных данных использовали частоты и доли (в %), с которыми те или иные признаки встречались в выборке, при этом статистическую значимость различий в группах оценивали с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона.

При анализе количественных показателей тип распределения данных в вариационных рядах обследуемых групп определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка для выборок с числом наблюдений менее 50-ти, или критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Lilliefors для больших выборок. Также проверяли тип распределения данных графическим способом с помощью построения гистограмм распределения и квантильных диаграмм.

В сравниваемых между собой выборках распределение данных в вариационном ряду отличалось от нормального, определялись разные значения дисперсий в группах, в связи с чем для выявления статистически значимых различий между количественными показателями сравниваемых групп применялись непараметрические методы оценки. Количественные данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, описаны в

виде Me (Q_{25} - Q_{75}), где Me – медиана; Q_{25} и Q_{75} - соответственно нижний и верхний квартили.

Для выявления различий в группах по количественным показателям проводили апостериорные попарные сравнения с применением критерия Манна-Уитни для независимых выборок.

Для определения наличия количественной характеристики выраженности и значимости взаимосвязи между вероятностью развития осложнений (ТЭО и ГО), с одной стороны, и клинико-лабораторными параметрами пациентов, включенных в исследование, с другой, проводили корреляционный анализ с расчетом ранговых непараметрических коэффициентов корреляции Спирмена (R).

Также был в ходе поиска прогностических характеристик развития осложнений у больных с ФП проводили многофакторный анализ методом логистической регрессии с бинарной зависимой переменной. Логистический регрессионный анализ осуществляли путем пошагового отбора в модель статистически значимых факторов с заданным порогом значимости.

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали за 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Характеристика антикоагулянтной терапии, проводившейся пациентам с фибрилляцией предсердий в пред- и постоперационном периодах

В большинстве случаев (у 89,3% больных) в исследуемой выборке антикоагулянтная терапия проводилась с применением прямых пероральных

антикоагулянтов (ППОАК) — ривароксабана, дабигатрана или апиксабана; антагонист витамина К варфарин применялся лишь у 23 пациентов (10,7%). Количество пациентов, принимавших те или иные дозы препаратов, представлено в таблице 3.1. Наиболее часто применяемым лекарственным средством как среди ППОАК, так и среди всех антикоагулянтных препаратов, в исследуемой выборке был апиксабан: данный препарат получали 44,9% пациентов (96), большинство из них — 54 (25,2%) в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.

Таблица 3.1

Распределение пациентов по дозам применяемых прямых оральных антикоагулянтов (n=214)

Препараты, дозы	абс.	%
Варфарин	23	10,7
Ривароксабан 20 мг х 1 раз в сутки	25	11,7
Ривароксабан 15 мг х 1 раз в сутки	25	11,7
Дабигатран 150 мг х 2 раза в сутки	30	14,0
Дабигатран 110 мг х 2 раза в сутки	15	7,0
Апиксабан 5 мг х 2 раза в сутки	42	19,6
Апиксабан 2,5 мг х 2 раза в сутки	54	25,2

В большинстве случаев - у 148 пациентов (69,2% от общей численности выборки) – для перипроцедурного ведения применялась схема «мост-терапии» в виде парентерального назначения антикоагулянтов на время отмены пероральных антикоагулянтов. У 54 (25,2%) пациентов пероральная АКТ была отменена, при этом парентерально антикоагулянты также не назначались. 12 пациентов (5,6% от общего числа обследованных) перенесли оперативное вмешательство без отмены АКТ.

Медиана срока отмены АКТ перед хирургическим вмешательством составила 2 суток, при этом у 50% больных отмена АКТ была осуществлена в сроки от 1 до 5 дней до операции. Медиана срока возобновления АКТ после вмешательства составила 2,5 [0-6] суток. Таким образом, общая длительность периода без антикоагулянтов у пациентов исследуемой выборки в 50 % случаев была в пределах от 2 до 10 суток, в то время как медиана данного показателя составляла 5 дней.

В таблицах 3.2-3.4 представлены сведения о распределении пациентов по срокам отмены и возобновления АКТ в периоперационном периоде, а также по длительности периода отмены АКТ у обследованных пациентов.

Как видно из таблицы 3.2, чаще всего отмена АКТ проводилась за сутки до оперативного вмешательства: в этот срок пероральные антикоагулянты были отменены у 60 (28,0 %) пациентов. Несколько реже — у 55 (25,7%) больных — проведение пероральной АКТ прекращалось в сроки от 2 до 3 суток до операции.

У 47 (22,0%) пациентов отмена АКТ была осуществлена в срок от 4 до 7 суток до операции, у 35 (16,4%) пациентов — более чем за неделю до оперативного вмешательства, в то время как в день выполнения хирургического лечения АКТ была отменена только у 5 пациентов (2,3%).

**Распределение пациентов по срокам отмены АКТ перед операцией
(n=214)**

Сроки отмены АКТ	абс.	%
В день операции	5	2,3
За сутки до операции	60	28,0
За 2-3 суток до операции	55	25,7
За 4-7 суток до операции	47	22,0
Более чем за неделю до операции	35	16,4
Без отмены	12	5,6

Возобновление АКТ чаще всего выполнялось в течение первых четырех суток после операции (таблица 3.3). При этом наиболее частым вариантом было продолжение перорального приема антикоагулянтов в срок от 2 до 4 суток после выполнения операции — 55 (25,8%) пациента. В то же время частота возобновления АКТ в день хирургического вмешательства либо в течение первых суток после операции составила 19,7% (42 пациента) и 14,0% (30 пациентов), соответственно.

Реже возобновление перорального приема антикоагулянтов откладывалось на более длительный срок: у 20 (9,3%) пациентов первый прием антикоагулянтов в послеоперационном периоде произошел в срок от 5 до 7 суток после оперативного вмешательства, также у 20 (9,3%) пациентов — в срок от 8 до 10 дней после операции, у 15 (7,0%) обследованных — в срок от 10 суток до 2 недель после операции. Еще у 20 пациентов (9,3%) АКТ была возобновлена более чем через 14 суток после хирургического вмешательства.

**Распределение пациентов по срокам возобновления АКТ после
оперативного вмешательства (n=214)**

Сроки возобновления АКТ	абс.	%
В день операции	42	19,7
Через 1 суток после операции	30	14,0
Через 2-4 суток	55	25,8
Через 5-7 суток	20	9,3
Через 8-10 суток	20	9,3
Через 10-14 суток	15	7,0
Более чем через 14 суток после операции	20	9,3
Без отмены	12	5,6

У большинства пациентов продолжительность периода отмены АКТ в периоперационном периоде не превышала 2 суток (таблица 3.4), причем у 48 (22,1%) пациентов длительность периода без АКТ была в пределах от 1 до 2 дней, и только у 10 пациентов (4,7%) длительность периода отмены пероральных антикоагулянтов составила менее суток.

Таблица 3.4

**Распределение пациентов по продолжительности периода без
проведения АКТ (n=214)**

Длительность периода без АКТ, сут	абс.	%
До 1	10	4,7
1-2	48	22,1
3-4	40	18,7
5-7	30	14,0
8-10	27	12,6
11-14	30	14,0
Более 14	17	7,9
Без отмены АКТ	12	5,6

Таким образом, у абсолютного большинства пациентов (89,3%) в исследуемой выборке антикоагулянтная терапия проводилась с применением прямых пероральных антикоагулянтов, чаще всего - апиксабана (44,9%). У 148 пациентов (69,2%) перипроцедурного была использована схема «мост-терапии» в виде парентерального назначения антикоагулянтов на время отмены пероральных антикоагулянтов. Медиана срока отмены АКТ перед хирургическим вмешательством составила 2 суток, при этом у 50% больных отмена АКТ была осуществлена в сроки от 1 до 5 дней до операции, общая длительность периода без антикоагулянтов у пациентов исследуемой выборки в 50 % случаев была в пределах от 2 до 10 суток (медиана - 5).

3.2. Оценка соблюдения рекомендаций при назначении антикоагулянтной терапии при хирургических вмешательствах больным с фибрилляцией предсердий

Анализ частоты соблюдения рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) при назначении АКТ у больных с ФП в периоперационном периоде и структуры ошибок при выборе схемы коррекции АКТ показал, что среди обследованных пациентов рекомендации соблюдались лишь у 102 (47,7%), в то время как частота применения нереконмендованных схем ведения больных достигала 52,3% (112 пациентов) (таблица 3.5). При этом наиболее часто некорректно использовалась схема «мост-терапии» при отмене пероральных антикоагулянтов — у 107 (50,0 %) пациентов, в то время как другие некорректные схемы использовались крайне редко: продолжение АКТ при необходимости ее отмены было выявлено в 3 случаях (1,4%), и наоборот - отмена АКТ при необходимости ее продолжения — у 2 пациентов (0,9%).

Таблица 3.5

Частота соблюдения европейских рекомендаций и ошибок при выборе схемы периоперационной АКТ у пациентов с ФП (n=214)

Соблюдение рекомендаций ESC	абс.	%
Использование схемы, рекомендованной ESC	102	47,7
Несоблюдение рекомендаций ESC, в том числе	112	52,3
- не было необходимости в проведении «мост-терапии»	107	50,0
- следовало отменить АКТ	3	1,4
- следовало проводить вмешательство без отмены АКТ	2	0,9

Более чем половине пациентов, включенных в исследование, проводилось хирургическое лечение по поводу злокачественных опухолей - 113 (52,8%). На втором месте по частоте были общехирургические абдоминальные операции, которые были выполнены 60 (28,0%) больным. В 19,2 % случаев (41 пациенту) были выполнены сложные хирургические операции на сердце и сосудах.

3.3 Характеристика тромбоэмболических и геморрагических осложнений при хирургических вмешательствах у больных с фибрилляцией предсердий

3.3.1 Частота, спектр и сроки развития осложнений

Анализ особенностей развития осложнений показал, что осложнения отмечались у 33 пациентов (15,4%) из общей выборки 214 больных (таблица

3.6). При этом у 14 больных (6,5%) развились ТЭО, у 19 пациентов (8,9%) — кровотечения.

Таблица 3.6

Частота развития тромбоэмболических и кровотечений у пациентов с ФП за период исследования (n=214)

Характеристика групп пациентов по видам осложнений	абс.	%
Количество пациентов с кровотечениями	19	8,9
Количество пациентов с ТЭО	14	6,5
Не было осложнений	181	84,6

У 5 пациентов (2,3%) было отмечено по 2 осложнения, у 28 больных (13,1 %) — по одному осложнению.

Распределение больных с ФП, которым выполнялись хирургические вмешательства, по срокам развития осложнений представлены в таблице 3.7. Как видно, чаще всего осложнения развились в срок от 7 до 30 суток после операции — в 22 из 38 случаев развития осложнений (57,9 %).

Примерно в одной трети случаев осложнения развились в раннем послеоперационном периоде — до 7 суток — 13 осложнений из 38 (34,2 %). 3 осложнения (7,9 %) наблюдались на сроке от 1 до 6 месяцев после хирургического лечения.

Из 14 случаев ТЭО 6 (42,9%) имели место в раннем послеоперационном периоде, т.е. в течение 7 суток после вмешательства. Еще 7 ТЭО (50,0% от общего числа осложнений данного типа) развились в срок от 7 до 30 суток после операции, 1 ТЭО (7,1%) было зафиксировано в позднем послеоперационном периоде.

Из 24 осложнений в виде кровотечений 7 (29,2%) имели место в течение первых 7 дней после выполнения хирургического вмешательства,

чаще всего геморрагические осложнения развивались в срок от 7 до 30 суток после операции - 15 случаев (62,5 %). Кроме того, 2 кровотечения (8,3%) произошли в период от 1 месяца до полугода после оперативного вмешательства.

Таблица 3.7

Распределение больных с ФП, по срокам развития осложнений (n=38)

Срок развития после операции	ТЭО (n=14)		Кровотечения (n=24)		Всего (n=38)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 7 суток	6	42,9	7	29,2	13	34,2
7-30 суток	7	50,0	15	62,5	22	57,9
1-6 месяцев	1	7,1	2	8,3	3	7,9

Анализ частоты осложнений при различных видах хирургических вмешательств показал, что частота ТЭО при операциях на сердце и сосудах составила 9,8% (4 случая) и была несколько выше, чем при других видах вмешательств (таблица 3.8).

Так, при вмешательствах по поводу злокачественных опухолей было зафиксировано 7 ТЭО (6,2%), при выполнении общехирургических абдоминальных операций - 3 ТЭО (5,0%).

Частота кровотечений была максимальной при операциях по поводу онкологических заболеваний - 18,6%, значение этого показателя было статистически значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с частотой данного вида осложнений при выполнении общехирургических абдоминальных операций - 3 случая (5,0%), а при вмешательствах на сердце и сосудах геморрагических осложнений не наблюдалось.

Суммарная частота осложнений (ТЭО и кровотечений) также была максимальной при выполнении вмешательств по поводу злокачественных

опухолей - 24,8%. Это значение было достоверно выше ($p < 0,05$) соответствующих показателей в группах пациентов, которым выполнялись общехирургические абдоминальные операции (6 случаев, 10,0%), а также вмешательства на сердце и сосудах - 4 (9,8%) осложнения.

Таблица 3.8

Частота осложнений при различных видах хирургических вмешательств у пациентов с ФП (n=214)

Виды осложнений	Операции на сердце и сосудах (n=41)		Общехирургические абдоминальные операции (n=60)		Операции по поводу злокачественных опухолей (n=113)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТЭО (n=14)	4	9,8	3	5,0	7	6,2
Кровотечения (n=24)	-	-	3	5,0	21	18,6*#
Всего	4	9,8	6	10,0	28	24,8*#

Примечания:

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значений в группе пациентов, которым выполнены операции на сердце и сосудах, по критерию χ^2

- различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значений в группе пациентов, которым выполнены общехирургические абдоминальные операции, по критерию χ^2

В таблице 3.9 приведена структура наблюдавшихся осложнений во всей выборке пациентов, включенных в исследование. Максимальной была частота развития внутрибрюшных кровотечений - 44,7 % (17 случаев), на втором месте по частоте была ТЭЛА - 23,7% (9 случаев).

Структура осложнений у больных с ФП, которым было выполнено хирургическое лечение (n=38)

Виды осложнений	Количество	
	абс.	%
Внутрибрюшное кровотечение	17	44,7
ТЭЛА	9	23,7
ОНМК	5	13,2
Кишечное кровотечение	5	13,2
Легочное кровотечение	2	5,2

Анализ частоты осложнений при различных видах хирургических вмешательств показал, что частота ТЭЛА при операциях на сердце и сосудах составила 9,8% (4 случая) и была выше, чем при других вариантах вмешательств (таблица 3.10). Так, при выполнении общехирургических абдоминальных операций было зафиксировано 3 случая ТЭЛА (5,0%), при вмешательствах по поводу злокачественных опухолей - 2 таких осложнения (1,8 %).

ОНМК развилось в 5 случаях в группе больных, которым были выполнены операции по поводу злокачественных опухолей, выявлено 16 внутрибрюшных кровотечений в этой же группе, в то время как у пациентов, которым выполнялись операции по поводу общехирургических абдоминальных операций, было зафиксировано одно такое осложнение.

Спектр осложнений при различных видах вмешательств (n=214)

Виды осложнений	Операции на сердце и сосудах (n=41)		Общехирургические абдоминальные операции (n=60)		Операции по поводу злокачественных опухолей (n=113)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТЭЛА	4	9,8	3	5,0	2	1,8
ОНМК	-	-	-	-	5	4,4
Внутрибрюшное кровотечение	-	-	1	1,7	16	14,2*#
Кишечное кровотечение	-	-	1	1,7	4	3,5
Легочное кровотечение	-	-	1	1,7	1	0,8
Всего	4	9,8	6	10,0	28	24,8*#

Примечания:

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значений в группе пациентов, которым выполнены операции на сердце и сосудах, по критерию χ^2 ;

- различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значений в группе пациентов, которым выполнены общехирургические абдоминальные операции, по критерию χ^2

3.3.2 Особенности развития осложнений в зависимости от использованной схемы АКТ

Анализ частоты ТЭО и кровотечений в зависимости от схемы АКТ показал, что при использовании схемы «мост-терапии» возникли 9 ТЭО (6,1%), их частота составила 6,1% (таблица 3.11). Частота кровотечений при применении данной схемы была в 2 раза выше — 18 случаев (12,2%). В группе пациентов, которым АКТ была отменена, наблюдалось 4 (7,4%) ТЭО

и 5 кровотечений (9,3 %). У пациентов, которым АКТ не прерывалась, было выявлено по 1 (8,3 %) ТЭО и ГО.

