



Оригинальная статья / Original article

Необходимость определения остаточных концентраций прямых оральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана

А.И. Староверова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5788-5880>, adiy-sun@mail.ru**Е.С. Кропачева**, <https://orcid.org/0000-0002-3092-8593>, katekrab@list.ru**А.Б. Добровольский**, <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>, abdobrovolsky@inbox.ru**Е.В. Титаева**, <https://orcid.org/0000-0001-5271-9074>, evlti@mail.ru**Е.П. Панченко**, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме

Введение. Удлинение периода отмены прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) перед вмешательством является недопустимым. Хроническая болезнь почек (ХБП), нарушение функции печени, экстремально низкая или высокая масса тела, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а также возраст > 90 лет способны увеличить содержание ПОАК. Рутинный лабораторный контроль при терапии ПОАК не требуется, однако существуют коагуляционные тесты, позволяющие судить о присутствии препарата в крови. Длительность прерывания ПОАК и целесообразность оценки остаточных концентраций антикоагулянта перед вмешательством с высоким риском кровотечения у особой категории пациентов требует уточнения.

Цель. Определить остаточные концентрации антикоагулянтов и их связь с риском периоперационных кровотечений у пациентов с ФП, принимающих ПОАК, в образцах крови, взятых непосредственно перед ТИАК.

Материалы и методы. 94 пациента с ФП, включенных в исследование, отличались старческим возрастом, высоким риском ТО, множественным сопутствующих заболеваний и широкой распространенностью старческой астении. Концентрации аписабана и ривароксабана определяли по величине анти-Ха-активности и контрольных плазм с нормальным уровнем факторов свертывания (производства Diagnostica Stago, Франция).

Результаты. Медиана времени отмены ПОАК перед операцией ТИАК составила 60 ч (47; 72), однако у 1/5 больных (19,2%) концентрация ПОАК превышала 30 нг/мл и у этих больных чаще встречалась ХБП 3-й и более стадии. Наше исследование показало взаимосвязь концентрации ПОАК с длительностью периода их отмены. Тем не менее связи концентрации ПОАК с кровотечениями, случившимися в периоперационный период, обнаружить не удалось. Пациенты с признаками ХБП были старше и имели более низкий ИМТ по сравнению с пациентами, у которых ХБП не было.

Выводы. Наши данные показали взаимосвязь концентрации ПОАК с длительностью периода их отмены. Связи концентрации ПОАК с кровотечениями не обнаружено.

Ключевые слова: периоперационная тактика, отмена антикоагулянта, коагуляционные тесты, анти-Ха-активность, разведенное тромбиновое время, аписабан, ривароксабан, дабигатран, хроническая болезнь почек, высокий риск кровотечений

Для цитирования: Староверова А.И., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Панченко Е.П. Необходимость определения остаточных концентраций прямых оральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана. *Атеротромбоз*. 2023;13(1):46–57. <https://doi.org/10.21518/at2023-008>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Need to determine the residual concentrations of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter implantation of the aortic valve

Aleksandra I. Staroverova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5788-5880>, adiy-sun@mail.ru**Ekaterina S. Kropacheva**, <https://orcid.org/0000-0002-3092-8593>, katekrab@list.ru**Anatoly B. Dobrovolsky**, <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>, abdobrovolsky@inbox.ru

Elena V. Titaeva, <https://orcid.org/0000-0001-5271-9074>, evlti@mail.ru

Elizaveta P. Panchenko, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Introduction. Lengthening the period of direct oral anticoagulant (DOAC) withdrawal before intervention is not allowed. Chronic kidney disease (CKD), impaired liver function, extremely low or high body mass, chronic heart failure (CHF), and age > 90 years can increase blood DOAC levels. DOAC therapy does not require routine laboratory monitoring. However, there are coagulation tests that can be used to detect the presence of a drug in blood. Duration of DOAC discontinuation and the appropriateness of assessing residual anticoagulant concentrations before intervention with a high bleeding risk in a special category of patients is to be defined.

Aim. To measure residual concentrations of anticoagulants and their association with perioperative bleeding risk in patients with AF using DOACs in blood samples collected immediately before TAVI.

Materials and methods. The 94 patients with atrial fibrillation (AF) included in the study were characterized by senile age, a high risk of thromboembolic complication (TC), many comorbidities, and a high prevalence of senile asthenia. The apixaban and rivaroxaban concentrations were measured according to the value of anti-Xa activity and control plasmas with normal levels of coagulation factors (Diagnostica Stago, France).

