

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Antikoagulantų naudojimas implantuojant širdies ritmą reguliuojančius prietaisus**

**Anticoagulant Therapy in Patients with Implanted Cardiac Rhythm Management Devices**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Aurelija Daubaraitė** VI kursas, 4 grupė

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Klinikinės medicinos institutas  
Širdies ir kraujagyslių ligų klinika**

Darbo vadovas

Dr. Gediminas Račkauskas

Konsultantas

Prof. Germanas Marinskis

Klinikos vadovas

Prof. dr. Sigita Glaveckaitė

2022-05-20

Studento elektroninio pašto adresas aurelija.daubaraite@mf.stud.vu.lt

## SANTRAUKA

**Tikslas.** Apžvelgti mokslinę literatūrą, vertinančią antikoaguliantų saugumą ir efektyvumą juos naudojant implantuojamųjų širdies ritmą reguliuojančių prietaisų periprocedūrinio periodu.

**Tyrimo medžiaga ir metodai.** Atliekant literatūros apžvalgą mokslinių straipsnių paieška vykdyta PubMed duomenų bazėje. Į apžvalgą įtraukti anglų kalba 2015–2022 m. publikuoti atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, jų *post-hoc* analizės ir kohortiniai tyrimai, kuriuose širdies ritmą reguliuojantys prietaisai implantuoti pacientams, vartojantiems geriamuosius antikoaguliantus ilgalaikiai terapijai, o juose vertintos baigtys yra kraujavimas ir/ ar tromboemboliniai įvykiai. Antikoaguliantų naudojimo saugumas ir efektyvumas periprocedūrinio laikotarpio analizuotas aprašant rezultatus ir juos pateikiant lentelėse.

**Tyrimo rezultatai.** Į literatūros apžvalgą remiantis atrankos kriterijais įtraukta 10 straipsnių. Tyrimuose, vertinančiuose ne vitamino K geriamųjų antikoaguliantų nutraukimą ar tęsimą perioperaciniu implantuojamų širdies ritmą reguliuojančių prietaisų periodu, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp kraujavimo ir tromboembolinių įvykių šiose grupėse nestebėta. Tyrimuose, kuriuose palyginti ne vitamino K geriamieji antikoaguliantai su varfarino tęsimu ar nutraukimu perioperaciniu periodu, tarp vertinamųjų baigčių statistiškai reikšmingas skirtumas taip pat neaptiktas. Vieno tyrimo subanalizės rezultatais, prietaiso guolio hematomos dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis dabigatrano grupėje, palyginus su varfarinu naudojant parenterinius antikoaguliantus (rizikos skirtumas -8,62 proc., 95 proc. patikimumo intervalas -24,15 – -0,51; P=0,034). Kraujavimo ir tromboembolijų įvykiai grupėse buvo reti ir tyrimų apimtis buvo nepakankama aptikti statistiškai reikšmingus skirtumus tarp grupių.

**Išvados.** Vitamino K antagonistų nutraukimas su laikina parenterine antikoaguliacija yra mažiau saugus, nei vitamino K antagonistų tęsimas perioperaciniu periodu, ir yra nerekomenduojamas. Tiek ne vitamino K geriamųjų antikoaguliantų tęsimo, tiek nutraukimo strategija implantuojant širdies ritmą reguliuojančius prietaisus, yra saugi ir tinkama.

**Raktiniai žodžiai:** antikoaguliantai, širdies ritmą reguliuojantys prietaisai, prietaiso guolio hematoma

## SUMMARY

**Objective.** To evaluate the safety and efficacy of peri-procedural utilization of anticoagulation therapy during implantable cardiac rhythm management device procedures.

**Methods.** Randomized controlled trials and observational studies in English language published between 2015 and 2022 were included in the literature review. Studies, which compared different management strategies of long-term anticoagulation therapy during peri-procedural cardiac rhythm device implantation and compared the complications of bleeding and/or thromboembolic events, were selected and reviewed.

**Results.** 2 randomised controlled trials, 3 post-hoc analyses of randomised controlled trials and 5 observational studies met the eligibility criteria. Studies analyzing non-vitamin K oral anticoagulants interruption versus continuation during peri-procedural implantable cardiac device surgery found no statistically significant difference in bleeding or thromboembolic complications between these strategies. Studies comparing non-vitamin K oral anticoagulants with vitamin K antagonists also displayed no statistically significant difference. A sub-analysis of one study comparing dabigatran versus warfarin with heparin bridging and without bridging, reported a lower risk of pocket hematoma with dabigatran when compared to warfarin with heparin bridging (risk difference -8.62%, 95% confidence interval -24.15 to -0.51%; P=0.034). Both bleeding and thromboembolic complications were rare and studies were underpowered to detect differences between groups.

**Conclusions.** Traditional method of vitamin K antagonists interruption with heparin bridging is less safe than continuing vitamin K antagonists at therapeutic levels. Both continuation and interruption strategy of non-vitamin K anticoagulants during cardiac device surgery seems to be safe and appropriate.

**Keywords:** anticoagulation, cardiac rhythm management devices, device pocket hematoma

## SANTRUMPOS IR PAAIŠKINIMAI

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – C – stazinis širdies nepakankamumas, H – hipertenzija, A<sub>2</sub> – amžius ≥75 m., D – cukrinis diabetas, S<sub>2</sub> – insultas, V – kraujagyslių liga, A – amžius 64–74 m., Sc – moteriška lytis;  
DATT – dviguba antitrombocitinė terapija (angl. *DAPT – dual antiplatelet therapy*);  
EKD – Europos Kardiologų Draugija (angl. *ESC – European Society of Cardiology*);  
EKS – elektrokardiostimulatorius;  
EŠRA – Europos Širdies Ritmo Asociacija (angl. *EHRA – European Heart Rhythm Association*);  
GFG – glomerulų filtracijos greitis;  
IKD – implantuojamas kardioverteris – defibriliatorius;  
MMM<sub>H</sub> – mažos molekulinės masės heparinas;

NGAK – ne vitamino K geriamieji antikoagulantai (angl. *NOAC – non vitamin K oral anticoagulants*);  
NH – nefrakcionuotas heparinas;  
PI – patikimumo intervalas (angl. *CI – confidence interval*);  
PSIP – praeinantis smegenų išemijos priepuolis;  
PV – prieširdžių virpėjimas;  
SE – sisteminė embolizacija;  
ŠRT – širdies resinchronizacijos terapija (angl. *CRT – cardiac resynchronization therapy*);  
TNS – tarptautinis normalizuotas santykis (angl. *INR – International Normalized Ratio*);  
TTHD – Tarptautinė Trombozės ir Hemostazės Draugija (angl. *ISTH – International Society of Thrombosis and Haemostasis*);  
VATT – vienguba antitrombocitinė terapija (angl. *SAPT – single antiplatelet therapy*);  
VKA – vitamino K antagonistai.

Implantuojami širdies ritmą reguliuojantys prietaisai – elektrokardiostimuliatorius, kardioverteris – defibriliatorius, biventrikulinis elektrokardiostimuliatorius/ kardioverteris – defibriliatorius.

Prietaiso guolio hematoma – echimozė ar nedidelis kraujavimas prietaiso generatoriaus guolio srityje (apibrėžimai varijuojantys) (1).

Kliniškai reikšminga prietaiso guolio hematoma – hematoma, dėl kurios reikalinga prietaiso guolio revizija, laikinas antikoagulantų nutraukimas ar antidoto naudojimas (kurio rezultatas būtų bent 24 val. subterapinė antikoaguliacija) ar pratęsiama hospitalizacija (bent 24 val. po procedūros, ar reikalinga pakartotinė hospitalizacija dėl hematomos) (2).

Didysis kraujavimas – kraujavimas, dėl kurio reikalinga pakartotinė intervencija ar hospitalizacijos pratęsimas, hemoglobino koncentracijos sumažėjimas 20 g/L ir daugiau, 2 ir daugiau kraujo ar eritrocitų masės vienetų transfuzija, simptominis kraujavimas į kritiškai svarbią vietą ar organą (pvz. intrakranijinis kraujavimas) ar mirtis (pagal Tarptautinės Trombozės ir Hemostazės Draugijos apibrėžimą) (3).

Mažasis kraujavimas – bet koks kraujavimas, neatitinkantis didžiojo kraujavimo kriterijų.

## **IVADAS**

2009 m. atliktos apklausos duomenimis, pasaulyje buvo implantuota 1,25 milijonų elektrokardiostimuliatorių (EKS) ir 410 000 implantuojamų kardioverterių – defibriliatorių (IKD) per metus. (4) Remiantis 2017 m. paskelbtais duomenimis iš 52 Europos Kardiologų Draugijos (EKD) šalių narių, buvo implantuota daugiau nei 547 tūkstančiai elektrinių širdies stimuliatorių,

daugiau nei 105 tūkstančiai kardioverterių – defibriliatorių, duomenimis iš 46 šalių narių – daugiau nei 87 tūkstančiai širdies resinchronizacijos terapijos (ŠRT) prietaisų per metus (5). Tarp pacientų, kuriems reikalingas EKS ar IKD implantavimas, ilgalaikio antikoagulantų vartojimo paplitimas yra 15–35 procentai, ir siekia iki 50 procentų tarp pacientų, kuriems reikalinga širdies resinchronizacijos terapija (6–8). Šių vaistinių preparatų vartojimas perioperaciniu periodu yra sudėtingas, kadangi nėra aiškių nurodymų, kaip elgtis tam tikrose klinikinėse situacijose, kad būtų išvengta reikšmingo kraujavimo ir, priešingai, padidėjusios tromboembolijos rizikos. Žinoma, jog net trumpalaikis šių vaistų nutraukimas gali reikšmingai padidinti sisteminės tromboembolijos, insulto riziką (9,10). Kita vertus, antikoagulantų vartojimas padidina kraujavimo riziką, o prietaiso guolio hematoma yra viena dažniausių su implantuojamais širdies ritmą reguliuojančiais prietaisais susijusių komplikacijų, kurios dažnis siekia 2,1–9,5 procentų (11). Prietaiso guolio hematoma gali turėti reikšmingų pasėkmių pacientui – hematomos susiformavimas yra susijęs su padidėjusia prietaiso infekcijos rizika (12,13). Dėl kliniškai reikšmingos prietaiso guolio hematomos gali prireikti nutraukti antikoagulantus ilgesniam laikotarpiui, kas vėlgi padidina tromboembolijos riziką. Taip pat pastebima, kad pacientų, kuriems išsivysto prietaiso guolio hematoma, hospitalizacija prailgėja, o jų mirtingumo ligoninėje dažnis didesnis (14). Taigi, siekiant išvengti šių komplikacijų, itin svarbu optimizuoti antikoagulantų vartojimą perioperaciniu prietaiso implantavimo periodu.

