

lek. Sylwia Sławek-Szmyt

**Ocena częstości oraz czynników ryzyka wystąpienia
powikłań krwotocznych po zabiegach implantacji urządzeń
do elektroterapii serca u pacjentów leczonych
przeciwnieprzepliwie lub przeciwpłytkowo**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
w dyscyplinie medycyna**

Promotor: dr hab. n. med. Aleksander Araszkievicz

I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



Wydział Lekarski II

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2019

Słowa kluczowe: kardiologiczne elektroniczne urządzenia wszczepialne, powikłania krwotoczne, krwiak kieszonki, terapia przeciwplateletowa, terapia przeciwkrzepliwa, potrójna terapia przeciwzakrzepowa, skala PACE DRAP

Key words: cardiac implantable electronic devices, bleeding complications, pocket haematoma, antiplatelet therapy, antithrombotic therapy, triple antithrombotic therapy, PACE DRAP score

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AAI — stymulacja przedsionkowa „na żądanie” (ang. Atrial Demand Pacing)

ACCP — Amerykańskie Kolegium Chirurgów Klatki Piersiowej
(ang. American College of Chest Physicians)

ACT — leczenie przeciwzakrzepowe (ang. Anticoagulation Therapy)

ADP — difosforan adenozyiny (ang. Adenosine Diphosphate)

AF — migotanie przedsionków (ang. Atrial Fibrillation)

AFI — trzepotanie przedsionków (ang. Atrial Flutter)

ALT — aminotransferaza alaninowa (ang. Alanine Transaminase)

APT — leczenie przeciw płytkowe (ang. Antiplatelet Therapy)

ASA — kwas acetylosalicylowy (ang. Acetylsalicylic Acid)

AST — aminotransferaza asparaginianowa (ang. Aspartate Transaminase)

ATP — stymulacja antytachyarytmiczna (ang. Antytachycardia Pacing)

ATRIA skala ryzyka krwawienia (ang. Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation)
— akronim niedokrwistość (ang. Anaemia); ciężka niewydolność nerek (ang. Severe Kidney Disease); wiek ≥ 75 lat (ang. Age ≥ 75 years); nadciśnienie (ang. Hypertension)

AUC — pole pod krzywą ROC (ang. Area Under Curve)

AV — przedsionkowo-komorowy (ang. Atrioventricular)

BMI — wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)

BD — terapia pomostowa (ang. Bridging Therapy)

BP — ciśnienie tętnicze krwi (ang. Blood Pressure)

CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. Coronary Artery Bypass Grafting)

CAD — choroba niedokrwienna serca (ang. Coronary Artery Disease)

CHA₂DS₂-VASc skala ryzyka epizodu zakrzepowo-zatorowego — akronim C – zastoinowa niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory (ang. Congestive Heart Failure/LV Dysfunction);

H – nadciśnienie tętnicze (ang. Hypertension); A₂ – wiek ≥ 75 lat (ang. Age); D – cukrzyca (ang. Diabetes); S – udar mózgu (ang. Stroke); V – choroba naczyniowa (ang. Vascular Disease), A₂ – wiek 65-74 lata (ang. Age); Sc – płeć żeńska (ang. Sex Category)

CDRIE — infekcyjne zapalenie wsierdza związane z urządzeniami wszczepialnymi (ang. Cardiac Device Related Infective Endocarditis)

CHF — przewlekła niewydolność serca (ang. Chronic Heart Failure)

CI — przedział ufności (ang. Confidence Interval)

CIEDs — kardiologiczne elektroniczne urządzenia wszczepialne (ang. Cardiac Implantable Electronic Devices)

CKD — przewlekła niewydolność nerek (ang. Chronic Kidney Disease, Renal Failure)

CRP — białko C-reaktywne (ang. C-reactive Protein)

CRT — stymulacja resynchronizująca serce (ang. Cardiac Resynchronization Therapy)

CRT-D — stymulacja resynchronizująca z funkcją defibrylatora (ang. Cardiac Resynchronization Therapy with Defibrillator)

CRT-P — stymulacja resynchronizująca z funkcją stymulatora (ang. Cardiac Resynchronization Therapy with Pacing)

DAPT — podwójna terapia przeciwplatetkowa (ang. Double Antiplatelet Therapy)

DOAC — bezpośrednio doustne antykoagulanty (ang. Direct Oral Anticoagulants)

DDD — stymulacja przedsionkowo-komorowa „na żądanie” (ang. Atrial and/or Ventricular Demand Pacing)

DM 2 — cukrzyca typu 2 (ang. Diabetes Mellitus Type 2)

DVT — zakrzepica żył głębokich (ang. Deep Vein Thrombosis)

EHRA — Europejskie Stowarzyszenie Rytmu Serca (ang. European Heart Rhythm Association)

ESC — Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society of Cardiology)

GFR — wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. Glomerular Filtration Rate)

HA — nadciśnienie tętnicze (ang. Hypertension Arterial)

HAS-BLED skala ryzyka krwawienia — akronim H – nadciśnienie (ang. Hypertension); A – nieprawidłowa funkcja wątroby/nerek (ang. Abnormal Liver/Renal Function); S – przebyte udar mózgu (ang. Stroke); B – przebyte krwawienie (ang. Bleeding); L – labilny wskaźnik INR; E – podeszły wiek ≥ 65 lat (ang. Elderly); D – nadużywanie leków lub alkoholu (Ang. Drugs/Alcohol Abuse)

HEMORR₂HAGES skala ryzyka krwawienia — akronim H – choroba wątroby/ nerek (ang. Hepatic/Renal Disease); E – nadużywanie alkoholu (ang. Ethanol Abuse); M – nowotwór złośliwy (ang. Malignancy); O – starszy wiek (ang. Older Age); R – zmniejszona liczba płytek krwi (ang. Reduced Platelet Count); R₂ – ryzyko ponownego krwawienia (ang. Rebleeding Risk), H – nadciśnienie tętnicze (ang. Hypertension); A – niedokrwistość (ang. Anaemia); G – czynniki genetyczne (ang. Genetic Factors); E – zwiększone ryzyko upadku (ang. Excessive Fall Risk); S – przebyte udar mózgu (ang. Stroke)

Hgb — stężenie hemoglobiny (ang. Haemoglobin Concentration)

HR — częstość akcji serca (ang. Heart Rate)

ICD — wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ang. Implantable Cardioverter Defibrillator)

INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. International Normalized Ratio)

IQR — rozstęp międzykwartyłowy (ang. Interquartile Range)

LBBB — blok lewej odnogi pęczka Hisa (ang. Left Bundle Branch Block)

LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa (ang. Low Molecular Weight Heparin)

LV EF — frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. Left Ventricle Ejection Fraction)

NYHA klasyfikacja — klasyfikacja objawów niewydolności serca Nowojorskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego (ang. New York Heart Association)

NOAC — nowe doustne antykoagulanty (ang. New Oral Anticoagulants),
antykoagulanty nie będące antagonistami witaminy K (ang. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants)

NPV — wartość predykcyjna ujemna (ang. Negative Predictive Value)

NS — nieistotny statystycznie (ang. Non-significant)

OAC — doustne antykoagulanty (ang. Oral Anticoagulants)

OR — iloraz szans (ang. Odds Ratio)

PE — zatorowość płucna (ang. Pulmonary Embolism)

PCI — przezskórna interwencja wieńcowa (ang. Percutaneous Coronary Intervention)

PM — stymulator serca (ang. Pacemaker)

PPV — wartość predykcyjna dodatnia (ang. Postive Predictive Value)

ROC — narzędzie do oceny poprawności klasyfikatora poprzez łączny opis jego czułości i swoistości (ang. Receiver Operating Characteristic)

SAPT — pojedyncza terapia przeciwplateletowa (ang. Simple Antiplatelet Therapy)

SCD — nagły zgon sercowy (ang. Sudden Cardiac Death)

SSS — zespół chorej zatoki (ang. Sick Sinus Syndrome)

TAT — potrójna terapia przeciwzakrzepowa (ang. Triple Antithrombotic Therapy)

TAVI — przezcewnikowa implantacja protezy zastawki aortalnej (ang. Transcatheter Aortic Valve Implantation)

TIA — epizod przejściowego niedokrwienia mózgu (ang. Transient Ischemic Attack)

VKA — antagonisty witaminy K (ang. Vitamin K Antagonist)

VVI — stymulacja komorowa „na żądanie” (ang. Ventricular Demand Pacing)

Serdecznie dziękuję
Panu dr hab. n. med. Aleksandrowi Araszkiwiczowi
za poświęcony czas, życzliwość, wsparcie oraz opiekę merytoryczną
w trakcie przygotowywania tej pracy.

Dziękuję także
Panu prof. dr hab. n. med. Przemysławowi Mitkowskiemu
za inspirację i merytoryczne wsparcie,
bez których praca ta nie mogłaby powstać.

*Pracę tę dedykuję mojemu wspaniałemu **Mężowi***

SPIS TREŚCI

1. Wstęp.....	14
1.1 Kardiologiczne elektroniczne urządzenia wszczepialne.....	14
1.1.1 Stymulator serca.....	14
1.1.2 Kardiowerter-defibrylator.....	15
1.1.3 Stymulacja resynchronizująca serce.....	15
1.2. Powikłania elektroterapii.....	16
1.2.1 Krwiak kieszonki.....	17
1.3. Leki przeciwkrzepliwe i przeciwplatekcyjne.....	18
1.3.1 Doustne leki przeciwkrzepliwe	18
1.3.2 Leki przeciwplatekcyjne	20
1.4 Strategie okołozabiegowej terapii lekami wpływającymi na układ hemostazy.....	22
1.4.1 Postępowanie w przypadku leczenia antagonistami witaminy K.....	23
1.4.2 Postępowanie w przypadku leczenia bezpośrednimi doustnymi antykoagulantami.....	25
1.4.3 Postępowanie w przypadku leczenia lekami przeciwplatekcyjnymi.....	26
2. Cele pracy.....	28
3. Materiał i metody.....	29
3.1 Charakterystyka badanej populacji.....	29
3.1.1 Kryteria włączenia i wyłączenia.....	29
3.1.2 Grupy pacjentów.....	30
3.2 Metoda badania.....	33
3.3 Powikłania krwotoczne.....	35
3.4 Powikłania pozakrwotoczne i obserwacja kliniczna	39
3.5 Analiza statystyczna.....	40

4. Wyniki.....	41
4.1 Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanej populacji.....	41
4.2 Ocena ryzyka powikłań krwotocznych i zakrzepowo-zatorowych.....	47
4.3 Powikłania krwotoczne.....	49
4.4 Czynniki wpływające na wystąpienie istotnych powikłań krwotocznych.....	54
4.5. Autorska skala wystąpienia istotnych powikłań krwotocznych.....	60
4.6 Pozakrwotoczne powikłania okołozabiegowe.....	63
4.6.1 Powikłania zakrzepowo-zatorowe.....	63
4.6.2 Inne pozakrwotoczne powikłania.....	64
4.7 Obserwacja kliniczna.....	63
4.7.1 Obserwacja miesięczna.....	63
4.7.2 Obserwacja roczna.....	65
4.8 Czynniki wpływające na objętość krwiaka kieszonki.....	66
4.9 Czynniki wpływające na wystąpienie powikłań infekcyjnych.....	67
5. Dyskusja.....	68
5.1 Strategie leczenia wpływającego na układ hemostazy.....	68
5.2 Klasyfikacja powikłań krwotocznych.....	70
5.3 Częstość występowania istotnych powikłań krwotocznych.....	71
5.4 Ocena ryzyka istotnych powikłań krwotocznych.....	76
5.5 Autorska skala ryzyka istotnych powikłań krwotocznych PACE DRAP.....	77
5.5.1 Obecność protezy zastawkowej (P).....	77
5.5.2 Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (A).....	78
5.5.3 Obecność nowotworu złośliwego (C).....	78
5.5.4 Wiek ≥ 75 lat (E).....	79

5.5.5 Rodzaj implantowanego urządzenia (ICD/CRT) (D).....	79
5.5.6 Przewlekła niewydolność nerek (GFR< 60 ml/min/1,73 m ²) (R).....	80
5.5.7 Leczenie przeciwplatekcyjne (A).....	80
5.5.8 Zabieg rozbudowy układu (P).....	82
5.6 Powikłania infekcyjne.....	83
5.7 Systemy wpływające na redukcję częstości powikłań krwotocznych.....	84
5.8 Ograniczenia badania.....	86
5.9 Podsumowanie.....	87
6. Wnioski.....	88
7. Streszczenie (w języku polskim).....	89
8. Streszczenie (w języku angielskim).....	92
9. Piśmiennictwo.....	95

SPIS RYCIN

Rycina 1.2.1. Podział powikłań elektroterapii.....	16
Rycina 3.1.1. Podział badanej grupy w zależności od stosowanego leczenia wpływającego na układ hemostazy w okresie okołozabiegowym.....	32
Rycina 3.3.1. Schematyczny podział powikłań krwotocznych.....	36
Rycina 3.3.2. Istotne powikłania krwotoczne.....	37
Rycina 3.3.3. Nieistotne powikłania krwotoczne.....	37
Rycina 3.3.4. Schemat pomiaru krwiaków.....	38
Rycina 3.3.5. Sposób pomiarów krwiaków przy użyciu suwmiarki.....	38
Rycina 4.2.1. Ryzyko powikłań krwotocznych w skali HAS-BLED, ATRIA i HEMORR ₂ HAGES w badanych grupach	47
Rycina 4.3.1. Częstość występowania wszystkich powikłań krwotocznych w grupach.....	49
Rycina 4.3.2. Porównanie częstości istotnych powikłań krwotocznych pomiędzy grupami.....	50
Rycina 4.3.3. Częstość występowania wszystkich powikłań krwotocznych w podgrupach ACT.....	51
Rycina 4.3.4. Porównanie częstości istotnych powikłań krwotocznych w podgrupach ACT.....	51
Rycina 4.3.5. Porównanie objętości istotnych krwiaków kieszonki oraz objętości jakichkolwiek krwiaków kieszonki (nieistotnych i istotnych łącznie) pomiędzy grupami.....	53
Rycina 4.3.6. Porównanie objętości istotnych krwiaków kieszonki oraz objętości jakichkolwiek krwiaków kieszonki (nieistotnych i istotnych łącznie) pomiędzy podgrupami ACT.....	53
Rycina 4.4.1. Krzywe ROC czułość i specyficzność skal ryzyka krwawienia HAS-BLED, ATRIA, HEMORR ₂ HAGES dla wystąpienia istotnego powikłania krwotocznego.....	59
Rycina 4.5.1. Analiza krzywej ROC skali PACE DRAP w ocenie ryzyka istotnego powikłania krwotocznego.....	61

Rycina 4.5.2. Analiza krzywej ROC skali PACE DRAP w ocenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek krwiaka kieszonki.....	61
Rycina 4.6.1. Częstość powikłań zakrzepowych w grupach.....	63
Rycina 4.6.2. Częstość pozakrwotocznych powikłań okołozabiegowych w grupach.....	64
Rycina 4.7.1. Miesięczna obserwacja kliniczna.....	65
Rycina 4.7.2. Roczna obserwacja kliniczna.....	65
Rycina 4.8.1. Analiza regresji liniowej — czynniki wpływające na objętość jakiegokolwiek krwiaka kieszonki (nieistotnego lub istotnego).....	66
Rycina 4.9.1. Analiza wieloczynnikowa — czynniki ryzyka infekcji układu CIEDs.....	67

SPIS TABEL

Tabela 3.2.1. Skala HAS-BLED oceny ryzyka krwawienia.....	33
Tabela 3.2.2. Skala ATRIA oceny ryzyka krwawienia.....	34
Tabela 3.2.3. Skala HEMORR ₂ HAGES ryzyka krwawienia.....	34
Tabela. 3.2.4. Skala CHA ₂ DS ₂ -VASc ryzyka epizodu zakrzepowo-zatorowego.....	35
Tabela 4.1.1. Charakterystyka kliniczna i demograficzna grupy badanej.....	42
Tabela 4.1.2. Wskazania do leków wpływających na układ hemostazy oraz choroby współistniejące.....	44
Tabela 4.1.3. Charakterystyka wskazań do zabiegu implantacji CIEDs.....	45
Tabela 4.1.4. Charakterystyka zabiegów implantacji CIEDs.....	46
Tabela 4.2.1. Ryzyko powikłań krwotocznych w skali HAS-BLED, ATRIA, HEMORR ₂ HAGES oraz ryzyko epizodu zakrzepowo-zatorowego w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	48
Tabela 4.3.1. Częstość występowania wszystkich powikłań krwotocznych w grupach.....	50
Tabela 4.3.2. Częstość występowania wszystkich powikłań krwotocznych w podgrupach ACT.....	52

Tabela 4.4.1. Prawdopodobieństwo wystąpienia istotnego powikłania krwotocznego, w zależności od wysokiego ryzyka ocenionego w skalach krwawienia HAS-BLED, ATRIA, HEMORR ₂ HAGES.....	54
Tabela 4.4.2. Analiza jednoczynnikowa - czynniki wpływające na wystąpienie jakiegokolwiek krwaka kieszonki (nieistotnego lub istotnego).....	55
Tabela 4.4.3. Analiza wieloczynnikowa - czynniki wpływające na wystąpienie jakiegokolwiek krwaka kieszonki (nieistotnego lub istotnego)	56
Tabela 4.4.4. Analiza jednoczynnikowa — czynniki wpływające na wystąpienie istotnego powikłania krwotocznego.....	57
Tabela 4.4.5. Analiza wieloczynnikowa — czynniki wpływające na wystąpienie istotnego powikłania krwotocznego.....	58
Tabela 4.5.1. Autorska skala ryzyka istotnych powikłań krwotocznych PACE DRAP.....	60
Tabela 4.5.2. Częstości istotnych powikłań krwotocznych oraz wartości predykcyjne ryzyka ich wystąpienia, w zależności od poziomu ryzyka ocenionego w skali PACE DRAP, HAS-BLED, ATRIA, HEMORR ₂ HAGES.....	62

1. WSTĘP

1.1 Kardiologiczne elektroniczne urządzenia wszczepialne

Elektroterapia serca to termin obejmujący łącznie nowoczesną formę leczenia zaburzeń rytmu serca i przewodzenia. Jest jedną z najważniejszych i najprężniej rozwijających się dziedzin współczesnej kardiologii, która istotnie wpływa na przedłużenie długości, jak również jakości życia wielu pacjentów. Na całym świecie każdego roku miliony pacjentów wymagają wszczęcia urządzenia do elektroterapii serca — stymulatora (*ang. pacemaker, PM*) kardiowertera-defibrylatora (*ang. implantable cardioverter-defibrillator, ICD*) bądź urządzenia do terapii resynchronizującej serce (*ang. cardiac resynchronization therapy, CRT*), w tym terapii resynchronizującej z funkcją defibrylacji (*ang. cardiac resynchronization therapy with defibrillator, CRT-D*), zależnie od istniejącej jednostki chorobowej. Co więcej, liczba ta wciąż się powiększa wraz ze wzrostem średniej długości życia i starzeniem się społeczeństw, które implikuje rozpowszechnienie wskazań do zastosowania kardiologicznych elektronicznych urządzeń wszczepialnych (*ang. cardiac implantable electronic devices, CIEDs*). Istotnie wzrasta również liczba powtórnych interwencji, a także zabiegów polegających na rozszerzeniu układu do bardziej zaawansowanego technologicznie.

1.1.1 Stymulator (rozrusznik) serca

Stymulator to urządzenie wszczepiane najczęściej w okolicy podbojczykowej na powięzi mięśnia piersiowego większego, które zostaje połączone z jedną bądź dwiema elektrodami implantowanymi drogą przezżylną, zależnie od jednostki chorobowej stanowiącej wskazanie do zabiegu. Działanie układu polega na odbieraniu bodźców elektrycznych generowanych własną aktywnością układu bodźcotwórczego oraz wysyłaniu pobudzeń generowanych przez PM przy braku własnej aktywności serca, po uprzednio zaprogramowanym czasie. Główne wskazania do stałej stymulacji serca stanowią bradyarytmie, a wśród nich objawowa choroba węzła zatokowego, blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia typu drugiego (*ang. second degree atrioventricular block type II*), blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia (*ang. third degree atrioventricular block*), oraz migotanie przedsionków (*ang. atrial fibrillation, AF*) z blokiem przedsionkowo-komorowym [1]. Według danych Białej Księgi Elektroterapii Europejskiego Stowarzyszenia Rytmu Serca (*ang. European Heart Rhythm Association, EHRA*) z 2017r. w Polsce rocznie

wykonuje się około 30295 zabiegów implantacji PM rocznie w 147 ośrodkach, w tym 21151 zabiegów pierwszorazowych oraz 9144 wymian uprzednio implantowanych układów [2].

1.1.2 Kardiowerter-defibrylator

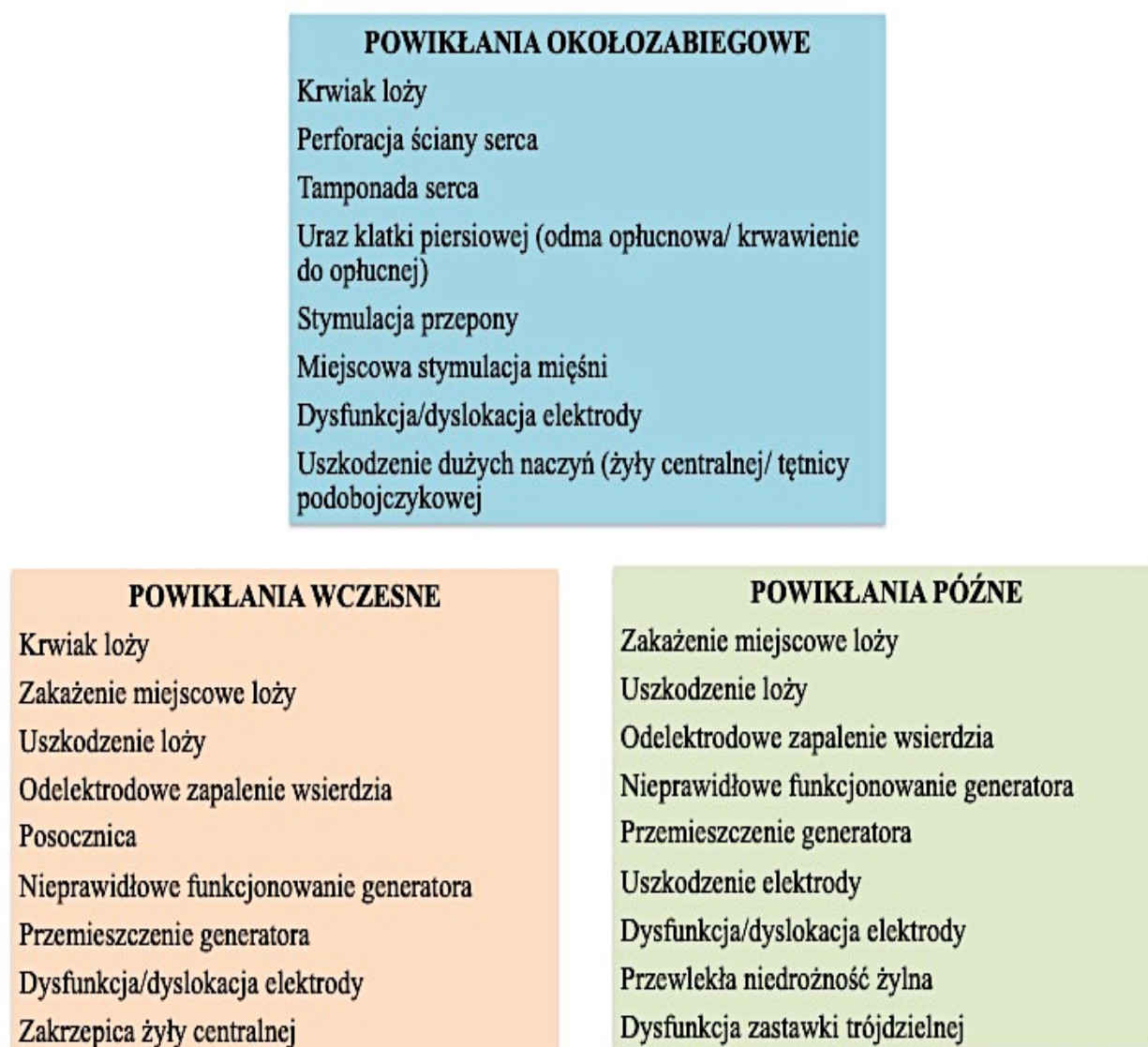
ICD to urządzenie umożliwiające z wysoką czułością oraz swoistością rozpoznanie i przerwanie zagrażającej życiu tachyarytmii komorowej dwoma sposobami: terapią niskobądź wysokoenergetyczną. Terapia niskoenergetyczna (*ang. antytachycardia pacing, ATP*), czyli szybka stymulacja komory dedykowana jest przerywaniu wyłącznie częstoskurczów komorowych. Terapia wysokoenergetyczna, nazywana wyładowaniem kardiowersji/defibrylacji o energii do 40 J wykorzystywana jest do przerywania zarówno częstoskurczów komorowych, jak również migotania komór, z wysoką skutecznością. Każdy ICD posiada jednocześnie funkcję stymulatora serca, chroniąc chorego równocześnie przed epizodami bradyarytmii. Według najnowszych danych w Polsce rocznie wykonuje się około 8467 zabiegów implantacji ICD w 122 ośrodkach, w tym 6366 pierwszorazowych implantacji oraz 2101 wymian generatorów [2].

1.1.3 Terapia resynchronizująca serce

CRT posiada funkcję specjalistycznego stymulatora obu komór serca przeznaczonego dla pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory i asynchronicznym skurczem obu komór. Natomiast, CRT-D łączy funkcje CRT i ICD. W odróżnieniu od ICD i klasycznego rozrusznika serca, CRT-D ma trzy elektrody. Dwie z nich służą do stymulacji odpowiednio prawej i lewej komory, jedna do stymulacji przedsionków serca. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*ang. European Society of Cardiology, ESC*) implantację CRT należy rozważyć u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (*ang. chronic heart failure, CHF*) optymalnie leczonych farmakologicznie, z objawami skalsyfikowanymi w II–IV klasie według klasyfikacji Nowojorskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego (*ang. New York Heart Association, NYHA*), z frakcją wyrzutową lewej komory (*ang. left ventricle ejection fraction, LVEF*) $\leq 35\%$ oraz czasem trwania natywnego zespołu QRS co najmniej 130 ms [3]. W Polsce rocznie wykonuje się około 4164 zabiegów implantacji CRT, w tym 3473 urządzeń CRT-D [2].

1.2 Powikłania elektroterapii

Aktualnie nie istnieje jedna obowiązująca klasyfikacja powikłań elektroterapii. Powikłania związane z implantacją CIEDs można podzielić ze względu na czas ich wystąpienia na: powikłania okołozabiegowe, wczesne i późne. Powikłania okołozabiegowe rozwijają się w trakcie zabiegu bądź do 24 godzin po procedurze. Za powikłania wczesne uznaje się powikłania występujące od 24 godzin do 1 miesiąca po zabiegu. Jako późne powikłania wymieniane są powikłania występujące powyżej miesiąca od zabiegu wszczepienia układu. Kolejny podział dotyczy charakteru powikłań na elektryczne oraz nieelektryczne [4].



Rycina 1.2.1. Podział powikłań elektroterapii.

Za najczęściej występujące uznawane są powikłania związane z funkcją implantowanych elektrod, a wśród nich przemieszczenia, uszkodzenia i złamania przewodników lub izolacji. Wśród powikłań nieelektrycznych wymienić należy: krwiaka kieszonki urządzenia, odmę opłucnową, tamponadę serca, stymulację przepony lub miejscową stymulację mięśni, zakażenie miejscowe oraz infekcyjne zapalenie wsierdza związane z urządzeniami wszczepialnymi (*ang. cardiac device related infective endocarditis*, CDRIE), jak również niedrożność żylną. Szczegółowy podział powikłań przedstawiono na rycinie 1.2.1. Niektóre powikłania, takie jak tamponada serca, poważne krwawienie w okolicy kieszonki wymagają pilnej interwencji chirurgicznej, co znamienne wpływa na ryzyko zdrowotne dla pacjenta [5, 6].

1.2.1 Krwiak kieszonki

Okołozabiegowe i wczesne powikłania stanowią najczęstszy problem kliniczny. Wśród tej grupy powikłań istotne znaczenie mają powikłania krwotoczne — krwawienia oraz krwiaki kieszonki urządzenia [5]. Krwiak kieszonki to łatwo widoczny oraz wyczuwalny palpacyjnie wysięk w okolicy łoży generatora przekraczający jej granice. W dostępnej literaturze występują znaczne rozbieżności w definicji i częstości występowania klinicznie istotnych krwiaków kieszonki. Istotny krwiak kieszonki przez wielu autorów jest definiowany jako krwiak wymagający przedłużenia hospitalizacji, a jego raportowana częstość występowania wynosi od 0.7% do 9.0% wszystkich procedur elektroterapii [7, 8]. Wystąpienie istotnego krwiaka kieszonki poza przedłużoną hospitalizacją, wiąże się z pogorszeniem jakości życia pacjentów, ze wzrostem chorobowości, śmiertelności oraz koniecznością poniesienia znacznych nakładów finansowych przez placówkę medyczną [5, 6]. Krwiak kieszonki jest również coraz częściej postrzegany jako niezależny czynnik powikłań infekcyjnych [9].

Klasycznie, śródoperacyjne krwawienie jest zahamowywane poprzez ucisk, podwiązanie krwawiącego naczynia oraz elektrokoagulację. Natomiast, w leczeniu krwiaków kieszonki stosuje się przedłużoną kompresję oraz unieruchomienie stawu barkowego po stronie implantowanego układu. Jednakże, ze względu na szczególną lokalizację łoży urządzenia w okolicy podobojczykowej oraz brak możliwości odpowiednio długiej kompresji techniki te mogą nie być wystarczająco skuteczne. Szacuje się, że około 0.3–2.0% krwiaków kieszonki wymaga ewakuacji. Niemniej jednak, konieczność ewakuacji krwiaka uznawana jest za istotny czynnik ryzyka infekcji okolicy układu [10].

Uważa się, że ryzyko istotnego okołozabiegowego krwawienia oraz krwiaka kieszonki jest zwiększone u pacjentów przyjmujących leki wpływające na układ hemostazy, w tym leczenie przeciw płytkowe (*ang. antiplatelet therapy, APT*) i leczenie przeciwkrzepliwe (*ang. anticoagulation therapy, ACT*) [11]. Wystąpienie istotnych powikłań krwotocznych u tych chorych wpływa na przedłużenie okresu bez adekwatnej terapii przeciw płytkowej lub przeciwkrzepliwej, a przez to znacząco zwiększa ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych [12]. Co więcej sama procedura wszczepienia CIEDs może zwiększać ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych, w wyniku uszkodzenia śródbłonna naczyń i aktywacji neurohormonalnej. Z tego względu w przygotowaniu pacjentów do implantacji urządzeń do elektroterapii serca istotne znaczenie ma optymalizacja terapii przeciw płytkowej i/lub przeciwkrzepliwej.

1.3 Leki przeciwkrzepliwe i przeciw płytkowe

1.3.1 Doustne leki przeciwkrzepliwe (*ang. oral anticoagulation, OAC*)

Leki z grupy antagonistów witaminy K (*ang. vitamin K antagonists, VKA*) wprowadzono do terapii ponad 70 lat temu. Szacuje się, że VKA są stosowane przez 0.8–2.0% populacji naszego globu [13]. Działanie antykoagulacyjne VKA związane jest z hamowaniem γ -karboksylacji czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K: II, VII, IX i X. Doustne VKA działają poprzez inhibicję enzymu reduktazy epoksydu witaminy K katalizującej przemianę nadtlenku witaminy K do hydrochinonu. Przedstawiciele VKA — acenokumarol, warfaryna i fenprokumon (nie dostępny w Polsce) należą do pochodnych dihydroksykumaryny charakteryzujących się wysoką biodostępnością. Leki te szybko wchłaniają się z przewodu pokarmowego i osiągają maksymalne stężenie we krwi po około 90 minutach po podaniu doustnym. Preparaty VKA różnią się okresem półtrwania, dla acenokumarolu wynosi on 6–8 godzin, a dla warfaryny około 36–42 godzin.

