

На правах рукописи

Терехов Денис Сергеевич

**Геморрагические осложнения имплантаций
электрокардиостимуляторов
на фоне различных режимов антикоагулянтной терапии:
частота, прогнозирование, профилактика**

14.01.26 — сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Нижний Новгород, 2019

Диссертационная работа выполнена на кафедре хирургических болезней частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», г. Саратов.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор

Масляков Владимир Владимирович.

Официальные оппоненты:

Сапельников Олег Валерьевич – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца отдела сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва);

Татарский Роман Борисович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории интервенционной аритмологии научно-исследовательского отдела аритмологии, доцент кафедры детских болезней Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (г. Томск).

Защита состоится «___» _____ 2019 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.061.06 на базе ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (603005, Н. Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (603104, Н. Новгород, ул. Медицинская 3А, www.pimunn.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.061.06

доктор медицинских наук, профессор

Мухин Алексей Станиславович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Ежегодно в мире выполняется более 1,5 миллионов вмешательств с использованием имплантируемых устройств. До 50% пациентов этой категории получают хроническую терапию оральными антикоагулянтами (ОАК) в связи с наличием фибрилляции предсердий, механических протезов клапанов сердца или тромбоэмболических событий в анамнезе. Частота послеоперационных геморрагических осложнений, в основном представленных гематомами ложа электрокардиостимулятора (ЭКС), у этих пациентов колеблется от 1,5% до 5,7%. Гематома является причиной увеличения числа повторных операций, что приводит к значительному увеличению сроков госпитализации, стоимости лечения и росту послеоперационных инфекционных осложнений. Хирургическая тактика и периоперационная антикоагуляция у пациентов, нуждающихся в имплантации ЭКС, зачастую является серьезной проблемой.

Результаты исследования BRUISE CONTROL [Birnie D.H. et al., 2013] показали, что имплантация ЭКС на фоне продолженного приёма варфарина имеет более низкий риск кровотечений, чем при временной терапии гепарином, при этом риск тромбоэмболических осложнений при обоих подходах статистически значимо не отличается.

В последние годы прямой ОАК дабигатрана этексилат рекомендуют как эффективную и относительно безопасную альтернативу варфарину для профилактики тромбоэмболий при неклапанной фибрилляции предсердий. Однако в настоящее время отсутствуют чёткие клинические рекомендации по тактике антикоагулянтной терапии дабигатраном при имплантации ЭКС. Дабигатран не имеет точного лабораторного маркера, и при определении его эффекта можно опираться только на косвенные результаты показателей рутинной коагулограммы, что не позволяет прогнозировать возможные осложнения, связанные с состоянием гемостаза. [Cuker A. et al., 2014]

В связи с этим необходимо сравнение различных тактик периоперационной терапии антикоагулянтами при имплантации ЭКС, а также установление взаимосвязи рутинных параметров коагулограммы с развитием геморрагических осложнений у данной группы пациентов.

Цель исследования: снизить частоту геморрагических осложнений при имплантации ЭКС путём выявления модифицируемых хирургических факторов риска и оптимизации периоперационной антикоагулянтной терапии

варфарином и новым оральным антикоагулянтом дабигатрана этексилатом у пациентов, получающих хроническую терапию антикоагулянтами.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности периоперационного периода и частоту геморрагических осложнений у пациентов, получающих в качестве плановой антикоагулянтной терапии варфарин, которым применялись тактики продолженного приёма варфарина или временной антикоагулянтной терапии гепарином («гепариновый мост»);
2. Оценить особенности периоперационного периода и частоту геморрагических осложнений, у пациентов, получающих в качестве плановой антикоагулянтной терапии дабигатран, для которых в периоперационном периоде применялись тактики отмены препарата за 12 или за 24 часа до имплантации ЭКС;
3. Исследовать факторы риска геморрагических осложнений для пациентов, получающих имплантацию устройств и находящихся на плановой антитромботической терапии, включая пациентов высокого клинического риска (пожилой возраст; высокий индекс коморбидности и нарушение функции почек);
4. Оценить активность VIII и IX факторов свёртывания крови, а также определить частоту носительства антител к VIII фактору и их потенциальную взаимосвязь с развитием осложнений у пациентов, получающих дабигатран и подвергающихся имплантации ЭКС;
5. Изучить взаимосвязь рутинных параметров коагулограммы с развитием клинически значимых геморрагических и тромбоэмболических осложнений у пациентов, получающих имплантацию ЭКС на фоне антитромботической терапии дабигатраном, посредством построения прогностической модели на основе искусственной нейронной сети (ИНС).

