

Логинова Анастасия Игоревна

«Венозные тромбозы у пациентов после внутрисердечных катетерных вмешательств – радиочастотной катетерной аблации и электрофизиологического исследования. Сравнительная эффективность и безопасность различных режимов антикоагулянтной терапии: Эноксапарина с последующим назначением Варфарина и Ривароксабана»

14.01.05 Кардиология

14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2020 год

Работа выполнена в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук

Майков Евгений Борисович

Доктор медицинский наук, профессор

Балахонова Татьяна Валентиновна

Официальные оппоненты:

Затейщиков Дмитрий Александрович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий первичным сосудистым отделением «Городской клинической больницы № 51 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Богачев Вадим Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии №2 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552, Москва, ул.3-я Черепковская, д. 15а.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и на сайте <http://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Ускач Т.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

В диагностике и лечении нарушений ритма сердца в настоящее время все более возрастает роль интервенционных методов – внутрисердечных электрофизиологических исследований (ЭФИ), радиочастотных (РЧА) и криотермических катетерных аблаций [Е.И. Чазов, 2014 год, В. Burstein, 2017]. Любое катетерное вмешательство сопряжено с определенным риском осложнений в месте пункции сосуда, среди которых особого внимания заслуживает тромбоз места пункции бедренных вен. Связано это, в первую очередь, с проксимальной локализацией венозного тромбоза (ВТ): тромбозы бедренных, подвздошных, а также нижней полой вен обуславливают высокую потенциальную опасность развития жизнеугрожающих тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [В. Burstein, 2017г, Л.А. Бокерия, 2011 год, АССР, 2012, 9th edition]. Также, важно отметить, что ВТ в большинстве случаев формируются и протекают бессимптомно [В. Burstein, 2017]. Эта особенность обуславливает важность своевременной диагностики тромбоза места пункции бедренных вен и, таким образом, незамедлительного лечения.

Специальных исследований, посвященных оценке факторов риска ВТ места пункции бедренных вен у пациентов после катетерных вмешательств (в том числе, интраоперационных особенностей ведения пациентов), его диагностике и лечению не проводилось. Ни в одном из известных исследований не было выполнено визуализации места пункции бедренных вен у всех пациентов после внутрисердечных катетерных вмешательств, включённых в анализ. Однако, опасность развития тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов в случае развития ВТ в месте пункции бедренной вены обуславливает необходимость его незамедлительного лечения.

Современные рекомендации по лечению ВТ, не связанного с катетерными вмешательствами, отдают предпочтение назначению прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Существует много исследований, в которых указаны преимущества терапии препаратами группы ПОАК перед терапией эноксапарином

с переходом на препараты группы АВК (суммарная частота больших и клинически значимых небольших кровотечений) [АССР, 2012 год, 9th edition, И.С. Явелов, 2015 год]. Однако, прямых сравнений препаратов из группы ПОАК при лечении ВТ, не связанных с катетерными вмешательствами, не проводилось. Ривароксабан одним из первых из группы ПОАК был занесен в Российский регистр лекарственных средств. В отношении ривароксабана существует большая доказательная база по лечению и профилактике рецидивов ВТ и ТЭЛА [В. Burstein, 2017 год, И.С. Явелов, 2015 год, М.Н. Prins, 2010 год, E. Romualdi, 2011 год, A.G.G. Turpie, 2017 год, W. Ageno, 2016 год]. Указанные преимущества ривароксабана и удобство его применения по сравнению с назначением НМГ с переходом на варфарин, также послужили основанием для проведения нашего исследования, а именно – сравнения эффективности и безопасности этих двух схем АКТ.

Таким образом, большое число проводимых катетерных вмешательств, высокий потенциальный риск развития ТЭО у пациентов с сформировавшимся ВТ места пункции бедренных вен, разноречивые представления об истинной частоте этого осложнения и отсутствие специальных рекомендаций по его лечению у данной категории больных определяют необходимость более детального изучения и проведения специальных исследований.

Цель исследования. Изучить частоту и факторы риска тромбоза мест пункций бедренных вен с помощью метода ультразвукового дуплексного сканирования у пациентов после электрофизиологических исследований, криотермических и радиочастотных аблаций, а также сравнить две схемы антикоагулянтной терапии: эноксапарина с последующим назначением варфарина, и монотерапии ривароксабаном.

Задачи исследования:

- 1) С помощью метода ультразвукового дуплексного сканирования изучить частоту возникновения венозного тромбоза места пункции бедренных вен у пациентов после ЭФИ и катетерных аблаций;
- 2) Изучить факторы риска венозного тромбоза места пункции бедренных вен у пациентов после ЭФИ и катетерных аблаций;

- 3) Определить значимость метода ультразвукового дуплексного сканирования в диагностике венозного тромбоза места пункции бедренных вен у пациентов после ЭФИ и катетерных аблаций, а также в оценке динамики их лизиса на фоне проводимой антикоагулянтной терапии;
- 4) Определить значимость Д-димера как маркера развития венозного тромбоза у пациентов после ЭФИ и катетерных аблаций;
- 5) Изучить эффективность и безопасность эноксапарина в лечебной дозе 1 мг/кг в сравнении с монотерапией ривароксабаном в дозе 30 мг/сут в течение 7 дней в лечении венозных тромбозов у пациентов после катетерных вмешательств под контролем ультразвукового дуплексного сканирования;
- 6) На основании динамического дуплексного сканирования мест пункции бедренных вен и уровня Д-димера определить безопасность отмены антикоагулянтной терапии в случае полного лизиса тромбов через неделю лечения;
- 7) У пациентов с сохранением венозного тромбоза, несмотря на предшествующую неделю антикоагулянтной терапии, сравнить эффективность и безопасность перехода с терапии эноксапарином на варфарин с поддержанием целевых значений МНО (2,0-3,0) и продолжение монотерапии ривароксабаном в дозе 30 мг/сут в течение 21 дня с дальнейшим переходом на дозу 20 мг/сут однократно под контролем ультразвукового дуплексного сканирования.

Научная новизна. Впервые изучена частота развития ВТ места пункции бедренных вен у пациентов после внутрисердечных ЭФИ и катетерных аблаций с помощью метода ультразвукового дуплексного сканирования. Подробно изучены как клинические, так и перипроцедуральные факторы риска развития ВТ у пациентов после внутрисердечных ЭФИ и катетерных аблаций. Впервые проведена оценка прогностической значимости исходного уровня Д-димера в отношении возникновения тромбоза места пункции бедренных вен, индуцированного катетерными вмешательствами, и лизиса на фоне АКТ. Также, впервые изучена эффективность и безопасность монотерапии ривароксабаном в лечении

индуцированных ВТ по сравнению со стандартной АКТ эноксапарином с переходом на варфарин.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Метод ультразвукового дуплексного сканирования является основным методом диагностики венозного тромбоза места пункции бедренных вен и оценки динамики их лизиса на фоне проводимой антикоагулянтной терапии у пациентов после внутрисердечных электрофизиологических исследований и катетерных аблаций.
2. Статистически значимыми факторами риска в развитии венозного тромбоза места пункции бедренных вен у пациентов после внутрисердечных катетерных вмешательств являются сахарный диабет и ожирение.
3. Эффективность ривароксабана и эноксапарина в отношении лизиса венозных тромбов места пункции бедренных вен у пациентов после внутрисердечных электрофизиологических исследований и катетерных аблаций сопоставима.
4. В случае ранней отмены антикоагулянтной терапии в лечении тромбоза места пункции бедренных вен у пациентов после электрофизиологических исследований и катетерных аблаций, а именно, на седьмые сутки в случае лизиса венозных тромбов, рецидив тромбоза не возникает.
5. Терапия эноксапарином статистически значимо сопряжена с развитием местных осложнений в лечении венозного тромбоза места пункции бедренных вен у пациентов после внутрисердечных электрофизиологических исследований и катетерных аблаций.
6. Д-димер не имеет прогностическую значимость в отношении формирования венозного тромбоза у пациентов после внутрисердечных электрофизиологических исследований и катетерных аблаций.

Практическая значимость работы. На основании результатов исследования определена частота развития бессимптомных тромбозов места пункции. Предложена наиболее эффективная и безопасная тактика лечения индуцированных ВТ у пациентов после внутрисердечных катетерных вмешательств. Установлено, что Д-димер, определяемый до проведения

катетерных вмешательств, не следует рассматривать в качестве возможного предиктора развития VT.

Внедрение в практику. Полученные результаты внедрены в научную и клиническую практику Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

Апробация диссертации состоялась 11 апреля 2019 на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России. Диссертация рекомендована к защите.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для опубликования материалов диссертаций. Основные положения работы были доложены на международных конгрессах «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2018 и 2020 гг), Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск 2018 год), 7-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара 2018 год), European Heart Rhythm Association (EHRA, Lisbon 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов с международным участием (Екатеринбург 2019 год).

Объем и структура диссертации. Общий объем работы составляет 103 страницы машинописного текста. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 11 рисунками. Библиографический указатель содержит 104 отечественных и иностранных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В исследование включались пациенты, находившиеся на стационарном лечении в отделе клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ с 2016 по 2018 гг., которым выполнялись внутрисердечные ЭФИ и катетерные аблации, отвечавшие критериям включения/не включения в исследование, изложенным ниже.

Критерии включения/ не включения пациентов в исследование

- *Критерии включения:*

- 1) Возраст старше 18 лет;
- 2) Отсутствие приема любой АКТ непосредственно перед проведением катетерных вмешательств;
- 3) Согласие пациента на включение в исследование.

- *Критерии не включения:*

- 1) Прием и невозможность отмены АКТ непосредственно перед катетерным вмешательством;
- 2) Любые противопоказания к назначению АКТ.

Примечание: с целью изучения сравнительной эффективности и безопасности выбранных схем АКТ (эноксапарин с последующим назначением варфарина и монотерапия ривароксабаном) в исследование включались пациенты только с *пристеночным VT*, сформировавшимся в месте пункции бедренной вены после катетерного вмешательства. Пациенты с выявленным *флотирующим VT*, а также с местными сосудистыми осложнениями, возникшими вследствие осложненной венозной пункции бедренной вены (артериовенозные соустья, межмышечные гематомы) из исследования исключались.

Обследование пациентов перед вмешательствами. Перед планируемыми катетерными вмешательствами всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включающее в себя:

1. Изучение анамнеза заболевания, в том числе уточнение наличия наследственных заболеваний, предрасполагающих к развитию ВТ;
2. Физикальный осмотр с оценкой общего состояния, определение заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, эндокринной, мочеполовой систем;
3. Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) сосудов подвздошно-бедренного сегмента (ПБС);
4. Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях.
5. Лабораторные анализы крови:
 - Общий анализ крови;
 - Биохимический анализ крови;
 - Определение уровня гормонов щитовидной железы (Т4) и тиреотропный гормон (ТТГ);
 - Коагулограмма (МНО, протромбин),
 - Определение уровня Д-димера
6. Общий анализ мочи;
7. Трансторакальная эхокардиография;
8. Исследования, направленные на уточнение характера нарушений ритма сердца и определения показаний к ЭФИ/катетерной аблации: чреспищеводная электростимуляция сердца, суточное мониторирование ЭКГ, нагрузочные пробы и так далее;
9. Эзофагогастродуоденоскопия при наличии анамнестических данных о заболеваниях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, либо при наличии соответствующих жалоб пациента.

Специальные методы обследования

- *Ультразвуковое дуплексное сканирование.* УЗДС места пункции бедренной вены всем пациентам было проведено на аппаратуре «Phillips IU 22» с помощью линейного датчика с частотой 3-9 МГц. Был использован метод компрессионного УЗ-исследования, заключающийся в компрессии вены датчиком и её сканирования в поперечном сечении в В-режиме с целью

выявления участков неполного сжатия стенок вены, соответствующее сформировавшемуся ВТ. Показания к назначению АКТ имели любые размеры выявленного ВТ, в том числе минимальные (1-2 мм).

- *Д-димер.* Количественное определение уровня Д-димера проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора Asserachrom D-Di. Забор крови проводился в вакуумные пробирки с поршнем S-Monovette с раствором 3,2% цитрата натрия.

Особенности интра- и постоперационного ведения пациентов. В процессе ЭФИ или катетерной аблации всем пациентам под местной анестезией 0,5% раствором новокаина, либо 0,25 % лидокаина была пунктирована правая общая бедренная вена по методу Сельдингера и были установлены венозные интродьюсеры. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений всем пациентам интраоперационно внутривенно вводился нефракционированный гепарин (НФГ), доза которого рассчитывалась в зависимости от веса пациента, а также с учетом риска развития внутрисердечного тромбоза (см. таблицу № 1).

Таблица № 1

Особенности внутрисердечных катетерных вмешательств

Процедура	Количество интродьюсеров (n), их размер (Fr)	Схема и доза вводимого нефракционированного гепарина
Внутрисердечное ЭФИ (в правых отделах сердца)	1-3, 7 Fr*	В начале процедуры препарат вводится в дозе 70 Ед/кг массы тела, далее – по 1000 ЕД каждый час
РЧА в правых отделах сердца по поводу:		В начале процедуры препарат вводится в дозе 70 Ед/кг массы тела, далее – по 1000 ЕД каждый час
➤ Предсердной тахикардии;	2-3, 7 Fr	
➤ Атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии;	3, 7 Fr	
➤ Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта;	2-3, 7 Fr	
➤ Типичное истмусзависимое трепетание предсердий;	2, 7-8 Fr	

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Желудочковая экстрасистолия; ➤ Желудочковая тахикардия; 	2-3, 7-8 Fr	
	2-3, 7-8 Fr	
РЧА или криоабляция в левых отделах сердца: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Баллонная криоабляция ЛВ при ФП; ➤ РЧА ЛВ при ФП. 	2, 8-15 Fr	В начале процедуры препарат вводится в дозе 100 Ед/кг массы тела, далее - под контролем АСТ* с поддержанием его уровня не менее 300-350 сек.
	3, 8-9 Fr	

**Примечание: ЛВ- легочные вены, РЧА – радиочастотная абляция, ФП - фибрилляция предсердий, ЭФИ – электрофизиологическое исследование.*

- *Количество интродьюсеров при определенных вмешательствах могло варьировать в зависимости от цели проведения внутрисердечного ЭФИ;*
- *Размеры диаметров интродьюсеров оценивались по французской шкале диаметра катетеров: D (мм) = $Fr/3$. Таким образом, диаметры интродьюсеров имели следующие размеры: 7 Fr = 2,3 мм, 8 Fr = 2,7 мм, 9 Fr = 3 мм, 15 Fr = 5 мм*

После вмешательства венозные интродьюсеры сразу удалялись и пациентам назначался постельный режим продолжительностью не менее 12 часов. Не позднее 4 часов после вмешательства всем пациентам с профилактической целью подкожно вводился эноксапарин в дозе 40 мг.

Обследование после катетерных вмешательств. После ЭФИ и/или катетерных абляций всем пациентам проводилось обследование:

1. В течение первых 24 часов после вмешательства всем пациентам проводилось контрольное УЗДС места пункции бедренной вены;
2. В случае выявления венозного тромбоза на 7 сутки после вмешательства всем пациентам был повторно определялся уровень Д-димера.

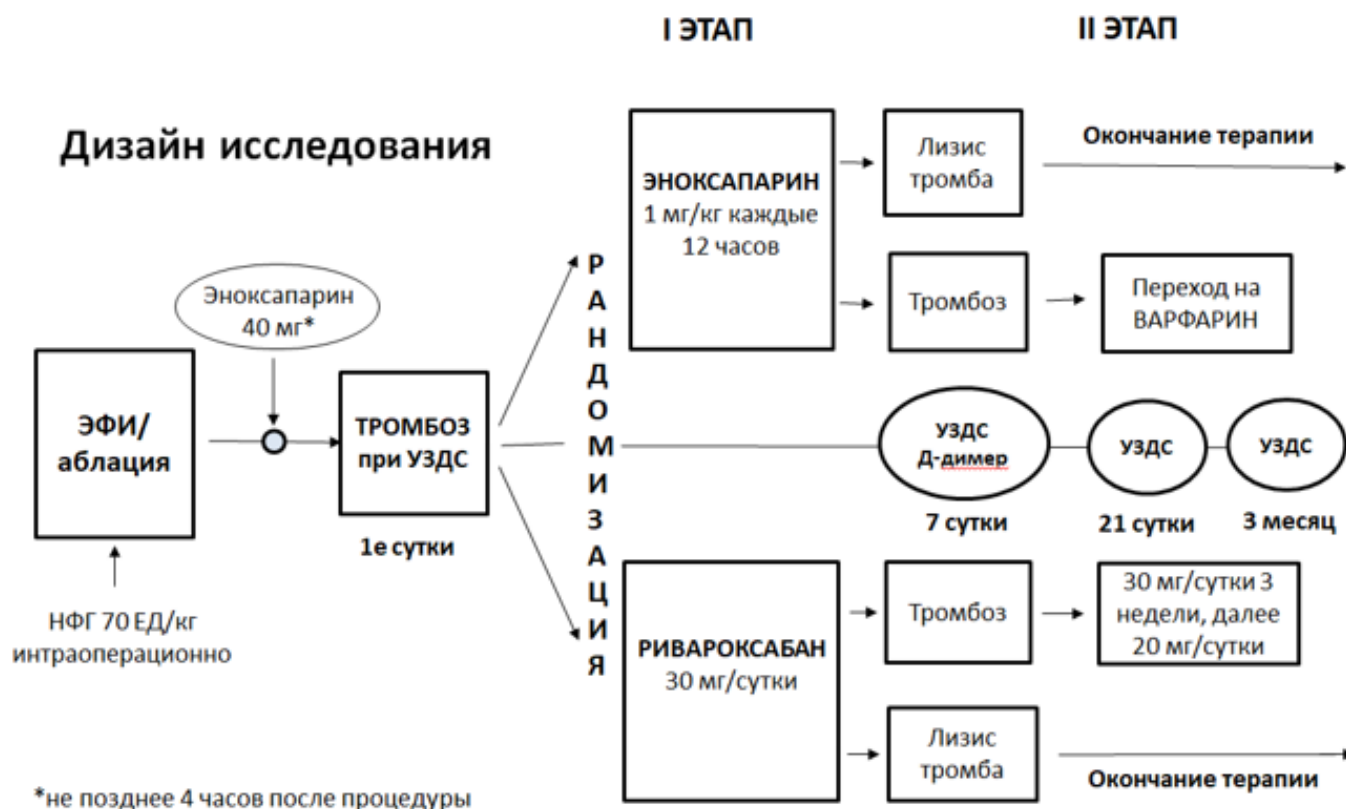
Компрессионный трикотаж. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений у всех пациентов за 30-40 минут до планируемого вмешательства был применен компрессионный трикотаж: *чулки до середины бедра* профилактической степени компрессии, либо 1-2 степени компрессии в связи с наличием

сопутствующей хронической венозной недостаточности, либо *бинтование нижних конечностей* также до середины бедра с помощью эластичных бинтов.

Разделение пациентов на группы антикоагулянтной терапии и дизайн исследования. После проведенного внутрисердечного ЭФИ или катетерной аблации пациенты с выявленным пристеночным VT были рандомизированы на две группы лечения: пациентам группы I после начиналась терапия эноксапарином в лечебной дозе 1 мг/кг каждые 12 часов, в группе II - ривароксабаном в дозе 15 мг x 2 р/сут (см. схему № 1 на странице 13). Пациенты с выявленным флотирующим VT рандомизации не подвергались и, соответственно, в исследование включены не были. Этим пациентам назначалась стандартная АКТ эноксапарином в дозе 1 мг/кг каждые 12 часов до исчезновения признаков флотации. Контрольное УЗДС пациентам с пристеночным VT проводилось на 7 и 21 дни наблюдения, а также через 3 месяца после начала АКТ для оценки эффективности и безопасности проводимой АКТ.

Короткий курс антикоагулянтной терапии. В случае лизиса тромба к 7 дню лечения - АКТ прекращалась. Для исключения рецидива VT дальнейшее наблюдение за пациентами также осуществлялось в указанные сроки наблюдения до 3 месяцев включительно.

Пролонгированный курс антикоагулянтной терапии. В случае выявления сохраняющегося VT - АКТ продолжалась. Пациенты «группы I», получавшие эноксапарин, продолжали лечение варфарином с поддержанием целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО) от 2,0 до 3,0. Пациенты «группы II», находившиеся на терапии ривароксабаном, продолжали прием препарата в той дозе (15 мг каждые 12 часов) в течение 21 дня с последующим переходом на однократный прием 20 мг препарата в день.



*Примечание: НФГ – нефракционированный гепарин, УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов, ЭФИ – электрофизиологическое исследование.

Конечными точками исследования являлись:

- 1) Время до полного разрешения ВТ;
- 2) Число больных, у которых отсутствовал рецидив тромбоза в случае ранней отмены АКТ (на 7 день) в конечные сроки наблюдения (3 месяца).
- 3) Местные осложнения в области пункции бедренной вены на фоне проводимой АКТ: формирование межмышечных гематом (в том числе пульсирующих) в месте пункции бедренных вен, артериовенозных соустьей

Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка результатов была проведена с помощью программ «IBM SPSS Statistics 23», «MedCalc», а также с помощью статистических методов анализа программы Microsoft Excel 2013. Изучаемые количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили),

для сравнения применяли U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных переменных были использованы точный критерий Фишера и критерий χ -квадрат. Количество случаев в группах обозначали как «n». Сравнение кривых выживаемости Каплана — Майера проводилось при помощи логранкового критерия Мантеля — Кокса. Полученные результаты считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические характеристики пациентов, частота выявления венозного тромбоза. В исследование было включено 408 пациентов в возрасте от 18 до 85 лет. Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 2.

Таблица № 2

Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Пациенты, n=408
Возраст, годы [Me (25%; 75%)]	51 (40; 62)
Мужской пол, n (%)	194 (47,5 %)
Артериальная гипертония, n (%)	206 (50,5%)
Сахарный диабет, n (%)	16 (3,9%)
Хроническая ишемическая болезнь сердца, n (%)	36 (8,8%)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	13 (3,2%)
Хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКД-ЕП) <60 мл/мин/1,73м ² , n (%)	2 (0,5%)
Хроническая венозная недостаточность, n (%)	17 (4,2%)
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²), n (%)	22 (5,4%)
Онкологическое заболевание в анамнезе, n (%)	2 (0,5%)

**Примечание: ИМТ – индекс массы тела*

282 (69,4%) пациентам была выполнена РЧА по поводу наджелудочковых или желудочковых нарушений ритма сердца, 50 пациентам (12,3 %) – внутрисердечные ЭФИ, 75 (18,4 %) больным - баллонные криоабляции по поводу ФП. Во всех случаях в качестве сосудистого доступа (как в правые, так и в левые отделы сердца) применялась пункция только бедренных вен.

Частота тромбоза места пункции бедренных вен составила 11,7%: у 44 (10,8 %) пациентов - пристеночного и у 4 (0,9 %) пациентов – флотирующего ВТ. Процент выявленных ВТ в нашем исследовании оказался выше, чем в данных международного мета-анализа [В. Burstein, 2017]. Тем не менее, этот относительно высокий уровень ВТ, вероятно, более близок к истинной частоте развития данного осложнения, так как УЗ-контроль места пункции в нашем исследовании проводился у всех пациентов вне зависимости от наличия клинических симптомов ВТ.

Размеры венозных тромбов. Критериям пристеночного тромбоза места пункции бедренной вены соответствовали выявленные в ходе компрессионного УЗДС тромботические структуры любых размеров, фиксированные к стенке вены в месте её пункции без элементов флотации. Минимальная высота ВТ составила 1,7 мм, максимальный - 10 мм. При детальном анализе и квартильном распределении размеров (высоты) выявленных тромбов в месте пункции бедренных вен результаты оказались между собой: у 29,5 % пациентов размеры пристеночного ВТ составляли от 0 до 2,3 мм, у 20,5 % - от 2,4 до 3,1 мм, у 29,5 % - от 3,2 до 4,0 мм и у 20,5 % - от 4,1 до 10 мм.

Факторы риска венозного тромбоза после катетерных вмешательств

Клинические факторы риска. Пациенты, включенные в наше исследование, имели относительно молодой возраст (медиана – 51 год). Среди пациентов, включенных в исследование, 145 (35,5 %) не имели коморбидных заболеваний, предрасполагающих к развитию ВТЭО. Тем не менее, среди факторов сердечно-сосудистых осложнений основным была артериальная гипертония, выявляемая практически у половины пациентов (n=206, 50,5 %). Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (такие как ХСН, ИБС) встречались редко – менее чем у 10% больных. В связи с этим интересным представлялся поиск факторов, ассоциированных с развитием тромбоза у пациентов рассматриваемой нами категории, среди которых достаточно часто встречаются те, которые не имели отягощенности по сердечно-сосудистой патологии. По результатам

однофакторного статистического анализа отмечена статистически значимая взаимосвязь с формированием тромбоза в месте пункции у лиц с сахарным диабетом ($p=0,001$) и ожирением ($p<0,001$).

Интраоперационные особенности ведения пациентов. В процессе внутрисердечных катетерных вмешательств среди особенностей интраоперационного ведения пациентов, как потенциальных факторов риска развития ВТ места пункции бедренной вены, оценивались суммарное введение НФГ, количество установленных венозных интродьюсеров и длительность процедуры. Отмечена определенная взаимосвязь большей длительности вмешательств: средняя продолжительность внутрисердечных катетерных вмешательств у пациентов с ВТ в среднем составила 181 минуту ([Me (25%; 75%)] соответственно [150; 210] минут), а у пациентов без ВТ – 156 минут [Me (25%; 75%)] соответственно [120; 180] минут). Также, у пациентов с тромбозом бедренных вен, в среднем было использовано большее количество интродьюсеров по сравнению с пациентами без ВТ (2,6 против 2,4). Тем не менее, при статистическом анализе не отмечено достоверного подтверждения взаимосвязи изучаемых параметров. Вероятно, это связано с небольшим числом тромботических осложнений и общего числа наблюдаемых пациентов и требует более детального изучения этих факторов.

Прогностическая значимость Д-димера. До проведения вмешательств уровень Д-димера был определен у 269 (64 %) пациентов. Полученные результаты были проанализированы по методу квартильного анализа (см. таблицу №3). В каждом из полученных квартилей было определено количество пациентов с развившимся ВТ и без такового. В последующем на основании полученных результатов была статистически проанализирована частота ВТ в каждом квартиле от остальных. Статистически значимой взаимосвязи исходного уровня Д-димера у пациентов до катетерных вмешательств с последующим возникновением ВТ после ЭФИ и/или аблаций получено не было.

Таблица 3

Взаимосвязь исходного уровня Д-димера у пациентов и развития венозного тромбоза

Квартили	I (0-25 %)	II (25-50 %)	III (50-75 %)	IV (75-100%)
Уровень Д-димера, соответствующий данному квартилю, нг/мл	30-186	187-299	300-433	434-4470
Количество пациентов, n (%)				
➤ Всего	67 (24,9%)	67 (24,9%)	69 (25,7%)	66 (24,5%)
➤ С венозным тромбозом	5 (7,5%)	12 (17,9%)	8 (11,6%)	10 (15,2%)
➤ Без венозного тромбоза	62 (92,5%)	55 (82,1%)	61 (88,4%)	56 (84,8%)
Значение p	0,138	0,361	0,691	0,329

Уровень Д-димера у пациентов с венозным тромбозом. У 39 пациентов с ВТ был также проанализирован уровень Д-димера на 7 сутки после выявления ВТ и начала АКТ. Оказалось, что лишь у трех пациентов (7,7 %) был отмечен повышенный уровень Д-димера, а именно – более 500 нг/мл. У 14 пациентов (35,6 %) отмечена некоторая динамика в виде повышения уровня Д-димера по сравнению с его исходным значением. Однако, уровень этого показателя не превышал 500 нг/мл.

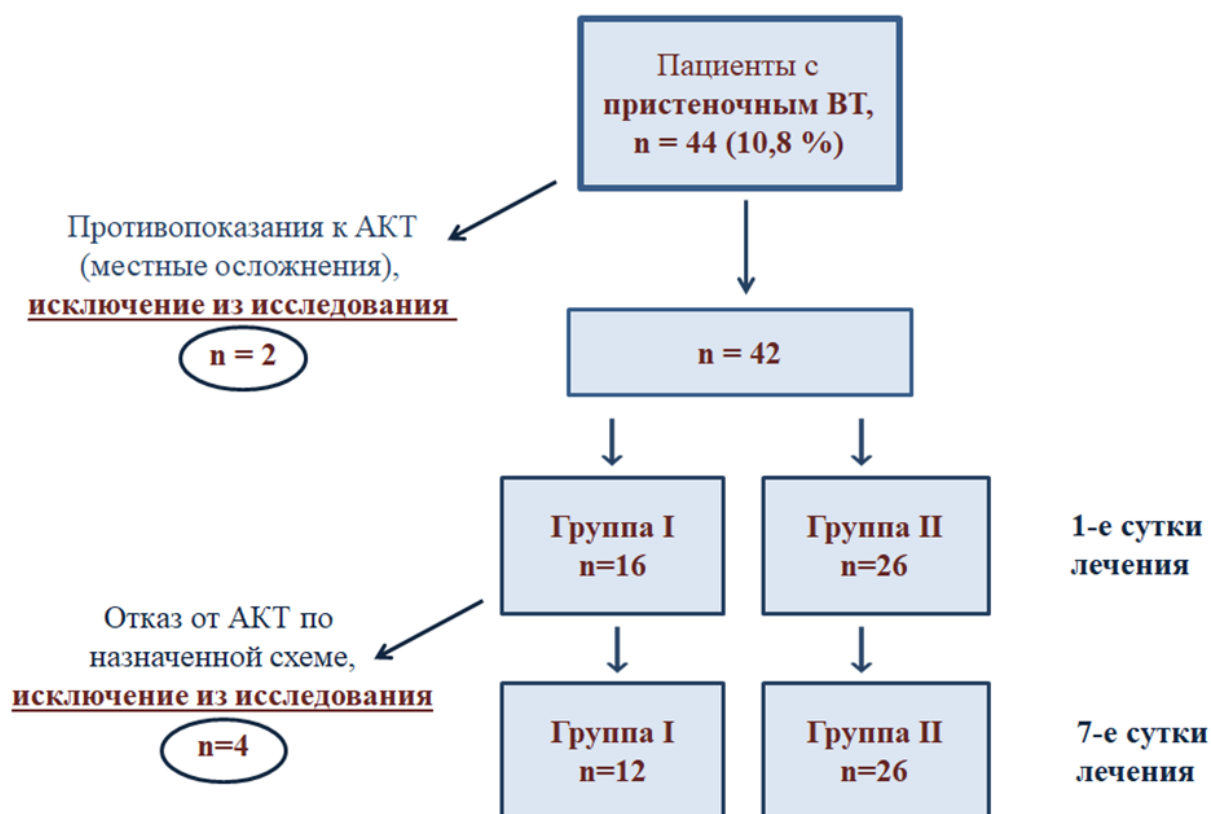
Антикоагулянтная терапия

Распределение пациентов по группам лечения. Среди 44 пациентов с пристеночным ВТ места пункции двое пациентов имели противопоказания к назначению АКТ в лечебной дозе в связи с местными осложнениями в виде формирования выраженных межмышечных гематом. В связи с этим они были исключены из исследования. Оставшиеся 42 пациента с пристеночным ВТ были рандомизированы на две группы лечения (схема 2). Однако, после случайного распределения по группам, часть пациентов группы I с первого дня лечения были

переведены в группу II в связи с отказом от проведения лечения эноксапарином, обусловленным невозможностью самостоятельного выполнения подкожных инъекций эноксапарина в домашних условиях, либо с нежеланием лечения по предложенной схеме. Таким образом, из 42 пациентов было сформировано две группы лечения: 16 (3,9%) пациентов были включены в группу I, 26 (6,4 %) - в группу II. К концу первой недели лечения в группе I среди 16 человек, которым изначально была начата терапия эноксапарином, на седьмой день лечения четверо отказались от дальнейшей терапии варфарином и отдали предпочтение терапии группе ПОАК. Таким образом, они были исключены из исследования и, в дальнейшем, в группе I наблюдались 12 пациентов. В дальнейшем в обеих группах было проанализировано фактически полученное лечение.

Схема 2

Распределение пациентов по группам лечения



*Примечание: АКТ – антикоагулянтная терапия, ВТ – венозный тромбоз

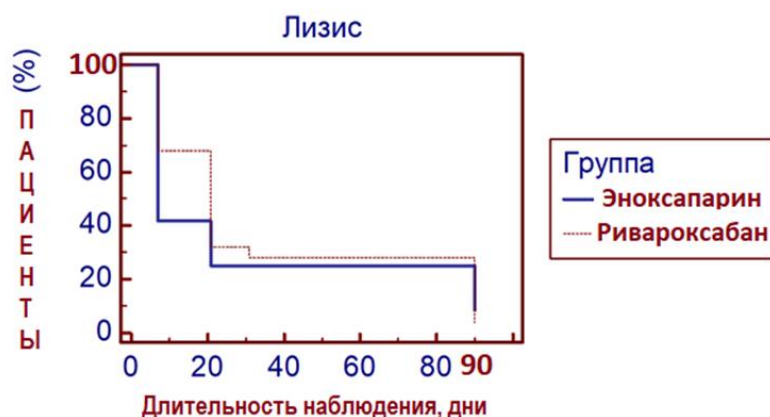
При сравнении клинические характеристики пациентов в обеих группах лечения оказались сопоставимы.

Сравнительная эффективность двух схем АКТ. После распределения пациентов по двум группам лечения для оценки эффективности, проводимой АКТ, контрольные точки наблюдения за пациентами в виде УЗДС места пункции бедренных вен проводились на 7, 21 сутки и к концу 3 месяца после начала лечения.

Отмена АКТ в ранние сроки лизиса ВТ. В группе I на 7 сутки после начала терапии эноксапарином (1 мг/кг каждые 12 часов) у 7 пациентов (58,3 %) был отмечен полный лизис ВТ. В группе II на фоне терапии ривароксабаном (15 мг дважды в сутки) к этому моменту наблюдения тромбоз разрешился у 9 человек (34,6 %). У этих пациентов в обеих группах АКТ была прекращена. Тем не менее, дальнейший УЗ-контроль места пункции у этих пациентов также проводился на 21 сутки и через 3 месяца от начала развития ВТ. Следует отметить, что ни у одного из пациентов в обеих группах рецидива ВТ не отмечено ($p < 0.001$).

Пролонгированная АКТ. У пациентов с сохранением признаков тромбоза на 7 сутки АКТ была продолжена в соответствии с дизайном исследования: пациенты, находившиеся на АКТ эноксапарином были переведены на прием варфарина с поддержанием целевого уровня МНО от 2,0 до 3,0. Пациенты, получавшие ривароксабан, продолжали прием препарата в дозе 15 мг дважды в сутки в течение 21 дня с последующим переходом на однократный прием 20 мг в сутки. При контрольных УЗДС было обнаружено, что к 21 дню лечения в группе I у 9 пациентов (75 %) отмечен полный лизис ВТ, в группе II - у 18 пациентов (69,2 %). К 3 месяцу терапии у всех пациентов, имевших пристеночный ВТ после вмешательств, был зарегистрирован лизис тромба. Таким образом, эффективность обеих схем АКТ оказалась сопоставима (на рисунке 1 представлены кривые Каплана-Майера, демонстрирующие сопоставимость эффективности терапии эноксапарином и ривароксабаном в отношении лизиса тромбоза).

Сравнение эффективности двух схем лечения



Группа I :	Эноксапарин						
	12	5	3	3	3	0	$p > 0,05$
Группа II :	Ривароксабан						
	25	17	7	7	7	0	

Сравнительная безопасность двух схем антикоагулянтной терапии

При оценке безопасности рассматриваемых схем АКТ было обнаружено, что осложнения в месте пункции достоверно чаще встречались у больных, получавших терапию эноксапарином ($p < 0,05$). В группе I у 5 человек из 16 (31,25 %), мы столкнулись с развитием местных осложнений, а именно: формированием гематом (организованных межмышечных и пульсирующих) в области пункции бедренной вены ($n=4$), а также с выявленными по данным УЗДС артериовенозных соустьев ($n=1$). Также у одной пациентки отмечено 5-кратно повышение уровня печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ). На фоне проводимой терапии ривароксабаном ни у одного из пациентов осложнений не отмечено.

Выводы

1. Среди 408 больных после трансвенозных катетерных вмешательств развитие бессимптомного (во всех случаях) венозного тромбоза было выявлено у 48 пациентов, что составило 11,7%.
2. Развитие венозного тромбоза достоверно чаще отмечалось у больных с сахарным диабетом ($p=0,001$) и ожирением ($p=0,001$).
3. Метод ультразвукового дуплексного сканирования является основным методом диагностики венозных тромбов места пункции бедренных вен и оценки динамики их лизиса на фоне проводимой антикоагулянтной терапии у пациентов после внутрисердечных катетерных вмешательств.
4. Д-димер не имеет прогностическую значимость в отношении формирования венозного тромбоза у пациентов после внутрисердечных электрофизиологических исследований и катетерных аблаций.
5. Эффективность ривароксабана и эноксапарина в отношении лизиса венозных тромбов места пункции бедренных вен была сопоставима: у всех пациентов обеих групп наблюдался лизис венозных тромбов к третьему месяцу лечения.
6. Среди 16 больных в обеих группах лечения, у которых антикоагулянтная терапия была отменена на 7 сутки (в связи с лизисом венозных тромбов), рецидива тромбоза не было отмечено ни в одном случае.
7. При сравнении безопасности двух групп лечения было выявлено, что терапия эноксапарином достоверно чаще сопровождалась развитием местных осложнений ($n=5$, $p=0,003$).

Практические рекомендации

1. Всем пациентам после проведения внутрисердечных электрофизиологических исследований и/или катетерных аблаций рекомендовано проведение контрольного дуплексного сканирования места пункции бедренной вены для исключения тромбоза.
2. При возникновении пристеночного венозного тромбоза в месте пункции бедренной вены у пациентов после внутрисердечных

электрофизиологических исследований и/или катетерных аблаций в лечении предпочтительнее назначение препарата группы прямых пероральных антикоагулянтов - ривароксабана в лечебной дозе 15 мг дважды в сутки в течение 21 дня с последующим переходом на 20 мг/сут.

3. В случае раннего лизиса венозных тромбов (в течение первой недели лечения) возможна безопасная отмена антикоагулянтной терапии как эноксапарином, так и ривароксабаном без угрозы рецидива тромбоза.
4. Определение Д-димера как потенциального предиктора тромбоза у пациентов перед катетерными вмешательствами не целесообразно.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. А.И. Логинова, Е.С. Кропачева, Е.Б. Майков, Т.В. Балахонова. Венозные тромбозы после катетерных аблаций. Особенности диагностики, эффективность и безопасность различных режимов антикоагулянтной терапии. Кардиологический вестник 2019. N-1. С12-17.
2. А.И. Логинова, Е.С. Кропачева, Е.Б. Майков, Т.В. Балахонова, С.П. Голицын. Венозные тромбозы у пациентов после внутрисердечных катетерных вмешательств. Сравнительная эффективность и безопасность эноксапарина с последующим назначением варфарина и монотерапии ривароксабаном. Терапевтический архив 2019. N-9. С 32-37.
3. А.И. Логинова, Е.В. Титаева, Е.Б. Майков, Т.В. Балахонова, С.П. Голицын. Венозные тромбозы у пациентов после внутрисердечных катетерных вмешательств: частота возникновения, факторы риска, особенности диагностики. Альманах клинической медицины 2019, том 47, №4. С 326-333.
4. А.И. Логинова, И.А. Новиков, Е.С. Кропачева, Е.Б. Майков, Т.В. Балахонова. Венозные тромбозы у пациентов после катетерных аблаций и внутрисердечных электрофизиологических исследований. Эффективность и безопасность различных режимов антикоагулянтной терапии. Вестник аритмологии, сборник тезисов XIII международного конгресса «Кардиостим», стр. 124. Санкт-Петербург, 2018 г.

5. А.И. Логинова, Е.С. Кропачева, Е.Б. Майков, Т.В. Балахонова. Венозные тромбозы у пациентов после катетерных абляций и внутрисердечных электрофизиологических исследований. Эффективность и безопасность различных режимов антикоагулянтной терапии: эноксапарина с переходом на варфарин и ривароксабана. Сборник тезисов VI Евразийского конгресса кардиологов, стр. 25. Москва, 2018 г.
6. А.И. Логинова, Е.С. Кропачева, Е.Б. Майков, Т.В. Балахонова. Эффективность и безопасность различных режимов антикоагулянтной терапии у пациентов с венозными тромбозами после катетерных абляций и внутрисердечных электрофизиологических исследований. Сборник тезисов 7-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», стр. 45. Самара, 2018 год.
7. А.И. Логинова, Е.С. Кропачева, Е.Б. Майков, Т.В. Балахонова. Венозные тромбозы у пациентов после катетерных абляций и внутрисердечных электрофизиологических исследований. Особенности диагностики, эффективность и безопасность различных режимов антикоагулянтной терапии. Сборник тезисов «Российского национального конгресса кардиологов (с международным участием)», стр. 93. Москва, 2018 год.
8. А.И. Loginova, Е.В. Maykov, Т.В. Balachonova, Е.С. Kropacheva. Venous thrombosis in patients after catheter ablation. Efficacy and safety of enoxaparin therapy with the transition to warfarin and monotherapy with rivaroxaban. EHRA 2019, P958.
9. А.И. Логинова, Е.С. Кропачева, Е.Б. Майков, Т.В. Балахонова. Венозные тромбозы у пациентов после внутрисердечных катетерных вмешательств. Сравнительная эффективность и безопасность эноксапарина с последующим назначением варфарина и монотерапии ривароксабаном. Сборник тезисов «Российского национального конгресса кардиологов (с международным участием)», стр. 58. Москва, 2019 год.