Vitamino K antagonistai (VKA) yra dažniausiai paskiriami geriamieji antikoagulantai. Siekiant išvengti minėtųjų komplikacijų rizikos, anksčiau buvo priimtina periprocedūrinio širdies ritmą reguliuojančio prietaiso implantavimo periodu, pacientams su vidutine – didele tromboembolijos rizika, šiuos antikoagulantus nutraukti ir paskirti laikiną parenterinę antikoaguliaciją nefrakcionuotu heparinu (NH) ar mažos molekulinės masės heparinu (MMMh) (angl. *bridging*). Ilgainiui pastebėta, kad tokia strategija pasižymi reikšmingai didesne kliniškai reikšmingos prietaiso guolio hematomos rizika (2). Klinikiniuose tyrimuose įrodyta, jog ne vitamino K geriamieji antikoagulantai (NGAK) pasižymi ne mažesniu efektyvumu, nei vitamino K antagonistai siekiant išvengti išeminių įvykių pacientams su prieširdžių virpėjimu (PV) bei reikšmingai mažesne kraujavimo komplikacijų, ypač intrakranijinių hemoragijų, rizika (15). Taigi, dabar jie yra pirmojo pasirinkimo vaistai pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu, skiriami siekiant išvengti sisteminės tromboembolijos ir insulto (IA klasės rekomendacija) (16). Nepaisant vis didėjančio naujųjų antikoagulantų populiarumo, dėl apibrėžtų rekomendacijų, kaip šiuos vaistus naudoti periprocedūrinio širdies prietaisų implantavimo periodu, trūkumo, klinikinėje praktikoje pasirenkamos strategijos varijuoja. Be to, pastaraisiais metais padidėjo pacientų, kuriems indikuotinas prietaiso implantavimas, komorbidiškumas ir papildomų vaistų vartojimas. Konkrečiai, klinikinius sprendimus ypač apsunkina tai, jog apie 50 procentų šių pacientų taip pat skiriama

vienguba (VATT) ar dviguba antitrombocitinė terapija (DAT) (6–8).

Dažniausiai antikoagulantų strategijai parinkti vadovaujamosi bendromis rekomendacijomis pagal invazinės procedūros sukeltą kraujavimo riziką ir su ja susijusias komplikacijas, tačiau toks klasifikavimas ne visai atsižvelgia į pacientui specifinius faktorius ir tam tikros procedūros aplinkybes (17). Vis daugėjant tyrimų, kuriuose aprašomas antikoagulantų valdymas specifinių intervencinių procedūrų periodu, atsiranda daugiau įrodymais pagrįstų duomenų, kaip elgtis su šiais vaistais konkrečiai implantuojamų širdies ritmą reguliuojančių prietaisų procedūrų metu. Taigi, šios apžvalgos tikslas yra aprašyti skirtingų antikoagulantų vartojimo strategijas, jų saugumą ir efektyvumą implantuojant širdies ritmą reguliuojančius prietaisus.

## **TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI**

Mokslinių publikacijų paieška duomenų bazėje *PubMed* atlikta pagal duomenų bazei pritaikytą paieškos strategiją. Naudota paieškos eilutė: *anticoagulant therapy OR anticoagulation AND implantable cardiac devices OR CIEDs OR cardiac rhythm management devices*. Iš viso rasti 3062 bibliografiniai įrašai. Bibliografiniams įrašams tvarkyti buvo naudojama *Zotero* programa.

Straipsnių atranka atlikta pagal tyrimų įtraukimo ir atmetimo kriterijus (1 lentelė). Straipsnių atitikimas pagal atrankos kriterijus buvo vertinama dviem etapais. Pirmojo etapo metu pašalinti besidubliuojantys įrašai bei atrinkti tyrimai, kurie pagal pavadinimą ir santraukoje pateiktą informaciją galimai atitiko tyrimų atrankos kriterijus. Šiame etape atrinktos 53 publikacijos. Antrojo etapo metu vertintas tyrimų atitikimas nustatytiems kriterijams analizuojant viso teksto straipsnius. Šio etapo metu atrinkta 10 straipsnių, kurių rezultatai buvo aprašyti ir pateikti lentelėse. Mokslinių straipsnių atrankos procesas ir kiekvieno vertinimo etapai pateikti 1 paveiksle.

**1 lentelė.** Straipsnių įtraukimo į apžvalgą ir atmetimo kriterijai

<b>Tyrimai</b>
<b>Įtraukiamos publikacijos, jei jose aprašyti tyrimai yra:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anglų kalba 2015–2022 m. publikuoti atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai arba prospektyviniai ar retrospektyviniai kohortiniai tyrimai iš visų pasaulio šalių.</li></ul>
<b>Atmetamos publikacijos, jei jose aprašyti tyrimai yra:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Literatūros apžvalga, sisteminė apžvalga su ar be metaanalizės, atvejo aprašymas, apklausa;</li><li>• Nepilni, neprieinami duomenys.</li></ul>
<b>Populiacija</b>

---

**Įtraukiamos publikacijos, jei:**

- Visi tyrimo dalyviai  $\geq 18$  m. amžiaus ir vartoja geriamuosius antikoaguliantus (ilgalaikė terapija).

---

**Intervencijos**

---

**Įtraukiamos publikacijos, jei:**

- Visiems tyrimo dalyviams implantuojamas širdies ritmą reguliuojantis prietaisas: EKS, IKD ar biventrikulinis EKS/ IKD, atliekama prietaiso revizija ar pakeitimas;
- Aiškus perioperacinio antikoaguliantų vartojimo apibrėžimas: vaistų tęsimas periprocedūriniu periodu ar laikinas nutraukimas, naudojama laikina parenterinė antikoaguliacija nefrakcionuotu heparinu ar mažos molekulinės masės heparinu (angl. *bridging*).

**Atmetamos publikacijos, jei:**

- Tyrimo dalyviams implantuojamas belaidis širdies prietaisas, poodinis IKD.

---

**Lyginamieji**

---

**Įtraukiamos publikacijos, jei yra bent 2 šios lyginamosios grupės:**

- Vitamino K antagonistai perioperaciniu periodu tęsiami;
- Ne vitamino K geriamieji antikoaguliantai perioperaciniu periodu tęsiami;
- Geriamieji antikoaguliantai (VKA, NGAK) perioperaciniu periodu nutraukiami ir netaikoma laikina parenterinė antikoaguliacija;
- Geriamieji antikoaguliantai (VKA, NGAK) perioperaciniu periodu nutraukiami ir taikoma laikina parenterinė antikoaguliacija;
- Periprocedūriniu periodu tęsiami antiagregantai.

**Atmetamos publikacijos, jei:**

- Lyginamieji yra skirtingos tromboembolijos rizikos grupės ir pagal tai pasirenkama antikoaguliacijos strategija.