Научная новизна

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

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

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

Практическая значимость исследования

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

Для пациентов, получающих дабигатран, предпочтителен выбор в качестве периоперационной тактики временной отмены препарата за 24 часа до операции как более безопасной в сравнении с отменой за 12 часов.

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

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

Положения, выносимые на защиту

1. Плановая антикоагулянтная терапия, получаемая пациентами, сопровождается увеличением суммарной частоты геморрагических осложнений после имплантаций ЭКС, причём данный эффект более выражен для варфарина, чем для дабигатрана;

2. Режим антикоагулянтной терапии с отменой варфарина и временным переключением на гепарин (bridging) сопровождается большей частотой геморрагических осложнений после имплантации ЭКС в сравнении с режимом непрерывного приёма варфарина;

3. Риск геморрагических осложнений у пациентов, получающих в качестве плановой антикоагулянтной терапии дабигатрана этексилат, для которых применялась тактика отмены препарата за 24 часа до имплантации ЭКС, является меньшим, чем при отмене препарата за 12 часов до вмешательства;

4. Независимыми предикторами риска геморрагических осложнений для пациентов, получающих имплантацию устройств и находящихся на плановой терапии как варфарином, так и дабигатраном, являются женский пол, особенности хирургического вмешательства (длительность инвазивного вмешательства, субпекторальное формирование ложа ЭКС, количество имплантируемых электродов), а также сопутствующий приём ацетилсалициловой кислоты;

5. У пациентов, получающих дабигатран, выявлена частота носительства специфических антител к VIII фактору свёртывания, достигающая 8%; наличие данных антител достоверно снижает активность ф-VIII и удлиняет АЧТВ.

Апробация работы

Основные положения работы и результаты исследований были доложены на Европейском конгрессе кардиологов (Барселона, 2014); 4-ой Поволжской научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной аритмологии» (Пенза, 2014); 6-ом Всероссийском съезде аритмологов (Новосибирск, 2015); международном конгрессе по аритмологии и электрофизиологии «Venice Arrhythmias» (Венеция, 2015); международном симпозиуме «Progress in Clinical Pacing» (Рим, 2016); 6-ой Поволжской научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной аритмологии» (Пенза, 2016); международном конгрессе Европейской ассоциации сердечного ритма «EHRA-2019» (Лиссабон, 2019).

Внедрение результатов исследования

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

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном личном участии в каждой фазе настоящего диссертационного исследования, включая планирование научной работы, изучение отечественных и зарубежных литературных источников, набор клинического материала, интерпретация, анализ и систематизация клинических, инструментальных и лабораторных данных, описание полученных результатов, оформление рукописи диссертации. Автором самостоятельно выполнено 548 оперативных вмешательств; лично принимал участие в диагностике, анализе и лечении всех геморрагических осложнений у пациентов, включённых в настоящее исследование. Конфликт интересов при выполнении настоящего исследования отсутствовал.

Публикации

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

Структура и объём диссертации

Работа изложена на 147 страницах печатного текста, иллюстрирована 30 таблицами и 26 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список включает 175 источников, из них 19 отечественных и 156 – зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа основана на результатах лечения и последующего наблюдения за пациентами, которым выполнялись имплантации ЭКС на базе ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер» МЗ Саратовской области в период с 2010 по 2015 год.

В общей сложности в исследование были включены данные 864 лиц, подвергавшихся имплантации ЭКС, из них – 432 пациента, получавших

антикоагулянтную терапию варфарином или дабигатраном, и 432 пациента групп сравнения, которые не получали антикоагулянт (рис. 1).



Рисунок 1 – Графическое изображение дизайна исследования

Группа пациентов, получавших варфарин с заменой его на «гепариновый мостик» на период выполнения артимологического вмешательства, включала 108 пациентов (группа была сформирована ретроспективно, анализировались данные оперативных вмешательств, выполненных в 2010-2013 гг.).

Группа пациентов, продолжавших непрерывный прием варфарина в момент имплантации ЭКС (группа проспективного наблюдения), состояла из 112 человек.

