

Заболотских И.Б.¹, Киров М.Ю.², Божкова С.А.³, Буланов А.Ю.⁴, Воробьева Н.А.², Григорьев Е.В.⁵, Грицан А.И.⁶, Курапеев И.С.⁷, Лебединский К.М.⁷, Ломиворотов В.В.⁸, Овечкин А.М.⁹, Потиевская В.И.¹⁰, Синьков С.В.¹, Субботин В.В.¹¹, Шулутко Е.М.⁴

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДЛИТЕЛЬНУЮ АНТИТРОМБОТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

Заболотских И.Б. (Краснодар), Киров М.Ю. (Архангельск), Божкова С.А. (Санкт-Петербург), Буланов А.Ю. (Москва), Воробьева Н.А. (Архангельск), Григорьев Е.В. (Кемерово), Грицан А.И. (Красноярск), Курапеев И.С. (Санкт-Петербург), Лебединский К.М. (Санкт-Петербург), Ломиворотов В.В. (Новосибирск), Овечкин А.М. (Москва), Потиевская В.И. (Москва), Синьков С.В. (Краснодар), Субботин В.В. (Москва), Шулутко Е.М. (Москва)

1. ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ

В последнее время врачам любых специальностей (в том числе и анестезиологам-реаниматологам) все чаще приходится сталкиваться с пациентами, получающими длительную анти тромботическую (антиагрегантную и/или антикоагулянтную) терапию в связи с повышенным риском тромбоза (наиболее частые причины назначения подобной терапии - механическое протезирование клапанов сердца, постоянная фибрилляция предсердий, ангиопластика со стентированием различных органических сосудистых бассейнов).

Периоперационное ведение данных пациентов может быть проблематичным, так как перед хирургическим вмешательством подобным больным чаще всего требуется прерывание анти тромботической терапии. С одной стороны, прекращение антикоагулянтной и антиагрегантной терапии приводит к увеличению риска развития тромбоемболических осложнений. С другой стороны, на фоне приема антикоагулянтов и антиагрегантов всегда выше риск развития геморрагических осложнений. Клиницисты должны иметь в виду, что в данной ситуации рекомендации каждому пациенту должны быть строго индивидуальными, необходимо поддержать баланс между эффективностью анти тромботической терапии и ее безопасностью, минимизировав, тем самым, частоту геморрагических осложнений.

Рассматривая частоту осложнений, важно принимать во внимание клинические последствия этих осложнений. Например, примерно 20% артериальных тромбозов являются фатальными и 40% приводят к пожизненной нетрудоспособности. До 6% венозных повторных тромбоемболий также являются фатальными и наоборот, только 3% значимых послеоперационных кровотечений приводят к летальному исходу. Эти данные свидетельствуют о том, что геморрагические осложнения не столь опасны, как тромбоемболические, данный факт необходимо учитывать при выборе тактики прерывания длительной анти тромботической терапии в периоперационном периоде.

В рекомендациях представлены подходы к назначению и прерыванию в периоперационном периоде длительной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. Также обозначены современные подходы к проведению регионарной анестезии у пациентов, получающих антиагрегантную и антикоагулянтную терапию. За основу были взяты рекомендации Европейского общества анестезиологов, 2010 г., а также аналитический обзор рекомендаций различных национальных обществ регионарной анестезии:

- Американское общество регионарной анестезии и лечения боли (ASRA), 2010
- Испанское Общество Анестезиологии и Интенсивной терапии (SEDAR), 2005;
- Немецкое Общество Анестезиологии и Интенсивной медицины (DGAI), 2003;
- Австрийское Общество Анестезиологии и Интенсивной медицины (OGARI), 2005;
- Бельгийская Ассоциация Регионарной Анестезии (BARA), 2005.

Рекомендации являются результатом согласованного мнения экспертов, выработанного на основании анализа опубликованных исследований в этой области. Данные рекомендации не могут описать всего многообразия клинических форм основного и сопутствующих заболеваний и клинических ситуаций, и призваны помочь выбрать врачу наиболее оптимальную стратегию и тактику периоперационного ведения больных, получающих длительную антитромботическую терапию. В тех случаях, когда данные рекомендации являются неприменимыми, врач может и должен обоснованно применить альтернативный подход к лечению конкретного пациента, в соответствии с клинической ситуацией. Критическая оценка диагностических и лечебных процедур в последнее время включает определение соотношения риск–польза. Уровень доказательности и сила рекомендаций по определенным видам лечения приведены согласно шкалам, описанным в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Классы рекомендаций

Класс рекомендаций	Определение
Класс I	Доказательно и/или имеется общее мнение, что проводимое лечение или процедура выгодны, удобны и эффективны
Класс II	Разночтения в доказательности и/или расхождение мнений о полезности/эффективности лечения или процедуры
Класс IIa	Сила доказательств и/или мнений указывают на полезность/эффективность
Класс IIb	Полезность/эффективность в меньшей степени установлены доказательствами/мнениями
Класс III	Доказательно и/или имеется общее мнение, что проводимое лечение или процедура не выгодны/эффективны, и в некоторых случаях могут принести вред

Таблица 2

Уровень доказательности

Уровень доказательности А	Данные получены на основе многоцентровых рандомизированных исследований или мета-анализов
Уровень доказательности В	Данные получены на основе одиночных рандомизированных исследований или больших нерандомизированных исследований
Уровень доказательности С	Консенсус мнений экспертов и/или небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Классификация заболеваний, при которых применяется длительная антитромботическая терапия по международной классификации болезней

(МКБ, 10-й пересмотр)

1. Фибрилляция и трепетание предсердий (МКБ-Х - 148).
2. Нестабильная стенокардия (МКБ-Х - 120.0).
3. Острый инфаркт миокарда (МКБ-Х - 121).
4. Повторный инфаркт миокарда (МКБ-Х - 122).
5. Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (МКБ-Х – 125.2).
6. Ревматические болезни митрального клапана (МКБ-Х - 105).
7. Ревматические болезни аортального клапана (МКБ-Х - 106).
8. Ревматические болезни трехстворчатого клапана (МКБ-Х - 107).
9. Поражение нескольких клапанов (МКБ-Х - 108).
10. Неревматическое поражение митрального клапана (МКБ-Х - 134).
11. Неревматическое поражение аортального клапана (МКБ-Х - 135).
12. Неревматическое поражение трехстворчатого клапана (МКБ-Х - 136).
13. Легочная эмболия (МКБ-Х - 126).
14. Эмболия и тромбоз других вен (МКБ-Х - 182).
15. Эмболия и тромбоз артерий (МКБ-Х - 174).
16. Кардиомиопатия (МКБ-Х - 142).

