

Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную анти тромботическую терапию. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов

И.Б. Заболотских^{1,2}, М.Ю. Киров³, В.С. Афончиков⁴, А.Ю. Буланов⁵, Е.В. Григорьев⁶, А.И. Грицан⁷, М.Н. Замятин⁸, И.С. Курापеев⁹, К.М. Лебединский⁹, В.В. Ломиворотов¹⁰, А.Ю. Лубнин¹¹, А.М. Овечкин¹², В.И. Потиевская¹³, Е.В. Ройтман¹⁴, С.В. Синьков^{1,2}, В.В. Субботин¹⁵, Е.М. Шулутко¹⁶

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Краснодар

² ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» МЗ КК, Краснодар

³ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, Архангельск

⁴ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», Москва

⁶ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Кемерово

⁷ ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск

⁸ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

⁹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

¹⁰ ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск

¹¹ ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, Москва

¹² ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

¹³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» МЗ РФ, Москва

¹⁴ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

¹⁵ ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва

Perioperative management of patients receiving long-term antithrombotic therapy. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines

I.B. Zabolotskikh^{1,2}, M.Yu. Kirov³, V.S. Afonchikov⁴, A.Yu. Bulanov⁵, E.V. Grigoriev⁶, A.I. Gritsan⁷, M.N. Zamyatin⁸, I.S. Kurapeev⁹, K.M. Lebedinskii⁹, V.V. Lomivorotov¹⁰, A.Yu. Lubnin¹¹, M. Ovechkin¹², V.I. Potievskaya¹³, E.V. Roitman¹⁴, S.V. Sinkov^{1,2}, V.V. Subbotin¹⁵, E.M. Shulutko¹⁶

¹ FSBI HPE "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar

² SBIHC "Regional Clinical Hospital № 2» MH KK, Krasnodar

³ FSBEI HE "Northern State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Arkhangelsk

⁴ SBI "I.I. Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute of Ambulance", St. Petersburg

⁵ SBIH of Moscow "City Clinical Hospital № 52 DZM", Moscow

⁶ FSBEI HE "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo

⁷ FSBEI HE «Krasnoyarsk state medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenytsky» Ministry of Healthcare of Russia, Krasnoyarsk

⁸ FSBI "National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁹ FSBEI HE "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

¹⁰ FSBEI "National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin" Ministry of Healthcare of Russia, Novosibirsk

¹¹ FSAI "N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

¹² FSAEI HE "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University)", Moscow

¹³ FSBI "National Medical Research Radiology Center" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

¹⁴ FSBEI HE "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

¹⁵ SBIH "Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov", Moscow

¹⁶ ФГБОУ «РМАНПО» МЗ РФ, Москва

¹⁶ FSBEI "Russian Medical Academy of Postgraduate Education"
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

В обзоре представлены клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России, пересмотренные в 2018 г. В основу рекомендаций положены обзор публикаций и современные международные руководства Британского комитета по стандартам в гематологии (BSH, 2016), Европейского общества кардиологов в содружестве с Европейским обществом кардиоторакальных хирургов (ESC и EACTS, 2018), Американского общества регионарной анестезии и боли (ASRA, 2018), Европейского общества анестезиологов (ESA, 2010), а также согласительный документ междисциплинарной группы экспертов Российской Федерации.

Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую (антиагрегантную и / или антикоагулянтную) терапию, может быть проблематичным, т. к. как перед хирургическим вмешательством им чаще всего требуется прерывание антитромботической терапии. В данной ситуации необходимо поддерживать баланс между эффективностью антитромботической терапии и ее безопасностью, минимизировав частоту как геморрагических, так и тромботических осложнений. Представленные в обзоре рекомендации направлены на достижение стратегической цели периоперационной антитромботической терапии — минимизации риска кровотечений при условии соблюдения минимально необходимого антитромботического потенциала.

Ключевые слова:

антикоагулянтная терапия, антиагрегантная терапия, прерывание антитромботической терапии, экстренная реверсия, регионарная анестезия

✉ Для корреспонденции: Заболотских Игорь Борисович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар; e-mail: pobeda_zib@mail.ru

✉ Для цитирования: Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Афончиков В.С., Буланов А.Ю., Григорьев Е.В., Грицан А.И., Замятин М.Н., Курапеев И.С., Лебединский К.М., Ломиворотов В.В., Лубнин А.Ю., Овечкин А.М., Потиевская В.И., Ройтман Е.В., Синьков С.В., Субботин В.В., Шулуток Е.М. Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;1:7–19.

The review presents the clinical guidelines of the Federation of Anaesthesiology and Resuscitation specialists of Russia, revised in 2018. The recommendations are based on a review of publications and modern international guidelines of the British Hematology Standards Committee (BSH, 2016), the European Society of Cardiology in partnership with the European Society of Cardiothoracic Surgeons (ESC and EACTS, 2018), the American Society of Regional Anesthesia and Pain (ASRA, 2018), The European Society of Anesthesiologists (ESA, 2010), as well as a consensus document of an interdisciplinary group of experts of the Russian Federation.

Perioperative management of patients receiving long-term antithrombotic (antiplatelet and / or anticoagulant) therapy may be problematic, as they often need to interrupt antithrombotic therapy before surgery. In this, it is necessary to maintain a balance between the effectiveness of antithrombotic therapy and its safety by minimizing the frequency of both hemorrhagic and thrombotic complications. The recommendations presented in the review are aimed at achieving the strategic goal of perioperative antithrombotic therapy — minimizing the risk of bleeding subject to the minimum necessary antithrombotic potential.

Keywords:

anticoagulant therapy, antiplatelet therapy, interruption of antithrombotic therapy, emergency reversion, regional anesthesia

✉ For correspondence: Igor B. Zabolotskikh, Dr. Med. Sci., professor, head of Department of Anesthesiology, Intensive Care and Transfusiology, Kuban State Medical University; Krasnodar; e-mail: pobeda_zib@mail.ru

✉ For citation: Zabolotskikh IB, Kirov MYu, Afonchikov VS, Bulanov AYu, Grigoryev EV, Gritsan AI, Zamyatin MN, Kurapeev IS, Lebedinskii KM, Lomivorotov VV, Lubnin AYu, Ovechkin AM, Potievskaya VI, Roitman EV, Sinkov SV, Subbotin VV, Shulutko EM. Perioperative management of patients receiving long-term antithrombotic therapy. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2019;1:7–19.

Введение

В последнее время врачам любых специальностей (в том числе и анестезиологам-реаниматологам) все чаще приходится сталкиваться с пациентами, получающими длительную антитромботическую (антиагрегантную и/или антикоагулянтную) терапию в связи с повышенным риском тромбоза (чаще всего при механическом протезировании клапанов сердца, фибрилляции предсердий, ангиопластике со стентированием различных органных сосудистых бассейнов).

Периоперационное ведение таких пациентов может быть проблематичным, т. к. перед хирургическим вмешательством им чаще всего требуется прерывание антитромботической терапии. С одной стороны, прекращение антикоагулянтной и антиагрегантной терапии приводит к увеличению риска тромбоэмболических осложнений. С другой стороны, на фоне приема антикоагулянтов и антиагрегантов повышена вероятность геморрагических осложнений. В данной ситуации рекомендации каждому пациенту должны быть индивидуальными: необходимо поддержать баланс между эффективностью антитромботической терапии и ее безопасностью, минимизировав частоту как геморрагических, так и тромботических осложнений. Стратегической целью периоперационной антитромботической терапии является минимизация риска кровотечений при условии соблюдения минимально необходимого антитромботического потенциала.