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

В качестве первичных конечных точек оценивали частоту осложнений, связанных с системой гемостаза в ближайшем послеоперационном периоде: большие и малые гематомы в области оперативного доступа, необходимость в хирургической ревизии, кровотечения, потребовавшие какого-либо вмешательства или прекращения приёма антикоагулянта, или потребовавшие гемотрансфузии, тромбоэмболические осложнения. Также оценивалась частота осложнений в отдалённом (на протяжении 6 месяцев после выписки пациента

из стационара) послеоперационном периоде: гематомы, тромбоз эмболии, тромбоз левого и/или правого предсердия.

В рамках настоящего исследования выполнялись следующие виды оперативных вмешательств: имплантация однокамерного ЭКС; имплантация двухкамерного ЭКС; замена одно-/двухкамерного ЭКС; замена ЭКС – системы с электродом; up-grade ЭКС – системы (замена однокамерного ЭКС на двухкамерный с дополнительной имплантацией электрода). Все операции выполнялись по стандартизированным протоколам [Rajappan K., 2008] хирургами, имеющими достаточный опыт подобных вмешательств.

При учёте осложнений использовали формализованную классификацию гематом по De Sensi [De Sensi F., 2015], включающую следующие типы: гематомы первой степени тяжести – экхимоз или небольшое или умеренно выраженное скопление геморрагического отделяемого в области имплантированного устройства; гематомы второй степени тяжести – умеренно или значительно выраженное скопление геморрагического экссудата, требующее выполнения малых лечебных инвазивных процедур; гематомы третьей степени тяжести – гематомы, требующие повторной операции, приводящие к удлинению сроков госпитализации или к изменению дозировки либо временному прекращению приёма антикоагулянтов.

Всем пациентам проводилось стандартное лабораторное и инструментальное предоперационное обследование, включающее как методы визуализации, в том числе УЗИ при подозрении на гематому, так и лабораторную оценку системы гемостаза. В дополнение к рутинной коагулограмме исследовали уровни факторов свёртывания VIII, IX, а также антител к фактору VIII.

Сравнение характеристики пациентов объединённых групп варфарина и дабигатрана не выявило статистически значимых различий по основным демографическим и исходным клиническим параметрам, что дало возможность сопоставления конечных точек принятых в настоящем исследовании для обеих групп. Основные хирургические параметры вмешательств, которые были выполнены у пациентов объединённых групп варфарина и дабигатрана представлены на Рисунке 2.

Все подгруппы не имели достоверных различий по частоте имплантаций однокамерных и двухкамерных ЭКС, по количеству первичных имплантаций и замен устройств и числу использованных электродов, а также по частоте формирования ложа ЭКС субпекторально.