Сравнение количества осложнений показало, что в группе пациентов, где была использована схема моста, произошло 27 осложнений (18,2 %). В группе больных с отменой АКТ наблюдалось 9 осложнений, что составило 16,7%, в группе без отмены АКТ выявлено 2 осложнения (16,7%).

Таблица 3.11

**Частота различных видов осложнений
в зависимости от использованной схемы АКТ**

Вид осложнений	Использована схема «Мост» n=148		Отмена АКТ n=54		Без отмены АКТ n=12	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тромбоэмболические	9	6,1	4	7,4	1	8,3
Геморрагические	18	12,2	5	9,3	1	8,3
Всего	27	18,2	9	16,7	2	16,7

В таблице 3.12 приведены сроки развития осложнений в группах, выделенных в зависимости от выбранной схемы АКТ. В группе, где была использована схема «мост-терапии», более чем половина осложнений - 15 (55,6%) - отмечались в срок от 7 до 30 суток после операции. В группе с отменой АКТ осложнения также чаще всего развивались в период с 7 до 30 суток послеоперационного периода - 6 осложнений (66,7%).

В группе без отмены АКТ из 2 осложнений одно развилось до 7 суток после операции, второе - в последующий период.

Статистически значимых межгрупповых различий по частоте осложнений в различные сроки в зависимости от использованной схемы АКТ выявлено не было ($p > 0,05$ для всех сравнений).

**Частота осложнений в разные сроки после операции
в зависимости от использованной схемы АКТ (n=38)**

Срок развития осложнений после выполнения операции	Осложнения в группе, где применялась схема «Мост» n=27		Осложнения в группе с отменой АКТ n=9		Осложнения в группе без отмены АКТ n=2		Всего (n=38)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 7 суток	10	37,0	2	22,2	1	50,0	13	34,2
В течение 7-30 суток	15	55,6	6	66,7	1	50,0	22	57,9
В течение 1-6 месяцев	2	7,4	1	11,1	-	-	3	7,9

3.3.3 Частота тромбэмболических осложнений и кровотечений в зависимости от применяемых антикоагулянтов

Анализ частоты развития различных видов осложнений в зависимости от использованных антикоагулянтов показал, что частота ТЭО была максимальной при использовании варфарина (8,7% - 2 случая) и апиксабана (9,4% — 9 ТЭО). При использовании ривароксабана отмечено 2 случая ТЭО, что составило соответственно 4,0%, а при применении дабигатрана - только 1 случай этого осложнения (2,2 %) (таблица 3.13).

Максимальная частота кровотечений наблюдалась при применении дабигатрана - 7 осложнений (15,6%), ниже были значения этих показателей в группах пациентов, получавших ривароксабан (8,0% — 4 случая) и апиксабан (7,37 % - 7 случаев). При использовании варфарина было отмечено только 1 кровотечение (4,3%).

В целом частота осложнений была максимальной при использовании дабигатрана — 8 случаев (17,8%) и апиксабана — 16 случаев (16,7%). Реже

отмечались ТЭО и кровотечения при применении ривароксабана и варфарина — соответственно, у 6 (12,0%) и 3 (13,0%) пациентов.

Статистически значимых различий частоты осложнений в зависимости от варианта АКТ выявлено не было.

Таблица 3.13

Частота осложнений в зависимости от вида АКТ, которую получали пациенты с ФП в периоперационном периоде

Осложнения	Группа 1 (варфарин) n=23		Группа 2 (риварокса- бан) n=50		Группа 3 (дабигат- ран) n=45		Группа 4 (апиксабан) n=96	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТЭО	2	8,7	2	4,0	1	2,2	9	9,4
Кровотечения	1	4,3	4	8,0	7	15,6	7	7,3
Всего	3	13,0	6	12,0	8	17,8	16	16,7

3.4 Оценка прогностической значимости шкал риска развития осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

На следующем этапе настоящего исследования оценивали прогностическую ценность широко используемых шкал риска развития ТЭО CHA₂DS₂-VASc и Caprini, а также шкалу риска кровотечений HAS-BLED.

В таблице 3.14 представлены показатели оценки риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc и уровня риска ТЭО по шкале Caprini у пациентов с зарегистрированными ТЭО, по сравнению с больными, у которых ТЭО в течение периода наблюдения не развились.

Медиана исходной оценки риска осложнений по CHA₂DS₂-VASc у пациентов без ТЭО составила 4,0 [3,0-5,0] балла, в то время как у пациентов с

осложнениями, развившимися на фоне коррекции АКТ, медиана данного показателя была несколько выше и составляла 4,5 [4,0-6,0] балла.

Аналогично, уровень риска венозных ТЭО по шкале Caprini у пациентов без развившихся ТЭО исходно был ниже по сравнению с подгруппой больных, у которых впоследствии развились ТЭО, — 6,0 [5,0-8,0] баллов против 6,5 [6,0-8,0] баллов. Однако межгрупповые различия как по показателю оценки риска по CHA₂DS₂-VASc, так и по уровню риска ВТЭО по шкале Caprini, не достигли уровня статистической значимости (p=0,316 и p=0,475, соответственно).

Таблица 3.14

**Уровни оценки риска ТЭО в зависимости от развития осложнений,
Me [Q25; Q75]**

Оценка риска	Группа 1 (ТЭО развились) n=14	Группа 2 (ТЭО не было) n=200	p
Балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,5 [4,0-6,0]	4,0 [3,0-5,0]	0,316
Уровень риска ТЭО по шкале Caprini	6,5 [6,0-8,0]	6,0 [5,0-8,0]	0,475

Корреляционный анализ взаимосвязей показателей оценок риска ТЭО (CHA₂DS₂-VASc и Caprini) с частотой их развития на фоне дифференцированной АКТ в периоперационном периоде также не позволил выявить статистически значимых ассоциаций (таблица 3.15).

Таблица 3.15

**Коэффициенты корреляции (R) балльной вероятностной оценки риска
ТЭО с их развитием у обследуемых пациентов**

Оценка риска	R
Балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,117
Уровень риска ТЭО по шкале Caprini	0,082

Показатели оценки риска кровотечений по шкале HAS-BLED у пациентов с зарегистрированными геморрагическими событиями, и в группе больных без кровотечений были сопоставимы (таблица 3.16).

Таблица 3.16

Оценка риска ГО у пациентов с ФП в зависимости от наличия кровотечений, Me [Q25; Q75]

Оценка риска	Группа 1 (с кровотечениями) n=19	Группа 2 (без кровотечений) n=195	p
Балл по HAS-BLED	2,0 [2,0-3,0]	2,0 [2,0-3,0]	0,62

Корреляционный анализ ассоциации оценки риска кровотечений по шкале HAS-BLED с частотой развития геморрагических событий на фоне дифференцированной АКТ в периоперационном периоде показал, что коэффициент корреляции Спирмена для указанной пары показателей был равен 0,064, взаимосвязь также была статистически незначимой ($p > 0,05$).

3.5 Результаты поиска предикторов развития тромбоемболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий при выполнении плановых хирургических вмешательств

3.5.1. Сравнение показателей пациентов в зависимости от наличия осложнений

Для выявления предикторов развития осложнений у обследованных пациентов ФП проводился анализ межгрупповых различий по антропометрическим, анамнестическим, клинико-демографическим и лабораторным показателям в группах больных, выделенных в зависимости от

наличия осложнений на фоне дифференцированной АКТ в периоперационном периоде с последующим корреляционным анализом.

В таблицах 3.17 и 3.18 приведены показатели возраста и индекса массы тела (ИМТ) в группах пациентов в зависимости от развития ТЭО и ГО. Как видно, у больных с развившимися ТЭО медиана возраста составляла 75,5 [69,0-80,0] года и была достоверно выше ($p=0,047$) по сравнению с соответствующим показателем в группе пациентов без этих осложнений - 69,0 [63,5-76,5] лет (таблица 3.17).

Медианы ИМТ достоверно не различались ($p=0,942$) в зависимости от развития ТЭО.

Таблица 3.17

Показатели возраста и ИМТ у пациентов с ТЭО и без ТЭО, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа 1 (ТЭО развились) n=14	Группа 2 (ТЭО не было) n=200	p
Возраст, лет	75,5 [69,0-80,0]	69,0 [63,5-76,5]	0,047
ИМТ, кг/м ²	28,26 [26,08-28,60]	28,04 [24,22-31,23]	0,942

В группе пациентов, у которых были зарегистрированы ГО медиана возраста составила 76,2 [68,0-81,0] года, значение этого показателя было достоверно выше ($p=0,042$) по сравнению с таковым у пациентов без ГО - 71,0 [65,0-78,0] лет (таблица 3.18). Статистически значимых различий по уровню ИМТ выявлено не было ($p=0,827$).

Частота развития осложнений у мужчин и женщин была сопоставимой и составила соответственно 21 (15,1%) и 12 (16,0%), статистически значимых межгрупповых различий как в отношении ТЭО, так и в отношении развития ГО, выявлено не было ($p>0,05$).

Показатели возраста и ИМТ у пациентов с ГО и без ГО, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа 1 (ГО развились) n=19	Группа 2 (ГО не было) n=195	P
Возраст, лет	76,2 [68,0-81,0]	71,0 [65,0-78,0]	0,042
ИМТ, кг/м ²	27,8 [25,0-29,5]	28,5 [23,5-32,0]	0,827

Оценка частоты развития осложнений в зависимости от соблюдения рекомендаций показала, что в группе больных, где рекомендации не соблюдались частота развития осложнений, была на уровне 22,3% (25 случаев), в то время как при соблюдении рекомендаций частота осложнений была статистически значимо ниже ($p < 0,05$) и составила 7,8% (8 случаев) (таблица 3.19).

Таблица 3.19

Частота соблюдения рекомендованных схем перипроцедурной антикоагуляции в группах пациентов с ФП в зависимости от развившихся осложнений (n=214)

Группы пациентов	Рекомендации не соблюдались n=112		Рекомендации соблюдались n=102	
	абс.	%	абс.	%
Группа 1 (осложнения развились)	25	22,3	8	7,8*
Группа 2 (осложнения не развились)	87	77,7	94	92,2*

Примечания:

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значений в группе пациентов, при лечении которых рекомендации не соблюдались

Сравнение частоты развития ТЭО в зависимости от соблюдения рекомендаций показала, что в группе больных, где рекомендации не соблюдались значение этого показателя составило 9,8 % (11 случаев) и было статистически значимо выше ($p=0,044$) по сравнению с группой пациентов, в которой рекомендации соблюдались - 3 случая (2,9%) (таблица 3.20).

Таблица 3.20

Частота соблюдения рекомендованных схем перипроцедурной антикоагуляции в группах пациентов с ФП в зависимости от развития ТЭО (n=214)

Группы пациентов	Рекомендации не соблюдались n=112		Рекомендации соблюдались n=102	
	абс.	%	абс.	%
Группа 1 (ТЭО развились)	11	9,8	3	2,9*
Группа 2 (ТЭО не было)	101	90,2	99	97,1*

Примечания:

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значений в группе пациентов, при лечении которых рекомендации не соблюдались

Сопоставление относительного количества геморрагических осложнений в зависимости от соблюдения рекомендаций показала, что в группе больных, где рекомендации не соблюдались, значение этого показателя составило 12,5 % (14 случаев) и было статистически значимо выше ($p=0,045$) по сравнению с группой пациентов, в которой рекомендации соблюдались - 5 случаев (4,9%) (таблица 3.21).

Частота соблюдения рекомендованных схем перипроцедурной антикоагуляции в группах пациентов с ФП в зависимости от развития ГО (n=214)

Группы пациентов	Рекомендации не соблюдались n=112		Рекомендации соблюдались n=102	
	абс.	%	абс.	%
Группа 1 (ГО развились)	14	12,5	5	4,9*
Группа 2 (ГО не было)	98	87,5	97	95,1*

Примечания:

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значений в группе пациентов, при лечении которых рекомендации не соблюдались

Не установлено статистически значимых различий частоты развития осложнений (таблица 3.22), как ТЭО (таблица 3.23), так и ГО (таблица 3.24) в зависимости от использованных схем перипроцедурной АКТ у пациентов с ФП.

Таблица 3.22

Частота развития осложнений в зависимости от использованных схем АКТ

Использование рекомендаций	Группа 1 (осложнения развились) n=33		Группа 2 (осложнений не было) n=181	
	абс.	%	абс.	%
Мост (n=148)	22	66,7	126	69,6
Отмена АКТ (n=54)	9	27,3	45	24,9
Без отмены АКТ (n=12)	2	6,0	10	5,5

Частота развития ТЭО в зависимости от использованных схем АКТ

Использование рекомендаций	Группа 1 (ТЭО развились) n=14		Группа 2 (ТЭО не было) n=200	
	абс.	%	абс.	%
Мост (n=148)	9	64,3	139	69,5
Отмена АКТ (n=54)	4	28,6	50	25,0
Без отмены АКТ (n=12)	1	7,1	11	5,5

Таблица 3.24

Частота развития ГО в зависимости от использованных схем АКТ

Использование рекомендаций	Группа 1 (ГО развились) n=19		Группа 2 (ГО не было) n=195	
	абс.	%	абс.	%
Мост (n=148)	13	68,4	135	69,2
Отмена АКТ (n=54)	5	26,3	49	25,1
Без отмены АКТ (n=12)	1	5,3	11	5,7

Гематологические показатели пациентов с осложнениями и без осложнений представлены в таблицах 3.25 и 3.26. Как видно, статистически значимых межгрупповых различий при этом выявлено не было.

Таблица 3.25

**Показатели анализа крови пациентов до операции с развившимися
впоследствии ТЭО и без ТЭО, Ме [Q25; Q75]**

Показатель	Группа 1 (ТЭО развились) n=14	Группа 2 (ТЭО не было) n=200	p
Гемоглобин, г/л	131,0 [117,0-139,0]	138,0 [121,0-147,0]	0,205
Эритроциты, 10 ⁶ /мкл	4,29 [3,95-4,77]	4,50 [4,17-4,88]	0,362
Тромбоциты, 10 ³ /мкл	230,0 [204,0-271,0]	214,0 [182,0-271,0]	0,565
Лейкоциты, 10 ³ /мкл	7,29 [6,10-7,80]	7,39 [5,69-8,52]	0,835

В группах пациентов с осложнениями наблюдались сопоставимые значения показателей гемоглобина по сравнению с группами, где осложнений зафиксированы не было (p=0,205 и p=0,356, соответственно). Аналогично, не было достоверных различий между группами по медиане количества эритроцитов, тромбоцитов и уровня лейкоцитов.

Таблица 3.26

**Показатели анализа крови пациентов до операции с развившимися
впоследствии ГО и без ГО, Ме [Q25; Q75]**

Показатель	Группа 1 (ГО развились) n=19	Группа 2 (ГО не было) n=195	p
Гемоглобин, г/л	142,0 [114,0-142,0]	139,0 [120,0-146,0]	0,356
Эритроциты, 10 ⁶ /мкл	4,35 [3,87-4,90]	4,43 [4,07-4,79]	0,436
Тромбоциты, 10 ³ /мкл	225,0 [202,0-268,0]	219,0 [194,0-277,0]	0,387
Лейкоциты, 10 ³ /мкл	7,32 [5,88-8,18]	7,24 [5,48-8,25]	0,679

При изучении функции почек в группах с осложнениями и без таковых достоверных различий между уровнем креатинина, а также

расчетным уровнем КК и СКФ выявлено не было, как в отношении ТЭО (таблица 3.27), так и в отношении ГО.

Таблица 3.27

Показатели функции почек до операции с развившимися впоследствии ТЭО и без ТЭО, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа 1 (ТЭО развились) n=14	Группа 2 (ТЭО не было) n=200	P
Креатинин, мг/дл	1,03 [0,93-1,16]	1,05 [0,84-1,28]	0,935
СКФ MDRD, мл/мин/1,73 м ²	62,0 [55,0-72,0]	65,0 [55,0-78,0]	0,504
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	64,0 [56,0-83,0]	71,0 [56,0-87,0]	0,325
КК по Кокрофту-Голту, мл/мин	57,0 [53,0-73,0]	69,0 [51,0-87,0]	0,157

Таблица 3.28

Показатели функции почек до операции с развившимися впоследствии ГО и без ГО, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа 1 (ГО развились) n=19	Группа 2 (ГО не было) n=195	P
Креатинин, мг/дл	1,06 [0,89-1,14]	1,04 [0,81-1,32]	0,726
СКФ MDRD, мл/мин/1,73 м ²	63,0 [55,0-73,0]	64,0 [54,0-77,0]	0,452
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	64,0 [54,0-81,0]	69,0 [57,0-85,0]	0,433
КК по Кокрофту-Голту, мл/мин	58,0 [52,0-76,0]	68,0 [53,0-84,0]	0,091

Таким образом, поиск возможных предикторов развития осложнений у пациентов с ФП при проведении плановых хирургических вмешательств позволил выявить тенденцию к увеличению риска развития ТЭО и ГО у больных более старшего возраста, а также связь с несоблюдением рекомендаций ESC при назначении АКТ в периоперационном периоде, в частности некорректного применения схемы моста.