В основу рекомендаций положен обзор публикаций и современные международные руководства Британского комитета по стандартам в гематологии (BSH, 2016) [1], Европейского общества кардиологов в содружестве с Европейским обществом кардиоторакальных хирургов (ESC и EACTS, 2018) [2], Американского общества регионарной анестезии и боли (ASRA, 2018) [3], Европейского общества анестезиологов (ESA, 2010) [4], а также согласительный документ междисциплинарной группы экспертов Российской Федерации [5].

Прерывание и возобновление антиагрегантной терапии при плановых оперативных вмешательствах

Антитромбоцитарная терапия является ключевым фармакологическим элементом вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Это относится особенно к клопидогрелу после ишемической цереброваскулярной болезни и к двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) после стентирования коронарной артерии, когда назначается комбинация ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора рецепторов аденозиндифосфата (АДФ-рецепторов). В данной ситуации

увеличение риска кровотечения, связанное прежде всего с ДАТ, перевешивается клинической выгодой. Однако продолжение приема антиагрегантов в периоперационном периоде ассоциировано с существенным увеличением риска кровотечения. ДАТ рекомендуется в течение не менее 4 недель после установки цельнометаллического стента и в течение 12 месяцев после установки стента с лекарственным покрытием. Согласно последним европейским рекомендациям по ДАТ [2] после имплантации коронарного стента плановое внесердечное хирургическое вмешательство может быть выполнено через 1 месяц независимо от типа стента.

В большинстве хирургических ситуаций (особенно в кардиохирургии) антиагрегантная терапия АСК должна быть продолжена (IC) [1, 2]. В случае высокого риска кровотечений АСК отменяют за 5 дней до операции (IC) [1, 2].

В метаанализе 41 исследования Burger et al. [6] продемонстрировали, что терапия АСК связана с увеличением частоты послеоперационных кровотечений, но при этом не усугубляет степени тяжести кровотечений. Авторы делают заключение, что прием АСК в низкой дозе (до 100 мг) может быть продолжен во время большинства хирургических процедур, за исключением нейрохирургии и простатэктомии. Данный подход не может быть применен у пациентов, получающих ДАТ, что связано со значительно большей частотой кровотечения во время хирургического вмешательства (14,7 %) по сравнению с АСК (4,1 %) [7]. Риск кровотечения должен быть сбалансирован с повышением тромботического риска, связанного с прекращением или прерыванием монотерапии антитромбоцитарными препаратами [8] или ДАТ [9, 10].

Клопидогрел должен быть отменен за 5 дней до операции (IC), тикагрелор — за 3 дня до операции (IIaC) [1, 2], прасугрел — за 7 дней до операции (IIaC) [1, 2].

Индивидуальная чувствительность к антагонистам АДФ-рецепторов, особенно к клопидогрелу, позволяет у некоторых пациентов получить более короткий период прерывания препарата перед операцией (например, 3 дня для клопидогрела или тикагрелора и 5 дней для прасугрела). Данный факт особенно актуален в ситуациях неотложной хирургии, когда оценка функции тромбоцитов может помочь идентифицировать тех пациентов, у которых более ранние сроки операции могут быть безопасны. В качестве методов оценки функции тромбоцитов предлагаются тромбоэластография или агрегатометрия [11–13].

Пациенты, находящиеся на ДАТ после недавнего острого коронарного синдрома или стентирования коронарных артерий и имеющие низкий риск периоперационного кровотечения (табл. 1), должны вестись без прерывания антиагрегантной терапии (IC) [2].

У пациентов, находящихся на ДАТ после недавнего острого коронарного синдрома или стентирования

Таблица 1. Классификация инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений [5]

Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
Малые стоматологические вмешательства; малые дерматологические вмешательства; офтальмологические вмешательства; вскрытие абсцессов мягких тканей; эндоскопические вмешательства без биопсии	Абляция при суправентрикулярной тахикардии; имплантация внутрисердечных устройств; эндоскопические вмешательства с биопсией; биопсия предстательной железы или мочевого пузыря; катетеризация сердца через лучевую артерию	Сердечно-сосудистые и торакальные вмешательства; абдоминальная хирургия и хирургия полости таза; нейрохирургические вмешательства, спинальная/эпидуральная анестезия, люмбальная пункция; биопсия печени/почки; урологические вмешательства, в т. ч. дистанционная литотрипсия; большие хирургические вмешательства с обширным повреждением тканей (реконструктивная пластическая хирургия, хирургия злокачественных новообразований, большие ортопедические вмешательства); сложные левосторонние абляции (изоляция легочных вен и др.); катетеризация полостей сердца чрезбедренным доступом

коронарных артерий и имеющих высокий риск периперационного кровотечения, плановое хирургическое вмешательство должно быть отложено. Если хирургическое вмешательство невозможно отложить, то прием АСК следует продолжать, клопидогрел или тикагрелор отменить за 5 дней до операции, а прасугрел — за 7 дней до операции (IC) [2].

Инвазивные вмешательства у пациентов после недавно перенесенного коронарного стентирования, имеющих низкий риск кровотечения, могут быть проведены без отмены ДАТ. При высоком тромботическом риске, в идеале, хирургическое вмешательство следует отложить, пока не уменьшится степень риска ретромбоза. Если операцию нельзя отложить, то рекомендуется продолжать прием АСК с временным прекращением терапии блокаторами АДФ-рецепторов. Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa обычно начинают вводить за 3 дня до оперативного вмешательства и останавливают за 4–6 ч до операции, прием возобновляют через 4–6 ч после окончания операции, продолжая до тех пор, пока не будет снова начат прием блокатора АДФ-рецепторов, которые в данном случае даются в нагрузочной дозе [14].

Прерывание и возобновление антикоагулянтной терапии при плановых оперативных вмешательствах

Терапия варфарином не должна прерываться при операциях на коже, в стоматологии, при гастроскопии и колоноскопии (даже если выполняется биопсия, но не полипэктомия!), при небольших офтальмологических операциях (на передней камере, катаракта) (IC) [1].

При низком и умеренном риске тромбозов (фибрилляция предсердий с CHA₂DS₂-ASc ≤ 4 [табл. 2, 3], при рецидивах венозной тромбоэмболии [ВТЭ] с лечением более 3 месяцев) терапию варфарином прекращают за 5 дней до операции; мост-терапия гепаринами не требуется; за 1 день до операции обязателен мони-

Таблица 2. CHA₂DS₂-VASc: стратификация риска инсульта у пациентов с неклапанным поражением сердца при фибрилляции предсердий [15, 16]

C	Застойная сердечная недостаточность (Congestive heart failure)	1 балл
H	Гипертензия (Hypertension)	1 балл
A ₂	Возраст > 75 лет (Age)	2 балла
D	Диабет (Diabetes)	1 балл
S ₂	Предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака (Stroke)	2 балла
V	Поражение сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты)	1 балл
A	Возраст 65–74 года	1 балл
Sc	Пол (женский)	1 балл

Таблица 3. Периперационный тромбоземболический риск у пациентов с фибрилляцией предсердий [17]

Высокий риск (> 10 % в год)	Средний риск (3–7 % в год)	Низкий риск (< 1 % в год)
CHA ₂ DS ₂ -VASc 5–6 баллов Ревматическое поражение клапанов сердца Инсульт или транзиторная ишемическая атака в пределах последних 3 месяцев	CHA ₂ DS ₂ -VASc 3–4 балла	CHA ₂ DS ₂ -VASc 0–2 балла без предшествующего инсульта или транзиторной ишемической атаки

торинг показателя международного нормализованного отношения (МНО); в том случае, если значения МНО превышают 1,5, рекомендуется прием 5 мг витамина К₁ (фитоменадиона) (IC) [1].