---

**Rezultatai**

---

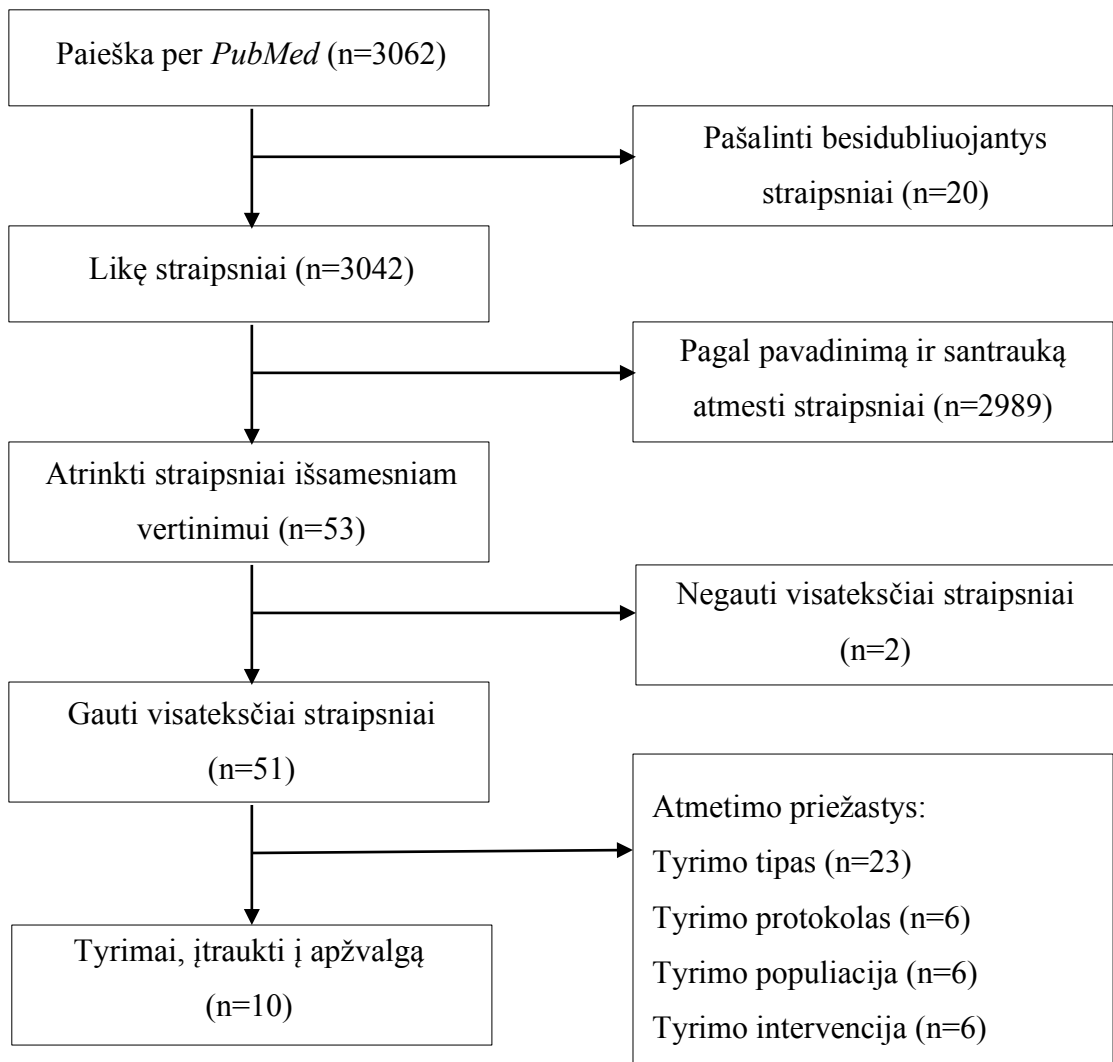
**Įtraukiamos publikacijos, jei:**

- Jose vertinamos baigtys yra kraujavimas (kliniškai reikšminga prietaiso guolio hematoma, skystis perikarde, širdies tamponada, hemotoraksas ar kiti kraujavimo įvykiai) ir/ ar tromboemboliniai įvykiai (periferinė tromboembolija, insultas, praeinantis smegenų išemijos priepuolis, giliųjų venų trombozė, plaučių tromboembolija ar kiti);
- Aiškiai aprašyti vertinamųjų baigčių apibrėžimai.

**Atmetamos publikacijos, jei:**

---

- 
- Tyrimo rezultatai neatitinka tyrimo tikslo.
- 



**1 paveikslas.** Mokslinių straipsnių atrankos schema. Adaptuota pagal *PRISMA* (angl. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) struktūrinę schemą (18).

## REZULTATAI

**Tyrimų apibūdinimas ir rezultatai.** Atsižvelgiant į tyrimuose vertintą antikoaguliantų vartojimo strategiją implantuojant širdies ritmą reguliuojančius prietaisus ir lyginamąsias grupes, išskirtos 3 apžvelgtų tyrimų grupės. Dėl tyrimų metodikų heterogeniškumo, toliau atskirai pateikiamos kiekvienos grupės metodikų apibūdinimai ir rezultatai.

**Ne vitamino K geriamųjų antikoaguliantų tęsimo strategija implantuojant širdies ritmą reguliuojančius prietaisus palyginama su jų nutraukimo strategija.** Šiai grupei priskirti 3 tyrimai. Visuose šiuose tyrimuose ne vitamino K geriamieji antikoaguliantai buvo vartojami visos



populiacijos, Birnie ir kt., Ricciardi ir kt. klinikinuose atsitiktinių imčių tyrimuose – dabigatranas, rivaroksabanas ir apiksabanas (19,20), Unverdorben ir kt. prospektyviniame kohortiniame tyrime – edoksabanas (21). Vienoje lyginamojoje grupėje NGAK buvo tęsiami perioperaciniu prietaiso implantavimo periodu, paskutinę dozę suvartojant vakare prieš procedūrą arba procedūros dienos rytą. Antikoagulantai po procedūros tęsiami nepraleidžiant nei vienos dozės. Antroje lyginamojoje grupėje NGAK prieš procedūrą buvo nutraukiami 24 valandas ir ilgiau, priklausomai nuo antikoagulianto, pacientų glomerulų filtracijos greičio (GFG) bei tyrime taikytos metodikos. Antikoagulantų nutraukimo laikotarpiai ir kitos pagrindinės charakteristikos pateiktos 2 lentelėje.

**2 lentelė.** Ne vitamino K geriamųjų antikoagulantų nutraukimą ar tęsimą vertinančių tyrimų pagrindinės charakteristikos

<b>Tyrimas</b>	<b>Birnie ir kt. 2018</b>	<b>Ricciardi ir kt. 2018</b>	<b>Unverdorben ir kt. 2022</b>
<b>Tyrimo rūšis</b>	Klinikinis atsitiktinių imčių tyrimas	Klinikinis atsitiktinių imčių tyrimas	Prospektyvinis kohortinis tyrimas
<b>Tyrimo dalyviai</b>	662	101	136
<b>Lyginamieji</b>	<u>Tęsiami NGAK:</u> dabigatranas, rivaroksabanas, apiksabanas	<u>Tęsiami NGAK:</u> dabigatranas, rivaroksabanas, apiksabanas	<u>Tęsiami NGAK:</u> edoksabanas
	<u>Nutraukti NGAK:</u> dabigatranas, rivaroksabanas, apiksabanas	<u>Nutraukti NGAK:</u> dabigatranas, rivaroksabanas, apiksabanas	<u>Nutraukti NGAK:</u> edoksabanas
<b>Antikoagulantų nutraukimo laikotarpis</b>	<u>Iki operacijos, mediana (tarpkvartilinis intervalas), val.:</u>  Dabigatranas: 40 (38, 42), kai GFG >50 mL/min; 64 (61, 67), kai GFG 30–50 mL/min;  Rivaroksabanas: 41 (39, 49);  Apiksabanas: 39 (37, 43);  <u>Po procedūros kita dozė,</u>	<u>Iki operacijos, val.:</u>  Dabigatranas: ≥24, kai GFG ≥80 mL/min.; ≥36, kai GFG 50–80 mL/min.; ≥48, kai GFG 30–50 mL/min.  Rivaroksabanas ir apiksabanas: 24;  <u>Po procedūros kita dozė, val.:</u> 24.	<u>Nutraukimo laiko vidurkis (standartinis nuokrypis); mediana, d.:</u>  EKS: 3,0 (3,6); 2,0;  Širdies monitoravimo prietaisas: 2,8 (1,7); 2,5.

	<u>mediana, val.:</u> 31.		
<b>Gretutinė antitrombocitinė terapija</b>	<u>Aspirinas:</u> 55 (16,8 proc.) tęsiamų NGAK grupėje; 60 (18,0 proc.) nutrauktų NGAK grupėje.  <u>P2Y<sub>12</sub> inhibitoriai:</u> 10 (3,1 proc.) tęsiamų NGAK grupėje; 14 (4,2 proc.) nutrauktų NGAK grupėje.  <u>DATT:</u> N/A	<u>Aspirinas:</u> 16 (16 proc.) visoje populiacijoje.  <u>P2Y<sub>12</sub> inhibitoriai:</u> 6 (5,9 proc.) visoje populiacijoje.  <u>DATT:</u> 3 (3 proc.) visoje populiacijoje.	17 (12,5 proc.) visoje populiacijoje, neskirstant pagal antiagregantą.

**Santrumpos:** DATT – dviguba antiagregacinė terapija; GFG – glomerulų filtracijos greitis; NGAK – ne vitamino K geriamieji antikoagulantai; N/A – neanalizuota.

**Ne vitamino K geriamųjų antikoagulantų tęsimo ar nutraukimo strategijų saugumas ir efektyvumas.** Birnie ir kt., Ricciardi ir kt. vertinta pirminė baigtis – kliniškai reikšminga prietaiso guolio hematoma. Unverdorben ir kt. prospektyviniame kohortiniame tyrime vertinta pirminė baigtis – didysis kraujavimas pagal Tarptautinės Trombozės ir Hemostazės Draugijos (TTHD; angl. *International Society of Thrombosis and Haemostasis, ISTH*) apibrėžimą. Birnie ir kt. kliniškai reikšminga hematoma išsivystė 7 iš 328 pacientų (2,1 proc.; 95 proc. PI 0,9–4,3) tęsiamų NGAK grupėje, 7 iš 334 (2,1 proc.; 95 proc. PI 0,9–4,3) nutrauktų NGAK grupėje (P=0,97). Ricciardi ir kt. kliniškai reikšminga hematoma išsivystė tik 1 pacientui (2 proc.) tęsiamų NGAK grupėje, nutrauktų antikoagulantų grupėje pirminių baigčių nebuvo (P=0,320). Unverdorben ir kt. pirminių baigčių nestebėta nei vienoje grupėje. Birnie ir kt. stebėta po 1 insultą (0,3 proc.) abiejose grupėse, kituose tyrimuose tromboembolinių įvykių nestebėta. Visuose šiuose tyrimuose statistiškai reikšmingų skirtumų tarp vertinamųjų pirminių ir antrinių baigčių nebuvo. Tyrimų rezultatai pateikti 3 lentelėje.

**3 lentelė.** Ne vitamino K geriamųjų antikoagulantų nutraukimą ar tęsimą vertinančių tyrimų rezultatai

Tyrimas	Birnie ir kt. 2018	Ricciardi ir kt. 2018	Unverdorben ir kt. 2022
<b>Vertinamosios baigtys</b>	Kliniškai reikšminga prietaiso guolio hematoma	Kliniškai reikšminga prietaiso guolio hematoma	Didysis kraujavimas pagal TTHD apibrėžimą.
<b>Sekimo laikotarpis</b>	1–2 sav.	30 d.	2–3 mėn.
<b>Rezultatai</b>	<p><u>Kliniškai reikšminga hematoma:</u></p> <p>7 iš 328 (2,1 proc.; 95 proc. PI 0,9–4,3) tęsiamų NGAK grupėje;</p> <p>7 iš 334 (2,1 proc.; 95 proc. PI 0,9–4,3) nutrauktų NGAK grupėje, P=0,97.</p> <p><u>Tromboemboliniai įvykiai:</u></p> <p>1 (0,3 proc.) insultas tęsiamų NGAK grupėje;</p> <p>1 (0,3 proc.) insultas nutrauktų NGAK grupėje, P&gt;0,99.</p>	<p><u>Kliniškai reikšminga hematoma:</u></p> <p>1 iš 51 (2 proc.) tęsiamų NGAK grupėje;</p> <p>0 iš 50 (0 proc.) nutrauktų NGAK grupėje, P=0,320.</p> <p><u>Tromboemboliniai įvykiai:</u></p> <p>Nebuvo.</p>	Kraujavimo, tromboembolinių įvykių nebuvo.