3.5.2 Результаты корреляционного анализа

Поиск предикторов развития осложнений у обследуемого контингента пациентов проводили также с помощью корреляционного анализа взаимосвязей демографических, антропометрических, анамнестических и клинико-лабораторных показателей с частотой развития осложнений на фоне коррекции АКТ в периоперационном периоде.

Как видно из таблицы 3.29, в которой представлены значения коэффициентов корреляции Спирмена, отражающие взаимосвязи возраста пациентов с ФП, а также их антропометрических характеристик (рост, вес и ИМТ) с частотой развития осложнений (ТЭО и кровотечений) при выполнении хирургических вмешательств. Статистически значимых взаимосвязей между этими показателями установлено не было. Не выявлено также достоверных ассоциаций между вышеперечисленными предикторами и количеством осложнений, а также сроками их развития ($p > 0,05$ для всех коэффициентов корреляции).

Коэффициенты корреляции (R) частоты развития осложнений с возрастом и антропометрическими характеристиками пациентов

Характеристики	Частота осложнений	Частота ТЭО	Частота кровотечений	Сроки развития осложнений
Возраст	0,206	0,153	0,128	0,211
Вес, кг	-0,018	-0,086	0,047	-0,017
Рост, см	-0,053	-0,089	0,007	-0,061
ИМТ, кг/м ²	0,008	0,000	0,010	0,014

Результаты оценки взаимосвязей между характеристиками проводимой АКТ, частотой и сроками развития осложнений у больных с ФП при выполнении им плановых хирургических вмешательств представлены в таблице 3.30. Установлено, что соблюдение рекомендаций Европейского кардиологического общества при назначении АКТ в периоперационном периоде достоверно отрицательно коррелирует с общей частотой осложнений ($r = -0,425$), частотой развития ТЭО ($r = -0,395$) и кровотечений ($r = -0,526$). В то же время некорректное применение схемы «мост-терапии» АКТ было достоверно положительно связано как с общей частотой осложнений ($r = 0,389$), так и вероятностью развития ТЭО ($r = 0,355$), а также геморрагических событий ($r = 0,428$). Все вышеприведенные корреляции были умеренной силы.

Выявлена также статистически значимая корреляция умеренной силы общей частоты развития осложнений у больных с ФП с длительностью периода без АКТ ($r = 0,377$). Отмечено, что вероятность развития ТЭО и ГО была отрицательно связана со сроком возобновления АКТ после операции ($r = -0,354$ и $-0,380$ соответственно). Длительность периода без проведения АКТ была положительно связана с частотой ТЭО ($r = 0,354$) и отрицательно - со сроками развития этих осложнений ($r = -0,412$).

**Коэффициенты корреляции (R) частоты развития осложнений
с особенностями проводимой терапии**

Характеристики	Частота осложнений	Частота ТЭО	Частота кровотечений	Сроки развития осложнений
Соблюдение рекомендаций ESC	-0,425*	-0,395*	-0,526*	-0,169
Некорректная схема – мост не нужен	0,389*	0,355*	0,428*	0,189
Применение Варфарина	-0,061	0,093	-0,159	-0,067
Применение ривароксабана	-0,019	-0,043	0,013	-0,034
Применение дабигатрана	0,083	-0,029	0,130	0,093
Применение апиксабана	0,041	0,117	-0,050	0,035
Применение любых ППОАК	0,098	-0,012	0,135	0,095
Сроки отмены ОАК перед операцией	0,067	0,101	-0,003	0,059
Сроки возобновления АКТ после операции	0,170	-0,354*	-0,380*	0,153
Общее число дней без АКТ	0,377*	0,354*	0,146	-0,412*

Примечание: * - статистически значимый ($p < 0,05$) коэффициент корреляции Спирмена

В то же время такие факторы, как характер применяемой терапии (назначаемый препарат) и сроки отмены АКТ перед операцией не были статистически достоверно взаимосвязаны с частотой развития осложнений и сроками наступления ($p > 0,05$ для всех коэффициентов корреляции).

Корреляционный анализ ассоциаций характеристик хирургического лечения обследованных больных с развитием осложнений позволил выявить

ряд предикторов развития осложнений, в том числе и кровотечений (таблица 3.31).

Таблица 3.31

**Коэффициенты корреляции (R) частоты осложнений
и вариантов хирургического лечения**

Варианты вмешательств	Частота осложнений	Частота ТЭО	Частота ГО	Сроки развития осложнений
Операции на сердце и сосудах	-0,181	-0,002	-0,228	-0,186
Общехирургические абдоминальные операции	0,252*	0,091	0,240*	0,254
Операции по поводу злокачественных опухолей	0,410*	0,108	0,439*	0,318*

Примечание:

* статистически значимый ($p < 0,05$) коэффициент корреляции Спирмена

Установлено, что выполнение общехирургических абдоминальных вмешательств было достоверно положительно взаимосвязано как с развитием осложнений в целом, так и с развитием осложнений геморрагического характера, однако данные взаимосвязи были слабыми: коэффициенты корреляции для указанных предикторов были равны 0,252 и 0,240, соответственно ($p < 0,05$).

Более сильные положительные корреляционные взаимосвязи были выявлены между выполнением операций по поводу онкологических заболеваний и частотой развития осложнений — как любых осложнений, так и осложнений геморрагического характера. Данные ассоциации достигали уровня статистической значимости ($p < 0,05$), причем характеризовались средней силой связи — значения коэффициентов корреляции Спирмена составили 0,410 и 0,439, соответственно. В дополнение к этому выполнение оперативных вмешательств по поводу злокачественных опухолей достоверно

коррелировало со сроками развития осложнений в послеоперационном периоде ($r = 0,318$).

Результаты исследования взаимосвязей лабораторных показателей клинического анализа крови, биохимического анализа крови и показателей коагулограммы до оперативного вмешательства с развитием осложнений представлены в таблице 3.32. Статистически значимых взаимосвязей между уровнями лабораторных параметров и частотой развития осложнений в целом, так и отдельно ТЭО или геморрагических событий, установлено не было ($p > 0,05$ для всех коэффициентов корреляции).

Таблица 3.32

**Коэффициенты корреляции (R) частоты осложнений
и лабораторных показателей до операции**

Характеристики	Частота развития любых осложнений	Частота ТЭО	Частота кровотечений	Сроки развития осложнений
Гемоглобин, г/л	-0,145	-0,099	-0,098	-0,161
Эритроциты, млн/мкл	-0,106	-0,153	-0,014	-0,116
Тромбоциты, тыс./мкл	0,068	0,011	0,073	0,072
Лейкоциты, тыс./мкл	-0,024	-0,204	0,135	-0,023
Креатинин, мг/дл	0,010	0,035	-0,017	0,005
СКФ MDRD, мл/мин/1,73 м ²	-0,078	0,016	-0,109	-0,090
СКФ СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	-0,116	-0,033	-0,115	-0,129
КК Кокрофта-Голта, мл/мин	-0,164	-0,115	-0,108	-0,173
АСТ, ед/л	0,110	-0,025	0,155	0,123
АЛТ, ед/л	0,033	0,021	0,023	0,032
Протромбин по Квику, %	0,057	0,018	0,056	0,062
Фибриноген, г/л	-0,071	-0,082	-0,019	-0,086
МНО	0,273	0,273		0,256

Таким образом, по результатам корреляционного анализа была подтверждена прогностическая значимость несоблюдения рекомендованных

схем АКТ в периоперационном периоде у пациентов с ФП в отношении повышения вероятности развития осложнений. Кроме того, было показано, что предикторами развития осложнений в целом, в том числе и кровотечений, может быть заболевание, по поводу которого планируется оперативное вмешательство (наивысший риск был отмечен при операциях на органах брюшной полости по поводу онкологических заболеваний), а также срок возобновления АКТ после операции и длительность периода без проведения АКТ.

3.5.3 Результаты регрессионного анализа

В рамках нашего исследования для определения наличия количественной характеристики выраженности связи между, с одной стороны, вероятностью развития осложнений у пациентов с ФП при выполнении им хирургических вмешательств, с другой - характеристиками пациента и особенностями проведения АКТ, был выполнен многомерный регрессионный анализ.

Результаты проведенного многомерного регрессионного анализа позволили квалифицировать ряд факторов в качестве предикторов развития осложнений у данного контингента пациентов. Как представлено в таблице 3.33, с высокой вероятностью развитие ТЭО обусловлено следующими показателями: более высоким возрастом пациентов, вариантом выполняемой хирургической операции, несоблюдением рекомендованных схем АКТ в периоперационном периоде, а также использованием некорректных схем АКТ, в частности, схемы моста. Также прогностической значимостью в отношении повышения вероятности развития ТЭО у пациентов с ФП обладают такие факторы, как увеличение сроков возобновления АКТ после операции и более высокая длительность периода без проведения АКТ.

Таблица 3.33

Результаты многомерного регрессионного анализа вероятности развития ТЭО

Признак	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст пациента	5,78 (2,72 – 8,26)	0,012
Вариант оперативного вмешательства (операции по поводу онкологических заболеваний)	4,53 (1,84 – 6,42)	0,002
Несоблюдение рекомендованных схем АКТ в периоперационном периоде	4,12 (1,92 – 7,21)	0,024
Использование некорректных схем АКТ	3,86 (1,86 – 6,02)	0,003
Увеличение сроков возобновления АКТ после операции	3,62 (1,79 – 5,44)	0,018
Длительность периода без проведения АКТ	3,29 (1,60 – 5,25)	0,043

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

В таблице 3.34 приведены результаты многомерного регрессионного анализа вероятности развития кровотечений у пациентов с ФП. Как видно, с высокой вероятностью ГО связаны с более старшим возрастом пациентов, вариантом хирургического вмешательства, несоблюдением рекомендованных схем АКТ в периоперационном периоде, более высокой длительностью периода без проведения АКТ.

Таблица 3.34

Результаты многомерного регрессионного анализа вероятности развития кровотечений

Признак	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст пациента	3,27 (2,17 – 6,92)	0,031
Вариант оперативного вмешательства (операции по поводу онкологических заболеваний)	5,15 (1,15 – 6,56)	<0,001
Несоблюдение рекомендованных схем АКТ в периоперационном периоде	4,63 (1,76 – 7,19)	0,004
Длительность периода без проведения АКТ	3,42 (1,55 – 5,84)	0,026

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что необходимо учитывать эти факторы при выборе тактики ведения больных с ФП в аспекте коррекции проводимой им АКТ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический случай 1.

Больной К., 62 года. Поступил с жалобами на грыжевое выпячивание в левой и правой паховой области, давящее чувство дискомфорта, появляющееся в вертикальном положении тела при натуживании, кашле, умеренной физической нагрузке и самостоятельно вправляющееся в горизонтальном положении тела. Больным себя считает с 1995 г., когда обнаружил выпячивание в левой и правой паховой области. В течение последнего времени отмечает увеличение размеров грыжевого выпячивания, появление дискомфорта. Помимо основных жалоб, страдает пароксизмальной формой ФП, которая была диагностирована в 2014 г., а также гипертонической болезнью II ст., 2 ст., риск 4.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, положение активное, конституция нормостеническая. Рост 173 см, вес 77 кг. Цвет кожи и слизистых нормальный, влажные, тургор кожи снижен. Периферические лимфоузлы не увеличены, не спаяны, безболезненны, подвижны. Костно-суставной аппарат без видимых изменений.

ЧДД 18 в минуту. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. АД 130/80 мм рт. ст., ЧСС 70 уд/мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Варикозное расширение вен нижних конечностей.

Язык влажный, налетом не обложен. Глотание не затруднено. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах при пальпации. Печень не увеличена, селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный со всех сторон. Мочеиспускание безболезненное.

Местный статус: в левой паховой области при натуживании, вертикальном положении определяется грыжевое выпячивание мягко-эластической консистенции, умеренно болезненное при пальпации, вправимое в брюшную полость, размерами 5,0x4,5x4,0 см. Симптом

кашлевого толчка положительный. Наружное паховое кольцо не определяется. Кожные покровы над грыжевым выпячиванием не изменены. В правой паховой области при натуживании, вертикальном положении определяется грыжевое выпячивание мягко-эластической консистенции, умеренно болезненное при пальпации, вправимое в брюшную полость, размерами 5,0x4,5x4,0 см. Симптом кашлевого толчка положительный. Наружное паховое кольцо не определяется. Кожные покровы над грыжевым выпячиванием не изменены. Яички на месте, без патологических изменений.

Диагноз: Двусторонняя вправимая паховая грыжа. Гипертоническая болезнь II ст., 2 степени, риск 4. Нарушение ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий.

Уровни оценки риска развития ТЭО и ГО:

- по шкале CHA₂DS₂-VASc: 3 балла (высокий риск)
- по шкале Caprini - 5 баллов (крайне высокий риск)
- по шкале HAS-BLED - 4 балла (высокий риск).

Выполнена операция: пластика передней брюшной стенки в области правого пахового канала с имплантацией полипропиленовой сетки; грыжесечение с пластикой левого пахового канала местными тканями с имплантацией полипропиленовой сетки.

В связи с наличием пароксизмальной ФП пациент длительно принимал ривароксабан 20 мг. Из-за необходимости инвазивного хирургического вмешательства АКТ была отменена за 2 дня до операции и вновь возобновлена в течение 12 ч после вмешательства (в полном соответствии с инструкциями и клиническими рекомендациями). ПОО оценивались в раннем и позднем послеоперационном периоде (до 7 и 10 суток соответственно), а также в период до 1 месяца после операции и до 6 месяцев. ПОО не наблюдалось.

Заключение: Операция высокого риска кровотечения. Применена схема отмены АКТ согласно европейским рекомендациям (EHRA 2018). Осложнений зафиксировано не было.

Клинический случай 2.

Больная Х., 60 лет. Поступила с жалобами на опухолевидное образование внизу живота, боль в начале акта дефекации, периодические боли, иррадиирующие в паховую область, общее недомогание, утомляемость.

Больной себя считает в последние 2 года, когда стала отмечать боли при дефекации. Появились запоры, боли приобрели периодический характер, иррадиирующие в паховую область. С 16 лет отмечает повышение АД. Максимальные значения 200/100 мм рт. т. В 2012 г. перенесла инфаркт миокарда передней локализации. Проведено стентирование артерий. С 2012 г. отмечено нарушение сердечного ритма – ФП.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, положение активное, конституция гиперстеническая. Рост 163 см, вес 80 кг. Цвет кожи и слизистых нормальный, влажные, тургор кожи снижен. Периферические лимфоузлы не увеличены, не спаяны, безболезненны, подвижны. Костно-суставной аппарат без видимых изменений.

ЧДД 16 в минуту. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 65 уд/мин. Тоны сердца аритмичные, приглушены.

Язык влажный, налетом не обложен. Глотание не затруднено. Живот мягкий, болезненный при пальпации в левой подвздошной области. Печень не увеличена, селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный со всех сторон. Мочеиспускание безболезненное.

Диагноз: Рак сигмовидной кишки T2N0M0, ст. I. Инфильтративно-язвенная форма. Гистологически умеренно дифференцированная аденокарцинома. ИБС: постинфарктный кардиосклероз, состояние после стентирования ПМЖВ (2012 г.). Нарушение ритма сердца: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий.

Уровни оценки риска развития ТЭО и ГО:

- по шкале CHA₂DS₂-VASc: 3 балла (высокий риск)

- по шкале Caprini - 4 балла (высокий риск)
- по шкале HAS-BLED - 4 балла (высокий риск).

Выполнена операция: резекция опухоли сигмовидной кишки.

Принимала дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки. АКТ была отменена за сутки и возобновлена через 24 ч после вмешательства. ПОО не наблюдалось.

Заключение: Операция высокого риска кровотечения. Применена некорректная схема отмена АКТ: АКТ отменена за 24 ч, вместо 48-72 ч, АКТ возобновлена через 24 часа, вместо 48-72 часов.

Клинический случай 3.

Больная В., 75 лет. Поступила с жалобами на слабость, повышенное потоотделение, беспокойство, учащенное сердцебиение, тремор рук.

Больной себя считает в течение нескольких месяцев, когда впервые отметила появление вышеперечисленных жалоб. Кроме этого страдает постоянной формой ФП. В течение 15 лет отмечает повышение АД, максимально до 180/100 мм рт. ст., сопровождающееся головной болью.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, положение активное, конституция гиперстеническая. Рост 164 см, вес 84 кг. Цвет кожи и слизистых нормальный, влажные, тургор кожи снижен. Периферические лимфоузлы не увеличены, не спаяны, безболезненны, подвижны. Костно-суставной аппарат без видимых изменений.

