

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

Т.И. РОМАНЮК А.Н. БОГОМОЛОВ

**ПРИМЕНЕНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В
ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2018

УДК 617-089.163/.168-085.273.55-035(075.9)

БКК 54.5я73

Р 69

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 7 от 25. 09. 2018 г.

Авторы:

доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, к.м.н., *Т.И. Романюк*
старший преподаватель кафедры анестезиологии и реаниматологии, к.м.н.,
А.Н. Богомоллов

Рецензенты:

2-я кафедра хирургических болезней БГМУ
зам. директора по науке РНПЦ травматологии и ортопедии, д.м.н.
О.Л. Эйсмонт

Романюк Т.И.

Р 69

Применение антитромботических лекарственных средств в
периоперационном периоде: учеб-метод. пособие /Т.И. Романюк,
А.Н. Богомоллов. – Минск: БелМАПО, 2018. – 33с.

ISBN 978-985-584-276-8

В издании для врачей освещены вопросы, касающиеся использования антитромботических средств в периоперационном периоде. Представлен механизм действия и основные фармакокинетические свойства наиболее применяемых в практике антикоагулянтов и антиагрегантов. Рассмотрены современные схемы мост-терапии, предусматривающей безопасный перевод с одних антитромботических средств на другие, при различных клинических ситуациях. Представлена подробная информация о возможностях проведения регионарной анестезии у пациентов получающих антикоагулянты и антиагреганты.

Пособие предназначено для врачей анестезиологов-реаниматологов, хирургов, урологов, травматологов-ортопедов, гинекологов, студентов медицинских вузов.

УДК 617-089.163/.168-085.273.55-035(075.9)

БКК 54.5я73

ISBN 978-985-584-276-8

© Романюк Т.И., [и др.], 2018

© Оформление БелМАПО, 2018

Оглавление

<u>ВВЕДЕНИЕ</u>	5
<u>АНТИКОАГУЛЯНТЫ И АНТИАГРЕГАНТЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА</u>	6
<u>ОСНОВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ</u>	8
<u>Антиагреганты</u>	8
<u>Антагонисты витамина К</u>	11
<u>Нефракционированный гепарин</u>	12
<u>Низкомолекулярные гепарины</u>	13
<u>Ингибиторы фактора Ха</u>	16
<u>Ингибиторы тромбина</u>	18
<u>Тромболитики</u>	20
<u>ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРЕРЫВАНИЯ И ВОЗОБНОВЛЕНИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ</u>	23
<u>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</u>	31
<u>ЛИТЕРАТУРА</u>	32

Список сокращений

АВК	–	Антагонисты витамина К
АЧТВ	–	Активированное частичное тромбопластиновое время
КПК	–	Концентрат протромбинового комплекса
МНО	–	Международное нормализационное отношение
НМГ	–	Низкомолекулярные гепарины
НОАК	–	Новые оральные антикоагулянты
НФГ	–	Нефракционированный гепарин
НПВС	–	Нестероидные противовоспалительные средства
СКФ	–	Скорость клубочковой фильтрации

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время врачи всех специальностей все чаще сталкиваются с пациентами, имеющими повышенный риск развития тромбоэмболических осложнений, нуждающихся либо получающих антитромботическую профилактику или терапию (прием антикоагулянтов и/или антиагрегантов).

Наиболее применяемыми таблетированными антикоагулянтами в терапевтической практике в настоящее время являются антагонисты витамина К (АВК) (варфарин) и новые оральные антикоагулянты (НОАК). Для профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий НОАК рассматривают как препараты выбора, особенно у пациентов, для которых выбор антикоагулянтного средства предстоит сделать впервые.

НОАК по сравнению препаратами, влияющими на активность витамина К, имеют лучшее соотношение эффективность/безопасность, прогнозируемый антикоагулянтный эффект, и при этом отсутствует необходимость рутинного лабораторного контроля состояния коагуляции. Отмечено меньшее влияние пищевых и лекарственных ингредиентов на активность НОАК по сравнению с таковым у АВК.

Имеются существенные различия в механизмах возникновения артериальных и венозных тромбов. Артериальные тромбы формируются при высокой объемной скорости кровотока в местах атеросклеротического поражения при активации тромбоцитов под влиянием тромбина («белые тромбы»). Эти тромбы состоят из тромбоцитов, фиксированных между собой фибриновыми нитями. Патогенетическая терапия артериального тромбоза предполагает назначение пациентам антиагрегантов.

Венозные тромбы, как правило, состоят из большого количества фибрина и эритроцитов («красные тромбы»), включая значительно меньшее число тромбоцитов. Поскольку тромбоциты играют менее значимую роль в патогенезе и формировании венозного тромбоза, пациентам показаны лекарственные препараты, предотвращающие тромбинообразование – антикоагулянты.

Наиболее частыми причинами длительного применения антикоагулянтов являются такие состояния, как перманентная форма фибрилляции предсердий, острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда), ревматические и неревматические поражения клапанов сердца, протезирование клапанов, тромбозы глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, дилатационная кардиомиопатия. В последние десятилетия все большее внимание уделяется профилактике венозных тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде, а также у пациентов длительно находящихся на постельном или строгом

постельном режиме. В связи с этим появилось понятие продленной тромбопрофилактики. Среди показаний для длительного приема антиагрегантов можно выделить стентирование артерий, выполнение аортокоронарного шунтирования, наличие хронической ишемической или цереброваскулярной болезни, облитерирующих заболеваний сосудов нижних конечностей.

Существуют определенные трудности ведения таких пациентов в периоперационном периоде. С одной стороны – отмена антитромботической терапии повышает риск развития тромбозов, с другой – имеется высокий риск развития геморрагических осложнений на фоне приема антикоагулянтов и/или антиагрегантов.

Среди наиболее тяжелых тромботических осложнений в периоперационном периоде следует отметить артериальные тромбозы, которые в 20% случаев заканчиваются летально, а в 40% – стойкой нетрудоспособностью. Среди венозных тромбозов – порядка 6% являются фатальными. Однако только у 3% пациентов отмечаются летальные исходы при значимых кровотечениях в периоперационном периоде. Выше сказанное требует индивидуального подхода к каждому пациенту при проведении коррекции антитромботической терапии в периоперационном периоде с целью недопущения развития тромбозов и геморрагических осложнений.

Ниже приведена классификация основных антитромбоцитарных препаратов.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ И АНТИАГРЕГАНТЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

- ❖ Антикоагулянты прямого действия:
- ✓ нефракционированный гепарин (НФГ);
- ✓ низкомолекулярные гепарины (НМГ);
- ✓ ингибиторы активированного X (Ха) фактора свертывания крови:
 - Непрямые – фондапаринукс натрия – увеличивают ингибирующее влияние антитромбина III на Ха фактор;
 - Прямые – ривароксабан, аписабан (НОАК) – связываются с активным центром Ха фактора и препятствуют образованию комплекса фактор – субстрат;
- ✓ Ингибиторы тромбина – дабигатран (НОАК) , аргатробан, бивалирудин, лепирудин.

- ❖ Антикоагулянты непрямого действия (АВК):
- ✓ Производные индан-1-3-диона (фенилин);
- ✓ Производные 4-гидрокси-кумарина (варфарин, аценокумарол).

- ❖ Антиагреганты:
- ✓ Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты:
 - неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) – ацетилсалициловая кислота (АСК), индобуфен;
 - блокаторы тромбоксана – пикодамид, ридогрел;
- ✓ Препараты, увеличивающие содержание циклического аденозиндифосфата (АДФ) в тромбоцитах – ингибиторы фосфодиэстеразы тромбоцитов – дипиридамола;
- ✓ Блокаторы АДФ-рецепторов:
 - стимуляторы аденилатциклазы 0151-илопрост;
 - антагонисты рецепторов P2Y12 тромбоцитов:
 - * необратимые – тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел), прасугрел;
 - * обратимые – циклопентилтриазолпиримидин (тикагрелор);
- ✓ Антагонисты Пв/Ша гликопротеиновых рецепторов – абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, ламифибан, фрамон.

Риск геморрагических осложнений у пациентов, получающих антитромботические лекарственные средства, варьирует в широких пределах в зависимости от клинической ситуации. Он минимален на фоне профилактического приема аспирина и значительно высокий при достижении терапевтического уровня антикоагуляции. Комбинация двух и более лекарственных средств за счет синергизма их действия на формирование сгустка так же существенно увеличивает этот риск.

К факторам, связанным с состоянием пациента и обуславливающим повышенный риск кровотечения в периоперационном периоде, относят:

- ✓ наличие подтвержденной коагулопатии;
- ✓ прием антикоагулянтов и/или антиагрегантов;
- ✓ почечная и/или печеночная недостаточность, диспротеинемия, миелопролиферативные заболевания, злокачественные новообразования, сепсис.

Риск периоперационных геморрагических осложнений также зависит и от конкретно применяемого антитромботического препарата. При использовании низких доз аспирина (до 100 мг) – геморрагические осложнения встречаются у 4 % пациентов; дипиридамола – 7 %; высоких доз аспирина (более 100 мг) – у 9 – 10 %; клопидогреля – 9 %; внутривенных

ингибиторов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов Пб/Ша – около 50 %.

Применение НМГ в терапевтических дозах обуславливает риск интраоперационных кровотечений при длительности операции до 1 часа на уровне 0,7%, а более 1 часа около 20%.

Существует определенная *градация риска геморрагических осложнений* при проведении антитромботической терапии:

- ✓ *Низкий* – малые пластические, общехирургические, ортопедические вмешательства, биопсия;
 - трансфузий обычно не требуется.
- ✓ *Умеренный* – кардиохирургия, большие ортопедические, полостные, ЛОР, урологические и реконструктивные вмешательства;
 - обычно требуется трансфузия.
- ✓ *Высокий* – нейрохирургические вмешательства, вмешательства на позвоночнике;
 - возможны кровотечения в ограниченные пространства.

ОСНОВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Антиагреганты

Аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты ингибируют циклооксигеназу тромбоцитов и препятствуют синтезу тромбоксана А₂. Тромбоксан А₂ представляет собой мощный вазоконстриктор, способствующий вторичной агрегации тромбоцитов и выделению факторов свертывания. На фоне его дефицита формируется адекватный, но потенциально неустойчивый, сгусток. Нарушение функции тромбоцитов сохраняется на протяжении недели после лечения аспирином и от одних до трех суток после приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Новые тромбоциты продуцируются постоянно, наличие этих новых тромбоцитов частично объясняет относительную безопасность проведения нейроаксиальных блокад у пациентов, получавших подобное лечение.

Тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел, прасугрел) селективно ингибируют связывание АДФ с P2Y₁₂-рецепторами тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию гликопротеинового комплекса Пб/Ша, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию, тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (примерно

7–10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления пула тромбоцитов.

Тиклопидин выходит из употребления из-за побочных эффектов, таких как гиперхолестеринемия, нейтропения, тромбоцитопеническая пурпура.

Предпочтение отдается клопидогрелю ввиду его безопасности и доказанной эффективности.

Клопидогрел представляет собой пролекарство, в качестве активного агента выступает один из его метаболитов. Максимальный эффект клопидогрела достигается на 3 – 5 сутки с момента начала стандартной терапии в дозе 75 мг в сутки или в течение 4–6 часов после введения нагрузочной дозы 300–600 мг. Имеется описание случая спинальной гематомы на фоне приема тиклопидина и тетраплегии у пациента, получавшего клопидогрел, диклофенак и возможно аспирин.

Прасугрел – новый препарат тиенопиридинового ряда, как и клопидогрел, является предшественником фармакологически активной формы, но по сравнению с последним, обладает более быстрым началом и большей продолжительностью действия. Эффект после приема нагрузочной дозы прасугрела (60 мг) достигается через 1 –1,5 часа. Он обладает в 10 раз более мощным действием по сравнению с клопидогрелем и в меньшей степени подвержен взаимодействию с другими препаратами.

P2Y₁₂ АДФ рецепторы тромбоцитов являются точкой приложения еще одного нового антиагрегантного средства – *тикагрелора*. В отличие от препаратов тиенопиридинового ряда, он вызывает обратимую блокаду данных рецепторов. Тикагрелор характеризуется линейной фармакокинетикой: экспозиция тикагрелора и его активного метаболита примерно пропорциональна дозе. Максимум антитромбоцитарной активности при приеме внутрь достигается через 2 – 4 часа и удерживается на протяжении 2–8 часов. Начальная однократная нагрузочная доза составляет 180 мг, далее – по 90 мг 2 раза в сутки. Время полувыведения самого препарата и его активного метаболита – 7 и 8,5 часов соответственно.

Блокаторы гликопротеиновых GP IIb/IIIa-рецепторов (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан) способны полностью блокировать агрегацию тромбоцитов, вызванную всеми известными физиологическими индукторами. Кроме того, они ингибируют дегрануляцию тромбоцитов и тромбоцитарно-зависимое образование тромбина. Лекарственные средства этой группы действуют значительно эффективнее, чем все известные антиагреганты. Они используются внутривенно во время чрезкожной ангиопластики со стентированием коронарных сосудов или при лечении острого коронарного синдрома без ангиопластики. Восстановление агрегации

тромбоцитов требует 24–48 часов после введения абциксимаба и 4–8 часов после использования эптифибатида или тирофибана.

Нейроаксиальные блокады относительно безопасны у пациентов принимающих аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, так же как и селективные ингибиторы ЦОГ-2. Риск развития спинальных гематом на фоне лечения блокаторами P2Y₁₂ аденозиновых рецепторов, так же как и антагонистами гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa, не изучен. Существующие рекомендации базируются на опыте интервенционных вмешательств в кардиологии, ангиографии и при хирургических операциях. *При использовании тиенопиридиновых препаратов рекомендуется прекратить прием клопидогрела за 7 дней, парасугрела за 7–10 дней, тиклопидина за 10–14 дней, тикагрелора – за 5–7 дней до выполнения нейроаксиальной блокады или удаления эпидурального катетера.* В случае подтверждения восстановления функционального состояния тромбоцитов с помощью P2Y₁₂ тест-системы данные манипуляции могут производиться в более ранние сроки (5 суток после прекращения приема клопидогрела). При применении блокаторов гликопротеиновых GP IIb/IIIa-рецепторов от проведения нейроаксиальных блокад следует воздержаться до полного восстановления функции тромбоцитов (48 часов после использования абциксимаба, 8 часов после эптифибатида и тирофибана). Использование блокаторов гликопротеиновых GP IIb/IIIa-рецепторов не рекомендуется на протяжении 4 недель после обширных хирургических вмешательств. Если такие препараты назначаются после операций, анестезиологическое обеспечение которых включало нейроаксиальные блокады, требуется тщательный неврологический мониторинг.

Следует отметить, что некоторые *растения* и лекарственные средства, приготовленные на их основе, оказывают определенный эффект на агрегацию тромбоцитов. Например, чеснок угнетает агрегацию тромбоцитов и его эффект на гемостаз продолжается на протяжении семи дней. Гинко билоба ингибирует фактор активирующий тромбоциты и ее действие сохраняется 36 часов. Подобные эффекты женьшеня сохраняются на протяжении 24 часов. Действие пищевых добавок на функцию тромбоцитов и показатели гемостаза недостаточно изучены и результаты их приема трудно предугадать. Несмотря на наличие определенных эффектов, растительные средства не несут дополнительного риска развития спинальных гематом после проведения эпидуральной анестезии. В настоящее время не выявлено определенных проблем в отношении лекарственных средств растительного происхождения, их дозировки и сроков проведения эпидуральной терапии, удаления эпидурального катетера так же, как и послеоперационного мониторинга состояния системы гемостаза. Тем не

менее, при их сочетании с антикоагулянтами эффект последних может усиливаться, и при решении вопроса о проведении регионарных методов анестезии следует избегать подобного сочетания.

Антагонисты витамина К

Антикоагулянтный эффект *варфарина* обусловлен его влиянием на синтез связанных с витамином К факторов свертывания (II, VII, IX, X). Варфарин также подавляет антикоагулянтные протеины С и S. Фактор VII и протеин С обладают коротким периодом полувыведения (6-8 часов), и увеличение международного нормализованного отношения (МНО) в ранней фазе терапии варфарином оказывается суммарным конкурентным результатом снижения уровня фактора VII и протеина С. Однако адекватный антикоагулянтный эффект терапии не может быть достигнут до тех пор, пока существенно не снизится уровень фактора II и фактора X, для чего требуется порядка 4–6 суток. Активное вещество варфарин представляет собой рацемическую смесь изомеров, которые метаболизируются в печени при участии изоферментов системы цитохрома P450. S-изомер является более активным и быстрее метаболизируется, чем R-изомер. Средний период их полувыведения составляет порядка 40 ч. *Современные рекомендации предполагают приемлемым для проведения нейроаксиальных блокад значение МНО в пределах 1,5.* Это утверждение основано на результатах исследований, продемонстрировавших отличный периоперативный гемостаз и уровень активности соответствующих факторов свертывания $\geq 40\%$ при МНО $< 1,5$. Одновременное использование других медикаментов, таких как аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, гепарин, вмешивающихся в процесс формирования сгустка, увеличивает риск геморрагических осложнений, не отражаясь на значении МНО.

Прием варфарина обычно прекращают за 4–5 суток до оперативного вмешательства. МНО может снижаться в течение 1–3 суток, что отражает восстановление активности короткоживущего фактора VII, но, не смотря на снижение МНО, гемостаз может оставаться неадекватным за счет того, что для восстановления активности II, IX, и X факторов требуется более длительное время. Приемлемое значение МНО для проведения нейроаксиальных блокад должно быть менее 1,5. Поскольку интраспинальные гематомы могут развиваться не только при проведении иглы Туохи, но и при удалении катетера, предлагается использовать одни и те же лабораторные критерии, как при проведении блокады, так и при удалении катетера из эпидурального пространства. Если в послеоперационном периоде планируется тромбопрофилактика и продленная эпидуральная аналгезия, необходим ежедневный контроль МНО. В дополнение к лабораторным

данным требуется неврологический мониторинг моторной и сенсорной функции, для чего интенсивность блокады регулярно снижается до уровня, позволяющего проведение неврологического обследования. Тщательный неврологический мониторинг продолжается на протяжении суток после удаления катетера. Существуют противоречия в отношении того, может ли быть удален эпидуральный катетер, если МНО оказывается в пределах 1,5 – 3,0. При отсутствии других факторов риска, таких как пожилой возраст, гипотромбоцитемия, почечная недостаточность или продолжающийся прием антикоагулянтов, катетер может быть удален. В противном случае требуется контроль активности фактора VII. *Если значение МНО составляет 3,0 и более, никаких манипуляций с катетером производить не следует.*

Нефракционированный гепарин

Гепарин представляет собой комплекс полисахаридов, проявляющих свою антикоагулянтную активность за счет связывания с антитромбином III. Изменение конформации антитромбина III усиливает его способность инактивировать тромбин, Ха и IXa факторы свертывания. При подкожном введении эффект гепарина развивается через 1–2 часа, при внутривенном гепарин начинает работать немедленно. Период полувыведения гепарина составляет от 1,5 до 2 часов. Для оценки эффекта гепарина служит активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Терапевтический уровень антикоагуляции достигается, когда значение АЧТВ увеличивается более чем в 1,5 раза по отношению к своему начальному значению. При выборе метода анестезии у пациента, получающего гепарин, необходимо выяснить, назначены ли ему еще какие-либо лекарственные средства, влияющие на систему свертывания крови. Проведение нейроаксиальных блокад не противопоказано, если гепарин назначен с целью профилактики тромбоза глубоких вен подкожно в дозе не более 5000 Ед дважды в сутки. Уменьшить риск кровотечения можно отложив гепаринизацию до окончания блокады, хотя у истощенных пациентов, длительно получавших гепарин, этот риск остается высоким. Безопасность нейроаксиальных блокад на фоне введения гепарина в дозе более 10000 Ед в сутки или при его назначении с частотой, превышающей два раза в сутки, не установлена. Уже при трехкратном подкожном введении 5000 Ед нефракционированного гепарина в сутки риск геморрагических осложнений возрастает. *Назначение гепарина способно вызывать тромбоцитопению, поэтому перед проведением нейроаксиальных блокад у пациентов, получающих гепарин более 4 суток, требуется подсчет числа тромбоцитов.*

Интраоперационная гепаринизация (например, в сосудистой хирургии) не исключает проведение нейроаксиальных блокад при соблюдении следующих условий:

- ❖ отсутствие сопутствующей коагулопатии;
- ❖ проведение гепаринизации не ранее чем через час после выполнения минимально травматичной блокады;
- ❖ использование анестетиков в концентрации, не вызывающей полной моторной блокады, что позволяет выполнение неврологического обследования и контроля;
- ❖ неврологический мониторинг в послеоперационном периоде;
- ❖ удаление катетера не ранее 4 – 6 часов после введения последней дозы гепарина;
- ❖ оценка состояния системы свертывания и возобновление введения гепарина не ранее, чем через час после удаления катетера.

При проблемной с технической точки зрения нейроаксиальной блокаде или получении крови во время пункции риск гематомы растет, хотя нет данных в пользу обязательной отмены операции в данном случае. Требуется индивидуальная оценка риска и принятие решения вместе с хирургом с учетом возможности использования низких (5000 Ед) доз гепарина и отсрочки его введения на 1–2 часа, отсрочки полной интраоперационной гепаринизации на 6–12 часов, перенос операции на следующие сутки. С другой стороны, постановка эпидурального катетера может быть выполнена вечером накануне операции. При использовании терапевтических доз нефракционированного гепарина его введение должно быть прекращено не менее чем за 4 часа до выполнения нейроаксиальной блокады или удаления катетера. Как часто нейроаксиальные блокады осложняются спинальными гематомами в случае полной гепаринизации (например, в кардиохирургии) неизвестно. Потому, если таковая анестезия (спинальная) планируется в кардиохирургии, необходим тщательный неврологический мониторинг, а так же использование растворов местных анестетиков, позволяющих избежать полного моторного блока, чтобы своевременно выявить развивающийся неврологический дефицит.

Низкомолекулярные гепарины

Низкомолекулярные (фракционированные) гепарины – это лекарственные средства со средней молекулярной массой порядка 3600–6000 дальтон. Их производят путем химической или ферментативной деполимеризации нефракционированного гепарина. В эту группу входят препараты далтепарин натрия, надропарин кальция, ревиварин натрия, эноксапарин натрия, бемипарин.

Отличия низкомолекулярных гепаринов по отношению к нефракционированному гепарину сводятся к следующему:

- ❖ отсутствие доступного мониторинга антикоагулянтного эффекта (тест на ингибирование фактора Ха неинформативен в отношении риска гематом);

- ❖ относительно длительный период полувыведения (при подкожном введении $T_{1/2}$ – 3–6 часов, т.е. в 3–4 раза выше, чем у нефракционированного гепарина);

- ❖ анти Ха активность сохраняется на протяжении 12 часов после введения вне зависимости от дозы;

- ❖ непредсказуемый ответ на протаминам.

Длительная терапия низкомолекулярными гепаринами приводит к кумуляции их анти-Ха и тромболитической активности. Время полувыведения растет при почечной недостаточности. В настоящее время нет четких критериев приоритетности использования тех или иных НМГ в зависимости от их эффективности и безопасности. Установлено, что риск развития геморрагических осложнений растет при их сочетании с другими антикоагулянтами не зависимо от дозы. Наличие крови при выполнении блокады или постановке катетера не исключает проведение операции, но последующее введение низкомолекулярного гепарина должно быть отсрочено не менее чем на 24 часа. Профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов способны вызывать нарушение свертывания крови, в связи с чем проведение нейроаксиальных блокад возможно не ранее чем через 12 часов после последнего введения, если назначались терапевтические дозы – 24 часа. *Не следует планировать нейроаксиальные блокады у пациентов, получающих с целью профилактики тромбоза глубоких вен низкомолекулярный гепарин за 2 часа до операции, поскольку как раз к моменту проведения блокады и введения иглы достигается максимум антикоагулянтной активности.*

Проведение тромбопрофилактики в послеоперационном периоде у пациентов, анестезиологическое обеспечение которых включало нейроаксиальную блокаду, следует строить с учетом следующих условий:

- ❖ времени до введения первой профилактической дозы;

- ❖ общей суточной дозы;

- ❖ схемы введения.

Безопасность нейроаксиальной блокады гарантирует введение первой профилактической дозы не ранее 6 часов после операции, когда подтверждено восстановление адекватного гемостаза, а период до введения последующей дозы составляет не менее 24 часов. Эпидуральный катетер может оставаться на месте, но для того, чтобы его удалить,

необходимо выдержать интервал не менее 12 часов после введения последней дозы, а последующее введение должно производиться не ранее 4 часов после удаления катетера. При этом следует избегать назначения еще каких-либо препаратов, вмешивающихся в состояние системы гемостаза. Введение низкомолекулярных гепаринов дважды в сутки сопряжено с увеличением риска спинальных гематом, потому переход на такой режим введения возможен не ранее, чем через 24 часа после операции при условии восстановления адекватного гемостаза. Удаление эпидурального катетера так же следует осуществить до перехода на такой режим введения с назначением последующей дозы не ранее 2 часов с момента удаления катетера.

Бемипарин натрия – имеет определенные преимущества перед другими НМГ, благодаря одобренному послеоперационному старту тромбопрофилактики (через 6 часов после операции).

Бемипарин натрия – действующее вещество получают путем деполимеризации гепарина натрия, выделяемого из слизистой оболочки кишечника свиней. Средняя молекулярная масса – 3000–4200 Да. Молекулярно-массовое распределение бемипарина натрия следующее:

- низкомолекулярная фракция (не более 2000 Да) – не более 35%;
- фракция с молекулярной массой (2000–6000 Да) – 50–75%;
- высокомолекулярная фракция (не менее 6000 Да) – не более 15%.

Антифактор-Ха активность бемипарина натрия составляет 80–120 МЕ/мг, а антифактор-Па активность составляет 5–20 МЕ/мг в пересчете на сухое вещество. Соотношение активностей антифактор-Ха/антифактор-Па приблизительно равно 8. Бемипарин натрия является антикоагулянтом прямого действия и относится к группе низкомолекулярных гепаринов. Снижение свертываемости крови под влиянием бемипарина натрия связано с тем, что он усиливает угнетающее действие антитромбина III на ряд факторов свертывания крови (Ха и в меньшей степени – на Па). После п/к введения бемипарин натрия быстро всасывается, биодоступность составляет 96%. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в профилактических дозах – 2500 МЕ и 3500 МЕ – достигается через 2 – 3 ч с пиками активности порядка $0,34 \pm 0,08$ и $0,45 \pm 0,07$ МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-Па активность при введении препарата в вышеуказанных дозах не обнаруживается. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в терапевтических дозах – 5000, 7500, 10000 и 12500 МЕ – достигается через 3 – 4 ч с пиками активности порядка $0,54 \pm 0,06$; $1,22 \pm 0,27$; $1,42 \pm 0,19$ и $2,03 \pm 0,25$ МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-Па активность порядка 0,01 МЕ/мл была обнаружена при введении препарата в следующих дозах: 7500, 10000 и 12500 МЕ. При введении бемипарина натрия в дозе

2500–12500 МЕ $T_{1/2}$ составляет около 5–6 ч, поэтому препарат назначают 1 раз в сутки. После удаления эпидурального катетера следующую дозу бемипарина натрия можно вводить не ранее чем через 4 ч и только после завершения хирургической процедуры. При принятии решения о назначении терапии антикоагулянтами в контексте проведения эпидуральной или спинномозговой анестезии необходимо соблюдать исключительную осторожность, включая частый контроль с целью обнаружения признаков и симптомов неврологических нарушений, таких как боли в спине, нарушение чувствительности и моторики (онемение и слабость нижних конечностей), а также дисфункции кишечника и мочевого пузыря.

*Данапароид** – еще одно лекарственное средство, которое можно отнести к группе низкомолекулярных гепаринов. Его отличает длительный период полувыведения ($T_{1/2}$ – 22 часа). Он представляет собой смесь гликозаминогликанов, содержащую 84% гепарин-сульфата. За счет этого имеет место определенный риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Период полувыведения увеличивается на фоне почечной недостаточности, что требует коррекции дозировки. Мониторинг состояния свертывающей системы может осуществляться с помощью теста на ингибирование фактора Ха. Имеются сообщения о серьезных геморрагических осложнениях на фоне применения данного препарата, к нему нет антидота и он не удаляется гемофильтрацией. Нормализация системы свертывания может быть достигнута с помощью плазмафереза. Рекомендации по тромбопрофилактике предусматривают введение первой дозы данапароида за час до операции, затем два раза в сутки. Хотя изучение нейроаксиальных блокад в рамках клинических исследований проводилось у небольшого количества пациентов, регионарная анестезия не рекомендуется, поскольку значительная концентрация препарата в плазме достигается после первого предоперационного введения. Наоборот, следует избегать предоперационного введения данапароида, если анестезиологическое обеспечение операции предусматривает проведение нейроаксиальной блокады или постановку эпидурального катетера.

Ингибиторы фактора Ха

Фондапаринукс – синтетический антикоагулянт, избирательно блокирующий активированный фактор Ха. Благодаря однородной химической структуре и 100% биоусвояемости для данного лекарственного средства характерен постоянный антикоагуляционный эффект, оценить который можно с помощью теста на ингибирование фактора Ха. Фондапаринукс быстро всасывается, и при подкожном введении максимальная концентрация достигается в течение 1,7 часа, выводится в

основном почками, $T_{1/2}$ составляет порядка 17–21 часа, что делает возможным его назначение 1 раз в сутки. При таком режиме введения равновесная концентрация достигается в течение 3–4 суток. Препарат накапливается при почечной недостаточности, что требует ограничения дозировки (почечная недостаточность рассматривается как одно из противопоказаний для его назначения). Собственно риск развития спинальных гематом после нейроаксиальных блокад на фоне применения фондапаринукса неизвестен. Современные рекомендации основаны на его стойком необратимом антитромботическом эффекте при раннем послеоперационном назначении (6 часов после операции) и наличии сообщений о спинальных гематомах во время ранних клинических исследований, где предлагается отказаться от введения фондапаринукса у пациентов, пока не будет удален эпидуральный катетер. К технике проведения эпидуральной анестезии предъявляются особые требования – безопасное положение иглы, идентификация эпидурального пространства с первой попытки, отказ от катетеризации эпидурального пространства или заблаговременное удаление катетера. Безопасность катетеризации эпидурального пространства подтверждена при условии, что катетер удаляется через 36 часов после последнего введения фондапаринукса, а его назначение возобновляется через 12 часов после удаления катетера. Современные рекомендации Американского и Европейского обществ регионарной анестезии указывают на 3–4-х дневный интервал (в идеале 5 периодов $T_{1/2}$) после последней дозы фондапаринукса до выполнения нейроаксиальной блокады и возобновление его введения не ранее 12–24 часов с момента удаления катетера.

Ривароксабан – селективный прямой ингибитор активированного фактора Ха, предназначенный для приема внутрь. Биодоступность составляет 80%, пиковый эффект достигается через час после приема и сохраняется на протяжении от 9 до 13 часов. Клинические исследования показывают, что ривароксабан в дозе от 5 до 40 мг в сутки по своей эффективности не уступает, а возможно и превосходит низкомолекулярные гепарины. Его клинический эффект отражается на результатах теста на ингибирование фактора Ха, протромбиновом времени и АЧТВ. Ривароксабан метаболизируется в печени, выводится через кишечник и почками, $T_{1/2}$ составляет порядка 5–9 часов, увеличивается с возрастом. Рекомендованная доза составляет 20 мг один раз в день. Для пациентов с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 49 – 30 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день. При СКФ менее 15 мл/мин прием ривароксабана противопоказан. На фоне тяжелой патологии печени прием ривароксабана также противопоказан. Рекомендации

относительно проведения нейроаксиальных блокад строятся главным образом на основании показателей фармакокинетики ривароксабана. *Предполагается интервал порядка 22 – 26 часов (как минимум, два, в идеале пять $T_{1/2}$) после приема последней дозы ривароксабана для безопасного проведения нейроаксиальной анестезии или удаления эпидурального катетера. Последующий прием препарата после удаления катетера следует отложить не менее чем на 6 часов.*

*Апиксабан** – прямой, обратимый ингибитор фактора Ха, предназначенный для приема внутрь. $T_{1/2}$ составляет 10-15 часов, порядка 25% принятой дозы выводится почками, 75% – через печень и кишечник. Ввиду отсутствия информации, касающейся риска регионарной анестезии, так же как и в отношении других неисследованных препаратов для тромбопрофилактики, предлагается общее правило – интервал не менее двух $T_{1/2}$ между последним приемом антикоагулянта и проведением нейроаксиальной блокады, что должно снизить риск развития гематомы. В отношении апиксабана такой интервал составляет 26 – 30 часов после приема последней дозы и проведением блокады или удалением катетера, и 6 часов после удаления катетера и приемом последующей дозы. Последний пересмотр рекомендаций Американского общества регионарной анестезии и недавний консенсус Американского, Европейского обществ регионарной анестезии Всемирного института боли в отношении апиксабана предполагают *3 – 5 дневный интервал (5 периодов $T_{1/2}$) между последним приемом апиксабана и проведением нейроаксиальных блокад*, поскольку опыт работы с данным препаратом невелик, а его фармакокинетические параметры колеблются в широких пределах.

Ингибиторы тромбина

Ингибиторы тромбина блокируют протеолитические свойства тромбина. В отличие от гепарина и его производных они действуют на этапе образования фибрина, инактивируя фибрин уже связанный с тромбином, что препятствует дальнейшему образованию сгустка крови. К этим лекарственным средствам нет специфического антидота, но гирудин и аргатробан могут удаляться с помощью гемодиализа. К первой генерации ингибиторов тромбина относятся такие препараты, как *дезрудин, лепирудин и бивалирудин*. Они представляют собой рекомбинантные аналоги *гирудина* и используются для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии (дезрудин) и лечения тромбоза глубоких вен (лепирудин) у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Они назначаются парентерально, период полувыведения колеблется от 30 минут до 3 часов, накапливаются при нарушении функции почек (доза лепирудина

сокращается на 85% у пациентов с почечной недостаточностью). Антикоагулянтный эффект контролируется с помощью АЧТВ или экаринового времени свертывания, последнее более специфично. Для эффективной тромбопрофилактики требуется увеличение АЧТВ в 1,5 раза. После однократного введения дезрудина увеличение АЧТВ регистрируется через 30 минут и достигает своего максимума через 2 часа. Увеличение АЧТВ отмечается и через 8 часов после подкожной инъекции малых доз гирудинов. Лепирудин ассоциируется с образованием антител, задержкой элиминации, непредсказуемой и продолжительной активностью, с кровотечением и анафилактическими реакциями. В ранних исследованиях с небольшим числом наблюдений нейроаксиальные блокады проводились на фоне тромбопрофилактики дезрудином без признаков спинальных гематом. Имеется единичное сообщение о спонтанной гематоме при использовании лепирудина. С учетом отсутствия достоверной информации невозможно определить риск геморрагических осложнений регионарной анестезии на фоне профилактического применения препаратов гирудинового ряда. У пациентов с гепарин–индуцированной тромбоцитопенией обычно требуется достижение терапевтического уровня антикоагуляции и они представляют собой далеко не лучших кандидатов для выполнения нейроаксиальных блокад. В любом случае следует избегать назначения ингибиторов тромбина в комбинации с другими антикоагулянтами. *Если все-таки проведение нейроаксиальной блокады у такого рода пациентов планируется, рекомендуется подождать не менее 8–10 часов после введения последней дозы (у пациентов с нарушением функции почек может потребоваться более продолжительное время) и приступать к проведению блокады только после возвращения АЧТВ и тромбинового времени свертывания в рамки нормальных значений. Последующее введение антикоагулянтов следует проводить не ранее 2 – 4 часов после процедуры.* С учетом риска кровотечений и пути введения в последнее время имеет место тенденция замещения данной группы лекарственных средств на ингибиторы Ха фактора, такие как фондапаринукс для профилактики тромбоза глубоких вен или прямые ингибиторы IIa фактора следующей генерации (аргатробан) на фоне острой гепарин–индуцированной тромбоцитопении.

*Аргатробан** – прямой ингибитор тромбина, предназначенный для внутривенного введения. Одобрен для применения при гепарин–индуцированной тромбоцитопении (тип II). Отличие аргатробана от других ингибиторов тромбина – выведение печенью (возможность назначения на фоне нарушения функции почек) и короткое время полувыведения ($T_{1/2}$ 35 – 40 минут), что означает восстановление АЧТВ через 2 – 4 часа после прекращения его введения. У пациентов в критическом состоянии, с

сократительной недостаточностью сердца или с нарушением функционального состояния печени может потребоваться снижение дозы.

Дабигатран – ингибитор тромбина, предназначенный для приема внутрь. По своей эффективности в плане тромбопрофилактики приближается к низкомолекулярным гепаринам и варфарину без увеличения риска кровотечений. Нелинейно увеличивает АЧТВ, обратимо ингибирует свободный и связанный со сгустком тромбин. Концентрация в плазме крови после приема внутрь достигает своего максимума через 1 – 3 часа. Время полувыведения при приеме одной дозы составляет порядка 8 часов, после приема нескольких доз увеличивается до 12 – 15 часов. Начальная доза для взрослого составляет 220 мг в сутки, первый прием осуществляется в дозе 110 мг через 1 – 4 часа после операции. При нарушении функции почек суточная доза уменьшается до 150 мг – 2 приема по 75 мг, при почечной недостаточности препарат противопоказан. Более современные рекомендации у пациентов с фибрилляцией предсердий предполагают прием 150 мг дважды в сутки (при условии нормальной функции почек), 75 мг дважды в сутки при СКФ порядка 15 –30 мл/мин. Для профилактики тромбоза глубоких вен рекомендуется суточная доза 220 мг. В доступной литературе нет результатов рандомизированных исследований в отношении осложнений регионарной анестезии на фоне терапии дабигатраном. При определенных условиях регионарная анестезия может быть выполнена без геморрагических осложнений, но отсутствие информации наряду с длительным периодом полувыведения требуют соблюдение мер предосторожности. $T_{1/2}$ дабигатрана порядка 12 – 15 часов предполагает интервал не менее 34 часов между последним введением препарата и выполнением нейроаксиальной блокады или удалением эпидурального катетера, постановка катетера для послеоперационного обезболивания у пациентов, которым планируется тромбопрофилактика дабигатраном, не рекомендуется.

Третий пересмотр рекомендаций Американского общества регионарной анестезии, консенсус Американского, Европейского обществ регионарной анестезии Всемирного института боли рекомендуют *интервал 4–5 суток (5 периодов $T_{1/2}$) между приемом последней дозы дабигатрана и выполнением нейроаксиальной блокады, 6 часов после выполнения блокады до приема последующей дозы и 6 часов после удаления эпидурального катетера и приемом последующей дозы дабигатрана.*

Тромболитики

Тромболитические агенты, такие как *тканевые активаторы плазминогена, стрептокиназа, урокиназа* растворяют уже

сформировавшийся фибриновый сгусток за счет активации плазмينا. Пациенты, которым проводится тромболитическая терапия, подвержены риску серьезных геморрагических осложнений, в особенности те, кому предстоят какие-либо инвазивные процедуры. Рекомендации в отношении нейроаксиальных блокад учитывают глубокое воздействие на гемостаз самих тромболитиков, последующее назначение гепарина и антиагрегантов, которые в свою очередь увеличивают риск кровотечений, а так же возможность развития спонтанных спинальных гематом при выполнении центральных блокад, как одного из возможных осложнений тромболитической терапии. Тромболитики растворяют сгусток и воздействуют на циркулирующий в плазме крови плазминоген. Это приводит к снижению уровня как фибрина, так и плазминогена. Растворение сгустка сопровождается увеличением уровня продуктов деградации фибрина, которые сами по себе обладают антикоагулянтным действием за счет подавления агрегации тромбоцитов.

Снижение концентрации фибриногена и плазминогена достигает своего максимума через 5 часов после тромболитической терапии и сохраняется на протяжении последующих 27 часов. Восстановление формирования устойчивого сгустка после тромболизиса требует порядка 10 суток.

Сочетание тромболизиса и спинальной или эпидуральной анестезии представляет собой достаточно уникальную клиническую ситуацию. Промежуток времени между проведением нейроаксиальной блокады и введением тромболитических агентов основан на рекомендациях, предполагающих интервал между пункцией неспадающегося сосуда и тромболизисом не менее 10 суток. В литературе нет данных, позволяющих определить время между окончанием введения тромболитиков и безопасным проведением нейроаксиальной блокады. Рекомендации различных авторов разнятся от 24 часов до 10 суток. Если проведение нейроаксиальной блокады в подобных обстоятельствах все-таки планируется, необходимо использовать растворы местных анестетиков, не вызывающих полного моторного блока, чтобы можно было своевременно выявить развивающийся неврологический дефицит и проводить тщательные неврологические обследования не реже, чем каждые два часа. Так же нет данных о возможности безопасного удаления эпидурального катетера при продленной анестезии у пациентов, у которых возникла необходимость в экстренном тромболизисе. Для принятия решения в данной ситуации может быть полезным определение уровня фибриногена, который восстанавливается последним и дает возможность судить о состоянии системы свертывания после тромболизиса.

Основные характеристики антитромботических лекарственных средств представлены в таблице 1.

Таблица 1. Классификация, механизм действия и некоторые фармакокинетические параметры антитромботических лекарственных средств

Препарат	Механизм действия	T _{1/2}	T _{max}
Дезагреганты			
Аспирин	Ингибитор циклооксигеназы	6 ч	2 ч
Тиклопидин	Необратимое подавление агрегации тромбоцитов за счет блокады P2Y ₁₂ -АДФ рецепторов	4-5 сут	2 ч
Клопидогрел		6-8 ч	4-6 ч
Прасугрел*		7-8 ч	1-1,5 ч
Тикагрелор*		7-8,5 ч	1,5 ч
Абциксимаб*	Блокада GP IIb/IIIa-рецепторов	0,5 ч	-
Эптифибатид*		1-1,5 ч	-
Тирофибан*		2 ч	-
Антагонисты витамина К			
Варфарин	Ингибитор синтеза II, VII, IX, X факторов, протеинов С и S	20-60 ч	4 ч
Гепарин нефракционированный			
Внутривенно	Посредством антитромбина III подавляет активность II, IX, X, XI, XII факторов	1,5-2 ч	-
Подкожно		1,5-2 ч	1,5-2 ч
Низкомолекулярные гепарины			
Бемипарин	Преобладающий, по сравнению с нефракционированным гепарином, эффект в отношении фактора Ха	5,2-5,4	
Далтепарин		3-5 ч	
Надропарин		3,5 ч	
Ревипарин*		3-4 ч	
Эноксапарин		3-6 ч	
Данапароид*		22 ч	
Ингибиторы фактора Ха			
Фондапаринукс	Блокада фактора Ха опосредованная через антитромбин III	17-21 ч	1,7 ч
Ривароксабан	Прямая блокада фактора Ха	5-9 ч	2-4 ч
Апиксабан*		10-15 ч	2-4
Ингибиторы тромбина			
Дезрудин*	Рекомбинантные аналоги герудина, ингибирование фактора IIa	0,5-3 ч	-
Лепирудин*		0,5-3 ч	
Бивалирудин*		0,5-3 ч	
Аргатробан*	Прямой ингибитор тромбина	35-40 мин	-
Дабигатран	Прямой ингибитор тромбина для приема внутрь	12-15 ч	0,5-2 ч
Тромболитики			
Альтеплаза	Активация плазминогена (в случае тромболитической терапии в качестве отправных точек используется время восстановления уровня плазминогена и фибриногена в плазме после тромболитического, которое составляет порядка 27 часов, и время организации тромба, на что может потребоваться до 10 суток)		
Стрептокиназа			
Урокиназа			

*- в настоящее время нет регистрации в Республике Беларусь

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРЕРЫВАНИЯ И ВОЗОБНОВЛЕНИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В клинической практике нередко встречаются ситуации, при которых есть необходимость прерывания антитромботической терапии. В первую очередь к ним относятся предстоящие хирургические вмешательства и сопровождающее их анестезиологическое обеспечение.

При выполнении экстренных вмешательств требуется быстрая реверсия эффекта антикоагулянтов и дезагрегантов. Плановые оперативные вмешательства, требуют заблаговременной коррекции схемы применения антитромботических средств. В случае необходимости продолжения приема антикоагулянтов у пациентов проводится мост–терапия, суть которой заключается в отмене антикоагулянтов и антиагрегантов с последующей их заменой на низкомолекулярные гепарины или блокаторы гликопротеиновых GP IIb/IIIa-рецепторов.

После выполнения хирургического вмешательства осуществляется возврат к исходной схеме антитромботической терапии.

Антиагрегантная терапия

- ❖ Аспирин
 - ✓ в большинстве случаев продолжается, особенно при кардиохирургических вмешательствах;
 - ✓ при высоком риске кровотечений отмена за 5 дней до операции;
 - ✓ послеоперационная доза должна быть нагрузочной и введена не позднее 24 часов после окончания операции.
- ❖ Клопидогрел
 - ✓ отмена за 5 дней до операции, при необходимости переход на мост – терапию НМГ;
 - ✓ послеоперационная доза должна быть нагрузочной и введена не позднее первых 24 часов после окончания операции.
- ❖ Тикагрелор
- ❖ отмена за 5 дней до операции.

При использовании антиагрегантов возможен перевод пациентов на блокаторы гликопротеиновых GP IIb/IIIa-рецепторов с их отменой за 24 часа до вмешательства с проведением мост – терапии НМГ.

Антикоагулянтная терапия

- ❖ АВК. Варфарин
- ❖ применение не прерывается при операциях на коже, в стоматологии, при гастроскопии, колоноскопии (можно при биопсии, но нельзя при полипэктомии), при небольших офтальмологических вмешательствах (катаракта, на передней камере глаза).
- ❖ При низком риске тромбозов:

- * терапию прекращают за 5 дней до операции;
- * контроль МНО за 1 день до операции и прием 5 мг витамина К при МНО > 2 (целевое МНО < 1,5).

❖ При высоком риске тромбозов:

- * отмена препаратов за 5 дней до операции;
- * на 2–3 день до операции – терапевтические дозы НМГ или НФГ;
- * последнее введение НМГ – за 24 часа, а НФГ – за 12 часов до операции;
- * в последний день перед операцией – контроль МНО.

❖ Возобновление терапии – вечером после операции, при условии отсутствия риска кровотечения или проведения повторного хирургического вмешательства;

- введение НМГ или НФГ следует продолжить до достижения целевого МНО при двух измерениях;
- при высоком риске тромбозов введение НФГ или НМГ должно быть возобновлено через 6 – 48 часов после операции, а прием варфарина как только будет достигнут хирургический гемостаз;
- у пациентов, принимавших дабигатран, с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин прием препарата прекращается за 5 дней до операции без мост-терапии.

Мост-терапия после отмены варфарина:

- ❖ Дооперационный этап (табл. 2).
- ❖ Послеоперационный этап:
- ✓ Умеренный риск послеоперационных кровотечений, малые хирургические вмешательства – НМГ в профилактической дозе возобновляются через 12 часов, в терапевтической – через 24–48 часов. Наличие признаков продолжающегося кровотечения – противопоказано применение антикоагулянтов.

❖ Новые оральные антикоагулянты (НОАК). Дабигатран. Ривароксабан.

- **Переход с приема НОАК на прием АВК**

Поскольку процесс снижения уровня МНО при приеме варфарина занимает длительный промежуток времени (5–10 дней) и может характеризоваться большими индивидуальными различиями, оба препарата назначают сочетанно до того момента, пока МНО не достигнет терапевтического значения.

Учитывая, что НОАК могут искажать реальный показатель МНО, его величину измеряют при каждом последующем приеме НОАК. Как только МНО достигнет желаемого значения, прием НОАК прекращают и оставляют только варфарин, а уровень МНО контролируют в течение месяца до

достижения стабильных показателей (2,0–3,0). Такая антикоагулянтная стратегия позволяет минимизировать риск развития инсульта и снизить частоту кровотечений. В тех ситуациях, когда применение НОАК в начале приема варфарина невозможен, необходимо рассмотреть применение НМГ, особенно у тех категорий пациентов, у которых риск тромбоэмболических осложнений чрезвычайно высок.

- **Инициация применения НОАК при отмене варфарина.**

Прием НОАК может быть начат сразу же после того, как МНО снизится $\leq 2,0$. Если МНО составляет 2,0–2,5, то прием может быть начат при отсутствии угрозы кровотечения, но лучше это осуществить на следующий день. Для МНО $> 2,5$ необходимо учитывать период полураспада непрямых антикоагулянтов: аценокумарол – 8–24 ч, варфарин – 36–48 ч, фенпрокумон – 120–200 ч (6 дней). Для оперативности управления процессом при назначении конкретного антикоагулянта используют такую схему: прием НОАК возможен при МНО ≤ 3 для ривароксабана, $\leq 2,5$ – для эноксабана и ≤ 2 – для апиксабана и дабигатрана.

- **Перевод пациентов, получающих НОАК, на прием прямых антикоагулянтов.**

Следует отменить НОАК и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу НОАК

- **Переход с прямых антикоагулянтов на НОАК.**

У пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение НОАК следует начинать за 0 – 2 часа до времени следующего планового парентерального введения препарата (например, НМГ) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, внутривенного введения НФГ).

Альтернативным вариантом может быть применение НОАК в два приема для снижения повышенной концентрации препарата в плазме крови из-за неудовлетворительной функции почек или же увеличение интервала между приемами.

- **НОАК и прием аспирина и клопидогрела.**

НОАК могут назначаться сразу же после прекращения приема антиагрегантов, если ситуация не требует дальнейшего их приема.

- ✓ Высокий риск кровотечения – введение НМГ не ранее чем через 24 – 48 часов после окончания операции (нейрохирургические вмешательства 48 – 72 ч.), в профилактических или терапевтических дозах.

Возобновление терапии варфарином:

- ✓ адекватный гемостаз;

- ✓ отсутствие признаков продолжающегося кровотечения;

- ✓ через 12 – 24 часа после операции;
- ✓ контроль МНО через 2 – 3 сут после возобновления приема варфарина;
- ✓ НМГ или НФГ применяют (на фоне варфарина) после операции до достижения терапевтического диапазона МНО не менее 2-х дней подряд.
- ✓

Таблица 2. Рекомендуемые схемы применения антикоагулянтных лекарственных средств в предоперационном периоде в зависимости от степени риска тромбозмембральных осложнений у пациентов, принимающих варфарин

Риск ТЭО	Гепарин после отмены варфарина	Препарат	Доза	Последнее введение перед операцией
Высокий	Через 2 дня	НФГ в/в	Под контролем АЧТВ	За 5-6 ч
		Бемипарин	3500 1 р/с	За 12-24 ч
		Эноксапарин	1,0 мг/кг 2 р/с	За 12-24 ч
			1,5 мг/кг 1 р/с	За 24 ч
		Дальтепарин	100 ЕД/кг 2 р/с	За 12-24 ч
			200 ЕД/кг 1 р/с	За 24 ч
Надропарин	86 анти-ХаМЕ/кг 2 р/с	За 24 ч		
Умеренный	Через 2 дня	НФГ п/к	5 т. Ед каждые 8 ч	За 12-24 ч
		Бемипарин	2500 1 р/с	За 12-24 ч
		Эноксапарин	40 мг 1 р/с	За 12-24 ч
		Дальтепарин	5т. Ед 1 р/с	За 12-24 ч
		Надропарин	0,3 мл 1 р/с	За 12-24 ч
Низкий	Дооперационная антикоагулянтная терапия не требуется			

В ряде случаев, таких как возникновение геморрагических осложнений, или необходимость проведения хирургического вмешательства, требуется экстренная реверсия эффекта антитромботической терапии.

Для экстренной реверсии эффекта антитромботических средств возможно использование следующих подходов.

Так для купирования эффектов НФГ необходимо внутривенное медленное болюсное введение протамина сульфата в дозе 1 мг/ 100 МЕ НФГ, введенного за последние 2–3 часа; при отсутствии выраженного эффекта (продолжающееся кровотечение) необходима постоянная инфузия протамина под контролем АЧТВ.

В отношении НМГ полноценного эффективного антидота нет, что касается протамина, то имеется целесообразность его применения, но следует учитывать, что он ингибирует не более 50% активности НМГ. Введение протамина сульфата следует проводить из расчета 1 мг на 100

анти-Ха НМГ; при повторном введении – 0,5 мг на 100 анти-Ха НМГ, также необходимо проводить внутривенную инфузию концентрата протромбинового комплекса (КПК).

При **необходимости срочного купирования антикоагуляционных эффектов варфарина** рекомендуется введение *КПК* в дозе 25 МЕ/кг и дополнительное введение *витамина К* (в/в, п/к, per os) или фитоменадиона (синтетический аналог витамина К) внутривенно медленно в дозе 1–2,5 мг при МНО 5–9 и в дозе 5 мг при МНО более 9.

Купирование эффекта **фондапаринукса, ривароксабана, дабигатран, апиксабана** происходит при применении активированного VII фактора при кровотечениях, связанных с введением фондапаринукса или дабигатрана; в остальных случаях проводят инфузию КПК в дозе 30–50 МЕ/кг или свежезамороженная плазма (СЗП) в дозе 15мл/кг.

Купирование эффекта **клопидогрела, тиклопидина, тикагрелора, ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa**: тромбоконтрат – 2 дозы/7 кг массы пациента (следует помнить, что может быть неэффективно в течение 12 часов после введения тикагрелора).

Основные рекомендации по экстренному прерыванию эффектов антитромботической терапии при экстренных оперативных вмешательствах представлены в таблице 3.

Таблица 3. Антитромботические препараты и применяемые антидоты

Препарат	Антидот и способ лечения
НФГ	Протамина сульфат
НМГ	Протамина сульфат, КПК, СЗП Andexanet alfa, Ciraparantag
Варфарин	Витамин К СЗП КПК
Фондапаринукс	Плазмаферез, Andexanet alfa, Ciraparantag Активированный VII фактор свертывания
Ривароксабан	Плазмаферез, Andexanet alfa, Ciraparantag КПК
Дабигатран	Гемодиализ, Специфический фрагмент dabigatran-антитело (Idacurizumab, aDabi-Fab), Ciraparantag Активированный VII фактор

	свертывания
Клопидогрель	Тромбоцитарная масса
Тикагрелор	Тромбоцитарная масса
Абциксимаб	Тромбоцитарная масса

Для обеспечения контроля за состоянием свертывающей системы могут быть рекомендованы следующие лабораторные показатели:

НФГ – ТЭГ с гепариназой (ROTEM – heptem), АЧТВ, число тромбоцитов, тромбодинамика.

НМГ – ТЭГ с гепариназой (ROTEM – heptem), антиХа-активность, число тромбоцитов, тромбодинамика.

Фондапаринукс (пентасахариды) –ТЭГ с гепариназой (ROTEM - heptem), антиХа-активность (модификация теста).

Ровироксабан – АЧТВ, протромбин по Квику, ТЭГ нативная (ROTEM – intem, extem), тромбодинамика.

Дабигатран – ТВ, ТЭГ нативная (ROTEM – intem, extem), тромбодинамика.

Антагонисты витамина К – МНО, протромбиновое время по Квику, ТЭГ нативная (ROTEM – intem, extem), тромбодинамика.

Антиагреганты – индуцированная агрегация тромбоцитов, VerifyNow, TEG PlateletMapping , Rotem multiplate.

Лабораторный контроль следует проводить при:

- экстренных вмешательствах в течение всего периода действия антитромботических средств;

- случаях непрогнозируемого (нестандартного) эффекта применения антитромботических лекарственных средств по данным анамнеза (повышенная или пониженная чувствительность к препарату);

- тяжелых или сочетанных нарушениях гемостаза (перенесенная массивная кровопотеря, состоявшиеся тромбозы, высокий риск тромботических осложнений, тромбозы на фоне тромбоцитопении и т.п.);

- наличии клинических проявлений нарушений гемостаза в виде прогрессирующего тромбоза или кровоточивости.

В последние десятилетия новый виток в своем развитии получила регионарная анестезия, с каждым днем расширяется спектр ее применения.

Основные принципы проведения нейроаксиальных блокад при применении антитромботической терапии представлены в таблице 4.

Таблица 4. Сочетание нейроаксиальных блокад и антитромботической терапии

Препарат	Перед блокадой	Пока катетер в эпидуральном пространстве	После блокады или удаления катетера
Антитромбоцитарные агенты для приема внутрь			
Аспирин или нестероидные противовоспалительные агенты	Можно назначать, без каких либо ограничений в отношении проведения блокад или удаления эпидурального катетера		
Клопидогрел	7 дней	Противопоказан	6 часов
Прасугрел*	7-10 дней		
Тикагрелор*	5-7 дней		
Блокаторы гликопротеиновых GP IIb/IIIa-рецепторов			
Абциксимаб*	48 часов	Противопоказан	6 часов
Эптифибатид*	8 часов		
Тирофибан*	8 часов		
Препараты для профилактики тромбоза глубоких вен			
Нефракционированный гепарин (5000Ед через 8-12 ч)	Может применяться без каких либо ограничений в отношении нейроаксиальных блокад, постановки или удаления эпидурального катетера		
Нефракционированный гепарин (7500Ед п/к каждые 8 ч)	8 часов	противопоказан	4 часа
Дальтепарин 5000 Ед, п/к, 1 р/с	12 часов ¹	введение не ранее 8 ч после постановки катетера и не ранее 12 часов перед удалением катетера	4 часа
Бемипарин 2500, 3500 п/к, 1 р/с			
Эноксапарин 40 мг, п/к, 1 р/с			
Эноксапарин 30 мг, п/к, через 12 ч; 40 мг, п/к, через 12 ч	12 часов ¹	противопоказан	4 часа
Фондапаринукс 2,5 мг, п/к, 1 р/с	48 часов ¹	противопоказан	4 часа

Апиксабан* 2,5 мг 2 р/с	3 суток	противопоказан	6 часов
Ривароксабан 10мг внутрь, 1 р/с	3 суток		
Апиксабан* 2,5-10 мг 2 р/с	3 суток		
Дабигатран 75-150 мг 2 р/с	5 суток		
Эдоксабан* 30-60 мг ежедневно	48 часов		
Ривароксабан 15-20 мг per os, ежедневно или 15 мг 2 р/с	3 суток		
Дальтепарин 5000 Ед, п/к, 1 р/с	24 часа ¹	Противопоказан	4 часа
Эноксапарин 40 мг, п/к, 1 р/с	24 часа ¹		
Эноксапарин 30 мг, п/к, через 12 ч 40 мг, п/к, через 12 ч	24 часа ¹		
Фондапаринукс 2,5 мг, п/к, ежедневно	72 часа ¹		
Гепарин постоянная инфузия	АЧТВ < 40 сек		
Варфарин	МНО < 1,5		
Прямые ингибиторы тромбина для парентерального введения			
Аргатробан* постоянная в/в инфузия	АЧТВ < 40 сек	Противопоказан	4 часа
Бивалирудин* постоянная инфузия			
Тромболитические агенты			
Альтеплаза, полная доза для лечения инфаркта миокарда, инсульта и т. д.	10 суток	Противопоказана	10 суток
Альтеплаза, 1 мг для очистки внутривенных катетеров	Может назначаться без каких либо ограничений в отношении нейроаксиальных блокад или постановки эпидурального катетера, в максимальной дозе 4 мг в сутки		

¹ - промежуток времени увеличивается при почечной недостаточности

* - в настоящее время нет регистрации в Республике Беларусь

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антитромботические лекарственные средства оказались одними из самых востребованных и распространенных в современной медицине. Преимущества вновь синтезированных препаратов: возможность приема внутрь, упрощение режима дозирования, сохранение эффективности при уменьшении риска геморрагических осложнений, снижение требований к лабораторному мониторингу и альтернативные почечному пути элиминации. Сочетание препаратов с разными механизмами действия приводит к усилению эффекта, режим дозирования зависит от конкретной клинической ситуации, функционального состояния печени, почек, сердечно-сосудистой системы, сопутствующей патологии, объема планируемой операции. Выбор метода анестезии у пациента, которому с профилактической или лечебной целью назначены антикоагулянты или антиагреганты, должен проводиться индивидуально с учетом соотношения риска геморрагических осложнений, при точном соблюдении режима дозирования антикоагулянтов, возможности применения методик коррекции гемостаза при неприемлемо высоком риске. Следует понимать, что идентификация факторов риска, строгое следование рекомендациям не может полностью предотвратить возможность развития тяжелых геморрагических осложнений. В любом случае необходим тщательный мониторинг системы гемостаза в периоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) в клинической практике : пособие для врачей / Г.В. Илюкевич. – Минск : Наша Идея, 2016. – 48 с. :ил.
2. Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов хирургического профиля: учеб-метод. пособие / А.Н. Богомолов. – Минск: БелМАПО, 2017. – с 36
3. Избранные лекции по регионарной анестезии и лечению послеоперационной боли : Сб. статей : / Под ред. А.М. Овечкина, Е.С. Горобца, Е.М. Шифмана. – М. : Медицина, 2015. – 440 с. – Том 2.
4. Периоперационное ведение больных, получающих длительную антитромботическую терапию (клинические рекомендации) / И.Б. Заболотских [и др.] // Регионарная анестезия и лечение боли. – 2014. – Т. VIII, №4. – С. 50-66.
5. Профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии : учеб.-метод. пособие / Н.С. Николаев [и др.]. – Чебоксары : Изд-во Чуваш. ун-та, 2016. – 32 с.
6. Kreppel, D. Spinal hematoma: a literature survey with meta-analysis of 613 patients / D. Kreppel, G. Antoniadis, W. Seeling // Neurosurg Rev. – 2003. - vol. 26, N. 1. -P. 1-49.
7. Halaszynski Th, Li J. Neuraxial and peripheral nerve blocks in patients taking anticoagulant or thromboprophylactic drugs: challenges and solutions / Li J. Halaszynski Th. // Local and Regional Anesthesia. – 2015. - vol. 8. - P. 21–32.
8. Horlocker, T.T. Executive summary: regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition) / T.T. Horlocker // Reg Anesth Pain Med. – 2010. - vol. 35, N 1. - P.102–105.
9. Perioperative Considerations and Management of Patients Receiving Anticoagulants / S.I. Shaikh [et al.] // Anesthesia: Essays and Researches. – 2017. - Vol. 11, Issue 1. -P. 10-16.
10. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: guidelines from the American society of regional anesthesia and pain medicine, the European society of regional anesthesia and pain therapy, the American academy of pain medicine, the International neuromodulation society, the North american neuromodulation society, and the World institute of pain / S. Narouze [et al.] // Reg Anesth Pain Med. – 2015. – Vol. 40, N 3. -P. 182–212.
11. Bhatt, D.L. Prasugrel in clinical practice / D.L. Bhatt // N Engl J Med. - 2009. - Vol. 361, N 10. P. 940-942.

12. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study / P.A. Gurbel [et al.] // *Circulation*. – 2009. - Vol. 120, N 25. – P 2577–2585.
13. Horlocker, T.T. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic and antiplatelet therapy / T.T. Horlocker // *Br J Anaesth*. – 2011. - Vol. 107, suppl. 1. - P. 96–106.
14. Clopidogrel and neuraxial block: the role of the PFA II and P2Y₁₂ assays / H.T. Benzon [et al.] // *Reg Anesth Pain Med*. – 2010. Vol. 35. - P. 115.
15. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anesthesia for major orthopedic surgery: management strategies / N. Rosencher [et al.] // *Anaesthesia*. – 2007. – Vol. 62, N 11. - P. 1154-1160.
16. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting / J.H. Levy [et al.] // *Anesthesiology*. – 2013. -Vol. 118, N 6. - P. 1466–1474.
17. Horlocker T.T. et al. 4th ASRA Practice Advisory for Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy. Interim update available at: <https://www.asra.com/advisoryguidelines/article/1/anticoagulation-3rd-edition>.

Учебное издание

Романюк Татьяна Игоревна
Богомолов Александр Николаевич

**ПРИМЕНЕНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В
ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**
Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 25. 09. 2018. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,13. Уч.- изд. л. 1,62. Тираж 50 экз. Заказ 207.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