Область применения

Настоящие рекомендации распространяются на осуществление медицинской помощи всем пациентам в периоперационном периоде в условиях стационара.

Цель разработки и внедрения

Улучшение качества оказания медицинской помощи в периоперационном периоде у больных длительно получающих антитромботические препараты.

Задачи разработки и внедрения

Совершенствование методов ведения пациентов, длительно получающих антитромботические препараты в периоперационном периоде. Обеспечение доступности оказания медицинской помощи населению в рамках Программы государственных гарантий оказания гражданам.

Классификация современных антикоагулянтов и антиагрегантов, используемых в клинике

Антикоагулянты прямого действия:

- нефракционированный гепарин (НФГ);
- низкомолекулярные гепарины (НМГ);
- ингибиторы активированного X (Ха) фактора свёртывания крови: непрямые — фондапаринукс натрия (Арикстра) и прямые - ривароксабан (Ксарелто), апиксабан (Эликвис). Непрямые ингибиторы увеличивают ингибирующее влияние антитромбина III на Ха фактор, а прямые непосредственно связываются с активным центром Ха фактора и препятствуют образованию комплекса фактор-субстрат [43];
- ингибиторы тромбина прямого действия (дабигатран (Продакса), аргатробан, бивалирудин, лепирудин).

Антикоагулянты непрямого действия:

- производные индан-1-3-диона [фениндион (например, фенилин)];
- производные 4-гидрокси-кумарина (варфарин, аценокумарол).

Таблица 3

Классификация антиагрегантов

Классы антиагрегантов	Препараты
Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты	Неселективные ингибиторы ЦОГ - АСК, индобуфен, трифлузал. Блокаторы тромбоксана - пикотамид, ридогрел.
Препараты, увеличивающие содержание циклического АДФ в тромбоцитах	Ингибиторы фосфодиэстеразы тромбоцитов - дипиридамола, трифлузала.
Блокаторы АДФ-рецепторов	Стимуляторы аденилатциклазы – илопрост. Антагонисты рецепторов P2Y12 тромбоцитов: необратимые - тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел), прасугрел; обратимые –циклопентилтриазолпиримидин (тикагрелор)
Антагонисты Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов	Абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, ламифибан, фрамон.

Причины назначения длительной терапии антикоагулянтами (варфарином):

1. Фибрилляция предсердий
2. Установка искусственных клапанов сердца
3. Тромбоэмболия венозных сосудов
4. Заболевания периферических и/или коронарных артерий
5. Дилатационная кардиомиопатия
6. Первичная легочная гипертензия
7. Гематогенные/ тромбофилические состояния

Причины назначения длительной терапии антиагрегантами:

1. Острый инфаркт миокарда
2. Нестабильная стенокардия.
3. Чрескожная коронароангиопластика со стентированием
4. Фибрилляция / трепетание предсердий
5. Некоторые случаи патологии клапанного аппарата сердца
6. Чрескожные вмешательства на артериях
7. Антифосфолипидный синдром.

2. ПОДХОДЫ К ПРЕРЫВАНИЮ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЙ РИСК

В таблицах 4-8 представлены современные подходы к оценке периоперационного риска артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений.

Таблица 4

Периоперационный тромбоэмболический риск (артериальный тромбоэмболизм) у больных с фибрилляцией предсердий

Высокий риск (>10% в год)	Средний риск (3-7% в год)	Низкий риск (<1% в год)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ CHA₂DS₂-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 ТИА

Таблица 5

CHA₂DS₂-VASc: стратификация риска инсульта у пациентов с неклапанным поражением сердца при фибрилляции предсердий

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 ТИА (Stroke)	2 балла
V	Поражение сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты)	1 балл
A	Возраст 65-74 лет	1 балл
Sc	Пол (женский)	1 балл

Таблица 6

Периоперационный тромбоемболический риск в зависимости от дополнительных факторов риска ВТЭ со стороны пациента

Высокий риск	Средний риск	Низкий риск
<p>Венозная тромбоемболия в течение последних 3 месяцев;</p> <p>Тяжелая тромбофилия: дефицит протеина С, дефицит протеина S, дефицит антитромбина, антифосфолипидный синдром, сочетание вышеперечисленных состояний</p>	<p>Венозная тромбоемболия в течение последних 3-12 месяцев;</p> <p>Тромбофилия: гетерозиготная мутация V фактора (Лейдена), гетерозиготная мутация протромбина G20210</p> <p>Повторная венозная тромбоемболия; Онкозаболевания в активной стадии (с проведенной в течение последних 6 месяцев консервативной терапией либо паллиативной операцией)</p>	<p>Венозная тромбоемболия однократно > 12 месяцев назад при отсутствии других факторов риска</p>

Таблица 7

Периоперационный тромбоемболический риск (артериальный тромбоемболизм) у больных с искусственными клапанами сердца

Высокий риск (>10% в год)	Средний риск (4-10% в год)	Низкий риск (<4% в год)
<p>Любые протезы митрального клапана;</p> <p>Искусственные аортальные клапаны старого образца («баллонного» типа или по типу заслонки)</p> <p>Инсульт или ТИА в течение последних 6 мес.</p>	<p>Искусственный аортальный клапан и наличие одного из следующих состояний:</p> <p>фибрилляция предсердий; первичный инсульт или ТИА; гипертензия; диабет; врожденные пороки сердца; возраст > 75 лет</p>	<p>Наличие искусственного аортального клапана без фибрилляции предсердий и других факторов риска развития инсульта</p>

Таблица 8

Периоперационный тромбоемболический риск у кардиологических пациентов (артериальный тромбоемболизм)

Низкий	Умеренный	Высокий
<p>>6 месяцев после ОИМ, АКШ, чрескожной ангиографии, установки ЦМС, вмешательств на коронарных артериях, инсульта (>12 месяцев в случае осложненного</p>	<p>6-24 недели после ОИМ, АКШ, установки ЦМС, инсульта (6-12 месяцев в случае осложнений или высокого риска их развития, или при наличии сахарного диабета, или при низкой</p>	<p><6 недель после ОИМ, АКШ, установки ЦМС, инсульта, (<6 месяцев при осложненном течении); <12 месяцев после</p>

течения).	ФВЛЖ); >12 месяцев после установки ИЛПС	установки ИЛПС
-----------	--	----------------

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЯ

Риск кровотечения зависит от состояния больного, длительности антитромботической терапии, характера операции.