ЧДД 17 в минуту. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. АД 140/90 мм рт. ст., ЧСС 68 уд/мин. Тоны сердца аритмичные, приглушены.

Язык влажный, налетом не обложен. Глотание не затруднено. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах при пальпации. Печень не увеличена, селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный со всех сторон. Мочеиспускание безболезненное.

Диагноз: Органический гиперинсулинизм. Инсулинпродуцирующая опухоль головки поджелудочной железы. Гипертоническая болезнь II ст., 3

степени, риск 4. Нарушение ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий.

Уровни оценки риска развития ТЭО и ГО:

- по шкале CHA₂DS₂-VASc: 3 балла (высокий риск)
- по шкале Caprini - 5 баллов (крайне высокий риск)
- по шкале HAS-BLED - 4 балла (высокий риск).

Проводилась операция микроволновой абляции инсулиномы поджелудочной железы.

Принимала ривароксабан 20 мг, однако самостоятельно отменила прием за неделю до госпитализации. В стационаре назначен клексан 0,4 2 раза в сутки, проведена операция. Через несколько дней (клексан продолжался в дозировке 0,4 2 раза в сутки) – ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА (ТЭО). Доза клексана увеличена в 2 раза (0,8 2 раза в сутки). В дальнейшем переведена на апиксабан 5 мг 2 раза в сутки.

МРТ головного мозга: МР-картина нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в ранней подострой стадии в бассейне терминальных ветвей левой средней мозговой артерии. МР-картина множественных очагов в белом веществе головного мозга, вероятно, сосудистого генеза. МР-картина единичных частично обызвествленных липом серпа.

Консультация невролога от 30.01.2017: в первую очередь следует думать об остром нарушении мозгового кровообращения в бассейне левой средней мозговой артерии, вероятнее всего, по ишемическому типу.

Консультация невролога от 31.01.2017: пациентка в сознании, речевые нарушения сохраняются. Команды выполняет правильно. Менингеальных знаков нет. В статусе ЧМН – слабость конвергенции. Центральный парез VII-XII пары справа. Тону мышц не изменен. Патологических стопных знаков нет. Сенсомоторная афазия. Чувствительных расстройств нет. Диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне терминальных ветвей ЛСМА.

Консультация невролога от 01.02.2017: состояние пациентки со слабopоложительной динамикой – в сознании, контакт затруднен вследствие речевых нарушений, адекватная, команды выполняет. Сенсомоторная афазия. Диагноз прежний. В связи с незначительной положительной динамикой в неврологическом статусе пациентку переводить в профильное отделение в настоящий момент не целесообразно.

Заключение: Операция высокого риска кровотечения. Применена схема мост-терапии при исходном применении ПОАК, что не соответствовало европейским рекомендациям (EHRA 2018). Кроме того, отмена ривароксабана сделана избыточно рано - за неделю до госпитализации вместо 48 ч, что, с высокой вероятностью, послужило причиной развития ОНМК.

Клинический случай 4.

Больной Ж., 82 года. Поступил с жалобами на боли в животе, нарушения акта дефекации, сопровождающиеся болями, пальпируемое опухолевидное образование в области поперечно-ободочной кишки.

Впервые боли появились 3 года назад, однако к врачу не обращался. Помимо этого, обнаружил выпячивание в правой паховой области. При покашливании, натуживании грыжевое выпячивание увеличивается в размерах. Страдает постоянной формой ФП.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, положение активное, конституция нормостеническая. Рост 170 см, вес 70 кг. Цвет кожи и слизистых нормальный, влажные, тургор кожи снижен. Периферические лимфоузлы не увеличены, не спаяны, безболезненны, подвижны. Костно-суставной аппарат без видимых изменений.

ЧДД 16 в минуту. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 65 уд/мин. Тоны сердца аритмичные, приглушены. Язык влажный, налетом не обложен. Глотание не затруднено. Живот мягкий,

болезненный при пальпации в левой подвздошной области. Печень не увеличена, селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный со всех сторон. Мочеиспускание безболезненное.

В правой паховой области при натуживании в вертикальном положении определяется грыжевое выпячивание мягко-эластической консистенции, умеренно болезненное при пальпации, вправимое в брюшную полость. Симптом кашлевого толчка положительный. Наружное паховое кольцо не определяется. Кожные покровы над грыжевым выпячиванием не изменены. Яички на месте, без патологических изменений.

Диагноз: Рак поперечной ободочной кишки T3N0M0, стадия IIА. Гистологически – аденокарцинома. Хроническая частичная толстокишечная непроходимость. Гипертоническая болезнь II ст., 3 степени, риск 4. Нарушение ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий. Вправимая правосторонняя паховая грыжа.

Уровни оценки риска развития ТЭО и ГО:

- по шкале CHA₂DS₂-VASc: 3 балла (высокий риск)
- по шкале Caprini - 4 балла (высокий риск)
- по шкале HAS-BLED - 2 балла (умеренный риск).

Проводилась операция: лапароскопически ассистированная резекция поперечной ободочной кишки; грыжесечение, пластика передней брюшной стенки в области правого пахового канала с имплантацией полипропиленового эндопротеза.

Пациент принимал ривароксабан 15 мг. За 3 дня до операции переведен на клексан 0,4 л раз в сутки. На следующие сутки после операции возникло диффузное внутрибрюшное кровотечение (ГО). Была произведена релапаротомия, ревизия, промывание и дренирование органов брюшной полости, кровяные сгустки удалены, брюшная полость промыта 5 л раствора антисептика. Терапия антикоагулянтами возобновлена через 10 дней после оперативного вмешательства.

Заключение: Операция высокого риска кровотечения. Применена схема мост-терапии, что не соответствовало европейским рекомендациям (EHRA 2018) при плановом приеме ПОАК, что могло послужить причиной развития кровотечения.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Частота развития и спектр ТЭО и кровотечений на фоне конкретных схем перипроцедурной АКТ освещены недостаточно. Актуальным представляется анализ этих данных в периоперационном периоде при использовании различных схем антикоагулянтной терапии (непрерывный прием антикоагулянта; отмена антикоагулянта на время операции, мост-терапия). Необходимо выявление спектра осложнений в раннем и позднем послеоперационном периодах у данной группы больных. Результаты подобного рода исследований могут быть использованы для выявления оптимальных и наиболее безопасных в отношении ранних и поздних осложнений схем перипроцедурной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП.

Всего в наше исследование было включено 214 пациентов - 139 мужчин и 75 женщин, медиана возраста - 69,0 (64,0; 78,0) лет. Среди пациентов преобладали мужчины (64,9%), медиана значения шкалы CHA₂DS₂-VASc у обследованных пациентов составила 4 [3-5]. Риск венозных ТЭО (ВТЭО) по шкале Caprini у 50% больных оценивался в пределах от 5 до 8 баллов, в то время как медиана баллов по данной шкале составляла 6. Медиана риска кровотечения по HAS-BLED составила 2 [2-3] балла.

Анализ распределения пациентов по характеру выполненных операций показал, что более чем половине пациентов из всей выборки (113 - 52,8%) были выполнены вмешательства по поводу злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, 60 человек (28,0%) перенесли операции по поводу других заболеваний желудочно-кишечного тракта и брюшной полости (кроме злокачественных опухолей). Меньшую часть выборки составили пациенты, перенесшие операции на сердце и сосудах - 19,2% (n=41). Пациенты всех групп были сопоставимы по полу, возрасту, а также риску развития ТЭО и кровотечений.

В большинстве случаев (у 89,3% больных) в исследуемой выборке АКТ проводилась с применением новых ПОАК. Результаты анализа характеристик АКТ, проводимой пациентам с ФП приведены в таблице 4.1.

Установлена высокая частота несоблюдения рекомендаций Европейского общества кардиологов при назначении АКТ у больных с ФП в периоперационном периоде. При этом наиболее часто некорректно использовалась схема «мост-терапии» при отмене пероральных антикоагулянтов.

Таблица 4.1

Особенности проведения АКТ у пациентов с ФП в периоперационном периоде при плановых хирургических вмешательствах в реальной клинической практике

Характеристики АКТ	
Сроки отмены перед операцией	1-7 сут
Сроки возобновления АКТ	1-4 сут
Длительность периода без проведения АКТ	1-4 сут
Соблюдение рекомендаций	Не соблюдаются в 50 % случаев
Схема АКТ, которая чаще всего применялась некорректно	Мост

В работах ряда авторов были выявлены и другие предикторы развития осложнений. Так, в исследовании Loughlin G. et al. (2016) были ретроспективно проанализированы истории болезни 702 пациентов, перенесших катетерную абляцию по поводу ФП, при этом сравнивалась частота кровотечений и ТЭО у пациентов, получавших нефракционированные гепарины (291) и низкомолекулярные гепарины (411) после выполнения процедуры. Общая частота осложнений составила 4,1%, включая 5 ТЭО (0,7%) и 24 кровотечения (3,4%), без существенных различий у пациентов, получавших НМГ и НФГ (2,9 против 4,1%, $p > 0,05$). Наличие заболеваний периферических сосудов явилось единственным независимым предиктором развития осложнений (ОШ = 9,1; 95 % доверительный интервал составил 1,7-49,3; $p < 0,01$).

Sasso R., Rockey D.C. (2019) предприняли попытку анализа особенностей применения антикоагулянтов и определения риска кровотечений у пациентов с циррозом печени. При этом были ретроспективно проанализированы данные 320 пациентов с циррозом, получавших АКТ. Авторами были выполнен многофакторный анализ для выявления факторов риска развития клинически значимых кровотечений. Для оценки влияния основного заболевания авторами было выполнено сравнение частоты кровотечений в группе пациентов с циррозом и без такового, получавших АКТ. Почти у половины этих больных причиной цирроза печени был неалкогольный стеатогепатит (47%), в 49% случаях был диагностирован класс В цирроза по шкале Чайлд-Пью. ФП наблюдалась у 56% пациентов; варфарин применялся в 57% случаях, антитромбоцитарная терапия - у 25% больных. При этом кровотечения развились у 18% пациентов, в большинстве случаев - из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (53%). Многофакторный анализ показал, что наличие варикозно расширенных вен пищевода связано с более высокой вероятностью развития клинически значимых кровотечений у этих больных.

В ходе исследования Marquez J. et al. (2018) авторы применяли систему оценки риска АКТ в периоперационном периоде. В рамках ретроспективного пре- и постобсервационного исследования были проанализированы данные пациентов, которым требовалась временная отмена варфарина для выполнения инвазивной процедуры. В качестве критерия оценки результатов были выбраны частота массивных кровотечений, клинически значимых кровотечений небольшого объема, ТЭО и других хирургических осложнений в течение 30 дней после вмешательства. Всего в исследование было включено 149 пациентов. Мост-терапия проводилась 60% больных до вмешательства и 39,3% пациентов после его выполнения, при этом у этих пациентов частота кровотечений была значимо выше (12,3 против 3,9%, $p = 0,102$), на фоне мост-терапии в стандартных дозах варфарина частота кровотечений была выше, чем у пациентов,

которым проводилась мост-терапия в модифицированных дозах (10,9 против 1,4%, $p = 0,466$). Количество пациентов с кровотечениями на фоне мост-терапии было значимо выше по сравнению с соответствующей долей больных, которым не проводилась мост-терапия.

Изучение особенностей развития осложнений показало, что осложнения отмечались у 33 пациентов (15,4%) из общей выборки 214 больных. При этом у 14 больных (6,5%) развились ТЭО, у 19 пациентов (8,9%) — кровотечения, у 5 пациентов (2,3%) было отмечено по 2 осложнения, у 28 больных (13,1 %) — по одному осложнению.

Оценка частоты развития осложнений в зависимости от соблюдения рекомендаций показала, что в группе больных, где рекомендации не соблюдались, частота развития осложнений была на уровне 22,3% (25 случаев), в то время как при соблюдении рекомендаций частота осложнений была статистически значимо ниже ($p < 0,05$) и составила 7,8% (8 случаев).

Наши данные в значительной степени согласуются с данными других исследователей. Так, Carrier M. et al. (2019) провели рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое исследование, в котором была оценена эффективность и безопасность апиксабана (2,5 мг два раза в день) при его применении с целью тромбопрофилактики у пациентов со злокачественными опухолями со средним или высоким риском ТЭО, которым проводилась химиотерапия. В качестве параметра эффективности авторы рассматривали эпизоды венозной тромбоэмболии в течение периода наблюдения 180 дней, безопасность оценивали по частоте кровотечений.

Венозные ТЭО были зафиксированы у 12 из 288 пациентов (4,2%) в группе апиксабана и у 28 из 275 пациентов (10,2%) в группе плацебо (отношение шансов (ОШ) составило 0,41; 95% ДИ 0,26-0,65; $p < 0,001$). В течение периода лечения кровотечение наблюдалось у 6 пациентов (2,1%) в группе апиксабана и у 3 пациентов (1,1%) в группе плацебо (ОШ= 1,89; ДИ 95%, 0,39-9,24).

Авторами было сделано заключение о том, что терапия апиксабаном сопровождалось снижением частоты венозной тромбоэмболии по сравнению с плацебо у амбулаторных пациентов со злокачественными опухолями, которые получали химиотерапию. В то же время частота кровотечений была выше при использовании апиксабана при сравнении с группой плацебо.

В двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном Khorana A. (2019), с участием амбулаторных пациентов высокого риска с ЗНО с высоким уровнем риска ТЭО пациенты без глубокого венозного тромбоза были включены в группы приема ривароксабана (в дозе 10 мг) или плацебо, которые принимали ежедневно в течение 180 дней. В качестве первичной конечной точки эффективности использовалась комбинация случаев объективно подтвержденного тромбоза глубоких вен нижней конечности, ТЭЛА, симптоматического тромбоза глубоких вен верхней конечности, смерти от венозной тромбоэмболии в течение 180 дней. В качестве основной конечной точки рассматривалось кровотечение.

Из 1080 пациентов у 49 (4,5%) были зарегистрированы случаи тромбоза при скрининге. Из 841 рандомизированного пациента первичная конечная точка наблюдалась у 25 из 420 пациентов (6,0%) в группе ривароксабана и у 37 из 421 (8,8%) в группе плацебо (отношение рисков 0,66; доверительный интервал 95% ДИ 0,40 - 1,09; $p=0,10$) в период до 180 дня. В течение периода наблюдения первичная конечная точка наблюдалась у 11 пациентов (2,6%) в группе ривароксабана и у 27 (6,4%). В группе плацебо относительный риск составил 0,40; 95% ДИ от 0,20 до 0,80. Кровотечение было отмечено у 8 из 405 пациентов (2,0%) в группе ривароксабана и у 4 из 404 (1,0%) в группе плацебо (ОР= 1,96; ДИ 95%, 0,59-6,49).

По итогам исследования авторами было сделано заключение, что у амбулаторных пациентов с ЗНО применение ривароксабана не сопровождалось значительно более низкой частотой венозных ТЭО или смерти от венозной тромбоэмболии в течение 180 дней. В течение периода

приема препарата наблюдалась значительно более низкая частота кровотечений.

Целью ретроспективного одноцентрового исследования Bhatia A. et al. (2018) была оценка безопасности применения низкомолекулярных гепаринов (эноксапарина) при субтерапевтических значениях МНО в рамках мост-терапии у пациентов с с левожелудочковыми аппаратами вспомогательного кровообращения (ЛЖАВК). В исследование были включены все пациенты, которым была проведена имплантация ЛЖАВК в период с 1 января 2013 года по 31 декабря 2014 года. Пациенты были разделены на 2 группы. 1-я группа получала бридж-терапию, 2-я — нет. Оценивалась частота клинически значимых кровотечений и тромбозов. Помимо сравнительной оценки данных показателей между группами оценивалась также заболеваемость в группе эноксапарина в начале и на момент окончания лечения. В исследование было включено 118 пациентов. 55 пациентов получали эноксапарин, 63 пациента не получали эноксапарина. Значимых различий в исходных показателях между группами зарегистрировано не было. В течение периода исследования на фоне эноксапарина увеличения частоты значимых кровотечений (0,53 против 0,35 в год, $p=0,12$) не наблюдалось. Тем не менее, в течение периода мост-терапии в группе эноксапарина было отмечено четырехкратное увеличение частоты значимых кровотечений (2,02 против 0,45 в год, $p = 0,03$). Частота потребности в гемотрансфузии ($2,7 \pm 2,9$ против $2,5 \pm 3,4$ единиц, $p = 0,57$) или смертности ($p = 0,11$) при кровотечениях на фоне эноксапарина и без эноксапарина не отличалась. В группе, получавшей эноксапарин, наблюдалась более высокая частота ТЭО (0,20 против 0,11 в год; $p = 0,08$). Авторами был сделан вывод, что мост-терапия у пациентов с субтерапевтическими значениями МНО ассоциирована со значительным повышением риска массивных кровотечений. При назначении эноксапарина в рамках бридж-терапии у пациентов с ЛЖАВК необходимо соблюдать осторожность.