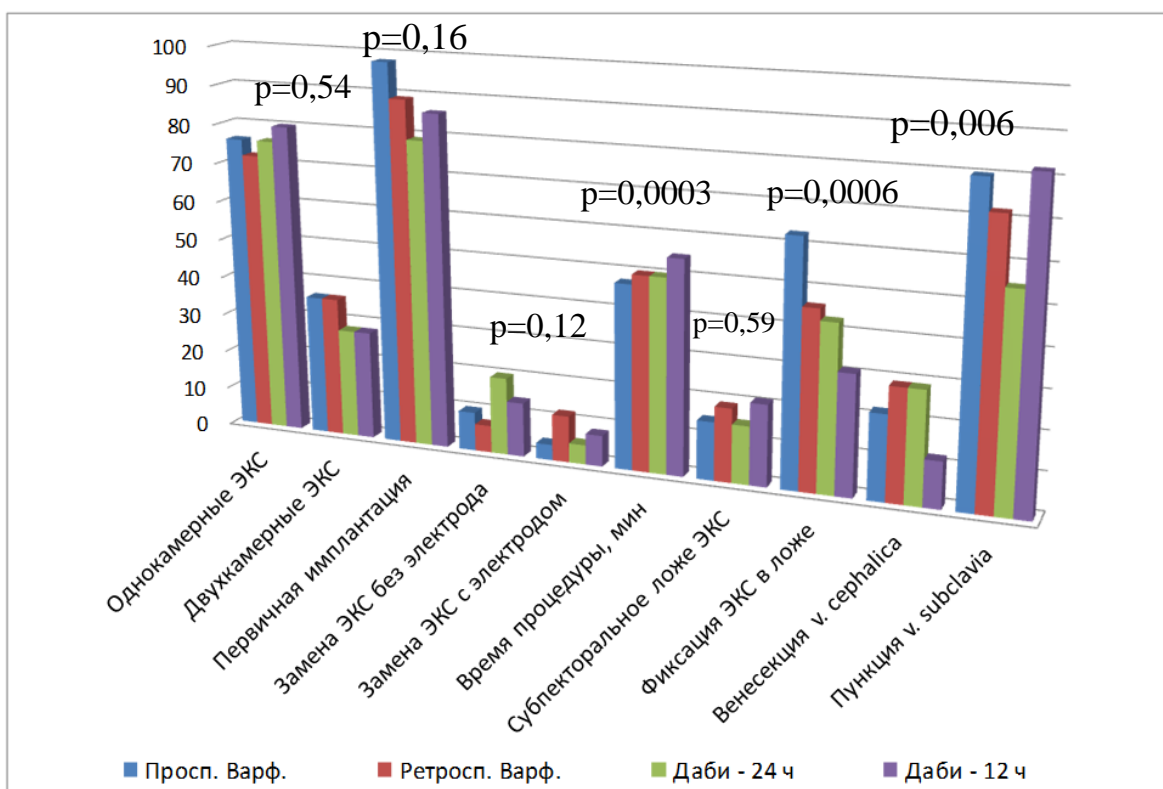


Рисунок 2 – Параметры оперативных вмешательств в группах, получавших антикоагулянт

Статистический анализ выполняли с использованием непараметрических статистических критериев в программе STATISTICA 10 (критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали 0,05), для сравнения частот использовали методы байесовской статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Осложнения оперативных вмешательств

Объектом специального интереса в настоящем исследовании были осложнения, связанные с состоянием системы гемостаза и выполненным оперативным вмешательством. Закономерным у пациентов, получающих постоянную антикоагулянтную терапию, является преобладание осложнений геморрагического характера (табл. 1).

Таблица 1 – Частоты осложнений, связанных с состоянием гипокоагуляции

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

Суммарное количество осложнений в ретроспективной подгруппе варфарина составило 9 случаев (частота= 0,084; 95%CI [0,045; 0,15]), 6 случаев (частота= 0,054; 95%CI [0,025; 0,11]) в проспективной подгруппе варфарина; различие групп по частоте данного признака не достигло статистической значимости: $\Delta = 0,03$, 95%-CI [-0,047; 0,109], для z-критерия $p = 0,38$. Тем не

менее, различие частоты геморрагических осложнений в группах с различной тактикой в отношении периоперационного приема варфарина представляется клинически значимым в силу достаточно высокого относительного риска осложнений: RR= 1,6 (95%-CI [0,57; 4,2]), при этом показатель NNH (number needed to harm) составляет 33,6 (95%-CI [-10,4; 27,0], что может быть расценено как потенциальная частота развития осложнений от отсутствия до каждого 27-го случая).

При сравнении суммарной частоты геморрагических осложнений в ретроспективной подгруппе варфарина и объединённой по отношению к варфариновым подгруппам группы сравнения была получена величина байесовского фактора BF10= 12,8 (BF01= 0,078), что соответствует силе доказательств, определяемой как «выраженная». При сравнении частоты осложнений, развившихся у пациентов проспективной подгруппы варфарина, с той же объединённой группой сравнения получена величина байесовского фактора BF10= 1,6 (BF01= 0,62), что соответствует силе доказательств, определяемой как «слабая», или соответствующая «спорадической» вероятности альтернативной гипотезы о наличии различия сравниваемых групп (рис. 3).