Риск кровотечения, связанный с состоянием больного:

- ✓ наличие подтвержденной коагулопатии;
- ✓ прием антикоагулянтов и антиагрегантов;
- ✓ почечная и печеночная недостаточность, диспротеинемия, миелопролиферативные заболевания, злокачественный процесс, сепсис.

Частота общего риска геморрагических осложнений при длительном применении антиагрегантных препаратов:

- низкие дозы аспирина (менее 100 мг) - 3,6%;
- дипиридамол – 6,7%;
- высокие дозы аспирина (более 100 мг) – 9,1-9,9%;
- клопидогрель – 8,5%;
- в/в ингибиторы тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов П₂/П₁a – 49%.

При применении НМГ в терапевтических дозах частота массивных кровотечений зависит от длительности операции: вмешательство менее 1 часа - 0,7%, более 1 часа - 20%.

В таблице 9 представлена градация риска геморрагических осложнений при антиагрегантной терапии, а в таблице 10 – градация риска кровотечения в зависимости от характера хирургического вмешательства.

Таблица 9

Риск геморрагических осложнений при антиагрегантной терапии

Низкий	Умеренный	Высокий
<i>Трансфузий обычно не требуется</i>	<i>Обычно требуются трансфузии</i>	<i>Возможны кровотечения в ограниченные пространства</i>
Малые пластические, общехирургические, ортопедические вмешательства; удаление зубов; биопсия; вмешательства на передней камере глазного яблока.	Кардиохирургия, большие ортопедические, полостные, ЛОР, урологические и реконструктивные вмешательства.	Нейрохирургические вмешательства, вмешательства на позвоночнике, задней камере глазного яблока.

Таблица 10

Риск кровотечения, связанный с хирургическим вмешательством

Высокий	Умеренный
✓ Коронарное шунтирование	✓ Торакальные операции
✓ Замена клапанов сердца	✓ Ортопедические операции
✓ Большие сосудистые операции	✓ Абдоминальные операции
✓ Нейрохирургические вмешательства	✓ Грыжесечения
✓ Большие онкологические операции	✓ Лапараскопические операции
✓ Простатэктомия	Низкий
✓ Биопсия простаты и почек	✓ Коронароангиография
Эндоскопические вмешательства: <ul style="list-style-type: none"> ▪ удаление полипов толстой кишки билиарная сфинктеротомия; ▪ пневматическая дилатация или бужирование; ▪ эндосонографическая пункционная аспирация; ▪ лазерная абляция и коагуляция. 	Эндоскопические вмешательства: <ul style="list-style-type: none"> ▪ биопсия ЖКТ; ▪ сигмоскопия+биопсия; ▪ колоноскопия+биопсия; ▪ стентирование желчных протоков или панкреатического протоков без сфинктеротомии; ▪ эндосонография без пункционной аспирации.
✓ Имплантация кардиостимулятора или дефибриллятора	✓ Стоматологические процедуры
	✓ Удаление катаракты
	✓ Операции на коже

ПРЕРЫВАНИЕ И ВОЗОБНОВЛЕНИЕ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Аспирин (Gorlinger K., 2006; Kozek-Langenecker S.A. et al., 2013)

- В большинстве хирургических ситуаций (особенно в кардиохирургии) антиагрегантная терапия аспирином должна быть продолжена **(1C)**.
- В случае высокого риска кровотечений отменяют за 5 дней до операции **(1C)**.
- П/о доза должна быть нагрузочной и введена не позднее 24 часов от окончания операции **(2C)**.

Клопидогрел (Albaladejo P., Marret E., Samama C.M., 2011; Kozek-Langenecker S.A. et al., 2013)

- Должен быть отменен за 5 дней до операции **(1C)** (в случае необходимости рекомендуется переход на мост-терапию НМГ).
- П/о доза должна быть нагрузочной и введена не позднее первых 24 часов от окончания операции **(2C)**.

Тикагрелор (Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al., 2009; Kozek-Langenecker S.A. et al., 2013)

- Должен быть отменен за 5 дней до операции **(2C)**.

ПРЕРЫВАНИЕ И ВОЗОБНОВЛЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Существующие в настоящее время рекомендации относительно прерывания и возобновления длительной антикоагулянтной терапии можно сформулировать следующим образом.

Варфарин, дабигатран, ривароксабан (Gerotziafas G.T., Depasse F., Chakroun T. et al., 2004; van Ryn J., Litzenburger T., Waterman A. Et al., 2011; Sie P., Samama C.M., Godier A. et al., 2011; Kozek-Langenecker S.A. et al., 2013)

- ✓ Терапия 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) **(1С)**.
- ✓ При низком риске тромбозов (фибрилляция предсердий с $CHA_2DS_2 - VASc < 2$, при рецидивах ВТЭ с лечением более 3 мес) терапию прекращают за 5 дней до операции; за 1 день до операции рекомендуется мониторинг МНО и прием 5 мг витамина К в том случае, если значения МНО превышают 2,0 (целевое МНО $< 1,5$) **(1С)**.
- ✓ При высоком риске тромбозов (фибрилляция предсердий с $CHA_2DS_2 - VASc > 2$, при рецидивах ВТЭ с лечением менее 3 мес, наличие искусственных клапанов) рекомендуется следующая схема: отмена препарата за 5 дней до операции; на 3-ий и 2-ой день до операции – терапевтические дозировки НМГ или НФГ; последнее введение НМГ - за 24 часа, а НФГ - за 12 ч до операции; в последний день перед операцией - контроль МНО **(1С)**.
- ✓ Возобновление терапии - вечером после операции; введение НМГ/НФГ следует продолжить до достижения целевого МНО при двух измерениях **(1С)**.
- ✓ При высоком риске тромбозов введение НФГ или НМГ должно быть возобновлено через 6-48 ч после операции, а прием варфарина – как только будет достигнут хирургический гемостаз **(1С)**.
- ✓ У пациентов, принимавших дабигатран, с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин прием препарата прекращается за 5 дней до операции без мост-терапии **(2С)**.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ВО ВРЕМЯ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕДУР (Blanc J.J. et al., 2008)

Радиочастотная катетерная деструкция (РКД) в настоящее время становится одним из методов выбора при лечении фибрилляции и трепетания предсердий. При этом большинство пациентов с данными аритмиями, как правило, получают постоянную антикоагулянтную терапию.