При высоком риске тромбозов (фибрилляция предсердий с $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} > 4$, при рецидивах ВТЭ с лечением менее 3 месяцев, наличие искусственных клапанов) рекомендуется следующая схема: отмена варфарина за 5 дней до операции; на 3-й и 2-й день до операции — мост-терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) или нефракционированными гепаринами (НФГ); последнее введение НМГ — за 12 ч, а внутривенного НФГ — за 4–5 ч до операции; в день накануне операции — контроль МНО (для выявления остаточного действия варфарина) (IC) [1].

При умеренном и высоком риске тромбозов введение НФГ или НМГ должно быть возобновлено через 6–48 ч после операции, а прием варфарина — как только будет достигнут устойчивый гемостаз. Введение НМГ/НФГ на фоне возобновленного приема варфарина следует продолжить до достижения целевого МНО по результатам двух анализов, взятых с интервалом не менее 12–24 ч (IC) [1].

Варфарин имеет период полувыведения приблизительно 36 ч, поэтому его прием следует остановить за 5 дней до плановой операции для того, чтобы состояние системы гемостаза успело вернуться к норме. За день до операции рекомендуется определить МНО, и если оно будет выше 1,5 — назначить пациенту витамин K_1 (фитоменадион). К сожалению, в нашей стране пероральная форма витамина K_1 , назначение которой позволяет в течение суток снизить МНО до целевых значений, не зарегистрирована. Имеющийся в России препарат менадиона натрия биосульфат не является аналогом пероральной формы витамина K_1 . Он способствует синтезу витамин К-зависимых факторов свертывания *de novo* за счет влияния на процессы карбоксилирования, поэтому эффект после его приема наступает медленно и он бесполезен для быстрого восстановления витамин К-зависимых факторов свертывания. При плановых хирургических вмешательствах с высоким риском паренхиматозного кровотечения менадиона натрия биосульфат назначают за 3–4 дня до операции.

Благодаря медленному началу действия, прием варфарина можно возобновить вечером после плановой операции или утром следующего дня [18].

Опубликовано достаточно много обзоров, оценивающих риск периоперационного тромбоза после отмены варфарина [19–24]. Главный вопрос, который обсуждается: в каких ситуациях пациент нуждается в дооперационной мост-терапии? Метаанализ, опубликованный Siegal et al. [23], не обнаружил различий в риске тромбоэмболических событий в 8 исследованиях, сравнивавших группы пациентов с мост-терапией и группы без нее (отношение шансов [ОШ] — 0,80; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] — 0,42–1,54). Однако в группах пациентов с мост-терапией наблюдался повышенный риск крупных кровотечений в 5 исследованиях (ОШ — 3,60; 95% ДИ — 1,52–8,50).

Было рекомендовано при назначении дооперационной мост-терапии ориентироваться прежде всего на риск тромбоэмболических событий. Так, например, пациентам, у которых после тромбоэмболического случая, по поводу которого был назначен варфарин, прошло более 3 месяцев, может быть назначена обычная послеоперационная тромбопрофилактика без дооперационной мост-терапии [25].

Выполнение инвазивных процедур, ассоциированных с низким риском кровотечений (при операциях на коже, в стоматологии, при гастроскопии и колоноскопии, небольших офтальмологических операциях), возможно без отмены непрямых оральных антикоагулянтов (НОАК) (IIaC) [1, 5].

Терапию дабигатрана этексилатом, ривароксабаном, апиксабаном у пациентов с нормальной функцией почек и умеренным геморрагическим риском (имплантация внутрисердечных устройств; эндоскопические вмешательства с биопсией; биопсия предстательной железы или мочевого пузыря; катетеризация сердца через лучевую артерию) прекращают за 24 ч до операции, при высоком геморрагическом риске — не менее чем за 48 ч. Мост-терапия не требуется (IIaC) [1, 5].

Терапию ривароксабаном, апиксабаном у пациентов с клиренсом креатинина > 30 мл/мин прекращают за 48 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 24 ч при умеренном геморрагическом риске. У пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин терапию ривароксабаном, апиксабаном прекращают за 48 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 36 ч при умеренном геморрагическом риске (IC) [1, 5].

У пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, с клиренсом креатинина 50–79 мл/мин прием препарата прекращается за 72 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 36 ч при умеренном геморрагическом риске. У пациентов с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин терапию дабигатраном этексилатом прекращают за 96 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 48 ч при умеренном геморрагическом риске. У пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин препарат не используется (IC) [1, 5].

После хирургического вмешательства с умеренным геморрагическим риском прием НОАК можно начать через 6–12 ч, после хирургического вмешательства с высоким геморрагическим риском — через 48 ч (IIaC) [1, 5].

У пациентов с высоким тромбоэмболическим риском необходимо введение профилактических доз НМГ до возобновления приема НОАК (IIaC) [1, 5].

Подход к периоперационному ведению пациентов, получающих НОАК, основан на расчете периода полувыведения препаратов, принимается во внимание также функция почек.

Данные исследования Rocket-AF показали, что у 2130 пациентов, подвергшихся 2980 инвазивным процедурам, отмена ривароксабана за 3 и более дня до опе-

рации не привела к существенным различиям по частоте развития кровотечения, инсульта и системной эмболии, инфаркта миокарда и по частоте летальных исходов по сравнению с пациентами, у которых прервалось введение варфарина [26]. Согласно инструкции к препарату, рекомендуется прерывать прием ривароксабана за 24 и 48 ч соответственно перед вмешательствами с низким и высоким риском кровотечения. Аналогичные рекомендации даются в отношении аписабана.

У пациентов с клиренсом креатинина 15–30 мл/мин рекомендуют отменить прием ривароксабана и аписабана за более чем 60 ч до оперативного вмешательства при наличии высокого геморрагического риска и за 48 ч — при низком риске кровотечения [27, 28].

У пациентов после небольших хирургических вмешательств и с умеренным риском послеоперационного кровотечения профилактическая доза НМГ может быть возобновлена через 12 ч после операции, а терапевтическая — через 24–48 ч (IC) [1].

Возобновление введения НМГ у пациентов с высоким риском кровотечения может быть отсрочено после операции на 24–48 ч (IC) [1].