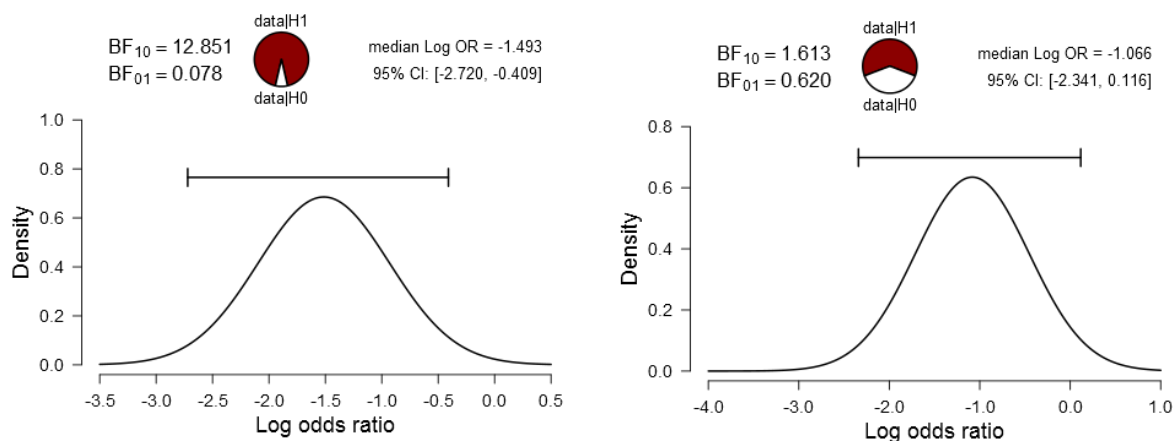


Рисунок 3 – Частота геморрагических осложнений при бриджинге (слева) и непрерывном приёме (справа) варфарина и объединённой группе сравнения

При анализе структуры гематом среди пациентов, получавших варфарин, было выявлено, что в ретроспективной подгруппе преобладали гематомы III степени по De Sensi (1,8%), тогда как в проспективной подгруппе преобладающим типом гематом был II тип. Таким образом, на фоне «гепаринового моста» отмечалась тенденция к формированию более массивных

гематом. Вместе с тем, частота ревизий по поводу гематом в обеих подгруппах варфарина была сопоставима: в ретроспективной подгруппе из 9 сформировавшихся гематом подверглись инвазивному вмешательству шесть (67%), а в проспективной группе из 6 гематом ревизии подверглись пять (83%). Величина байесовского фактора при сравнении указанных частот составила $BF_{10} = 0,62$, т.е. наиболее вероятным является отсутствие различий групп по частоте инвазивных вмешательств при гематомах. Инфекционных осложнений зафиксировано не было.

В Подгруппе I дабигатрана (отмена препарата за 24 часа до операции) имело место развитие 2 случаев геморрагических осложнений (повышенная интраоперационная кровоточивость, сопровождавшаяся развитием ранних гематом II степени по De Sensi) – оба случая не потребовали каких-либо ревизионных инвазивных процедур; тогда как в Подгруппе II группы дабигатрана было зафиксировано 5 случаев осложнений (4 гематомы и один случай отсроченного развития гемоперикарда); 2 из 4 развившихся гематом потребовали хирургического пособия (1 ревизия ложа ЭКС и 1 пункция гематомы). Таким образом, было получено, что при сроке отмены дабигатрана за 12 часов геморрагические осложнения встречались достоверно чаще в сравнении с отменой антикоагулянта за 24 часа. Величина относительного риска развития осложнения составила $RR = 2,4$, т.е. одно дополнительное осложнение развивается на каждые 37 операций.

Однако при сравнении указанных частот, выполненном исходя из априорного предположения о большей частоте геморрагических осложнений в Подгруппе II (в связи с меньшей длительностью отмены дабигатрана) была получена величина байесовского фактора $BF_{0-} = 5,5$, что соответствует «умеренной», или «наличествующей» силе доказательств в пользу альтернативной гипотезы, т.е. может быть сделан вывод о примерно шестикратно более высокой вероятности получения фактически наблюдавшихся результатов при справедливости нулевой гипотезы о большей частоте осложнений при отмене дабигатрана на срок 12 часов.

При сравнении частоты геморрагических осложнений, развившихся в Подгруппе I дабигатрана (0,019 (95%-CI [0,0053; 0,067])), с аналогичным показателем объединённой ($n = 212$) контрольной по отношению к пациентам, получавшим дабигатран, группы (0,014 (95%-CI [0,005; 0,041])), выполненном исходя из априорного предположения о большей частоте осложнений на фоне приема антикоагулянта, получена величина байесовского фактора $BF_{0+} = 16,8$,

что соответствует преимущественной вероятности нулевой гипотезы о преобладании геморрагических осложнений среди пациентов Подгруппы I дабигатрана. Таким образом, представляется существенной вероятность увеличения относительного риска развития осложнений, связанных с гипокоагуляцией, у пациентов, получающих дабигатран, в сравнении с группами сравнения: для Подгруппы I $RR= 1,3 [0,2; 8,0]$, а для подгруппы II $RR= 3,2 [0,8; 13,4]$, причём величина относительного риска закономерно больше на фоне более короткого промежутка периоперационной отмены антикоагулянта.