После РКД возрастает риск тромбоэмболических осложнений за счет нескольких факторов. Во-первых, при РКД развивается оглушение миокарда предсердий и их дисфункция, что приводит к замедлению кровотока. Во-вторых, процедура РКД сопряжена с тепловым воздействием и повреждением эндотелия. В третьих, сразу после РКД происходит активизация свертывающей системы крови, повышается уровень Д-димера и комплекса тромбин-антитромбин III.

В то же время после РКД может повышаться риск кровотечений, особенно отсроченных. В связи с этим определение тактики антитромботической терапии при РКД является весьма актуальным.

По соглашению экспертов (Blanc J.J. et al., 2008) электрофизиологические процедуры классифицируются по риску тромбоэмболических осложнений.

Процедуры низкого риска:

- ✓ Электрофизиологические исследования и РКД, проводимые в правом предсердии при наличии дополнительных путей проведения, предсердной тахикардии, узловой и желудочковой тахикардии (за исключением вмешательств при трепетании предсердий);

- ✓ РКД при пароксизмальной форме трепетания предсердий, проводимая на фоне синусового ритма, если нет дополнительных факторов тромбоэмболических осложнений.

При процедурах низкого риска антикоагулянтная терапия не проводится, если нет других факторов тромбоэмболических осложнений.

Процедуры промежуточного риска:

- ✓ РКД по поводу трепетания предсердий (если процедура выполняется на фоне трепетания предсердий).
- ✓ РКД по поводу трепетания предсердий на фоне синусового ритма, но с наличием дополнительных факторов тромбоэмболических осложнений.

Перед РКД выполняют чреспищеводную ЭХОКГ для исключения внутрисердечного тромбоза или назначают непрямые антикоагулянты на 3 недели. За 2 – 5 дней до вмешательства ПОАК отменяют, назначают гепарин (предпочтительно НМГ), который должен быть отменен за сутки до РКД. Во время или сразу после процедуры вводят 5000 гепарина в/в струйно, затем продолжают инфузию 1000 ед/ч. Сразу после РКД назначают ПОАК сроком на 4 недели.

✓ РКД в левом предсердии – увеличивает риск тромбоэмболических осложнений в 3 раза. Антитромботическая терапия до процедуры не показана. Во время процедуры вводят 5000 гепарина в/в струйно, затем продолжают инфузию 1000 ед/ч до конца операции.

Процедуры высокого риска:

РКД по поводу фибрилляции предсердий.

1. Перед процедурой назначают ПОАК на 4 – 6 недель с целевым уровнем МНО 2 – 3.
2. Используют тактику антикоагулянтного моста с заменой ПОАК на НМГ или НФГ.
3. Во время вмешательства проводят инфузию НФГ.
4. Проводят внутрисердечную ЭХОКГ для мониторинга образования тромбов
5. В день процедуры начинают терапию ПОАК, введение гепарина продолжают до достижения целевых значений МНО (более 2).

В случае, если пациент получает постоянную терапию антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, тикагрелор), то при РКД в правом предсердии тактика ведения будет такой же, как при операциях с низким риском тромбоэмболических осложнений. При фибрилляции предсердий тактика соответствует ведению пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений. РКД при фибрилляции предсердий проводят только после отмены антиагрегантов.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЭКСТРЕННОГО ПРЕРЫВАНИЯ ЭФФЕКТОВ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ ОПЕРАЦИЯХ

(Gerotziapas G.T., Depasse F., Chakroun T. et al., 2004; van Ryn J., Litzemberger T., Waterman A. Et al., 2011; Sie P., Samama C.M., Godier A. et al., 2011; Kozek-Langenecker S.A. et al., 2013)

Купирование эффекта нефракционированного гепарина (НФГ): медленный в/в болюс (1-3 мин) протамина в дозе 1 мг / 100 МЕ НФГ, введенного за последние 2-3 ч (1А). При неэффективности (продолжающееся кровотечение) – инфузия протамина под контролем АЧТВ (2С).

Купирование эффекта низкомолекулярного гепарина (НФГ): эффективного антидота нет, протамина сульфат ингибирует не более 50% активности НМГ. Возможно в/в введение протамина сульфата 1 мг на 100 анти-Ха НМГ; повторно - 0,5 мг/100 анти-Ха НМГ (2С). В/в инфузия концентрата протромбинового комплекса.

Купирование эффекта варфарина: перед экстренной операцией рекомендуется концентрат протромбинового комплекса (25 МЕ/кг) (1В) и дополнительное введение 5 мг витамина К₁ (в/в, п/к или перорально) или фитоменадион (синтетический водорастворимый аналог витамина К) в виде медленной инфузии (1-2,5 мг при МНО 5-9 и 5 мг при МНО более 9).

Купирование эффекта фондапаринукса, ривароксабана, дабигатрана и апиксабана: при кровотечениях, связанных с п/к введением фондапаринукса или дабигатрана, следует применять активированный VII фактор свертывания (2С); в остальных случаях - в/в инфузию концентрата протромбинового комплекса (30-50 МЕ/кг) или СЗП (15 мл/кг).

Купирование эффекта клопидогреля, тиклопидина, тикагрелора и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa: тромбоконцентрат – 2 дозы/7 кг массы больного (2С) (может быть неэффективен в течение 12 ч после введения тикагрелора).

Суммарные рекомендации по экстренному прерыванию эффектов антитромботической терапии при неотложных операциях представлены в табл. 12.