Results. The median time of DOAC withdrawal before TAVI was 60 hours [47.5; 72]. However, the DOAC concentration exceeded 30 ng/ml in 1/5 patients (19.2%), and stage 3 or more CKD was more common in these patients. Our study showed the relationship between DOAC concentration and the duration of DOAC withdrawal period. However, the relationship between DOAC concentration and bleeding that occurred in the perioperative period could not be found. Patients with signs of CKD were older and had lower BMI as compared to patients without CKD.

Conclusion. Our data showed the relationship between the DOAC concentration and the duration of DOAC withdrawal period. No relationship was found between DOAC concentrations and bleeding.

Keywords: perioperative management, anticoagulant withdrawal, coagulation tests, anti-Xa activity, diluted thrombin time, apixaban, rivaroxaban, dabigatran, chronic kidney disease, high bleeding risk

For citation: Staroverova A.I., Kropacheva E.S., Dobrovolsky A.B., Titaeva E.V., Panchenko E.P. Need to determine the residual concentrations of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter implantation of the aortic valve. *Atherothrombosis*. 2023;13(1):46–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/at2023-008>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из известных факторов риска кровотечений у больных фибрилляцией предсердий (ФП), получающих антикоагулянтную терапию, являются инвазивные вмешательства, потребность в которых с возрастом только повышается.

Основным фактором, обуславливающим оптимальный подход к периоперационной антикоагуляции, являются стратификации вмешательства по риску кровотечений. Для пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), мерами для снижения частоты периоперационных кровотечений является своевременная отмена препарата, исходя из вида вмешательства, типа антикоагулянта и функции почек.

Вмешательства с низким риском кровотечений требуют пропуска 1–2 доз ПОАК. В то же время операции с высоким риском

периоперационных кровотечений требуют отмены ПОАК как минимум за 48 ч до вмешательства (с возможным удлинением времени отмены для больного с признаками ХБП, особенно при терапии дабигатраном) [1]. Большинство кардиологических вмешательств, в частности проведение транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК), ассоциировано с высоким риском периоперационных кровотечений [2].

Использование терапии «моста» (назначение низкомолекулярного гепарина на время отмены перорального антикоагулянта) при терапии ПОАК не рекомендовано [3] на основании повышения риска периоперационных кровотечений при таком подходе [4–6].

Благодаря предсказуемой фармакокинетике рутинный лабораторный контроль терапии ПОАК не требуется, однако определение уровня антикоагуляции может оказаться

целесообразным при возникновении большого кровотечения или необходимости выполнения операций с высоким риском кровотечения. Как показало исследование PAUSE, у трети пациентов даже через 36–48 ч после отмены терапии концентрация ПОАК превышала 30 нг/мл – верхний предел, принятый в качестве допустимого для операций с высоким риском кровотечений [7].

Относительно простыми тестами, позволяющими определять концентрацию ПОАК в крови, являются уровень анти-Ха-активности для ингибиторов фактора Ха (апиксабан, ривароксабан) и разведенное тромбиновое время для дабигатрана.

В связи с отрицательным влиянием интраоперационных кровотечений на прогноз пациентов [8–10] был проведен ряд исследований, в которых пока не найдено доказательств, что измерение содержания ПОАК в плазме или стандартизация дозы на основе лабораторных тестов уменьшает риск кровотечений и тромбоэмболий [7, 11–15].

Важно понимать, что время перерыва в терапии ПОАК всеми рекомендательными документами указано как минимальное. Рутинная тактика удлинения времени отмены ПОАК перед вмешательством без весомых показаний является недопустимой, т. к. повышает риск тромбоэмболий. Логично предположить, что при определении длительности периода прерывания терапии необходимо учитывать возможное влияние таких факторов, как нарушение функции почек, печени, сердечная недостаточность, экстремально низкая или высокая масса тела, а также возраст больного, на антикоагулянтное действие ПОАК и динамику их выведения из кровотока. Эти аспекты обуславливают актуальность изучения целесообразности оценки остаточных концентраций ПОАК перед вмешательствами с высоким риском кровотечений у тяжелых, уязвимых больных.

Цель – определить остаточные концентрации антикоагулянтов и их связь с риском периоперационных кровотечений у больных ФП, принимающих ПОАК, в образцах крови, взятых непосредственно перед операцией ТИАК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование включено 94 пациентов с ФП (49 мужчин и 45 женщин), получающих ПОАК, с критическим/тяжелым СВА, подвергнутых плановой операции ТИАК бедренным доступом, поступивших в различные отделения НМИЦ кардиологии в 2020–2022 гг. Медиана возраста составила 78 лет (73; 82). Клиническая характеристика представлена в *табл. 1*. У пациентов были собраны образцы крови непосредственно перед проведением ТИАК для определения остаточной концентрации ПОАК.