В определенных ситуациях (например, нейрохирургические и некоторые ортопедические вмешательства), при которых послеоперационное кровотечение, связанное с антикоагуляцией, может привести к тяжелым последствиям, возобновление введения терапевтических доз НМГ может быть отсрочено после операции на 48–72 ч даже при наличии у пациента адекватного хирургического гемостаза. При очень высоком риске послеоперационного кровотечения возобновление введения НМГ может быть начато не в терапевтических, а в профилактических дозах. Для снижения риска кровотечения необходимо учитывать функцию почек при назначении и выборе дозы антикоагулянтов, которые выводятся почками, в частности, у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет), при наличии хронической почечной недостаточности, сахарного диабета. При наличии у пациента почечной недостаточности назначение антикоагулянтов необходимо производить на основе результатов расчета клиренса креатинина с помощью формулы Кокрофта—Голта.

Экстренное прерывание эффектов антитромботической терапии при неотложных оперативных вмешательствах

Купирование эффекта гепарина натрия (НФГ): медленный в/в болюс (1–3 мин) раствора протамина сульфата в дозе 1 мг/100 МЕ НФГ, введенного за последние 2–3 ч. При неэффективности (продолжающееся кро-

вотечение, обусловленное доказанной передозировкой гепарина) — инфузия раствора протамина сульфата под контролем активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) (IA) [29–31].

Купирование эффекта НМГ: эффективного антидота нет, протамин сульфат ингибирует не более 50 % активности НМГ. Возможно в/в введение раствора протамина сульфата в дозе 1 мг/100 анти-Ха НМГ; повторно — 0,5 мг/100 анти-Ха НМГ. Рекомендуется также в/в инфузия концентрата протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы (СЗП) (IIaC) [29–31].

Купирование эффекта варфарина: перед экстренной операцией рекомендуется введение концентрата протромбинового комплекса (25 МЕ/кг) (IB); в случае его недоступности — СЗП (15–20 мл/кг) (IB) [29–31].

Концентрат протромбинового комплекса обеспечивает более быструю и эффективную реверсию антикоагулянтного эффекта варфарина, чем СЗП [32, 33]. Расчет дозы концентрата протромбинового комплекса зависит от клинического статуса пациента, исходного уровня МНО, целевого значения МНО. Следует избегать чрезмерной коррекции уровня МНО, т. к. это может увеличить риск тромбоза. В зарубежных источниках также предлагается в том случае, если оперативное вмешательство можно отложить на 6–8 ч, использовать внутривенный фитоменадион (витамин K₁).

Купирование эффекта фондапаринукса: при кровотечениях, связанных с п/к введением фондапаринукса, следует применять активированный VII фактор свертывания (IIaC) [29–31].

Купирование эффекта ривароксабана и аписабана: трансфузия СЗП (15–20 мл/кг) или введение концентрата протромбинового комплекса в дозировке 50 МЕ/кг с возможным дополнением транексамовой кислотой* в дозе 15 мг/кг (или 1 г) при наличии у пациента выраженного кровотечения (IIaC) [5, 31, 34].

Купирование эффекта дабигатрана этексилата: введение идаруцизумаба (специфический антидот дабигатрана) в дозе 5 мг. Доза является стандартной, не зависит от состояния пациента, дозы и сроков приема дабигатрана. При отсутствии идаруцизумаба показаны трансфузия СЗП (15–20 мл/кг) или введение концентрата протромбинового комплекса в дозировке 50 МЕ/кг с возможным дополнением транексамовой кислотой* в дозе 15 мг/кг (или 1 г) при наличии у пациента выраженного кровотечения (IIaC) [5, 31, 34].

Предлагаемые рекомендации реверсии действия прямых оральных антикоагулянтов включают использование концентрата протромбинового комплекса. В настоящее время имеются опубликованные исследования, подтверждающие, что 3–4-факторные кон-

* Когда транексамовая кислота недоступна, используется аминокaproновая кислота. Ее применяют в нагрузочной дозе 150 мг/кг с последующей непрерывной инфузией 15 мг/кг/ч.

центраты протромбинового комплекса, нейтрализуя действие прямых антикоагулянтов, уменьшают объем кровотечения [32, 33, 35]. При этом эксперты не рассматривают СЗП в качестве потенциального средства нейтрализации антикоагулянтного эффекта НОАК в связи с тем, что достижение желаемого эффекта требует ее переливания в очень больших количествах.

Антидотом дабигатрана этексилата является идаруцизумаб — препарат на основе моноклональных антител. Если последняя доза дабигатрана этексилата была принята в течение последних 2–4 ч, в качестве средства, направленного на снижение степени всасывания антикоагулянта из желудочно-кишечного тракта, может рассматриваться активированный уголь в стандартной дозе 30–50 г [5].

Другие общие стратегии исключают одновременный прием других антикоагулянтов и/или антиагрегантов и любых других препаратов, таких как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и коллоиды (декстраны и крахмалы), которые могут еще больше усилить гипокоагуляцию. Дабигатрана этексилат минимально связан с белком и поэтому может быть в значительной мере удаляться при проведении диализа [36, 37]. Эта стратегия не применима к ривароксабану, апиксабану и эдоксабану, которые имеют высокую способность связывания с белками.

Купирование эффекта клопидогрела, тиклопидина, тикагрелора и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов P_{2b}/P_{3a}: тромбоцитный концентрат — 1 доза/7 кг массы больного или активированный VII фактор свертывания при наличии у пациента выраженного кровотечения (IIaC) [29–31].

Опубликованы результаты исследований *in vitro* [38, 39] и *in vivo* [40], показывающих, что переливание донорских тромбоцитов может улучшить гемостаз в ситуации, когда требуется срочная операция с высоким риском кровотечения и нет времени для отмены принимаемых пациентом антитромбоцитарных препаратов. Тромбоцитный концентрат следует вводить не ранее 2 ч после приема последней дозы АСК и 12–24 ч после последней дозы клопидогрела; данный подход позволяет избежать ингибирования вливаемых тромбоцитов циркулирующими антиагрегантами или их активными метаболитами.

Выполнение регионарной анестезии на фоне антитромботической терапии

Одним из самых опасных осложнений центральных (нейроаксиальных) блоков является эпидуральная гематома и связанная с ней параплегия. Риск данного осложнения невысок и составляет приблизительно 1 случай на 190 000 эпидуральных анестезий и 1 случай на 220 000 спинальных анестезий [41]. Почти 90 %

случаев гематом зафиксировано у пациентов, которым выполняется регионарная анестезия на фоне антикоагулянтной терапии, проводимой с целью профилактики тромбообразования после хирургических вмешательств [3].

К факторам риска возникновения эпидуральной гематомы на фоне антикоагулянтной терапии относятся [3]:

- наличие у пациента коагулопатии, тромбоцитопении, тромбоцитопатии;
- время, прошедшее от последнего введения антикоагулянта;
- травматичная пункция и катетеризация эпидурального пространства;
- передозировка антикоагулянта;
- дополнительное использование препаратов, влияющих на гемостаз (антиагреганты, тромболитики);
- повреждение позвоночника;
- пожилой возраст;
- принадлежность к женскому полу.

Целевые значения гемостазиологических показателей, обеспечивающие безопасность нейроаксиальной анестезии, следующие [4]:

- количество тромбоцитов $\geq 50\ 000$ /мкл;
- МНО $\leq 1,5$;
- АЧТВ ≤ 45 с.