Таблица 12

Рекомендации по экстренному прерыванию эффектов антитромботической терапии при неотложных операциях

ПРЕПАРАТЫ	АНТИДОТЫ
НФГ	✓ Протамина сульфат
Низкомолекулярные гепарины: дальтепарин, эноксапарин, надропарин, бемипарин	✓ Протамина сульфат ✓ СЗП ✓ Концентрат протромбинового комплекса
Непрямой ингибитор Ха фактора: фондапаринукс (арикстра)	✓ Активированный VII фактор свертывания
Антагонисты витамина К: варфарин	✓ Фитоменадион ✓ Концентрат протромбинового комплекса ✓ СЗП ✓ Витамин К
Прямой ингибитор активированного тромбина: дабигатран (продакса)	✓ Гемодиализ ✓ Концентрат протромбинового комплекса ✓ Активированный VII фактор свертывания

Прямые ингибиторы Ха фактора: ривароксабан (ксарелто), апиксабан (эликвис)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Концентрат протромбинового комплекса ✓ СЗП
Антиагреганты: АСК, клопидогрель, тикагрелор	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Концентрат тромбоцитов ✓ Активированный VII фактор свертывания

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ МОСТ-ТЕРАПИЯ ГЕПАРИНАМИ

Стратегической целью периоперационной антитромботической терапии является минимизация риска кровотечений при условии соблюдения минимально допустимого антитромботического потенциала.

На рис. 1 представлены доказательные подходы к мост-терапии в связи с прерыванием приема варфарина, а в таблице 12 – данные о дозировках и сроках начала и прекращения введения гепаринов перед оперативным вмешательством.

У пациентов после небольших хирургических вмешательств и с умеренным риском послеоперационного кровотечения профилактическая доза НМГ может быть возобновлена через 12 часов после операции, а терапевтическая – через 24 - 48 часов (*класс 1, уровень C*). Если есть признаки продолжающегося кровотечения, то назначение антикоагулянтов противопоказано. Возобновление введения НМГ у пациентов с высоким риском кровотечения необходимо отсрочить после операции на 24-48 часов (*класс 1, уровень C*). 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 часа даже при наличии у пациента адекватного послеоперационного гемостаза. При очень высоком риске послеоперационного кровотечения возобновление введения НМГ может быть начато не в терапевтических, а в профилактических дозировках. 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 ХПН, сахарного диабета. При назначении антикоагулянтов необходимо определить уровень креатинина в крови и рассчитать его клиренс с помощью формулы Кокрофта – Голта (см. Приложение 1).



Рис. 1. Доказательные подходы к мост-терапии в связи с прерыванием приема варфарина

Таблица 13

Дооперационный этап мост-терапии после отмены варфарина

Риск ТЭО	Гепарин после отмены варфарина	Препарат	Доза	Последнее введение перед операцией
Высокий	Через 2 дня	НФГ в/в	Под контролем АЧТВ (см. приложение 2)	За 5-6 ч
		Эноксапарин	1,0 мк/кг 2 раза/сут	За 12-24 ч
			1,5 мг/кг 1 раз/сут	За 24 ч
		Дальтепарин	100 ЕД/кг 2 раза/сут	За 12-24 ч
			200 ЕД/кг 1 раз/сут	За 24 ч
		Надропарин	86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут	За 24 ч
Умеренный	Через 2 дня	НФГ п/к	5 т. Ед каждые 8 ч	За 12-24 ч
		Эноксапарин	40 мг 1 раз/сут	За 12-24 ч
		Дальтепарин	5000 Ед 1 раз/сут	За 12-24 ч
		Надропарин	0,3 мл 1 раз/сут	За 12-24 ч
Низкий	Дооперационная антикоагулянтная терапия не требуется			

Терапия варфарином может быть возобновлена у большинства пациентов через 12 – 24 ч после операции при условии, что нет никаких признаков продолжающегося кровотечения, и достигнут адекватный гемостаз. Контроль МНО должен быть начат после двух – трех суток приема варфарина. Применение НМГ и НФГ должно быть продолжено после операции до тех пор, пока МНО на фоне приема варфарина не будет зафиксировано в терапевтическом диапазоне в течение, по крайней мере, двух дней подряд.

ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Настоящие рекомендации не подразумевают обязательного лабораторного контроля состояния гемостаза, за исключением определения МНО при приеме антагонистов витамина К. Однако, в ряде случаев целесообразна лабораторная оценка гемостаза с использованием доступных для конкретного лечебного учреждения методов.

Лабораторный контроль показан:

- при экстренных вмешательствах в течение периода эффективного действия противотромботических средств;
- в случаях нестандартного эффекта антитромботической терапии по данным анамнеза (повышенная или пониженная чувствительность к препарату);
- при тяжелых и сочетанных нарушениях гемостаза (перенесенная массивная кровопотеря, состоявшиеся тромбозы, высокий риск тромботических осложнений, тромбозы на фоне тромбоцитопении и т.д.);

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

Рекомендуемые тесты.

- ✓ **НФГ** – ТЭГ с гепариназой (ROTEM - heptem), АЧТВ, тромбодинамика, число тромбоцитов.
- ✓ **НМГ** – ТЭГ с гепариназой (ROTEM - heptem), антиХа-активность, тромбодинамика, число тромбоцитов.
- ✓ **Пентасакхариды** (фондапаринукс) – ТЭГ с гепариназой (ROTEM - heptem), антиХа-активность (модификация теста).
- ✓ **Ривароксабан** – АЧТВ, протромбин по Квику, ТЭГ нативная (ROTEM – intem, extem), тромбодинамика (мнение экспертов).
- ✓ **Дабигатран** – ТВ, ТЭГ нативная (ROTEM – intem, extem), тромбодинамика (мнение экспертов).
- ✓ **Антагонисты витамина К** – МНО, протромбин по Квику, ТЭГ нативная (ROTEM – intem, extem), тромбодинамика (мнение экспертов).
- ✓ **Антиагреганты** – индуцированная агрегация тромбоцитов.

3. ВЫПОЛНЕНИЕ РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ НА ФОНЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Регионарная анестезия имеет целый ряд преимуществ по сравнению с общей анестезией. Однако, одним из самых опасных осложнений центральных (нейроаксиальных) блоков является эпидуральная гематома и связанная с ней параплегия. Риск данного осложнения невысок и составляет приблизительно один случай на 190 000 эпидуральных анестезий и один случай на 220 000 спинномозговых анестезий. Почти 90% случаев гематом зафиксировано у пациентов, которым выполняется регионарная анестезия на фоне антикоагулянтной терапии, проводимой с целью профилактики тромбообразования после хирургических вмешательств.