**Santrumpos:** NGAK – ne vitamino K geriamieji antikoagulantai; PI – patikimumo intervalas; TTHD – Tarptautinė Trombozės ir Hemostazės Draugija.

**NGAK nutraukimo strategija implantuojant širdies ritmą reguliuojančius prietaisus palyginama su VKA vartojimu.** Šiai grupei priskirti 3 tyrimai. Visuose šiuose tyrimuose viena lyginamoji grupė buvo sudaryta iš pacientų, kuriems NGAK širdies ritmą reguliuojančių prietaisų implantavimo periodu buvo nutraukti. Dviejuose iš jų, Essebag ir kt., Madan ir kt. tyrimuose, buvo vertinamas dabigatrano nutraukimas prieš procedūrą (22,23). Essebag ir kt. *post-hoc* analizėje, pagal klinikinio tyrimo protokolą, rekomenduota dabigatraną nutraukti bent 24 val. esant normaliai inkstų funkcijai, bent 48 val., jei kreatinino klirensas 30–50 mL/min. ir 2–4 d., kai kreatinino klirensas <30 mL/min., o vartojimą tęsti, kai pasiekama adekvati hemostazė. Nesilaikant tyrimo

protokolo, dabigatrano vartojimas nutrauktas <24 val. 37 pacientams (9,0 proc.), o <12 val. vienam pacientui (0,2 proc.). Taip pat, dabigatraną vartojusių grupėje, 56 pacientams (13,7 proc.) nutraukus gydymą geriamuoju antikoaguliantu, buvo taikytas laikinas pakaitinis gydymas heparinu prieš procedūrą (angl. *pre-procedural bridging*), o 41 (10,0 proc.) taikytas pakaitinis gydymas heparinu po procedūros (angl. *post-procedural bridging*). Madan ir kt. dabigatrano vartojimas laikytas sustabdytu, kuomet paskutinė dozė buvo suvartota  $\geq 12$  val iki procedūros. De Heide ir kt. NGAK grupėje buvo vertinami dabigatranas, edoksabanas, rivaroksabanas ir apiksabanas, kurių paskutinė dozė buvo suvartota 24–48 val. prieš procedūrą, priklausomai nuo inkstų funkcijos (24). Kita lyginamųjų grupė šiuose tyimuose buvo sudaryta iš pacientų, vartojančių VKA. De Heide ir kt., Madan ir kt. VKA vartoti nepertraukiamai, tarptautinį normalizuotą santykį (TNS) palaikant terapiniame lange. Essebag ir kt. vartojusių varfariną grupėje, 37 pacientams (18,4 proc.) nutraukus varfarino vartojimą, buvo taikyta parenterinė antikoaguliacija prieš procedūrą ir 37 pacientams (18,4 proc.) po procedūros. Pagrindinės į apžvalgą įtrauktų tyrimų charakteristikos pateiktos 4 lentelėje.

**4 lentelė.** Ne vitamino K geriamųjų antikoaguliantų nutraukimą ir vitamino K antagonistus vertinančių tyrimų pagrindinės charakteristikos

Tyrimas	Madan ir kt. 2016	Essebag ir kt. 2017	De Heide ir kt. 2022
<b>Tyrimo rūšis</b>	Retrospektyvinis kohortinis tyrimas	Klinikinio atsitiktinių imčių tyrimo <i>post-hoc</i> analizė	Retrospektyvinis kohortinis tyrimas
<b>Tyrimo dalyviai</b>	133	611	283
<b>Lyginamieji</b>	<u>Nutraukti NGAK:</u> dabigatranas.	<u>Nutraukti NGAK:</u> dabigatranas.	<u>Nutraukti NGAK:</u> dabigatranas, edoksabanas, rivaroksabanas, apiksabanas.
	Tęsimi VKA.	Tęsimi VKA/ nutraukiami VKA.	Tęsimi VKA.
<b>Antikoaguliantų nutraukimo laikotarpis</b>	<u>Prieš procedūrą, vidurkis (standartinis nuokrypis), val.:</u> Dabigatranas 23,3 (12–91) <u>Po procedūros:</u> 21 (9–54)	<u>Prieš procedūrą, mediana (tarpkvartilinis intervalas), val.:</u> Dabigatranas 53 (36–96) <u>Po procedūros:</u> 34 (22–70) <u>Varfarino nutraukimo</u>	<u>Prieš procedūrą, val.:</u> NGAK 24–48 priklausomai nuo inkstų funkcijos <u>Po procedūros:</u> 24

		<u>laikas:</u> 144 (120–216)	
<b>Gretutinė antitrombocitinė terapija</b>	<u>Aspirinas:</u> 45 (52,3 proc.) dabigatrano grupėje; 68 (51,1 proc.) varfarino grupėje.  <u>P2Y<sub>12</sub> inhibitoriai:</u> 3 (3,5 proc.) dabigatrano grupėje; 6 (4,5 proc.) varfarino grupėje.	<u>Aspirinas:</u> 92 (42,6 proc.) dabigatrano 110 mg grupėje; 97 (50 proc.) dabigatrano 150 mg grupėje; 81 (40,3 proc.) varfarino grupėje.  <u>P2Y<sub>12</sub> inhibitoriai:</u> 11 (5,1 proc.) dabigatrano 110 mg grupėje; 22 (11,3 proc.) dabigatrano 150 mg grupėje; 16 (8,0 proc.) varfarino grupėje.	Gretutinis antiagregantų vartojimas – atmetimo kriterijus.

**Santrumpos:** NGAK – ne vitamino K geriamieji antikoagulantai; VKA – vitamino K antagonistai.

**NGAK nutraukimo strategijos palyginant su VKA, saugumas ir efektyvumas.** De Heide ir kt. pirminė baigtis – kliniškai reikšminga prietaiso guolio hematoma. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp lyginamųjų grupių nestebėta ( $P=0,33$ ). Madan ir kt. vertinta pirminė baigtis buvo didysis kraujavimas, kuris apibrėžiamas kaip hemotoraksas, kraujas perikarde, intrakranijinė hemoragija, gastrointestinis kraujavimas, epistaksis ar guolio hematoma, reikalaujanti chirurginės intervencijos. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo ( $P>0,99$ ). Essebag ir kt. vertintos išeitys buvo prietaiso guolio hematoma, didysis kraujavimas pagal TTHD apibrėžimą, bei tromboembolinės komplikacijos – išeminis insultas, sisteminė embolija (SE), miokardo infarktas, plaučių arterijos tromboembolija ar mirtis. Tarp dabigatrano ir varfarino grupėse stebėtų komplikacijų, statistiškai reikšmingų skirtumų nebuvo. Atlikus subanalizę pagal laikinos parenterinės antikoaguliacijos vartojimą varfarino grupėje, prietaiso guolio hematomos dažnis buvo 10,8 proc. varfarino grupėje naudojant hepariną ir 2,4 proc., vartojusių varfariną be heparino. Prietaiso guolio hematomos dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis dabigatrano grupėje, palyginus su varfarinu naudojant parenterinę antikoaguliaciją (rizikos skirtumas -8,62 proc., 95 proc. PI -24,15 – -0,51;  $P=0,034$ ), bet ne mažesnis palyginus su varfarinu nenaudojant parenterinių antikoagulantų (rizikos skirtumas -0,24 proc., 95 proc. PI -4,20–2,33;  $P=0,880$ ). Tik Essebag ir kt.

tyrime stebėti tromboemboliniai įvykiai, tačiau tarp grupių statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo. Aptartų tyrimų rezultatai pateikti 5 lentelėje.

**5 lentelė.** Ne vitamino K geriamųjų antikoagulantų ir vitamino K antagonistus vertinančių tyrimų rezultatai

Tyrimas	Madan ir kt. 2016	Essebag ir kt. 2017	De Heide ir kt. 2022
<b>Vertinamosios baigtys</b>	Didysis kraujavimas.	Prietaiso guolio hematoma, didysis kraujavimas, tromboemboliniai įvykiai.	Kliniškai reikšminga prietaiso guolio hematoma.
<b>Sekimo laikotarpis</b>	30 d.	30 d.	30 d.
<b>Rezultatai</b>	<p><u>Didysis kraujavimas:</u></p> <p>0 iš 47 (0 proc.) dabigatrano grupėje;</p> <p>1 iš 86 (1,2 proc.) VKA grupėje (hemoperikardas ir mirtis); P&gt;0,99.</p> <p><u>Tromboemboliniai įvykiai:</u></p> <p>Nebuvo.</p>	<p><u>Prietaiso guolio hematoma:</u></p> <p>9 iš 410 (2,20 proc.) dabigatrano grupėje;</p> <p>8 iš 201 (3,98 proc.) VKA grupėje; P=0,218.</p> <p><u>Didysis kraujavimas:</u></p> <p>4 iš 410 (0,98 proc.) dabigatrano grupėje;</p> <p>2 iš 201 (1,00 proc.) VKA grupėje; P&gt;0,99.</p> <p><u>Tromboemboliniai įvykiai:</u></p> <p>3 iš 410 (0,73 proc.) dabigatrano grupėje;</p> <p>1 iš 201 (0,50 proc.) VKA grupėje; P=0,829.</p>	<p><u>Kliniškai reikšminga hematoma:</u></p> <p>0 iš 81 (0 proc.) NGAK grupėje;</p> <p>5 iš 202 (2,5 proc.) VKA grupėje; P=0,33.</p> <p><u>Tromboemboliniai įvykiai:</u></p> <p>Nebuvo.</p>