Głównym wskazaniem do stosowania VKA jest profilaktyka i leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych, zarówno w obrębie układu żylnego, jak i tętniczego: profilaktyka udaru mózgu u pacjentów z AF, profilaktyka zakrzepicy u pacjentów z protezami mechanicznymi zastawek serca, protezami naczyniowymi, leczenie i prewencja epizodów zakrzepicy żył głębokich (*ang. deep vein thrombosis, DVT*) i zatorowości płucnej

(ang. *pulmonary embolism*, PE). Leki z grupy VKA stosuje się doustnie raz na dobę, a terapia wymaga monitorowania za pomocą międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalized ratio*, INR). Zakres terapeutyczny u większości pacjentów mieści się w przedziale 2.0–3.0 (2.5–3.5 dla pacjentów z protezą mechaniczną w pozycji mitralnej i nawrotową zatorowością tętnic obwodowych). Pełne działanie acenokumarolu ujawnia się po około 3 dniach od włączenia, a warfaryny po 5–7 dniach stosowania. Najgroźniejszymi powikłaniami terapii VKA są krwawienia, a wśród nich udar krwotoczny mózgu z rocznym ryzykiem rzędu 0.3–0.6% (powyżej 1.0% u pacjentów po 85 roku życia) [14].

Długi czas trwały poszukiwania leku przeciwkrzepliwego przyjmowanego doustnie w ustalonej dawce, nie wymagającego monitorowania wskaźnika INR dla określenia efektu terapeutycznego. Wprowadzenie doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K bez wątplenia stało się przełomem w tym kontekście. Początkowo, tę grupę leków nazywano mianem nowych doustnych antykoagulantów (ang. *new oral anticoagulants*, NOAC) bądź antykoagulantami nie będącymi antagonistami witaminy K (ang. *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*, NOAC), jednakże z biegiem czasu w piśmiennictwie dominujące znaczenie zdobyła terminologia związana z odrębnym — bezpośrednim mechanizmem działa omawianej klasy leków. Obecnie wskazana jest unifikacja nazewnictwa, z określeniem przedstawicieli tej grupy leków przeciwzakrzepowych mianem bezpośrednich doustnych antykoagulantów (ang. *direct oral anticoagulants*, DOAC). W zależności od punktu uchwytu DOAC należą do dwóch głównych grup: bezpośrednich inhibitorów trombiny (IIa) — dabigatran, oraz inhibitorów aktywnego czynnika X (Xa) — rywaroksaban, apiksaban, edoksaban (nieдоступny w Polsce).

Pierwszym zarejestrowanym do powszechnego użytku lekiem z grupy DOAC jest dabigatran – kompetycyjny, odwracalny bezpośredni inhibitor trombiny. Dabigatran poprzez zahamowanie czynnika IIa blokuje przemianę fibrynogenu w fibrynę, jak również hamuje wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i aktywację płytek indukowaną fibryną. Standardowa dawka dabigatranu wynosi 150 mg dwa razy dziennie, w indywidualnych przypadkach, w obecności dwóch lub więcej czynników zwiększających ryzyko krwawienia dawkę należy zredukować do 110 mg dwa razy dziennie. Wśród stanów skłaniających do redukcji dawki należy wymienić przyjmowanie niektórych leków metabolizowanych przez cytochrom P450, wiek powyżej 75 roku życia (powyżej 80 roku życia dabigatran jest przeciwwskazany), waga poniżej 60 kilogramów, poziom przesączania kłębuszkowego

(ang. *glomerular filtration rate*, GFR) poniżej 50 ml/min (u pacjentów z GFR poniżej 30 ml/min stosowanie dabigatranu jest przeciwwskazane). Najbardziej niebezpiecznym działaniem niepożądanym stosowania dabigatranu są krwawienia: najczęstsze z nosa i przewodu pokarmowego oraz rzadziej z dróg moczowo-płciowych, czy do ośrodkowego układu nerwowego [15, 16].

Kolejnym lekiem z grupy DOAC jest rywaroksaban, który wiąże w sposób bezpośredni zarówno wolną postać czynnika Xa, jak i związaną z kompleksem protrombiny, blokując tym samym wewnątrzpochodną i zewnątrzpochodną kaskadę krzepnięcia. Standardowa dawka leku wynosi 20 mg jeden raz dziennie, w przypadku pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (ang. *chronic kidney disease*, CKD) z GFR w zakresie 15–49 ml/min dawkę należy zmniejszyć do 15 mg dziennie. Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem rywaroksabanu są krwawienia wewnętrzne: z dziąseł, z nosa, układu moczowo-płciowego i przewodu pokarmowego [17].

Apiksaban, podobnie jak rywaroksaban jest selektywnym inhibitorem wolnego, jaki i związanego z protrombinazą czynnika Xa. Standardowa dawka apiksabanu wynosi 5 mg dwa razy dziennie, w indywidualnych przypadkach w obecności dwóch lub więcej czynników zwiększających ryzyko krwawienia dawkę należy zredukować do 2,5 mg dwa razy dziennie. Wśród stanów skłaniających do redukcji dawki należy wymienić przyjmowanie leków metabolizowanych przez cytochrom P450, wiek powyżej 75 roku życia, waga poniżej 60 kg, GFR poniżej 30 ml/min (u pacjentów z GFR poniżej 15 ml/min stosowanie apiksabanu jest przeciwwskazane). Podobnie, jak w przypadku innych DOAC krwawienia są najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi. Często obserwuje się krwiaki w miejscu urazu, krwawienie z pochwy oraz cewki moczowej, rzadziej natomiast krwawienia z górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, krwawienia z nosa. Szacuje się, że u 1 na 10000 pacjentów dojdzie do krwawienia zagrażającego życiu [18].

1.3.2 Leki przeciwplatekcyjne

Rola płytek krwi w powstawaniu zakrzepicy w układzie sercowo-naczyniowym jest dobrze zdefiniowana. Trzy zjawiska: adhezja, aktywacja i agregacja płytek krwi, do aktywacji których dochodzi w wyniku uszkodzenia blaszki miażdżycowej sprzyjają powstawaniu zakrzepu. Wewnątrznaczyniowy zakrzep to wspólna cecha ostrego zespołu wieńcowego, udaru niedokrwiennego mózgu i ostrego niedokrwienia kończyn. Leczenie przeciwplatekcyjne odgrywa

istotne znaczenie w zapobieganiu i leczeniu incydentów sercowo-naczyniowych. Do leków przeciwplatek zalicza się preparaty hamujące aktywację płytek krwi: zależną od tromboksanu — kwas acetylosalicylowy (ang. *acetylsalicylic acid*, ASA), aktywację zależną od difosforanu adenozyiny (ang. *adenosine diphosphate*, ADP) — tiklopidyna (obecnie niestosowana), klopidoogrel, prasugrel, tikagrelor oraz leki hamujące agregację płytek krwi — dożylnie inhibitory receptora płytkowego IIb/IIIa.

Główny mechanizm działania ASA polega na hamowaniu biosyntezy prostanoidów: tromboksanu A₂, prostacykliny i innych prostaglandyn poprzez blokowanie szlaku kwasu arachidonowego, jak również inhibicji zależnego od tromboksanu skurczu naczyń i agregacji płytek. ASA nieodwracalnie blokuje aktywność cyklooksygenazy 1, w wyniku czego dochodzi do hamowania wytwarzania prostaglandyn i tromboksanu. Standardowa dawka ASA wynosi 75–150 mg. ASA szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, a już po upływie godziny od spożycia można wykryć zahamowanie czynności płytek krwi. Okres półtrwania ASA w osoczu wynosi około 15–20 minut, jednakże brak jądra komórkowego powoduje, że płytki krwi nie są w stanie wytworzyć nowej izoformy cyklooksygenazy, a tym samym czas działania leku równa się okresowi życia płytek krwi, czyli około 10 dniom. Co więcej, ASA ma zdolność blokowania aktywności enzymu w megakariocytach, przed uwolnieniem młodych płytek krwi do krążenia. Szacuje się, że około 10% puli krążących płytek krwi jest uzupełniane każdego dnia, wobec czego pojedyncza dawka aspiryny każdego dnia powoduje całkowite zahamowanie wytwarzania tromboksanu A₂. Dopiero 5–6 dniowy okres zaprzestania stosowania ASA powoduje przywrócenie prawidłowej funkcji w około 50% płytek krwi [19].

Pochodne tienopirydyny — klopidoogrel i prasugrel, w sposób nieodwracalny wpływają na strukturę powierzchniowego receptora płytkowego dla ADP — P₂Y₁₂. W dalszej kolejności dochodzi do istotnego spadku liczby receptorów dla fibrynogenu na powierzchni płytki i zmniejszenia zdolności płytek do wiązania się między sobą za pośrednictwem mostków fibrynowych. Tienopirydyny hamują również agregację płytek aktywowaną przez innych agonistów [19].

Klopidoogrel szybko się wchłania z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym, a jego efekt antyagregacyjny pojawia się po około dwóch godzinach. Standardowa dawka leku wynosi 75 mg. Maksymalny efekt, czyli zahamowanie około 40–60% płytek występuje po około 6 godzinach od przyjęcia dawki. Podobnie jak w przypadku ASA, przyjmuje się, że ustanie działania klopidoogrelu następuje 5–7 dni od zaprzestania przyjmowania. Genetyczne

i środowiskowe zmienności aktywności izoenzymów cytochromu P450, szczególnie CYP2C19 warunkują występowanie oporności płytek na działanie kłopidogrelu.

Prasugrel jest pochodną tienopirydynową nowej generacji. Podobnie, jak kłopidogrel jest prolekiem wymagającym konwersji do formy aktywnej z udziałem izoenzymów cytochromu P450. Konwersja prasugrelu ma charakter jednoetapowy, w związku z czym aktywny metabolit prasugrelu pojawia się w krążeniu szybciej (w ciągu 15 minut od przyjęcia leku) i w wyższych stężeniach, w porównaniu do kłopidogrelu. Zmniejszenie udziału izoform enzymu CYP2C19 w metabolizmie prasugrelu warunkuje mniejszą częstość oporności, w porównaniu z kłopidogrelem [20].

Nową grupę leków stanowią pochodne cyklopentylo-triazolopirymidyn. Do tej grupy leków zalicza się tikagrelor oraz kangrelor i elinogrel. W odróżnieniu od pochodnych tienopirydyny są one bezpośrednimi oraz odwracalnymi antagonistami receptora P₂Y₁₂, co powoduje zahamowanie agregacji płytek krwi w krótkim czasie. Odwracalność wiązania z płytkami warunkuje, że po zaprzestaniu przyjmowania leku jego działanie dość szybko ustaje i powraca prawidłowa funkcja płytek krwi. W antagonizmie do kłopidogrelu, tikagrelor nie jest metabolizowany przez cytochrom P450, wobec czego zmienności osobnicze i środowiskowe nie wpływają na efekt przeciwpłytkowy tikagreloru. Wyniki badań wykazały, że u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym tikagrelor jest skuteczniejszy od kłopidogrelu w zapobieganiu zgonom, zawałom serca i zakrzepicy w stencie bez istotnego zwiększenia powikłań krwotocznych [21].

Szacuje się, że ponad jedna czwarta spośród pacjentów przyjmujących leki wpływające na układ hemostazy będzie wymagała czasowego zaprzestania planowej interwencji w ciągu najbliższych dwóch lat [22] .

1.4 Strategie okołozabiegowej terapii lekami wpływającymi na układ hemostazy

Wraz ze wzrostem pierwszorazowych zabiegów wszczepienia CIEDs, częstszymi implantacjami układów u osób młodych oraz skuteczniejszym leczeniem chorób stanowiących wskazania do wszczepienia układów do elektroterapii serca (w tym niewydolności serca) każdego roku przybywa pacjentów z tymi urządzeniami.

Z drugiej strony szacuje się, że ponad 40.0% spośród pacjentów poddawanych zabiegom elektroterapii serca, ze względu na choroby współistniejące, wymaga długoterminowego stosowania środków wpływających na układ hemostazy: leków przeciwplatek w monoterapii lub terapii podwójnej, leków przeciwkrzepliwych, a coraz częściej połączenia leków przeciwplatek i przeciwkrzepliwych w terapii potrójnej [23].

Optymalizacja terapii przeciwzakrzepowej u chorych kierowanych do implantacji CIEDs stanowi istotny problem kliniczny. Biorąc pod uwagę globalną liczbę zabiegów elektroterapii strategia właściwej okołozabiegowej antykoagulacji nabiera tym większego znaczenia. Kontynuacja terapii lekami wpływającymi na układ hemostazy w okresie okołozabiegowym niesie ze sobą niebezpieczeństwo powikłań krwotocznych. Natomiast, przerwanie stosowania tej klasy leków ze względu na planowaną procedurę inwazyjną, wiąże się ze wzrostem ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych. Co więcej, mikrourazy i niewielkie uszkodzenia ściany naczyń żylnych w czasie zabiegu wszczepienia układu mogą zwiększać ryzyko epizodu zakrzepowo-zatorowego. Ponadto, znacząco wzrasta liczba zabiegów powtórnych oraz naprawczych, które obarczone są większym ryzykiem powikłań [24].

W dostępnym piśmiennictwie istnieją rozbieżności odnośnie ryzyka krwawienia w czasie implantacji CIEDs. Zgodnie z tzw. „Praktycznymi Wytycznymi” EHRA implantacja PM/ICD jest zabiegiem obciążonym niskim ryzykiem krwawienia, o ile nie występują trudne warunki anatomiczne takie jak wrodzona wada serca [25, 26]. Natomiast, stanowisko Amerykańskiego Kolegium Chirurgów Klatki Piersiowej (*ang. American College of Chest Physicians, ACCP*) jest zgoła odmienne. Według ACCP zabieg wszczepienia PM lub ICD jest związany z wysokim ryzykiem krwawienia, jeśli w okresie okołozabiegowym stosowane jest ACT lub APT [27]. Takie podejście wydaje się słuszne, ze względu na często obserwowane w tej grupie pacjentów, zwiększone ryzyko krwawienia z powodu uszkodzenia naczyń warstwy międzypowięziowej w trakcie preparowania tkanek pod kieszonkę urządzenia, brak możliwości założenia szwu na przeciwległe warstwy tkanki, czy niemożność koagulacji naczyń wewnątrz kieszonki urządzenia [28].

1.4.1 Postępowanie w przypadku leczenia antagonistami witaminy K

Model terapii przeciwkrzepliwiej w okresie okołozabiegowym implantacji CIEDs uległ w ostatnim pięcioleciu istotnemu przeobrażeniu. Obowiązujące do 2015r. wytyczne EHRA zalecały przerwę w podawaniu doustnych antykoagulantów i włączenie terapii pomostowej

(ang. *bridging therapy*, BD) heparyną niefrakcjonowaną stosowaną dożylnie lub heparyną drobnocząsteczkową (ang. *low molecular weight heparin*, LMWH) podawaną podskórnie w okresie okołozabiegowym u pacjentów z umiarkowanym i wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych ($\geq 5\%$ rocznie) [12]. Jednakże, zarówno skuteczność, jak również bezpieczeństwo tego postępowania były szeroko dyskutowane i kwestionowane.

Wyniki kolejnych badań klinicznych donosiły, że BD znacząco zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych, szczególnie wystąpienia krwaka kieszonki [29]. Ponadto, coraz więcej danych z badań klinicznych przemawiało za brakiem efektu heparyny stosowanej jako pomost w redukcji zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, niezależnie od stanu klinicznego pacjenta, czasu trwania zabiegu czy rodzaju implantowanego urządzenia [30].

Przełomowym momentem w zmianie podejścia do okołozabiegowej antykoagulacji stała się publikacja w 2013r. wyników dużego randomizowanego badania klinicznego BRUISE CONTROL, w którym oceniano bezpieczeństwo nieprzerwanej okołozabiegowej terapii VKA, w porównaniu z okołozabiegowym pomostowaniem heparyną u pacjentów z szacowanym rocznym ryzykiem epizodu zakrzepowo-zatorowego co najmniej 5% [31]. Birnie i wsp. udowodnili, że nieprzerwane leczenie warfaryną jest związane z istotnie niższym ryzykiem istotnego krwaka kieszonki, w porównaniu ze stosowaniem pomostowania LMWH, odpowiednio 3.5% (12 z 342 chorych) versus 16.0% (54 z 338), przy porównywalnie niskim ryzyku epizodów zakrzepowo-zatorowych w obu grupach chorych [31].

Na kanwie wyników badania BRUISE CONTROL, EHRA w 2015r. zmieniła stanowisko odnośnie okołozabiegowego przygotowania u pacjentów z pośrednim do wysokiego ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych przewlekle stosujących ACT. Zgodnie z nowym stanowiskiem u pacjentów z pośrednim i wysokim ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych w okresie okołozabiegowym implantacji CIEDs leczenie antykoagulacyjne VKA należy kontynuować z utrzymywaniem wskaźnika INR $\leq 3,0$, a $\leq 3,5$ u chorych po implantacji protezy zastawkowej. Podkreślić należy jednak, że ta rekomendacja nie dotyczy zabiegów implantacji urządzeń pod mięsień piersiowy większy oraz ekstrakcji elektrod. Natomiast, u pacjentów z ryzykiem zakrzepowo-zatorowym ocenionym jako niskie, w okresie okołozabiegowym należy odstawić VKA na okres 3–4 dni bez wdrażania BD [32].

1.4.2 Postępowanie w przypadku leczenia bezpośrednimi doustnymi antykoagulantami

W ostatnich latach wraz z coraz powszechniejszym użyciem DOAC, znacząco rośnie również liczba pacjentów poddawanych zabiegom implantacji urządzeń do elektroterapii serca, którzy przewlekłe stosują leki z tej grupy. Jednakże, właściwe przygotowanie do zabiegu wymaga od klinicystów szczególnej uwagi, ze względu na profil farmakokinetyczny DOAC. Przedstawiciele DOAC charakteryzuje szybki początek działania, ze szczytem działania pomiędzy 1–3 godzin od przyjęcia oraz relatywnie krótki okres półtrwania 9–17 godzin. Jako ogólne zalecenie można przyjąć odstawienie DOAC na 2–3 okresy półtrwania.

Zgodnie z aktualnym stanowiskiem EHRA, w przygotowaniu do zabiegu wszczepienia CIEDs u pacjentów z prawidłową czynnością nerek zaleca się przyjęcie ostatniej dawki DOAC 24 godziny przed procedurą. W przypadku pacjentów otrzymujących dabigatran, u których GFR jest mniejszy niż 80 ml/min należy rozważyć wcześniejsze przerwanie leczenia. W przypadku pacjentów przyjmujących inhibitor aktywnego czynnika X, u których GFR wynosi pomiędzy 15–29 ml/min, ostatnią dawkę DOAC należy podać co najmniej 36 godzin przed zabiegiem. U pacjentów stosujących jednocześnie amiodaron lub werapamil może być wskazane wydłużenie przerwy o dodatkowe 24 godziny, szczególnie jeśli ryzyko epizodu zakrzepowo-zatorowego zostało ocenione jako niewysokie ($CHA_2DS_2-VASc \leq 3$ punkty). Powrót do DOAC zaleca się 24 godziny po procedurze [32].

Pomimo, że EHRA w tzw. „Praktycznym Przewodniku” wskazuje na wstrzymanie przyjmowania DOAC przed implantacją urządzeń do elektroterapii serca na okres zależny od preparatu oraz funkcji wydalniczej nerek, najnowsze badania naukowe dowodzą, że profil bezpieczeństwa DOAC i VKA jest podobny [33]. Niewątpliwie, jednym z bardziej istotnych badań klinicznych podejmujących tematykę bezpieczeństwa DOAC w okresie okołozabiegowym implantacji CIEDs jest badanie BRUISE CONTROL-2 porównujące nieprzerwane stosowanie dabigatranu, rywaroksabanu lub apixabanu ze strategią czasowego zaprzestania stosowania tych leków, u pacjentów z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych, ocenionym jako co najmniej 2 punkty w skali CHA_2DS_2-VASc lub planowym testowaniem progu kardiowersji/defibrylacji w czasie zabiegu. Autorzy podają podobny, niski odsetek krwiałków kieszonki wynoszący, odpowiednio 2.1% w obu grupach [34].

1.4.3 Postępowanie w przypadku leczenia lekami przeciwplatetkowymi

Podobnie jak ACT, również APT, a szczególnie podwójne leczenie przeciwplatetkowe (*ang. dual antiplatelet therapy, DAPT*) stanowi istotny problem kliniczny w czasie przygotowywania pacjentów do zabiegu wszczepienia urządzeń kontrolujących rytm serca. Przeprowadzone dotychczas badania obserwacyjne wskazują, że DAPT istotnie zwiększa ryzyko krwawienia w porównaniu do pojedynczej terapii przeciwplatetkowej (*ang. single antiplatelet therapy, SAPT*).

Zgodnie ze stanowiskiem EHRA wskazane jest odroczenie zabiegu implantacji CIEDs do czasu, kiedy stosowanie DAPT nie jest konieczne. Natomiast, jeśli opóźnienie zabiegu jest niemożliwe, zaleca się zaprzestanie stosowania kłopidogrelu na 5 dni przed procedurą i ponowne włączenie w możliwie najszybszym czasie. Wyjątkowo, zabieg wszczepienia CIEDs w trakcie terapii DAPT należy przeprowadzić, jeśli pacjent przebył angioplastykę z implantacją stentu metalowego (*ang. bare metal stent, BMS*) w ciągu ostatnich 30 dni poprzedzających procedurę lub angioplastykę z implantacją stentu uwalniającego lek antyproliferacyjny (*ang. drug eluting stent, DES*) w ciągu ostatnich 3 miesięcy [32].

Niestety, zalecenia nie odnoszą się do coraz szerzej stosowanych nowych inhibitorów receptora P2Y12 — prasugrelu i tikagreloru, ze względu na brak danych literaturowych odnośnie bezpieczeństwa i ryzyka krwawienia u pacjentów stosujących te leki i poddawanych procedurze CIEDs.

Ponadto, szacuje się, że około jedna trzecia pacjentów na lekach przeciwkrzepliwych wymaga lub będzie wymagała w przyszłości przezskórnej interwencji wieńcowej (*ang. percutaneous coronary intervention, PCI*) z implantacją stentu DES [35]. Po procedurze implantacji stentu DES, chorzy z tej grupy czasowo powinni stosować tzw. potrójną terapię przeciwzakrzepową (*ang. triple antithrombotic therapy, TAT*) — dwóch leków przeciwplatetkowych - ASA i kłopidogrelu i jednego przeciwkrzepliwego DOAC/VKA bądź tzw. podwójną terapię przeciwzakrzepową — jednego leku przeciwplatetkowego kłopidogrelu lub aspiryny w połączeniu z DOAC/VKA na okres zależny od istniejącego ryzyka krwawienia u pacjenta oraz trybu PCI. Takowe połączenie leków wynika z faktu, że rolą DAPT jest zapobieganie zakrzepicy w implantowanych stentach i prewencja przyszłych incydentów wieńcowych, natomiast kluczową rolą leku przeciwkrzepliwego jest zapobieganie żylnym epizodom zakrzepowo-zatorowym i udarowi mózgu.

Powszechnie uważa się, że u chorych przyjmujących leki wpływające na układ hemostazy poważne powikłania krwotoczne występują znacznie częściej niż w populacji osób nie stosujących takiego leczenia. Jednakże, najnowsze dane literaturowe wskazują, że częstość występowania krwiaków i krwawień jest na podobnym poziomie, niezależnie od stosowanej ACT, czy APT, jeśli postępowanie okołozabiegowe zostanie poprowadzone we właściwy sposób [31]. Zdefiniowanie optymalnego postępowania w przygotowaniu do zabiegów elektroterapii stanowi wciąż temat dyskusji dla badaczy i ekspertów, nie przedstawiając jednoznacznych konkluzji. W związku z istniejącymi w piśmiennictwie rozbieżnościami odnośnie prowadzenia pacjentów stosujących leki wpływające na układ hemostazy w okresie okołozabiegowym przyjęto następujące cele pracy.

2. CELE PRACY

1. Porównanie częstości istotnych powikłań krwotocznych u pacjentów stosujących leczenie przeciw płytkowe, leczenie przeciwkrzepliwe lub leczenie przeciw płytkowe i przeciwkrzepliwe łącznie w terapii potrójnej przeciwzakrzepowej poddanych implantacji urządzeń do elektroterapii serca.
2. Analiza przydatności skal ryzyka krwawienia HAS-BLED, ATRIA i HEMORR₂HAGES do oceny ryzyka istotnych powikłań krwotocznych.
3. Identyfikacja czynników ryzyka powikłań krwotocznych.
4. Zaproponowanie własnej skali ryzyka istotnych powikłań krwotocznych.
5. Ocena korelacji między istotnymi powikłaniami krwotocznymi, a ryzykiem późnych powikłań infekcyjnych po zabiegach implantacji urządzeń do elektroterapii serca.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1 Charakterystyka badanej populacji

Badanie przeprowadzono jako prospektywne badanie obserwacyjne. Grupę badaną stanowiło 1100 pacjentów w wieku 18–97 lat poddanych procedurom z zakresu elektroterapii w I Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2015–2018.

Badanie prowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską. Protokół badania uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu — uchwała nr 613/15.

3.1.1 Kryteria włączenia i wyłączenia

Kryteria włączenia:

1. Pierwotny zabieg implantacji, wymiany lub rozbudowy CIEDs (PM, ICD, CRT);
2. Wiek powyżej 18 roku życia;
3. Pisemna zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia:

1. Skaza krwotoczna w wywiadzie;
2. Aktywne zakażenie łoża urzędnienia;
3. Zabieg usunięcia elektrody lub elektrod, lub całego układu CIEDs;
4. Cięża;
5. Brak współpracy z chorym.

Przed planowaną procedurą każdorazowo oceniono ryzyko zakrzepowo-zatorowe zgodnie z rekomendacjami ESC i ACCP [25, 27]. Pacjenci stosujący APT kontynuowali stosowaną terapię w okresie okołozabiegowym, w tym również DAPT. U pacjentów otrzymujących leczenie OAC, terapia była kontynuowana lub przerwana zgodnie z obowiązującymi w danym okresie rekomendacjami EHRA. Wśród pacjentów z niskim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym odstawiano VKA w okresie okołoproceduralnym. W początkowej fazie badania u pacjentów z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych stosowano pomostowanie za pomocą terapeutycznych

dawek LMWH zgodnie z obowiązującymi ówczesnie rekomendacjami EHRA z 2010r., jednakże po publikacji nowych zaleceń w 2015 r. zmieniono postępowanie wśród tej grupy chorych, zaprzestając stosowania BD na rzecz nieprzerywanej terapii VKA i utrzymywaniem terapeutycznych wskaźników INR [12, 32]. U pacjentów przyjmujących leki z grupy DOAC, leczenie odstawiono na czas zależny od funkcji wydalniczej nerek. Jeśli szacowany metodą Cockrofta-Gaulta GFR wynosił powyżej 60 ml/min DOAC odstawiano na 24 godziny przed zabiegiem. Jeśli GFR mieścił się pomiędzy 15–29 ml/min, DOAC odstawiano na co najmniej 36 godzin przed zabiegiem implantacji. Jeśli nie wystąpiło powikłanie krwotoczne DOAC ponownie włączano 24-48 godzin po procedurze. Chorzy, którzy nie stosowali żadnych leków wpływających na układ hemostazy zostali włączeni do badania jako grupa kontrolna dobrana pod względem płci, wieku.

3.1.2 Grupy pacjentów

Badaną populację pacjentów podzielono w zależności od stosowanej terapii wpływającej na układ hemostazy w okresie okołozabiegowym:

1) Pacjenci stosujący APT (SAPT lub DAPT) (n = 366, 33.3%):

a) Pojedynczy lek przeciwplatekowany kontynuowany okołozabiegowo (SAPT, n = 266, 24.2%)

- Kwas acetylosalicylowy (ASA; dawka: 75–150 mg na dobę)
- Kłopidogrel (dawka: 75 mg na dobę)
- Tikagrelor (dawka: 180 mg na dobę)
- Prasugrel (dawka: 10 mg na dobę)

b) Podwójna terapia przeciwplatekowa kontynuowana okołozabiegowo (DAPT, n = 100, 9.1%)

- ASA w dawce 75–150 mg na dobę w połączeniu z kłopidogrelem w dawce 75mg na dobę lub tikagrelorem w dawce 180 mg na dobę lub prasugrelem w dawce 10 mg na dobę)

2) Pacjenci stosujący ACT (VKA lub DOAC, lub BD) (n = 384, 34.9%)

a) VKA stosowany przewlekłe (n = 212, 19.3%)

- Warfaryna w dawce zależnej od INR
- Acenokumarol w dawce zależnej od INR

I) VKA kontynuowany w okresie okołozabiegowym z INR w dniu zabiegu ≥ 2.0 (VKA I, n = 100, 9.1%)

II) VKA przerwany w okresie okołozabiegowym z INR w dniu zabiegu ≤ 2.0 (VKA II, n = 112, 10.2%)

b) VKA przerwany w okresie okołozabiegowym, z zastosowaniem terapii pomostowej LMWH (BD, n = 36, 3.3%)

- Enoksaparyna w dawce 1 mg/kg masy ciała 2 razy dziennie — ostatnia dawka 24 godziny przed zabiegiem

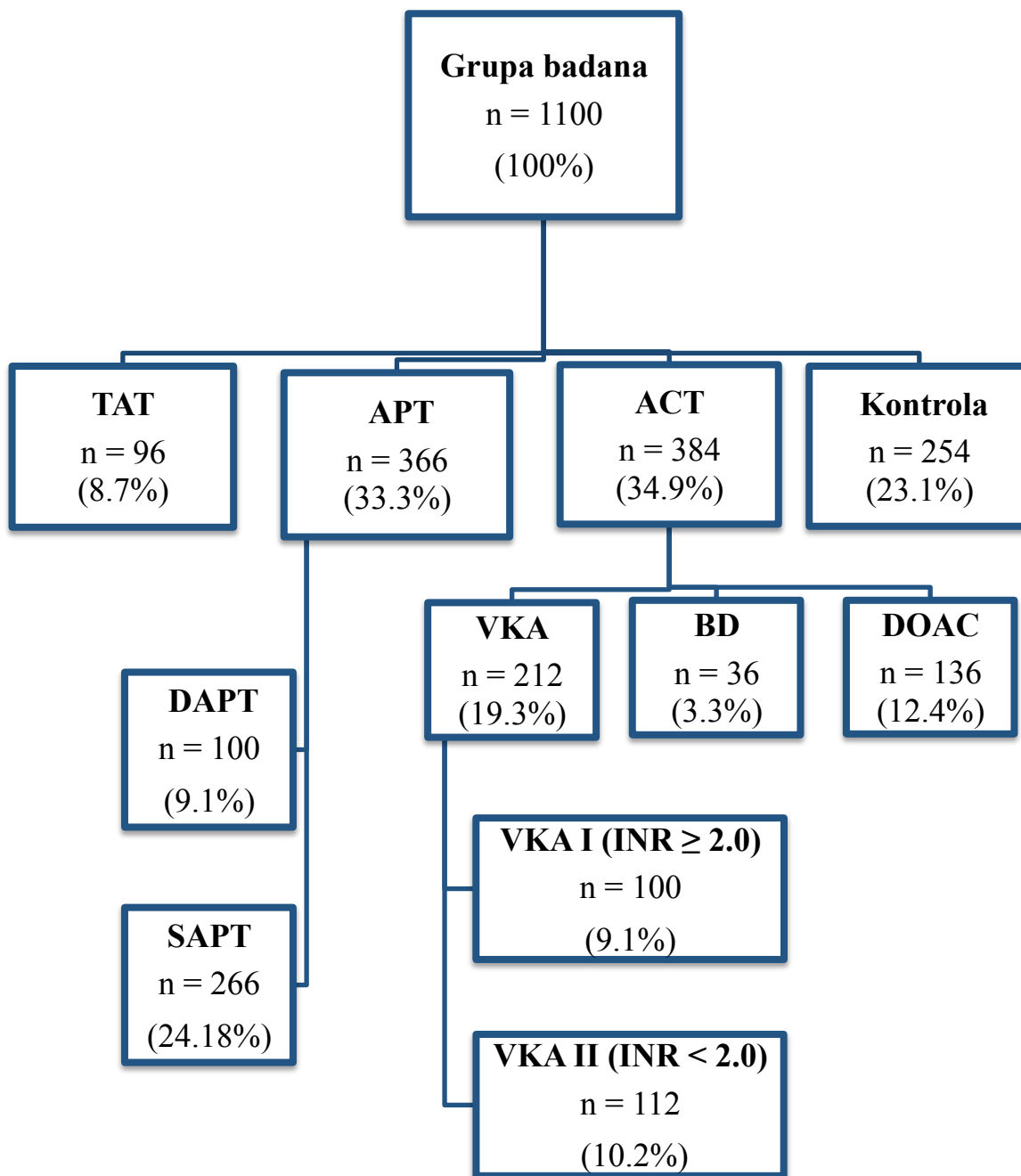
c) Pacjenci stosujący przewlekle DOAC odstawiony okołozabiegowo na 24-36 godzin zależnie od GFR (n = 136, 12.4%)

- Rywaroksaban w dawce 15–20 mg na dobę
- Dabigatran w dawce 220–300 mg na dobę
- Apiksaban w dawce 5–10 mg na dobę

3) Pacjenci stosujący terapię potrójną przeciwzakrzepową (*ang. triple antithrombotic therapy, TAT*) (n = 96, 8.7%)

- DAPT (ASA w dawce 75–150mg na dobę i kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę) w połączeniu z VKA (warfaryną w dawce zależnej od INR lub acenokumarolem w dawce zależnej od INR)
- DAPT (ASA w dawce 75–150mg na dobę i kłopidogrel w dawce 75mg na dobę) w połączeniu z DOAC (rywaroksabanem w dawce 15mg na dobę lub dabigatranem w dawce 220 mg na dobę, lub apiksabanem w dawce 5 mg na dobę)

4) Grupa kontrolna – pacjenci nie stosujący żadnych leków wpływających na układ hemostazy (n = 254, 23.1%)



Rycina 3.1.1. Podział badanej grupy w zależności od stosowanego leczenia wpływającego na układ hemostazy w okresie okołozabiegowym.