Нейроаксиальная анестезия требует, как правило, отмены антитромботических препаратов для нормализации системы гемостаза к началу процедуры. На основе имеющихся данных, изолированный прием НПВС, включая АСК, не увеличивает риск развития эпидуральной гематомы и не является противопоказанием к нейроаксиальной блокаде. Спинальная анестезия в этой ситуации более безопасна, чем эпидуральная. Высокий уровень осложнений наблюдался у больных, получавших одновременно с АСК гепарин. Следует быть осторожным при проведении предоперационной тромбопрофилактики в присутствии АСК, и более целесообразно начинать ее после операции. Выполнение хирургического вмешательства на фоне приема тиенопиридинов может привести к тяжелым хирургическим кровотечениям, в 2,5 раза увеличить необходимость переливания крови и в 5–10 раз — риск повторных хирургических вмешательств [3, 4].

Во время установки катетера необходимо по возможности избегать повреждений сосудов, неправильного размещения катетера. Кроме этого, после выполнения нейроаксиальной анестезии необходимо отсрочить введение очередной дозы антикоагулянта до нормализации параметров гемостаза. Истечение крови из катетера во время его установки увеличивает риск развития эпидуральной гематомы. В этой ситуации анестезиолог должен рассмотреть альтернативные методы анестезии, а также возможность отложить оперативное вмешательство для контроля неврологических осложнений [3, 41].

Причиной формирования эпидуральной гематомы обычно является повреждение венозного сплетения эпидурального пространства. Компрессия спинного мозга ведет к его ишемии с высокой вероятностью развития паралича. У данных пациентов сохраняется (может прогрессировать) моторный и сенсорный блок (слабость и онемение конечностей) и дисфункция тазовых органов (кишечника и мочевого пузыря) [3, 41].

У пациентов с подозрением на эпидуральную гематому диагностические исследования (основной метод диагностики — МРТ) и хирургическое вмешательство должны быть выполнены в кратчайший срок. Больному показана экстренная декомпрессионная ламинэктомия. Восстановление исходного неврологического статуса маловероятно, если операция отложена более чем на 8 ч [3, 41].

Нейроаксиальная анестезия и введение гепарина натрия (НФГ)

Пункция эпидурального пространства должна выполняться через 4–6 ч после остановки внутривенного введения НФГ (IA) [3, 4]. Пункция эпидурального пространства должна выполняться через 4–6 ч после подкожного введения НФГ у пациентов, получающих стандартную тромбопрофилактику (по 5000 ЕД 2 или 3 раза в сутки) (IIaC) [3, 4]. Пункция эпидурального пространства должна выполняться через 12 ч после подкожного введения НФГ у пациентов, получающих повышенные дозы препаратов для тромбопрофилактики (более 20 000 ЕД в сутки) (IIaC) [3, 4]. Для пациентов, которым выполнена нейроаксиальная анестезия, внутривенное введение НФГ должно быть отсрочено, по крайней мере, на 1 ч после установки катетера (IA) [3, 4]. Удаление катетера возможно через 4–6 ч после остановки внутривенного введения НФГ и при условии нормализации АЧТВ (IA) [3, 4]. Удаление катетера возможно через 4–6 ч после подкожного введения НФГ (IIaC) [3, 4]. После удаления катетера внутривенное введение НФГ может быть начато через 1 ч (IA) [3, 4]. После удаления катетера подкожное введение НФГ может быть выполнено через 1 ч (IIaC) [3, 4].

Нейроаксиальная анестезия и введение низкомолекулярного гепарина

Пункция эпидурального пространства должна выполняться через 12 ч от последнего введения НМГ в профилактической дозе (IC) [3, 4]. У пациентов, получающих терапевтические дозы НМГ, пункция эпидурального пространства должна выполняться через 24 ч от последнего введения НМГ (IC) [3, 4]. Нейроаксиальной анестезии необходимо избегать, если НМГ введен за 2 ч до операции, потому что в этом случае концентрация антикоагулянта достигнет своего пика во время опера-

тивного вмешательства (IA) [3, 4]. Введение очередной профилактической дозы НМГ рекомендуется через 12 ч после пункции или катетеризации эпидурального пространства (IC) [3, 4]. Удаление катетера возможно через 12 ч после введения последней дозы НМГ (IC) [3, 4]. Очередную дозу НМГ необходимо вводить не ранее чем через 4 ч после удаления катетера (IC) [3, 4].

Нейроаксиальная анестезия у пациентов, получающих прямой ингибитор фактора Ха (фондапаринукс натрия)

Пункция эпидурального пространства должна выполняться через 36 ч от последнего введения фондапаринукса натрия. Удаление катетера возможно через 6 ч после введения последней дозы препарата (IIaC) [3, 4].

Нейроаксиальная анестезия и применение антагонистов витамина K₁

Антагонисты витамина K₁ должны быть отменены как можно раньше перед проведением нейроаксиальной анестезии (не менее чем за 5 дней для варфарина) и заменены в случае необходимости на другие антикоагулянты (предпочтительно НМГ) (IB) [3, 4]. Катетер может быть удален при значениях МНО $\leq 1,5$ (IIaC) [3, 4].

Нейроаксиальная анестезия и применение не прямых оральных антикоагулянтов

Прием ривароксабана и апиксабана должен быть прекращен за 72 ч до нейроаксиального блока (IIaC). Рекомендуется прекратить прием дабигатрана этексилата за 72 ч до нейроаксиального блока у пациентов с клиренсом креатинина 80 мл/мин и больше (IIaC) [3, 4]. Рекомендуется прекратить прием дабигатрана этексилата за 96 ч до нейроаксиального блока у пациентов с клиренсом креатинина от 50 до 79 мл/мин (IIaC) [3, 4]. Рекомендуется прекратить прием дабигатрана этексилата за 120 ч до нейроаксиального блока у пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин (IIaC) [3, 4]. Рекомендуется удалить нейроаксиальный катетер за 6 ч до первой (послеоперационной) дозы ривароксабана, апиксабана или дабигатрана этексилата (IIaC) [3, 4].

Нейроаксиальная анестезия и применение антиагрегантных препаратов

НПВС не увеличивают риск развития эпидуральных гематом, поэтому их отмена перед операцией не обязательна. В послеоперационном периоде, после проведения нейроаксиальной анестезии, НПВС могут быть назначены немедленно (IC) [3, 4]. Необходимо соблюдать осторожность в отношении выполнения нейроаксиальных методов у пациентов, получающих НПВС в комбинации с препаратами, влияющими на свертывание

крови, такими как другие антиагреганты, пероральные антикоагулянты, НФГ и НМГ (IIaC) [3, 4].

Перед выполнением нейроаксиальной анестезии клопидогрел должен быть отменен за 5–7 дней, тиклопидин — за 10 дней, прасугрел — за 5–7 дней. После операции данные препараты в стандартных дозах могут быть применены немедленно (IC) [3, 4]. У пациентов, которым в послеоперационном периоде немедленно возобновлен прием тиклопидина или клопидогрела, нейроаксиальные катетеры могут быть оставлены в течение 1–2 дней, при условии, что не вводилась нагрузочная доза антиагрегантов (IIaC) [3, 4]. Перед выполнением нейроаксиальной анестезии тикагрелор должен быть отменен за 3 дня (IC) [3, 4]. Терапия тикагрелором может быть возобновлена через 24 ч после операции (IA) [3, 4]. Нейроаксиальные катетеры должны быть удалены до возобновления терапии тикагрелором (IIaC) [3, 4]. Терапия тикагрелором может быть возобновлена немедленно после удаления катетера. Если вводится нагрузочная доза препарата, то после удаления катетера необходим интервал времени в 6 ч (IIaC) [3, 4].