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

- наличие у пациента коагулопатии, тромбоцитопении, тромбоцитопатии;
- время, прошедшее от последнего введения антикоагулянта (табл. 13);
- травматичная пункция и катетеризация эпидурального пространства;
- передозировка антикоагулянта;
- дополнительное использование препаратов, влияющих на гемостаз (антиагреганты, тромболитики);
- повреждение позвоночника;
- пожилой возраст;
- принадлежность к женскому полу.

Таблица 13

Пиковый эффект и время достижения нормальных значений гемостаза после введения различных антитромботических средств

Антитромботический препарат	Достижение пикового эффекта	Время нормализации гемостаза
Стандартный гепарин		
внутривенно	непосредственно сразу	2- 3 часа

подкожно	40- 50 минут	4- 6 часов
НМГ	2- 4 часа	12 и более часов
Варфарин натрий	4- 6 дней	4- 6 дней
Дабигатрана этексилат	0,5-2 часа	2-4 дня
Ривароксабан	2-4 часа	2 дня
Апиксабан	3-4 часа	Нет данных
Аспирин	1 час	5- 8 дней
Тиклопидин, клопидогрель	1 час	10- 13 дней
Блокаторы ГП рецепторов Пв/IIIa	1 час	1- 3 дня
Тромболитики (стрептокиназа и др.)	минуты	1- 2 дня

В ретроспективном анализе 79 случаев развития гематомы у 72% пациентов были выявлены нарушения коагуляции, остальные факторы риска были представлены травматичными пункциями и анатомическими аномалиями, такими как, например, болезнь Бехтерева (Gogarten W. et al., 2010). Опасность кровотечения ниже при проведении спинальной анестезии с использованием тонких игл, и значимо выше при катетеризации эпидурального пространства, требующей использования игл и катетеров значимо большего диаметра. Примерно половина всех кровотечений связана с извлечением эпидурального катетера, эта процедура должна быть оценена как не менее опасная, чем установка эпидурального катетера.

Минимальные гемостазиологические параметры, обеспечивающие безопасность нейроаксиальной анестезии, следующие:

- количество тромбоцитов $\geq 50.000/\text{мкл}$;
- международное нормализованное отношение (МНО) $\leq 1,5$;
- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) ≤ 45 с.

Нейроаксиальная анестезия требует отмены любых антитромботических препаратов для нормализации системы гемостаза к началу процедуры. У пациентов с высоким риском тромбоза или наличием в анамнезе легочной тромбоэмболии данное требование может быть невыполнимым. 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 возможных неврологических осложнений.

В большинстве европейских стран тромбопрофилактику начинают проводить в предоперационном периоде, за исключением нейрохирургии, где она начинается после операции. Причиной такого выбора является боязнь возникновения в интраоперационном периоде тромбоэмболических осложнений. Но в то же время,

проведенный мета-анализ показал, что НМГ, введенные за 12 часов до хирургического вмешательства не уменьшают риск возникновения тромбоэмболических осложнений по сравнению с группой больных, у которых тромбопрофилактика начинается после операции (Gogarten W. et al., 2010).

Нейроаксиальная анестезия и введение нефракционированного гепарина (НФГ) (класс 1, уровень С).

1. Пункция эпидурального пространства должна выполняться, по крайней мере, не ранее чем через 4 часа после введения стандартной дозы НФГ (5000 ЕД).
2. Для пациентов, которым выполнена нейроаксиальная анестезия, очередное введение НФГ должно быть отсрочено, по крайней мере, на 1 час после введения катетера.
3. Удаление катетера возможно через 2- 4 часа после введения гепарина и при условии нормализации АЧТВ.
4. После удаления катетера очередная доза гепарина может быть введена через 1 час.

Нейроаксиальная анестезия и введение низкомолекулярного гепарина (НМГ) (класс 1, уровень С).

1. Безопасный период от последней дозы НМГ до выполнения эпидуральной пункции – 12 часов (НМГ в профилактической дозе) или 24 часа (НМГ в терапевтической дозе - 1 мг/кг каждые 12 часов или 1,5 мг/кг каждые 24 часа). В некоторых ситуациях необходимость выдерживания 24-часового интервала нужно рассматривать на индивидуальной основе. Когда риск тромбоза высок, например, у больных с митральным механическим клапаном, следует воздерживаться от нейроаксиальной блокады и продолжить введение НМГ.
2. Нейроаксиальной анестезии необходимо избегать, если НМГ введен за 2 часа до операции, потому что в этом случае концентрация антикоагулянта достигнет своего пика во время оперативного вмешательства.
3. Безопасный период для введения очередной профилактической дозы НМГ – 4-6 часов после нетравматичной пункции или катетеризации эпидурального пространства.
4. После травматичной катетеризации время введения НМГ должно быть отсрочено до 24 ч.
5. Катетер может быть удален через 12 часов после введения последней дозы НМГ, следующую дозу препарата необходимо вводить не ранее, чем через 6 часов после удаления катетера.
6. Особому контролю должны подвергаться пациенты с почечной недостаточностью.
7. Решение осуществлять тромбопрофилактику в присутствии эпидурального катетера должно быть хорошо обдуманным. Необходимо контролировать неврологический статус пациента.

Нейроаксиальная анестезия и применение пероральных антикоагулянтов (ПОАК) (класс 1, уровень С).

1. ПОАК должны быть отменены как можно раньше перед проведением нейроаксиальной анестезии (не менее, чем за 4-5 дней для варфарина) и заменены, в случае необходимости, на другие антикоагулянты (предпочтительно НМГ).
2. Особое внимание необходимо пациентам, которые наиболее чувствительны к эффекту ПОАК: пожилые люди (65 лет и старше); женщины; люди весом до 45 кг; пациенты, получающие низкобелковую пищу; пациенты, имеющие сердечную или почечную недостаточность.
3. Прием ПОАК в послеоперационном периоде может начинаться немедленно.
4. Катетер может быть удален, если МНО $\leq 1,5$, поэтому необходимо тщательно взвесить время начала применения ПОАК.

Нейроаксиальная анестезия и применение антиагрегантных препаратов (класс I, уровень C).