Выявление предикторов геморрагических осложнений

Независимые предикторы, включенные в логистическую регрессионную модель, созданную для пациентов, получающих антитромботическую терапию, после шести этапов построения, представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Переменные логистической регрессионной модели оценки исхода вмешательства (включает пациентов, получавших варфарин и дабигатран)

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

Закономерно сохранение статистически значимого влияния на вероятность развития гематомы таких факторов, как формирование субпекторального ложа ЭКС и время оперативного вмешательства; вместе с тем, обращает на себя внимание включение в модель таких предикторов осложнения, как женский пол (номер «1» в табл. 2) и приём пациентом ацетилсалициловой кислоты, чего не отмечалось при построении модели с использованием данных пациентов контрольных групп. В качестве потенциальной причины влияния женского пола на частоту осложнений может

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

Особенности системы гемостаза у пациентов, получающих дабигатран

При анализе параметров коагулограммы и факторов свёртывания было выявлено, что в подгруппах дабигатрана активность ф-VIII была статистически значимо меньше, чем в группах сравнения (для критерия Манна-Уитни $p=0,0003$ при сравнении Подгруппы I и соответствующей группы сравнения; $p=0,002$ при сравнении Подгруппы II и группы сравнения II).

У пациентов, получающих дабигатран и имеющих антитела к фактору VIII, уровень АЧТВ был статистически значимо выше, чем у пациентов, получающих дабигатран, но не имеющих данных антител. Таким образом, наличие антител к фактору VIII может способствовать усилению антикоагулянтного эффекта дабигатрана и увеличению вероятности послеоперационного кровотечения.

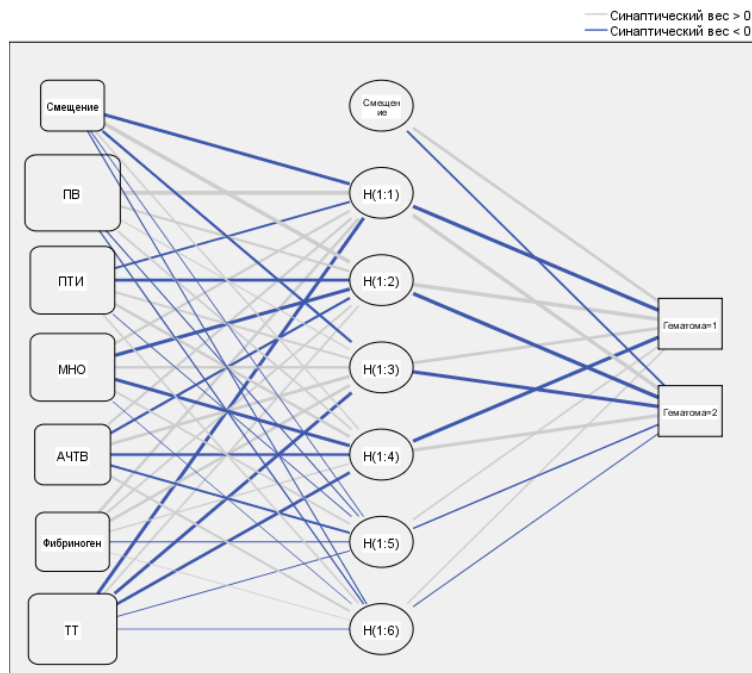


Рисунок 4 – Графическое изображение полученной ИНС

Для прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов, получающих дабигатран, была предпринята попытка построения модели на основе искусственной нейронной сети (рис. 4).

Использовали данные 212 пациентов, получавших дабигатран (объединенные Подгруппы I и II дабигатрана). При этом данные 148 пациентов (69,8%) были использованы в качестве обучающей выборки (для создания ИНС), данные 43 пациентов (20,3%) – в качестве тестовой выборки (обучение нейронной сети), контрольная подгруппа состояла из 21 пациента (9,9%). В результате была получена ИНС, содержащая 6 нейронов в скрытом слое и единицу смещения. ИНС продемонстрировала 100% правильно классифицированных случаев в обучающей выборке, 97,7% – в тестовой выборке (один из случаев, не сопровождавшихся развитием гематомы, был ошибочно классифицирован как осложнение) и 100% - в контрольной.

Длительность госпитализации пациентов ретроспективной группы варфарина достоверно превышала таковую для пациентов ретроспективной группы сравнения (разность медиан указанных групп – более 20 часов), тогда как различие проспективной подгруппы варфарина и проспективной группы сравнения по сроку госпитализации не было статистически значимым. Различие длительности пребывания в стационаре для пациентов Подгруппы I и Подгруппы II дабигатрана было статистически значимым, однако его клиническая значимость сомнительна в силу крайне малой (2 часа) разности медиан; в пользу подобной оценки свидетельствует и отсутствие статистически значимых различий при сравнении сроков госпитализации пациентов обеих подгрупп дабигатрана с соответствующими им подгруппами сравнения.

ВЫВОДЫ

1. Имплантации ЭКС у пациентов, получающих плановую антикоагулянтную терапию, сопровождаются увеличением суммарной частоты геморрагических осложнений, причём данный эффект более выражен на фоне приёма варфарина (при схеме «bridging», – 0,084; 95%CI [0,045; 0,15], в непрерывном режиме, – 0,054; 95%CI [0,025; 0,11]), чем при использовании дабигатрана (при отмене за 24 часа – 0,019 (95%-CI [0,0053; 0,067], при отмене за 12 часов – 0,046 (95%-CI [0,02; 0,104]), в сравнении с объединённым контролем (0,018 (95%-CI [0,0071; 0,046]));

2. Геморрагические осложнения после имплантаций ЭКС у пациентов, которым в качестве периоперационной антикоагулянтной терапии применяется тактика временного переключения с варфарина на гепарин, возникают чаще, чем у пациентов с продолженным приёмом варфарина (RR= 1,6 (95%-CI [0,57; 4,2]), BF0+= 5,05; NNH= 33,6);

3. Частота геморрагических осложнений у пациентов, получающих в качестве антикоагулянтной терапии дабигатрана этексилат, выше при отмене препарата за 12 часов до имплантации ЭКС, чем при отмене препарата за 24 часа до вмешательства (RR= 2,4 (95%-CI [0,48; 12,1], BF0-= 5,5; NNH= 37);

4. Значимыми независимыми предикторами риска геморрагических осложнений, вне зависимости от вида и режима периоперационной антикоагулянтной терапии, являются: пол пациента, длительность операции, формирование ложа ЭКС субпекторально, количество имплантируемых электродов и приём ацетилсалициловой кислоты; не была подтверждена значимость пожилого возраста (старше 75 лет) и нарушения функции почек в увеличении частоты геморрагических осложнений на фоне терапии дабигатраном;

5. Выявлена достигающая 8% частота носительства специфических антител к VIII фактору свёртывания у пациентов, которые получали дабигатран; наличие данных антител достоверно снижает активность ф-VIII (71 [69; 85]% против 109 [85; 124]% у пациентов, не имевших антител, $p < 0,0001$) и удлиняет АЧТВ (49,4 [39,6; 52,2] с при наличии антител к ф-VIII против 37,9 [30,8; 48,7] с при их отсутствии, $p = 0,005$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для пациентов, получающих в качестве постоянной антикоагулянтной терапии варфарин, оптимальной периоперационной тактикой при имплантации электрокардиостимуляторов, сопровождающейся наименьшим количеством геморрагических осложнений, следует считать продолжение приёма варфарина без переключения на гепарин.

2. Для пациентов, получающих в качестве постоянной антикоагулянтной терапии дабигатран, с целью снижения вероятности геморрагических осложнений при имплантации электрокардиостимуляторов предпочтительнее использовать тактику с отменой дабигатрана за 24 часа до оперативного вмешательства.

3. Включение в план предоперационного обследования факторов IX, VIII и антител к фактору VIII у пациентов, получающих дабигатран, не даёт

преимуществ при прогнозировании геморрагических осложнений в сравнении с моделью, включающей особенности хирургической тактики.

4. Для пациентов, получающих антикоагулянтную терапию (как варфарин, так и дабигатран) и имеющих несколько дополнительных факторов риска развития геморрагических осложнений (женский пол, приём ацетилсалициловой кислоты, формирование субпекторального ложа электрокардиостимулятора, длительное время оперативного вмешательства), целесообразно рассматривать отказ от фиксации устройства в ложе.

5. Возможно прогнозирование риска послеоперационной гематомы ложа ЭКС у пациентов, получающих постоянную терапию дабигатраном, с использованием модели на основе искусственной нейронной сети, использующей параметры рутинной коагулограммы.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Терехов Д.С. Антитромботическая терапия в сердечно-сосудистой хирургии: современное состояние вопроса на примере имплантаций устройств** / Терехов Д.С., Масляков В.В. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – Т.5, № 57. – С. 4–17.
2. **Терехов Д.С. Имплантация электрокардиостимуляторов у пожилых пациентов: безопасность различных режимов антикоагулянтной терапии** / Терехов Д.С., Масляков В.В., Агапов В.В., [и др.] // Анналы аритмологии. – 2016; – Т.2, №13. – С. 103-110.
3. **Терехов Д.С. Геморрагические осложнения при имплантации электрокардиостимуляторов на фоне терапии дабигатраном: роль фактора VIII и антител к нему** / Терехов Д.С., Масляков В.В., Самитин В.В. // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ» (РЕАБИЛИТАЦИЯ, ВРАЧ И ЗДОРОВЬЕ). – 2018; Т.6, №36. – С. 126-134.
4. **Терехов Д.С. Имплантации электрокардиостимуляторов: опыт вмешательств на фоне терапии дабигатрана этексилатом** / Терехов Д.С., Агапов В.В., Куликов К.А. [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН "Сердечно-сосудистые заболевания" Приложение. Тезисы докладов и сообщений. XVIII Ежегодная сессия Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых, 18-20 мая 2014 г., г. Москва. – 2014. – Т.3., №3. – С.57.

5. Терехов Д.С. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов, получивших имплантацию ЭКС: опыт проспективного наблюдения / Терехов Д.С., Агапов В.В., Куликов К.А. [и др.] // Тезисы докладов VI Всероссийского съезда аритмологов. 11-13 июня 2015, Новосибирск. – Вестник аритмологии, 2015. Приложение А. – №79. – С. 27.
6. Терехов Д.С. Опыт создания модели–предиктора осложнений имплантации электрофизиологических устройств на основе искусственной нейронной сети / Терехов Д.С., Самитин В.В., Масляков В.В. [и др.] // Материалы VII Всероссийского съезда аритмологов, 1-3 июня 2017, Москва, – 2017. – С. 100-101.
7. Терехов Д.С. Опыт применения математической модели для прогнозирования геморрагических осложнений после имплантации ЭКС / Терехов Д.С., Самитин В.В., Масляков В.В. [и др.] // Сборник тезисов XIII международного конгресса «Кардиостим». 15-17 февраля 2018, Санкт-Петербург. – Вестник аритмологии, 2018. Приложение А. – С. 87.
8. Terekhov D. Pacemaker Implantation in Elderly Patients: Safety of Various Regimens of Anticoagulant Therapy / D. Terekhov, V. Agapov, K. Kulikov [et al.] // J. Atr. Fibrillation – 2017. – Т. 9, № 5. – P. 1–5.
9. Terekhov D. Permanent pacemaker implantation during anticoagulant treatment with dabigatran etexilate (single centre experience) / Terekhov D., Agapov V., Kulikov K. [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – Т. 35, № suppl 1. – P. 266.
10. Terekhov D. Pacemaker implantation in patients over 75 years: dabigatran safety in perioperative period and during 12 months follow-up / Terekhov D., Agapov V., Kulikov K. [et al.] // Venice, Italy, JAFIB. 2015; Special Issue: Section “Pacemaker: Technical, Procedural and Clinical Issues”. October 16-18. – 2015. – P.34.
11. Terekhov D. Prediction of hemorrhagic complications after pacemaker implantation in patients treated with dabigatran using artificial neural network / Terekhov D., Samitin V., Agapov V. [et al.] // XVII International Symposium on Progress in Clinical Pacing. Rome (Italy), November 29 – December 2, 2016. Abstract book, – 2016. – P.165.