TAT — terapia potrójna przeciwzakrzepowa; APT — terapia przeciwplatekowa; ACT — terapia przeciwkrzepliwa; DAPT — podwójna terapia przeciwplatekowa; SAPT — pojedyncza terapia przeciwplatekowa; VKA — antagonisty witaminy K; DOAC — bezpośredni doustny antykoagulant; BD — terapia pomostowa; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

3.2 Metoda badania

Na podstawie badania podmiotowego zebrano następujące dane kliniczne: płeć, wiek, wzrost, masa ciała, wskazanie do implantacji CIEDs, choroby współistniejące, stosowane leki. U wszystkich pacjentów przed i po zabiegu wykonano następujące badania laboratoryjne: morfologię krwi obwodowej z rozmazem, glikemię na czczo, stężenie kreatyniny w surowicy krwi, określenie poziomu GFR według wzoru Cockrofta-Gaulta, stężenie aminotransferazy alaninowej (*ang. alanine transaminase*, ALT) oraz aminotransferazy asparaginowej (*aspartate transaminase*, AST), stężenie białka C reaktywnego (*ang. C-reactive protein*, CRP). Dodatkowo u chorych otrzymujących leki z grupy VKA oznaczono czas protrombinowy oraz współczynnik INR. U każdego pacjenta analizowano zapis elektrokardiogramu w dniu zabiegu. W okresie przedzabiegowym u wszystkich pacjentów oceniono ryzyko powikłań krwotocznych przy wykorzystaniu skal HAS-BLED (Tabela 3.2.1.), ATRIA (Tabela 3.2.2.) i HEMORR₂HAGES (Tabela 3.2.3.) oraz ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych z wykorzystaniem skali CHA₂DS₂-VASc (Tabela 3.2.4.).

Tabela 3.2.1. Skala HAS-BLED oceny ryzyka krwawienia [12, 36].

Punkty		Czynnik ryzyka	Definicja
1	H	Nadciśnienie tętnicze	Skurczowe ciśnienie tętnicze > 160 mmHg
1 za każdy	A	Nieprawidłowa funkcja wątroby lub nerek	dializy/marskość wątroby/ całkowita bilirubina 2x norma/ stężenie aminotransferaz 3x norma/stężenie kreatyniny > 200 µmol/l
1	S	Udar mózgu	Udar mózgu w wywiadzie
1	B	Krwawienie	Uprzednie krwawienie
1	L	labilny międzynarodowy wskaźnik I znormalizowany	< 60% w zakresie terapeutycznym
1	E	Wiek podeszły	> 65 lat
1 za każdy	D	Nadużywanie leków lub alkoholu	Leki przeciwplatekcyjne lub niesterydowe leki przeciwzapalne
≥ 3 punkty wysokie ryzyko			

Tabela 3.2.2. Skala ATRIA (*ang. Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation*) oceny ryzyka krwawienia [37].

Punkty	Czynnik ryzyka	Definicja
3	Niedokrwistość	< 13g/dL u mężczyzn i < 12 g/dL u kobiet
3	Ciężka niewydolność nerek	Klirens kreatyniny < 30 ml/min/m ²
2	Wiek ≥ 75 lat	
1	Przebyty epizod krwawienia	
1	Nadciśnienie tętnicze	Ciśnienie tętnicze > 140/90 mmHg
≥ 5 punktów wysokie ryzyko		

Tabela 3.2.3. Skala HEMORR₂HAGES ryzyka krwawienia [38].

Punkty	Czynnik ryzyka	Definicja
1	H Choroba wątroby lub nerek	
1	E Nadużywanie alkoholu	
1	M Nowotwór złośliwy	
1	O Starszy wiek	> 75 lat
1	R Upośledzona funkcja płytek krwi lub małopłytkowość	Obejmuje stosowanie aspiryny, małopłytkowość lub skazy krwotoczne, takie jak hemofilia
2	R ₂ Ryzyko ponownego krwawienia	Epizod krwawienia w przeszłości
1	H Nadciśnienie tętnicze	Ciśnienie tętnicze > 140/90 mmHg
1	A Niedokrwistość	
1	G Czynniki genetyczne	Polimorfizmy pojedynczego nukleotydu cytochromu CYP2C9
1	E Zwiększone ryzyko upadku lub choroba neuropsychiatryczna	
1	S Przebyty udar mózgu	
≥ 4 punkty wysokie ryzyko		

Tabela. 3.2.4. Skala CHA₂DS₂-VASc ryzyka epizodu zakrzepowo-zatorowego [12].

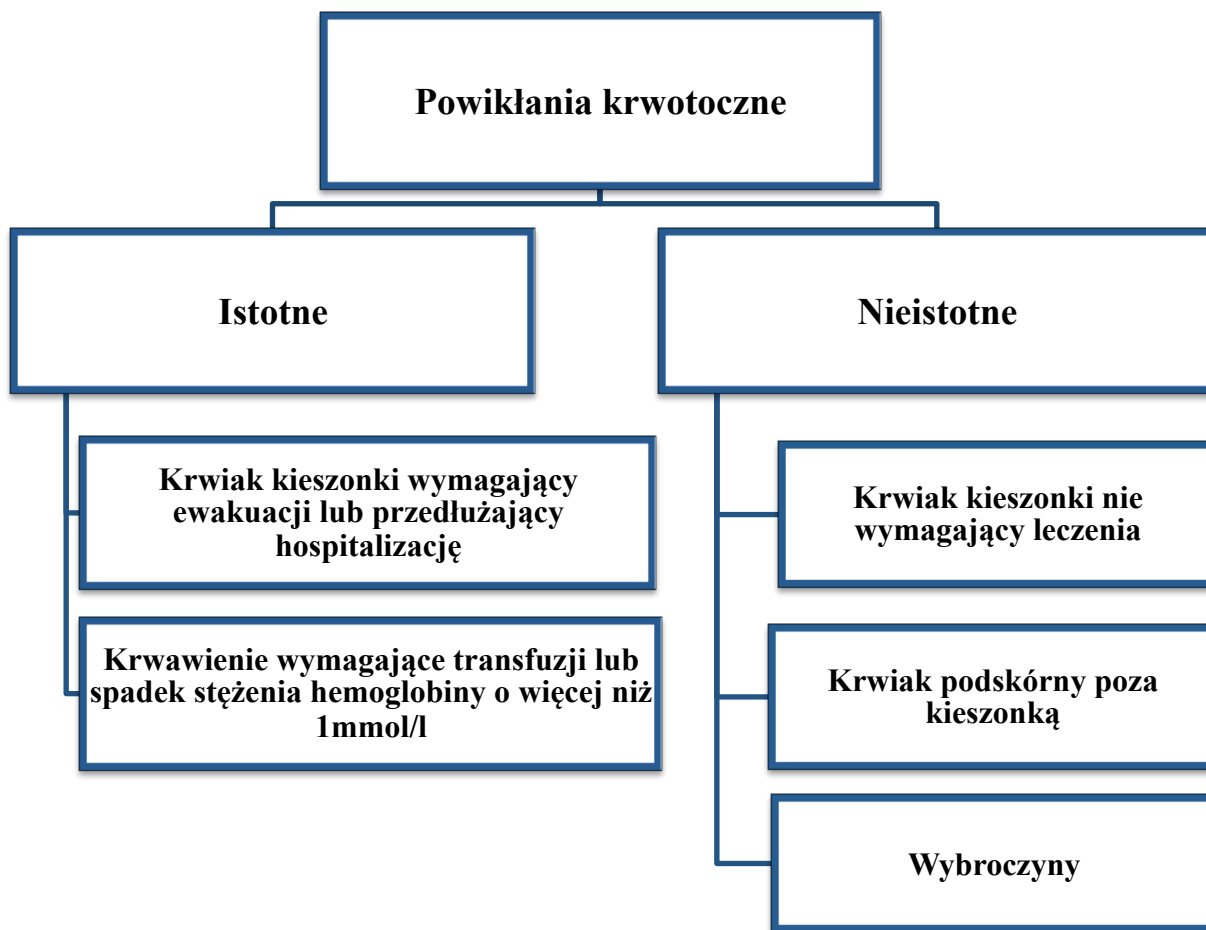
Punkty		Czynnik ryzyka	Definicja
1	C	Zastoinowa niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory	
1	H	Nadciśnienie tętnicze	Ciśnienie tętnicze >140/90 mmHg
2	A ₂	Wiek ≥ 75 lat	
1	D	Cukrzyca	
2	S ₂	Przebyty udar mózgu/epizod przejściowego niedokrwienia/ incydent zakrzepowo-zatorowy	
1	V	Choroba naczyniowa	Zawał serca/miażdżycowa choroba tętnic obwodowych/ blaszki miażdżycowe w aorcie
1	A	Wiek 65-74 lata	
1	Sc	Płeć żeńska	
≥ 3 punkty wysokie ryzyko			

Po zabiegu analizowano protokoły pod względem rodzaju wszczepionego urządzenia, czasu zabiegu oraz rodzaju założonego szwu skórny (śródkórny wchłaniany versus szew pojedynczy niewchłaniany). Oceny stanu chorego, gojenia rany, parametrów stymulacji oraz sterowania wszczepionego układu oraz wystąpienia powikłań krwotocznych dokonywano po 24 godzinach od zabiegu. Dane oceniano pod względem występowania lub braku określonych cech (zmienne jakościowe) bądź przyjmowania określonej wartości (zmienne ilościowe).

3.3 Powikłania krwotoczne

Powikłania krwotoczne sklasyfikowano jak istotne i nieistotne. Szczegółowy podział przedstawiono na rycinach 3.3.1. oraz 3.3.2., 3.3.3. Jeśli stwierdzono obecność krwiaka kieszonki lub poza kieszonką za pomocą elektronicznej suwmiarki i linijki dokonano pomiaru

trzech jego wymiarów: długości, szerokości, wysokości. Następnie obliczano pole powierzchni według wzoru wysokość x szerokość, jak również objętości krwiaków według wzoru wysokość x szerokość x głębokość (rycina 3.3.4. i 3.3.5.). U wybranych pacjentów, po uzyskaniu dodatkowej zgody, sporządzano dokumentację fotograficzną obserwowanych krwiaków. Istotne krwiaki kieszonki leczono za pomocą przedłużonego ucisku ręcznego oraz opatrunku uciskowego złożonego z wałka wykonanego z kilku warstw zwiniętego bandaża zakładanego na 24 godziny. Natomiast istotne krwiaki kieszonki wymagające ewakuacji były leczone w warunkach aseptycznych sali operacyjnej. Jako istotne krwawienie zdefiniowano krwawienie z rany bądź krwawienie z krytycznego narządu/układu, w tym z przewodu pokarmowego lub krwawienie domózgowe powodujące spadek stężenia hemoglobiny (*ang. haemoglobin concentration*, Hgb) o co najmniej 1 mmol/l lub wymagające przetoczenia preparatów krwiopochodnych.



Rycina 3.3.1. Schematyczny podział powikłań krwotocznych.

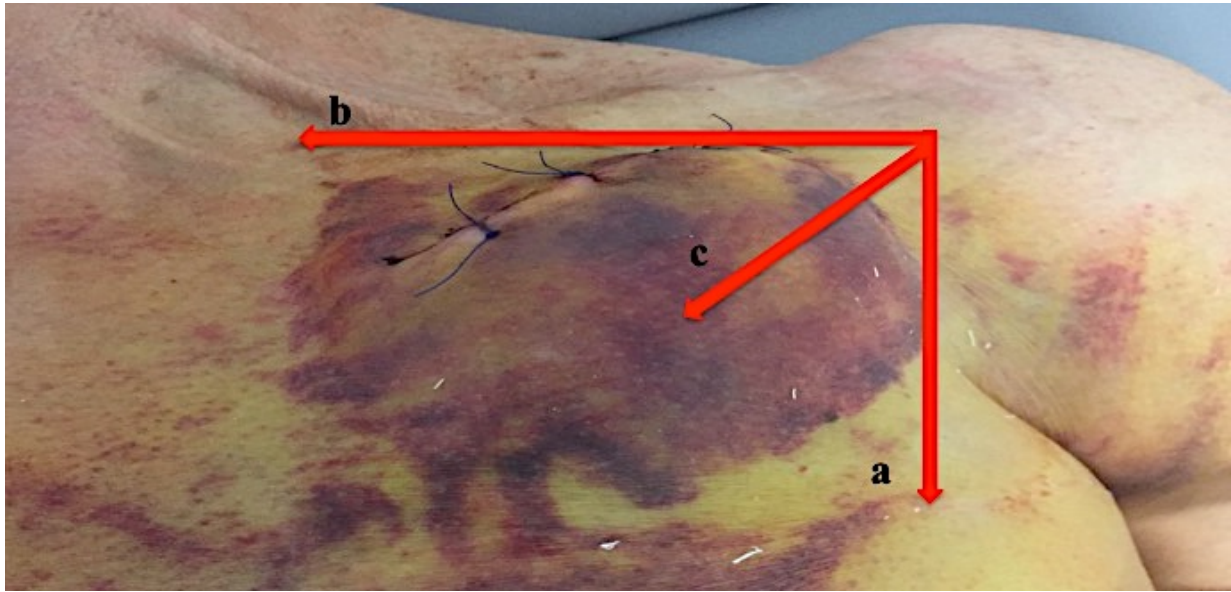


Rycina 3.3.2. Istotne krwiaki kieszonki. Materiał własny.



Rycina 3.3.3. Nieistotne powikłania krwotoczne. Materiał własny.

Od lewej kolejno nieistotny krwiak kieszonki; krwiak poza kieszonką, wybroczyny.



Rycina 3.3.4. Schemat pomiaru krwiaków. Materiał własny.

Odpowiednio: a-wysokość; b-szerokość c-głębokość.



Rycina 3.3.5. Sposób pomiaru krwiaków przy użyciu suwmiarki.

3.4 Powikłania pozakrwotoczne i obserwacja kliniczna

W czasie hospitalizacji rejestrowano również obecność pozakrwotocznych powikłań zabiegów implantacji CIEDs. Po wypisaniu pacjentów do domu ponowna ocena kliniczna wystąpienia powikłań odbywała się po 30 dniach i 12 miesiącach od zabiegu implantacji urządzenia do elektroterapii serca.

W czasie hospitalizacji i w obserwacji oceniano wystąpienie następujących powikłań:

1. Krwotocznych zgodnie z przedstawionym powyżej podziałem.
2. Zakrzepowo-zatorowych:
 - a) udaru niedokrwiennego mózgu/ epizodu przejściowego niedokrwienia mózgu (*ang. transient ischemic attack, TIA*)
 - b) epizodu DVT kończyn górnych lub dolnych lub PE.
3. Odmy opłucnowej.
4. Infekcyjnych — rozpoznane na podstawie danych klinicznych, laboratoryjnych i potwierdzone wynikami testów mikrobiologicznych:
 - a) infekcja kieszonki układu CIEDs
 - b) CDRIE.
5. Dyslokacji/dysfunkcji elektrod.
6. Uszkodzenia/ odleżyny łoży układu CIEDs.
7. Zgonu.
8. Inne niż wymienione.

3.5 Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania STATISTICA 13.7 (Stat Soft Inc, Tulsa, OK, USA) oraz PQStat 1.6.8 (PQStat Software, Poznań, Polska).

Do opracowania danych liczbowych i jakościowych wykorzystano elementy statystyki opisowej. Zgodność z rozkładem normalnym oceniano przy użyciu testu Shapiro-Wilka. Zmienne ilościowe opisano za pomocą mediany, rozstępu międzykwartylowego (*ang. interquartile range*, IQR) oraz zakresu (w badanej grupie żadna ze zmiennych nie posiadała rozkładu normalnego). Zmienne jakościowe opisano przez liczbę przypadków w danej kategorii oraz procent (%), a różnice dotyczące cech opisanych w skali nominalnej zbadano, stosując testy Chi-kwadrat oraz test Fishera-Freemana-Haltona (w zależności od liczności w tabeli wielodzieldzej). Zmienne ilościowe porównywano za pomocą analizy wariancji testem ANOVA Kruskala-Wallisa, z uwagi na brak rozkładu normalnego wśród analizowanych zmiennych.

Za istotną statystycznie uznano wartość współczynnika α na poziomie $\alpha = 0.005$ oraz współczynnika $p \leq 0.05$.

W poszukiwaniu czynników ryzyka powikłań krwotocznych i infekcyjnych wykonano analizę regresji liniowej oraz regresji logistycznej. Do analizy wieloczynnikowej włączono zmienne, których poziom istotności w analizie jednoczynnikowej osiągnął wartość ≤ 0.05 . Dla wszystkich modeli regresji logistycznej oceniono jakość (test Hosmera-Lemeshowa oraz współczynniki determinacji — r^2), istotność statystyczną całego modelu (test ilorazu wiarygodności — LR) oraz konkretnych zmiennych modelu (test Walda). Obliczono iloraz szans (*ang. odds ratio*, OR), i 95% przedział ufności (*ang. confidence interval*, CI).

Oceny istotności przeanalizowanych modeli dokonano przy pomocy pola pod krzywą ROC (*ang. receiver operating characteristic*) z wyznaczeniem punktu odcięcia i oceną pola powierzchni pod krzywą (*ang. area under curve*, AUC). Optymalny punkt odcięcia wyznaczono kierując się najwyższą wartością czułości i swoistości. Ponadto, dla każdej z wykorzystanych skal ryzyka krwawienia wyznaczono wartość predycyjną dodatnią (*ang. positive predictive value*, PPV), wartość predycyjną ujemną (*ang. negative predictive value*, NPV), czułość oraz swoistość.

4. WYNIKI

4.1 Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanej populacji

Do analizy włączono 1100 kolejnych pacjentów poddanych procedurze z zakresu elektroterapii: pierwotnemu zabiegowi implantacji CIEDs, wymianie generatora lub rozbudowie układu. Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci przyjmujący leki przeciwkrzepliwe (ACT) — 34.9% całej badanej populacji. Drugą co do liczności grupą byli pacjenci otrzymujący leczenie przeciwpyłtkowe (APT) — 33.3% pacjentów, w tym 9.1% stosowało DAPT. Wśród chorych przyjmujących DAPT, 1.0% stanowili chorzy pobierający tikagrelor w połączeniu z ASA. Jednakże, w całej analizowanej populacji żaden badany nie stosował preparatów prasugrelu. Do badania włączono 254 pacjentów, którzy nie przyjmowali żadnych leków wpływających na układ hemostazy (kontrola — 23.1%). Natomiast, 8.7% pacjentów otrzymywało terapię potrójną przeciwzakrzepową (TAT) — dwa leki przeciwpyłtkowe łącznie z jednym z leków przeciwkrzepliwych VKA, DOAC lub LMWH. W grupie ACT wydzielono podgrupy w zależności od stosowanego leku przeciwkrzepliwego: 19.3% pacjentów stosowało VKA, w tym u 9.1% stwierdzono terapeutyczną wartość wskaźnika INR w dniu zabiegu (VKA I z $INR \geq 2,0$); 12.4% pacjentów przyjmowało lek z grupy DOAC; 3.3% pacjentów otrzymało w okresie okołozabiegowym terapię pomostową LMWH (BD); a 9.1% pacjentów stosowało nieprzerwaną podwójną terapię przeciwpyłtkową (DAPT).

W analizowanej populacji zdecydowanie dominowała płeć męska — 61.3 % (n = 674), kobiety stanowiły 38.7 % (n = 426). Wykazano istotne statystycznie różnice w rozkładzie płci. W grupie kontrolnej kobiety stanowiły istotnie większy odsetek (52.1%), w porównaniu do pozostałych grup ($p < 0.00001$). Mediana wieku całej badanej populacji wynosiła 70 lat. Jednakże, pacjenci w grupie kontrolnej (mediana 63 lata) byli znamienne młodszy w porównaniu do pacjentów spośród wszystkich pozostałych grup ($p < 0.00001$). Mediana BMI wynosiła 26.8 kg/m² i była porównywalna we wszystkich grupach wskazując na szeroko występującą nadwagę. Szczegółowe dane przedstawia tabela 4.1.1.

Tabela 4.1.1. Charakterystyka kliniczna i demograficzna grupy badanej.

Cecha	Cała grupa	ACT	APT	TAT	kontrola	p
Wiek mediana (lata) (IQR)	70 (60.0-79.0)	74 ^{#,*} (64.0-81.0)	69 ^{*,*} (62.0-78.0)	70.0 [^] (61.0-78.0)	63 ^{#,*,^} (43.0-77.0)	<0.00001
Płeć mężczyźni/kobiety n, (%)	674/ 426 (61.3/38.7)	224/160 (58.9/41.1)	256/108 (70.3/29.7)	71/25 (74.2/26.0)	121/133 (47.6/52.1)	<0.00001
BMI mediana (kg/m ²) (IQR)	27 (24.2-30.5)	27.0 (24.5-31.0)	27.1 (24.3-30.5)	26.2 (23.0-29.4)	26.4 (23.3-30.0)	ns
LVEF mediana (%) (IQR)	50 (32-57)	50 ^{#,°,*} (35-55)	45 ^{*,*} (30-55)	35 ^{^,°} (30-55)	55 ^{#,*,^} (50-60)	<0.00001
Rytm serca w czasie implantacji n, (%)						
Zatokowy	699 (63.5)	158 (41.1) ^{#,*}	280 (76.5) ^{*,&}	56 (58.3) ^{^,&}	205 (80.7) ^{#,^}	
AF/AFI	173 (15.7)	143 (37.2) ^{#,*}	-	30 (31.3) ^{^,&}	- ^{#,^}	<0.00001
Wystymulowany[~]	228 (20.7)	83 (21.6)	86 (23.5)	10 (10.4)	49 (19.3)	

odpowiednio: [#] — ACT vs kontrola; ^{*} — ACT vs APT; ^{*} — APT vs kontrola; [&] — APT vs TAT; [^] — TAT vs kontrola; [~] — wystymulowany w torze przedsionkowym lub komorowym

ACT — terapia przeciwkrzepliwa; APT — terapia przeciwplatekowa; TAT — terapia potrójna przeciwzakrzepowa; IQR — rozstęp międzykwartylowy; BMI — wskaźnik masy ciała; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; AF — migotanie przedsionków; AFI — trzepotanie przedsionków; ns — nieistotny statystycznie

Dominującym wskazaniem do stosowania leków przeciwplatekowych była przewlekła choroba niedokrwienna serca (*ang. coronary artery disease, CAD*) występująca u 44.6% badanych, w tym u 100% pacjentów TAT, 74.8% w grupie APT i 28.9% w grupie ACT. Napadowe lub utrwalone AF, lub trzepotanie przedsionków (*ang. atrial flutter, AFI*) stanowiło najczęstsze wskazanie do stosowania leków przeciwkrzepliwych w całej analizowanej populacji 37.2 %, w tym 82.8% w grupie ACT oraz 79.2% w grupie TAT. W grupie APT AF/AFI stanowiło chorobę współistniejącą u 4.1%. Obecność mechanicznej protezy zastawkowej stanowiła wskazanie do antykoagulacji u 13.5% pacjentów w grupie TAT oraz 10.4% pacjentów ACT. Przeżyty w przeszłości epizod DVT lub PE stwierdzono w 11.5%

w grupie TAT oraz 16.0% w grupie ACT. Przebyty udar mózgu lub TIA stwierdzono u 10.5% analizowanej populacji, z największą częstością w grupie TAT 17.7%, w dalszej kolejności ACT 17.2 % i APT 8.8%. W znacznym procencie w całej analizowanej populacji stwierdzono również inne choroby towarzyszące: nadciśnienie tętnicze (*ang. hypertension arterial, HA*) — 71.4%), CHF — 54.8%, CKD definiowaną jako $GFR < 60\text{ml/min/m}^2$ — 24.3%, cukrzycę typu 2 (*ang. diabetes mellitus type 2, DM 2*) — 23.1% oraz wywiad aktywnej choroby nowotworowej w ciągu 5 ostatnich lat — 6.3%. W całej opisywanej grupie chorych najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi były: rak piersi — 2.1% oraz rak jelita grubego — 2.0 %. W dalszej kolejności były to odpowiednio: nowotwory mieloproliferacyjne — 0.9%, rak płuca — 0.63%, rak gruczołu krokowego — 0.27% oraz rak żołądka — 0.09%, rak krtani — 0.09% oraz rak pęcherza moczowego — 0.09%.

Najczęściej implantowano dwujamowy PM DDD (DDD — stymulacja przedsionkowo-komorowa „na żądanie”, *ang. atrial and/or ventricular demand pacing*) w 43.3% przeprowadzonych zabiegów, do implantacji którego najpowszechniejsze wskazanie stanowił zespół chorej zatoki (*ang. sick sinus syndrome, SSS*) — 25.6% oraz blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia — 13.6%. Drugim z kolei najczęściej implantowanym układem był CRT-D — 17.8% u chorych z CHF z obniżoną LVEF i cechami dyssynchronii skurczu lewej komory w obecności lub nie współistniejącego LBBB. ICD w prewencji nagłego zgonu sercowego wszczepiono w 16.8% w układzie jednojamowym VVI (VVI — stymulacja komorowa „na żądanie, *ang. ventricular demand pacing*) i 8.6% w układzie dwujamowym DDD. Zabiegi pierwszorazowe stanowiły 46.9% ogółu procedur, wymiany układu — 42.9%, a zabiegi rozbudowy wcześniej implantowanego układu — 10.2%. Mediana czasu implantacji dla zabiegu pierwszorazowego wynosiła 38 minut, dla wymiany — 16 minut, a dla zabiegu rozbudowy — 35 minut. Mediany czasów tożsamy typów zabiegów były podobne niezależnie od stosowanego leku wpływającego na układ hemostazy. Jednakże, wykazano istotną statystycznie różnicę w czasie trwania zabiegu pierwszorazowego oraz zabiegu rozbudowy układu w odniesieniu do wymiany generatora w całej populacji, jak również we wszystkich grupach.

Tabela 4.1.2. Wskazania do leków wpływających na układ hemostazy oraz choroby współistniejące.

Wskazania do ACT/APT i choroby współistniejące n, (%)	Cała grupa	ACT	APT	TAT	Kontrola	p
CAD	485 (44.6)	111 (28.9)	273 (74.8)	96 (100.0)	-	<0.0001
Przebyty zawał serca	365 (33.2)	76 (19.8)	215 (58.7)	72 (75.0)	-	<0.0001
PCI	386 (35.1)	77 (20.1)	216 (59.1)	89 (92.7)	-	<0.0001
CABG	103 (9.4)	30 (7.8)	53 (14.5)	20 (20.8)	-	<0.0001
Przebyty udar niedokrwienny mózgu	74 (6.7)	36 (9.4)	24 (6.6)	13 (13.5)	-	<0.001
TIA	42 (3.8)	30 (7.8)	8 (2.2)	4 (4.2)	-	<0.001
Obecność protezy zastawkowej	79 (7.1)	46 (12.0)	8 (2.2)	17 (17.7)	-	<0.0001
mechanicznej	61 (5.5)	40 (10.4)	-	13 (13.5)	-	<0.0001
biologicznej (TAVI)	18 (1.6)	6 (1.6)	8 (2.2)	4 (4.2)	-	ns
AF/AFI	409 (37.2)	318 (82.8)	15 (4.1)	76 (79.2)	-	<0.0001
Przebyty epizod DVT/PE	28 (2.5)	16 (4.2)	1 (0.3)	11 (11.5)	-	<0.0001
CHF	603 (54.8)	296 (77.1)	223 (60.9)	57 (59.4)	27 (10.6)	<0.0001
Klasa NYHA						
I-II	460 (41.8)	249 (64.9)	160 (43.7)	29 (30.2)	22 (8.7)	
III-IV	143 (13.0)	47 (12.2)	63 (17.2)	28 (29.2)	5 (2.0)	
HA	785 (71.4)	291 (75.8)	289 (80.0)	71(74.0)	134 (52.8)	<0.0001
CKD (GFR < 60 ml/min/m²)	267 (24.3)	115 (30.0)	89 (24.3)	30 (31.3)	33 (13.0)	<0.0001
DM 2	254 (23.1)	102 (26.6)	100 (27.3)	19 (19.8)	33 (13.0)	<0.0001
Niedokrwistość	25 (2.3)	8 (2.1)	6 (1.6)	4 (4.2)	7 (2.8)	ns
Nowotwór złośliwy	69 (6.3)	26 (6.8)	26 (7.1)	2 (2.1)	15 (5.9)	ns
Przebyty udar krwotoczny mózgu	6 (0.5)	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (1.0)	-	ns

ACT — terapia przeciwkrzepliwa; APT — terapia przeciwplatekowa; TAT — terapia potrójna przeciwzakrzepowa; CAD — przewlekła choroba niedokrwienna serca; PCI — przeszczepowa interwencja wieńcowa; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; TIA — epizod przejściowego niedokrwienia mózgu; TAVI — *ang. transcatheter aortic valve implantation* - przezcewnikowa implantacja protezy zastawki aortalnej; AF — migotanie przedsionków; AFI — trzepotanie przedsionków; DVT – zakrzepica żył głębokich; PE — zatorowość płucna; CHF — przewlekła niewydolność serca; NYHA — klasyfikacja objawów niewydolności serca; HA — nadciśnienie tętnicze; CKD — przewlekła niewydolność nerek; GFR- poziom przesączania kłębuszkowego; DM 2 — cukrzyca typu 2; ns — nieistotny statystycznie

Tabela 4.1.3. Charakterystyka wskazań do zabiegu implantacji CIEDs.