Пациенты имели высокий риск тромбоэмболических осложнений – медиана баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 5 (4,25; 6,0). Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее часто встречались артериальная гипертония (92,5%), ХСН была у 80% больных (в 64,9% с сохранной фракцией выброса), ИБС отмечалась у 58%. Также пациенты имели немало сопутствующих заболеваний, медиана индекса коморбидности Charlson составила 8,0 балла (6,0; 9,25). Практически у половины больных отмечалось наличие ХБП 3-й и более стадии, каждый третий пациент имел СД. Признаки старческой астении, оцененной с помощью шкалы FRAIL, отмечены у 60,6% больных.

Исследование концентрации прямых антикоагулянтов

Концентрации апиксабана и ривароксабана определяли по величине анти-Ха-активности с использованием набора реактивов Liquid anti-Ха, Multi Hep Calibrator и контрольных

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование (n = 94)
TABLE 1. Clinical characteristics of patients included in the study (n = 94)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	49/45 (52,1/47,9)
Возраст, лет, Med [ИКР 25%; 75%]	78 [73; 82]
ИМТ, кг/м ² , Med [ИКР 25%; 75%]	28 [25; 32]
Артериальная гипертония, n (%)	87 (92)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	55 (58,5)
ХСН, n (%)	76 (80,9)
ХСН без снижения ФВ, n (%)	61 (65)
ХСН со снижением ФВ, n (%)	15 (16)
Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе, n (%)	8 (8,5)
Периферический атеросклероз*, n (%)	61 (65)
Сахарный диабет, n (%)	34 (34,2)
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, Med [ИКР 25%; 75%]	5,0 [5,0; 6,0]
Клиренс креатинина по формуле Кокрофта – Голта < 60 мл/мин, n (%)	39 (41,5)
Индекс коморбидности Charlson, Med [ИКР 25%; 75%]	8,0 [6,0; 9,0]
Пациенты, имевшие признаки старческой астении по шкале FRAIL, n (%)	57 (60,6)
Признаки анемии по критериям ВОЗ перед ТИАК**, n (%)	84 (41)
Назначение многокомпонентной антитромботической терапии, n (%)	48 (23,4)
Применяемый ПОАК на момент проведения ТИАК	
• ривароксабан, n (%)	40 (42,5)
• апиксабан, n (%)	49 (52,1)
• дабигатран, n (%)	5 (5,4)
Назначение сниженной дозы ПОАК, n (%)	36 (38,3)

Примечание. Med – медиана, ИКР – интерквартильный размах, ИМТ – индекс массы тела, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ПОАК – прямой оральные антикоагулянт, ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана.

* Степень атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий ≥ 50%; перемежающаяся хромота, подтвержденная данными дуплексного сканирования (стенозирование артерий нижних конечностей ≥ 50%), или лодыжечно-плечевой индекс < 0,9, процедура реваскуляризации в любом периферическом сосудистом бассейне.

** Уровень гемоглобина < 130 г/л или содержание гематокрита < 39% для мужчин и уровень гемоглобина < 120 г/л или содержание гематокрита < 36% для женщин.

плазм PreciClot I с нормальным уровнем факторов свертывания (производства Diagnostica Stago, Франция). Для построения калибровочных графиков концентрированные растворы препаратов, полученные экстракцией из измельченных таблеток ривароксабана диметилсульфоксидом,

а апиксабана – метанолом, добавляли к пулу донорских плазм до конечных концентраций в диапазоне от 12,5 до 100 нг/мл [16].

Методика определения анти-Ха-активности заключается в смешивании исследуемой плазмы с раствором хромогенного субстрата, инкубации смеси при 37 °С для

выравнивания температуры, затем добавляется предварительно прогретый раствор ФХа. Остаточная активность ФХа определяется по расщеплению хромогенного субстрата в период от 30 до 60 с после добавления ФХа.

Концентрацию дабигатрана определяли с помощью теста «разбавленное тромбиновое время» с использованием набора реактивов Technoclot DTI и калибратора Technoview Dabigatran CAL (производства Technoclone, Австрия). Все измерения выполняли на анализаторе STA-compact (производства Diagnostica Stago, Франция).

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета программы Statistica 10.0 и MedCalc 10.0.