1. В настоящее время считается, что нестероидные противовоспалительные средства (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.
2. Выполнение нейроаксиальной анестезии на фоне приема тиенопиридинов (тиклопидин, клопидогрель) не рекомендуется. Перед операцией они должны быть отменены: клопидогрель - за 5-6 дней, тиклопидин – за 10 дней. После операции данные препараты в стандартных дозах могут быть применены немедленно.
3. Не рекомендуется и чаще всего противопоказано выполнение нейроаксиальной анестезии на фоне применения внутривенных антагонистов рецепторов G_{PIIb/IIIa}. Их введение должно быть прекращено за 24 часа до выполнения регионарной техники или удаления катетера.

На основе имеющихся данных, изолированный прием НПВС, включая аспирин, 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 аспирином гепарин. Следует быть осторожным при проведении предоперационной тромбопрофилактики в присутствии аспирина 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.

Нейроаксиальная анестезия у пациентов, получающих прямой ингибитор Ха фактора (фондапаринукс) (класс I, уровень C).

1. Клинический опыт применения фондапаринукса при нейроаксиальной анестезии очень мал, поэтому четкие рекомендации по их совместному использованию отсутствуют.
2. После нетравматичной пункции или катетеризации эпидурального пространства фондапаринукс может быть введен через 6-8 часов.
3. Удаление катетера возможно через 36 часов после последнего приема препарата, следующее введение фондапаринукса рекомендуется через 12 часов после удаления катетера.

Дабигатран (Продакса).

Так как при проведении нейроаксиальной анестезии необходимо полностью восстановить гемостаз, как и при оперативном вмешательстве с высоким риском кровотечения, не рекомендуется выполнять процедуру ранее, чем через 2-4 дня после отмены препарата [инструкция производителя].

Первую дозу дабигатрана в послеоперационном периоде производитель не рекомендует принимать раньше, чем через 2 часа после удаления катетера.

Ривароксабан (Ксарелто).

Эпидуральный катетер извлекают не ранее чем через 18 часов после назначения последней дозы ривароксабана. Ривароксабан не следует назначать ранее, чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера. В случае травматичной пункции назначение ривароксабана следует отложить на 24 часа [инструкция производителя].

Апиксабан (Эликвис).

Установленный эпидуральный катетер должен быть удален как минимум за 5 часов до введения первой дозы апиксабана. Перед выполнением вмешательства эпидуральном пространстве у пациентов, получающих антикоагулянты, необходима оценка соотношения потенциальной пользы и рисков [инструкция производителя].

Обобщенные данные о рекомендуемых временных интервалах выполнения нейроаксиальной анестезии на фоне антитромботической терапии представлены в таблице 14.

Таблица 14

Нейроаксилярная блокада и антитромботическая терапия

	Время перед пункцией/ постановкой или удалением катетера	Время после пункции /постановки или удаления катетера
Профилактические дозы НФГ (<15000 ЕД/сут)	4-6ч	1ч
Терапевтические дозы НФГ	4-6ч	1ч
НМГ (профилактические дозы)	12ч	4ч
НМГ (терапевтические дозы)	24 ч	4 ч
Фондапаринукс 2,5мг/сут	36-42ч	16-12ч
Ривароксабан (профилактические дозы -10мг 1 раз в сутки)	18 ч (по инструкции), по мнению экспертов: до полного восстановления гемостаза - 2-4 сут.	6 ч (по инструкции)
Дабигатрана этексилат (профилактические дозы -150- 220мг 1 раз в сутки)	До полного восстановления гемостаза - 2-4 сут.	2 ч (по инструкции) 6 ч – по мнению экспертов
Апиксабан (профилактические дозы -2,5 мг 2 раза в сутки)	Нет данных, по мнению экспертов: до полного восстановления гемостаза - 2-4 сут.	5ч (по инструкции)
Кумарины	МНО <1,4	После удаления катетера
Ацетилсалициловая кислота	Отмены не требуется	
Клопидогрель	7 дней	После удаления катетера
Тиклопидин	10 дней	После удаления катетера
НПВС	Не требуется	

Лечебная тактика при возникновении эпидуральной гематомы

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

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 часов.

Приложение 1.

Антикоагулянтная терапия у пациентов с почечной недостаточностью (140 - возраст (в годах)) x масса тела (кг)

Клиренс креатинина (мл/мин) = _____
(для мужчин) $72 \times \text{сывороточный креатинин (мг/100 мл)}$

$0,85 \times (140 - \text{возраст (в годах)}) \times \text{масса тела (кг)}$

Клиренс креатинина (мл/мин) = _____
(для женщин) $72 \times \text{сывороточный креатинин (мг/100 мл)}$

Тактика назначения АК в зависимости от клиренса креатинина (КК)

Антикоагулянты	30<КК<50, в т.ч. у пациентов > 75 лет	15<КК<30
Дальтепарин	Не требует коррекции	Не требует коррекции при курсе до 10 сут
Эноксапарин	Не требует коррекции	Требует снижения дозы
Апиксабан	Не требует коррекции	Не требует коррекции
Дабигатран	Особая доза 150 мг/сут	Не рекомендован
Ривароксабан	С осторожностью	С осторожностью у лиц, получающих эритро- и кларитромицин
Надропарин	Дозу следует снизить на 25%	Не рекомендован

Приложение 2.

Коррекция скорости инфузии гепарина в зависимости от значений АЧТВ

АЧТВ	Дополнительный болюс	Перерыв в инфузии	Изменение скорости инфузии
Менее 35 с	80 МЕ/кг	-	+4МЕ/кг
35 – 45 с	40МЕ/кг	-	+2 МЕ/кг

46 – 70 с	-	-	-
71 – 90 с	-	-	-2 МЕ/кг
Более 90 с	-	60 мин	-3 МЕ/кг

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКШ – аорто-коронарное шунтирование
- АСК – ацетилсалициловая кислота
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВТЭ – венозная тромбоэмболия
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- КПК – концентрат протромбинового комплекса
- МНО – международное нормализованное отношение
- НМГ – низкомолекулярный гепарин
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- НФГ – нефракционированный гепарин
- ОИМ – острый инфаркт миокарда
- п/к - подкожно
- п/о – послеоперационный
- ПОАК – пероральные антикоагулянты
- ПТВ – протромбиновое время
- РКД – радиочастотная катетерная деструкция
- СЗП – свежезамороженная плазма
- ТВ – тромбиновое время
- ТЭГ – тромбоэластограмма
- ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
- ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
- ЦМС – цельнометаллический стент
- ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Мусаева Т.С. Периоперационное ведение больных, длительно получающих антитромботические препараты. – В кн.: Периоперационное ведение больных с сопутствующими заболеваниями. Том 1 (под ред. Заболотских И.Б.). Москва, 2011.
2. Затейщиков Д.А., Зотова И.В., Данковцева Е.Н., Сидоренко Б.А. Тромбозы и антитромботическая терапия при аритмиях. М.: «Практика», 2011.
3. Национальные рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций под председательством проф. Панченко Е.П. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(6), Приложение 6.
4. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные клинические рекомендации. М.: Меди ЭКСПО, 2009.
5. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах» Профилактика тромбоэмболических осложнений у хирургических больных в многопрофильном стационаре: Методические рекомендации. Под ред. Ю.Л. Шевченко и В.С. Савельева. М.: Издательство «Ньюдиамед», 2004.
6. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии. Рекомендации Всероссийской Ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов имени А.А. Шмидта - Б.А. Кудряшова и Всероссийского общества флебологов. Москва, 2011 г.
7. Рекомендации по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии Европейского общества кардиологов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2009; 1-2.
8. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010; 4 (1): 2-37.
9. Тромбоэмболия легочной артерии: руководство. Под ред. С. Н. Терещенко. М.: Гэотар-Медиа, 2010.
10. Чарная М.А., Морозов Ю.А. Тромбозы в клинической практике. М: Гэотар-Медиа, 2009.
11. Albaladejo P., Marret E., Samama C.M. et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. Heart 2011; 97:1566-1572.
12. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al: The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: The Seventh ACCP conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004; 126:204-233.
13. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141 (2, suppl.): 1-801.
14. Blanc J.J., Almendral J., Brignole M. et al. Consensus document on antithrombotic therapy in the setting of electrophysiological procedures. Eurospace. 2008; 10: 513 – 527.
15. Bornemann H, Pluller F, Metzler H. The patient with coronary stents and antiplatelet agents: what to do and how to deal. European Journal of Anaesthesiology. 2010; 27 (5): 406-410.
16. Despotis GJ, Skubas NJ, Goodnough LT: Optimal management of bleeding and transfusion in patients undergoing cardiac surgery. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 1999; 11: 84-104.
17. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG: Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: Assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. Arch Intern Med. 2004; 164: 1319-1326.

18. Douketis JD: Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: A practical guide for clinicians. *Thromb Res.* 2002; 108: 3-13.
19. Dunn AS, Turpie AG: Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: A systematic review. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 901-908.
20. Gogarten W, Van Aken H, Buttner J, Riess H, Wulf H, Buerkle H. Riickenmarksnahe Regionalanasthesien und Thromboembolieprophylaxe / antithrombotische Medikation. *Überarbeitete Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anaesthesiologie und Intensivmedizin.* *And'sth Inten sivmed.* 2003; 44: 218-230.
21. 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.
22. Health Care Guideline: Antithrombotic Therapy Supplement. Institute for Clinical Systems Improvement, Eleventh Edition February. 2013. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.icsi.org/_asset/bjr47w/Antithrombo.pdf.
23. Heit TA: Perioperative management of the chronically anticoagulated patient. *J Thromb Thrombolysis.* 2001; 12: 81-87.
24. Hirsh J, Raschke R: Heparin and low-molecular-weight heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126: 188-203.
25. Horlocker T.T., Heit J.A. Neuraxial block and the anticoagulated patient: balancing the risk and benefits. In: Kitchens C.S., ed. *Consultative Hemostasis and Thrombosis.* W.B.: Saunders Company; 2004: 589-598.
26. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC et al. Regional anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence- Based Guidelines, Third Edition). *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35: 102-105.
27. Kearon C, Hirsh J: Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1506-1511.
28. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al: Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation.* 2004; 110: 1658-1663.
29. Kozek-Langenecker S.A. et al. Management of severe perioperative bleeding. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30:270-382.
30. Kozek-Langenecker SA, Fries D, Giitl M et al. Lokor- egionalanasthesien unter gerinnungshemmender Medikation. *Anaestbesist.* 2005; 54: 476-484.
31. Lecompte T, Hardy J. Antiplatelet agents and perioperative bleeding. *Canadian Journal of Anaesthesia.* 2006; 53: S103-S112.
32. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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): 263-72.
33. Llau J.V., De Andres J., Gomar C. et al. Anticlotting drugs and regional anaesthetic and analgesis technigues: comparative update of the safety recommendatios. *European Journal of Anaesthesiology.* 2007; 24: 387-398.
34. Llau Pitarch JV, De Andres Ibañez J, Gomar Sancho C, Gomez Luque A, Hidalgo Martinez F, Torres Morera LM. Guidelines of hemostasis inhibiting drugs and neuraxial anaesthesia (Spanish). *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2005; 52: 413-420.
35. Metzler H. Antiplatelet therapy and coronary stents in perioperative medicine – the two sides of the coin. *Best Practice and Research Anaesthesiology.* 2008; 22(1): 81-94.
36. Palareti G, Legnani C: Warfarin withdrawal: Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1996; 30: 300-313.
37. Salem D.M. et al. Valvular and structural heart disease. *Chest.* 2008; 133: 593-629.

38. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC: Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: Meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol.* 2004; 75: 40-47.
39. Siber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal.* 2005; 26: 804-847.
40. Sie P., Samama C.M., Godier A. et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104:669-676.
41. Singer DE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest.* 2008; 133: 546-592.
42. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jacobs AK. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention – summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006; 47: 216-235.
43. van Ryn J., Litzenburger T., Waterman A. et al. Dabigatran anticoagulant activity is neutralized by an antibody selective to Dabigatran in vitro and in vivo models. *JACC* 2011; 57:E1130.
44. Vandermeulen E, Singelyn F, Vercauteren M, Brichant JF, Ickx BE, Gautier P. Belgian guidelines concerning central neural blockade in patients with drug induced alteration of coagulation: an update. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2005; 56: 139-146.
45. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-1057.
46. White RH, McKittrick T, Hutchinson R, Twitchell J: Temporary discontinuation of warfarin therapy: Changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med.* 1995; 122: 40-42.
47. Wijns W., Kolh Ph, Danchin N. et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 38 (Suppl.): 1-52.
48. Yusuf S et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-elevation. *N Engl O Med.* 2001; 345: 494-502.