Wskazania do implantacji CIEDs n, (%)	Cała grupa	ACT	APT	TAT	Kontrola	p
SSS	281 (25.6)	99 (25.8)	84 (23.0)	17 (17.7)	81 (31.9)	<0.01
Blok AV III°	149 (13.6)	43 (11.2)	45 (12.3)	8 (8.3)	53 (20.9)	<0.001
Blok AV II°	67 (6.1)	21 (5.5)	25 (6.8)	2 (2.1)	19 (7.5)	ns
Zespół zatoki szyjnej	3 (0.3)	-	-	-	-	<0.05
AF + blok AV III°	119 (10.8)	88 (23.0)	12 (3.3)	10 (10.4)	9 (3.5)	<0.0001
Blok trójwiązkowy	11 (1.0)	-	7 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.2)	<0.05
Prewencja SCD	279 (25.4)	63 (16.4)	129 (35.6)	31 (32.2)	56 (22.0)	<0.0001
pierwotna	200 (18.2)	44 (11.5)	109 (29.8)	22 (22.9)	25 (9.8)	<0.0001
wtórna	79 (7.2)	19 (4.9)	20 (5.5)	9 (9.3)	31 (12.2)	<0.0001
CHF NYHA II-IV +LVEF ≤ 35%+/-LBBB + QRS ≥ 130 ms	214 (19.5)	75 (19.5)	94 (25.6)	27 (28.1)	18 (7.1)	<0.0001

CIEDs — kardiologiczne elektroniczne urządzenia wszczepialne; ACT — terapia przeciwrzepliwa; APT — terapia przeciwplatekowa; TAT — terapia potrójna przeciwzakrzepowa; SSS — zespół chorej zatoki; AV — ang. atrioventricular, przedsionkowo-komorowy; AF — migotanie przedsionków; SCD — nagła śmierć sercowa; CHF — przewlekła niewydolność serca; NYHA — klasyfikacja objawów niewydolności serca; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; LBBB — blok lewej odnogi pęczka Hisa; ns — nieistotny statystycznie

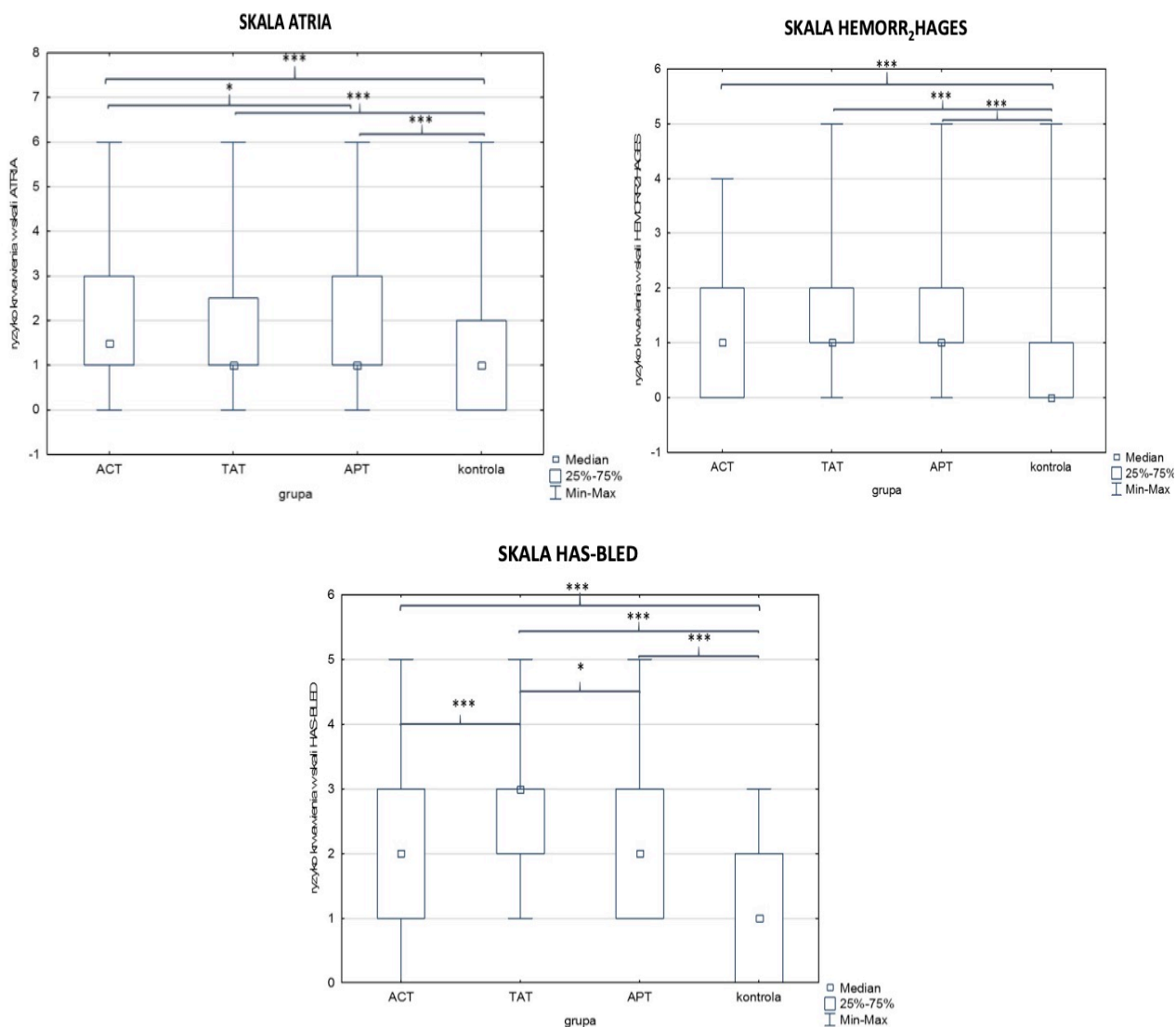
Tabela 4.1.4. Charakterystyka zabiegów implantacji CIEDs.

Charakterystyka zabiegu CIEDs n, (%)	Cała grupa	ACT	APT	TAT	Kontrola	p
Rodzaj urządzenia						<0.0001
PM	607(55.2)	246 (64.1)	162 (44.3)	38 (39.6)	161 (63.4)	
DDD	477(43.3)	154 (40.1)	125 (34.1)	28 (29.2)	170 (67.2)	
VVI	108 (9.8)	88 (29.2)	10 (2.7)	10 (10.4)	-	
AAI	22 (2.0)	4 (1.0)	9 (2.5)	-	9 (3.6)	
CRT	214 (19.5)	75 (19.5)	94 (25.6)	27 (28.1)	18 (7.1)	<0.0001
CRT-D	196 (17.8)	65 (16.9)	88 (24.0)	25 (26.0)	18 (7.1)	
CRT-P	18 (1.6)	10 (2.6)	6 (1.6)	2 (2.1)	-	
ICD	279 (25.4)	63 (16.4)	129 (35.6)	31 (32.3)	56 (22.0)	<0.0001
DDD	95 (8.6)	19 (4.9)	36 (9.8)	9 (9.4)	31 (12.2)	
VVI	184 (16.8)	44 (11.5)	93 (25.4)	22 (22.9)	25 (9.9)	
Typ zabiegu						<0.0001
pierwszorazowy	516 (46.9)	150 (39.1)	184 (50.3)	66 (68.7)	114 (44.9)	
wymiana	472 (42.9)	184 (47.9)	152 (41.5)	21 (21.9)	115 (45.3)	
rozbudowa	112 (10.2)	50 (13.0)	29 (7.9)	9 (9.4)	24 (9.5)	
Czas implantacji mediana (min) (IQR)						<0.0001
pierwszorazowy	38 (16-63)	38 (16-63)	35 (18-45)	39 (25-58)	39 (22-53)	ns
wymiana	16 (10-21)	16 (10-21)	17 (10-21)	16 (14-21)	15 (10-21)	ns
rozszerzenie	35 (18-60)	37 (18-60)	38 (16-59)	30 (20-54)	32 (23-55)	ns
Rodzaj założonego szwu skórniego						
Śródskórny wchłaniaalny	62 (69.3)	288 (75.0)	283 (77.1)	70 (76.9)	121 (47.6)	ns
Pojedynczy niewchłaniaalny	338 (30.7)	95 (25.0)	84 (22.9)	26 (27.1)	133 (52.4)	ns

CIEDs — kardiologiczne elektroniczne urządzenia wszczepialne; ACT — terapia przeciwkrzepliwa; APT — terapia przeciwplytkowa; TAT — terapia potrójna przeciwzakrzepowa; PM — stymulator serca; DDD — stymulacja przedsionkowo-komorowa „na żądanie”; AAI — stymulacja przedsionkowa „na żądanie” przedsionków; VVI- stymulacja komorowa „na żądanie”; CRT — terapia resynchronizująca serce; CRT-D — terapia resynchronizująca serce z funkcją defibrylacji; CRT-P — terapia resynchronizująca serce z funkcją z funkcją stymulatora; ICD — kardiowerter defibrylator; IQR— rozstęp międzykwartyłowy; ns — nieistotny statystycznie

4.2 Ocena ryzyka powikłań krwotocznych i zakrzepowo-zatorowych

Mediana ryzyka powikłań krwotocznych zarówno w skali HAS-BLED, ATRIA, jak również w skali HEMORR₂HAGES w grupach ACT, TAT i APT była statystycznie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto, mediana ryzyka w skali HAS-BLED w grupie TAT różniła się w sposób istotny w porównaniu do grupy ACT i APT, a w skali ATRIA mediana ryzyka w grupie ACT była istotnie wyższa w porównaniu do grupy APT.



Rycina 4.2.1. Ryzyko powikłań krwotocznych w skali HAS-BLED, ATRIA i HEMORR₂HAGES w badanych grupach (mediana ± IQR).

Poziom istotności statystycznej: *** p < 0.0001, * p < 0.01.

ACT — terapia przeciwkrzepliwa; APT — terapia przeciw płytkowa; TAT — terapia potrójna przeciwzakrzepowa; IQR — rozstęp międzykwartylowy

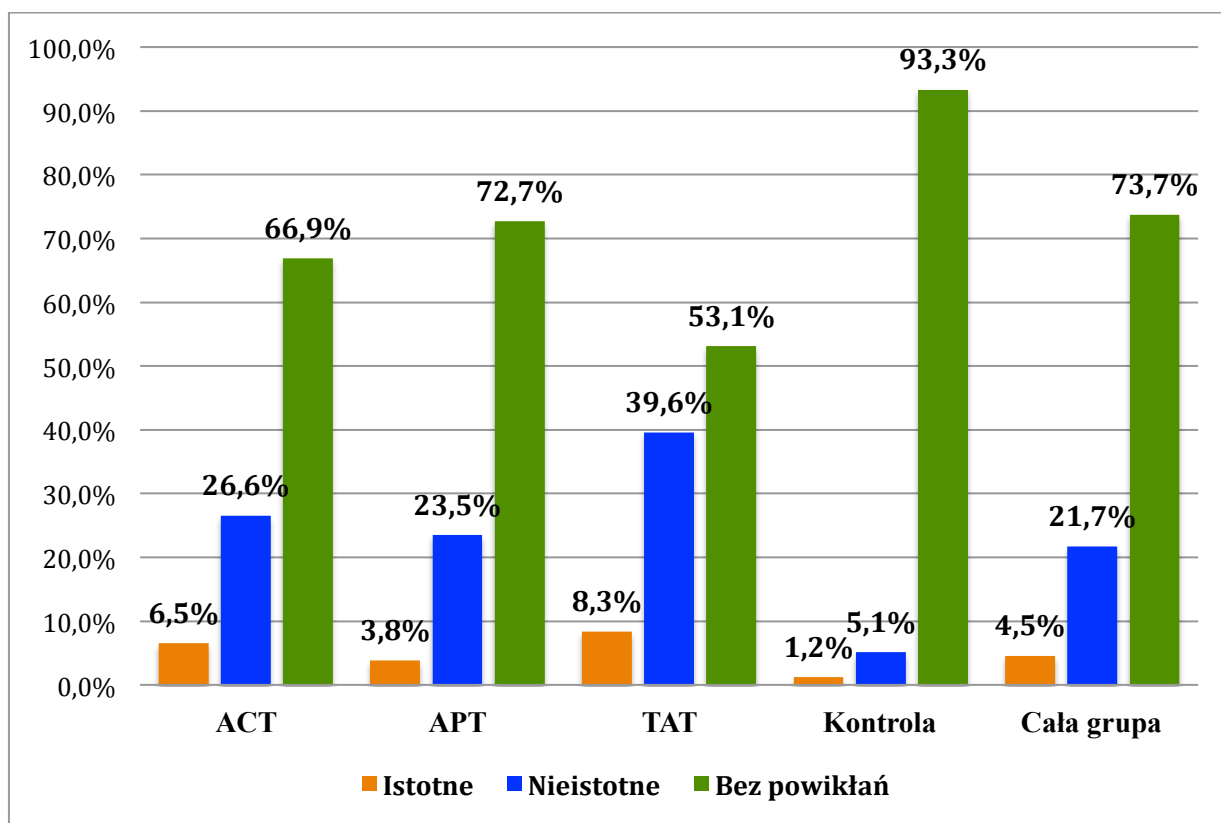
Tabela 4.2.1. Punktowy rozkład ryzyka powikłań krwotocznych w skali HAS-BLED, ATRIA, HEMORR₂HAGES oraz powikłań zakrzepowo-zatorowych w skali CHA₂DS₂-VASc.

Punkty w skala ryzyka n, (%)	Cała grupa	ACT	APT	TAT	kontrola	p
HAS-BLED						<0.0001
0	142 (13.0)	32 (8.3)	-	-	110 (43.3)	
1	298 (27.0)	97 (25.3)	102 (27.9)	18 (18.8)	81 (31.9)	
2	293 (36.0)	158 (41.1)	155 (42.3)	28 (29.2)	52 (14.7)	
≥ 3	267 (24.0)	97 (25.3)	109 (29.8)	65 (52.0)	11 (4.3)	
ATRIA						<0.0001
0	282 (25.6)	76 (19.8)	70 (19.1)	16 (16.7)	120 (47.2)	
1	399 (36.3)	116 (30.2)	172 (47.0)	44 (45.8)	67 (26.4)	
2	116 (10.6)	40 (10.4)	32 (8.7)	12 (12.5)	32 (12.6)	
3	272 (24.7)	138 (35.9)	83 (22.7)	19 (19.8)	32 (12.6)	
4	17 (1.6)	6 (1.6)	6 (1.6)	3 (3.1)	3 (3.1)	
≥ 5	14 (1.3)	8 (2.1)	3 (0.8)	2 (2.1)	2 (2.1)	
HEMORR₂HAGES						<0.0001
0	313 (28.4)	106 (27.6)	64 (17.5)	9 (9.4)	134 (52.8)	
1	400 (36.4)	123 (32.0)	155 (42.3)	45 (46.9)	77 (30.3)	
2	238 (21.6)	90 (23.4)	99 (27.0)	24 (25.0)	25 (9.8)	
3	112 (10.2)	59 (15.3)	29 (7.9)	8 (8.3)	16 (6.3)	
≥ 4	37 (3.4)	6 (1.6)	19 (5.2)	10 (10.4)	2 (0.8)	
CHA₂DS₂-VASc						<0.0001
0	69 (6.3)	17 (4.4)	10 (2.7)	-	42 (17.0)	
1	139 (12.6)	31 (8.1)	42 (11.5)	5 (5.2)	61 (24.0)	
2	188 (17.1)	69 (18.0)	54 (14.8)	7 (7.0)	58 (23.0)	
3	239 (21.7)	65 (17.0)	98 (26.8)	23 (24.0)	53 (21.0)	
≥ 4	465 (42.3)	202 (52.6)	162 (42.3)	61 (63.5)	40 (16.0)	

ACT — terapia przeciwkrzepliwa; APT — terapia przeciwplytkowa; TAT — terapia potrójna przeciwzakrzepowa; IQR — rozstęp międzykwartylowy

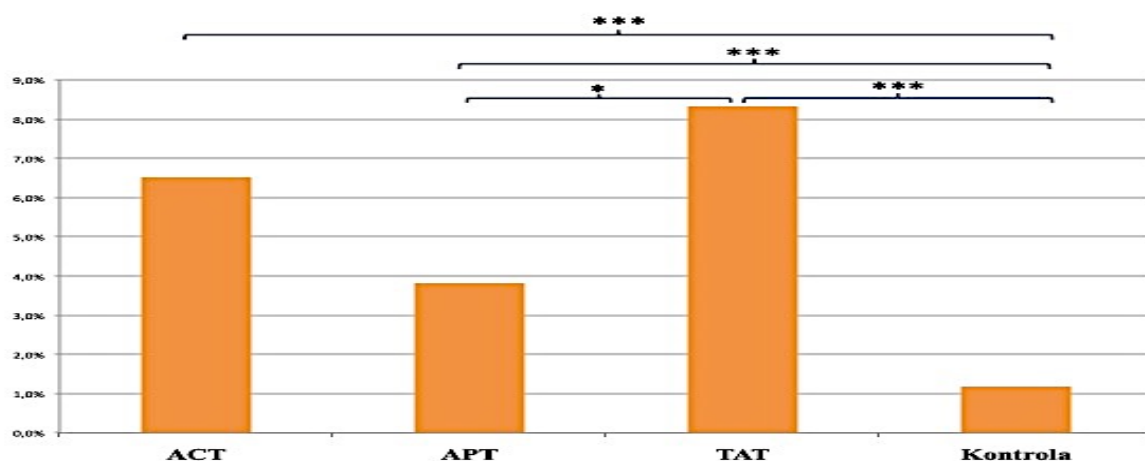
4.3 Powikłania krwotoczne

Częstość występowania powikłań krwotocznych w całej badanej populacji wynosiła 26,3%, a istotnych powikłań krwotocznych 4,5% (50 z 1100 pacjentów). W największym procencie istotne powikłania krwotoczne wystąpiły w grupie TAT 8,3%, w dalszej kolejności w ACT 6,5 % i APT w 3,8 % (Rycina 4.3.1.). W grupie kontrolnej częstość istotnych powikłań wynosiła 1,2% i była istotnie statystycznie niższa w porównaniu do wszystkich pozostałych grup (Rycina 4.3.2.). Najczęstszym istotnym powikłaniem był krwiałk kieszonki przedłużający hospitalizację — 3,6 %. Krwiałk wymagający ewakuacji wystąpił u 0,4 % pacjentów, a krwawienie wymagające przetoczenia preparatów krwiopochodnych u 0,3%. U jednej chorej z grupy kontrolnej po zabiegu wystąpiło krwawienie do opłucnej i dróg oddechowych, w wyniku, którego doszło do zgonu pacjentki. Nie obserwowano krwawień z innych układów, w tym układu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego. Dokładne dane przedstawia tabela 4.3.1.



Rycina 4.3.1. Częstość występowania wszystkich powikłań krwotocznych w grupach.

ACT — terapia przeciwkrzepliwa; APT — terapia przeciwplytkowa; TAT — terapia potrójna przeciwzakrzepowa;



Rycina 4.3.2. Porównanie częstości istotnych powikłań krwotocznych pomiędzy grupami.

Poziom istotności statystycznej: *** $p < 0.0001$, * $p < 0.01$.

ACT — terapia przeciwkrzepliwa; APT — terapia przeciw płytkowa; TAT — terapia potrójna przeciwzakrzepowa;

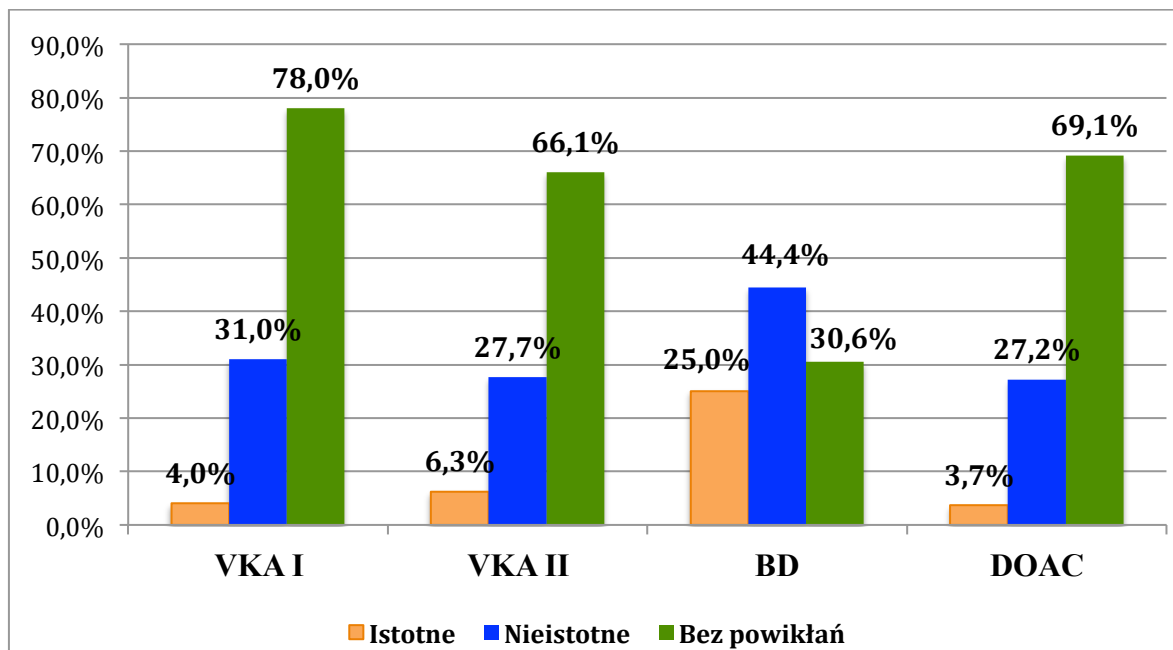
Tabela 4.3.1. Częstość występowania wszystkich powikłań krwotocznych w grupach.

Powikłanie n, (%)	Cała grupa	ACT	APT	TAT	kontrola	p
Istotne	50 (4.5)	25 (6.5)	14 (3.8)	8 (8.3)	3 (1.2)	<0.0001
Krwiak kieszonki wymagający ewakuacji	6 (0.4)	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (1.0)	-	<0.001
Krwiak kieszonki przedłużający hospitalizację	41 (3.6)	18 (2.5)	13 (3.7)	6 (6.2)	2 (1.0)	<0.0001
Krwawienie powodujące spadek stężenia Hgb > 1 mmol/l/ wymagające transfuzji preparatów krwiopochodnych	3 (0.3)	1 (0.3)	-	1 (1.0)	1 (1.0)	<0.001
Nieistotne	239 (21.7)	102 (26.5)	86 (23.5)	38 (39.2)	13 (5.1)	<0.0001
Nieistotny krwiak kieszonki	111 (10.1)	58 (15.1)	31 (8.5)	22 (22.7)	8 (3.1)	<0.0001
Krwiak poza kieszonką	14 (1.3)	&8 (2.1)	7 (1.9)	5 (5.1)	2 (0.8)	<0.001
Wybroczyny	94 (8.6)	44 (11.4)	48 (13.1)	11 (11.3)	3 (1.2)	<0.0001
Bez powikłań	811 (73.7)	257 (67.0)	266 (72.7)	51 (52.6)	237 (93.7)	<0.0001

& - w grupie ACT krwiak poza kieszonką nie występował jako pojedyncze powikłanie, u wszystkich pacjentów towarzyszył krwiakom kieszonki.

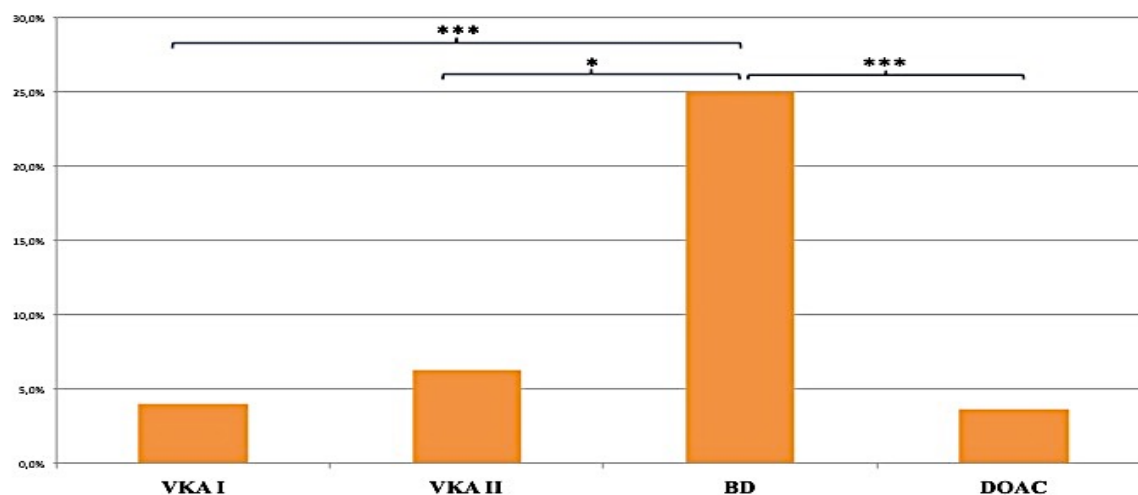
ACT — terapia przeciwkrzepliwa; APT — terapia przeciw płytkowa; TAT — terapia potrójna przeciwzakrzepowa; Hgb — stężenie hemoglobiny

W analizie częstości powikłań krwotocznych w obrębie podgrup pacjentów przyjmujących ACT istotne powikłania wystąpiły istotnie częściej u pacjentów z grupy BD (25.0%), w porównaniu do wszystkich pozostałych podgrup. W dalszej kolejności istotne krwaki występowały w grupie VKA II — 6.3%, VKA I — 4.0% i DOAC — 3.7%.



Rycina 4.3.3. Częstość występowania wszystkich powikłań krwotocznych w podgrupach ACT.

ACT— leczenie przeciwkrzepliwe; VKA I — antagonistą witaminy K z INR w dniu zabiegu ≥ 2.0 ; VKA II — antagonistą witaminy K z INR w dniu zabiegu < 2.0 ; DOAC — bezpośredni doustny antykoagulant; BD — terapia pomostowa; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany



Rycina 4.3.4. Porównanie częstości istotnych powikłań krwotocznych w podgrupach ACT.

Poziom istotności statystycznej: *** $p < 0.0001$, * $p < 0.01$.

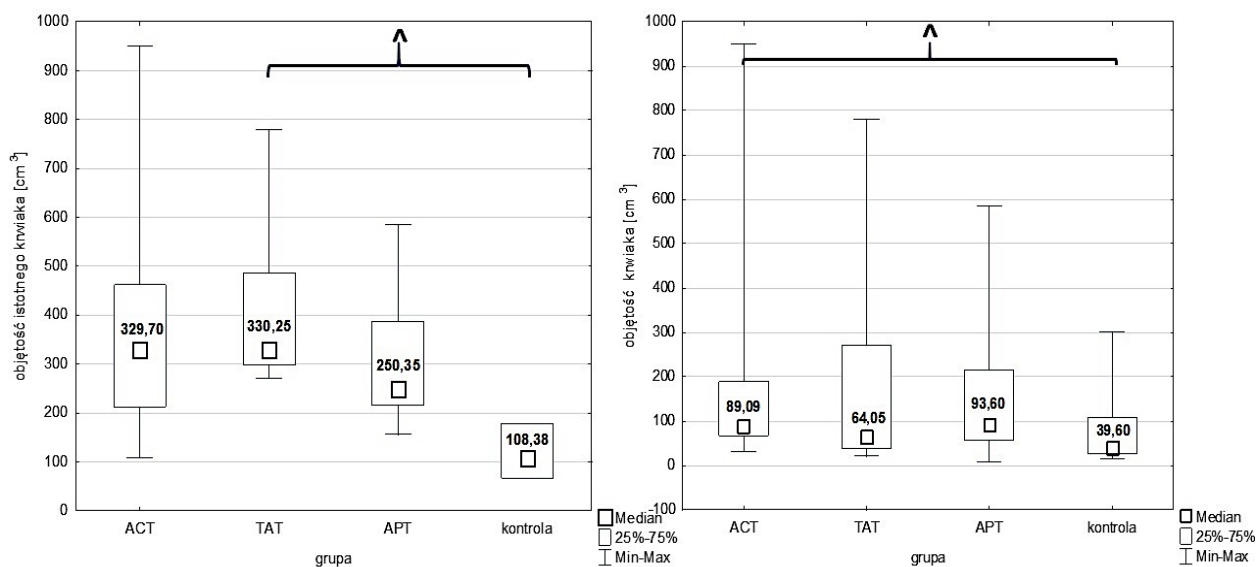
ACT— leczenie przeciwkrzepliwe; VKA I — antagonistą witaminy K z INR w dniu zabiegu ≥ 2.0 ; VKA II — antagonistą witaminy K z INR w dniu zabiegu < 2.0 ; DOAC — bezpośredni doustny antykoagulant; BD — terapia pomostowa; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

Tabela 4.3.2. Częstość występowania wszystkich powikłań krwotocznych w podgrupach ACT.

Powikłanie n, (%)	ACT	VKA I	VKA II	BD	DOAC	p
Istotne						
Krwiak kieszonki wymagający ewakuacji	25 (6.5)	4 (4.0)	7 (6.3)	9 (25.0)	5 (3.7)	<0.0001
Krwiak kieszonki przedłużający hospitalizację	4 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.8)	1 (2.8)	2 (1.5)	<0.0001
Krwawienie powodujące spadek stężenia Hgb > 1 mmol/l/ wymagające przetoczenia preparatów krwiopochodnych	18 (2.5)	3 (3.0)	5 (4.5)	7 (22.0)	3 (2.2)	<0.0001
Krwawienie powodujące spadek stężenia Hgb > 1 mmol/l/ wymagające przetoczenia preparatów krwiopochodnych	1 (0.3)	-	-	1 (2.8)	-	ns
Nieistotne	102 (26.5)	18 (18.0)	31 (28.0)	16 (44.0)	37 (27.0)	<0.0001
Nieistotny krwiak kieszonki	58 (15.1)	9 (9.0)	19 (17.0)	16 (44.0)	14 (10.3)	<0.0001
Krwiak poza kieszonką	&8 (2.1)	-	&5 (4.5)	&3 (8.3)	&1 (0.7)	ns
Wybroczyny	44 (11.4)	9 (9.0)	12 (10.7)	-	23 (17.0)	<0.01
Bez powikłań	247 (67.0)	78 (78.0)	74 (66.0)	11 (31.0)	94 (69.0)	<0.0001

ACT— leczenie przeciwwkrzepliwe; VKA I — antagonistą witaminy K z INR w dniu zabiegu ≥ 2.0 ; VKA II — antagonistą witaminy K z INR w dniu zabiegu < 2.0 ; DOAC — bezpośredni doustny antykoagulant; BD — terapia pomostowa; Hgb — stężenie hemoglobiny; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; ns — nieistotny statystycznie

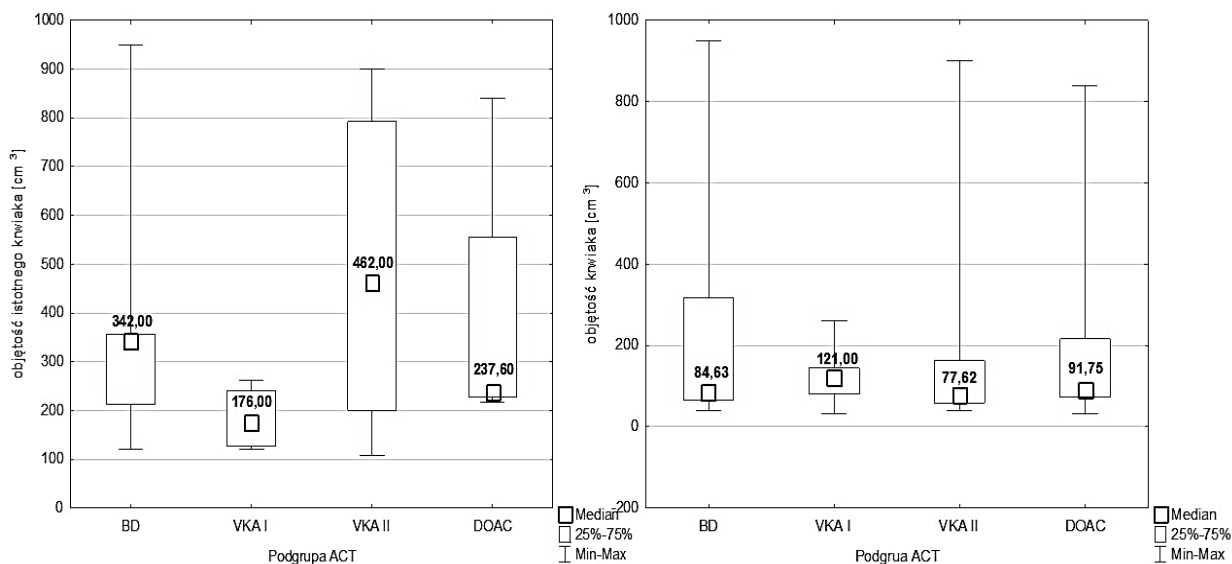
Zsumowane objętości jakichkolwiek nieistotnych i istotnych łącznie krwiaków kieszonki różniły się w sposób istotny pomiędzy grupą ACT, a grupą kontrolną, odpowiednio 89.1 cm^3 (IQR 67.7–192.1 cm^3) i 39.6 cm^3 (IQR 26.4–111.4 cm^3). Z kolei w analizie tylko istotnych krwiaków kieszonki obserwowano znamienne różnice objętości istotnych krwiaków pomiędzy TAT, a kontrolą, odpowiednio 330.3 cm^3 (IQR 299.0–491.1 cm^3) i 108.4 cm^3 (IQR 69.3–180.2 cm^3). W analizowanych podgrupach ACT nie wykazano znamienego zróżnicowania objętości obserwowanych istotnych krwiaków kieszonki, jak również objętości jakichkolwiek (zsumowanych nieistotnych i istotnych) krwiaków kieszonki. Szczegółowe dane przedstawiają ryciny 4.3.5 i 4.3.6.