**Santrumpos:** NGAK – ne vitamino K geriamieji antikoagulantai; VKA – vitamino K antagonistai.

**NGAK nutraukimo ar tęsimo strategija implantuojant širdies ritmą reguliuojančius prietaisus lyginama su VKA vartojimu.** Šiai grupei priskirti 4 tyrimai. Šiuose tyrimuose viena lyginamoji grupė buvo sudaryta iš NGAK, kurie buvo arba tęsiami periprocedūrinio periodu, arba nutraukiami, o daliai pacientų taikyta laikina parenterinė antikoaguliacija NH arba MMMH. Kitą grupę sudarė vartojusieji varfariną. Leef ir kt. NGAK grupėje buvo vertinamas rivaroksabanas, kuris daugumai pacientų buvo laikinai nutrauktas. Varfarino naudojimas daugumai pacientų taip pat buvo sustabdytas, tik nedaugeliui pacientų taikant laikiną parenterinę antikoaguliacinę terapiją (25). Black-Maier ir kt. lyginamųjų grupės buvo panašios, tik vertinti visi NGAK, o antikoagulantų nutraukimo laikotarpiai nebuvo pateikti (26). Steffel ir kt. tiriamieji suskirstyti į didelės dozės edoksabano režimo (DDER, 60 mg edoksabano per dieną), mažos dozės edoksabano režimo (MDER, 30 mg edoksabano per dieną), bei varfarino grupes. Vaisto vartojimas laikytas nutrauktu, kai dozės praleidžiamos daugiau nei 3 d. Nei vienoje grupėje netaikyta laikina parenterinė antikoaguliacija (27). Pillarisetti ir kt. NGAK grupei priskirti pacientai, vartojantys dabigatraną, rivaroksabaną ar apiksabaną. Apiksabano ir dabigatrano buvo praleidžiama tik viena dozė prieš procedūrą, o rivaroksabanas vartotas nepertraukiamai. Varfarinas vartotas jo nenutraukiant daugiau nei 48 val., o laikinas pakaitinis gydymas parenteriniais antikoaguliantais nenaudotas (28).

**6 lentelė.** Ne vitamino K geriamųjų antikoagulantų nutraukimą ar tęsimą ir vitamino K antagonistus vertinančių tyrimų pagrindinės charakteristikos

<b>Tyrimas</b>	<b>Leef ir kt. 2017</b>	<b>Black-Maier ir kt. 2017</b>	<b>Steffel ir kt. 2019</b>	<b>Pillarissetti ir kt. 2020</b>
<b>Tyrimo rūšis</b>	Klinikinio atsitiktinių imčių tyrimo <i>post-hoc</i> analizė	Retrospektyvinis kohortinis tyrimas	Klinikinio atsitiktinių imčių tyrimo <i>post-hoc</i> analizė	Retrospektyvinis kohortinis tyrimas
<b>Tyrimo dalyviai</b>	453	416	1145	778
<b>Lyginamieji</b>	Rivaroksabanas	NGAK	DDER MDER	Dabigatranas, rivaroksabanas, apiksabanas
	Varfarinas	Varfarinas	Varfarinas	Varfarinas
<b>Gretutinė antitrombocitinė terapija</b>	N/A	<u>Aspirinas:</u> 31 (51,7 proc.) NGAK grupėje; 100 (35,2 proc.) VKA grupėje. <u>P2Y<sub>12</sub> inhibitoriai:</u>	<u>Aspirinas:</u> 106 (30,5 proc.) DDER grupėje; 120 (29,9 proc.) MDER grupėje; 143 (36,0 proc.) VKA grupėje.	<u>Aspirinas:</u> 47 (15,1 proc.) NGAK grupėje; 50 (10,7 proc.) VKA grupėje. <u>P2Y<sub>12</sub> inhibitoriai:</u>

		5 (8,3 proc.) NGAK grupėje; 21 (7,4 proc.) VKA grupėje.  <u>DATT:</u> N/A	<u>P2Y<sub>12</sub> inhibitoriai:</u> 6 (1,7 proc.) DDER grupėje; 9 (2,2 proc.) MDER grupėje; 14 (3,5 proc.) VKA grupėje.  <u>DATT:</u> N/A	N/A  <u>DATT:</u> 4 (1,3 proc.) NGAK grupėje; 3 (0,6 proc.) VKA grupėje.
--	--	---	--	--

**Santrumpos ir paaiškinimai:** DATT – dviguba antiagregacinė terapija; DDER – didelės dozės edoksabano režimas (60 mg edoksabano per dieną); MDER – mažos dozės edoksabano režimas (30 mg edoksabano per dieną); NGAK – ne vitamino K geriamieji antikoagulantai; N/A – neanalizuota; VKA – vitamino K antagonistai.

**NGAK nutraukimo ar tęsimo strategijos, implantuojant širdies ritmą reguliuojančius prietaisus, saugumas ir efektyvumas, lyginant su VKA.** Leef ir kt. vertintos pirminės efektyvumo baigtys buvo insultas ar sisteminė embolizacija, pirminės saugumo baigtys buvo didysis ar ne didysis kliniškai reikšmingas kraujavimas pagal TTHD. Įvykių skaičiai rivaroksabano ir varfarino grupėse buvo per maži formaliam hipotezės patikrinimui, o vertinant nutrauktų ir tęsiamų antikoagulantų grupes, pirminių baigčių dažniai buvo taip pat reti. Black-Maier ir kt. vertinamos išeitys buvo didysis kraujavimas, insultas ar praeinantis smegenų išemijos priepuolis (PSIP), hospitalizacijos dėl kraujavimo, kardiovaskulinių priežasčių ar dėl visų priežasčių. Komplikacijos buvo retos nepriklausomai nuo antikoaguliacijos strategijos. Steffel ir kt. vertintos pirminės baigtys buvo insultas ar sisteminė embolija, didysis kraujavimas pagal TTHD. Tarp lyginamųjų grupių išeminių ir kraujavimo įvykių dažnis buvo retas ir statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Pillarisetti ir kt. vertinta pirminė baigtis buvo kliniškai reikšminga prietaiso guolio hematoma per 1 savaitę nuo procedūros. Tarp pirminių, antrinių baigčių statistiškai reikšmingo skirtumo taip pat nestebėta. Tyrimų rezultatai pateikti 7 lentelėje.



**7 lentelė.** Ne vitamino K geriamųjų antikoagulantų nutraukimą ar tęsimą ir vitamino K antagonistus vertinančių tyrimų rezultatai

<b>Tyrimas</b>	<b>Leef ir kt. 2017</b>	<b>Black-Maier ir kt. 2017</b>	<b>Steffel ir kt. 2019</b>	<b>Pillariseti ir kt. 2020</b>
<b>Vertinamosios baigtys</b>	Didysis ar ne didysis kliniškai reikšmingas kraujavimas, insultas ar SE.	Didysis kraujavimas, insultas ar PSIP.	Didysis kraujavimas, insultas, SE.	Kliniškai reikšminga prietaiso guolio hematoma per 1 sav.
<b>Sekimo laikotarpis</b>	30 d.	30 d.	30 d.	3 mėn.
<b>Rezultatai</b>	<p><u>Didysis kraujavimas ar ne didysis kliniškai reikšmingas kraujavimas:</u></p> <p>11 iš 242 (4,55 proc.) rivaroksabano grupėje;</p> <p>15 iš 211 (7,13 proc.) VKA grupėje.</p> <p><u>Insultas/ SE:</u></p> <p>3 iš 239 (1,26 proc.) rivaroksabano grupėje;</p> <p>1 iš 211 (0,48 proc.) VKA grupėje.</p>	<p><u>Didysis kraujavimas:</u></p> <p>0 iš 60 (0 proc.) NGAK grupėje;</p> <p>1 iš 284 (0,4 proc.) VKA grupėje.</p> <p><u>Insultas/ PSIP:</u></p> <p>0 iš 60 (0 proc.) NGAK grupėje;</p> <p>3 iš 284 (1,1 proc.) VKA grupėje.</p>	<p><u>Didysis kraujavimas:</u></p> <p>0 iš 295 (0 proc.) DDER grupėje;</p> <p>1 iš 359 (0,3 proc.) MDER grupėje;</p> <p>0 iš 324 (0 proc.) VKA grupėje.</p> <p><u>Insultas/ SE:</u></p> <p>0 iš 295 (0 proc.) DDER grupėje;</p> <p>3 iš 359 (0,8 proc.) MDER grupėje;</p> <p>3 iš 324 (0,9 proc.) VKA grupėje.</p>	<p><u>Kliniškai reikšminga hematoma:</u></p> <p>5 iš 311 (1,6 proc.) NGAK grupėje;</p> <p>9 iš 467 (1,6 proc.) varfarino grupėje; P=1,0.</p> <p><u>Tromboemboliniai įvykiai:</u></p> <p>Nebuvo.</p>

**Santrumpos ir paaiškinimai:** DDER – didelės dozės edoksabano režimas (60 mg edoksabano per dieną); MDER – mažos dozės edoksabano režimas (30 mg edoksabano per dieną); NGAK – ne vitamino K geriamieji antikoagulantai; PSIP – praeinantis smegenų išemijos priepuolis; SE – sisteminė embolizacija; VKA – vitamino K antagonistai.