Не рекомендуется и чаще всего противопоказано выполнение нейроаксиальной анестезии на фоне применения внутривенных антагонистов рецепторов GPIIb/IIIa. Их введение должно быть прекращено за 24–48 ч до выполнения регионарной методики или удаления катетера (IIaC) [3, 4].

Критерии оценки качества медицинской помощи

1. Клопидогрел отменен за 5 дней до операции (IC), тикагрелор — за 3 дня до операции (IIaC), прасугрел — за 7 дней до операции (IIaC).
2. Пациенты, находящиеся на ДАТ после недавнего острого коронарного синдрома или стентирования коронарных артерий и имеющие низкий риск периоперационного кровотечения, велись без прерывания антиагрегантной терапии (IC).
3. У пациентов, находящихся на ДАТ после недавнего острого коронарного синдрома или стентирования коронарных артерий и имевших высокий риск периоперационного кровотечения, прием АСК был продолжен, клопидогрел и тикагрелор отменены за 5 дней до операции, прасугрел — за 7 дней до операции (IC).
4. У пациентов с низким и умеренным риском тромбозов терапия варфарином была прекращена за 5 дней до операции, мост-терапия гепаринами не проводилась (IC).
5. У пациентов с высоким риском тромбозов терапия варфарином была прекращена за 5 дней

до операции, на 3-й и 2-й день до операции назначена мост-терапия НМГ или НФГ (IC).

6. Терапия дабигатрана этексилатом, ривароксабаном, эликсабаном у пациентов с нормальной функцией почек и низким геморрагическим риском была прекращена за 24 ч до операции, мост-терапия гепаринами не проводилась (IIaC).
7. Терапия ривароксабаном, аликсабаном у пациентов с клиренсом креатинина > 30 мл/мин была прекращена за 48 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 24 ч — при умеренном геморрагическом риске. У пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин терапия ривароксабаном, аликсабаном была прекращена за 48 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 36 ч — при умеренном геморрагическом риске (IC).
8. У пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, с клиренсом креатинина 50–79 мл/мин прием препарата был прекращен за 72 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 36 ч — при умеренном геморрагическом риске. У пациентов с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин терапия дабигатраном этексилатом была прекращена за 96 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 48 ч — при умеренном геморрагическом риске (IC).
9. Для купирования эффекта варфарина перед экстренной операцией введены СЗП (15–20 мг/кг) или концентрат протромбинового комплекса (25 МЕ/кг) (IB).
10. Для купирования эффекта ривароксабана, дабигатрана этексилата, аликсабана перед экстренной операцией проведена трансфузия СЗП (15–20 мг/кг) или введен концентрат протромбинового комплекса в дозировке 50 МЕ/кг с возможным дополнением транексамовой кислотой в дозе 15 мг/кг (или аминокaproновой кислотой в дозе 150 мг/кг) при наличии выраженного кровотечения (IIaC).
11. Для купирования эффекта клопидогрела, тиклопидина, тикагрелора и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa перед экстренной операцией введен тромбоцитный концентрат (1 доза/7 кг массы больного) или активированный фактор свертывания VII при наличии выраженного кровотечения (IIaC).
12. Пункция эпидурального пространства пациенту выполнена не менее чем через 4–6 ч после остановки в/в введения НФГ (IA); через 4–6 ч после последнего п/к введения НФГ в стандартной профилактической дозировке (IIaC); внутривенное введение НФГ возобновлено не ранее чем через 1 ч после установки эпидурального катетера (IA).

13. Катетер удален не ранее чем через 4–6 ч после остановки в/в введения НФГ (IA); через 4–6 ч после последнего п/к введения НФГ (IIaC).
14. После удаления катетера в/в введение НФГ начато не ранее чем через 1 ч (IA); п/к введение НФГ — не ранее чем через 1 ч (IIaC).
15. Пункция эпидурального пространства выполнена не ранее чем через 12 ч от последнего введения НМГ в профилактической дозе и через 24 ч от последнего введения НМГ в терапевтической дозе (IC); введение очередной профилактической дозы НМГ выполнено не ранее чем через 12 ч после пункции или катетеризации эпидурального пространства (IC).
16. Катетер удален не ранее чем через 12 ч после введения последней дозы НМГ (IC); очередная доза НМГ введена не ранее чем через 4 ч после удаления катетера (IC).
17. Варфарин отменен не менее чем за 5 дней до проведения нейроаксиальной анестезии (IB).
18. Прием ривароксабана и апиксабана прекращен за 72 ч до нейроаксиального блока; прием дабигатрана этексилата — за 72 ч у пациентов с клиренсом креатинина 80 мл/мин и больше; прием дабигатрана этексилата — за 96 ч у пациентов с клиренсом креатинина от 50 до 79 мл/мин; при-

ем дабигатрана этексилата — за 120 ч у пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин (IIaC).

19. Эпидуральный катетер удален за 6 и более часов до первой (послеоперационной) дозы ривароксабана, апиксабана или дабигатрана этексилата (IIaC).
20. Перед выполнением нейроаксиальной анестезии клопидогрел отменен за 5 дней, тиклопидин — за 10 дней, прасугрел — за 7 дней и тикагрелор — за 3 дня (IC).

Заключение

В обзоре представлены современные рекомендации по прерыванию и возобновлению длительной антитромботической терапии у пациентов, требующих проведения планового или экстренного хирургического вмешательства. В основе обзора — пересмотренные в 2018 г. клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России, которые по сравнению с предыдущей версией дополнились рядом новых данных, основанных на изданных в 2018 г. руководствах авторитетных сообществ, занимающихся изучением обсуждаемой

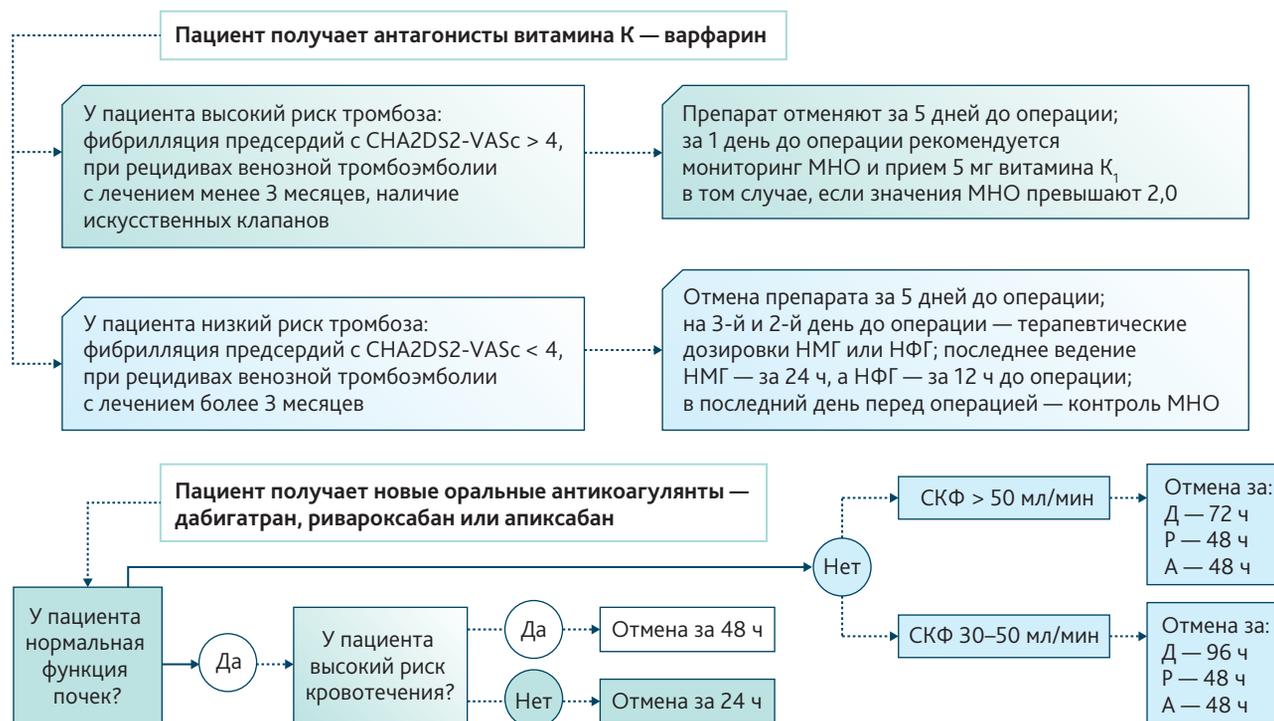


Рис. 1. Алгоритм ведения пациента. Прерывание длительной антикоагулянтной терапии при плановых оперативных вмешательствах
 МНО — международное нормализованное отношение; НМГ — низкомолекулярный гепарин; НФГ — нефракционированный гепарин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

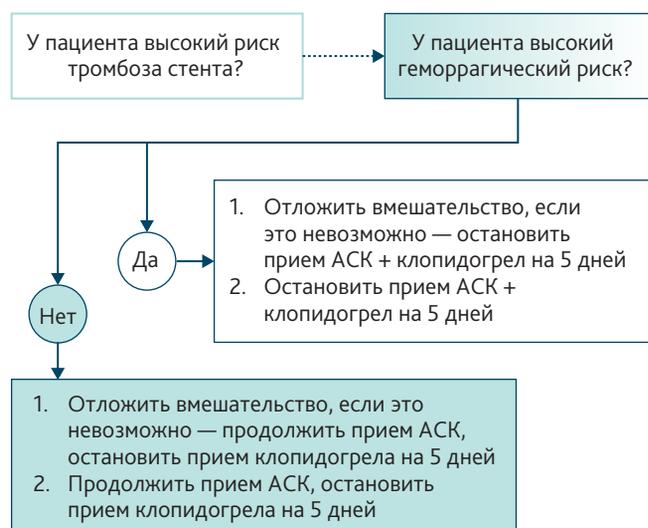


Рис. 2. Алгоритм ведения пациента. Прерывание двойной антиагрегантной терапии при плановых оперативных вмешательствах
АСК — ацетилсалициловая кислота.

проблематики: Европейского общества кардиологов в содружестве с Европейским обществом кардиоторакальных хирургов (ESC и EACTS, 2018), Американского общества регионарной анестезии и боли (ASRA, 2018).

Выполнение представленных в конце обзора критериев качества медицинской помощи позволит минимизировать риск периоперационного кровотечения на фоне сохранения минимально необходимого анти тромботического потенциала. Алгоритмы прерывания длительной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии (рис. 1 и 2), а также выполнения регионарной анестезии на фоне анти тромботической терапии (рис. 3) позволят повысить качество выполнения представленных рекомендаций, по сути своей они являются основой для создания соответствующих чек-листов в любом медицинском учреждении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Заболотских И.Б. — концепция и редакция рекомендаций, анализ литературы, написание рекомендаций; Киров М.Ю., Афончиков В.С., Буланов А.Ю., Григорьев Е.В., Грицан А.И., Замятин М.Н., Курапеев И.С., Лебединский К.М., Ломиворотов В.В., Лубнин А.Ю., Овечкин А.М., Потиевская В.И., Ройтман Е.В., Субботин В.В., Шулутко Е.М. — анализ литературы, написание рекомендаций; Синьков С.В. — концепция рекомендаций, анализ литературы, написание рекомендаций.

ORCID авторов

Заболотских И.Б. — 0000-0002-3623-2546

	Время отмены препарата перед нейроаксиальной анестезией	Время возобновления приема препарата после нейроаксиальной анестезии
НФГ	4 ч	1 ч
НМГ	12 ч (ПЗ), 24 ч (ТЗ)	4–6 ч после НП, 24 ч — после ТП
Варфарин	5 сут	Незамедлительно
Антиагреганты	Клопидогрел — 5 сут, тикагрелор — 3 сут, prasugrel — 7 сут, тиклопидин — 10 сут	Незамедлительно
Фондапаринукс	12 ч	4–6 ч
Дабигатран	2–3 сут	24 ч
Ривароксабан	2–3 сут	24 ч
Апиксабан	2–3 сут	24 ч

Рис. 3. Алгоритм ведения пациента. Выполнение регионарной анестезии на фоне анти тромботической терапии
НМГ — низкомолекулярный гепарин; НФГ — нефракционированный гепарин; ПЗ — профилактическая доза; ТЗ — терапевтическая доза; НП — нетравматичная пункция; ТП — травматичная пункция.

Синьков С.В. — 0000-0003-4483-4077
 Лебединский К.М. — 0000-0002-5752-4812
 Буланов А.Ю. — 0000-0001-6999-814
 Ройтман Е.В. — 0000-0002-3015-9317
 Киров М.Ю. — 0000-0002-4375-3374
 Афончиков В.С. — 0000-0003-4851-0619
 Григорьев Е.В. — 0000-0002-3898-0740
 Грицан А.И. — 0000-0002-0500-2887
 Замятин М.Н. — 0000-0002-2072-7798
 Курапеев И.С. — 0000-0002-2341-4658
 Ломиворотов В.В. — 0000-0001-8591-6461
 Лубнин А.Ю. — 0000-0003-2595-5877
 Овечкин А.М. — 0000-0001-7629-6280
 Потиевская В.И. — 0000-0002-2459-7273
 Субботин В.В. — 0000-0002-0921-7199
 Шулутко Е.М. — 0000-0001-7312-6796

Литература/References

- [1] Keeling D., Tait R.C., Watson H. Peri-operative management of anti-coagulation and antiplatelet therapy. British Committee for Standards in Haematology. British Journal of Haematology, 2016; 175: 602–613. DOI: 10.1111/bjh.14344
- [2] Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., et al. ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal, 2018; 39: 213–260. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx
- [3] Horlocker T., Vandermeulen E., Kopp S., et al. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). Reg. Anesth. Pain Med. 2018; 43: 263–309. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000763
- [4] Gogarten W., Vandermeulen E., Aken H.V., Kozek S., Llau J.V., Samama C.M. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. Eur. J. Anaesthesiol. 2010; 27: 999–1015. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32833f6f6f
- [5] Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. Вестник аритмологии. 2018; 92: 59–72. DOI: 10.25760/VA-2018-92-59-72.
[Revishvili A.SH., Shlyakhto E.V., Zamyatin M.N., et al. Osobennosti okazaniya ehkstreynnoj i neotlozhnoj medicinskoj pomoshchi pacientam, poluchayushchim pryamye oral'nye antikoagulyanty. Soglasitel'nyj dokument mezhdisciplinarnoj gruppy ehkspertov. Vestnik aritmologii. 2018; 92: 59–72. DOI: 10.25760/VA-2018-92-59-72. (In Russ)]
- [6] Burger W., Chemnitz J.M., Kneissl G.D., Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention — Cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation — Review and meta-analysis. Journal of Internal Medicine. 2005; 257: 399–414. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2005.01477.x
- [7] Singla S., Sachdeva R., Uretsky B.F. The risk of adverse cardiac and bleeding events following noncardiac surgery relative to antiplatelet therapy in patients with prior percutaneous coronary intervention. Journal of the American College of Cardiology. 2012; 60: 2005–2016. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.062
- [8] Biondi-Zoccai G.G., Lotrionte M., Agostoni P., et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. European Heart Journal. 2006; 27: 2667–674. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl334
- [9] Mehran R., Baber U., Steg P.G., et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. Lancet. 2013; 382: 1714–1722. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1
- [10] Rossini R., Musumeci G., Capodanno D., et al. (2015) Perioperative management of oral antiplatelet therapy and clinical outcomes in coronary stent patients undergoing surgery. Results of a multicentre registry. Thromb. Haemost. 2015; 113: 272–282. DOI: 10.1160/TH14-05-0436
- [11] Corredor C., Wasowicz M., Karkouti K., Sharma V. The role of point-of-care platelet function testing in predicting postoperative bleeding following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Anaesthesia. 2015; 70, 715–731. DOI: 10.1111/anae.13083
- [12] Колесникова И.М., Ройтман Е.В. Новый метод определения гемостатической способности тромбоцитов на основе тромбэластографии. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016; 67(S3): 203–204.
[Kolesnikova I.M., Rojtmann E.V. Novyj metod opredeleniya gemostaticheskoy sposobnosti trombocitov na osnove tromboehlastografii. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2016; 67(S3): 203–204. (In Russ)]
- [13] Kasivisvanathan R., Abbassi-Ghadi N., Kumar S., et al. Risk of bleeding and adverse outcomes predicted by thromboelastography platelet mapping in patients taking clopidogrel within 7 days of non-cardiac surgery. British Journal of Surgery. 2014; 101: 1383–1390. DOI: 10.1002/bjs.9592
- [14] Sousa-Uva M., Storey R., Huber K., et al. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. European Heart Journal. 2014; 35: 1510–1514. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu158
- [15] Lip G.Y., Nieuwlaar R., Pisters R., et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010; 137(2): 263–272. DOI: 10.1378/chest.09-1584
- [16] Kolh Ph., Wijns W., Danchin N., et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2010; 38(Suppl.): 1–52. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.08.019
- [17] Douketis J.D. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: A practical guide for clinicians. Thromb. Res. 2002; 108: 3–13.
- [18] Schulman S., Hwang H.G., Eikelboom J.W., et al. Loading dose vs. maintenance dose of warfarin for reinitiation after invasive procedures: a randomized trial. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2014; 12: 1254–1259. DOI: 10.1111/jth.12613
- [19] Dunn A.S., Turpie A.G. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. Archives of Internal Medicine. 2003; 163: 901–908. DOI: 10.1001/archinte.163.8.901
- [20] Dunn A.S., Spyropoulos A.C., Turpie A.G. Bridging therapy in patients on longterm oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2007; 5: 2211–2218. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02729.x
- [21] Dentali F., Pignatelli P., Malato A., et al. Incidence of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation or mechanical heart valves with a subtherapeutic international normalized ratio: a prospective multicenter cohort study. American Journal of Hematology. 2012; 87: 384–387.
- [22] Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Spencer F.A., 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: e326S–e350S. DOI: 10.1378/chest.11-2298
- [23] Siegal D., Yudin J., Kaatz S., et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation*. 2012; 126: 1630–1639. DOI: 10.1161/circulationaha.112.1052
- [24] Spyropoulos A.C., Douketis J.D. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012; 120: 2954–2962. DOI: 10.1182/blood-2012-06-415943
- [25] Kearon C., Akl E.A. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*. 2014; 123: 1794–1801. DOI: 10.1182/blood-2013-12-512681
- [26] Sherwood M.W., Douketis J.D., Patel M.R., et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from 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; 129: 1850–1859. DOI: 10.1161/circulationaha.113.005754
- [27] Lai A., Davidson N., Galloway S.W., Thachil J. Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. [Erratum appears in Br J Surg. 2014 Nov; 101(12): 1624]. *British Journal of Surgery*. 2014; 101: 742–749.
- [28] Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015; 17: 1467–1507.
- [29] Lecompte T, Hardy J. Antiplatelet agents and perioperative bleeding. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 2006; 53: S103–S112.
- [30] Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2017; 34: 332–395. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000630
- [31] Rossaint R. et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care*. 2016; 20: 100. DOI: 10.1186/s13054-016-1265-x
- [32] Refaai M.A., Goldstein J.N., Milling T.J., et al. Randomized phase IIIb study of rapid vitamin K antagonist reversal in patients requiring an urgent surgical procedure: Four-factor prothrombin complex concentrate is superior to plasma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2013; 122: 3588.
- [33] Goldstein J.N., Refaai M.A., Milling T.J., et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015; 385: 2077–2087. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61685-8
- [34] Eikelboom J.W., Kozek-Langenecker S., Exadaktylos A., et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulation. *British Journal of Anaesthesia*. 2018; 120(4): 645–656. DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.082
- [35] American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task force on perioperative blood management. *Anesthesiology*. 2015; 122: 241–275. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000463
- [36] Chang D.N., Dager W.E., Chin A.I. Removal of dabigatran by hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013; 61: 487–489. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.08.047
- [37] Chai-Adisaksopha C., Hillis C., Lim W., et al. Hemodialysis for the treatment of dabigatran associated bleeding: a case report and systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13: 1790–1798. DOI: 10.1111/jth.13117
- [38] Vilahur G., Choi B.G., Zafar M.U., et al. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *Journal of Thrombosis & Haemostasis*. 2007; 5: 82–90.
- [39] Li C., Hirsh J., Xie C., et al. Reversal of the anti-platelet effects of aspirin and clopidogrel. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012; 10: 521–528.
- [40] Thiele T., Sumnig A., Hron G., et al. Platelet transfusion for reversal of dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent surgery: a pilot study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012; 10: 968–971.
- [41] Llau J.V., De Andres J., Gomar C., et al. Anticlotting drugs and regional anaesthetic and analgesia techniques: comparative update of the safety recommendations. *European Journal of Anaesthesiology*. 2007; 24: 387–398.

Поступила 23.02.2019