Rycina 4.3.5. Porównanie objętości istotnych krwinków kieszonki oraz objętości jakichkolwiek krwinków kieszonki (nieistotnych i istotnych łącznie) pomiędzy grupami.

Poziom istotności statystycznej: ^ - $p < 0.05$

ACT — terapia przeciwkrzepliwa; APT — terapia przeciwplytkowa; TAT — terapia potrójna przeciwzakrzepowa



Rycina 4.3.6. Porównanie objętości istotnych krwinków kieszonki oraz objętości jakichkolwiek krwinków kieszonki (nieistotnych i istotnych łącznie) pomiędzy podgrupami ACT.

ACT — leczenie przeciwkrzepliwe; VKA I — antagonistę witaminy K z INR w dniu zabiegu ≥ 2.0 ; VKA II — antagonistę witaminy K z INR w dniu zabiegu < 2.0 ; DOAC — bezpośredni doustny antykoagulant; BD — terapia pomostowa

4.4 Czynniki wpływające na wystąpienie istotnych powikłań krwotocznych

W modelu jednoczynnikowym oceniono iloraz szans (*ang. odds ratio*, OR) wystąpienia istotnego powikłania krwotocznego po zabiegu implantacji CIED, gdy ryzyko krwawienia w skali HAS-BLED, ATRIA i HEMORR₂HAGES oceniono jako wysokie. Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, że jedynie wysokie ryzyko w skali HAS-BLED (≥ 3 punkty) w sposób znaczący zwiększało prawdopodobieństwo istotnego powikłania krwotocznego (OR — 22.7).

Tabela 4.4.1. Prawdopodobieństwo wystąpienia istotnego powikłania krwotocznego, w zależności od wysokiego ryzyka ocenionego w skalach krwawienia HAS-BLED, ATRIA, HEMORR₂HAGES.

Wysokie ryzyko ocenione w skali	OR	-95%CI	+95%CI	p
HAS-BLED	22.7	10.10	51.10	<0.000001
ATRIA	0.1	0.01	0.20	<0.0001
HEMORR₂HAGES	0.9	0.20	3.60	0.8

OR — iloraz szans; CI — przedział ufności

Wykonano analizę regresji logistycznej w modelu jednoczynnikowym i wieloczynnikowym w celu identyfikacji czynników wpływających na wystąpienie powikłań krwotocznych – jakiegokolwiek krwiaka kieszonki, nieistotnego lub istotnego oraz istotnych powikłań krwotocznych. W analizie jednoczynnikowej najsilniejszymi predyktorami jakiegokolwiek krwiaka kieszonki było zastosowanie BD (OR — 10.9) oraz zabieg pierwotnej implantacji CIEDs (OR — 10.36). Szczegółowe dane przedstawia tabela 4.4.2.

Tabela 4.4.2. Analiza jednoczynnikowa — czynniki wpływające na wystąpienie jakiegokolwiek krwiaka kieszonki (nieistotnego lub istotnego).

Czynnik	OR	- 95%CI	+95%CI	p
Wiek ≥ 75 lat	2.86	2.05	4.00	<0.000001
Implantacja CRT/ICD	2.19	1.57	3.04	0.000003
Pierwotna implantacja	10.36	6.50	16.50	<0.000001
Rozbudowa układu	2.26	1.46	3.48	0.000023
CHF	3.54	2.53	4.96	<0.000001
HA niekontrolowane (BP $\geq 160/100$ mmHg)	2.16	1.54	3.02	<0.00001
Proteza zastawkowa (biologiczna/mechaniczna)	9.91	6.04	16.27	<0.000001
CAD	1.81	1.31	2.51	0.0004
Przebyty udar niedokrwienny mózgu	3.46	2.23	5.35	<0.000001
Przebyty TIA	3.68	1.79	7.55	0.0004
DM 2	1.76	1.26	2.45	0.0009
AF/AFI	2.10	1.50	2.91	0.00001
Nowotwór złośliwy	2.34	1.35	4.05	0.002
Anemia	5.59	3.03	10.2	<0.000001
CKD (GFR < 60 ml/min/m²)	4.53	3.11	6.59	<0.000001
Klopidogrel	2.40	1.55	3.70	0.00008
Tikagrelor	3.9	1.48	10.43	0.006
Warfaryna	2.53	1.52	4.22	0.0003
INR ≥ 2.0	1.6	1.21	2.14	0.01
DAPT	3.51	2.49	4.96	<0.000001
BD	10.90	6.45	10.43	<0.000001

OR — iloraz szans; CI — przedział ufności; CRT — terapia resynchronizująca serce, ICD — kardiowerter-defibrylator; CHF — przewlekła niewydolność serca; HA — nadciśnienie tętnicze; BP — ciśnienie tętnicze krwi; CAD — przewlekła choroba niedokrwienna serca; TIA — epizod przejściowego niedokrwienia mózgu; DM 2 — cukrzyca typu 2; AF — migotanie przedsionków, AFI — trzepotanie przedsionków; CKD — przewlekła niewydolność nerek; GFR — poziom przesączania kłębuszkowego; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; DAPT — podwójna terapia przeciwplatekowa; BD — terapia pomostowa

Do analizy wieloczynnikowej włączono zmienne, które były istotne w analizie jednoczynnikowej i nie były ze sobą skorelowane. W modelu wieloczynnikowym najsilniejszym predyktorem jakiegokolwiek krwiaka kieszonki również okazał zabieg pierwotnej implantacji CIEDs (OR — 9.17), a w dalszej kolejności współlistniejąca CHF (OR — 3.62), nowotwór złośliwy (OR — 2.99) i obecność protezy zastawkowej biologicznej lub mechanicznej (OR – 2.96). Dokładne dane przedstawiono na w tabeli 4.4.3.

Tabela 4.4.3. Analiza wieloczynnikowa — czynniki wpływające na wystąpienie jakiegokolwiek krwiaka kieszonki (nieistotnego lub istotnego).

Czynnik	OR	- 95%CI	+95%CI	p
Wiek \geq 75 lat	2.66	1.69	4.18	0.000023
Pierwszorazowa implantacja	9.17	5.35	15.72	<0.000001
CHF	3.62	2.20	5.75	<0.000001
Proteza zastawkowa (biologiczna/mechaniczna)	2.96	1.54	5.66	0.001067
Przebyty udar niedokrwienny mózgu	2.08	1.19	3.62	0.009876
HA niekontrolowane (BP \geq 160/100 mmHg)	1.86	1.19	2.88	0.005761
Przebyty TIA	3.51	1.40	8.79	0.007303
Nowotwór złośliwy	2.99	1.38	6.33	0.005325
CKD (GFR < 60 ml/min/m²)	2.40	1.45	3.96	0.000618
DAPT	3.07	1.95	4.83	<0.000001
BD	2.85	1.45	5.56	0.00225

OR — iloraz szans; CI — przedział ufności; CHF — przewlekła niewydolność serca; HA — nadciśnienie tętnicze; BP — ciśnienie tętnicze krwi; TIA — epizod przejściowego niedokrwienia mózgu; CKD — przewlekła niewydolność nerek; GFR — poziom przesączania kłębuszkowego; DAPT — podwójna terapia przeciwplatekowa; BD — terapia pomostowa

W analizie jednoczynnikowej najsilniejszymi predyktorami istotnego powikłania krwotocznego — istotnego krwaka kieszonki i/lub istotnego krwawienia była obecność protezy zastawkowej biologicznej lub mechanicznej (OR — 17.20), CKD (OR — 9.90) oraz przyjmowanie tikagreloru w terapii podwójnej (OR — 9.30). Szczegółowe dane przedstawia tabela 4.4.4.

Tabela 4.4.4. Analiza jednoczynnikowa — czynniki wpływające na wystąpienie istotnego powikłania krwotocznego.

Czynnik	OR	- 95%CI	+95%CI	p
Wiek \geq 75 lat	8.23	3.8	13.77	<0.000001
Implantacja CRT/ICD	5.37	3.37	8.02	0.000002
Rozbudowa układu	5.74	3.16	10.43	<0.000001
CHF	4.18	2.35	7.43	0.000001
HA niekontrolowane (BP \geq 160/100 mmHg)	8.62	3.65	20.38	0.000001
Proteza zastawkowa (biologiczna/mechaniczna)	17.20	9.3	31.94	<0.000001
Przebyty udar niedokrwienny mózgu	3.05	1.62	5.72	0.0005
AF/AFI	2.02	1.15	3.57	0.014
Nowotwór złośliwy	2.96	1.33	6.56	0.007
Anemia	2.68	1.89	5.90	<0.001
CKD (GFR $<$ 60 ml/min/m²)	9.90	5.51	17.81	<0.000001
Klopidogrel	4.5	2.44	8.34	0.000002
Tikagrelor	9.3	3.16	27.57	0.00005
DAPT	2.82	1.59	5.01	0.0004
BD	7.02	3.58	13.79	<0.000001

OR — iloraz szans; CI — przedział ufności; CRT — stymulacja resynchronizująca serce, ICD — kardiowerter-defibrylator; CHF — przewlekła niewydolność serca; HA — nadciśnienie tętnicze; BP — ciśnienie tętnicze krwi; AF — migotanie przedsionków, AFI — trzepotanie przedsionków; CKD — przewlekła niewydolność nerek; GFR — poziom przesączania kłębuszkowego; DAPT — podwójna terapia przeciwplatekowa; BD — terapia pomostowa

Do analizy wieloczynnikowej włączono zmienne, które były istotne w analizie jednoczynnikowej i nie były ze sobą skorelowane. W modelu wieloczynnikowym najsilniejszym predyktorem istotnego powikłania krwotocznego był tikagrelor przyjmowany w terapii podwójnej (OR — 22.2), zabieg rozbudowy układu (OR — 10.2), wiek ≥ 75 lat (OR — 8.10) oraz obecność protezy zastawkowej (OR — 7.85). Dokładne dane przedstawiono w tabeli 4.4.5.

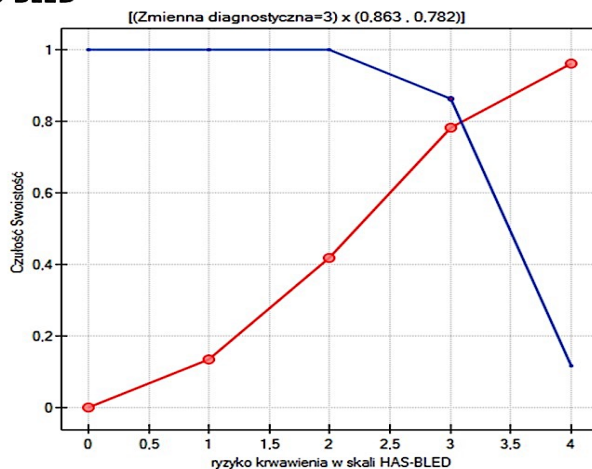
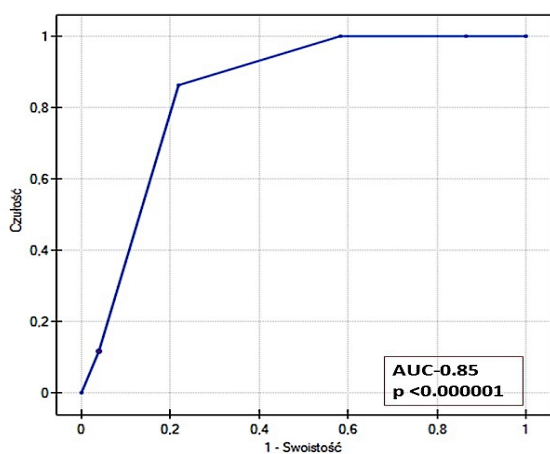
Tabela 4.4.5. Analiza wieloczynnikowa — czynniki wpływające na wystąpienie istotnego powikłania krwotocznego.

Czynnik	OR	- 95%CI	+95%CI	p
Wiek ≥ 75 lat	8.10	3.54	18.54	0.000001
Implantacja CRT/ICD	5.96	2.48	14.32	0.00006
Rozbudowa układu	10.22	4.05	25.78	0.000001
HA niekontrolowane (BP $\geq 160/100$ mmHg)	4.82	1.78	13.06	0.002
Proteza zastawkowa (biologiczna/mechaniczna)	7.85	3.15	19.58	0.00001
Nowotwór złośliwy	6.11	1.81	20.66	0.0036
CKD (GFR < 60 ml/min/m²)	4.28	1.86	9.87	0.0006
Klopidogrel	6.69	2.48	18.04	0.00017
Tikagrelor	22.25	4.56	108.46	0.0001

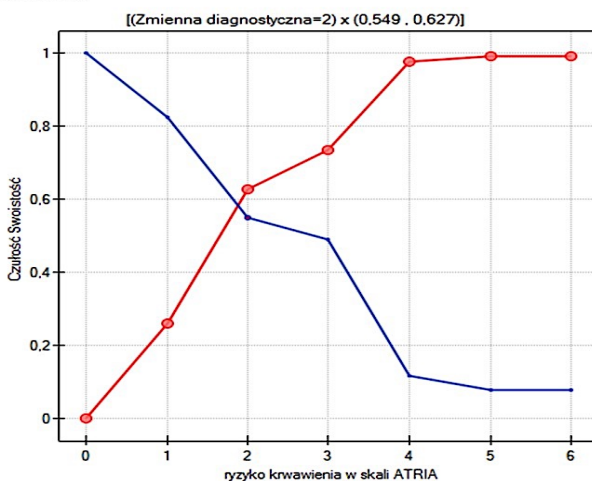
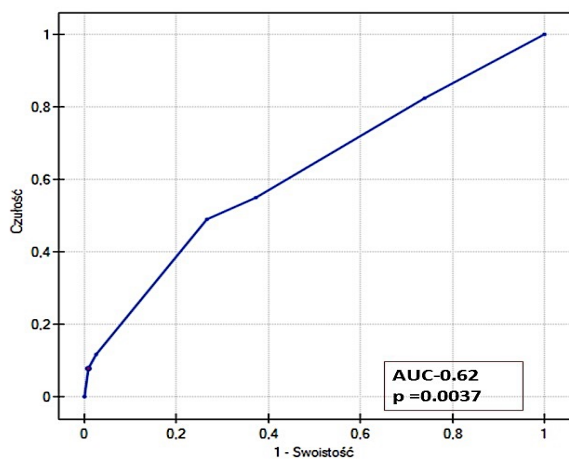
OR — iloraz szans; CI — przedział ufności; CRT — stymulacja resynchronizująca serce, ICD — kardiowerter-defibrylator; HA — nadciśnienie tętnicze; BP — ciśnienie tętnicze krwi; CKD — przewlekła niewydolność nerek; GFR — poziom przesączania kłębuszkowego

Podjęto próbę oceny krzywej ROC czułości i specyficzności skal krwawienia HAS-BLED, ATRIA, HEMORR₂HAGES. Największa czułość i swoistość cechowała skalę HAS-BLED, odpowiednio 86.3 % i 78.2% dla wartości odcięcia 3 punkty (AUC — 0.85, $p < 0.000001$). Dokładne dane przedstawia rycina 4.4.1.

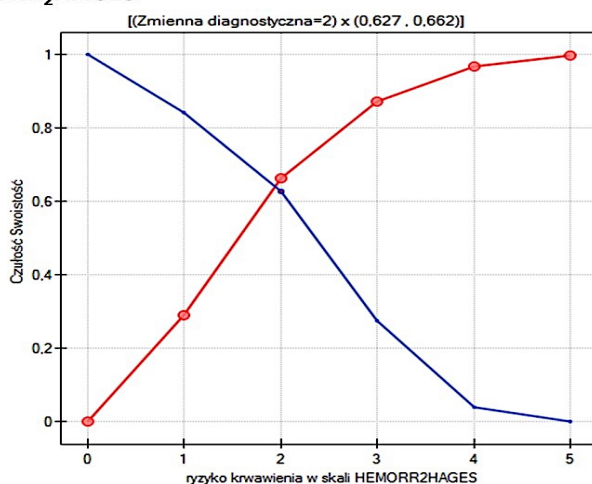
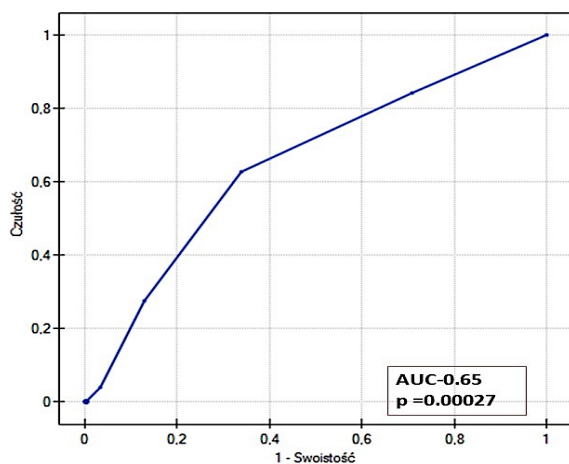
SKALA HAS-BLED



SKALA ATRIA



SKALA HEMORR₂HAGES



Rycina 4.4.1. Krzywe ROC skal ryzyka krwawienia HAS-BLED, ATRIA, HEMORR₂HAGES dla wystąpienia istotnego powikłania krwotocznego.

AUC — pole pod krzywą ROC

4.5. Autorska skala wystąpienia istotnych powikłań krwotocznych

Na podstawie przeprowadzonej analizy wieloczynnikowej wyodrębniono czynniki ryzyka wystąpienia istotnych powikłań krwotocznych, na podstawie których zaproponowano autorską skalę oceny ryzyka istotnych powikłań krwotocznych po zabiegu implantacji CIEDs o akronimie PACE DRAP. Zmiennym, które w analizie wieloczynnikowej cechował $OR < 10.0$ przypisano 1 punkt, zmiennym z $OR \geq 10.0$ przypisano 2 punkty, a gdy OR wynosił ≥ 20.0 zmiennej przypisano 3 punkty. Minimalna punktacja w skali PACE DRAP to 0, a maksymalna 11 punktów. Szczegółowy opis czynników tworzących akronim PACE DRAP oraz odpowiednią punktację zawiera tabela 4.5.1.

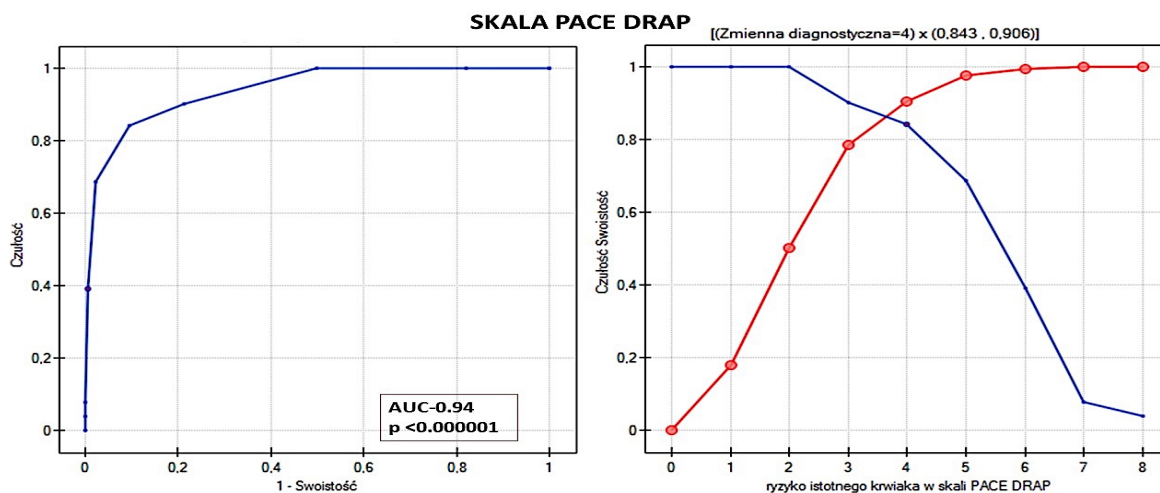
Tabela 4.5.1. Autorska skala ryzyka istotnych powikłań krwotocznych PACE DRAP.

Oznaczenie literowe	Czynnik	Nazwa angielska	OR	Punkty
P	Proteza zastawkowa (biologiczna/mechaniczna)	Prosthesis (biological/mechanical)	7.85	1
A	Nadciśnienie tętnicze niekontrolowane (BP $\geq 160/100$ mmHg)	Arterial Hypertension uncontrolled	4.82	1
C	Nowotwór złośliwy	Cancer	6.11	1
E	Wiek ≥ 75 lat	Elderly	8.10	1
D	CRT/ICD	Device type	5.96	1
R	Przewlekła niewydolność nerek (GFR < 60 ml/min.)	Renal failure	4.28	1
A	Leki przeciwplateletowe	Antiplatelets		
	Klopidogrel	Clopidogrel	6.69	1
	Tikagrelor	Ticagrelor	22.25	3
P	Rozbudowa układu	Procedure type	10.22	2

OR — iloraz szans; BP — ciśnienie tętnicze krwi; CRT — terapia resynchronizująca serce; ICD — kardiowerter-defibrylator; GFR — poziom przesączania kłębuszkowego;

Punktacja minimalna: 0 punktów
Punktacja maksymalna: 11 punktów
Wysokie ryzyko: ≥ 4 punkty

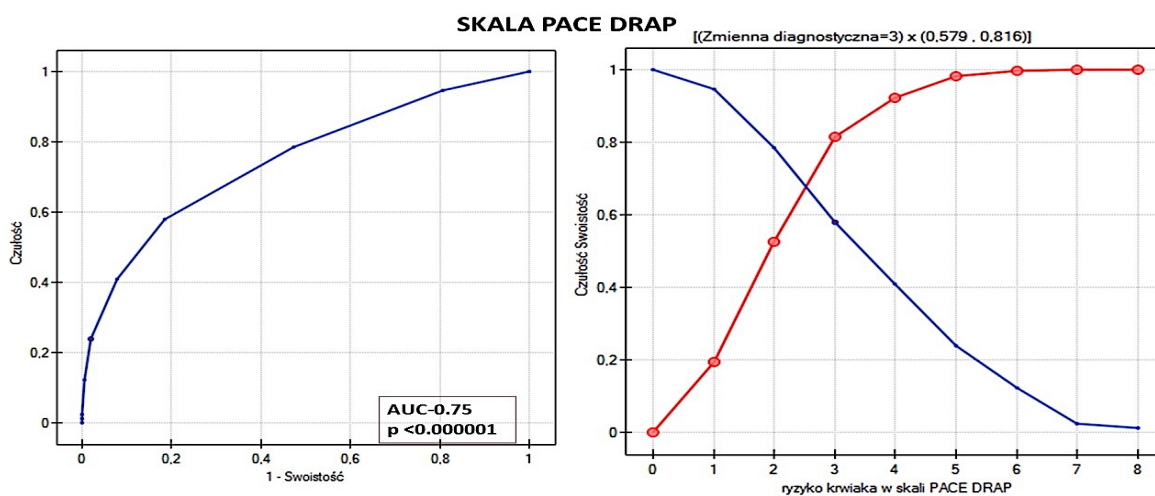
W analizie krzywej ROC za punkt odcięcia dla wysokiego ryzyka istotnego powikłania krwotocznego w skali PACE DRAP uznano 4 punkty. Wówczas czułość skali PACE DRAP wynosiła 84.3%, a swoistość 90.6% (AUC — 0.94, $p < 0.000001$). Istotnie więcej w porównaniu do skali HAS-BLED.



Rycina 4.5.1. Analiza krzywej ROC skali PACE DRAP w ocenie ryzyka istotnego powikłania krwotocznego.

AUC — pole pod krzywą ROC

Oceniono również zastosowanie zaproponowanej skali PACE DRAP w ocenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek krwiaka kieszonki. Jako punkt odcięcia dla wysokiego ryzyka uznano 3 punkty, przy czułości 57.9% i swoistości 81.6%.



Rycina 4.5.2. Analiza krzywej ROC skali PACE DRAP w ocenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek krwiaka kieszonki.

AUC — pole pod krzywą ROC

Dodatkowo, wykonano szczegółową statystyczną analizę przydatności klinicznej proponowanej skali ryzyka istotnych powikłań krwotocznych PACE DRAP, w odniesieniu do skal ryzyka krwawienia HAS-BLED, ATRIA, HEMORR₂HAGES. Dokładne wyniki zawiera tabela 4.5.2.

Tabela 4.5.2. Częstości istotnych powikłań krwotocznych oraz wartości predykcyjne ryzyka ich wystąpienia, w zależności od poziomu ryzyka ocenionego w skali PACE DRAP, HAS-BLED, ATRIA, HEMORR₂HAGES.

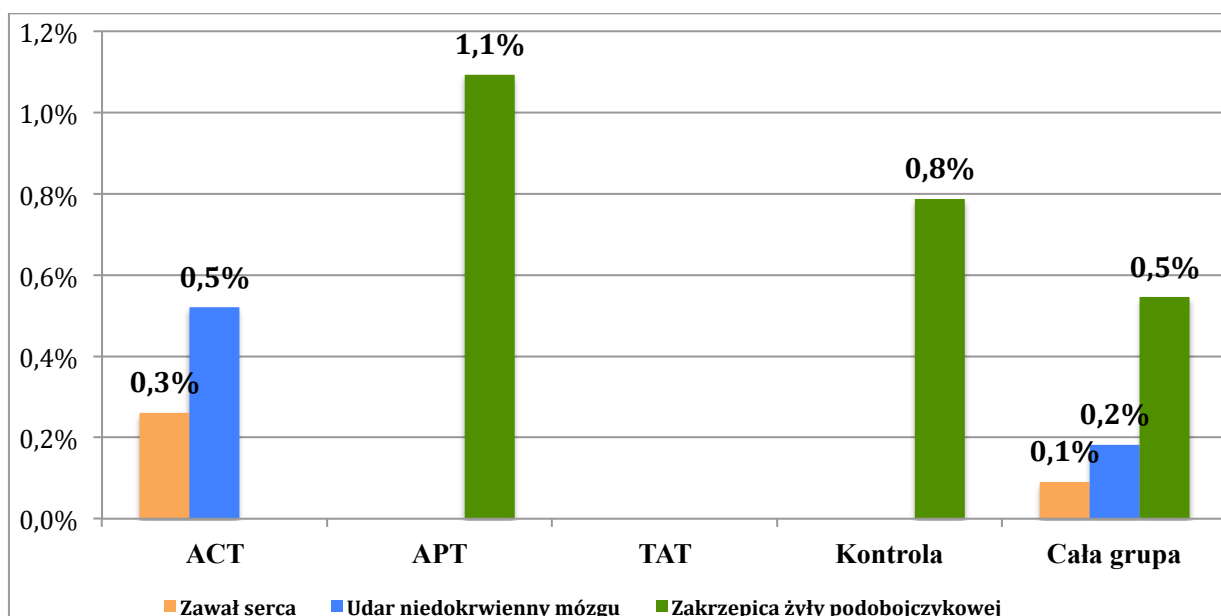
Skala ryzyka	n,	Istotne powikłanie krwotoczne	PPV (%)	NPV (%)	Czułość (%)	Swoistość (%)	AUC
PACE DRAP							
wysokie ryzyko (≥ 4 pkt)	136	44	32.4	99.4	88.0	91.2	0.94
niewysokie ryzyko (< 4 pkt)	964	6	0.6	67.6	12.0	88.0	
HAS-BLED							
wysokie ryzyko (≥ 3 pkt)	267	42	15.7	99.0	84.3	78.6	0.85
niewysokie ryzyko (< 3 pkt)	833	8	1.0	84.3	16.0	21.4	
ATRIA							
wysokie ryzyko (≥ 5 pkt)	14	4	28.6	95.6	8.0	99.0	0.62
niewysokie ryzyko (< 5 pkt)	1086	46	4.2	71.4	92.0	10.0	
HEMORR₂HAGES							
wysokie ryzyko (≥ 4 pkt)	37	3	8.1	95.6	6.0	96.8	0.65
niewysokie ryzyko (< 4 pkt)	1063	47	4.4	91.9	94.0	32.0	

PPV — wartość predykcyjna dodatnia; NPV — wartość predykcyjna ujemna; AUC — pole pod krzywą ROC

4.6 Pozakrwotoczne powikłania okołozabiegowe

4.6.1 Powikłania zakrzepowo zatorowe

W całej analizowanej grupie wystąpiły 9 epizodów zakrzepowo-zatorowych: 2 udary niedokrwienne mózgu (0.2%); jeden zawał serca spowodowany obecnością skrzepliny w tętnicy przedniej zstępującej (0.1%) oraz 6 przypadków zakrzepicy żyły podobojczykowej (0.5%). Częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych nie różniła się istotnie pomiędzy grupami. Udary niedokrwienne mózgu oraz zawał serca wystąpiły w ciągu pierwszych 12 godzin po zabiegu, a kliniczne objawy zakrzepicy żyły podobojczykowej występowały zwykle po upływie 48 godzin po zabiegu. Zarówno udary niedokrwienne, jak i zawał serca wystąpił u osób z grupy VKA II, u których odstawiono leki przeciwkrzepliwe na co najmniej 48 godzin przed procedurą (we wszystkich przypadkach przewlekłe stosowanym VKA była warfaryna). Oba udary niedokrwienne mózgu były przyczyną zgonu pacjentów. Zakrzepica żyły podobojczykowej wystąpiła u 1.1% z grupy APT, 0.8% z podgrupy SAPT i 0.8% osób z grupy kontrolnej. W leczeniu początkowym zakrzepicy stosowano LMWH, a następnie terapię kontynuowano lekiem z grupy DOAC.

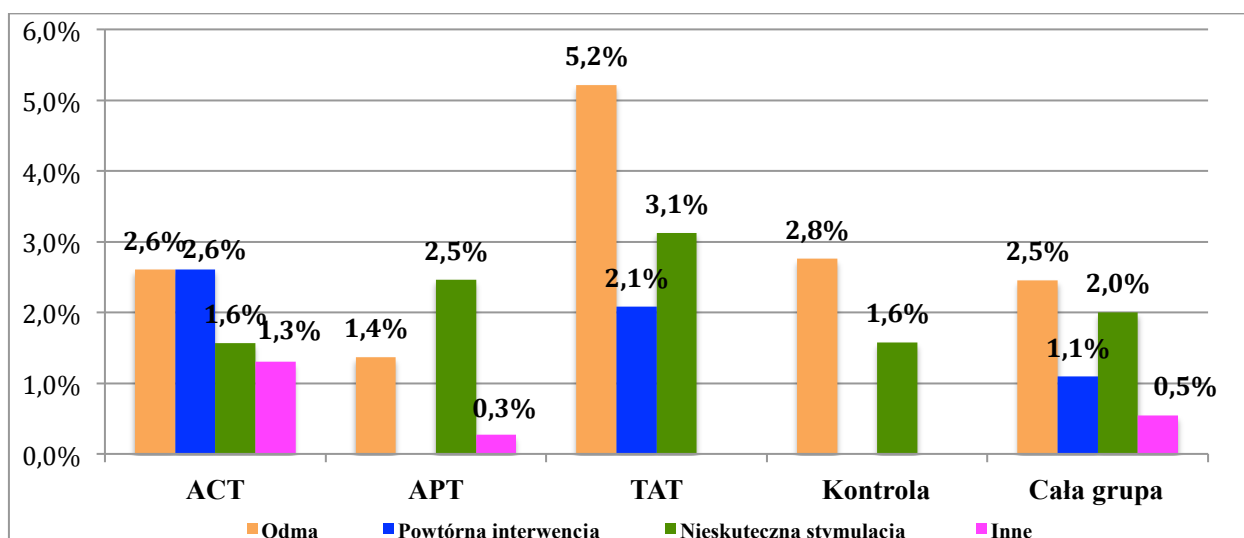


Rycina 4.6.1. Częstość powikłań zakrzepowych w grupach.