На следующем этапе настоящего исследования оценивали прогностическую ценность широко используемых шкал риска развития ТЭО CHA₂DS₂-VASc и Caprini, а также шкалу риска кровотечений HAS-BLED. Полученные результаты свидетельствовали о низкой предсказательной значимости данных шкал при планировании выполнения плановых хирургических вмешательств пациентам с фибрилляцией предсердий. Корреляционный анализ ассоциации оценки риска кровотечений по шкале HAS-BLED с частотой развития геморрагических событий на фоне дифференцированной АКТ в периоперационном периоде показал отсутствие значимых связей между этими факторами.

На заключительном этапе работы для выявления предикторов развития осложнений у обследованных пациентов ФП был выполнен поиск факторов, имеющих прогностическую значимость в отношении развития осложнений на фоне дифференцированной АКТ в периоперационном периоде.

Частота развития осложнений у мужчин и женщин была сопоставимой и составила соответственно 21 (15,1%) и 12 (16,0%), статистически значимых межгрупповых различий при этом выявлено не было. Не было установлено и статистически значимых различий частоты развития осложнений в зависимости от использованных схем перипроцедурной АКТ у пациентов с ФП

Поиск возможных предикторов развития осложнений у пациентов с ФП при проведении плановых хирургических вмешательств позволил выявить тенденцию к увеличению риска развития ТЭО и ГО у больных более старшего возраста, а также связь с несоблюдением рекомендаций ESC при назначении АКТ в периоперационном периоде, в частности некорректного применения схемы моста.

Результаты корреляционного и многомерного регрессионного анализа позволили уточнить и более подробно охарактеризовать предикторы развития осложнений у данного контингента пациентов. Установлено, что к

прогностическим факторам можно отнести: возраст пациента, вариант выполняемой хирургической операции (вмешательства по поводу злокачественных заболеваний), несоблюдение рекомендованных схем АКТ в периоперационном периоде, использование некорректных схем АКТ (схемы моста), увеличение сроков возобновления АКТ после операции и длительности периода без проведения АКТ.

Обобщенные результаты анализа характеристик наблюдаемых осложнений приведены в таблице 4.2.

Следует отметить, что большинство авторов считают, что следует избегать прерывания приема пероральных антикоагулянтов. Кандидатами для проведения непрерывной АКТ являются пациенты с умеренным или высоким риском развития ТЭО, которым выполняются операции с относительно низким риском кровотечения. Полагают, что для снижения риска развития кровотечения при проведении непрерывной АКТ следует по возможности снизить целевое значение МНО до 1,5- 2.0 в предоперационном периоде [Стуров Н.В., Величко Э.В., 2014; Douketis J. et al., 2015].

Мост-терапия является одним из современных подходов к ведению пациентов, получающих АКТ в периоперационный период, и представляет собой вариант лечения, заключающийся в отмене перорального антикоагулянта с назначением низкомолекулярных гепаринов. Имеются отдельные сообщения о том, что у больных с протезами клапанов и имеющих высокий риск ТЭО (механические протезы митральных клапанов или поворотно-дисковые клапаны), может отмечаться относительно благоприятное соотношение частоты развития кровотечений и тромбозов на фоне назначения мост-терапии [Tafur A.J. et al., 2012; Wysokinski W.E., McBane R.D., 2012].

В то же время, однозначный клинический эффект применения мост-терапии у пациентов с высоким риском ТЭО до настоящего времени не подтвержден данными клинических исследований. Напротив, описано повышение частоты геморрагических событий на фоне мост-терапии у данной категории

пациентов [Clark N.P. et al., 2015]. Наши данные подтверждают результаты, приводимые в литературе.

Таблица 4.2

**Особенности развития осложнений у пациентов с ФП в
периоперационном периоде при плановых хирургических
вмешательствах в реальной клинической практике**

Характеристики осложнений	
Сроки развития после операции	7-30 сут
Наиболее частые осложнения	Кровотечения
Наиболее частые ГО	Внутрибрюшные кровотечения
Наиболее частые ТЭО	ТЭЛА
Вид операции	Кровотечения - наиболее часто при операциях по поводу злокачественных опухолей
Зависимость от используемой схемы АКТ	В целом не наблюдается. Тенденция к повышению частоты ГО при применении схемы «мост»
Зависимость от лабораторных показателей (гематологических), показателей функции почек	Не наблюдается
Факторы, влияющие на повышение частоты осложнений	- Возраст пациента - Вариант оперативного вмешательства - Несоблюдение рекомендованных схем АКТ в периоперационном периоде - Увеличение сроков возобновления АКТ после операции - Длительность периода без проведения АКТ

В рамках нашего исследования у пациентов с ЗНО осложнения отмечались чаще, чем у пациентов с другими нозологическими формами. Как

показано в исследованиях других авторов, для этих больных характерен более высокий риск осложнений, их развитие часто бывает обусловлено несоблюдением рекомендаций и недостаточным использованием методов профилактики ТЭО [Ono K. et al., 2016; Myat Moe M.M., Redla S., 2018].

В частности, в работе Ono K. et al. (2016) была отмечена противоречивость сведений о результатах применения схемы моста, в частности о том, что ее использование увеличивает риск кровотечений без снижения риска ТЭО у пациентов с ФП, которым выполняются хирургические вмешательства по поводу злокачественных опухолей органов брюшной полости. Авторами были ретроспективно проанализированы данные 3268 пациентов в течение 10 лет. Было установлено, что после прекращения АКТ часть больных получала профилактическую дозу препаратов НФГ (133 пациента) (группа ГБА), а 62 пациента не получали этой терапии (группа без ГБА). Авторы фиксировали частоту гемотрансфузий (ГТ) и ТЭО в течение 30 дней после операции в этих группах.

Результаты показали, что частота ГТ и ТЭО была сходной в обеих группах: ТЭО 23,3 % против 19,4% ($p=0,535$) и ГТ - 4,1% против 3,2% ($p=0,821$) соответственно. Количество интраоперационных кровотечений и продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре также существенно не различались: 192 (71-498) мл против 228 (100-685) мл ($p=0,422$) и 12 (9-19) суток против 14,5 (10-21) суток ($p=0,052$) соответственно.

Полученные данные, по мнению авторов, свидетельствуют о том, что профилактическая доза НФГ влияет на риск кровотечений и тромбоэмболических осложнений у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу злокачественных опухолей брюшной полости.

По нашему мнению, причинами наблюдаемых осложнений, в первую очередь, являются:

- неадекватная оценка периоперационных рисков развития ТЭО и кровотечений;

- «перестраховка» врачей при назначении необоснованной мост-терапии.

В заключение отметим, что к ограничениям данной работы, на наш взгляд, следует отнести:

- относительно небольшой размер выборки пациентов, вследствие чего в ряде случаев выявленные различия не достигали статистической значимости;

- наблюдательный характер исследования (мы не вмешивались в назначения и не корректировали схемы перипроцедурной терапии) не позволял осуществить сопоставление эффективности и безопасности использования различных ПОАК в схемах ведения больных с ФП, применявшихся в реальной клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью проведенного исследования явилось изучение эффективности и безопасности схем периоперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким операционным риском при проведении плановых хирургических вмешательств.

Проведено дооперационное обследование и послеоперационное наблюдение 214 пациентов с ФП, получавших антикоагулянтную терапию, которым было выполнялись плановые оперативные вмешательства. 113 пациентам (52,8%) были выполнены вмешательства по поводу ЗНО ЖКТ, 60 человек (28,0%) перенесли операции по поводу других заболеваний ЖКТ и брюшной полости (кроме злокачественных опухолей), меньшую часть выборки составили пациенты, перенесшие операции на сердце и сосудах – 19,2% (n=41). Пациенты всех групп были сопоставимы по полу, возрасту, статистически значимых межгрупповых различий по риску развития ТЭО и кровотечений установлено не было.

В большинстве случаев (у 89,3% больных) в исследуемой выборке АКТ проводилась с применением прямых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана, дабигатрана или апиксабана), антагонист витамина К варфарин применялся только у 23 пациентов (10,7%). Наиболее часто применяемым лекарственным средством был апиксабан, который получали 44,9% пациентов (96), из них — 54 (25,2%) в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.

В большинстве случаев - у 148 пациентов (69,2% от общей численности выборки) – для перипроцедурного ведения применялась схема «мост-терапии» в виде парентерального назначения антикоагулянтов на время отмены пероральных антикоагулянтов. У 54 (25,2%) пациентов пероральная АКТ была отменена, при этом парентерально антикоагулянты также не назначались. 12 пациентов (5,6% от общего числа обследованных) перенесли вмешательство без отмены АКТ.

Общая длительность периода без антикоагулянтов у пациентов исследуемой выборки в 50 % случаев была в пределах от 2 до 10 суток, медиана данного показателя составляла 5 дней. Чаще всего отмена АКТ проводилась за сутки до оперативного вмешательства: в этот срок пероральные антикоагулянты были отменены у 60 (28,0 %) пациентов. Несколько реже — у 55 (25,7%) больных — проведение пероральной АКТ прекращалось в сроки от 2 до 3 суток до операции. У 47 (22,0%) пациентов отмена АКТ была осуществлена в срок от 4 до 7 суток до операции, у 35 (16,4%) пациентов — более чем за неделю до оперативного вмешательства, в то время как в день выполнения хирургического лечения АКТ была отменена только у 5 пациентов (2,3%). Возобновление АКТ чаще всего выполнялось в течение первых четырех суток после операции.

Анализ частоты соблюдения рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) при назначении АКТ у больных с ФП в периоперационном периоде и структуры ошибок при выборе схемы коррекции АКТ показал, что среди обследованных пациентов рекомендации соблюдались лишь у 102 (47,7%), в то время как частота применения нерекондованных схем ведения больных достигала 52,3% (112 пациентов). Наиболее часто некорректно использовалась схема «мост-терапии» при отмене пероральных антикоагулянтов — у 107 (50,0 %) пациентов, в то время как другие некорректные схемы использовались крайне редко: продолжение АКТ при необходимости ее отмены было выявлено в 3 случаях (1,4%), и наоборот - отмена АКТ при необходимости ее продолжения — у 2 пациентов (0,9%).

Осложнения отмечались у 33 пациентов (15,4%) из общей выборки 214 больных. При этом у 14 больных (6,5%) развились ТЭО, у 19 пациентов (8,9%) — кровотечения. У 5 пациентов (2,3%) было отмечено по 2 осложнения, у 28 больных (13,1 %) — по одному осложнению.

Чаще всего осложнения развились в срок от 7 до 30 суток после операции — в 22 из 38 случаев развития осложнений (57,9 %). Осложнения

развились в раннем послеоперационном периоде (до 7 суток) - 13 осложнений из 38 (34,2 %). 3 осложнения (7,9 %) наблюдались на сроке от 1 до 6 месяцев после хирургического лечения. Из 14 случаев ТЭО 6 (42,9%) имели место в раннем послеоперационном периоде, т.е. в течение 7 суток после вмешательства. Еще 7 ТЭО (50,0% от общего числа осложнений данного типа) развились в срок от 7 до 30 суток после операции, 1 ТЭО (7,1%) было зафиксировано в позднем послеоперационном периоде.

Из 24 осложнений в виде кровотечений 7 (29,2%) имели место в течение первых 7 дней после выполнения хирургического вмешательства, чаще всего геморрагические осложнения развивались в срок от 7 до 30 суток после операции - 15 случаев (62,5 %). Кроме того, 2 кровотечения (8,3%) произошли в период от 1 месяца до полугода после оперативного вмешательства.

Частота ТЭО при операциях на сердце и сосудах составила 9,8% (4 случая) и была несколько выше, чем при других видах вмешательств. Так, при вмешательствах по поводу злокачественных опухолей было зафиксировано 7 ТЭО (6,2%), при выполнении общехирургических абдоминальных операций - 3 ТЭО (5,0%). Частота кровотечений была максимальной при операциях по поводу онкологических заболеваний - 18,6%, значение этого показателя было статистически значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с частотой данного вида осложнений при выполнении общехирургических абдоминальных операций - 3 случая (5,0%), а при вмешательствах на сердце и сосудах геморрагических осложнений не наблюдалось.

Суммарная частота осложнений (ТЭО и кровотечений) также была максимальной при выполнении вмешательств по поводу ЗНО - 24,8%. Это значение было достоверно выше ($p < 0,05$) соответствующих показателей в группах пациентов, которым выполнялись общехирургические абдоминальные операции (6 случаев, 10,0%), а также вмешательства на сердце и сосудах - 4 (9,8%) осложнения.

Анализ частоты осложнений при различных видах хирургических вмешательств показал, что частота ТЭЛА при операциях на сердце и сосудах составила 9,8% (4 случая) и была выше, чем при других вариантах вмешательств. Так, при выполнении общехирургических абдоминальных операций было зафиксировано 3 случая ТЭЛА (5,0%), при вмешательствах по поводу злокачественных опухолей - 2 таких осложнения (1,8 %). Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) развилось в 5 случаях в группе больных, которым были выполнены операции по поводу злокачественных опухолей, выявлено 16 внутрибрюшных кровотечений в этой же группе, в то время как у пациентов, которым выполнялись операции по поводу общехирургических абдоминальных операций, было зафиксировано одно такое осложнение.

Анализ частоты ТЭО и кровотечений в зависимости от схемы АКТ показал, что при использовании схемы «мост-терапии» возникли 9 ТЭО (6,1%), их частота составила 6,1% (таблица 6). Частота кровотечений при применении данной схемы была в 2 раза выше — 18 случаев (12,2%). В группе пациентов, которым АКТ была отменена, наблюдалось 4 (7,4%) ТЭО и 5 кровотечений (9,3 %). У пациентов, которым АКТ не прерывалась, было выявлено по 1 (8,3 %) ТЭО и ГО.

Сравнение количества осложнений показало, что в группе пациентов, где была использована схема моста, произошло 27 осложнений (18,2 %). В группе больных с отменой АКТ наблюдалось 9 осложнений, что составило 16,7%, в группе без отмены АКТ выявлено 2 осложнения (16,7%).

Статистически значимых межгрупповых различий по частоте осложнений в различные сроки в зависимости от использованной схемы АКТ выявлено не было.

Частота осложнений была максимальной при использовании дабигатрана — 8 случаев (17,8%) и апиксабана — 16 случаев (16,7%). Реже отмечались ТЭО и кровотечения при применении ривароксабана и варфарина — соответственно, у 6 (12,0%) и 3 (13,0%) пациентов. Статистически

значимых различий частоты осложнений в зависимости от варианта АКТ выявлено не было.

Оценка прогностической ценности шкал риска развития ТЭО CHA₂DS₂-VASc и Caprini, а также шкалу риска кровотечений HAS-BLED. Полученные результаты свидетельствовали о низкой предсказательной значимости данных шкал при планировании выполнения плановых хирургических вмешательств пациентам с ФП.

Не установлено статистически значимых различий частоты развития осложнений, как ТЭО, так и ГО в зависимости от использованных схем перипроцедурной АКТ у пациентов с ФП. Поиск предикторов развития осложнений у обследуемого контингента пациентов, который осуществляли с помощью корреляционного анализа, показал, что соблюдение рекомендаций Европейского кардиологического общества при назначении АКТ в периоперационном периоде достоверно отрицательно коррелирует с общей частотой осложнений ($r = -0,425$), частотой развития ТЭО ($r = -0,395$) и ГО ($r = -0,526$). В то же время некорректное применение схемы «мост-терапии» АКТ было положительно связано как с общей частотой осложнений ($r = 0,389$), так и вероятностью развития ТЭО ($r = 0,355$) и ГО ($r = 0,428$).

По результатам корреляционного анализа была подтверждена прогностическая значимость несоблюдения рекомендованных схем АКТ в периоперационном периоде у пациентов с ФП в отношении повышения вероятности развития осложнений. Показано, что предикторами развития осложнений в целом может быть заболевание, по поводу которого планируется оперативное вмешательство (наивысший риск был отмечен при операциях на органах брюшной полости по поводу онкологических заболеваний), а также срок возобновления АКТ после операции и длительность периода без проведения АКТ.

