

Удин
Луиза Насировна

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ
АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ
ПРЕДСЕРДИЙ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ПЛАНОВОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ
ЛЕЧЕНИИ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

14.01.05 – кардиология

Москва 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Напалков Дмитрий Александрович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Егоров Алексей Викторович

Официальные оппоненты:

Замятин Михаил Николаевич - доктор медицинских наук, профессор ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой

Тарасов Алексей Владимирович - доктор медицинских наук, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, заведующий отделением

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Защита диссертации состоится 08» сентября 2020 г. в «12.00» часов на заседании диссертационного совета Д.208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2. С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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]. 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 прогнозам экспертов, к 2030 г. в Европе ожидается увеличение до 14-17 млн контингента пациентов, страдающих ФП [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 [Канорский С.Г., 2018; Тучков А.А. и др., 2018; Kovacs R.J. et al., 2015; Youness H.A. et al., 2017]. 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, прекращение которой приводит к увеличению риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО). С другой стороны, 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].

Степень разработанности темы. В настоящее время решение вопроса о целесообразности коррекции схемы АКТ, ее продолжения или отмены 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]. Общеизвестно, 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]. 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 разви-

тия 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 тромбоемболических 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 тромбоемболических 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 тромбоемболических 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 тромбоемболических 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 тромбоземболических 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 тромбоземболических 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 тромбоземболических 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 тромбоэмболических 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).

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.

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.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 135 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 содер-

жит 227 библиографических источников, в том числе 37 отечественных и 190 иностранных публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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. Всего в исследование было включено 139 мужчин и 75 женщин, медиана возраста составила 69,0 (64,0; 78,0) лет. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 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 не включения 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 и CHA₂DS₂-VASc, а для оценки риска геморрагических осложнений - шкала HAS-BLED. 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.

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].

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, статистически значимых межгрупповых различий по риску развития ТЭО и кровотечений установлено не было.

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.

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.

Обследование пациентов со злокачественными новообразованиями, включенных в исследование, было направлено 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.

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.

В сравниваемых между собой выборках распределение данных в вариационном ряду отличалось от нормального, в связи с чем для выявления статистически значимых различий 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 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.

Результаты исследования

Анализ АКТ, проводившейся пациентам, включенным в исследование, показал, что 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%). 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.

В большинстве случаев - у 148 пациентов (69,2%) – 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. Длительность периода без антикоагулянтов в 50 % случаев составила от 2 до 10 суток, медиана - 5 дней.

Как видно из таблицы 1, 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. 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.

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

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.

У большинства пациентов продолжительность периода отмены АКТ в периоперационном периоде не превышала 2 суток, 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.

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 2). 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%).

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.

Таблица 2

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

Анализ особенностей развития осложнений показал, 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.

Чаще всего осложнения развились в срок от 7 до 30 суток после операции — в 22 из 38 случаев развития осложнений (57,9 %) (таблица 3). 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.

Таблица 3

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

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 крово-

течения (8,3%) произошли в период от 1 месяца до полугода после оперативного вмешательства.

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

Таблица 4

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

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.

Во всей выборке пациентов, включенных в исследование, максимальной была частота развития внутрибрюшных кровотечений - 44,7 % (17 случаев), на втором месте по частоте была тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) - 23,7% (9 случаев).

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 5). Так, при выполнении общехирургических

абдоминальных операций было зафиксировано 3 случая ТЭЛА (5,0%), при вмешательствах по поводу злокачественных опухолей - 2 таких осложнения (1,8 %).

Таблица 5

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

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%).

**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

Анализ сроков развития осложнений в группах, выделенных в зависимости от выбранной схемы АКТ, показал, что 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).

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 %). 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.

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 собы-

тий на фоне дифференцированной АКТ в периоперационном периоде показал отсутствие значимых связей между этими факторами.

Для выявления предикторов развития осложнений у обследованных пациентов ФП проводился анализ межгрупповых различий по антропометрическим, анамнестическим, клинικο-демографическим и лабораторным показателям в группах больных, выделенных в зависимости от наличия осложнений на фоне дифференцированной АКТ в периоперационном периоде с последующим корреляционным анализом.

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

В группе пациентов, у которых были зарегистрированы геморрагические события, 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 кровотечений - 71,0 [65,0-78,0] лет. 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 кровотечения, выявлено не было ($p>0,05$).

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 7).

Таблица 7

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 (с осложнениями)	25	22,3	8	7,8*
Группа 2 (без осложнений)	87	77,7	94	92,2*

Примечание: * - 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 8).

Таблица 8

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

Группы пациентов	Рекомендации не соблюдались n=112		Рекомендации соблюдались n=102	
	абс.	%	абс.	%
Развитие ТЭО				
Группа 1 (с развитием ТЭО)	11	9,8	3	2,9*
Группа 2 (без ТЭО)	101	90,2	99	97,1*
Развитие кровотечений				
Группа 1 (с кровотечениями)	14	12,5	5	4,9*
Группа 2 (без кровотечений)	98	87,5	97	95,1*

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%).

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 ($r = 0,428$).

Выявлена также статистически значимая корреляция частоты развития осложнений у больных с ФП с длительностью периода без АКТ ($r = 0,377$). 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 ($r = -0,412$).

В то же время характер терапии (назначаемый препарат) и сроки отмены АКТ перед операцией не были достоверно взаимосвязаны с частотой осложнений и сроками наступления ($p > 0,05$ для всех коэффициентов корреляции). Выполнение общехирургических вмешательств было достоверно положительно взаимосвязано как с развитием осложнений в целом, так и с частотой ГО, однако данные взаимосвязи были слабыми: коэффициенты корреляции для указанных предикторов были равны 0,252 и 0,240, соответственно ($p < 0,05$).

Более сильные положительные достоверные взаимосвязи были выявлены между выполнением операций по поводу онкологических заболеваний и частотой развития осложнений — как любых осложнений, так и осложнений геморрагического характера ($r = 0,410$ и $0,439$, соответственно). В дополнение к этому выполнение оперативных вмешательств по поводу злокачественных опухолей достоверно коррелировало со сроками развития осложнений в послеоперационном периоде ($r = 0,318$).

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, 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.

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 (таблица 9). 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 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 10 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.

Данные, полученные в ходе нашего исследования, свидетельствуют о том, что коррекцию схем АКТ перед выполнением хирургического вмешательства целесообразно осуществлять в соответствии международными рекомендациями. 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.

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

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% - тромбоэмболические 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 тромбоэмболии 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 ТЭО 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 ГО 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Уддин Л.Н.** Сравнительная оценка различных схем периоперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в плановом хирургическом лечении / **Л.Н. Уддин**, М.А. Габитова, Н.М. Абдулхакимов, А.А. Соколова, Д.В. Вычужанин, Д.А. Напалков, А.В. Егоров А.В. // Материалы конгресса: Российский Национальный Конгресс Кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации». - СПб., 2017. – С.132. (24-27 октября, 2017, Санкт-Петербург).
2. Соколова А.А. Предикторы риска геморрагических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих длительную терапию прямыми пероральными антикоагулянтами / А. А. Соколова, А. В. Жиленко, И. Л. Царев, **Л.Н. Уддин**, Д. А. Напалков, В. В. Фомин // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии**. - 2017. - Т.13 (6). - С. 756-763.
3. **Уддин Л.Н.** Сравнительная оценка различных схем периоперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в плановом хирургическом лечении / **Л.Н. Уддин**, А.А. Соколова, Н.М. Абдулхакимов, М.А. Габитова, А.А. Трифонова, М.В. Зубарева // Сборник тезисов докладов XIII Международной (XXII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – М., 2018 – С. 902. (15 марта 2018, Москва).
4. Напалков Д.А. Анализ эффективности схем периоперационной антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий при проведении планового хирургического лечения / Напалков Д.А., Соколова А.А., Егоров А.В., **Уддин Л.Н.**, Вычужанин Д.В., Зубарева М.В., Трифонова А.А. // Сборник тезисов докладов 3-го Международного Форума АнтиКоагулянтной + антиагрегантной Терапии. – М., 2018 – С. 87. (22-24 марта, 2018, Москва).
5. **Уддин Л.Н.** Особенности применения схем периоперационной антикоагулянтной терапии в ходе проведения планового хирургического лечения у больных с фибрилляцией предсердий / **Л.Н. Уддин**, Д.В. Вычужанин, М.В. Зубарева, А.А. Трифонова, Н.М. Абдулхакимов, А.В. Табатадзе, А.А. Соколова, А.В. Егоров, Д.А. Напалков, В.В. Фомин // Материалы конгресса: Российский Национальный Конгресс Кардиологов 2018 (с международным участием). Новые технологии – в практику здравоохранения. - М., 2018. - С.21. (25-28 сентября, 2018, Москва).
6. **Уддин Л.Н.** Сравнительная оценка различных схем периоперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в плановом хирургическом лечении / **Л.Н. Уддин**, М.А. Габитова, А.А. Соколова, Н.С. Морозова, Д.А. Напалков,

Д.В. Вычужанин, А.В. Егоров, В.В. Фомин // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** - 2018. - Т.17 (3). - С. 71-78 (обзор литературы).

7. Напалков Д.А. Антикоагулянтная терапия у сложных пациентов с фибрилляцией предсердий: когда риски эмболий и кровотечений сопоставимы / Д.А. Напалков, А.А. Соколова, М.А. Габитова, **Л.Н. Уддин** // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.** - 2018. - № 14 (5). - С. 785-789.

8. **Уддин Л.Н.** Профилактика тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий при проведении планового хирургического лечения / **Л.Н. Уддин**, А.А. Соколова, А.В. Егоров, Д.А. Напалков, В.В. Фомин, Д.В. Вычужанин, А.Н. Дзюндзя, Н.М. Абдулхакимов, А.А. Трифонова // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.** - 2019. - № 7. - С. 52-57.

9. Уддин Л.Н. Особенности тромбоэмболических и геморрагических осложнений при плановых хирургических вмешательствах у больных с фибрилляцией предсердий / **Л.Н. Уддин**, А.В. Егоров, А.А. Соколова, Н.С. Морозова, Д.А. Напалков, В.В. Фомин // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.** - 2019. - № 15 (3). – С. 315-321.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТ - антикоагулянтная терапия
ГО - геморрагическое осложнение
ДИ - доверительный интервал
ЛС - лекарственные средства
ОШ - отношение шансов
ППОАК - пероральные антикоагулянты
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии
ТЭО - тромбоэмболическое осложнение
ФП - фибрилляция предсердий