ACT — terapia przeciwkrzepliwa; APT — terapia przeciwplatekowa; TAT — terapia potrójna przeciwzakrzepowa

4.6.2 Inne pozakrwotoczne powikłania

Najczęściej występującym pozakrwotocznym powikłaniem była odma opłucnowa, którą potwierdzono u 27 pacjentów spośród całej grupy 1100 (2.5%). Najwięcej przypadków odmy stwierdzono u pacjentów z grupy ACT (2.6%). Drugim pod względem częstości powikłaniem była nieskuteczna stymulacja (stymulacja przepony) — 22 chorych spośród całej badanej populacji (2.0%), którą najczęściej stwierdzano u pacjentów z grupy APT (2.46%).



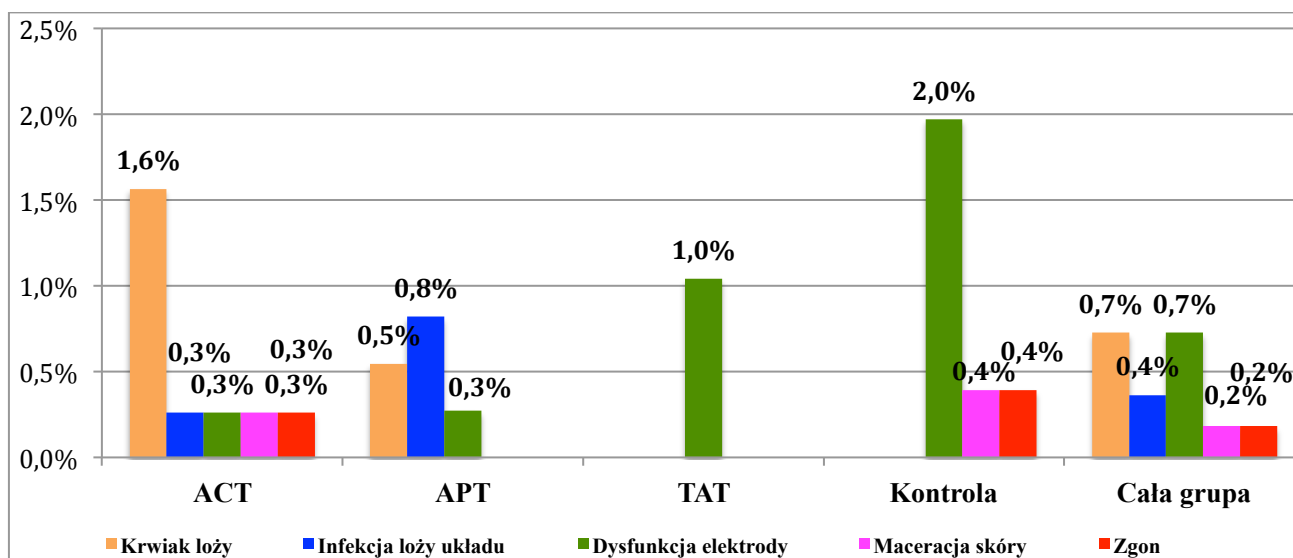
Rycina 4.6.2. Częstość pozakrwotocznych powikłań okołozabiegowych w grupach.

ACT — terapia przeciwkrzepliwa; APT — terapia przeciwplatekowa; TAT — terapia potrójna przeciwzakrzepowa

4.7 Obserwacja kliniczna

4.7.1 Obserwacja miesięczna

W obserwacji miesięcznej od dnia wypisu ze szpitala stwierdzono łącznie 2.5% powikłań. Dwóch pacjentów (0.2%) zmarło, a przyczyną wyjściową śmierci była rozsiana choroba nowotworowa. U ośmiu pacjentów (0.7%) stwierdzono obecność krwiaka kieszonki w okresie zejściowej resorpcji. U kolejnych ośmiu pacjentów (0.7%) stwierdzono dysfunkcję jednej z elektrod układu. Do rozwoju infekcji łoży doszło u czterech pacjentów (0.4%), z istotnym krwiakiem kieszonki, u wszystkich wykonano usunięcie implantowanego uprzednio układu. W dwóch przypadkach (0.2%) stwierdzono macerację naskórka, którego przyczyną był brak odpowiedniej higieny okolicy rany.

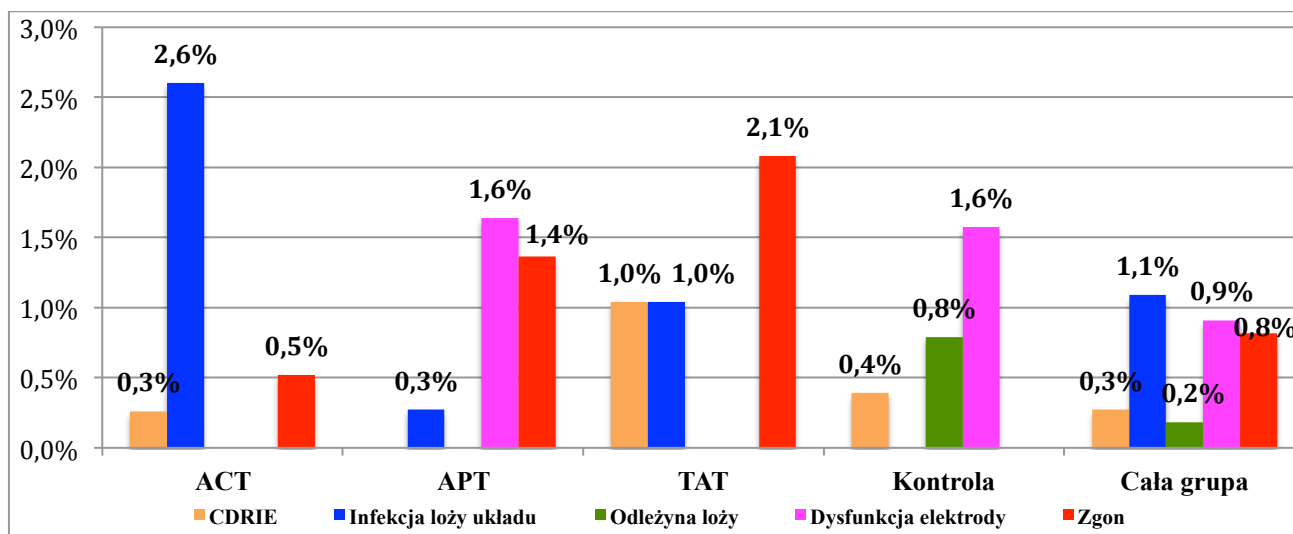


Rycina 4.7.1. Miesięczna obserwacja kliniczna.

ACT— terapia przeciwkrzepliwa; APT — terapia przeciwplatekowa; TAT— terapia potrójna przeciwzakrzepowa

4.7.2 Obserwacja roczna

W obserwacji rocznej stwierdzono łącznie 3.3% powikłań. Dziewięciu pacjentów (0.8%) zmarło: przyczyną zgonu sześciu z nich była schyłkowa CHF, dwóch rozsiana choroba nowotworowa, a jeden pacjent zginął w wypadku komunikacyjnym. W ciągu rocznej obserwacji doszło do rozwoju dwunastu infekcji łoży (1.1%) i trzech CDRIE (0.3%). U kolejnych dwóch pacjentów (0.2%) doszło do rozwoju odleżyny łoży. Dysfunkcja jednej z implantowanych elektrod była przyczyną powtórnego zabiegu u ośmiu pacjentów (0.7%).

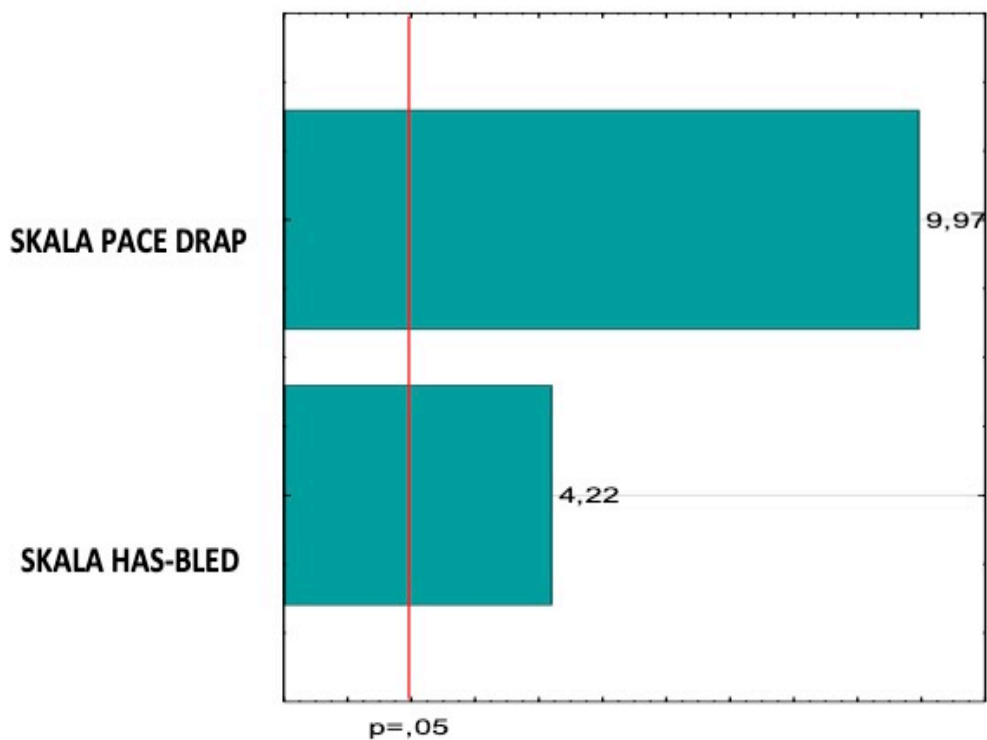


Rycina 4.7.2. Roczna obserwacja kliniczna.

ACT— terapia przeciwkrzepliwa; APT — terapia przeciwplatekowa; TAT— terapia potrójna przeciwzakrzepowa; CDRIE — infekcyjne zapalenie wsierdzia związane z urządzeniami wszczepialnymi

4.8 Czynniki wpływające na objętość krwiaka kieszonki

W celu oszacowania czynników wpływających na objętość jakiegokolwiek krwiaka kieszonki wykonano analizę regresji liniowej. Model okazał się istotny dla skali PACE DRAP i HAS-BLED. Dokładne dane przedstawiono na wykresie Pareto (rycina 4.8.1.).

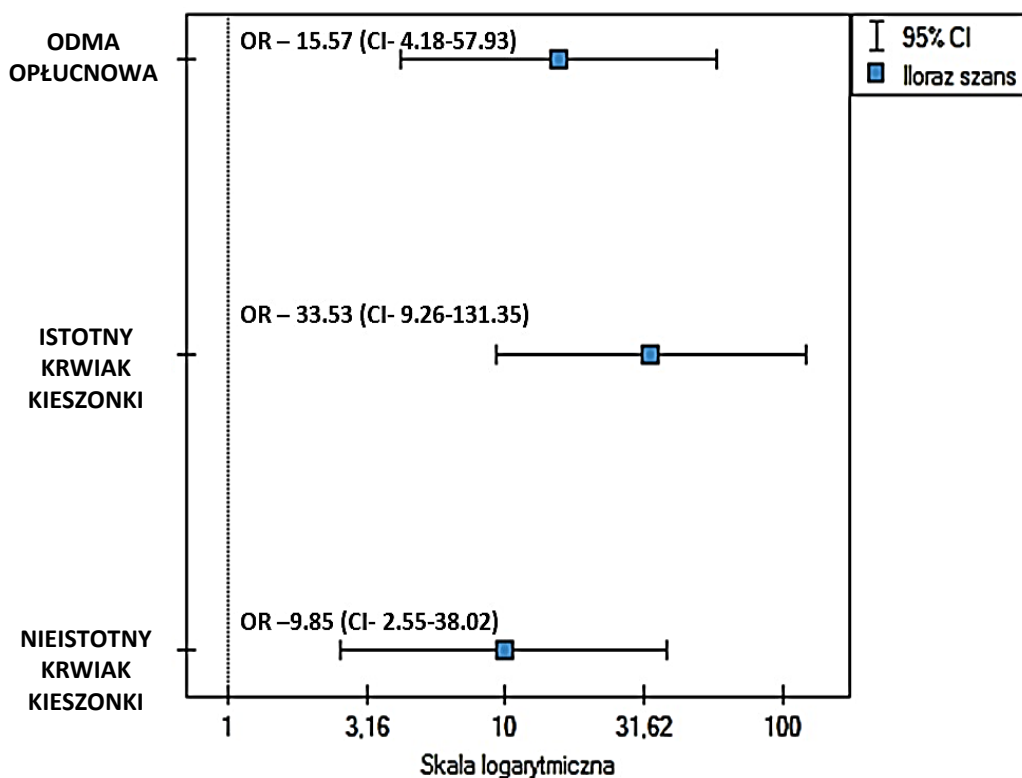


Objętość jakiegokolwiek krwiaka kieszonki

Rycina 4.8.1. Analiza regresji liniowej — czynniki wpływające na objętość jakiegokolwiek krwiaka kieszonki (nieistotnego lub istotnego).

4.9 Czynniki wpływające na wystąpienie powikłań infekcyjnych

Przeprowadzono analizę regresji logistycznej w celu identyfikacji czynników ryzyka rozwoju infekcji układu, zarówno infekcji kieszonki, jak i CDRIE. W analizie wieloczynnikowej jako istotne czynniki infekcji układu zidentyfikowano krwiała kieszonki, istotnego (OR — 33.53), jak i nieistotnego (OR — 9.85) oraz okołozabiegową odmě opłucnową (OR — 15.57). Co więcej wykazano, że wzrost objętości jakiegokolwiek krwiała kieszonki, zarówno nieistotnego i istotnego o 1 cm³ zwiększa ryzyko rozwoju infekcji układu o 1.006 (OR — 1.006; 95% CI: 1.004–1.008, p< 0.000001).



Rycina 4.9.1. Analiza wieloczynnikowa - czynniki ryzyka infekcji układu CIEDs.

OR — iloraz szans; CI — przedział ufności

5. DYSKUSJA

5.1 Strategie leczenia wpływającego na układ hemostazy

Przedstawione badanie ocenia wpływ leczenia hamującego układ hemostazy na częstość powikłań krwotocznym po zabiegach elektroterapii serca. Powikłania krwotoczne oraz okołoproceduralne strategie prowadzenia pacjentów przyjmujących leki przeciwkrwotoczne i przeciwkrzepliwe stanowią ważny problem współczesnej kardiologii. Postęp terapii z wykorzystaniem CIEDs w znacznej mierze przyczynił się do wydłużenia przeżycia oraz poprawy jakości życia pacjentów z chorobami układu krążenia. Jednakże, stała wieloletnia obserwacja tej grupy pacjentów wykazała problemy, których znaczenie i częstość istotnie wzrasta.

Rozpoczęcie rekrutacji do badania miało miejsce w pierwszej połowie 2015r., wówczas strategia prowadzenia pacjentów na VKA okołozabiegowo była zgodna z ówczesnym konsensusem EHRA i rekomendacją dla terapii pomostowej w okresie okołoproceduralnym u pacjentów stosujących VKA, natomiast niewiele było wiadomo jednak o strategii u pacjentów stosujących DOAC [39]. Po publikacji nowego stanowiska EHRA w 2015 roku rekomendującego nieprzerwanie stosowania terapii VKA u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka incydentu zakrzepowo-zatorowego, liczba pacjentów otrzymujących BD w naszym ośrodku uległa znacznemu zmniejszeniu. Strategia postępowania u pacjentów stosujących DOAC zgodnie z rekomendacjami EHRA z 2015 roku to przerwanie terapii przed zabiegiem implantacji CIED na okres 24–48 godzin zależnie od GFR, bez stosowania pomostowania heparyną [32].

W analizowanej grupie 1100 pacjentów jedną z form leczenia przeciwkrzepliwego stosowało łącznie 480 pacjentów (43.6%), w tym 96 (8.7%) pacjentów w połączeniu z DAPT. Jednakże, leczenie pomostowe stosowano jedynie u 36 (11.7%) pacjentów spośród 308 stosujących przewlekłe VKA (248 pacjentów tylko VKA, a 60 pacjentów VKA łącznie z DAPT). BD nie stosowano okołozabiegowo u pacjentów przewlekłe stosujących DOAC. W najnowszych opublikowanych rejestrach obserwacyjnych odsetek pacjentów otrzymujących terapię pomostową jest istotnie większy, a co więcej jest ona również stosowana u pacjentów

przewlekle przyjmujących DOAC. W europejskim sondażu procedur związanych z CIED ESS-PREDI prowadzonym pod kierownictwem Deharo i wsp. wśród 723 dorosłych pacjentów, którzy przeszli implantację/korektę chirurgiczną CIEDs, BD stosowano u 55 spośród 286 pacjentów (19.2%) przewlekle stosujących VKA oraz 22 spośród 95 pacjentów (23.6%) przewlekle stosujących DOAC [7]. W opublikowanych w 2017r. wynikach pilotażowej fazy badania HEMATOMA NO MORE wśród grupy 309 pacjentów przyjmujących przewlekle ACT (VKA lub DOAC) terapię pomostową stosowano u 73 chorych (23.6%) [9].

W przedstawionym badaniu wśród 480 pacjentów przewlekle przyjmujących lek przeciwkrzepliwy, 36.3% (174 chorych) stosowało DOAC (136 tylko DOAC, a 36 DOAC w połączeniu z DAPT). Odsetek ten wyraźnie wzrastał w końcowej fazie rekrutacji do badania. W rejestrze ESS-PREDI sam DOAC lub DOAC w połączeniu z APT otrzymywało 24.8% chorych (97 spośród 383 chorych) [7]. Natomiast, w populacji wstępnego badania HEMATOMA NO MORE, 55 chorych przewlekle stosowało DOAC, co stanowiło 17.8% wszystkich pacjentów przewlekle stosujących ACT. W okresie okołozabiegowym DOAC nieprzerwanie kontynuowano u 41 spośród tych 55 chorych [9]. Jak również u 9 spośród 95 chorych w rejestrze ESS-PREDI [7]. W opisywanej w obecnym badaniu w grupie DOAC nie wykonano żadnego zabiegu bez zależnego od funkcji nerek czasowego zaprzestania terapii DOAC.

W opisywanej populacji APT nieprzerwanie stosowało łącznie 462 pacjentów, co stanowiło 42.0% całej grupy badanej, a spośród nich 42.4% (196) otrzymywało DAPT (96 w terapii potrójnej z lekiem przeciwkrzepliwym, a 100 DAPT samodzielnie). W populacji ESS-PREDI odsetek ten był zdecydowanie wyższy wynosił 61.1% (442 spośród 723 pacjentów). 15.4% pacjentów leczonych przeciwpyłtkowo stosowało DAPT (68 spośród 442) (7). W badaniu HEMATOMA NO MORE 45.7% (260 spośród wszystkich 569 chorych) stosowało APT, w tym 18.1% przyjmowało DAPT [9]. W wynikach największego opublikowanego rejestru — rejestru japońskiego Shakya i wsp. spośród 77673 włączonych pacjentów 18.3% stosowało ACT (14238), 16.5% APT (12845), a 8.4% (6593) otrzymywało łącznie leczenie przeciwkrzepliwe i przeciwpyłtkowe [40].

Dla porównania w analizie danych prospektywnego amerykańskiego rejestru ORBIT-AF ambulatoryjnych chorych z AF wykazano, około 5.0% (416 z 9129) chorych z AF wymaga procedury z zakresu elektroterapii w obserwacji 30-miesięcznej. Większość pacjentów poddawanych implantacji CIEDs — 64% było leczonych warfaryną, podczas gdy 14% DOAC,

a u 17% nie stosowano żadnego OAC. Wśród pacjentów poddanych implantacji urządzenia przewlekłe stosujących warfarynę antykoagulację przerwano u 64% chorych, a u 18% spośród nich wdrożono BD. W grupie chorych przewlekłe przyjmujących DOAC leczenie wstrzymano w 65% przypadków, a u 10% spośród nich wdrożono BD [41].

5.2 Klasyfikacja powikłań krwotocznych

W dostępnej literaturze opisywana częstość występowania powikłań krwotocznych jest znacznie zróżnicowana z tendencją wzrastającą w ostatnich latach. Wzrost liczby powikłań związany jest między innymi ze zwiększeniem odsetka implantacji, w tym coraz bardziej złożonych układów. Inną ważną przyczyną jest wydłużenie życia chorych implikujące coraz częstsze zabiegi u ludzi starszych, obciążonych ciężkimi chorobami towarzyszącymi. Dłuższe przeżycie pacjentów implikuje konieczność większej liczby wymian układów, co jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań [24].

Jednym z powodów znacznych różnic w częstości opisywanych powikłań krwotocznych wydaje się być brak jednoznacznej, ogólnej definicji występujących powikłań krwotocznych, w tym szczególnie krwiaka kieszonki. Przyjęta w badaniu definicja istotnego krwiaka kieszonki była tożsama z definicją istotnego klinicznie krwiaka kieszonki w badaniu BRUISE CONTROL, BRUISE CONTROL-2, HEMATOMA NO MORE oraz FINPAC [9, 31, 42, 43]. Istotnego krwiaka łoży zdefiniowano jako krwiaka kieszonki wymagającego ewakuacji lub przedłużającego hospitalizację o co najmniej 24 godziny. Natomiast istotne krwawienie sklasyfikowano jako obecność jakiegokolwiek krwawienia wymagającego transfuzji preparatów krwiopochodnych lub powodującego spadek stężenia hemoglobiny o więcej niż 1 mmol/l.

Wśród nieistotnych powikłań krwotocznych za nieistotnego krwiaka kieszonki uznano widoczny makroskopowo i wyczuwalny palpacyjnie obrzęk okolicy CIEDs wyraźnie przekraczający wymiary urządzenia, powodujący tkliwość i bolesność zajętej okolicy. Jako wybroczyny sklasyfikowano niewielki wysięk lub wynaczynienie krwi w okolicy urządzenia, ale nie powodujące makroskopowo widocznego uniesienia skóry, natomiast krwiaka poza kieszonką uznano widoczny makroskopowo i wyczuwalny palpacyjnie obrzęk okolicy sąsiedniej do łoży generatora (okolice ramienia, okolicy piersiowej).

Definicja nieistotnego krwiaka kieszonki w obecnym badaniu była podobna, jednakże nie tożsama z definicją przyjętą w rejestrze ESS-PREDI — wyczuwalnej masy wystającej o co najmniej 2 cm poza łożę [7]. Aczkolwiek, w badaniu FINPAC za nieistotnego krwiaka przyjęto jakąkolwiek wyczuwalną masę lub wybroczyny w okolicy kieszonki [43]. Tak szeroka definicja potencjalnie może sprzyjać nadrozpoznawalności krwiaków kieszonki i błędnego postępowania terapeutycznego. Ostatnio, w celu ujednolicenia nazewnictwa De Sensi i wsp. zaproponowali trzystopniową skalę oceny krwiaka kieszonki, w której stopień 1 to wybroczyny lub łagodny wysięk, bez obecności obrzęku wymagający jedynie czujnej obserwacji; stopień 2 — duży wysięk w okolicy łoży prowadzący do obrzęku i upośledzenia funkcji bądź bolesności, a stopień 3 — krwiaka wymagającego powtórnej interwencji lub przedłużenia hospitalizacji bądź przerwania antykoagulacji [44]. Przyjęte w aktualnym w obecnym badaniu definicje nieistotnego krwiaka kieszonki z pewnością można uznać za stopień 2, a istotnego krwiaka jako stopień 3.

Dodatkowo w przedstawianym badaniu dokonywano szczegółowych pomiarów krwiaka kieszonki z uwzględnieniem jego objętości. Dotychczas nie opisano wykorzystania obliczeń objętości krwiaków do dalszych analiz. Pomimo pewnych ograniczeń takiej metody pomiaru wynikających z zewnętrznych pomiarów makroskopowych wykazano, że już wzrost objętości krwiaka o 1 cm^3 zwiększa ryzyko rozwoju infekcji układu CIEDs.

5.3 Częstość występowania istotnych powikłań krwotocznych

Częstość występowania istotnych powikłań krwotocznych w całej badanej populacji była niska 4.6% (50 z 1100 pacjentów) i była podobna do danych literaturowych 0.7%–5.7% [7, 31, 45]. Najczęściej występującym istotnym powikłaniem krwotocznym był krwiak kieszonki przedłużający hospitalizację — 3.6%. Krwiak wymagający ewakuacji wystąpił w 0.4% przypadków, a krwawienie wymagające przetoczenia preparatów krwiopochodnych — 0.3%.

Grupą z największą częstością istotnych powikłań krwotocznych była grupa pacjentów TAT — 8.3%. Aktualne wytyczne zalecają stosowanie potrójnej terapii u pacjentów z AF i umiarkowanym lub wysokim ryzykiem incydentu zakrzepowo-zatorowego, którzy w ostatnim czasie przeszli ostry incydent wieńcowy lub implantację stentu DES [46]. W opisywanej grupie

chorych na terapii potrójnej implantacja CIEDs miała miejsce w ciągu 2 miesięcy od ostrego incydentu wieńcowego lub implantacji stentu DES u pacjentów. W literaturze dane odnośnie powikłań krwotocznych u pacjentów stosujących terapię potrójną są ograniczone. Z danych amerykańskiego rejestru NCDR® oceniającego powikłania w okresie 30-dniowym po implantacji ICD u pacjentów z CAD i współistniejącym AF wynika, że stosowanie warfaryny łącznie z DAPT cechuje się znacznie wyższym odsetkiem krwawień (3.6%), w tym krwawień związanych z implantowanym urządzeniem (1.1%), w porównaniu do innych strategii terapeutycznych [47]. Wyniki te są zgodne z naszymi ustaleniami.

Co więcej, ostatnie badania wykazały wzrost ryzyka krwawienia bez różnicy w ryzyku wystąpienia epizodu zakrzepowo-zatorowego lub sercowo-naczyniowego u pacjentów otrzymujących potrójną terapię w porównaniu z pacjentami otrzymującymi jedynie warfarynę i kłopidogrel [48, 49]. Przedstawione dane sugerują, że być może warto odroczyć wykonanie implantacji CIEDs u pacjentów przymujących TAT lub rozważyć skrócenie czasu stosowania terapii potrójnej i wykonanie zabiegu w okresie stosowania podwójnej terapii przeciwzakrzepowej (OAC w połączeniu z SAPT).

Porównanie częstości występowania powikłań krwotocznych w obecnym badaniu z innymi badaniami jest problematyczne również ze względu na zmianę strategii postępowania u pacjentów przyjmujących leki wpływające na układ hemostazy na przestrzeni ostatnich lat. Starsze badania skupiały się w dużej mierze na powikłaniach implantacji CIEDs u pacjentów otrzymujących okołozabiegowo głównie BD. W obecnym badaniu częstość powikłań krwotocznych u pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek lek przeciwkrzepliwy wynosiła 6.5%, natomiast w podgrupie otrzymującej BD częstość istotnych powikłań krwotocznych była istotnie wyższa i wynosiła 25.0%. Opublikowane dotychczas wyniki badań wskazują, że okołoperacyjne stosowanie heparyny przy zabiegach implantacji CIEDs było związane z wystąpieniem krwiaka kieszonki u 5.7–23% pacjentów [50–53]. W badaniu POCKET krwiak kieszonki w okresie 30 dni po zabiegu wystąpił w istotnie mniejszym procencie u pacjentów bez pomostowania LMWH w porównaniu do pacjentów, którzy takową terapię otrzymali, odpowiednio u 1.6% vs 6.5% [54]. We wstępnych wynikach badania HEMATOMA NO MORE istotne powikłania krwotoczne wystąpiły u 12.3% pacjentów z grupy BD [9]. Z kolei w metaanalizie opublikowanej przez Fenga i wsp. u pacjentów z nieprzerwaną terapią VKA ryzyko krwiaka łoży było o 71% mniejsze w porównaniu do pacjentów otrzymujących pomostowanie przy użyciu LMWH. Autorzy wysunęli hipotezę, że różnice w częstości

krwawień u chorych z BD i nieprzerwanym stosowaniem VKA można częściowo wyjaśnić możliwością monitorowania działania farmakokinetycznego tych grup leków [55]. W przełomowym wieloośrodkowym randomizowanym badaniu BRUISE CONTROL oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zabiegu implantacji CIEDs bez przerywania leczenia warfaryną w porównaniu z okołozabiegowym stosowaniem heparyny u pacjentów z rocznym ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wynoszącym 5% lub więcej. Istotny krwiak kieszonki wystąpił istotnie rzadziej u 3.5% chorych leczonych warfaryną, w porównaniu do 16.0% chorych przyjmujących heparynę. Chorzy w grupie warfaryny mieli ponad 80% mniejsze względne ryzyko istotnego krwaka [31]. W metaanalizie opublikowanej przez Prioretti i wsp. BD związana była z ponad czterokrotnie zwiększonym ryzykiem krwaka kieszonki i dziewięciokrotnym ryzykiem przedłużonego pobytu w szpitalu [29]. Natomiast, w metaanalizie Santa'anny i wsp. nieprzerwana terapia VKA zmniejszyła ryzyko krwaka kieszonki o 75.0% w stosunku do pomostowania heparyną [30].

Jednym z powodów drastycznie zwiększonej częstości występowania krwaka kieszonki u chorych, u których stosowano BD wydaje się pozabiegowe zastosowanie heparyny. Marquie i wsp. stwierdzili, że pacjenci z protezą a mechaniczną zastawkową lub migotaniem przedsionków, którzy otrzymywali heparynę po zabiegu, mieli 14-krotnie zwiększone ryzyko ciężkich powikłań w porównaniu do grupy kontrolnej [56]. Również Michaud i wsp. wykazali, że pacjenci wysokiego ryzyka, którzy otrzymali heparynę po wszczepieniu CIEDs mieli od pięcio- do dziesięciokrotnie większe ryzyko krwaka łoży w odniesieniu do chorych otrzymujących tylko warfarynę i kontroli [57].

Na kanwie powyżej przedstawionych wyników EHRA w 2015 roku uaktualniła rekomendacje odnośnie strategii okołozabiegowej przed zabiegami elektroterapii u pacjentów przyjmujących przewlekle OAC. Obecnie zaleca się wykonanie zabiegu implantacji/wymiany CIEDs bez przerywania terapii VKA, przy wartości INR nie wyższej niż docelowa (uwzględniająca wskazania u danego pacjenta). U chorych z ryzykiem < 5% można odstawić VKA na 3-4 dni przed zabiegiem lub przeprowadzić procedurę na terapeutycznym INR [32].

W analizowanej populacji chorych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości istotnych powikłań krwotocznych pomiędzy podgrupami z przerwana terapią VKA i terapią VKA nieprzerwaną w okresie okołozabiegowym, jednakże powikłania te częściej występowały w grupie z przerwana terapią VKA i INR < 2.0 w dniu zabiegu, odpowiednio 6.3% i 4.0%. W randomizowanym badaniu FinPAC, zarówno w grupie z ciągłą terapią

warfaryną, jak i w grupie z warfaryną przerwana w okresie okołozabiegowym częstość istotnych krwiaków łoży wynosiła 6.0%, a krwawienie wymagające przetoczenia produktów krwiopochodnych wystąpiło u 1.0% w grupie z nieprzerwaną terapią warfaryną [43]. Prawdopodobnej przyczyny można poszukiwać w tzw. „stresie antykoagulacyjnym” (*ang. anticoagulation stress test*) — u pacjentów na pełnej antykoagulacji ewentualne krwawienie pojawi się wcześniej, zwykle już w czasie zabiegu co umożliwi operatorowi wczesną adekwatną interwencję i zatrzymanie krwawienia [58, 59]. Co więcej, najprawdopodobniej pełny efekt przeciwkrzepliwy wpływa na zwiększoną czujność operatora i wcześniejszą interwencję w razie nawet niewielkiego krwawienia. Z kolei u pacjentów z leczeniem przeciwkrzepliwym przerwany przed zabiegiem, ponowne podanie pełnej dawki terapeutycznej antykoagulantu już po procedurze może spowodować pojawienie się opóźnionego krwawienia pozabiegowego.