Результаты проведенного многомерного регрессионного анализа свидетельствовали, что с высокой вероятностью развитие ТЭО обусловлено следующими показателями: более высоким возрастом пациентов, вариантом

выполняемой хирургической операции, несоблюдением рекомендованных схем АКТ в периоперационном периоде, а также использованием некорректных схем АКТ, в частности, схемы моста. Также прогностической значимостью в отношении повышения вероятности развития ТЭО у пациентов с ФП обладают такие факторы, как увеличение сроков возобновления АКТ после операции и более высокая длительность периода без проведения АКТ.

Результаты многомерного регрессионного анализа вероятности развития кровотечений у пациентов с ФП показали, что с высокой вероятностью ГО связаны с более старшим возрастом пациентов, вариантом хирургического вмешательства, несоблюдением рекомендованных схем АКТ в периоперационном периоде, более высокой длительностью периода без проведения АКТ.

Данные, полученные в ходе нашего исследования, свидетельствуют о том, что коррекцию схем АКТ перед выполнением хирургического вмешательства целесообразно осуществлять в соответствии международными рекомендациями [Steffel J. et al., 2018; Рекомендации ESC., 2017]. На наш взгляд, результаты исследования подтверждают необходимость проведения индивидуальной оценки возможности проведения мост-терапии в зависимости от специфических рисков ТЭО и кровотечений, характерных для пациента и выполняемого вмешательства. Актуальной в отношении выбора схемы АКТ при планировании хирургической операции необходима индивидуальная оценка как планируемого вмешательства, так и общего состояния пациента, в частности наличия соматической патологии.

Целесообразным представляется проведение мероприятий по повышению информированности практических специалистов о современных подходах к профилактике осложнений у больных с фибрилляцией предсердий при выполнении им плановых хирургических вмешательств.

ВЫВОДЫ

1. В 69,2 % случаев при проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий при выполнении им плановых хирургических вмешательств в периоперационном периоде применяется схема «мост» в виде парентерального введения антикоагулянтов с отменой пероральных антикоагулянтов. Частота отмены пероральной антикоагулянтной терапии без назначения иных вариантов терапии составляет 25,2%, при этом 5,6 % пациентов переносят оперативное вмешательство без отмены АКТ. В большинстве случаев срок отмены этой терапии перед хирургическим вмешательством составляет 2 суток, возобновление терапии после операции составляет 2,5 суток, общая длительность периода без антикоагулянтов составляет 4,5-5 дней.

2. Частота осложнений у больных с фибрилляцией предсердий при коррекции антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде составляет 15,4 %, из них 6,5 % - тромбоемболические и 8,9 % — геморрагические осложнения. Чаще всего осложнения развиваются в срок от 7 до 30 суток после операции (57,9 %). У пациентов с фибрилляцией предсердий при выполнении им хирургических вмешательств максимальной является частота развития внутрибрюшных кровотечений - 44,7 %, частота тромбоемболии легочной артерии составляет 23,7%, острых нарушений мозгового кровообращения - 13,2%. При этом ТЭЛА чаще развиваются при выполнении операций на сердце и сосудах с применением искусственного кровообращения (9,8%), ОНМК и внутрибрюшные кровотечения у больных, которым выполняются операции по поводу злокачественных опухолей, соответственно 4,4 % и 13,3 %. Статистически значимых межгрупповых различий по частоте осложнений в различные сроки в зависимости от использованной схемы периоперационной антикоагулянтной терапии и различных лекарственных средств не выявлено.

3. Анализ частоты соблюдения рекомендаций Европейского общества кардиологов по коррекции антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий в периоперационном периоде свидетельствует о том, что эти рекомендации соблюдаются менее, чем в половине (47,7 %) случаев, то есть в 52,3 % случаев применяются некорректные схемы ведения больных, чаще всего - некорректное использование схемы «моста» при отмене пероральных антикоагулянтов (у 50 % пациентов). Частота развития осложнений (тромбоэмболических и геморрагических) в выборке пациентов с фибрилляцией предсердий, при ведении которых рекомендации не соблюдаются, составляет 22,3 %, при соблюдении рекомендаций по коррекции антикоагулянтной терапии - статистически значимо ниже - 7,8% ($p < 0,05$).

4. Общая частота осложнений является максимальной при выполнении вмешательств по поводу злокачественных опухолей (24,8%), при операциях на сердце и сосудах, а также при общехирургических абдоминальных операциях - статистически значимо ниже ($p < 0,05$), соответственно 9,8% и 10,0%. Частота тромбоэмболических осложнений при операциях на сердце и сосудах с применением искусственного кровообращения составляет 9,8%, при выполнении общехирургических абдоминальных вмешательств - 5,0%, при операциях по поводу злокачественных опухолей - 6,2 %. Частота геморрагических осложнений при общехирургических абдоминальных операциях составляет 5,0%, при вмешательствах по поводу онкологических заболеваний достоверно выше - 18,6% ($p < 0,05$).

5. Результаты оценки прогностической значимости шкал риска развития осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

свидетельствуют об их низкой предиктивности при планировании выполнения им плановых хирургических вмешательств.

6. Предикторами развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий при выполнении им плановых хирургических вмешательств являются: более старший возраст пациентов, вид операции, несоблюдение рекомендаций ESC по коррекции антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде, в частности некорректное применение схемы «мост», срок возобновления АКТ после операции и более высокая длительность периода без проведения этой терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Возможность проведения мост-терапии целесообразно рассматривать у больных с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений без избыточного риска геморрагии, напротив у пациентов с низким риском тромбоэмболии мост-терапия назначаться не должна.

2. При наличии риска развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений средней степени следует проводить индивидуальную оценку возможности проведения «мост-терапии» в зависимости от специфических рисков этих осложнений, характерных как для пациента, так и предстоящей хирургической процедуры.

3. Рекомендуется проведение мероприятий по повышению информированности практических специалистов здравоохранения о современных подходах к профилактике осложнений у больных с фибрилляцией предсердий при выполнении им плановых хирургических вмешательств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артанова Е.Л., Салеева Е.В., Соколов И.М., Шварц Ю.Г. Особенности подбора дозы варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от клинических факторов // РФК. - 2011. - № 7(4). – С. 442–446.
2. Атаканова А.Н., Кадыралиев Ж.К., Эрлих А.Д. Анализ частоты использования различных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной практике // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 110-113.
3. Беленков Ю.Н., Шакарьянц Г.А., Хабарова Н.В., Ан Г.В. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 10. – С. 45-52.
4. Величко Э.В., Стуров Н.В. Применение мост-терапии в челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологической практике // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2015. – № 1. – С. 102-106.
5. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Возможности применения ривароксабана у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: данные рандомизированных исследований и реальной клинической практики // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 575-582.
6. Долгова Е.Л., Соколов И.М., Шварц Ю.Г. Антикоагулянтная терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий: выбор препарата и подбор дозы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2013. - № 9(3). - С.292-300.
7. Дурлештер В.М., Бухтояров А.Ю., Чехоев С.В. и др. Современные подходы к антиагрегантной терапии у пациентов до и после чрескожного коронарного вмешательства // Научный вестник здравоохранения Кубани. – 2016. – № 4 (46). – С. 32-41.

8. Дьячков В.А., Рубаненко А.О., Щукин Ю.В. Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 2 (17). – С. 38-47.
9. Заболотских И.Б., Баялиева А.Ж., Григорьев С.В. и др. Периоперационное ведение пациентов с сопутствующей патологией клапанного аппарата сердца // Вестник интенсивной терапии. – 2016. – № 3. – С. 55-69.
10. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Божкова С.А. и др. Периоперационное ведение больных, получающих длительную антитромботическую терапию // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 4. – С. 4-14.
11. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Божкова С.А. и др. Периоперационное ведение больных, получающих длительную антитромботическую терапию. Клинические рекомендации // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 50-66.
12. Канорский С.Г. Антикоагулянтная терапия у больных с фибрилляцией предсердий в особых ситуациях: сахарный диабет, хроническая болезнь почек // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 7. – С. 4-10.
13. Колбин А.С., Татарский Б.А., Бисерова И.Н. и др. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – № 19 (4). – С. 215–224.
14. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Вопросы безопасности терапии больных с фибрилляцией предсердий // Атеротромбоз. - 2016. - № 2. - С.127-139.
15. Кочкина К.В., Протопопов А.В. Возможности и эффективность эндоваскулярных методик профилактики тромбоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий // Эндоваскулярная хирургия. - 2015. - Т.2, № 4. - С.5-13.
16. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Новикова Т.Н. и др. Соглашение экспертов Санкт-Петербургского отделения Всероссийского научного

общества аритмологов по периоперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией и/или трепетанием предсердий, направленных на катетерное лечение нарушений ритма сердца или имплантацию антиаритмических устройств // Вестник аритмологии. – 2016. – № 86. – С. 72-77.

17. Лядов К.В., Лемаева И.В. Генетические факторы риска возникновения венозных тромбозов // Бюл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (приложение). - 2007. - № 8. - С. 236.

18. Матвиенко Е.Е. Лечение больных фибрилляцией предсердий в условиях поликлиники — фокус на антитромботическую терапию // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16, № 5. – С. 10-11.

19. Минаев В.В. Имплантация электрокардиостимулирующих систем на фоне приема антикоагулянтной терапии у больных с различными формами фибрилляции предсердий // Медицинский альманах. - 2017. - № 3 (48). - С. 111-114.

20. Михайлов Е.Н., Лебедев Д.С. Антикоагуляция при катетерной абляции фибрилляции предсердий: рекомендации и реальная клиническая практика // Вестник аритмологии. – 2017. – № 90. – С. 5-6.

21. Моисеев С.В. Практические аспекты применения новых пероральных антикоагулянтов для профилактики ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27, № 4. – С. 5-11.

22. Остроумова О.Д., Воеводина Н.Ю., Гусева Т.Ф. и др. Профилактика инсульта у пациента с фибрилляцией предсердий и сопутствующими заболеваниями // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 55-59.

23. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS // Российский кардиологический журнал. - 2017. - № 7 (147). - С.7-86.

24. Ревишвили А.Ш., Сергуладзе С.Ю., Кваша Б.И. и др. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения «изолированных форм» форм фибрилляции предсердий с помощью радиочастотной модификации операции «Лабиринт-V» // Вестник аритмологии. - 2016. - № 83. - С. 23-31.

25. Сафронова Н.В., Осмоловская Ю.Ф., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Антикоагулянтная терапия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с фибрилляцией предсердий // Поликлиника. – 2017. – № 5. – С. 22-24.

26. Сердечная Е.В., Казакевич Е.В., Татарский Б.А. Особенности распространенности и течения фибрилляции предсердий на Северо-Западе Российской Федерации // Клиническая медицина. – 2009. – № 1. – 17-20.

27. Стеклов В.И., Серговенцев А.А., Рзаев Ф.Г. и др. Предикторы фибрилляции предсердий у пациентов с трепетанием предсердий после радиочастотной аблации нижнего перешейка // Вестник аритмологии. – 2017. – № 87. – С. 23-28.

28. Стуров Н.В., Величко Э.В. Пациенты, длительно получающие оральные антикоагулянты: мост-терапия при проведении некоторых видов хирургических операций и инвазивных процедур // Трудный пациент. – 2014. – Т. 12, № 5. – С. 46-50.

29. Ткачева О.Н., Акашева Д.У. Дабигатран в профилактике инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий: сложные клинические ситуации в реальной практике // Терапевтический архив. - 2014. - Т. 86, № 4. - С.103-107.

30. Тучков А.А., Гоголашвили Н.Г., Яскевич Р.А. Состояние и адекватность антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в клинической практике // Лечащий врач. – 2018. – № 7. – С. 7.

31. Фазлова И.Х. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий // Инновационное развитие. – 2018. – № 5 (22). – С. 242-244.

32. Филатов А.Г., Горячев В.А. Применение антикоагулянтной терапии у пациентов, подвергающихся процедуре катетерной

радиочастотной абляции // *Анналы аритмологии*. - 2017. - Т.14, № 1. - С.29-39.

33. Хачатурова Э.А., Савушкин А.В., Губко А.В. и др. Особенности антикоагулянтной терапии у больных раком толстой кишки в зависимости от нарушений гомеостаза // *Колопроктология*. - 2015. - № 2 (52). - С. 37-43.

34. Хороненко В.Э., Чиссов В.И., Суворин П.А., Баскаков Д.С. Periоперационная профилактика венозных тромбоемболических осложнений в плановой онкохирургии // *Исследования и практика в медицине*. - 2016. - Т. 3, № 4. - С. 61-69.

35. Шапошников С.А., Синьков С.В., Заболотских И.Б. Periоперационная тромбопрофилактика у пациентов с нарушениями системы гемостаза // *Креативная хирургия и онкология*. – 2012. – № 2. – С. 81-86.

36. Шубик Ю.В. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий // *Вестник аритмологии*. - 2014. - № 75. - С. 50-75.

37. Юрьева С.В., Хорева Е.А., Ахмедова Д.Ч., Сердечная Е.В. Прямые пероральные антикоагулянты у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в амбулаторной практике // в сборнике: Внедрение результатов инновационных разработок: проблемы и перспективы. Сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции. – М., 2018. – С. 46-50.

38. Abed H.S., Chen V., Kilborn M.J. et al. Periprocedural Management of Novel Oral Anticoagulants During Atrial Fibrillation Ablation: Controversies and Review of the Current Evidence // *Heart Lung Circ.* – 2016. – Vol. 25 (12). – P. 1164-1176.

39. Acosta R.D., Abraham N.S., Chandrasekhara V. et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy // *Gastrointest Endosc.* – 2016. – Vol. 83. – P. 3–16.

40. Ad N., Holmes S.D., Friehling T. Minimally Invasive Stand-Alone Cox Maze Procedure for Persistent and Long-Standing Persistent Atrial

Fibrillation: Perioperative Safety and 5-Year Outcomes // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2017. – Vol. 10 (11). – P. 005-352.

41. Adatya S., Bennett M.K. Anticoagulation management in mechanical circulatory support // *J Thorac Dis.* – 2015. – Vol. 7 (12). – P. 2129-2138.

42. Agnelli G., Gitt A.K., Bauersachs R. et al. The management of acute venous thromboembolism in clinical practice - study rationale and protocol of the European PREFER in VTE Registry // *Thromb J.* – 2015. – Vol. 13. – P. 41.

43. Aguilar M.I., Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – CD001927.

44. Altiok E., Marx N. Oral Anticoagulation // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2018. – Vol. 115 (46). – P. 776-783.

45. Anderson E., Johnke K., Leedahl D. et al. Novel oral anticoagulants vs warfarin for the management of postoperative atrial fibrillation: clinical outcomes and cost analysis // *Am J Surg.* – 2015. – Vol. 210. – P. 1095–1102.

46. Ansell J. Issues in thrombosis management and anticoagulation: warfarin versus new agents: interpreting the data // *Hematology.* - 2010; 2010: 221–228.

47. Ansell J.E. Universal class-specific and drug-specific reversal agents for the new oral anticoagulants // *J Thromb Thrombolysis.* – 2016. – Vol. 41. – P. 248–252.

48. Austin J.H., Stearns C.R., Winkler A.M. et al. Use of the chromogenic factor X assay in patients transitioning from argatroban to warfarin therapy // *Pharmacotherapy.* – 2012. – Vol. 32. – P. 493–501.

49. Ayoub K., Nairooz R., Almomani A. et al. Perioperative Heparin Bridging in Atrial Fibrillation Patients Requiring Temporary Interruption of Anticoagulation: Evidence from Meta-analysis. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2016. – Vol. 25 (9). – P. 2215-2221.

50. Badjatiya A., Rao S.V. Advances in Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for NSTEMI-ACS // *Curr. Cardiol. ReP.* – 2019. – Vol. 21 (1). – P. 3.

51. Bansal V.K., Herzog C.A., Sarnak M.J. et al. Oral Anticoagulants to Prevent Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation in Patients with CKD Stage 5D: An NKF-KDOQI Controversies Report // *Am J Kidney Dis.* – 2017. – Vol. 70 (6). – P. 859-868.

52. Baron T.H., Kamath P.S., McBane R.D. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 2113–2124.

53. Benzon H.T., Avram M.J., Green D. et al. New oral anticoagulants and regional anaesthesia // *Br J Anaesth.* – 2013. – Vol. 111 (1). – P. 96–113.

54. Beyer-Westendorf J., Gelbricht V., Forster K. et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden Noac Registry // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 1888-1896.

55. Bhatia A., Juricek C., Sarswat N. et al. Increased Risk of Bleeding in Left Ventricular Assist Device Patients Treated with Enoxaparin as Bridge to Therapeutic International Normalized Ratio // *ASAIO J.* - 2018. - Vol.64 (2). - P.140-146.