## **APTARIMAS**

### **TYRIMŲ REZULTATŲ IR TRŪKUMŲ APTARIMAS**

Nei viename iš apžvelgtų tyrimų nenustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp antikoagulantų strategijų saugumo ir efektyvumo baigčių. Vis dėlto, nei vienas iš šių tyrimų neturėjo pakankamai galios aptikti šiuos skirtumus dėl mažų komplikacijų skaičių. Tokie apžvelgtų tyrimų rezultatai atitinka anksčiau atliktų tyrimų rezultatus. Jennings ir kt. siekė nustatyti kraujavimo ir tromboembolinių komplikacijų riziką, susijusią su nepertraukiamu antikoagulantų vartojimu (palyginant 48 pacientus, vartojančius dabigatraną, su 195 pacientais, vartojančiais varfariną) implantuojant širdies ritmą reguliuojančius prietaisus. Kraujavimo komplikacijų dažnis tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (2,1 proc. dabigatrano grupėje, 4,6 proc. varfarino grupėje,  $P=0,69$ ) (29). Rowley ir kt. prospektyviniame stebėjimo tyrime, į kurį buvo įtraukti 25 pacientai, vartojantys dabigatraną, ir kuriems buvo implantuotas širdies prietaisas, didžiųjų kraujavimo įvykių ir tromboembolinių komplikacijų nestebėta (30). Didesnė kraujavimo rizika nustatyta tik Essebag ir kt. varfariną vartojusių grupėje tiems pacientams, kuriems buvo paskirti parenteriniai antikoagulantai. Šis radinys taip pat atitinka anksčiau atliktų klinikinių tyrimų bei metaanalizių rezultatus (2,31,32). Kalbant apie antikoaguliacinių strategijų efektyvumo baigtis, anksčiau publikuotuose straipsniuose aprašyta periprocedūrinė insulto/ sisteminės embolizacijos rizika yra tarp 0,16–0,6 proc. (2,33). Šioje apžvalgoje aptartuose tyrimuose ši rizika 0–1,26 proc., tačiau tokie maži neatitikimai gali būti dėl nedidelio tiriamųjų skaičiaus.

Dėl skirtingų vertinamųjų saugumo baigčių bei varijuojančių, ne visada standartizuotų prietaiso guolio hematomos apibrėžimų, gana sudėtinga apibendrinti tyrimų rezultatus. Taip pat, kai kuriuose iš aprašytų tyrimų, prietaiso guolio hematoma palikta gydančio gydytojo subjektyviam vertinimui, nesant išankstinio jos apibrėžimo. Antikoagulantų nutraukimo laikotarpiai tyrimuose taip pat buvo labai varijuojantys ir tai galėjo padaryti įtaką kraujavimo rizikai. Nepaisant to, kraujavimo ir tromboembolinės komplikacijos buvo retos tiek NGAK, tiek VKA grupėse.

### **VITAMINO K ANTAGONISTŲ VARTOJIMAS IMPLANTUOJANT ŠIRDIES RITMĄ REGULIUOJANČIUS PRIETAISUS**

2013 m. atlikto klinikinio atsitiktinių imčių tyrimo *BRUISE CONTROL (Bridge or Continue Coumadin for Device Surgery Randomized Controlled Trial)* rezultatai parodė, jog atlikus prietaiso implantavimą nenutraukiant varfarino išsivystė 4,6 karto mažiau kliniškai reikšmingų prietaiso kišenės hematomų, palyginus su tais pacientais, kuriems varfarinas buvo nutrauktas ir skirtas

laikinas pakaitinis gydymas heparinu, nors prieš šį tyrimą tai buvo gydymo standartas (2). Šis tyrimas patvirtino ankstesnių stebėjimo studijų ir metaanalizių rezultatus (32,34,35). Atitinkamai, pacientams, vartojantiems vitamino K antagonistus ir esant širdies ritmą reguliuojančio prietaiso implantavimo poreikiui, 2015 m. EKD ekspertų susitarimo nuomone, rekomenduojama atlikti procedūrą nenutraukiant vitamino K antagonisto vartojimo, o esant metinei tromboembolijų rizikai <5 proc., sustabdyti jų vartojimą 3–4 dienas prieš procedūrą netaikant pakaitinio gydymo heparinu, arba preparato nenutraukti (36). Dauguma atliktų tyrimų, vertinančių perioperacines antikoaguliacijos strategijas, apima pacientus su vidutine – didele tromboemboline rizika, o kuomet įtraukiami mažos rizikos pacientai, jie dažniausiai priskiriami kontrolinei grupei, kurioje nenaudojami parenteriniai antikoagulantai. Nors tokių pacientų metinė tromboembolinė rizika yra maža, ši rizika padidėja perioperaciniu periodu, o antikoagulantų nutraukimas ir reinitijavimas taip pat gali sukurti laikiną protrombozinę būklę (37). Taigi, 2021 m. EKD elektrokardiostimuliacijos ir širdies resinchronizacijos gairės rekomenduoja VKA periprocedūriniu metu tęsti, nenaudojant parenterinių antikoagulantų (11). Vis dėlto, reikėtų specifiškai suprojektuotų randomizuotų tyrimų, kad būtų pagrįstai įrodyta, ar mažos tromboembolinės rizikos pacientams VKA periprocedūriniu periodu reikėtų tęsti, ar nutraukti.

Nepaisant duomenų iš ankstesnių studijų apie didesnę kraujavimo komplikacijų dažnį, pacientams su prieširdžių virpėjimu, nutraukus varfarino vartojimą prieš procedūrą, vis dar dažnai taikomas laikinas pakaitinis gydymas parenteriniais antikoaguliantais. Kai kuriuose analizuotuose tyrimuose parenterinių antikoagulantų vartojimas periprocedūriniu periodu buvo vertinimas kaip atmetimo kriterijus, kituose ši strategija taikyta nemažam procentui pacientų. Į apžvalgą įtrauktuose tyrimuose šis metodas taikytas 14,9–18,4 proc. pacientų, kuriems varfarino vartojimas buvo nutrauktas (22,25,26). Prospektyvinėje daugiacentrėje 2016 m. atliktoje apklausoje iš Europos šalių *ESS-PREDI (European Snapshot Survey on Procedural Routines for Electronic Device Implantation)* pakaitinė parenterinė antikoaguliacija heparinu buvo naudota 55 iš 154 (35,8 proc.) pacientų, kuomet geriamieji vitamino K antagonistai buvo nutraukiami perioperaciniu periodu. Kadangi tik <10 proc. įtrauktų pacientų turėjo vožtuvo protezą/ širdies vožtuvo ligą ar praeityje buvusį insultą/ PSIP, apklausos autoriai nemano, jog tai galėjo daryti įtaką rezultatams, o tokį procentą vertina kaip gairių nesilaikymą (38). Vis dėlto, kai kurie autoriai pažymi, jog tyrimuose, kurie nustatė šią padidėjusią kraujavimo riziką, susijusią su parenteriniais antikoaguliantais, pacientų populiacija su labai didele tromboembolijos rizika (turintys mechaninį mitralinio vožtuvo protezą ar kelis mechaninius vožtuvų protezus, sergantys PV ir/ ar praeityje sirgę insultu/ PSIP), nebuvo tinkamai atspindėta. Tokiose situacijose autoriai ragina atsargiai įvertinti naudos bei rizikos santykį pasirenkant gydymo taktiką (39).

## NE VITAMINO K GERIAMŪJŲ ANTIKOAGULIANTŲ NAUDOJIMAS ŠIRDIES RITMĄ REGULIUOJANČIŲ PRIETAISŲ IMPLANTAVIMO METU

Ne vitamino K geriamiesiems antikoaguliantams priskiriami Xa faktoriaus inhibitoriai apiksabanas, edoksabanas ir rivaroksabanas bei tiesioginis trombino inhibitorius dabigatranas. Žinant, kad tarp pacientų, kuriems indikuotinas širdies ritmą reguliuojančio prietaiso implantavimas, prieširdžių virpėjimo paplitimas yra dažnas, o NGAK naudojimas vis didėja, reikia daugiau įrodymų apie šių vaistų pritaikymą specifinėse klinikinėse situacijose. Mažiausios kraujavimo rizikos procedūroms (angl. *minor risk interventions*), įskaitant ir širdies ritmą reguliuojančių prietaisų implantavimą, 2021 m. Europos Širdies Ritmo Asociacijos (EŠRA) praktiniame gide rekomenduojama paskutinę ne vitamino K antagonistų dozę vartoti 12–24 val. prieš planinę procedūrą, o vartojimą tęsti 6 val. po procedūros (praleidžiant vieną dabigatrano ir apiksabano dozę ir nepraleidžiant edoksabano ar rivaroksabano dozių) (17).

*BRUISE-CONTROL-2* klinikinis tyrimas parodė, jog nepertraukiama antikoaguliacija NGAK (įskaitant rytinę dozę prieš procedūrą) pasižymi tokiau pat mažu kraujavimo komplikacijų dažniu, kaip ir paskutinės dozės suvartojimas 48 val. iki procedūros. Taigi, manoma, jog priklausomai nuo klinikinės situacijos bei gretutinio antiagregantų vartojimo, tiek antikoaguliantų sustabdymo, tiek tęsimo strategija yra priimtina (19). Svarbu paminėti, jog šiame tyrime prietaiso guolio hematomos dažnis buvo daug mažesnis, nei buvo numatyta, ir jis buvo nepakankamas nustatyti reikšmingus skirtumus tarp strategijų. Nepaisant to, tai yra didžiausias randomizuotas klinikinis tyrimas, vertinantis naujųjų antikoaguliantų nutraukimo ir tęsimo strategijas širdies prietaisų implantavimo metu, todėl, remdamosi šiuo tyrimu, 2021 m. EKD gairės rekomenduoja NGAK tęsti arba nutraukti, priklausomai nuo operuojančiojo pasirinkimo, o nutraukiant atsižvelgti į kreatinino klirensą ir specifinį NGAK (11). Remiantis *ESS-PREDI* apklausa, ne vitamino K antagonistai buvo nutraukti 86 (88,7 proc.) iš 95 pacientų, o nutraukimo laikas viršijo 24 val. 53 (61,6 proc.) pacientams (38). Taigi, ryškiai pastebima tendencija pasirinkti NGAK nutraukimo strategiją, tačiau ši apklausa vykdyta dar prieš *BRUISE-CONTROL-2* tyrimo rezultatų paskelbimą. Nors nei viena strategija nėra viršesnė siekiant sumažinti hematomos dažnį, kai kuriose klinikinėse situacijose gali būti pravartu operuoti be antikoaguliantų nutraukimo. Tai galėtų būti tokios situacijos, kuomet antikoaguliantų poveikio pabaigos laukimas gali sukelti nepriimtina žala, pavyzdžiui, pacientams su visiška atrioventrikuline blokada ir nestabilia laikina širdies stimuliacija, ar pacientams su dideliu *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc* (*C* – stazinis širdies nepakankamumas, *H* – hipertenzija, *A<sub>2</sub>* – amžius  $\geq 75$  m., *D* – cukrinis diabetas, *S<sub>2</sub>* – insultas, *V* – kraujagyslių liga, *A* – amžius 64–74 m., *Sc* – moteriška lytis) skalės įverčiu (9,40,41). Be to, vis daugėja įrodymų, jog, daugeliu atvejų ir kitos elektrofiziologinės procedūros, tokios kaip prieširdžių virpėjimo abliacija, galėtų būti saugiai

atliekamos nenutraukiant NGAK vartojimo, kuomet yra laikomasi standartinio procedūros protokolo (42).

Visuose apžvelgtuose tyrimuose stebėtas labai mažas tromboembolinių įvykių dažnis po širdies ritmą reguliuojančio prietaiso implantavimo, nepriklausomai nuo antikoaguliacinės strategijos, ir šie radiniai atitinka kitų tyrimų rezultatus (30,43). Taigi, galima manyti, jog tromboembolinių komplikacijų dažnis labiau susijęs ne su tam tikra antikoaguliacijos strategija, o su jos kontrolės adekvatumu. Dėl numanomos šių vaistų antikoaguliacinio poveikio trukmės, NGAK nutraukimo metu nerekomenduojama taikyti parenterinės antikoaguliacijos, tačiau kai kuriuose tyrimuose, nors ir mažesniajai daliai, ši strategija taikoma. Remiantis Deharo ir kt. daugiacentrės apklausos rezultatais, heparinas buvo naudotas 22 iš 95 pacientų (25,6 proc.), vartojančių NGAK (38). Į apžvalgą įtrauktuose tyrimuose šis metodas taikytas 10–13,7 proc. pacientų (22,25,26). Taigi, realiomis sąlygomis, ne visada atsižvelgiama į rekomendacijas, tačiau komplikacijų dažnis vis tiek išlieka mažas. Aptartų tyrimų rezultatai taip pat patvirtina, kad laikina parenterinė antikoaguliacija pacientams, vartojantiems NGAK, tokių procedūrų metu yra nereikalinga dėl ir taip labai mažos išeminių įvykių rizikos.

## **ANTITROMBOCITINĖ TERAPIJA IMPLANTUOJANT ŠIRDIES RITMĄ REGULIUOJANČIUS PRIETAISUS**

Antitrombocitinių preparatų vartojimas yra gana paplitęs tarp pacientų, kuriems reikalingas prietaiso implantavimas. Apžvelgtuose tyrimuose pacientų, vartojančių aspiriną kartu su antikoaguliantais, dažnis varijuoja nuo 10,7 iki 52,3 proc., o P2Y<sub>12</sub> inhibitorius su antikoaguliantais – nuo 1,7 iki 11,3 proc. *BRUISE CONTROL* tyrimo metu pastebėta, kad gretutinė vienguba antitrombocitinė terapija, kartu vartojant antikoaguliantus, yra susijusi su padidėjusia prietaiso guolio hematomos rizika (2). Svarbu tai, jog antiagreganto vartojimas buvo statistiškai reikšmingas hematomos rizikos veiksnys, nepriklausomai nuo to, ar antikoaguliantai procedūros metu buvo nutraukiami, ar ne (šansų santykis 1,965; 95 proc. PI 1,202–3,213; P=0,0071) (44). Kita vertus, kai kurių ankstesnių metaanalizių rezultatais, vienguba antitrombocitinė terapija nepadidino hemoraginių įvykių rizikos (31,45). Tokie skirtumai galėtų būti dėl to, kad ankstesniuose tyrimuose nagrinėtas antiagregantų naudojimas be antikoaguliacinės terapijos. Visgi, vartojant šiuos krešėjimą slopinančius vaistus kartu, kliniškai reikšmingos prietaiso hematomos išsivystymo rizika padvigubėja, taigi, tokiu atveju, Europos Kardiologų Draugija rekomenduoja laikinai nutraukti antiagregantą tęsiant antikoagulianto vartojimą, įvertinus pacientui specifinį rizikos ir naudos santykį (11,44).

Duomenys iš studijų, tyrinėjančių DATT poveikį prietaiso guolio hematomo susidarymui, yra labiau vieningi. Pacientai, vartojantys dvigubą antiagregacinę terapiją, turi reikšmingai didesnę pooperacinės prietaiso guolio hematomo riziką. Tompkins ir kt. retrospektyvinėje studijoje pademonstravo 4 kartus didesnę riziką vartojant aspiriną su klopidoireliu, lyginant su kontroline grupe, nevartojančia antiagregantų (7,2 proc. ir 1,6 proc.,  $P=0,004$ ) (46). Bernard ir kt. metaanalizėje iš 13 straipsnių, nustatyta 5 kartus didesnė kraujavimo rizika vartojant DATT (45). Sławek-Szmyt ir kt. dviguba antitrombocitinė terapija, kuomet vienas iš antiagregantų yra klopidoirelis, padidino kraujavimo komplikacijų riziką 7 kartus, o DATT, kuomet vienas iš antiagregantų yra tikagreloras, padidino riziką daugiau nei 21 kartą (47). Taigi, pagal dabartines EKD gaires, P2Y<sub>12</sub> inhibitoriai turėtų būti nutraukiami 3–7 dienas (priklausomai nuo vaistinio preparato) prieš procedūrą, kai įmanoma, priklausomai nuo individualios trombozės ir kraujavimo rizikos (11). Vis dėlto, trombozės rizika, kai DATT yra nutraukiama, esant neseniai atliktam vainikinės arterijos stentavimui, yra apie 29 proc., o to pasekmės gali būti drastiškos – mirštamumas dėl stento trombozės varijuoja tarp 9–45 proc. (48–50). Taigi, kai prietaiso implantavimo procedūra yra planinė, reikėtų ją atidėti iki tol, kol dviguba antiagregacinė terapija nebebus indikuotina.

## SKIRTINGI PRIETAISAI IR ANTIKOAGULIANTŲ NAUDOJIMAS

Skirtingų širdies ritmą reguliuojančių prietaisų implantavimas pasižymi savita specifika ir skirtinga komplikacijų rizika. Sławek-Szmyt ir kt. pademonstravo, jog biventrikulinio EKS ir IKD implantavimas padidino reikšmingų kraujavimo komplikacijų riziką 6 kartus (47). Yang ir kt. metaanalizėje šių prietaisų implantavimas taip pat pasižymėjo 36 proc. didesne kraujavimo rizika, palyginus su EKS implantavimu (31). Tokia rizika galėtų būti paaiškinama sudėtingesne prietaiso struktūra ir dydžiu, bei elektrodų rigidiškumu.

Belaidžiai elektrokardiostimulatoriai yra nauja technologija, sukurta sumažinti su tradiciniu EKS susijusių komplikacijų, tokių kaip laidų pasislinkimo, ar su prietaiso guoliu susijusių komplikacijų, dažnį. Vienas iš dažniausiai naudojamų tokio pobūdžio prietaisų – *Micra TPS* (angl. *Micra transcatheter pacing system*). Vis dėlto, nėra įrodymais pagrįstų rekomendacijų, kaip elgtis su antikoaguliantais šių naujos kartos prietaisų implantavimo periodu. Implantuojant belaidį EKS į dešinįjį skilvelį per šlaunies veną, reikalingas didelis veninis kateteris, ir nėra žinoma, ar tai galėtų predisponuoti didesnę kraujavimo riziką, ypač kraujagyslinės prieigos vietoje, vartojant antikoaguliantus periprocedūrinį periodu. Pavienių kohortinių tyrimų rezultatais, komplikacijų dažnis implantuojant belaidį EKS buvo mažas, o nepertraukiamas antikoaguliantų naudojimas procedūros metu laikytas saugia strategija, palyginus su antikoaguliantų nutraukimo metodu (51,52). Nors rekomendacijoms apibrėžti reikėtų didesnės apimties klinikinių randomizuotų tyrimų,

iš esančių duomenų panašu, jog tradicinių prietaisų implantavimo rekomendacijos bent kol kas gali būti pritaikomos ir šiems prietaisams (53).

Poodinis implantuojamas kardioverteris – defibriliatorius (angl. *S-ICD – subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator*) yra dar vienas inovatyvus prietaisas, sukurtas siekiant išvengti komplikacijų, susijusių su transveniniais elektrodais, kadangi yra implantuojamas po oda, pastarųjų nenaudojant. Evenson ir kt., Afzal ir kt. nedidelių imčių retrospektyviniuose kohortiniuose tyrimuose buvo vertintas prietaiso guolio hematomos dažnis tarp pacientų, kuriems varfarino vartojimas buvo nutrauktas arba tęstas perioperaciniu poodinio IKD implantavimo periodu. Abiejų tyrimų metu nustatyta, jog nepertraukiamas varfarino vartojimas susijęs su statistiškai reikšmingai didesne prietaiso guolio hematomos rizika (atitinkamai 26,1 proc. ir 0,04 proc.,  $P=0,04$ ; 25 proc. ir 1,5 proc.,  $P=0,001$ ) (54,55). Taigi, prietaiso pobūdis taip pat galėtų daryti įtaką antikoaguliacijos strategijos pasirinkimui, siekiant sumažinti komplikacijų riziką, o vis didėjantis šių inovatyvių prietaisų paplitimas klinikinėje praktikoje galimai pareikalaus ir apibrėžtų rekomendacijų, susijusių su antikoagulantų vartojimu.

## **IŠVADOS IR PASIŪLYMAI**

Implantuojamų širdies ritmą reguliuojančių prietaisų procedūros dažnai atliekamos pacientams, vartojantiems krešėjimą slopinančius vaistus. Svarbu yra kuo labiau optimizuoti šių preparatų vartojimą, siekiant, kiek įmanoma, sumažinti kraujavimo bei tromboembolijos riziką. Pacientams, vartojantiems varfariną, laikinas vitamino K antagonistų pakeitimas parenteriniais antikoagulantais periprocedūrinio prietaisų implantavimo periodu yra susijęs su didesne kraujavimo rizika ir yra nerekomenduojamas. Ne vitamino K geriamųjų antikoagulantų naudojimas implantuojant širdies ritmą reguliuojančius prietaisus yra saugus ir, dabartinių įrodymų duomenimis, galimos ir saugios abi strategijos – tiek antikoagulantų nutraukimas, tiek tęsimas perioperaciniu periodu. Vartojant antikoagulantus ir antiagregantus kartu, procedūros metu, antiagregantų vartojimas turėtų būti sustabdomas. Dviguba antitrombocitinė terapija yra susijusi su didesne kraujavimo rizika ir jų vartojimo širdies ritmą reguliuojančių prietaisų implantavimo metu turėtų būti, kiek įmanoma, vengiama. Tiek geriamiesiems antikoagulantams, tiek pacientui specifiniai, o ir su pačia procedūra susiję kraujavimo ir tromboembolijų rizikos faktoriai turėtų būti įvertinami kiekvienoje klinikinėje situacijoje, norint pasiekti palankiausias procedūros rezultatus.

## **LITERATŪROS SĄRAŠAS**

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

2. 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 May 30;368(22):2084–93.
3. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(1):202–4.
4. Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009--a World Society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011 Aug;34(8):1013–27.
5. 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. *EP Europace*. 2017 Aug 1;19(suppl\_2):ii1–90.
6. Nielsen JC, Thomsen PEB, Højberg S, Møller M, Vesterlund T, Dalsgaard D, et al. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *European Heart Journal*. 2011 Mar 1;32(6):686–96.
7. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2005 Jan 20;352(3):225–37.
8. Bogale N, Witte K, Priori S, Cleland J, Auricchio A, Gadler F, et al. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(9):974–83.
9. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012 Jul 17;126(3):343–8.
10. Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Zhang Z, Mohanty S, et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Feb 12;61(6):651–8.
11. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021 Sep 14;42(35):3427–520.
12. Masiero S, Connolly SJ, Birnie D, Neuzner J, Hohnloser SH, Vinolas X, et al. Wound haematoma following defibrillator implantation: incidence and predictors in the Shockless Implant Evaluation (SIMPLE) trial. *Europace*. 2017 Jun 1;19(6):1002–6.
13. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Mar 22;67(11):1300–8.



14. Sridhar ARM, Yarlagadda V, Yeruva MR, Kanmanthareddy A, Vallakati A, Dawn B, et al. Impact of haematoma after pacemaker and CRT device implantation on hospitalization costs, length of stay, and mortality: a population-based study. *EP Europace*. 2015 Oct 1;17(10):1548–54.
15. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955–62.
16. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
17. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021 Oct 1;23(10):1612–76.
18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71.
19. 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 Nov 21;39(44):3973–9.
20. Ricciardi D, Creta A, Colaiori I, Scordino D, Ragni L, Picarelli F, et al. Interrupted versus uninterrupted novel oral anticoagulant peri-implantation of cardiac device: A single-center randomized prospective pilot trial. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018 Nov;41(11):1476–80.
21. Unverdorben M, von Heymann C, Santamaria A, Saxena M, Vanassche T, Wilkins R, et al. Thromboembolic and bleeding risks in edoxaban patients with pacemaker and cardiac monitoring procedures: Outcomes of the Global EMIT program. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2022 Jan;45(1):83–91.
22. Essebag V, Proietti R, Birnie DH, Wang J, Douketis J, Coutu B, et al. Short-term dabigatran interruption before cardiac rhythm device implantation: multi-centre experience from the RE-LY trial. *Europace*. 2017 Oct 1;19(10):1630–6.
23. Madan S, Muthusamy P, Mowers KL, Elmouchi DA, Finta B, Gauri AJ, et al. Safety of anticoagulation with uninterrupted warfarin vs. interrupted dabigatran in patients requiring an implantable cardiac device. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016 Feb;6(1):3–9.
24. de Heide J, van der Graaf M, Holl MJ, Bhagwandien RE, Theuns DAMJ, de Wit A, et al. Pocket hematoma after pacemaker or defibrillator surgery: Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022 Apr;39:101005.
25. Leef GC, Hellkamp AS, Patel MR, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, et al. Safety and Efficacy of Rivaroxaban in Patients With Cardiac Implantable Electronic Devices: Observations From the ROCKET AF Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jun 14;6(6).

26. 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 Sep;40(9):746–51.
27. Steffel J, Ruff CT, Braunwald E, Hamershock RA, Murphy SA, Nieminen M, et al. Edoxaban and implantable cardiac device interventions: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Europace*. 2019 Feb 1;21(2):306–12.
28. Pillarisetti J, Maybrook R, Parikh V, Adabala N, Khalafi M, Reddy S, et al. Peri-procedural use of direct anticoagulation agents during cardiac device implantation: vitamin K antagonists vs direct oral anticoagulants. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020 Aug;58(2):141–6.
29. 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 Oct;24(10):1125–9.
30. Rowley CP, Bernard ML, Brabham WW, Netzler PC, Sidney DS, Cuoco F, et al. Safety of Continuous Anticoagulation With Dabigatran During Implantation of Cardiac Rhythm Devices. *The American Journal of Cardiology*. 2013 Apr 15;111(8):1165–8.
31. 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 Jul;17(7):1076–84.
32. Ghanbari H, Phard WS, Al-Ameri H, Latchamsetty R, Jongnarngsin K, Crawford T, et al. Meta-analysis of safety and efficacy of uninterrupted warfarin compared to heparin-based bridging therapy during implantation of cardiac rhythm devices. *Am J Cardiol*. 2012 Nov 15;110(10):1482–8.
33. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):823–33.
34. 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 Dec;108(6):1124–31.
35. 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 Jul;34(7):868–74.
36. 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 Aug;17(8):1197–214.
37. Rechenmacher SJ, Fang JC. Bridging Anticoagulation: Primum Non Nocere. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Sep 22;66(12):1392–403.
38. Deharo JC, Association C by the SIC of the EHR, Sciaraffia E, Association C by the SIC of the EHR, Leclercq C, Association C by the SIC of the EHR, 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 May 1;18(5):778–84.
39. Zacà V, Marcucci R, Parodi G, Limbruno U, Notarstefano P, Pieragnoli P, et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing electrophysiological device surgery. *Europace*. 2015 Jun;17(6):840–54.
  40. 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 Apr;19(8):1461–79.
  41. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared With Warfarin Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014 Jul 8;130(2):138–46.
  42. Steffel J. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants therapy for atrial fibrillation patients undergoing electrophysiologic procedures. *Eur Heart J Suppl*. 2020 Sep;22(Suppl I):132–7.
  43. Spinoni EG, Ghiglieno C, Costantino S, Battistini E, Dell’Era G, Porcellini S, et al. Access Site Bleeding Complications with NOACs versus VKAs in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Cardiac Implantable Device Intervention. *J Clin Med*. 2022 Feb 14;11(4):986.
  44. Essebag Vidal, Healey Jeff S., Joza Jacqueline, Nery Pablo B., Kalfon Eli, Leiria Tiago L.L., et al. Effect of Direct Oral Anticoagulants, Warfarin, and Antiplatelet Agents on Risk of Device Pocket Hematoma. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2019 Oct 1;12(10):e007545.
  45. Bernard ML, Shotwell M, Nietert PJ, Gold MR. Meta-analysis of bleeding complications associated with cardiac rhythm device implantation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Jun 1;5(3):468–74.
  46. 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 May 25;55(21):2376–82.
  47. Sławek-Szmyt S, Araszkievicz A, Grygier M, Szmyt K, Seniuk W, Waśniewski M, et al. PACE DRAP: a simple score for predicting significant bleeding complications after cardiac implantable electronic device surgery. *Pol Arch Intern Med*. 2020 Mar 27;130(3):206–15.
  48. Abualsaud AO, Eisenberg MJ. Perioperative Management of Patients With Drug-Eluting Stents. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2010 Feb 1;3(2):131–42.
  49. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of Short-Term Discontinuation of Antiplatelet Therapy in Patients With Drug-Eluting Stents. *Circulation*. 2009 Mar 31;119(12):1634–42.
  50. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, Predictors, and Outcome of Thrombosis After Successful Implantation of Drug-Eluting Stents. *JAMA*. 2005 May 4;293(17):2126–30.

51. El-Chami MF, Garweg C, Iacopino S, Al-Samadi F, Martinez-Sande JL, Tondo C, et al. Leadless pacemaker implant, anticoagulation status, and outcomes: Results from the Micra Transcatheter Pacing System Post-Approval Registry. *Heart Rhythm*. 2022 Feb;19(2):228–34.
52. 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 Aug;30(8):1313–8.
53. Lenarczyk R, Boveda S, Mansourati J, Russo V, Marijon E, Lane DA, et al. Peri-procedural management, implantation feasibility, and short-term outcomes in patients undergoing implantation of leadless pacemakers: European Snapshot Survey. *Europace*. 2020 May 1;22(5):833–8.
54. Evenson C, Saour B, Afzal MR, Knight B, Okabe T, Weiss R. Increased risk of hematoma with uninterrupted warfarin in patients undergoing implantation of subcutaneous implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019 Aug;42(8):1111–4.
55. 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 Apr;15(4):520–3.