Для оценки непараметрических количественных признаков приведены медиана и интерквартильный размах. Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы критерий χ^2 , критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни. С целью оценки связи между переменными был выполнен корреляционный анализ по Спирмену. Для выявления признаков, определяющих конечные точки многофакторной модели, использовали модели бинарной логистической регрессии и для них приводили отношение шансов (ОШ) и их 95%-ные доверительные интервалы (ДИ). Для определения прогностической значимости показателей использовали модели множественной регрессии. Статистически значимыми признавали значения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана периода госпитализации составила 12 дней. В период госпитализации у 10 из 94 больных развились геморрагические осложнения, что составило 10,6%.

Клинически значимые кровотечения отмечены у 6 больных (6,4%), большие – у 3 (3,2%). У одного больного развился фатальный геморрагический инсульт (1,1%). Наиболее частой локализацией кровотечений было место операционного доступа – бедренные артерии ($n = 6$; 60%).

У двух пациентов было отмечено развитие ишемического инсульта (ИИ) в ранние постоперационные сроки (первые сутки после ТИАК), что составило 2,1%.

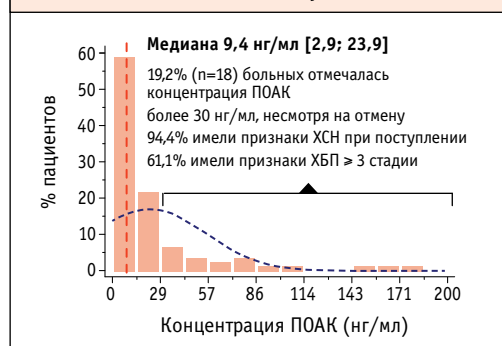
Медиана времени отмены ПОАК перед ТИАК составила 60 ч (47,5; 72).

Как видно из гистограммы, представленной на *рис. 1*, диапазон концентраций ПОАК составил от 0,5 до 174 нг/мл, медиана – 9,4 нг/мл (2,9; 23,9). У каждого пятого пациента ($n = 18$; 19,2%), несмотря на отмену ПОАК перед операцией ТИАК, концентрация антикоагулянта превышала 30 нг/мл.

Уровень концентрации ПОАК был обратно связан с длительностью отмены препарата (*рис. 2*).

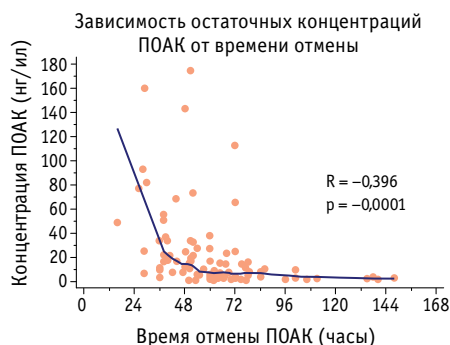
Нам не удалось обнаружить связь между уровнем остаточных концентраций ПОАК и развитием BARC 2–5 кровотечений (21,1%

РИСУНОК 1. Концентрация прямых оральных антикоагулянтов в образцах крови, взятых непосредственно перед транскатетерной имплантацией аортального клапана
FIGURE 1. Direct oral anticoagulant concentration in blood samples collected immediately before transcatheter aortic valve implantation



с концентрацией ПОАК ≥ 30 нг/мл против 8,7% < 30 нг/мл, $p = 0,2131$), а также периоперационным снижением гемоглобина (47,4% против 40,1% соответственно, $p = 0,6102$).

РИСУНОК 2. Зависимость остаточных концентраций прямых оральных антикоагулянтов от длительности периода отмены перед транскатетерной имплантацией аортального клапана
FIGURE 2. Dependence of residual DOAC concentrations on the duration of the withdrawal period before transcatheter aortic valve implantation



Факторами, ассоциированными с развитием больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации, были женский пол (80% против 44%, $p = 0,0443$) и признаки старческой астении (90% против 57,1%, $p = 0,0825$).

Для выявления пациентов, у которых, несмотря на временную отмену, сохранялись концентрации ПОАК более 30 нг/мл, нами был проведен однофакторный анализ. Фактором, имевшим тенденцию к влиянию на увеличение концентрации ПОАК, показало себя наличие хронической болезни почек ≥ 3 а стадии (табл. 2).

Наше исследование представляет собой регистр, не предполагавший рандомизацию, и именно лечащие врачи определяли время отмены ПОАК перед операцией. Учитывая существующие рекомендации, предписывающие удлинение времени отмены ПОАК только для пациентов со снижением почечной функции, нами был проведен анализ

ТАБЛИЦА 2. Зависимость остаточной концентрации пероральных антикоагулянтов после отмены препарата от клинических показателей больных
TABLE 2. Dependence of residual oral anticoagulant concentration after drug withdrawal on the clinical values of patients

Параметр	Концентрация ПОАК		p
	≥ 30 нг/мл (n = 18)	< 30 нг/мл (n = 76)	
Женский пол, n (%)	10 (55,6)	36 (47,4)	0,6034
Возраст, Мед [ИКР 25%; 75%]	79 [73; 82]	78 [73; 82]	0,3783
ИМТ менее 25 кг/м, n (%)	5 (27,8)	20 (26,3)	1,0000
ХСН, n (%)	17 (94,4)	59 (77,6)	0,1800
ХСН с нормальной ФВ, n (%)	14 (77,8)	47 (61,8)	0,2742
ХСН со сниженной ФВ, n (%)	3 (16,7)	12 (15,8)	1,000
Сахарный диабет, n (%)	7 (38,9)	27 (35,5)	0,6032
Серьезные нарушения функции печени*, n (%)	4 (22,2)	9 (11,8)	0,2651
ХБП 3-й и выше стадии, n (%)	11 (61,1)	28 (36,8)	0,0690
Старческая астения по шкале FRAIL, n (%)	13 (72,2)	44 (57,9)	0,2972

Примечание. Мед – медиана, ИКР – интерквартильный размах, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ИМТ – индекс массы тела, ПОАК – прямой оральный антикоагулянт.

* Повышение билирубина в 2 раза в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы ≥ 3 раза.

периода отмены в зависимости от наличия или отсутствия ХБП ≥ 3а стадии (рис. 3). Как видно из гистограммы, на принятие решения об увеличении длительности отмены антикоагулянта перед ТИАК не влияло наличие или отсутствие почечной дисфункции.

Единственным клиническим фактором, который мог бы объяснить удлинение

времени отмены ПОАК у пациентов с нормальной функцией почек, показало себя применение многокомпонентной антитромботической терапии. Однако больные со сниженной функцией почек были старше и имели более низкий ИМТ по сравнению с пациентами, не имевшими признаки ХБП (табл. 3).

РИСУНОК 3. Длительность периода отмены прямых оральных антикоагулянтов перед транскатетерной имплантацией аортального клапана в зависимости от уровня почечной функции
FIGURE 3. Duration of the DOAC withdrawal period before transcatheter aortic valve implantation depending on the level of renal function

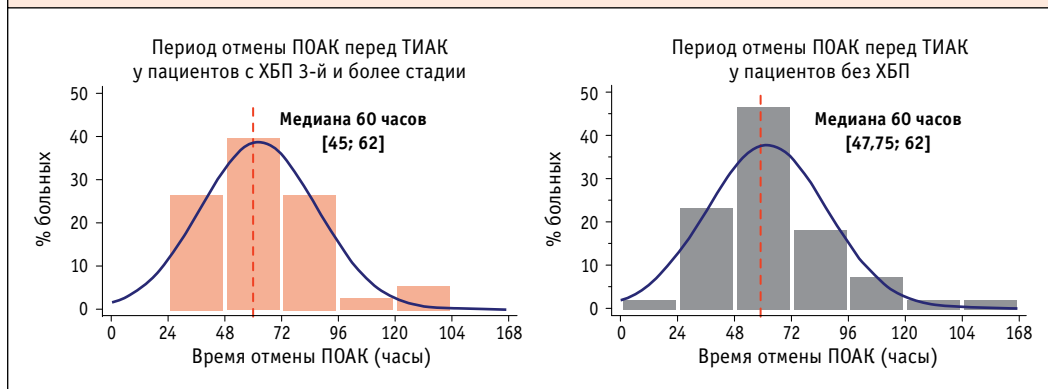


ТАБЛИЦА 3. Клиническая характеристика больных в зависимости от уровня почечной функции
TABLE 3. Clinical characteristics of patients depending on the level of renal function

Параметр	Клиренс креатинина		p
	≤60 мл/мин, n = 39	>60 мл/мин, n = 55	
Возраст, лет, среднее, Мед [ИКР 25%; 75%]	81,4 82 [78,25; 84,75]	74,4 74,5 [71; 80]	0,0000
ИМТ, кг/м ² , среднее, Мед [ИКР 25%; 75%]	26,4 25 [23,25; 28,75]	30,9 30,5 [27,75; 34,25]	0,0000
Нарушение функции печени*, n (%)	7 (11,7)	6 (10,9)	0,3739
ХСН, n (%)	32 (82,1)	44 (80)	1,000
Анемия по критериям ВОЗ перед ТИАК**, n (%)	16 (41)	19 (34,5)	0,6653
ЧКВ недавнее, n (%)	11 (28,2)	18 (32,7)	0,6589
Многокомпонентная терапия, n (%)	3 (7,7)	17 (30,9)	0,0095

Примечание. Мед – медиана, ИКР – интерквартильный размах, ИМТ – индекс массы тела, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана.