W pierwszym opublikowanym w 2013r. obserwacyjnym badaniu Jenningsa i współ. oceniającym ryzyko nieprzerwanej terapii DOAC (dabigatranem), w porównaniu do okołozabiegowego zaprzestania terapii DOAC i nieprzerwanej terapii warfaryną wykazano, że częstość powikłań krwotocznych jest niska i porównywalna w grupie nieprzerwanego stosowania dabigatranu i warfaryny, a połowa z nich była związana z jednoczesowym przyjmowaniem APT [33]. Swoistą kontynuację badania BRUISE CONTROL stanowiło randomizowane badanie BRUISE CONTROL-2 zaprojektowane dla oceny nieprzerwanego stosowania DOAC u pacjentów poddawanych implantacji CIEDs. W ramieniu nieprzerwanego leczenia DOAC od ostatniej dawki leku do zabiegu minęło około 4–5 godzin, w przypadku stosowania leku dwa razy na dobę i 16 godzin dla rywaroksabanu przyjmowanego raz na dobę. W ramieniu z czasowym zaprzestaniem terapii ostatnia dawka DOAC była przyjmowana wieczorem na dwa dni przed zabiegiem lub nawet wcześniej u chorych z obniżonym GFR leczonych dabigatranem. Pierwsza dawka leku w grupie bez przerywania DOAC była podawana wieczorem w dniu zabiegu, a w grupie z przerywaną terapią — wieczorem następnego dnia po zabiegu. Istotny klinicznie krwiak kieszonki wystąpił z taką samą częstością — 2.1% pacjentów w obu ramionach badania [34].

Przytoczone z piśmiennictwa dane dają podstawy do rozważań, że u chorych leczonych DOAC można bezpiecznie wykonywać procedury z zakresu elektrofizjologii i elektroterapii serca. Jednakże, nie wykazano znaczącej przewagi żadnej ze stosowanych strategii okołozabiegowych, wobec czego zasadne wydaje się, że postępowanie oparte na czasowym

przerwaniu terapii DOAC, wyprowadzone z aktualnych zaleceń Towarzystw Naukowych [32]. Ostateczna decyzja powinna należeć do operatora, po analizie całości obrazu klinicznego pacjenta. Taką strategię przyjęto w obecnym badaniu, a częstość istotnych powikłań krwotocznych w grupie DOAC była istotnie statystycznie niższa w porównaniu do grupy otrzymującej BD (3.7% vs 25.0%, $p < 0.0001$) i porównywalna z nieprzerwaną terapią VKA (4.0%).

W obecnym badaniu częstość istotnych powikłań wśród pacjentów przyjmujących leki przeciwplatekcyjne wynosiła 3.8% i była również podobna do danych literaturowych 3.6%–4.4% [9, 60, 61]. W badaniu Kutinsky i współ. spośród 137 pacjentów leczonych kłopidogrelem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, 18.3% miało krwaka kieszonki, w porównaniu z 8.0% nie otrzymujących kłopidogrelu w ciągu 14 dni przed zabiegiem [8]. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Tompkinsa i wsp. dowiedziono, że istotne powikłania krwotoczne występują istotnie częściej u pacjentów na DAPT w porównaniu do pacjentów nie stosujących APT, 7.2% vs. 1.6%, ale różnice częstości istotnych powikłań pomiędzy grupą monoterapii ASA i DAPT nie były istotne. Pewne ograniczenie interpretacyjne wymienionych badań stanowi przypisanie pacjentów do danej grupy, jeśli lek stosowany był w ciągu 5 i 14 dni przed zabiegiem, wobec czego w dniu implantacji CIEDs w wielu przypadkach stężenie leku mogło być bardzo niskie [50]. W uprzednio opublikowanej pracy Chen i wsp. wykazali, że istotne powikłania krwotoczne częściej występowały w grupie pacjentów otrzymujących DAPT (16.2%), w porównaniu do monoterapii kłopidogrelem (1.2%) i ASA (3.9%) [61]. W kilku innych badaniach częstość istotnych krwaków kieszonki po wszczępieniu CIEDs u pacjentów stosujących DAPT wynosiła 13.3–24.5% [60, 62-64]. W obecnym badaniu leki przeciwplatekcyjne były kontynuowane w okresie okołozabiegowym w każdym przypadku. Co więcej, według dostępnych danych jest to pierwsze badanie, w którym CIEDs implantowano u pacjentów na nieprzerwanej DAPT z zastosowaniem tikagreloru.

W ostatnim czasie pojawiają się również doniesienia dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów poddanych implantacji podskórnego kardiowertera-defibrylatora (s-ICD) oraz bezelektrodowego stymulatora serca. W retrospektywnym badaniu Afzala i wsp. oceniającym okołoproceduralne leczenie u 137 pacjentów poddanych implantacji s-ICD, 17.5% otrzymywało nieprzerwanie warfarynę przed zabiegiem. Istotnie częściej, bowiem u 25% z grupy warfaryny rozwinął się istotny krwak kieszonki, w porównaniu

do 1.5% w grupie kontrolnej [65]. We wstępnym doniesieniu zjazdowym Kiani i wsp. przedstawili wyniki oceny bezpieczeństwa nieprzerwanej antykoagulacji na grupie 164 pacjentów poddanych implantacji bezelektrodowego stymulatora MicraTM, w tym 36 pacjentów poddanych nieprzerwanej terapii VKA z INR w dniu zabiegu > 2.0 lub nieprzerwanej terapii DOAC. Autorzy donoszą, że częstość istotnych powikłań w okolicy dostępu naczyniowego i obecności płynu w worku osierdziowym była porównywalnie niska w grupie ACT i grupie bez takowej terapii (odpowiednio dla krwiaka miejsca dostępu — 2.8 vs. 1.6%, dla płynu w worku osierdziowym 0% vs. 0.8%) [66].

5.4 Ocena ryzyka istotnych powikłań krwotocznych

Pomimo, że istnieją różne narzędzia oceny ryzyka krwawienia, żadne z nich nie zostało wprowadzone z myślą o pacjentach poddawanych zabiegom z zakresu elektroterapii. W obecnej pracy oceniono przydatność trzech powszechnie stosowanych skal krwawienia: HAS-BLED, ATRIA i HEMORR2HAGES w przewidywaniu istotnych powikłań krwotocznych u wszystkich pacjentów poddanych implantacji CIEDs niezależnie od typu stosowanej terapii wpływającej na układ hemostazy. Wykazano, że spośród ocenianych skal ryzyka krwawienia, tylko ryzyko ocenione w skali HAS-BLED jako wysokie, istotnie zwiększa częstość istotnych powikłań krwotocznych. Natomiast, wysokie ryzyko krwawienia w skali ATRIA i HEMORR2HAGES nie wpływało w sposób tak znaczący na wystąpienie istotnych powikłań krwotocznych. Porównanie to może mieć istotne znaczenie z perspektywy klinicznej. Fakt, że skala HAS-BLED wykazywała zdolność predykcyjną do klinicznie istotnego powikłania krwotocznego, należy uznać za zaletę, zwłaszcza dlatego, że istotne krwawienie znacząco wpływa na sposób prowadzenia leczenia okołozabiegowego i rokowanie pacjenta.

Co więcej, szacowanie ryzyka krwawienia stanowi trudność i jest znacznie bardziej skomplikowane niż szacowanie ryzyka zakrzepowo-zatorowego. Nawet, w kohortowych badaniach walidacyjnych w AF, żadna ze skal oceny ryzyka krwawienia nie stanowiła idealnego narzędzia, pomimo licznych czynników ryzyka uwzględnionych w ich obliczeniach (13 dla HEMORR2HAGES, 8 dla HAS-BLED i 5 dla ATRIA). HAS-BLED jest najczęściej stosowaną i uznanym narzędziem ocena ryzyka krwawienia. Analizy efektywności oceniane miarą AUC były niższe w pierwotnej kohorcie niż w populacji aktualnego badania (0.72 w porównaniu do 0.85, odpowiednio). Kilka uprzednio opublikowanych badań również

potwierdziło znaczenie HAS-BLED w różnych populacjach pacjentów [67]. W obecnym badaniu wartość predykcyjna skali HAS-BLED dla istotnego powikłania krwotocznego była wysoka (PPV —15.7%, NPV — 99.0%, AUC —0.85).

5.5 Autorska skala ryzyka istotnych powikłań krwotocznych PACE DRAP

Jednym z celów obecnego badania było znalezienie modelu o możliwie największej użyteczności predykcyjnej dla istotnego powikłania krwotocznego. Na podstawie przeprowadzonej analizy wieloczynnikowej wyodrębniono potencjalne czynniki ryzyka wystąpienia istotnego powikłania krwotocznego, na podstawie których zaproponowano prostą autorską skalę oceny ryzyka istotnego krwawienia po zabiegu implantacji CIEDs o akronimie PACE DRAP z minimalną punktacją wynoszącą 0, a maksymalną 11 punktów. W oparciu o analizę krzywej ROC uzyskanie 4 i więcej punktów w skali PACE DRAP uznano za wysokie ryzyko istotnego powikłania krwotocznego, przy zachowaniu bardzo wysokiej czułości — 84% i swoistości — 91%.

5.5.1 Obecność protezy zastawkowej (P)

W obecnej pracy wykazano, że proteza zastawkowa stanowi istotny czynnik ryzyka powikłań krwotocznych — zwiększa ich występowanie niemal ośmiokrotnie (OR — 7.85). Jako protezę zastawkową w niniejszej pracy uznano obecność protezy mechanicznej zastawki aortalnej bądź mitralnej, jak również świeżo implantowanej protezy biologicznej zastawki aortalnej metodą przezskórną, która stanowiła 100% wszystkich protez biologicznych w analizowanej pracy. Prawdopodobnym powodem wzrostu krwawień u chorych z protezą zastawkową w przedstawionym badaniu wydaje się być okołozabiegowa heparynizacja, stosowana u znacznego odsetka chorych z protezą zastawkową.

Jednakże, w dotychczas opublikowanych danych, Ishibashi i wsp. wykazali związek pomiędzy chorobą zastawkową, a zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych u chorych poddawanych procedurom elektroterapii. Autorzy w analizie wieloczynnikowej wykazali ponad siedmiokrotny wzrost ryzyka istotnego krwaka kieszonki u chorych, którzy cierpieli z powodu wady zastawkowej [68]. Podobne odniesienia można znaleźć w wynikach badania ROCKET AF, gdzie wykazano, że u pacjentów z ciężką wadą zastawkową częstość krwawień była istotnie większa niezależnie od typu stosowanego typu OAC i innych czynników [69]. W obecnym badaniu nie implantowano żadnego urządzenia u pacjentów z ciężką wadą

zastawkową przed zabiegowym leczeniem tejże wady. Możliwą przyczyną zwiększonego odsetka krwawień u chorych z ciężką wadą zastawkową bądź obecną protezą zastawkową może być turbulentny przepływ krwi przez protezę tudzież chorobowo zmienioną zastawkę, który wpływa na uszkodzenie składników morfotycznych krwi — szczególnie płytek krwi.

5.5.2 Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (A)

W aktualnej pracy obecność niekontrolowanego HA wpływała na niemal pięciokrotny wzrost ryzyka istotnych powikłań krwotocznych (OR — 4.82, $p = 0.002$). Za niekontrolowane HA uznano skurczowe ciśnienie tętnicze 160 mmHg i więcej i/lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze 100 mmHg i więcej, w co najmniej dwóch pomiarach w czasie hospitalizacji. W dotychczas opublikowanych badaniach nie wykazano związku pomiędzy HA, a częstością powikłań krwotocznych. Jednakże, większość autorów nie stosowała podziału HA na kontrolowane i niekontrolowane. Niejednokrotnie udowodniono natomiast, że obecność HA zwiększa ryzyko krwawień, w tym krwawień wymagających hospitalizacji u pacjentów stosujących VKA niezależnie od poziomu INR [70].

Wysokie ciśnienie tętnicze jest jednym z modyfikowalnych czynników ryzyka, którego wpływ można zredukować poprzez odpowiednią farmakoterapię i edukację pacjentów. Nieocenione pozostaje zatem znaczenie właściwie przeprowadzonej rozmowy z pacjentem w czasie kwalifikacji chorych do implantacji CIEDs i ewentualna modyfikacja stosowanej farmakoterapii hipotensyjnej w celu minimalizacji ewentualnych powikłań.

5.5.3 Obecność nowotworu złośliwego (C)

Obecność nowotworu złośliwego wpływała na sześciokrotny wzrost ryzyka istotnych powikłań krwotocznych w analizowanej populacji (OR — 6.11, $p = 0.0036$). Najczęstszymi nowotworami były odpowiednio rak piersi (2.1%) oraz rak jelita grubego (2.0%). W dostępnej literaturze nie odnaleziono ani jednego opublikowanego badania, do którego włączono pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, z tego względu nie można odnieść się do wyników innych autorów.

Mimo, że panuje powszechne przekonanie, że pacjenci z nowotworem złośliwym są narażeni głównie na incydenty zakrzepowo-zatorowe ze względu na swoisty stan nadkrzepliwości, w badaniach z zakresu różnej tematyki udowodniono zwiększone ryzyko krwawienia u chorych nowotworowych stosujących leczenie ACT. W badaniach kohortowych ryzyko to było dwu i pół do sześciokrotnie wyższe w porównaniu do chorych bez nowotworu

[71-73]. Co istotne, wykazano również związek pomiędzy zaawansowaniem choroby nowotworowej, a ryzykiem krwawienia. Jednakże, trombocytopenia wywołana chemioterapią nie wpływała na częstość krwawienia [72]. Wymieniane są różne przyczyny krwawień u chorych nowotworowych: terapia przeciwnowotworowa, w tym wcześniejsza radioterapia, chemioterapia lub immunoterapia czy stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w terapii bólu. Pacjenci mogą być również predysponowani do krwawienia z powodu zaburzeń czynności płytek indukowanych leczeniem celowanym [74].

Chorzy z chorobą nowotworową poddawani implantacji urządzeń kontrolujących rytm serca z pewnością wymagają szczególnej uwagi, a decyzja o zaprzestaniu lub włączeniu ACT każdorazowo podlega indywidualnej ocenie klinicznej.

5.5.4 Wiek \geq 75 lat (E)

We wcześniejszych badaniach udowodniono, że wiek \geq 75 lat reprezentuje osoby starsze, u których odsetek implantacji CIEDs istotnie wzrasta [75]. W obecnym badaniu ukończony 75 rok życia znacząco zwiększał ryzyko istotnego powikłania krwotocznego w sposób niezależny od innych czynników (OR — 8.10). Wydaje się, że na występowanie powikłań w tej populacji może mieć wpływ anatomia żylna, szczególnie krętość naczyń, która znacząco utrudnia dostęp żylny i implikuje liczbę prób nakłucia naczynia [76]. Co więcej, Armaganijan i wsp. wykazali, że pacjenci, którzy powyżej 75 roku życia są w grupie zwiększonego ryzyka odmy opłucnowej oraz dyslokacji elektrod wewnątrzsercowych. Implantacja elektrod poprzez nakłucie żyły pachowej lub odłokciowej z zastosowaniem kontroli ultrasonograficznej lub angiograficznej może wpłynąć na zmniejszenie częstości powikłań w grupie chorych w starszym wieku [77].

5.5.5 Rodzaj implantowanego urządzenia (CRT/ICD) (D)

W przedstawionym badaniu implantacja CRT lub ICD niemal sześciokrotnie zwiększała ryzyko powikłań krwotocznych (OR — 5.96). W opublikowanych wynikach rejestru duńskiego implantacja ICD DDD powodowała dwukrotny, a CRT-D ponad dwu i półkrotny wzrost ryzyka powikłań [5]. W największej opublikowanej metaanalizie dotyczącej leków wpływających na układ hemostazy u chorych poddawanych zabiegom CIEDs udowodniono, że implantacja ICD lub CRT zwiększa o 36.0% ryzyko krwawienia, w porównaniu do implantacji PM [78]. Przyczyn zwiększonego ryzyka powikłań należy poszukiwać w bardziej złożonej strukturze, większym kalibrze i zwiększonej sztywności elektrod układów

ICD i CRT. W celu minimalizacji ryzyka powikłań zasadne wydaje się, aby procedury implantacji rozbudowanych układów wykonywali najbardziej doświadczeniu operatorzy.

5.5.6 Przewlekła niewydolność nerek (GFR < 60 ml/min/1,73m²) (R)

W obecnej pracy rozpoznana CKD zdefiniowana jako GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² ponad czterokrotnie (OR — 4.28) zwiększała ryzyko istotnych powikłań krwotocznych. Podobne wyniki opisywano w literaturze. W badaniu Tompkins i wsp. wykazali, że stadium ciężkiej CKD (GFR 15–29 ml/min/1,73 m²) ponad trzykrotnie, a schyłkowej CKD (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) ponad siedmiokrotnie zwiększają ryzyko istotnych krwawień po implantacji CIEDs [45]. Z kolei Buiten i wsp. udowodnili, że GFR < 30 ml/min/1,73 m² niemal trzykrotnie zwiększa ryzyko krwaka kieszonki [79]. W innym badaniu Ahmed i wsp. wykazali, że wzrost stężenia kreatyniny o 1.0 mg/dl związany jest z niemal dwukrotnym wzrostem częstości krwawień kieszonki [80]. Istotne korelacje między obecnością CKD, a zwiększonym odsetkiem powikłań krwotocznych opisywano również dla innych typów procedur inwazyjnych [81, 82].

Za przyczynę zwiększonego odsetka krwawień odpowiedzialne wydają się zaburzenia czynności płytek krwi i zmienione interakcje między płytkami, a śródbłonkiem naczyniowym, zmniejszona synteza tlenu azotu, jak również nieprawidłowości układów krzepnięcia i fibrylizacji, czy niedożywienie [45, 83].

W redukcji istotnych powikłań krwotocznych u pacjentów poddawanych zabiegom elektroterapii u pacjentów z CKD znaczenie może mieć zastosowanie przedłużonego opatrunku uciskowego lub wprowadzanych na rynek adsorbowalnych kolagenowych i hemostatycznych gąbek czy pianek.

5.5.7 Leczenie przeciwpłytkowe (A)

APT jest silnym predyktorem krwawienia po implantacji CIEDs. W obecnej pracy stosowanie DAPT z kłopidogrelem niemalże siedmiokrotnie (OR — 6.69), a stosowanie tikagreloru ponad dwudziestodwukrotnie (OR — 22.25) zwiększało ryzyko istotnych powikłań krwotocznych. Podczas, gdy monoterapia ASA nie wpływała istotnie na częstość powikłań krwotocznych.

Z dostępnych danych literaturowych płyną podobne wnioski. W badaniu przeprowadzonym przez Koha i wsp. zastosowanie DAPT z kłopidogrelem siedmiokrotnie zwiększało ryzyko istotnych krwiaków [58]. Z kolei Boule i wsp. wykazali, że okołozabiegowe stosowanie kłopidogrelu niemal czterokrotnie zwiększało ryzyko istotnych powikłań krwotocznych po implantacji CIEDs [64]. Pomimo znanych różnic farmakogenetycznych metabolizmu kłopidogrelu wśród rasy azjatyckiej, w porównaniu do rasy kaukaskiej nie wykazano różnic rasowych w częstości istotnych powikłań krwotocznym [84]. Dai i wsp. otrzymali podobne wyniki na populacji chińskiej. DAPT z kłopidogrelem niemal czterokrotnie zwiększała ryzyko krwiaka kieszonki oraz wydłużała czas hospitalizacji [62]. W największej opublikowanej metaanalizie dotyczącej leków wpływających na układ hemostazy u chorych poddawanych zabiegom elektroterapii, ryzyko krwiaka kieszonki niemal siedmiokrotnie zwiększała DAPT, trzykrotnie monoterapia kłopidogrelem, przy nieistotnym wpływie monoterapii ASA [78]. Natomiast, w żadnym z dotychczasowych badań nie wykazano związku pomiędzy dawką kłopidogrelu (75 mg vs 150 mg), a występowaniem krwawienia [64].

W obecnym badaniu przyjmowanie tikagreloru stanowiło najsilniejszy czynnik ryzyka istotnego powikłania krwotocznego, z tego względu w zaprezentowanej skali PACE DRAP otrzymało największą liczbę punktów — 3. Z dostępnych danych wynika, że jest to pierwsze badanie oceniające wpływ tikagreloru na powikłania krwotoczne u chorych poddawanych implantacji każdego typu wszczepialnego urządzenia, w tym CRT. W literaturze znaleziono tylko jedno badanie oceniające powikłania krwotoczne u chorych na DAPT z tikagrelem. Koh i wsp. wykazali, że stosowanie ASA z tikagrelem niemal dziesięciokrotnie zwiększa ryzyko krwiaka kieszonki po implantacji PM lub ICD (w badaniu nie uwzględniono CRT). Warto nadmienić, że w cytowanym badaniu tikagrelor stosowało badaniu jedynie 6 spośród analizowanych 1091 osób [58]. W niniejszej pracy tikagrelor przyjmowało 11 chorych spośród badanej populacji 1100 osób (1.0%).

Leki przeciwplatekcyjne zaburzają hemostazę, celując w określone punkty kaskady krzepnięcia. ASA wpływa na aktywację i agregację płytek krwi poprzez nieodwracalne hamowanie enzymu cyklooksygenazy, a kłopidogrel, tikagrelor i prasugrel hamują płytkowy receptor dla difosforanu adenozyliny ADP P2Y₁₂ uniemożliwiając jego aktywację z udziałem ADP i w efekcie zmniejszają pulę aktywnych, gotowych do agregacji płytek. Wydaje się, że za różnice w częstości powikłań krwotocznych pomiędzy lekami przeciwplatekowymi wynikają z mechanizmu działania tych leków. Tikagrelor i kłopidogrel hamują receptor

P2Y12, a także wytwarzanie tromboksanu A2, podczas gdy ASA hamuje tylko produkcję tromboksanu A2 [85]. Natomiast, za silniejszy wpływ tikagreloru, w porównaniu do klopidoogrelu na częstość powikłań krwotocznych, odpowiadać mogą różnice w metabolizmie oraz skuteczności hamowania aktywności płytek między tymi inhibitorami receptora P2Y12. Szacuje się, że oporność na klopidoogrel, która wynika z mutacji genetycznych wpływających na aktywność izoenzymów cytochromu P450 w wątrobie występuje nawet u 5–44% pacjentów [86]. Z kolei tikagrelor jest aktywną postacią leku, nie wymaga przekształcenia do postaci czynnej, wobec czego w porównaniu do klopidoogrelu działa szybciej [21].

Na podstawie przedstawionych wyników zasadne wydaje się, aby w miarę możliwości i minimalizacji ryzyka zdrowotnego pacjenta, odroczyć procedurę implantacji CIEDs do czasu zakończenia leczenia DAPT, szczególnie jeśli terapia uwzględnia stosowanie tikagreloru.

5.5.8 Zabieg rozbudowy układu (P)

W obecnej pracy zabieg rozbudowy układu dziesięciokrotnie zwiększał ryzyko istotnych powikłań krwotocznych. W dostępnych danych literaturowych wykazano, że procedura rozbudowy układu lub wymiany elektrod zwiększa ryzyko powikłań o niemal 30.0% [5]. Można to wyjaśnić dodatkowym rozcięciem tkanki włóknistej wokół urządzenia w czasie kolejnych procedur, co wpływa na większą manipulację otaczającymi strukturami i w efekcie może spowodować przypadkowe uszkodzenie lokalnych naczyń krwionośnych [82]. Co więcej, implantacja nowej elektrody może przyczynić się do bezpośredniego urazu i przerwania ciągłości ściany żyły lub serca powodując krwawienie miejscowe bądź, w razie większego urazu tamponadę serca.

Przedstawione wyniki w połączeniu wcześniejszymi danymi potwierdzają, że każdy rodzaj ponownej interwencji wiąże się z większym ryzykiem komplikacji, w porównaniu z pierwszorazowymi wszczepieniami CIEDs. Podkreśla to znaczenie starannego rozważenia wskazań do CIEDs u chorych kierowanych do zabiegu, aby u jak największej liczby chorych uniknąć konieczności ponownej interwencji w przyszłości.

Warto podkreślić, że zaproponowana w przedstawianym badaniu autorska skala PACE DRAP uwzględniająca proste w ocenie klinicznej czynniki ryzyka. Co istotne, wysokie ryzyko ocenione w autorskiej skali PACE DRAP cechują wysokie wskaźniki nie tylko czułości — 88.0% i swoistości — 91.2%, ale również wartości predykcyjnych PPV — 32.4%

i NPV — 99.4%. Autorka wyraża nadzieje, że po dalszej walidacji na dużej populacji pacjentów skala PACE DRAP może w przyszłości stać się pomocnym i dokładnym narzędziem w celu identyfikacji chorych z wysokim ryzykiem istotnego powikłania krwotocznego poddawanych procedurom z zakresu elektroterapii.

5.6 Powikłania infekcyjne

Występowanie powikłań krwotocznych, szczególnie istotnego krwiaka kieszonki stanowi dla chorego niedogodność związaną z towarzyszącym bólem i przedłużoną hospitalizacją, ale może również prowadzić do niebezpiecznych powikłań odległych, takich jak rozejście się rany i infekcja kieszonki urządzenia. W obecnym badaniu w ciągu obserwacji doszło do rozwoju infekcji łoży u 1.1% chorych, a u 0.27% pacjentów wystąpiło CDRIE. Jako istotne czynniki infekcji układu zidentyfikowano krwiaka kieszonki, zarówno istotnego (OR — 33.53), jak i nieistotnego (OR — 9.85) oraz odmę opłucnową (OR — 15.57). Co więcej, wykazano związek pomiędzy objętością krwiaka, a ryzykiem rozwoju powikłań infekcyjnych. W niniejszej pracy udowodniono, że wzrost objętości jakiegokolwiek krwiaka kieszonki o 1 cm³ zwiększa ryzyko zakażenia układu o 1.006.

Otrzymane wyniki są zgodne z wynikami randomizowanego badania BRUISE CONTROL INFECTION oceniającego wpływ istotnego klinicznie krwiaka kieszonki na częstość zakażeń układu CIEDs – infekcji miejscowej oraz CDRIE. Autorzy wykazali, że klinicznie istotny krwiak kieszonki zwiększał niemal ośmiokrotnie ryzyko infekcji związanej z układem. Co więcej stosowanie profilaktyki antybiotykowej przy obecności istotnego krwiaka nie wpływało na ryzyko późnej infekcji [87]. Z kolei Klug i wsp. za czynniki wpływające na zakażenie układu uznali gorączkę w ciągu 24 godzin przed procedurą (OR — 5.83), zastosowanie stymulacji czasowej przed zabiegiem implantacji CIEDs (OR — 2.46) i wczesną reinterwencję (OR — 15.04) [24].

Opisano szereg możliwych mechanizmów, w jakich istotne klinicznie krwiaki kieszonki predysponują do rozwoju powikłań infekcyjnych. Należą do nich napięcie tkanek spowodowane obecnością krwiaka, prowadzące do rozejścia brzegów rany i umożliwiające migrację bakteryjną. Co więcej, ciśnienie spowodowane masą krwiaka może prowadzić do martwicy niżej położonych tkanek [87]. Ponadto, wykazano, że niemal 50.0% kieszonek

CIEDs zostaje śródzabiegowo skontaminowanych florą bakteryjną skóry [88]. Jeśli rozwinie się krwiał, zapewnia on środowisko do trwałej kolonizacji mikroorganizmami.

5.7 Systemy wpływające na redukcję częstości powikłań krwotocznych

W ostatnich latach wzrasta liczba urządzeń zaprojektowanych w celu zmniejszenia częstości powikłań krwotocznych po zabiegach implantacji CIEDs. Awada i wsp. porównywali skuteczność i bezpieczeństwo różnych systemów w redukcji występowania krwiałów i infekcji kieszonki: tradycyjnego opatrunku, terapii podciśnieniowej, hemostatycznej gąbki Stypro® oraz systemu Premofix®, u pacjentów stosujących ACT i/lub DAPT. Autorzy wykazali, że zastosowanie gąbki Stypro® i systemu Premofix® istotnie zmniejsza ryzyko względne krwiałów i infekcji kieszonki w porównaniu do grupy z tradycyjnym opatrunkiem, odpowiednio 0.38 oraz 0.37. Co więcej, system Premofix® istotnie zmniejszał występowanie również samego krwiała kieszonki w stopniu 2 i 3 wg klasyfikacji De Sensi niezależnie od innych czynników, takich jak rodzaj urządzenia czy poziom INR [44, 89]. W badaniu STOP HEMATOMA-I przeprowadzonym przez Turagam i współ. oceniano wykorzystanie neoprenowej kompresyjnej kamizelki dostarczającej ukierunkowany nacisk na łożę urządzenia w redukcji miejscowego krwiała u pacjentów leczonych w okresie około zabiegowym nieprzerwanie warfaryną i APT. Autorzy wykazali, że częstość występowania krwiała kieszonki po 7 dniach od implantacji była znacząco niższa w grupie z użyciem kamizelki niż w grupie kontrolnej (0% vs 30%, $p = 0.02$) [90]. Z kolei Murkherjee i wsp. w retrospektywnym badaniu oceniali bezpieczeństwo i skuteczność drenażu ssącego zakładanego do kieszeni CIEDs w redukcji częstości powikłań krwotocznych. Spośród 67 pacjentów stosujących przewlekle ACT i APT, u których założono drenaż ssący, krwiała kieszonki stwierdzono w jednym przypadku, u chorego przyjmującego DAPT. Krwiała leczono zachowawczo [91].

Zupełnie odmienne wyniki otrzymano w badaniu przeprowadzonym przez Ohlow i wsp. Autorzy na grupie 163 chorych badali wpływ hemostatycznego systemu D-stat składającego się z mieszaniny: trombiny, kolagenu i rozpuszczalników, na pojawienie się krwiała kieszonki wymagającego ewakuacji bądź infekcji łoży układu w ciągu 3 miesięcy od implantacji. U chorych, u których użyto D-Stat występowała tendencja do częstszego pojawienia się krwiała kieszonki wymagającego ewakuacji (8.5% w porównaniu do 2.4%

w grupie ze standardowym opatrunkiem) i zwiększonej częstości zakażeń kieszonki (6.1% w porównaniu do 1.2%) [92]. Weryfikacja znaczenia nowoczesnych systemów w redukcji występowania istotnych krwiaków kieszonki wymaga jednak dalszych bardziej szczegółowych badań w tym zakresie.

5.8 Ograniczenia badania

Główne ograniczenie badania stanowi jego obserwacyjny charakter, który uniemożliwił równoliczny podział analizowanej grupy pod względem stosowanego rodzaju terapii przeciwpłytkowej i przeciwkrzepliwej. Co więcej, niejednokrotnie sposób prowadzenia okołozabiegowej terapii zależał od całościowej oceny stanu klinicznego i indywidualnego wyboru lekarza prowadzącego i operatora wykonującego zabieg.

Istotnym ograniczeniem badania jest niejednorodność analizowanej grupy pod względem demograficznym i klinicznym, który potencjalnie mógł mieć wpływ na otrzymane wyniki. Ponadto, żadna z badanych osób nie przyjmowała prasugrelu w leczeniu przeciwpłytkowym, w związku z powyższym, nie można rozszerzać wniosków o wysokim wzroście ryzyka krwotocznego na wszystkie dostępne leki przeciwpłytkowe.

Kolejne ograniczenie stanowił jednośrodkowy aspekt badania, tym bardziej, że pacjenci leczeni byli w ośrodku najwyższej referencji z wysoko wykwalifikowaną i bardzo doświadczoną kadrą medyczną. Zaobserwowano sytuacje, że pacjenci z poważnymi krwiakami kieszonki byli przekazywani do naszego ośrodka, w celu leczenia powikłań, ale wykluczono ich z badania z uwagi na brak możliwości oceny strategii okołozabiegowej i przebiegu zabiegu.

Ważnym czynnikiem ograniczającym badanie jest makroskopowy sposób pomiaru krwiaków kieszonki, który może zaniżać rzeczywiste wymiary obserwowanych krwiaków. Znaczna ilość wynaczynionej krwi może gromadzić w tkankach miękkich i przestrzeni poniżej wytworzonej kieszonki, nie powodując widocznego makroskopowo krwiaka. Wydaje się, że zastosowanie badania ultrasonograficznego do oceny wymiarów krwiaków umożliwiłoby dokładniejszą ocenę obserwowanych powikłań krwotocznych.