56. Birnie D.H., Healey J.S., Wells G.A. et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 2084–2093.

57. Black S.A., Cohen A.T. Anticoagulation strategies for venous thromboembolism: moving towards a personalised approach // *Thromb Haemost.* – 2015. – Vol. 114 (4). – P. 660-669.

58. Black-Maier E., Kim S., Steinberg B.A. et al. Oral anticoagulation management in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac implantable electronic device implantation. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators. // *Clin Cardiol.* – 2017. – Vol. 40 (9). – P. 746-751.

59. Blandino A., Bianchi F., Biondi-Zoccai G. et al. Apixaban for periprocedural anticoagulation during catheter ablation of atrial fibrillation: a

systematic review and meta-analysis of 1691 patients // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 46 (3). – P. 225-236.

60. Bower M.M., Sweidan A.J., Shafie M. et al. Contemporary Reversal of Oral Anticoagulation in Intracerebral Hemorrhage // *Stroke.* – 2019. – Jan 14. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023840. [Epub ahead of print].

61. Bridging anticoagulation: is it needed when warfarin is interrupted around the time of a surgery or procedure? // *Circulation.* - 2012. - Vol. 125 (12). - P.496–498.

62. Briceno D.F., Madan N., Romero J. et al. Thromboembolic and bleeding risks in patients undergoing atrial fibrillation ablation: oral anticoagulation perspectives // *Expert Opin Drug Saf.* – 2017. – Vol. 16 (7). – P. 769-777.

63. Brotman D.J., Streiff M.B. Overuse of bridging anticoagulation for patients with venous thromboembolism: first, do no harm // *JAMA Intern Med.* – 2015. – Vol. 175. – P. 1169–1170.

64. Buerke M., Hoffmeister H.M. Management of NOAK administration during invasive or surgical interventions: When and how to pause and when to restart // *Med Klin Intensivmed Notfmed.* – 2017. – Vol. 112 (2). – P. 105-110.

65. Burnett A.E., Mahan C.E., Vazquez S.R. et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment // *J Thromb Thrombolysis.* – 2016. – Vol. 41. – P. 206–232.

66. Byrne S., Weaver D.T. Review of thromboembolic prophylaxis in patients attending Cork University Hospital // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2013. – Vol.35 (3). – P.439-446.

67. Calkins H., Willems S., Gerstenfeld E.P. et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376 (17). – P. 1627-1636.

68. Calvo Romero J.M., Lima Rodriguez E.M. New oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolic disease // *Semergen.* - 2013. – Vol.39 (3). – P.146-149.

69. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – 2719–2747.
70. Cappato R., Marchlinski F.E., Hohnloser S.H. et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 1805–1811
71. Caprini J.A., Traverso C.I., Arcelus J.I. Perspectives on thromboelastography // *Semin. Thromb. Hemost.* - 1995. - Vol.21, Supp.4. - P.91-93.
72. Cardoso R., Knijnik L., Bhonsale A. et al. An updated meta-analysis of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for uninterrupted anticoagulation in atrial fibrillation catheter ablation. – 2017. – Sep 14. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.09.011. [Epub ahead of print]
73. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer // *N Engl J Med.* - 2019. - Vol.380(8). - P.711-719.
74. Cavalcanti R., Rosenbaum B., Benzel E., Varma N. “Safe period” of anticoagulation withdrawal in patients with mechanical heart valve(s) // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 65. – Suppl. 10. - A.2035.
75. Chang M., Yu Z., Shenker A. et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban // *J Clin Pharmacol.* – 2016. – Vol. 56. – P. 637–645.
76. Chao T.F., Liu C.J., Wang K.L. et al. Using the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in 'low-risk' Asian patients with atrial fibrillation // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol 64. – P. 1658–1665.
77. Chao T.F., Wang K.L., Liu C.J. et al. Age threshold for increased stroke risk among patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study from Taiwan // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 66. – P. 1339–1347.

78. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – P. 837–847.

79. Clark N.P., Witt D.M., Davies L.E. et al. Bleeding, recurrent venous thromboembolism, and mortality risks during warfarin interruption for invasive procedures // *JAMA Intern Med*. – 2015. – Vol. 175. – P. 1163-1168.

80. Cohen A.T., Spiro T.E., Buller H.R. et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol. 368. – P. 513–523.

81. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration // *BMJ*. - 2002. – Vol. 324. – P.71–86.

82. Colonna P., Andreotti F., Ageno W. et al. Clinical conundrums in antithrombotic therapy management: A Delphi Consensus panel // *Int. J. Cardiol*. – 2017. – Vol. 249. – P. 249-256.

83. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 361. – P. 1139–1151.

84. Cosgrove R.H., Basken R.L., Smith R.G. et al. Anticoagulant Bridge Comparison in Mechanical Circulatory Support Patients // *ASAIO J*. – 2019. – Vol. 65 (1). – P. 54-58.

85. Coyle D., Coyle K., Essebag V. et al. Cost effectiveness of continued-warfarin versus heparin-bridging therapy during pacemaker and defibrillator surgery // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – Vol. 65. – P. 957–959.

86. Denas G., Gennaro N., Ferroni E. et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulation with non-vitamin K antagonists compared to well-managed vitamin K antagonists in naive patients with non-valvular atrial fibrillation: Propensity score matched cohort study // *Int J Cardiol*. – 2017. – Vol. 249. – P. 198-203.

87. Di Biase L., Burkhardt J.D., Santangeli P. et al. Peri-procedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – P. 2638–2644.

88. Dias C., Moore K.T., Murphy J. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis // *Am J Nephrol*. – 2016. – Vol. 43. – P. 229–236.

89. Dilaveris P., Tousoulis D., Hellenic J. et al. Periprocedural anticoagulation in patients undergoing cryoballoon ablation for atrial fibrillation // *Cardiol*. – 2016. – Vol. 57 (5). – P. 338-339.

90. Doherty J.U., GluJ., Hucker W.J. et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force // *Cardiol*. – 2017. – Vol. 69 (7). – P. 871-898.

91. Douketis J., Weitz J.I., Murphy S. et al. Perioperative adverse outcomes in patients with atrial fibrillation taking edoxaban or warfarin: analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – Vol. 65. – P. A2092.

92. Douketis J., Healey J.S., Brueckmann M. et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial // *Thromb Haemost*. – 2015. – Vol. 113. – P. 625–632.

93. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Kaatz S. et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 373. – P. 823-833.

94. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Spencer F.A. et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of

thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines // *Chest*. – 2012. – Vol. 141. – P. 326-350.

95. Dunn A.S., Spyropoulos A.C., Turpie A.G. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Perioperative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT) // *J Thromb Haemost*. – 2007. – Vol. 5. – P. 2211–2218.

96. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol. 369. – P. 1206–1214.

97. Eisen G.M., Baron T.H., Dominitz J.A. et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures // *Gastrointest Endosc*. – 2002. – Vol. 55. – P. 775–779.

98. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 949–956.

99. Ezekowitz M.D., Nagarakanti R., Noack H. et al. Comparison of Dabigatran and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy) // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134 (8). – P. 589-598.

100. Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A. et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. – 2012. – Vol. 141. – P. 278–325.

101. Fang M.C., Go A.S., Chang Y. et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – Vol. 58. – P. 395–401.

102. Feng W., Wu K., Liu Z. et al. Oral direct factor Xa inhibitor versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: systemic review,

traditional meta-analysis, dose-response meta-analysis and network meta-analysis // *Thromb Res.* – 2015. – Vol. 136. – P. 1133–1144.

103. Flaker G.C., Theriot P., Binder L.G. et al. Management of Periprocedural Anticoagulation: A Survey of Contemporary Practice. // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 68 (2). – P. 217-226.

104. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – 1500–1510.

105. Friberg L., Skeppholm M., Terent A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA₂DS₂-VASc score of 1 // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 65. – P. 225–232.

106. Gage B.F., van W.C., Pearce L. et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 2287–2292.

107. Gage B.F., Yan Y., Milligan P.E. et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF) // *Am Heart J.* – 2006. – Vol. 151. – P. 713–719.

108. Gallego P., Roldan V., Marin F. et al. SAME-TT₂R₂ score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation // *Am J Med.* – 2014. – Vol. 127. – P. 1083–1088.

109. Garcia D., Alexander J.H., Wallentin L. et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs. warfarin undergoing procedures // *Blood.* – 2014. – Vol. 124. – P. 3692-3698.

110. Garwood C.L., Korkis B., Grande D. et al. Anticoagulation Bridge Therapy in Patients with Atrial Fibrillation: Recent Updates Providing a Rebalance of Risk and Benefit // *Pharmacotherapy.* – 2017. – Vol. 37 (6). – P. 712-724.

111. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 2093–2104.

112. Godier A., Martin A.C., Leblanc I. et al. Periprocedural management of dabigatran and rivaroxaban: duration of anticoagulant discontinuation and drug concentrations // *Thromb Res.* – 2015. – Vol. 136. – P. 763-768.

113. Gogarten W., Vandermeulen E., Van A.H. et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology // *Eur J Anaesthesiol.* – 2010. – Vol. 27. – P. 999–1015.

114. Gorenek B., Lip G.Y. Recent scientific documents from the European Heart Rhythm Association (EHRA) // *Europace.* – 2015. – Vol. 17 (8). – P. 1161-1163.

115. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 981–992.

116. Granger C.B., Lopes R.D., Hanna M. et al. Clinical events after transitioning from apixaban versus warfarin to warfarin at the end of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial // *Am Heart J.* – 2015. – Vol. 169. – P. 25–30.

117. Grove E.L., Hossain R., Storey R.F. Platelet function testing and prediction of procedural bleeding risk // *Thromb Haemost.* – 2013. – Vol. 109. – P. 817–824.

118. Guenancia C., Garnier F., Mouhat B. et al. Screening and clinical implications of silent atrial fibrillation // *Rev Med Interne.* – 2017. – Sep 21. doi: 10.1016/j.revmed.2017.08.006. [Epub ahead of print].

119. Guglielmetti L.C., Sorabella R., Chiuzan C. et al. Bridging Anticoagulation After Mechanical Aortic Heart Valve Replacement: A Questionable Routine // *Ann Thorac Surg.* – 2016. – Vol. 102 (1). – P. 48-54.

120. Gunawardene M., Willems S., Schaffer B. et al. Influence of periprocedural anticoagulation strategies on complication rate and hospital stay in patients undergoing catheter ablation for persistent atrial fibrillation // *Clin Res Cardiol.* – 2017. – Vol. 106 (1). – P. 38-48.

121. Gunawardene M.A., Dickow J., Schaeffer B.N. et al. Risk stratification of patients with left atrial appendage thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation: An approach towards an individualized use of transesophageal echocardiography. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2017. – Vol. 28 (10). – P. 1127-1136.

122. Gundlund A., Xian Y., Peterson E.D. et al. Prestroke and Poststroke Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation: Results from a Nationwide Cohort // *JAMA Netw Open.* – 2018. – Vol. 1 (1). – e180171.

123. Gurnani P. K., Bohlmann A., March R.J. Prolonged use of eptifibatid as a bridge to maintain drug-eluting stent patency in a patient receiving extracorporeal membrane oxygenation // *Perfusion.* – 2018. – Vol. 33 (8). – P. 699-703.

124. Hamaya R., Miyazaki S., Taniguchi H. et al. Management of cardiac tamponade in catheter ablation of atrial fibrillation: single-centre 15 year experience on 5222 procedures // *Europace.* – 2017. – Nov 17. doi: 10.1093/europace/eux307. [Epub ahead of print]

125. Hansen P.S., Sanchez R., Walfridsson H. et al. Safety of novel oral anticoagulants in catheter ablation of atrial fibrillation // *Dan Med J.* – 2016. – Vol. 63 (2). – P. 51-86.

126. Healey J.S., Eikelboom J., Douketis J. et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P. 343–348.

127. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 949–953.

128. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2094–2106.

129. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace*. – 2013. – Vol. 15. – P. 625–651.

130. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. Updated European heart rhythm association practical guide on the use of non- vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace*. – 2015. – Vol. 7 (10). – P. 1467-1507.

131. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* - 2017. - Vol. 38 (27). - P.2137-2149.

132. Hellman T., Kiviniemi T., Nuotio I. et al. Intensity of anticoagulation and risk of thromboembolism after elective cardioversion of atrial fibrillation // *Thromb Res*. – 2017. – Vol. 156. – P. 163-167.

133. Hijazi Z., Verdecchia P., Oldgren J. et al. Cardiac Biomarkers and Left Ventricular Hypertrophy in Relation to Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: Experiences From the RE - LY Trial. // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2019. – Vol. 8 (2). e010107.

134. Huisman M.V., Quinlan D.J., Dahl O.E. et al. Enoxaparin versus dabigatran or rivaroxaban for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: results of separate pooled analyses of phase III multicenter randomized trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2010. – Vol. 3. – P. 652–660.

135. Jaffer A.K, Brotman D.J., Bash L.D. et al. Variations in perioperative warfarin management: outcomes and practice patterns at nine hospitals // *Am J Med*. – 2010. – Vol. 123. – P. 141–150.

136. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 1–17.

137. Kannan A., Poongkunran C., Shenoy S., Abidov A. Perioperative Management of Anticoagulation-Review of Latest Evidence // *Am J Ther.* – 2016. – Vol. 23 (2). – P. 474-484.

138. Kartas A., Samaras A., Vasdeki D. et al. Flaws in Anticoagulation Strategies in Patients With Atrial Fibrillation at Hospital Discharge // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2019. – Jan 1. doi: 10.1177/1074248418821712. [Epub ahead of print].

139. Khorana A.A., Soff G.A., Kakkar A.K. et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer // *N Engl. J. Med.* - 2019. - Vol.380(8). - P.720-728.

140. Kikuchi S., Tsukahara K., Sakamaki K. et al. Comparison of anti-inflammatory effects of rivaroxaban vs. dabigatran in patients with non-valvular atrial fibrillation (RIVAL-AF study): multicenter randomized study // *Heart Vessels.* – 2019. – Jan 1. doi: 10.1007/s00380-018-01324-7. [Epub ahead of print].

141. Kovacs R.J., Flaker G.C., Saxonhouse S.J. et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 65. – P. 1340–1360.

142. Kowalewski M., Suwalski P., Raffa G.M. et al. Meta-analysis of uninterrupted as compared to interrupted oral anticoagulation with or without bridging in patients undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 223. – P. 186-194.

143. Krishnamoorthy A., Ortel T. A Bridge to Nowhere Benefits and Risks for Periprocedural Anticoagulation in Atrial Fibrillation // *Curr Cardiol Rep.* – 2016. – Vol. 18 (10). – P. 101.

144. Lane D.A., Lip G.Y. Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P. 860–865.

145. Leung K.M., Kiely M.X., Kimbrell A. et al. Outcomes of Abdominal Surgery in Patients with Mechanical Ventricular Assist Devices: A Multi-Institutional Study // *Ann. Surg.* – 2017. – Sep 6. doi: 10.1097/SLA.0000000000002513. [Epub ahead of print].

146. Liew A., Douketis J. Perioperative management of patients who are receiving a novel oral anticoagulant // *Intern Emerg Med.* – 2013. – Vol. 8. – P. 477–484.

147. Lin Y.S., Chen Y.L., Chen T.H. et al. Comparison of Clinical Outcomes Among Patients with Atrial Fibrillation or Atrial Flutter Stratified by CHA₂DS₂-VASc Score // *JAMA Netw Open.* – 2018. – Vol. 1 (4). – e180941.

148. Lip G.Y., Laroche C., Popescu M.I. et al. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry // *Europace.* – 2015. – Vol. 17 (12). – P. 1777-1786.

149. Lip G.Y., Nielsen P.B., Skjoth F. et al. The value of the European Society of Cardiology guidelines for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation categorized as low risk using the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation stroke score: a nationwide cohort study // *Chest.* – 2014. – Vol. 146. – P. 1337–1346.

150. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *Chest.* – 2010. – Vol. 137. – P. 263–272.

151. Liu S., Li X., Shi Q. et al. Outcomes associated with warfarin time in therapeutic range among US veterans with nonvalvular atrial fibrillation // *Curr Med Res Opin.* – 2017. – Vol. 25. – P. 1-25.

152. Liu X., Thompson J., Phatak H. et al. Extended anticoagulation with apixaban reduces hospitalisations in patients with venous thromboembolism. An analysis of the AMPLIFY-EXT trial // *Thromb Haemost.* – 2016. – Vol. 115 (1). – P. 161-168.

153. Loughlin G., Romaniega T.D., Garcia-Fernandez J. et al. Immediate post-procedure bridging with unfractionated heparin versus low molecular weight heparin in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation with an interrupted oral anticoagulation strategy // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 45 (2). – P. 149-158.

154. Lu D., Liu Q., Wang K. et al. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Apixaban in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 39 (1). – P. 54-59.

155. Malato A., Saccullo G., Lo C.L. et al. Patients requiring interruption of long-term oral anticoagulant therapy: the use of fixed sub-therapeutic doses of low-molecular- weight heparin // *J Thromb Haemost.* – 2010. – Vol. 8. – P. 107–113.

156. Mamchur S.E., Mamchur I.N., Khomenko E.A. et al. Catheter ablation for atrial fibrillation after an unsuccessful surgical ablation and biological prosthetic mitral valve replacement: A pilot study // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2014. - Vol. 77 (8). - P.409-415.

157. Mangner N., Crusius L., Haussig S. et al. Continued Versus Interrupted Oral Anticoagulation During Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation and Impact of Postoperative Anticoagulant Management on Outcome in Patients With Atrial Fibrillation // *Am. J. Cardiol.* – 2019. – Jan 7. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.12.042. [Epub ahead of print].

158. Mani H., Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness // *Drug Des. Devel. Ther.* - 2014. – Vol.8. – P.789-798.

159. Mar P.L., Familtsev D., Ezekowitz M.D. et al. Periprocedural management of anticoagulation in patients taking novel oral anticoagulants: Review of the literature and recommendations for specific populations and procedures // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 202. – P. 578-585.

160. Marcucci M., Smith C.T., Douketis J.D. et al. Patient-level compared with study-level meta-analyses demonstrate consistency of D-dimer as predictor of venous thromboembolic recurrences // *J. Clin. Epidemiol.* – 2013. – Vol.66 (4). – P.415-425.

161. Marinheiro R., Parreira L., Amador P. et al. Clinical Impact of Oral Anticoagulation in Patients with Atrial High-rate Episodes // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2019. – Jan 11. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.019. [Epub ahead of print].

162. Marquez J., Togami J.C., Dant C.R. et al. Peri-procedural antithrombotic management: time to burn the bridge? // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2018. – Vol. 45 (3). – P. 337-344.

163. Mehran R., Pocock S., Nikolsky E. et al. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events), ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy), and HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trials // *J Am Coll Cardiol Interv.* – 2011. – Vol. 4. – P. 654–664.

164. Muller P., Halbfass P., Szollosi A. et al. Impact of periprocedural anticoagulation strategy on the incidence of new-onset silent cerebral events after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 46 (3). – P. 203-211.

165. Myat Moe M.M., Redla S. Incidental pulmonary embolism in oncology patients with current macroscopic malignancy: incidence in different tumour type and impact of delayed treatment on survival outcome // *Br. J. Radiol.* - 2018. - Vol.10:20170806.

166. Narouze S., Benzon H.T., Provenzano D.A. et al. Interventional spine and pain procedures in patients on anti-platelet and anticoagulant medications: guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American

Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain // *Reg Anesth Pain Med.* – 2015. – Vol. 40. – P. 182–212.

167. Nazha B., Spyropoulos A.C. The BRIDGE trial: What the hospitalist should know // *J Hosp Med.* – 2016. – Vol. 11 (9). – P. 652-657.

168. Nelson W.W., Desai S., Damaraju C.V. et al. International normalized ratio stability in warfarinexperienced patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Am J Cardiovasc Drugs.* – 2015. – Vol. 15. – P. 205–211.

169. Nin T., Sairaku A., Yoshida Y. et al. A randomized controlled trial of dabigatran versus warfarin for periablation anticoagulation in patients undergoing ablation of atrial fibrillation // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2013. – Vol. 36. – P. 172–179.

170. Nishtala A., Piers R.J., Himali J.J. et al. Atrial Fibrillation and Cognitive Decline in the Framingham Heart Study. // *Heart Rhythm.* – 2017. – Sep 21. pii: S1547-5271(17)31133-5. [Epub ahead of print].

171. Olesen J.B., Torp-Pedersen C., Hansen M.L. et al. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study // *Thromb Haemost.* – 2012. – Vol. 107. – P. 1172–1179.

172. Omran H., Bauersachs R., Rubenacker S. et al. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRiDging REgistRy (BORDER) // *Thromb Haemost.* – 2012. – Vol. 108. – P. 65–73.

173. Ono K., Hidaka H., Koyama Y. et al. Effects of heparin bridging anticoagulation on perioperative bleeding and thromboembolic risks in patients undergoing abdominal malignancy surgery // *J Anesth.* - 2016.- Vol.30(4). - P.723-726.

174. Oprea A.D., Noto C.J., Halaszynski T.M. Risk stratification, perioperative and periprocedural management of the patient receiving anticoagulant therapy // *J Clin Anesth.* – 2016. – Vol. 34. – P. 586-599.

175. Pappas M.A., Barnes G.D., Vijan S. Personalizing Bridging Anticoagulation in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation-a Microsimulation Analysis // *J Gen Intern Med.* –2017. – Vol. 32 (4). – P. 464-470.

176. Pappas M.A., Barnes G.D., Vijan S. Cost-Effectiveness of Bridging Anticoagulation Among Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation // *J. Gen. Intern. Med.* – 2019. – Jan 8. doi: 10.1007/s11606-018-4796-9. [Epub ahead of print].

177. Parasrampur D.A., Marbury T., Matsushima N. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis // *Thromb Haemost.* – 2015. – Vol. 113. – P. 719–727.

178. Park J., Choi E.K., Han K.D. et al. Temporal trends in prevalence and antithrombotic treatment among Asians with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: A nationwide Korean population-based study // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14 (1). – e0209593.

179. Pastori D., Farcomeni A., Pignatelli P. et al. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation. The ATHERO-AF study // *Am. J. Med.* – 2019. – Jan 16. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.01.003. [Epub ahead of print].

180. Patel M.R., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y. et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P. 651-658.

181. Petit-Moneger A., Thiessard F., Noize P. et al. Definition of indicators of the appropriateness of oral anticoagulant prescriptions in hospitalized adults: Literature review and consensus (PACHA study) // *Arch Cardiovasc Dis.* – 2017. – Sep 21. pii: S1875-2136(17)30154-7. [Epub ahead of print].

182. Piazza G., Mani V., Goldhaber S.Z. et al. Magnetic resonance venography to assess thrombus resolution with edoxaban monotherapy versus parenteral anticoagulation/warfarin for symptomatic deep vein thrombosis: A multicenter feasibility study // *Vasc Med.* – 2016. – Vol. 21 (4). – P. 361-368.

183. Pinho-Costa L., Moreira S., Azevedo C. et al. APOLLO I: anticoagulation control in atrial fibrillation // *Rev Port Cardiol.* – 2015. – Vol. 34. – P. 337–345.

184. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey // *Chest.* – 2010. – Vol. 138. – P. 1093–1100.

185. Plasek J., Taborsky M. Subclinical atrial fibrillation - what is the risk of stroke? // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub.* – 2019. – Jan 10. doi: 10.5507/bP.2018.083. [Epub ahead of print].

186. Pollack C.V., Reilly P.A., Eikelboom J. et al. Idarucizumab for dabigatran reversal // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 511–520.

187. Rechenmacher S.J., Fang J.C. Bridging Anticoagulation: Primum Non Nocere // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 66 (12). – P. 1392-1403.

188. Rodriguez-Manero M., Lopez-Pardo E., Cordero-Fort A. et al. Prevalence and outcomes of atrial fibrillation in a European healthcare area gained through the processing of a health information technology system // *Rev. Port. Cardiol.* – 2019. – Jan 15. doi: 10.1016/j.repc.2018.06.008. [Epub ahead of print].

189. Rutherford O.W., Jonasson C., Ghanima W. et al. New score for assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation treated with NOACs // *Open Heart.* – 2018. – Vol. 5 (2). – e000931. [eCollection 2018].

190. Saccullo G., Malato A., Raso S. et al. Cancer patients requiring interruption of long-term warfarin because of surgery or chemotherapy induced thrombocytopenia: the use of fixed sub-therapeutic doses of low-molecular weight heparin // *Am J Hematol.* – 2012. – Vol. 87. – P. 388–391.

191. Santamar T.A., Ugarriza A., Muñoz C. et al. Bemiparin versus unfractionated heparin as bridging therapy in the perioperative management of

patients on vitamin K antagonists: the BERTA study // *Clin Drug Investig.* - 2013. - Vol.33 (12). - P. 921–928.

192. Sanchez F.D., Budino M.A., Lopez M.P. Use of oral anticoagulation for patients who undergo invasive procedures // *Rev Clin Esp.* – 2017. – Vol. 217 (2). – P. 103-107.

193. Santamaria A. Bridge therapy in patients under anticoagulation: Is it still the question // *Med Clin (Barc).* – 2017. – Vol. 149 (7). – P. 303-304.

194. Sasso R., Rockey D.C. Anticoagulation therapy in patients with liver cirrhosis is associated with an increased risk of variceal hemorrhage // *Am. J. Med.* – 2019. – Jan 17. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.01.006. [Epub ahead of print].

195. Schulman S., Carrier M., Lee A.Y. et al. Perioperative management of dabigatran: a prospective cohort study // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132. – P. 167–173.

196. Sherwood M.W., Douketis J.D., Patel M.R. et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor-Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF) // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – P. 1850-1859.

197. Sherwood M.W., Douketis J.D., Patel M.R. et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) // *Circulation* – 2014. – Vol. 129. – P. 1850–1859.

198. Sie P., Samama C.M., Godier A. et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) // *Ann Fr Anesth Reanim.* – 2011. – Vol. 30. – P. 645–650.

199. Sie P., Samama C.M., Godier A. et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis // *Arch Cardiovasc Dis.* – 2011. – Vol. 104. – P. 669–676.

200. Siebenhofer A., Ulrich L.R., Mergenthal K. et al. Primary care management for patients receiving long-term antithrombotic treatment: A cluster-randomized controlled trial // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14 (1). – e0209366. [eCollection 2019].

201. Siegal D., Yudin J., Kaatz S. et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P. 1630–1639.

202. Skeith L., Taylor J., Lazo-Langner A., Kovacs M.J. Conservative perioperative anticoagulation management in patients with chronic venous thromboembolic disease: a cohort study // *J Thromb Haemost.* – 2012. – Vol. 10. – P. 2298–2304.

203. Smoyer-Tomic K., Siu K., Walker D.R. et al. Anticoagulant use, the prevalence of bridging, and relation to length of stay among hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation // *Am J Cardiovasc Drugs.* – 2012. – Vol. 12. – P. 403–413.

204. Spyropoulos A.C., Douketis J.D. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery // *Blood.* – 2012. – Vol. 120. – P. 2954–2962.

205. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2018; 00: 1–64. [https:// doi:10.1093/eurheartj/ehy136](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136).

206. Steinberg B.A., Peterson E.D., Kim S. et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial

fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131. – P. 488–494.

207. Stone G.W., Clayton T.C., Mehran R. et al. Impact of major bleeding and blood transfusions after cardiac surgery: analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial // *Am Heart J*. – 2012. – Vol. 163. – P. 522–529.

208. Tafur A.J., McBane R. II, Wysokinski W.E. et al. Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management // *J Thromb Haemost*. – 2012. – Vol. 10. – P. 261–267.

209. Tao S., Otomo K., Ono Y. et al. Efficacy and safety of uninterrupted rivaroxaban taken preoperatively for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation compared to uninterrupted warfarin // *J Interv Card Electrophysiol*. – 2017. – Vol. 48 (2). – P. 167-175.

210. Urbonas G., Valius L., Sakalyte G. et al. The Quality of Anticoagulation Therapy among Warfarin-Treated Patients with Atrial Fibrillation in a Primary Health Care Setting // *Medicina (Kaunas)*. – 2019. – Vol. 55 (1). – E15.

211. van der Pol S., Jacobs M.S., Meijer K. et al. Perioperative bridging of vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation: only a very small group of patients benefits // *Europace*. – 2019. – Jan 12. doi: 10.1093/europace/euy308. [Epub ahead of print].

212. Veitch A.M., Vanbiervliet G., Gershlick A.H. et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines // *Gut*. – 2016. – Vol. 65. – P. 374–389.

213. Vinereanu D., Al-Khalidi H.R., Rao M.P. et al. Regional differences in presentation and antithrombotic treatment of patients with atrial fibrillation: Baseline characteristics from a clustered randomized trial to IMPROVE treatment

with AntiCoagulanTs in patients with atrial fibrillation (IMPACT-AF) // *Am Heart J.* – 2017. – Vol. 192. – P. 38-47.

214. Wight J.M., Columb M.O. Perioperative bridging anticoagulation for atrial fibrillation-the first randomised controlled trial // *Perioper Med (Lond).* – 2016. – Vol. 5. – P. 14.

215. Winkle R.A., Mead R.H., Engel G. et al. Periprocedural interrupted oral anticoagulation for atrial fibrillation ablation: comparison of aspirin, warfarin, dabigatran, and rivaroxaban // *Europace.* – 2014. – Vol. 16. – P. 1443-1449.

216. Witt D.M., Clark N.P., Kaatz S. et al. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism // *J Thromb Thrombolysis.* – 2016. – Vol. 41. – P. 187–205.

217. Wu S., Xie S., Xu Y. et al. Persistence and outcomes of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation // *J. Clin. Nurs.* – 2019. – Jan 22. doi: 10.1111/jocn.14797. [Epub ahead of print].

218. Wysokinski W.E., McBane R.D. II. Periprocedural bridging management of anticoagulation // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P. 486–490.

219. Wysokinski W.E., McBane R.D., Daniels P.R. et al. Periprocedural anticoagulation management of patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Mayo Clin Proc.* – 2008. – Vol. 83. – P. 639–645.

220. Xing Y., Xu B., Xu C. et al. Efficacy and Safety of Uninterrupted Low-Intensity Warfarin for Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in the Elderly // *Ann Pharmacother.* – 2017. – Vol. 51 (9). – P. 735-742.

221. Yamagishi M., Tsuda T., Kato T. et al. Cost-effectiveness for prevention of thromboembolism by anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: additional analysis from the Hokuriku-Plus AF Registry // *Heart Vessels.* – 2019. – Jan 5. doi: 10.1007/s00380-018-01333-6. [Epub ahead of print].

222. Yeh C.H., Gross P.L., Weitz J.I. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism // *Blood.* – 2014. – Vol. 124. – P. 1020–1028.

223. You J.J., Singer D.E., Howard P.A. et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. – 2012. – Vol.141 (Suppl.2). – P.531–575.

224. Youness H.A., Keddissi J., Berim I., Awab A. Management of oral antiplatelet agents and anticoagulation therapy before bronchoscopy // *J. Thorac. Dis.* – 2017. – Vol. 9 (Suppl. 10). – P. 1022-1033.

225. Zaca V., Marcucci R., Parodi G. et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing electrophysiological device surgery // *Europace*. – 2015. – Vol. 17. – P. 840–854.

226. Zeballos-Palacios C.L., Hargraves I.G., Noseworthy P.A. et al. Developing a Conversation Aid to Support Shared Decision Making: Reflections on Designing Anticoagulation Choice // *Mayo Clin. Proc.* – 2019. – Jan 11. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.08.030. [Epub ahead of print].

227. Zhao Y., Yang Y., Tang X. et al. New oral anticoagulants compared to warfarin for perioperative anticoagulation in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation: a meta-analysis of continuous or interrupted new oral anticoagulants during ablation compared to interrupted or continuous warfarin // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2017. – Vol. 48 (3). – P. 267-282.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВК - антагонисты витамина К
- АИК - аппарат искусственного кровообращения
- АК — антикоагулянты
- АКТ - антикоагулянтная терапия
- АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
- ГО - геморрагическое осложнение
- ДИ - доверительный интервал
- ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
- ЗНО - злокачественные новообразования
- ИБС - ишемическая болезнь сердца
- ИМТ - индекс массы тела
- КК- клиренс креатинина
- ЛС - лекарственные средства
- МНО - международное нормализованное отношение
- НМГ - низкомолекулярные гепарины
- НАК - новые оральные антикоагулянты
- НФГ - нефракционированные гепарины
- ОАК — оральные антикоагулянты
- ОШ - отношение шансов
- ПИТ — прямой ингибитор тромбина
- ППОАК - прямые пероральные антикоагулянты
- рТВ — тромбиновое время в разведенной плазме
- СД - сахарный диабет
- СКФ - скорость клубочковой фильтрации
- СЭ - системная эмболия
- ТГВ - тромбоз глубоких вен
- ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии
- ТЭО - тромбоэмболическое осложнение

ФП - фибрилляция предсердий

ESC - Европейское общество кардиологов

Me - медиана

Q₂₅ - нижний квартиль

Q₇₅ - верхний квартиль