* Повышение билирубина в 2 раза в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы ≥ 3 раза.

** Уровень гемоглобина < 130 г/л или содержание гематокрита < 39% для мужчин и уровень гемоглобина < 120 г/л или содержание гематокрита < 36% для женщин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что рутинный лабораторный контроль при терапии ПОАК не требуется, тем не менее существуют клинические ситуации, когда такой подход может быть полезен. Определение концентрации ПОАК может понадобиться при проведении тромболитической терапии в случае развития инфаркта миокарда или ИИ, а также при необходимости экстренной операции у больных, получающих ПОАК. В соответствии с современными рекомендациями данные тесты не следует использовать для корректировки доз и принятия решения о времени отмены перед инвазивным вмешательством. Вместе с тем сохраняется актуальность оценки остаточных концентраций ПОАК перед вмешательствами с высоким риском кровотечений у тяжелых, уязвимых больных. В пользу этого предположения свидетельствует то, что, хотя факторы, влияющие на фармакокинетику ПОАК, хорошо известны, алгоритмов, позволяющих с приемлемой точностью рассчитать уровень ПОАК перед операцией, до настоящего времени не предложено.

В качестве безопасной концентрации ПОАК традиционно используют значение < 30 нг/мл, предложенное для операций с высоким риском кровотечения комитетами экспертов ISTH и GINP [17, 18]. В нашем исследовании, несмотря на временную отмену терапии, концентрация ПОАК превышала 30 нг/мл у 20% больных. В крупнейшем на сегодняшний день исследовании PAUSE [7], посвященном общей проблеме периоперационного ведения больных, получающих ПОАК, процент больных, у которых перед инвазивными вмешательствами концентрация ПОАК превышала 30 нг/мл, составил от 6,3 до 18% в зависимости от типа антикоагулянта и длительности периода отмены препаратов.

Реальное время отмены ПОАК до вмешательства с высоким риском кровотечений

в исследовании PAUSE было более 48 ч и составило от 63 до 110 ч. В нашем исследовании получены близкие значения: медиана времени отмены составила 60 ч (47,5; 72). Это в первую очередь отражает обеспокоенность лечащих врачей в отношении возможности развития кровотечений. Однако следует помнить, что необоснованное удлинение периода отмены антикоагулянта может повышать риск периоперационных тромботических осложнений.

В нашем исследовании значимая связь предоперационного уровня ПОАК выявлена только с длительностью периода отмены терапии. Из других известных факторов наблюдалась лишь тенденция связи с ХБП 3-й и выше стадии ($p = 0,07$) и ХСН ($p = 0,18$). Одним из объяснений отсутствия связи остаточной концентрации ПОАК с клиническими характеристиками больных может быть то, что медиана периода отмены терапии была в 4–5 раз выше периода полувыведения ПОАК и лишь у 20% больных уровень антикоагулянтов превышал 30 нг/мл.

Несмотря на длительный период отмены, у одной больной было отмечено развитие геморрагического инсульта в стационаре. Пациентке 82 лет с высоким риском тромбоза (6 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc), постоянно получавшей ривароксабан в дозе 15 мг/сут в связи со сниженной функцией почек (клиренс креатинина по формуле Кокрофта – Голта составил 31 мл/мин), была произведена отмена ПОАК за 72 ч до проведения вмешательства. На первые сутки после операции у больной развился геморрагический инсульт, потребовавший перевода в другой стационар, где больная скончалась. В анализах крови было выявлено значимое повышение уровня остаточной концентрации (65,3 нг/мл). Это демонстрирует важность дальнейшего поиска клинических и лабораторных признаков для выявления

пациентов, которым определение остаточной концентрации могло принести максимальную пользу.

Наше исследование представляет собой регистр, не предполагавший рандомизацию, и именно лечащие врачи определяли время отмены ПОАК перед операцией. Нарушение функции почек значительно влияет на динамику выведения ПОАК, однако мы не выявили зависимость времени отмены от снижения почечной функции. Важно отметить, что как раз пациенты с признаками ХБП были старше и имели более низкий ИМТ по сравнению с пациентами без признаков ХБП, что подчеркивает отсутствие известных объективных показаний для увеличения времени.

В нашем исследовании у двух больных было отмечено развитие ишемических инсультов в ранние постоперационные сроки. Малочисленность событий не позволяет применять к этим двум больным статистические методы. Тем не менее мы считаем практически важным проиллюстрировать неоправданность длительной отмены ПОАК следующим клиническим примером. У пациентки 80 лет с высоким тромбозмобилическим риском (7 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) с сохранной функцией почек (КлКр 77 мл/мин), принимавшей ривароксабан 20 мг/сут, время отмены препарата перед операцией составило 111 ч. В первые сутки после операции произошел ишемический инсульт. В пробе, взятой непосредственно перед операцией, концентрация ривароксабана составила 2,3 нг/мл, что сопоставимо с ошибкой определения.

Нами проанализированы факторы, связанные с сохраняющейся остаточной концентрацией, однако только ХБП ≥ 3а стадии имела тенденцию, не достигшую статистической значимости. В работах [7, 13–15] было показано, что аспектами, определяющими более длительное сохранение препарата

в крови, являются возраст, функция печени и почек, сердечная недостаточность, сопутствующая антиаритмическая терапия для больных, получающих дабигатран.

В недавних рекомендациях подкомитета EACTAIC [19] группа европейских экспертов заявила, что для обеспечения безопасности периоперационного периода большинства пациентов, получающих терапию ПОАК, должны учитываться следующие рекомендации: прием ПОАК следует прекратить за два дня до плановой кардиохирургической операции, для пациентов с почечной или печеночной недостаточностью или дополнительными факторами риска кровотечения необходимо определить предоперационный уровень ПОАК. В ситуациях, когда нет возможности выполнить анализ, рассмотреть целесообразность увеличения периода отмены до 4–5 дней.

Выводы

1. Медиана времени отмены прямых оральными антикоагулянтами перед операцией транскатетерной имплантации аортального клапана составила 60 ч (47,5–72), тем не менее у 19,2% пациентов концентрация ПОАК превышала 30 нг/мл, у этих больных чаще встречалась хроническая болезнь почек 3-й и более стадии.

2. На нашей когорте больных отмечена связь концентрации ПОАК с длительностью периода отмены, но связи концентрации с частотой периоперационных кровотечений обнаружить не удалось.

3. На принятие решения о длительности времени отмены не влияла почечная функция. Больные, имевшие признаки ХБП, были старше и имели более низкий ИМТ по сравнению с пациентами без ХБП.

Поступила / Received 11.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2023
Принята в печать / Accepted 01.06.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Панченко Е.П., Комаров А.Л., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б. Протокол ведения пациентов, нуждающихся в длительном приеме антитромботической терапии, при инвазивных вмешательствах. *Кардиологический вестник*. 2020;(2):63–77. <https://doi.org/10.36396/MS.2020.65.42.009>.
Panchenko E.P., Komarov A.L., Kropacheva E.S., Dobrovolsky A.B. Protocol of patient treatment undergoing invasive procedures and requiring long-term antitrombotic treatment. *Russian Cardiology Bulletin*. 2020;(2):63–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.36396/MS.2020.65.42.009>.
2. 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;39(16):1330–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
3. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
4. Douketis J.D., Healey J.S., Brueckmann M., Eikelboom J.W., Ezekowitz M.D., Fraessdorf 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;113(3):625–632. <https://doi.org/10.1160/TH14-04-0305>.
5. Beyer-Westendorf J., Gelbricht V., Förster K., Ebert F., Köhler C., Werth S. et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1888–1896. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs557>.
6. Nazha B., Pandya B., Cohen J., Zhang M., Lopes R.D., Garcia D.A. et al. Periprocedural Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138(14):1402–1411. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031457>.
7. Shaw J.R., Li N., Vanassche T., Coppens M., Spyropoulos A.C., Syed S. et al. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. *Blood Adv*. 2020;4(15):3520–3527. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002335>.
8. Piccolo R., Pilgrim T., Franzone A., Valgimigli M., Haynes A., Asami M. et al. Frequency, Timing, and Impact of Access-Site and Non-Access-Site Bleeding on Mortality Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(14):1436–1446. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.04.034>.
9. Dangas G.D., Mehran R. Bleeding After Aortic Valve Replacement Matters: Important Mortality Risk. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(14):1447–1448. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.06.005>.
10. Wang J., Yu W., Jin Q., Li Y., Liu N., Hou X., Yu Y. Risk Factors for Post-TAVI Bleeding According to the VARC-2 Bleeding Definition and Effect of the Bleeding on Short-Term Mortality: A Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2017;33(4):525–534. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.12.001>.
11. Godier A., Dincq A.S., Martin A.C., Radu A., Leblanc I., Antona M. et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2017;38(31):2431–2439. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx403>.
12. Fox V., Kleikamp A., Dittrich M., Zittermann A., Flieder T., Knabbe C. et al. Direct oral anticoagulants and cardiac surgery: A descriptive study of preoperative management and postoperative outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;161(5):1864–1874.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.11.119>.
13. Reilly P.A., Lehr T., Haertter S., Connolly S.J., Yusuf S., Eikelboom J.W. et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):321–328. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.104>.
14. Cirincione B., Kowalski K., Nielsen J., Roy A., Thanneer N., Byon W. et al. Population Pharmacokinetics of Apixaban in Subjects With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018;7(11):728–738. <https://doi.org/10.1002/psp4.12347>.
15. Schellings M.W., Boonen K., Schmitz E.M., Jonkers F., van den Heuvel D.J., Besselaar A. et al. Determination of dabigatran and rivaroxaban by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and coagulation assays after major orthopaedic surgery. *Thromb Res*. 2016;139:128–134. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.01.012>.

16. Титаева Е.В., Добровольский А.Б. Хромогенный антиХа-тест: соотношение между единицами активности гепарина и концентрацией апиксабана и ривароксабана. *Атеротромбоз*. 2020;(2):96–104. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-96-104>.
Titaeva E.V., Dobrovolsky A.B. Chromogenic anti-Xa test: the ratio between heparin activity units and concentration of apixaban and rivaroxaban. *Atherothrombosis*. 2020;(2):96–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-96-104>.
17. Spyropoulos A.C., Brohi K., Caprini J., Samama C.M., Siegal D., Tafur A. et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific thromboembolic risk. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1966–1972. <https://doi.org/10.1111/jth.14598>.
18. Godier A., Fontana P., Motte S., Steib A., Bonhomme F., Schlumberger S. et al. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018;37(4):379–389. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.12.012>.
19. Erdoes G., Wouters P.F., Alston R.P., Schreiber J.U., Bettex D., Antoniou T. et al. European Association of Cardiothoracic Anesthesiology and Intensive Care (EACTAIC) Fellowship Curriculum: Second Edition. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(9):3483–3500. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.05.022>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.И. Староверова, Е.С. Кропачева
 Концепция и дизайн исследования – А.И. Староверова, Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко
 Написание текста – А.И. Староверова, Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко
 Сбор и обработка материала – А.И. Староверова
 Лабораторный анализ – А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева
 Обзор литературы – А.И. Староверова
 Анализ материала – А.И. Староверова
 Статистическая обработка – А.И. Староверова
 Редактирование – Е.С. Кропачева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, Е.П. Панченко
 Утверждение окончательного варианта – Е.П. Панченко

Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksandra I. Staroverova, Ekaterina S. Kropacheva
 Study concept and design – Aleksandra I. Staroverova, Ekaterina S. Kropacheva, Elizaveta P. Panchenko
 Text development – Aleksandra I. Staroverova, Ekaterina S. Kropacheva, Elizaveta P. Panchenko
 Collection and processing of material – Aleksandra I. Staroverova
 Laboratory analysis – Anatoly B. Dobrovolsky, Elena V. Titaeva
 Literature review – Aleksandra I. Staroverova
 Material analysis – Aleksandra I. Staroverova
 Statistical processing – Aleksandra I. Staroverova
 Editing – Ekaterina S. Kropacheva, Anatoly B. Dobrovolsky, Elena V. Titaeva, Elizaveta P. Panchenko
 Approval of the final version of the article – Elizaveta P. Panchenko

Информация об авторах:

Староверова Александра Игоревна, аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; adiy-sun@mail.ru
Кропачева Екатерина Станиславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; katekrab@list.ru
Добровольский Анатолий Борисович, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; Scopus Author ID: 57208095773; Researcher ID: AAN-1918-2020; abdobrovolsky@inbox.ru
Титаева Елена Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. академика Е.И. Чазова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; Scopus Author ID: 6701595355; Researcher ID: AAN-1972-2020; evlti@mail.ru

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; lizapanchenko@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandra I. Staroverova, Postgraduate Student of the Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; adiy-sun@mail.ru

Ekaterina S. Kropacheva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; katekrab@list.ru

Anatoly B. Dobrovolsky, Dr. Sci. (Bio.), Professor, Leading Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; Scopus Author ID: 57208095773; Researcher ID: AAN-1918-2020; abdobrovolsky@inbox.ru

Elena V. Titaeva, Cand. Sci. (Bio.), Senior Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; Scopus Author ID: 6701595355; Researcher ID: AAN-1972-2020; evlti@mail.ru

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; lizapanchenko@mail.ru