Czynnikiem limitującym badanie jest również relatywnie krótki okres klinicznej obserwacji odległej. Okres obserwacji wynosił minimalnie 12 miesięcy, co może stanowić zbyt krótki czas na ujawnienie się późnych powikłań procedur elektroterapii.

5.9 Podsumowanie

W niniejszym badaniu porównywano częstość istotnych powikłań krwotocznych u chorych poddawanych implantacji CIEDs stosujących leczenie przeciwplatekcyjne, leczenie przeciwkrzepliwe lub łącznie leczenie przeciwplatekcyjne i przeciwkrzepliwe w terapii potrójnej. Analizowano przydatność skal krwawienia HAS-BLED, ATRIA i HEMORR₂HAGES w ocenie ryzyka wystąpienia istotnych powikłań krwotocznych po implantacji urządzeń do elektroterapii serca. Co więcej zidentyfikowano czynniki zwiększające ryzyko istotnych powikłań krwotocznych i powikłań infekcyjnych u chorych poddawanych zabiegom elektroterapii.

Wykazano, że istotne powikłania krwotoczne po implantacji CIEDs w całej analizowanej populacji wystąpiły w 4.6%. Najczęściej istotne powikłania krwotoczne występowały u chorych stosujących potrójną terapię przeciwzakrzepową (8.2%), a dominującym istotnym powikłaniem krwotocznym był krwiak kieszonki przedłużający hospitalizację.

Dowodzono, że wysokie ryzyko w skali HAS-BLED istotnie zwiększa częstość istotnych powikłań krwotocznych.

Co więcej, na podstawie przeprowadzonych analiz zaproponowano własną skalę PACE DRAP do oceny ryzyka istotnych powikłań krwotocznych u chorych poddawanych implantacji CIEDs. PACE DRAP uwzględnia następujące czynniki: obecność protezy zastawkowej; niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, nowotwór złośliwy, wiek ≥ 75 lat; implantację ICD/CRT; przewlekłą niewydolność nerek ($GFR < 60$ ml/min/m²), leczenie przeciwplatekcyjne, rozbudowę układu. Maksymalna możliwa do uzyskania punktacja wynosi 11 punktów, a wysokie ryzyko powikłań krwotocznych wyodrębniono dla sumy punktów 4 i więcej. Przedstawiona skala wymaga jednak dalszej walidacji.

Ponadto zaobserwowano, że wystąpienie krwiaka kieszonki, zarówno istotnego, jak i nieistotnego stanowi istotny czynnik ryzyka infekcji układu.

6. WNIOSKI

1. Stosowanie potrójnej terapii przeciwzakrzepowej znacząco wpływa na zwiększenie częstości istotnych powikłań krwotocznych po zabiegach wszczepienia kardiologicznych elektronicznych urządzeń wszczepialnych.
2. Skala HAS-BLED może stanowić użyteczne narzędzie w identyfikacji chorych ze zwiększonym ryzykiem istotnych powikłań krwotocznych poddawanych zabiegom implantacji kardiologicznych elektronicznych urządzeń wszczepialnych.
3. Do zidentyfikowanych czynników ryzyka powikłań krwotocznych po zabiegu wszczepienia kardiologicznych elektronicznych urządzeń wszczepialnych należą: starszy wiek (≥ 75 lat), rodzaj wszczepionego urządzenia (CRT/ICD), zabieg rozbudowy układu, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, obecność protezy zastawkowej, nowotwór złośliwy w wywiadzie, przewlekła niewydolność nerek, stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej (szczególnie tikagreloru).
4. Autorska skala ryzyka o akronimie PACE DRAP może stać się nowym wartościowym narzędziem w predykcji istotnych powikłań krwotocznych u chorych poddawanych procedurom elektroterapii.
5. Wystąpienie krwaka kieszonki istotnie zwiększa ryzyko późnych powikłań infekcyjnych po zabiegach elektroterapii.

7. STRESZCZENIE (W JĘZYKU POLSKIM)

Wstęp: Każdego roku na świecie przeprowadza się miliony zabiegów implantacji kardiologicznych elektronicznych urządzeń wszczepialnych (CIEDs). Ze wzrastającą liczbą procedur i wielochorobowością coraz starszych pacjentów wiąże się konieczność radzenia sobie z powikłaniami. Powikłania krwotoczne oraz okołozabiegowe strategie prowadzenia pacjentów przyjmujących leki przeciw płytkowe i przeciwkrzepliwe stanowią ważny problem współczesnej kardiologii.

Cele pracy: Celem badania było: 1) porównanie częstości występowania istotnych powikłań krwotocznych u pacjentów stosujących leczenie przeciw płytkowe, leczenie przeciwkrzepliwe lub leczenie przeciw płytkowe i przeciwkrzepliwe łącznie oraz identyfikacja czynników ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych po zabiegach elektroterapii; 2) analiza przydatności skal krwawienia HAS-BLED, ATRIA i HEMORR₂HAGES do oceny ryzyka wystąpienia istotnych powikłań krwotocznych po implantacji CIEDs; 3) zaproponowanie własnej skali ryzyka istotnych powikłań krwotocznych po zabiegach implantacji CIEDs; 4) ocena korelacji między istotnymi powikłaniami krwotocznymi, a ryzykiem późnych powikłań infekcyjnych.

Material metody: Badaniem objęto grupę kolejnych 1100 pacjentów w wieku 18–97 lat (38.7% stanowiły kobiety) poddanych zabiegowi pierwotnej implantacji/wymianie lub rozbudowie CIEDs. Badaną populację pacjentów podzielono w zależności od stosowanej terapii wpływającej na układ hemostazy: pacjenci stosujący leki przeciw płytkowe (APT) — 33.3%; pacjenci stosujący leki przeciwkrzepliwe (ACT) — 34.9%; pacjenci stosujący terapię potrójną przeciwzakrzepową (TAT) — 8.7% oraz grupę kontrolną – pacjenci nie stosujący żadnych leków wpływających na układ hemostazy — 23.1%. Grupę ACT podzielono na podgrupy w zależności od rodzaju leku stosowanego okołozabiegowo: antagonistów witaminy K z INR w dniu zabiegu ≥ 2.0 , (VKA I) lub < 2.0 (VKA II); bezpośrednie doustne antykoagulanty odstawione okołozabiegowo na 24–36 godzin zależnie od GFR (DOAC); terapię pomostową heparyną drobnocząsteczkową (BD). U wszystkich pacjentów przed i po zabiegu wykonano rutynowe laboratoryjne. Ryzyko powikłań krwotocznych oceniano za pomocą skali HAS-BLED, ATRIA i HEMORR₂HAGES. Powikłania krwotoczne sklasyfikowano jak istotne i nieistotne. Za istotne powikłania krwotoczne uznano: krwaka

kieszonki przedłużającego hospitalizację lub wymagającego ewakuacji oraz krwawienie wymagające transfuzji lub powodujące spadek stężenia hemoglobiny o więcej niż 1 mmol/L. Jeśli stwierdzono obecność krwiaka kieszonki za pomocą elektronicznej suwmiarki dokonano pomiaru jego wymiarów, a następnie obliczano objętość obserwowanego krwiaka. Rejestrowano również wystąpienie pozakrwotocznych powikłań. Po wypisaniu pacjentów do domu ponowna ocena kliniczna wystąpienia powikłań odbywała się po 30 dniach i 12 miesiącach od zabiegu implantacji urządzenia.

Wyniki: Częstość występowania powikłań krwotocznych w całej badanej populacji wynosiła 26.3%, a istotnych powikłań krwotocznych 4.5% (50 z 1100 pacjentów). W największym procencie istotne powikłania krwotoczne wystąpiły w grupie TAT — 8.3%. Krwiak kieszonki przedłużający hospitalizację wystąpił u 3.6 %, krwiak, który wymagał ewakuacji — 0.4 % pacjentów, a krwawienie wymagające przetoczenia preparatów krwiopochodnych — 0.3%. W analizie częstości powikłań krwotocznych w obrębie podgrup ACT istotne powikłania wystąpiły znacznie częściej u pacjentów z grupy BD (25.0%), w porównaniu do wszystkich pozostałych podgrup. Zaobserwowano, że wysokie ryzyko w skali HAS-BLED (≥ 3 punkty) w sposób znaczący zwiększało prawdopodobieństwo istotnego powikłania krwotoczego (OR — 22.7). Na podstawie przeprowadzonej analizy wieloczynnikowej zaproponowano autorską skalę ryzyka istotnych powikłań krwotocznych o akronimie PACE DRAP powstałym od pierwszych liter nazw składowych skali w języku angielskim. Skalę PACE DRAP tworzą następujące czynniki: obecność protezy zastawkowej, niekontrolowane nadciśnienie, obecność nowotworu, wiek ≥ 75 lat, implantacja CRT/ICD, niewydolność nerek ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/m}^2$), stosowanie kłopidogrelu lub tikagreloru w terapii podwójnej, zabieg rozbudowy układu. Za punkt odcięcia dla wysokiego ryzyka istotnego powikłania krwotoczego w skali PACE DRAP uznano 4 punkty (czułość — 84.3%, swoistość — 90.6%, AUC — 0.94). Co więcej, jako istotne czynniki infekcji układu zidentyfikowano jakiegokolwiek krwiaka kieszonki, oraz okołozabiegową odmę opłucnową.

Wnioski: Stosowanie potrójnej terapii przeciwzakrzepowej znacząco wpływa na zwiększenie częstości istotnych powikłań krwotocznych po zabiegach implantacji kardiologicznych elektronicznych urządzeń wszczepialnych. Skala HAS-BLED może stanowić użyteczne narzędzie w identyfikacji chorych ze zwiększonym ryzykiem istotnych powikłań krwotocznych poddawanych zabiegom implantacji kardiologicznych elektronicznych urządzeń wszczepialnych. Do zidentyfikowanych czynników ryzyka powikłań krwotocznych po zabiegu

wszczepienia kardiologicznych elektronicznych urządzeń wszczepialnych należą: starszy wiek (≥ 75 lat), rodzaj wszczepionego urządzenia (CRT/ICD), rozbudowa układu, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, obecność protezy zastawkowej, nowotwór złośliwy w wywiadzie, przewlekła niewydolność nerek, stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej (szczególnie tikagreloru). Autorska skala PACE DRAP może stać się wartościowym narzędziem w predykcji istotnych powikłań krwotocznych u chorych podawanym procedurom elektroterapii. Wystąpienie krwaka kieszonki istotnie zwiększa ryzyko późnych powikłań infekcyjnych po zabiegach elektroterapii.

8. STRESZCZENIE (W JEZYKU ANGIELSKIM)

SUMMARY

Introduction: Every year, millions of patients undergo implantation of cardiac electronic implantable devices (CIEDs) worldwide. Unfortunately, with the increasing number of procedures and elderly existing co-morbidities, it is necessary to deal with complications. Hemorrhagic complications and strategies of periprocedural managing of patients on antiplatelet or anticoagulation therapy are in concern of modern cardiology, with increasing importance

Aim of the study: The aim of the study was to assess the frequency of significant bleeding complications in patients using antiplatelet therapy, anticoagulation therapy or triple antithrombotic therapy and identification of risk factors for bleeding complications after electrotherapy procedures. As well as the usefulness of HAS-BLED, ATRIA and HEMORR₂HAGES bleeding scores in the assessment of the risk of significant bleeding complications after CIEDs implantation was checked. The assessment of the correlation between significant bleeding complications and the risk of late infectious complications was another important aim of the study. However, the main aim of the study, was to propose an author's risk score of significant haemorrhagic complications after CIEDs implantation.

Patients and methods: The study included 1100 patients aged 18–97 years (38.7% women) undergoing initial implantation/replacement or up-grade of CIEDs (pacemaker [PM], cardioverter-defibrillator [ICD] or cardiac resynchronization therapy [CRT]) at the 1st Department of Cardiology, Poznan University of Medical Sciences. The studied population was divided depending on the therapy affecting the hemostasis in the periprocedural period: patients taking antiplatelet drugs (APT) — 33.3%; patients taking anticoagulants (ACT) — 34.9%; patients taking triple anticoagulant therapy (TAT) — 8.7% and control group — patients not taking any drugs affecting the haemostatic system — 23.1%. The ACT group was further divided into subgroups depending on the type of anticoagulant taken in the periprocedural period: patients using vitamin K antagonists with INR on the day of surgery ≥ 2.0 , (VKA I); patients using vitamin K antagonists with INR on the day of surgery < 2.0 (VKA II); patients using direct oral anticoagulants discontinued for 24–36 hours depending on GFR (DOAC); patients using a low molecular weight heparin as bridge therapy (BD). The routine lab test were performed before and after the procedure in all patients.

The risk of bleeding complications was assessed using the HAS-BLED, ATRIA, HEMORR2HAGES scores. Bleeding complications were classified as significant and nonsignificant. Significant bleeding complications were considered as: pocket haematoma prolonging hospitalization or requiring evacuation and bleeding requiring transfusion or causing haemoglobin decrease by more than 1 mmol/L. If pocket haematoma was found, its dimensions (height, width and depth) were measured using an electronic caliper. The haematoma volumes were then calculated. The presence of nonbleeding complication was also registered. After discharge, clinical follow-up was 30 days and 12 months after CIEDs surgery.

Results: The incidence of haemorrhagic complications in the entire study population was 26.3%, and significant bleeding complications rate was 4.5% (50 out of 1100 patients). In the largest percentage, significant haemorrhagic complications occurred in the TAT group — 8.3%, followed by ACT — 6.5%, APT — 3.8% and controls — 1.2%. Haematoma prolonging hospitalization occurred in 3.6%, haematoma requiring evacuation — 0.4% of patients, and bleeding requiring blood transfusion — 0.3%. In the ACT subgroup analysis, significant complications occurred significantly more often in BD patients (25.0%) compared to all other subgroups. Subsequently, significant hematomas occurred in the VKA II group — 6.3%, VKA I — 4.0% and DOAC — 3.7%. The high risk in HAS-BLED score (≥ 3 points) significantly increased the probability of a significant bleeding complication (OR — 22.7). Based on the multivariate analysis, an author's score of significant bleeding complications with the acronym PACE DRAP was proposed. PACE DRAP is an acronym from the first letters of the names of the score components in English. The PACE DRAP score is formed by the following factors: presence of valve prosthesis (biological/mechanical, OR — 7.85), uncontrolled hypertension (BP \geq 160/100 mmHg, OR — 4.82), presence of malignancy (OR — 6.11), age \geq 75 years (OR — 8.10), CRT / ICD implantation (OR — 5.96), renal failure (GFR < 60 ml / min / m², OR — 4.28), use of clopidogrel (OR — 6.69) or ticagrelor (OR — 22.25) in double antiplatelet therapy, device up-grading (OR — 10.22). As a cut-off point for the high risk of a significant bleeding complication in the PACE DRAP score, 4 points were considered. The sensitivity of the proposed scale was 84.3% and the specificity was 90.6%. What is more, as important factors of device infection were identified: periprocedural pneumothorax (OR — 15.57), a significant pocket haematoma,(OR — 33.53), as well as nonsignificant pocket haematoma (OR — 9.85).

Conclusions: The use of triple antithrombic therapy significantly increases the incidence of significant bleeding complications after CIEDs surgery. HAS-BLED score may be a useful tool in the identification of patients with an increased risk of significant bleeding complications undergoing CIEDs implantation. The identified risk factors of bleeding complications after CIEDs surgery include: older age (≥ 75 years), type of implanted device (CRT/ICD), device up-grading, uncontrolled arterial hypertension, presence of valve prosthesis, presence of malignancy, chronic renal failure, dual antiplatelet therapy (especially with ticagrelor). Author's scale with the PACE DRAP acronym may become a new valuable tool in the prediction of significant bleeding complications in patients undergoing electrotherapy procedures. The occurrence of pocket haematoma significantly increases the risk of late infectious complications after CIEDs surgery.

9. PIŚMIENNICTWO

1. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2013;15(8):1070-118.
2. Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, Nielsen JC, Hindricks G, Heidbuchel H, et al. A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2017;19(suppl_2):ii1-ii90.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Falk V, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
4. Love CJ, Wilkoff BL, Byrd CL, Belott PH, Brinker JA, Fearnot NE, et al. Recommendations for extraction of chronically implanted transvenous pacing and defibrillator leads: indications, facilities, training. North American Society of Pacing and Electrophysiology Lead Extraction Conference Faculty. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(4 Pt 1):544-51.
5. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jørgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J*. 2014;35(18):1186-94.
6. Kotter J, Lolay G, Charnigo R, Leung S, McKibbin C, Sousa M, et al. Predictors, Morbidity, and Costs Associated with Pneumothorax during Electronic Cardiac Device Implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39(9):985-91.
7. Deharo JC, Sciaraffia E, Leclercq C, Amara W, Doering M, Bongiorno MG, et al. Perioperative management of antithrombotic treatment during implantation or revision of cardiac implantable electronic devices: the European Snapshot Survey on Procedural Routines for Electronic Device Implantation (ESS-PREDI). *Europace*. 2016;18(5):778-84.
8. Kutinsky IB, Jarandilla R, Jewett M, Haines DE. Risk of hematoma complications after device implant in the clopidogrel era. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(4):312-8.
9. Zacà V, Breschi M, Mandorli A, Panchetti L, Ricciardi G, Viani S, et al. Rationale, study design, and pilot phase of tHE Management of AntiThrOMbotic therApy (HEMATOMA) in patients undergoing electrophysiological device surgery: Italian National Multicenter Observational REgistry. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(11):897-9.

10. Wiegand UK, LeJeune D, Boguschewski F, Bonnemeier H, Eberhardt F, Schunkert H, et al. Pocket hematoma after pacemaker or implantable cardioverter defibrillator surgery: influence of patient morbidity, operation strategy, and perioperative antiplatelet/anticoagulation therapy. *Chest*. 2004;126(4):1177-86.
11. Atreya AR, Cook JR, Lindenauer PK. Complications arising from cardiac implantable electrophysiological devices: review of epidemiology, pathogenesis and prevention for the clinician. *Postgrad Med*. 2016;128(2):223-30.
12. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
13. Vigué B. Bench-to-bedside review: Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage - from theory to practice. *Crit Care*. 2009;13(2):209.
14. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017;19(11):1757-8.
15. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370(9591):949-56.
16. Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, Caprini JA, Kurth AA, Francis CW, et al. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res*. 2010;126(3):175-82.
17. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG, Gent M, Bandel TJ, Homering M, et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2009;91(5):636-44.
18. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17.

19. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):234S-64S.
20. Hochholzer W, Wiviott SD, Antman EM, Contant CF, Guo J, Giugliano RP, et al. Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel--Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Circulation*. 2011;123(23):2681-9.
21. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010;375(9711):283-93.
22. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013;127(5):634-40.
23. Thal S, Moukabary T, Boyella R, Shanmugasundaram M, Pierce MK, Thai H, et al. The relationship between warfarin, aspirin, and clopidogrel continuation in the peri-procedural period and the incidence of hematoma formation after device implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(4):385-8.
24. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation*. 2007;116(12):1349-55.
25. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15(5):625-51.
26. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, 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):1330-93.
27. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e326S-e50S.

28. Mitkowski P. Uaktualnienie praktycznego przewodnika EHRA dotyczącego stosowania NOAC u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. *Kardiologia Polska*; 2016. p. 122-5.
29. Proietti R, Porto I, Levi M, Leo A, Russo V, Kalfon E, et al. Risk of pocket hematoma in patients on chronic anticoagulation with warfarin undergoing electrophysiological device implantation: a comparison of different peri-operative management strategies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(8):1461-79.
30. Sant'anna RT, Leiria TL, Nascimento T, Sant'anna JR, Kalil RA, Lima GG, et al. Meta-analysis of continuous oral anticoagulants versus heparin bridging in patients undergoing CIED surgery: reappraisal after the BRUISE study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(4):417-23.
31. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2084-93.
32. Sticherling C, Marin F, Birnie D, Boriani G, Calkins H, Dan GA, et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2015;17(8):1197-214.
33. Jennings JM, Robichaux R, McElderry HT, Plumb VJ, Gunter A, Doppalapudi H, et al. Cardiovascular implantable electronic device implantation with uninterrupted dabigatran: comparison to uninterrupted warfarin. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(10):1125-9.
34. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Ayala-Paredes F, Coutu B, Sumner GL, et al. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2). *Eur Heart J*. 2018;39(44):3973-9.
35. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost*. 2010;103(1):13-28.
36. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition,

Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(2):173-80.

37. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(4):395-401.

38. Halper S, Rubenstein D. Aplasia cutis congenita associated with syndactyly and supernumerary nipples: report of a second family with similar clinical findings. *Pediatr Dermatol.* 1991;8(1):32-4.

39. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace.* 2011;13(5):723-46.

40. Shakya S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. In-hospital complications after implantation of cardiac implantable electronic devices: Analysis of a national inpatient database in Japan. *J Cardiol.* 2017;70(5):405-10.

41. Black-Maier E, Kim S, Steinberg BA, Fonarow GC, Freeman JV, Kowey PR, et al. Oral anticoagulation management in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac implantable electronic device implantation. *Clin Cardiol.* 2017;40(9):746-51.

42. Essebag V, Healey JS, Ayala-Paredes F, Kalfon E, Coutu B, Nery P, et al. Strategy of continued vs interrupted novel oral anticoagulant at time of device surgery in patients with moderate to high risk of arterial thromboembolic events: The BRUISE CONTROL-2 trial. *Am Heart J.* 2016;173:102-7.

43. Airaksinen KE, Korkeila P, Lund J, Ylitalo A, Karjalainen P, Virtanen V, et al. Safety of pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator implantation during uninterrupted warfarin treatment--the FinPAC study. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3679-82.

44. DE Sensi F, Miracapillo G, Cresti A, Severi S, Airaksinen KE. Pocket Hematoma: A Call for Definition. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(8):909-13.

45. Tompkins C, McLean R, Cheng A, Brinker JA, Marine JE, Nazarian S, et al. End-stage renal disease predicts complications in pacemaker and ICD implants. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(10):1099-104.

46. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of

the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35(45):3155-79.

47. Ghanbari H, Nallamothu BK, Wang Y, Curtis JP. Antithrombotic therapy and outcomes after ICD implantation in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease: an analysis from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR)[®]. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(2).

48. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikkelsen A, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):981-9.

49. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-15.

50. Tompkins C, Cheng A, Dalal D, Brinker JA, Leng CT, Marine JE, et al. Dual antiplatelet therapy and heparin "bridging" significantly increase the risk of bleeding complications after pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator device implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2376-82.

51. Ahmed I, Gertner E, Nelson WB, House CM, Dahiya R, Anderson CP, et al. Continuing warfarin therapy is superior to interrupting warfarin with or without bridging anticoagulation therapy in patients undergoing pacemaker and defibrillator implantation. *Heart Rhythm*. 2010;7(6):745-9.

52. Tolosana JM, Berne P, Mont L, Heras M, Berruezo A, Monteagudo J, et al. Preparation for pacemaker or implantable cardiac defibrillator implants in patients with high risk of thrombo-embolic events: oral anticoagulation or bridging with intravenous heparin? A prospective randomized trial. *Eur Heart J*. 2009;30(15):1880-4.

53. Li HK, Chen FC, Rea RF, Asirvatham SJ, Powell BD, Friedman PA, et al. No increased bleeding events with continuation of oral anticoagulation therapy for patients undergoing cardiac device procedure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(7):868-74.

54. Malagù M, Trevisan F, Scalone A, Marcantoni L, Sammarco G, Bertini M. Frequency of "Pocket" Hematoma in Patients Receiving Vitamin K Antagonist and Antiplatelet Therapy at

the Time of Pacemaker or Cardioverter Defibrillator Implantation (from the POCKET Study). *Am J Cardiol.* 2017;119(7):1036-40.

55. Feng L, Li Y, Li J, Yu B. Oral anticoagulation continuation compared with heparin bridging therapy among high risk patients undergoing implantation of cardiac rhythm devices: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2012;108(6):1124-31.

56. Marquie C, De Geeter G, Klug D, Kouakam C, Brigadeau F, Jabourek O, et al. Post-operative use of heparin increases morbidity of pacemaker implantation. *Europace.* 2006;8(4):283-7.

57. Michaud GF, Pelosi F, Noble MD, Knight BP, Morady F, Strickberger SA. A randomized trial comparing heparin initiation 6 h or 24 h after pacemaker or defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(7):1915-8.

58. Koh Y, Bingham NE, Law N, Le D, Mariani JA. Cardiac implantable electronic device hematomas: Risk factors and effect of prophylactic pressure bandaging. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40(7):857-67.

59. Robinson M, Healey JS, Eikelboom J, Schulman S, Morillo CA, Nair GM, et al. Postoperative low-molecular-weight heparin bridging is associated with an increase in wound hematoma following surgery for pacemakers and implantable defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(3):378-82.

60. Przybylski A, Derejko P, Kwaśniewski W, Urbańczyk-Swić D, Zakrzewska J, Orszulak W, et al. Bleeding complications after pacemaker or cardioverter-defibrillator implantation in patients receiving dual antiplatelet therapy: Results of a prospective, two-centre registry. *Neth Heart J.* 2010;18(5):230-5.

61. Chen HC, Chen YL, Guo BF, Tsai TH, Chang JP, Pan KL, et al. Thrombocytopenia, dual antiplatelet therapy, and heparin bridging strategy increase pocket hematoma complications in patients undergoing cardiac rhythm device implantation. *Can J Cardiol.* 2013;29(9):1110-7.

62. Dai Y, Chen KP, Hua W, Zhang JT, Zhang S. Dual antiplatelet therapy increases pocket hematoma complications in Chinese patients with pacemaker implantation. *J Geriatr Cardiol.* 2015;12(4):383-7.

63. Cano O, Osca J, Sancho-Tello MJ, Olagüe J, Castro JE, Salvador A. Morbidity associated with three different antiplatelet regimens in patients undergoing implantation of cardiac rhythm management devices. *Europace.* 2011;13(3):395-401.

64. Boulé S, Marquié C, Vanesson-Bricout C, Kouakam C, Brigadeau F, Guédon-Moreau L, et al. Clopidogrel increases bleeding complications in patients undergoing heart rhythm device procedures. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(5):605-11.
65. Afzal MR, Mehta D, Evenson C, Pinkhas D, Badin A, Patel D, et al. Perioperative management of oral anticoagulation in patients undergoing implantation of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm.* 2018;15(4):520-3.
66. Kiani S, Black GB, Rao B, Thakkar N, Massad C, Patel AV, et al. Outcomes of Micra Leadless Pacemaker Implantation with Uninterrupted Anticoagulation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019.
67. Ocak G, Ramspek C, Rookmaaker MB, Blankestijn PJ, Verhaar MC, Bos WJW, et al. Performance of bleeding risk scores in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2019.
68. Ishibashi K, Miyamoto K, Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Inoue Y, et al. Risk factors associated with bleeding after multi antithrombotic therapy during implantation of cardiac implantable electronic devices. *Heart Vessels.* 2017;32(3):333-40.
69. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J.* 2014;35(47):3377-85.
70. Launbjerg J, Egeblad H, Heaf J, Nielsen NH, Fugleholm AM, Ladefoged K. Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients. *J Intern Med.* 1991;229(4):351-5.
71. Schulman S, Zondag M, Linkins L, Pasca S, Cheung YW, de Sancho M, et al. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):1010-8.
72. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100(10):3484-8.
73. Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti C, Hirsh J, D'Angelo A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost.* 2000;84(5):805-10.
74. Johnstone C, Rich SE. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. *Ann Palliat Med.* 2018;7(2):265-73.

75. Healey JS, Hallstrom AP, Kuck KH, Nair G, Schron EP, Roberts RS, et al. Role of the implantable defibrillator among elderly patients with a history of life-threatening ventricular arrhythmias. *Eur Heart J.* 2007;28(14):1746-9.
76. Armaganijan LV, Toff WD, Nielsen JC, Andersen HR, Connolly SJ, Ellenbogen KA, et al. Are elderly patients at increased risk of complications following pacemaker implantation? A meta-analysis of randomized trials. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(2):131-4.
77. Nash A, Burrell CJ, Ring NJ, Marshall AJ. Evaluation of an ultrasonically guided venepuncture technique for the placement of permanent pacing electrodes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;21(2):452-5.
78. Yang X, Wang Z, Zhang Y, Yin X, Hou Y. The safety and efficacy of antithrombotic therapy in patients undergoing cardiac rhythm device implantation: a meta-analysis. *Europace.* 2015;17(7):1076-84.
79. Buiten MS, DE Bie MK, VAN DER Heijden AC, Rotmans JI, Bootsma M, Marc Groeneveld JH, et al. Chronic kidney disease and implantable cardioverter defibrillator related complications: 16 years of experience. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(9):998-1004.
80. Ahmed I, Gertner E, Nelson WB, House CM, Zhu DW. Chronic kidney disease is an independent predictor of pocket hematoma after pacemaker and defibrillator implantation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2010;29(3):203-7.
81. Safaie N, Chaichi P, Habibzadeh A, Nasiri B. Postoperative outcomes in patients with chronic renal failure undergoing coronary artery bypass grafting in madani heart center: 2000-2010. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2011;3(2):53-6.
82. Aljadayel HA, AlKanj H, Koja S, Butruss F. Does the preoperative mild renal dysfunction effect mortality and morbidity following valve cardiac surgery? *Indian Heart J.* 2016;68(2):138-42.
83. Galbusera M, Remuzzi G, Boccoardo P. Treatment of bleeding in dialysis patients. *Semin Dial.* 2009;22(3):279-86.
84. Sawada T, Shinke T, Shite J, Honjo T, Haraguchi Y, Nishio R, et al. Impact of cytochrome P450 2C19*2 polymorphism on intra-stent thrombus after drug-eluting stent implantation in Japanese patients receiving clopidogrel. *Circ J.* 2011;75(1):99-105.
85. Massimi I, Guerriero R, Lotti LV, Lulli V, Borgognone A, Romani F, et al. Aspirin influences megakaryocytic gene expression leading to up-regulation of multidrug resistance protein-4 in human platelets. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(6):1343-53.

86. Kuliczkowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2009;30(4):426-35.
87. Essebag V, Verma A, Healey JS, Krahn AD, Kalfon E, Coutu B, et al. Clinically Significant Pocket Hematoma Increases Long-Term Risk of Device Infection: BRUISE CONTROL INFECTION Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1300-8.
88. Da Costa A, Lelièvre H, Kirkorian G, Célar d M, Chevalier P, Vandenesch F, et al. Role of the preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study. *Circulation*. 1998;97(18):1791-5.
89. Awada H, Geller JC, Brunelli M, Ohlow MA. Pocket related complications following cardiac electronic device implantation in patients receiving anticoagulation and/or dual antiplatelet therapy: prospective evaluation of different preventive strategies. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;54(3):247-55.
90. Turagam MK, Nagarajan DV, Bartus K, Makkar A, Swarup V. Use of a pocket compression device for the prevention and treatment of pocket hematoma after pacemaker and defibrillator implantation (STOP-HEMATOMA-I). *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;49(2):197-204.
91. Mukherjee SS, Saggu D, Chennapragada S, Yalagudri S, Nair SG, CalamburNarasimhan. Device implantation for patients on antiplatelets and anticoagulants: Use of suction drain. *Indian Heart J*. 2018;70 Suppl 3:S389-S93.
92. Ohlow MA, Lauer B, Buchter B, Schreiber M, Geller JC. Pocket related complications in 163 patients receiving anticoagulation or dual antiplatelet therapy: D-Stat Hemostat versus standard of care. *Int J Cardiol*. 2012;159(3):177-80.



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 613/15

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 103 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 431); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi.

**Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 11 czerwca 2015 r.
rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.**

Kierownik projektu: dr hab. Przemysław Mitkowski

Miejsce prowadzenia badań:

I Klinika Kardiologii UM w Poznaniu

Główny badacz: lek. med. Sylwia Sławek

**Członkowie zespołu
badawczego:**

**prof. dr hab. Stefan Grajek
prof. dr hab. Tatiana Mularek- Kubzdela
dr Aleksander Araszkiwicz
dr hab. Marek Grygier
dr Michał Waśniewski
dr Tomasz Smukowski
dr Anna Komosa**

Temat badań:

**„Ocena częstości oraz czynników ryzyka wystąpienia powikłań
krwotocznych po zabiegach implantacji urządzeń do elektroterapii serca
u pacjentów leczonych przeciwkrzepliwie lub przeciwpłytkowo”.**

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Przewodniczący Komisji

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński