

Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную анти тромботическую терапию. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

И.Б. Заболотских^{1,2}, М.Ю. Киров³,
В.С. Афончиков^{4,5}, А.Ю. Буланов⁶,
Е.В. Григорьев^{7,8}, С.В. Григорьев^{1,2},
А.И. Грицан⁹, М.Н. Замятин¹⁰, И.С. Курапеев¹¹,
К.М. Лебединский^{11,12}, В.В. Ломиворотов^{13,14},
А.Ю. Лубнин¹⁵, А.М. Овечкин¹⁶, В.И. Потиевская¹⁷,
Е.В. Ройтман¹⁰, С.В. Синьков^{1,2}, В.В. Субботин¹⁸,
Р.В. Шадрин¹⁹, Е.М. Шулутко²⁰

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

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

³ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

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

⁵ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁶ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», Москва, Россия

⁷ ФГБВОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

⁸ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

⁹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

¹⁰ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

¹¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Perioperative management of patients receiving long-term antithrombotic therapy. Clinical practice recommendations of the national "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists"

I.B. Zabolotskikh^{1,2}, M.Yu. Kirov³,
V.S. Afonchikov^{4,5}, A.Yu. Bulanov⁶,
E.V. Grigoryev^{7,8}, S.V. Grigoryev^{1,2}, A.I. Gritsan⁹,
M.N. Zamyatin¹⁰, I.S. Kurapeev¹¹, K.M. Lebedinskii^{11,12},
V.V. Lomivorotov^{13,14}, A.Yu. Lubnin¹⁵, A.M. Ovechkin¹⁶,
V.I. Potievskaya¹⁷, E.V. Roitman¹⁰, S.V. Sinkov^{1,2},
V.V. Subbotin¹⁸, R.V. Shadrin¹⁹, E.M. Shulutko²⁰

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² Regional Clinical Hospital No 2, Krasnodar, Russia

³ Northen State Medical University, Arkhangelsk, Russia

⁴ Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia

⁵ Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

⁶ Municipal Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

⁷ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

⁸ Kuzbass Cardiology Center, Kemerovo, Russia

⁹ Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

¹⁰ Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

¹¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

¹² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

¹³ E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

¹⁴ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

¹⁵ Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

¹⁶ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

¹⁷ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

¹⁸ Moscow clinical scientific center n. a. A.S. Loginov, Moscow, Russia

¹⁹ Child Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russia

²⁰ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia



¹² НИИ общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФНЦ реаниматологии и реабилитологии Минобрнауки России, Москва, Россия

¹³ ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

¹⁴ ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

¹⁵ ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

¹⁶ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

¹⁸ ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логина» ДЗМ, Москва, Россия

¹⁹ ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ КК, г. Краснодар, Россия

²⁰ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Реферат

В обзоре представлены методические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов по ведению пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию, пересмотренные в 2021 г. Представлены классификации осложнений и степени риска кровотечений, стратификация периоперационного тромбоземболического риска. С учетом современных представлений описаны принципы прерывания и возобновления антитромботической, антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. Приведены подходы к экстремному прерыванию антитромботической терапии при неотложных оперативных вмешательствах, в т. ч. экстремной реверсии эффектов получаемых пациентом препаратов. Описаны особенности назначения и изменения тактики антитромботической терапии в зависимости от тромбоземболического и геморрагического риска при таких сопутствующих заболеваниях и состояниях, как наличие искусственных клапанов сердца, фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, коронарное стентирование. Отдельный раздел посвящен тромбоземболической безопасности при выполнении регионарных методов анестезии на фоне проводимой антитромботической терапии. Приведены показания, противопоказания и ограничения к проведению регионарной анестезии в условиях проведения антитромботической терапии, а также критерии качества оказываемой медицинской помощи.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, антиагрегантная терапия, прерывание антитромботической терапии, экстремная реверсия, регионарная анесте-

Abstract

The review presents the methodological recommendations of the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators for the management of patients receiving long-term antithrombotic therapy, revised in 2021. The classification of complications and the degree of hemorrhagic risk, stratification of perioperative thromboembolic risk are presented. Taking into account modern concepts, the principles of interruption and resumption of antithrombotic, anticoagulant and antiplatelet therapy are described. Approaches to the emergency interruption of antithrombotic therapy during urgent surgical interventions, including emergency reversion of the effects of drugs received by the patient, are presented. The features of the appointment and changes in the tactics of antithrombotic therapy depending on the thromboembolic and hemorrhagic risk in such concomitant diseases and conditions as the presence of artificial heart valves, atrial fibrillation, ischemic stroke, myocardial infarction, coronary stenting are described. A separate section is devoted to thrombohemorrhagic safety when performing regional anesthesia against the background of antithrombotic therapy. Indications, contraindications and limitations for regional anesthesia in the context of antithrombotic therapy are given. Criteria for the quality of the provided medical care are given.

Keywords: anticoagulant therapy, antiplatelet therapy, interruption of antithrombotic therapy, emergency reversion, regional anesthesia, thromboembolic risk, hemorrhagic risk, artificial heart valves, atrial fibrillation, ischemic stroke, myocardial infarction, coronary stent

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

☒ *For citation:* Zabolotskikh I.B., Kirov M.Yu., Afonchikov V.S., Bulanov A.Yu., Grigoryev E.V., Grigoryev S.V., Gritsan A.I., Zamyatin M.N., Kurapeev I.S., Lebedinskii K.M., Lomivorotov V.V., Lubnin A.Yu., Ovechkin A.M., Potievskaya V.I., Roitman E.V., Sinkov S.V., Subbotin V.V., Shadrin R.V., Shulutko E.M. Perioperative management of patients receiving long-term antithrombotic therapy. Clinical practice recommendations of the national "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists". *Annals of Critical Care.* 2021;3:7–26. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-7-26

📅 *Received:* 10.05.2021

📅 *Accepted:* 04.09.2021

зия, тромбоэмболический риск, геморрагический риск, искусственные клапаны сердца, фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, коронарное стентирование

✉ *Для корреспонденции:* Заболотских Игорь Борисович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, Краснодар, Россия; e-mail: pobeda_zib@mail.ru

☞ *Для цитирования:* Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Афончиков В.С., Буланов А.Ю., Григорьев Е.В., Григорьев С.В., Грицан А.И., Замятин М.Н., Курапеев И.С., Лебединский К.М., Ломиворотов В.В., Лубнин А.Ю., Овечкин А.М., Потиевская В.И., Ройтман Е.В., Синьков С.В., Субботин В.В., Шадрин Р.В., Шулуток Е.М. Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную анти тромботическую терапию. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;3:7–26. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-7-26

📅 *Поступила:* 10.05.2021

📅 *Принята к печати:* 04.09.2021

DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-7-26

Термины и определения

Тромбоз — прижизненное внутрисосудистое образование сгустков, состоящих в основном из фибрина и тромбоцитов, в виде артериальных и/или венозных окклюзий, протекающих как с клиническими проявлениями, так и бессимптомно.

Кровотечение (применительно к данным клиническим рекомендациям) — возможное осложнение у пациентов, получающих длительную анти тромботическую терапию. Геморрагические осложнения характерны для применения всех антиагрегантов и антикоагулянтов.

Мост-терапия — временная отмена оральных антикоагулянтов с заменой их парентеральными антикоагулянтами при проведении некоторых хирургических операций и инвазивных процедур. Целью мост-терапии является снижение риска кровотечения с сохранением должного уровня анти тромботической защиты.

Краткая информация

Рассматривая частоту осложнений, важно принимать во внимание их клинические последствия. Например, примерно 20 % артериальных тромбозов являются фатальными, а 40 % приводят к пожизненной нетрудоспособности. До 6 % повторных венозных тромбоэмболий также становятся фатальными, тогда как только 3 % значимых послеоперационных кровотечений приводят к летальному исходу. Данные факты необходимо учитывать при выборе тактики прерывания длительной анти тромботической терапии в периоперационном периоде.

Стратегической целью периоперационной анти тромботической терапии является минимизация риска кровотечений при условии соблюдения минимально необходимого анти тромботического потенциала.

Антикоагулянты прямого действия (ингибируют активированные факторы свертывания непосредственно в крови):

- действующие в комплексе с анти тромбином III: нефракционированный гепарин (НФГ); низ-

комолекулярные гепарины (НМГ); ингибитор активированного фактора X (Ха) свертывания крови фондапаринукс натрия;

- ингибиторы Ха-фактора прямого действия (непосредственно связываются с активным центром Ха-фактора): ривароксабан, апиксабан;
- ингибиторы тромбина прямого действия (связываются с каталитическим центром): дабигатрана этексилат, аргатробан, бивалирудин, ле-пирудин.

Антикоагулянты непрямого действия (антагонисты витамина K₁ (АВК)) (нарушают синтез факторов свертывания в печени):

- производные индан-1-3-диона (фениндион);
- производные 4-гидроксикумарина (варфарин, аценокумарол).

Классификация антиагрегантов:

- Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты:

- ▶ неселективные ингибиторы циклооксигеназы — ацетилсалициловая кислота (АСК), ибупрофен, трифлузал;
- ▶ блокаторы тромбоксана А₂ — пикотамид, ридогрел.

- Препараты, увеличивающие содержание цАМФ в тромбоцитах (ингибиторы фосфодиэстеразы тромбоцитов) — дипиридамола, трифлузал.

- Блокаторы рецепторов аденозиндифосфата:

- ▶ необратимые — тиконопиридины (тиклопидин, клопидогрел), прасугрел;
- ▶ обратимые — циклопентилтриазолопиримидин (тикагрелор).

- Антагонисты P₂/P₃ гликопротеиновых рецепторов — абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, ламифибан, фрамон.

В табл. 1. представлена классификация инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений [1].

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

Table 1. Classification of invasive procedures/interventions depending on the significance of the associated risk of bleeding

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

В табл. 2 дана стратификация периоперационного риска инсульта у пациентов с неклапанным поражением сердца при фибрилляции предсердий (шкала CHA₂DS₂-VASc) [2–4].

В табл. 3 указан периоперационный тромбоэмболический риск у больных с искусственными клапанами сердца [4].

В табл. 4 представлена шкала индивидуальной оценки тромбоэмболического риска (по Caprini в модификации ACCP, 2012).

В табл. 5 дана стратификация периоперационного тромбоэмболического риска у пациентов, перенесших коронарное стентирование после острого инфаркта миокарда [5].

Таблица 2. Стратификация периоперационного риска инсульта у пациентов с неклапанным поражением сердца при фибрилляции предсердий (шкала CHA₂DS₂-VASc)

Table 2. Stratification of perioperative stroke risk in patients with non-valvular heart disease with atrial fibrillation (CHA₂DS₂-VASc scale)

C	Застойная сердечная недостаточность (Congestive heart failure)	1 балл
H	Гипертензия (Hypertension)	1 балл
A₂	Возраст > 75 лет (Age)	2 балла
D	Диабет (Diabetes)	1 балл

Таблица 5. Периоперационный тромбоемболический риск у пациентов после инфаркта миокарда и коронарного стентирования

Table 5. Perioperative thromboembolic risk in patients after myocardial infarction and coronary stenting

Низкий	Умеренный	Высокий
> 6 мес. после острого инфаркта миокарда, коронарного шунтирования, чрескожной ангиографии, установки цельнометаллического стента, вмешательств на коронарных артериях	6–24 нед. после острого инфаркта миокарда, коронарного шунтирования, установки цельнометаллического стента; > 12 мес. после установки лекарственно покрытого стента	< 6 нед. после острого инфаркта миокарда, коронарного шунтирования, установки цельнометаллического стента; < 12 мес. после установки лекарственно покрытого стента

Прерывание и возобновление антитромботической терапии

В основу рекомендаций положен обзор публикаций и современные международные руководства Британского комитета по стандартам в гематологии (BSH, 2016) [6], Европейского общества кардиологов в содружестве с Европейским обществом кардиоторакальных хирургов (ESC и EACTS, 2017) [7], а также согласительный документ междисциплинарной группы экспертов Российской Федерации [1].

Прерывание и возобновление антиагрегантной терапии при плановых оперативных вмешательствах

Антитромбоцитарная терапия является ключевым фармакологическим элементом вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Это относится особенно к клопидогрелу после ишемической цереброваскулярной болезни и к двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) после стентирования коронарной артерии, когда назначается комбинация АСК и блокатора АДФ-рецепторов. В данной ситуации увеличение риска кровотечения, связанное прежде всего с ДАТ, перевешивается клинической выгодой. Однако продолжение приема антиагрегантов в периоперационном периоде ассоциировано с существенным увеличением риска кровотечения. ДАТ рекомендуется в течение не менее 4 нед. после установки цельнометаллического стента и в течение 12 мес. после установки стента с лекарственным покрытием. Согласно последним европейским рекомендациям по ДАТ [7], после имплантации коронарного стента плановое внесердечное хирургическое вмешательство может быть выполнено через 1 мес. независимо от типа стента.

- ☑ **Рекомендация 1.** В большинстве хирургических ситуаций (особенно в кардиохирургии) антиагрегантную терапию АСК рекомендуется продолжить

в периоперационный период [8–11] (УДД — 2, УУР — А).

- ☑ **Рекомендация 2.** У пациентов с высоким риском кровотечений рекомендуется отменить АСК за 5 дней до операции [8–10] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарий. В метаанализе 41 исследования *Burger et al.* [8] продемонстрировали, что терапия АСК связана с увеличением частоты послеоперационных кровотечений, но при этом не усугубляет степени тяжести кровотечений. Авторы делают заключение, что АСК в низкой дозе (до 100 мг) может быть продолжена во время большинства хирургических процедур, за исключением нейрохирургии и простатэктомии. Данный подход не может быть применен у пациентов, получающих ДАТ, что связано со значительно большей частотой кровотечения во время хирургического вмешательства (14,7 %) по сравнению с монотерапией АСК (4,1 %) [12]. Риск кровотечения должен быть сбалансирован с повышением тромботического риска, связанного с прекращением или прерыванием терапии антитромбоцитарными препаратами [11–14].

- ☑ **Рекомендация 3.** Клопидогрел должен быть отменен за 5 дней до операции [15–17] (УДД — 3, УУР — А).

- ☑ **Рекомендация 4.** Тикагрелор должен быть отменен за 5 дней до операции [15–17] (УДД — 3, УУР — В).

- ☑ **Рекомендация 5.** Прасургрел должен быть отменен за 7 дней до операции [15–17] (УДД — 3, УУР — В).

Комментарий. Индивидуальная чувствительность к антагонистам АДФ-рецепторов, особенно к клопидогрелу, позволяет у некоторых пациентов получить более

короткий период отмены препарата перед операцией (например, 3 дня для клопидогрела или тикагрелора и 5 дней для прасугрела). Данный факт особенно актуален в ситуациях неотложной хирургии, когда оценка функции тромбоцитов может помочь идентифицировать тех пациентов, у которых более ранние сроки операции могут быть безопасны. В качестве методов оценки функции тромбоцитов предлагаются тромбоэластография или агрегатометрия [18–20].

- ☑ **Рекомендация 6.** Пациентов, находящихся на ДАТ после недавнего острого коронарного синдрома или стентирования коронарных артерий и имеющих низкий риск периоперационного кровотечения (табл. 1), рекомендуется вести без прерывания антиагрегантной терапии [13, 14, 16, 17] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарий. Существует также тройная антитромбоцитарная терапия, которая у ряда пациентов применяется уже около 20 лет [21]. Тройная антитромбоцитарная терапия включает в себя 1 антикоагулянт + 2 антиагреганта:

- пероральный антикоагулянт (варфарин);
- антиагрегант (нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) — АСК);
- антиагрегант (ингибитор рецептора P2Y₁₂ — клопидогрел, тикагрелор).

Ее могут получать больные ишемической болезнью сердца после стентирования коронарных артерий, имеющие следующие показания к длительному приему пероральных антикоагулянтов:

- фибрилляция предсердий;
- тромбоз глубоких вен / тромбоэмболия легочной артерии;
- искусственные клапаны сердца;
- аневризма левого желудочка с тромбом.

- ☑ **Рекомендация 7.** Пациентам, находящимся на ДАТ после недавнего острого коронарного синдрома или стентирования коронарных артерий и имеющих **высокий риск** периоперационного кровотечения, рекомендуется отложить плановое хирургическое вмешательство. Если хирургическое вмешательство невозможно отложить, то рекомендуется продолжать прием АСК, а клопидогрел, тикагрелор или прасугрел отменить за 5 дней до операции [13, 14, 16, 17] (УДД — 3, УУР — А).

Прерывание и возобновление антикоагулянтной терапии при плановых оперативных вмешательствах

- ☑ **Рекомендация 8.** У пациентов, получающих терапию варфарином, рекомендуется не прерывать прием варфарина 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) [22–24] (УДД — 3, УУР — А).

- ☑ **Рекомендация 9.** У пациентов с низким и умеренным риском тромбозов (фибрилляция предсердий с CHA₂DS₂-VASc ≤ 4 (см. табл. 2), при рецидивах венозной тромбоэмболии (ВТЭ) с лечением более 3 мес.) рекомендуется прекратить терапию варфарином за 5 дней до операции; мост-терапия гепаринами не требуется; за 1 день до операции обязателен мониторинг международного нормализованного отношения (МНО); в том случае, если значения МНО превышают 1,5, рекомендуется прием 5 мг витамина К₁ (фитоменадиона) [22–24] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарий. Пациенты, перенесшие ВТЭ, получают антикоагулянтную терапию от 3–6 до 6–24 мес. в связи с риском ретромбозов [26, 27].

- ☑ **Рекомендация 10.** У пациентов с высоким риском тромбозов (фибрилляция предсердий с CHA₂DS₂-VASc > 4, при рецидивах ВТЭ с лечением менее 3 мес., наличие искусственных клапанов) рекомендуется следующая схема: отмена варфарина за 5 дней до операции; на 3-й и 2-й день до операции — мост-терапия НМГ или НФГ; последнее введение НМГ — за 12 ч, а внутривенного (в/в) НФГ — за 4–5 ч до операции; в день накануне операции — контроль МНО (для выявления остаточного действия варфарина) [23–25] (УДД — 3, УУР — А).

- ☑ **Рекомендация 11.** У пациентов с умеренным и высоким риском тромбозов введение НФГ или НМГ рекомендуется возобновить через 6–48 ч после операции, а прием варфарина — как только будет достигнут устойчивый гемостаз. Введение НМГ/

НФГ на фоне возобновленного приема варфарина рекомендуется продолжить до достижения целевого МНО по результатам двух анализов, взятых с интервалом не менее 12–24 ч [28] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарий. Варфарин имеет период полувыведения приблизительно 36 ч, поэтому его прием следует остановить за 5 дней до плановой операции для того, чтобы состояние системы гемостаза успело вернуться к норме. За день до операции рекомендуется определить МНО и, если оно будет выше 1,5, — назначить пациенту витамин К₁ (фитоменадион). К сожалению, в нашей стране пероральная форма витамина К₁, назначение которой позволяет в течение суток снизить МНО до целевых значений, не зарегистрирована. Имеющийся в России препарат менадиона натрия бисульфит не является аналогом пероральной формы витамина К₁. Он способствует синтезу витамин-К₁-зависимых факторов свертывания *de novo* за счет влияния на процессы карбоксилирования, поэтому эффект после его приема наступает медленно, и он бесполезен для быстрого восстановления витамин-К₁-зависимых факторов свертывания. При плановых хирургических вмешательствах с высоким риском паренхиматозного кровотечения менадиона натрия бисульфит назначают за 3–4 дня до операции.

Благодаря медленному началу действия прием варфарина можно возобновить вечером после плановой операции или утром следующего дня [28].

В табл. 6 представлена схема дооперационного этапа мост-терапии после отмены варфарина.

☑ **Рекомендация 12.** Выполнение инвазивных процедур, ассоциированных с низким риском кровотечений (при операциях на коже, в стоматологии, при гастроскопии и колоноскопии, небольших офтальмологических операциях), рекомендуется без отмены новых оральных антикоагулянтов (НОАК) [32–34] (УДД — 3, УУР — В).

☑ **Рекомендация 13.** У пациентов с нормальной функцией почек и умеренным геморрагическим риском (имплантация внутрисердечных устройств; эндоскопические вмешательства с биопсией; биопсия предстательной железы или мочевого пузыря; катетеризация сердца через лучевую артерию) рекомендуется прекратить терапию дабигатрана этексилатом, ривароксабаном, апиксабаном за 24 ч до операции, при высоком геморрагическом

риске — прекратить не менее чем за 48 ч. Мост-терапия не требуется [32–34] (УДД — 3, УУР — В).

☑ **Рекомендация 14.** У пациентов с клиренсом креатинина более 30 мл/мин терапию ривароксабаном, апиксабаном рекомендуется прекратить за 48 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 24 ч при умеренном геморрагическом риске (УДД — 2, УУР — А).

☑ **Рекомендация 15.** У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин терапию ривароксабаном, апиксабаном рекомендуется прекратить за 48 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 36 ч при умеренном геморрагическом риске [32, 34] (УДД — 2, УУР — А).

☑ **Рекомендация 16.** У пациентов, принимающих дабигатрана этексилат, с клиренсом креатинина 50–79 мл/мин рекомендуется прием препарата прекратить за 72 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 36 ч при умеренном геморрагическом риске. У пациентов с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин терапию дабигатрана этексилатом рекомендуется прекратить за 96 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 48 ч при умеренном геморрагическом риске. У пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин препарат не используется [33] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 17.** У пациентов после хирургического вмешательства с умеренным геморрагическим риском рекомендуется начать прием НОАК через 6–12 ч, у пациентов после хирургического вмешательства с высоким геморрагическим риском рекомендуется начать прием НОАК через 48 ч [32–34] (УДД — 3, УУР — В).

☑ **Рекомендация 18.** У пациентов с высоким тромбозмобилическим риском рекомендуется введение профилактических доз НМГ до возобновления НОАК [32–34] (УДД — 3, УУР — В).

Комментарий. Подход к периоперационному ведению пациентов, получающих НОАК, основан на расчете периода полувыведения препаратов, принимается во

Таблица 6. Дооперационный этап мост-терапии после отмены варфарина**Table 6.** Preoperative stage of bridge therapy after discontinuation of warfarin

Риск венозной тромбоземболии	Гепарин после отмены варфарина	Препарат	Доза	Последнее введение перед операцией
Высокий	Через 2 дня	Гепарин натрия в/в	Под контролем АЧТВ	За 4–5 ч
		Эноксапарин натрия	1,0 мкг/кг 2 раза/сут	За 12 ч
			1,5 мг/кг 1 раз/сут	За 12 ч
		Далтепарин натрия	100 ЕД/кг 2 раза/сут	За 12 ч
			200 ЕД/кг 1 раз/сут	За 12 ч
		Надропарин натрия	86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут	За 12 ч
Парнапарин натрия	0,4 мл 1 раз/сут	За 12 ч		
Умеренный	Через 2 дня	Эноксапарин натрия	40 мг 1 раз/сут	За 12 ч
		Далтепарин натрия	5000 Ед 1 раз/сут	За 12 ч
		Надропарин натрия	0,3 мл 1 раз/сут	За 12 ч
		Парнапарин натрия	0,3 мл 1 раз/сут	За 12 ч
Низкий	Дооперационная антикоагулянтная терапия не требуется			

внимание также функция почек. Согласно инструкции к препарату, рекомендуется прерывать прием ривароксабана за 24 и 48 ч соответственно, перед вмешательствами с низким и высоким риском кровотечения. Аналогичные рекомендации даются в отношении апиксабана.

Экстренное прерывание эффектов анти тромботической терапии при неотложных оперативных вмешательствах

☑ **Рекомендация 19.** Для купирования эффекта гепарина натрия (НФГ) рекомендуется: медленный в/в болюс (1–3 мин) раствора протамина сульфата в дозе 1 мг/100 МЕ НФГ, введенного за последние 2–3 ч. При неэффективности (продолжающееся кровотечение, обусловленное доказанной передозировкой гепарина) рекомендуется инфузия раствора протамина сульфата под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [35–37] (УДД — 2, УУР — А).

☑ **Рекомендация 20.** Для купирования эффекта НМГ в связи с отсутствием эффективного антидота (протамин сульфат ингибирует не более 50 % активности НМГ) рекомендуется: в/в введение раствора протамина сульфата в дозе 1 мг на 100 анти-Ха НМГ; повторно — 0,5 мг/100 анти-Ха НМГ

в сочетании с в/в инфузией концентрата протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы [35, 36]. При продолжающемся жизнеугрожающем кровотечении после применения протамина сульфата и при подозрении, что сохраняется резидуальный эффект НМГ, который вносит вклад в кровотечение, рекомендуется применение эптакога альфа активированного (активированного рекомбинантного VII фактора свертывания, rFVIIa) [38] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 21.** Для купирования эффекта варфарина рекомендуется перед экстренной операцией введение концентрата протромбинового комплекса (25 МЕ/кг), в случае его недоступности — свежезамороженной плазмы (15–20 мл/кг) [39, 40] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарий. Концентрат протромбинового комплекса обеспечивает более быструю и эффективную реверсию антикоагулянтного эффекта варфарина, чем свежезамороженная плазма [39, 40]. Расчет дозы концентрата протромбинового комплекса зависит от клинического статуса пациента, исходного уровня МНО, целевого значения МНО. Следует избегать чрезмерной коррекции уровня МНО, т. к. это может увеличить риск тромбоза. В зарубежных источниках также предлагается в том случае, если оперативное вмешательство можно отло-

жить на 6–8 ч, использовать внутривенный фитоменадион (витамин K1). Даже в этом случае нормализация значеный МНО может занять до 24 ч и более [41].

☑ **Рекомендация 22.** У пациентов с кровотечениями для купирования эффекта фондапаринукса рекомендуется применять эптаког альфа (активированный) [42] (УДД — 4, УУР — В).

☑ **Рекомендация 23.** У пациентов с выраженным кровотечением для купирования эффекта ривароксабана и апиксабана рекомендуется введение концентрата протромбинового комплекса в дозе 50 МЕ/кг с возможным дополнением транексамовой кислотой в дозе 15 мг/кг (или 1 г) [43] (УДД — 2, УУР — А).

☑ **Рекомендация 24.** У пациентов с кровотечениями для купирования эффекта дабигатрана этексилата рекомендуется введение идаруцизумаба (специфический антидот дабигатрана) в дозе 5 мг (доза является стандартной, не зависит от состояния пациента, дозы и сроков приема дабигатрана): при отсутствии идаруцизумаба рекомендуется введение концентрата протромбинового комплекса в дозе 50 МЕ/кг с возможным дополнением транексамовой кислотой в дозе 15 мг/кг (или 1 г) при наличии у пациента выраженного кровотечения [37, 44, 45] (УДД — 2, УУР — В).

Комментарий. Предлагаемые рекомендации реверсии действия прямых оральных антикоагулянтов включают использование концентрата протромбинового комплекса. В настоящее время имеются опубликованные исследования, подтверждающие, что трех- и четырехфакторные концентраты протромбинового комплекса, нейтрализуя действие прямых антикоагулянтов, уменьшают объем кровотечения [43, 46]. При этом эксперты не рассматривают свежемороженную плазму в качестве потенци-

ального средства нейтрализации антикоагулянтного эффекта НОАК, в связи с тем, что достижение желаемого эффекта требует ее переливания в очень больших количествах.

Другие общие стратегии включают исключение одновременного приема других антикоагулянтов и/или антиагрегантов и любых других препаратов, таких как НПВС и коллоиды (декстраны и крахмалы), которые могут еще больше усилить гипокоагуляцию. Дабигатрана этексилат минимально связан с белком и поэтому может в значительной мере удаляться при проведении диализа [47, 48]. Эта стратегия неприменима к ривароксабану, апиксабану и эдоксабану, которые имеют высокую степень связывания с белками.

☑ **Рекомендация 25.** У пациентов с выраженным кровотечением для купирования эффекта клопидогрела, тиклопидина, тикагрелора и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa рекомендуется применение тромбоцитного концентрата — 1 доза / 7 кг массы пациента или эптакога альфа активированного [49, 50], до трансфузии тромбоцитов для стабилизации сгустка — транексамовая кислота в дозе 15 мг/кг (или 1 г) в/в (УДД — 3, УУР — В).

Комментарий. Опубликованы результаты исследований *in vitro* [51, 52] и *in vivo* [49], показывающих, что переливание донорских тромбоцитов может улучшить гемостаз в ситуации, когда требуется срочная операция с высоким риском кровотечения и нет времени для отмены принимаемых пациентом антитромботических препаратов. Тромбоцитный концентрат следует вводить не ранее 2 ч после приема последней дозы АСК и 12–24 ч после последней дозы клопидогрела; данный подход позволяет избежать ингибирования вливаемых тромбоцитов циркулирующими антиагрегантами или их активными метаболитами.

Суммарные рекомендации по экстренному прерыванию эффектов антитромботической терапии при неотложных операциях представлены в табл. 7.

Таблица 7. Рекомендации по экстренному прерыванию эффектов антитромботической терапии при неотложных операциях

Table 7. Recommendations for urgent interruption of the effects of antithrombotic therapy in emergency operations

Препараты	Антидоты и антагонисты
Нефракционированный гепарин	Протамина сульфат

Таблица 7. Окончание

Table 7. Continued

Препараты	Антидоты и антагонисты
Низкомолекулярные гепарины: дальтепарин, эноксапарин, надропарин, бемипарин	Протамина сульфат Свежемороженая плазма Концентрат протромбинового комплекса. Эптаког альфа активированный
Непрямой ингибитор Ха-фактора: фондапаринукс	Эптаког альфа активированный
Антагонисты витамина К: варфарин	Концентрат протромбинового комплекса Свежемороженая плазма
Прямой ингибитор тромбина: дабигатрана этексилат	Идаруцизумаб Концентрат протромбинового комплекса в сочетании с транексамовой кислотой (при наличии выраженного кровотечения)
Прямые ингибиторы Ха-фактора: ривароксабан, апиксабан	Концентрат протромбинового комплекса в сочетании с транексамовой кислотой (при наличии выраженного кровотечения)
Антиагреганты: АСК, клопидогрел, тикагрелор	Транексамовая кислота Тромбоцитный концентрат Эптаког альфа активированный

Выполнение регионарной анестезии на фоне антитромботической терапии

В основу рекомендаций положены обзор публикаций и современные международные руководства Американского общества регионарной анестезии и боли (ASRA, 2018) [53] и Европейского общества анестезиологов (ESA, 2010) [54].

Одним из самых опасных осложнений центральных (нейроаксиальных) блоков является эпидуральная гематома и связанная с ней параплегия. Риск данного осложнения невысок и составляет приблизительно 1 случай на 190 тыс. эпидуральных анестезий и 1 случай на 220 тыс. спинальных анестезий [55]. Почти 90 % случаев гематом зафиксировано у пациентов, которым выполняется регионарная анестезия на фоне антикоагулянтной тера-

пии, проводимой с целью профилактики тромбообразования после хирургических вмешательств [53].

К факторам риска возникновения эпидуральной гематомы на фоне антикоагулянтной терапии относятся [53]:

- наличие у пациента коагулопатии, тромбоцитопении, тромбоцитопатии;
- время, прошедшее от последнего введения антикоагулянта (табл. 8);
- травматичная пункция и катетеризация эпидурального пространства;
- передозировка антикоагулянта;
- дополнительное использование препаратов, влияющих на гемостаз (антиагреганты, тромбоцитики);
- повреждение позвоночника;
- пожилой возраст;
- принадлежность к женскому полу.

Таблица 8. Пиковый эффект и время достижения нормальных значений гемостаза после введения различных антитромботических средств

Table 8. Peak effect and time to reach normal hemostasis values after administration of various antithrombotic agents

Антитромботический препарат	Достижение пикового эффекта	Период действия препарата
НФГ, внутривенно	непосредственно сразу	2–3 ч
НФГ, подкожно	40–50 мин	4–6 ч
НМГ	2–4 ч	12 ч и более
Варфарин натрий	4–6 дней	4–6 дней
Дабигатрана этексилат	0,5–2 ч	2–4 дня

Таблица 8. Окончание

Table 8. Continued

Ривароксабан	2–4 ч	2 дня
Апиксабан	3–4 ч	1–2 дня
АСК	1 ч	5–8 дней
Тиклопидин, клопидогрел	1 ч	10–13 дней
Тикагрелор	2 ч	2–4 дня
Блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa	1 ч	1–3 дня
Тромболитики (стрептокиназа и др.)	минуты	1–2 дня

АСК — ацетилсалициловая кислота; НГФ — нефракционированный гепарин; НМГ — низкомолекулярный гепарин.

Целевые значения гемостазиологических показателей, обеспечивающие безопасность нейроаксиальной анестезии, следующие [54]:

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

Нейроаксиальная анестезия требует, как правило, отмены антитромботических препаратов для нормализации системы гемостаза к началу процедуры. На основе имеющихся данных изолированный прием НПВС, включая АСК, не увеличивает риск развития эпидуральной гематомы и не является противопоказанием к нейроаксиальной блокаде. Спинальная анестезия в этой ситуации более безопасна, чем эпидуральная. Высокий уровень осложнений наблюдался у больных, получавших одновременно с АСК гепарин. Следует быть осторожным при проведении предоперационной тромбопрофилактики в присутствии АСК, более целесообразно начинать ее после операции. Выполнение хирургического вмешательства на фоне приема тианопиридинов может привести к тяжелым хирургическим кровотечениям, в 2,5 раза увеличить необходимость переливания крови и в 5–10 раз — риск повторных хирургических вмешательств [53, 54].

Во время установки катетера необходимо, по возможности, избегать повреждений сосудов, неправильного размещения катетера. Кроме этого, после выполнения нейроаксиальной анестезии необходимо отсрочить введение очередной дозы антикоагулянта до нормализации параметров гемостаза. Истечение крови из катетера во время его установки увеличивает риск развития эпидуральной гематомы. В этой ситуации анестезиолог должен рассмотреть альтернативные методы анестезии, а также возможность отложить оперативное вмешательство для контроля неврологических осложнений [53, 55].

Нейроаксиальная анестезия и введение гепарина натрия (НФГ)

☑ **Рекомендация 26.** Пункцию эпидурального пространства рекомендуется выполнять через 4–6 ч после прекращения в/в введения НФГ и при условии достижения АЧТВ ≤ 45 с [56–59] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 27.** Пункцию эпидурального пространства рекомендуется выполнять через 4–6 ч после подкожного (п/к) ведения НФГ у пациентов, получающих стандартную тромбопрофилактику (по 5000 ЕД 2–3 раза в сутки) и при условии достижения АЧТВ ≤ 45 с [56–58] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 28.** Пункцию эпидурального пространства рекомендуется выполнять через 12 ч после п/к ведения НФГ у пациентов, получающих повышенные дозы препаратов для тромбопрофилактики (> 20000 ЕД/сут) и при условии достижения АЧТВ ≤ 45 с [57, 58, 60] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 29.** Для пациентов, которым выполнена нейроаксиальная анестезия, в/в введение НФГ рекомендуется отсрочить по крайней мере на 1 ч после установки катетера [56–58, 60] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 30.** Для пациентов, которым выполнена нейроаксиальная анестезия, удалять установленный катетер рекомендуется не ранее

чем через 4–6 ч после остановки в/в введения НФГ и при условии нормализации АЧТВ [57, 58, 60] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 31.** Для пациентов, которым выполнена нейроаксиальная анестезия, удаление установленный катетер рекомендуется не ранее чем через 4–6 ч после п/к введения НФГ и при условии достижения АЧТВ ≤ 45 с [56, 59–61] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 32.** Для пациентов, которым выполнена нейроаксиальная анестезия, после удаления катетера в/в введение НФГ рекомендуется начать не ранее чем через 1 ч [57–59] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 33.** Для пациентов, которым выполнена нейроаксиальная анестезия, после удаления катетера п/к введение НФГ рекомендуется начать не ранее чем через 1 ч [57–59] (УДД — 3, УУР — А).

Нейроаксиальная анестезия и введение низкомолекулярного гепарина

☑ **Рекомендация 34.** Пункцию эпидурального пространства рекомендуется выполнять через 12 ч от последнего введения НМГ в профилактической дозе [61–64] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 35.** У пациентов, получающих терапевтические дозы НМГ, пункцию эпидурального пространства рекомендуется выполнять через 24 ч от последнего введения НМГ [62, 65] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 36.** У пациентов, которым НМГ введен за 2 ч до операции, не рекомендуется применять нейроаксиальную анестезию, потому что в этом случае концентрация антикоагулянта достигнет своего пика во время оперативного вмешательства [63, 64] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 37.** После пункции или катетеризации эпидурального пространства введение

очередной профилактической дозы НМГ рекомендуется через 12 ч [55, 63, 64] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 38.** Для пациентов, которым выполнена нейроаксиальная анестезия, удаление катетера рекомендуется через 12 ч после введения последней дозы НМГ [62, 63, 65] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 39.** Для пациентов, которым выполнена нейроаксиальная анестезия, очередную дозу НМГ рекомендуется вводить не ранее чем через 4 ч после удаления катетера [62, 64, 65] (УДД — 3, УУР — А).

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

☑ **Рекомендация 40.** Пациентам, получающим фондапаринукс натрия, пункцию эпидурального пространства рекомендуется выполнять не ранее чем через 36 ч от последнего введения препарата [66, 67] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 41.** Пациентам, получающим фондапаринукс натрия, удаление эпидурального катетера рекомендуется через 6 ч после введения последней дозы препарата [66, 67] (УДД — 3, УУР — А).

Нейроаксиальная анестезия и применение АВК

☑ **Рекомендация 42.** АВК рекомендуется отменить как можно раньше перед проведением нейроаксиальной анестезии (не менее чем за 5 дней для варфарина) и заменить, в случае необходимости, на другие антикоагулянты (предпочтительно НМГ) [68] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 43.** У пациентов, получающих АВК, катетер рекомендуется удалять при значениях МНО $\leq 1,5$ [68] (УДД — 3, УУР — В).

Нейроаксиальная анестезия и применение НОАК

☑ **Рекомендация 44.** Для пациентов, получающих ривароксабан и апиксабан, прием рекомендуется прекратить за 72 ч до нейроаксиального блока [67, 69, 70] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 45.** Для пациентов с клиренсом креатинина 80 мл/мин и более, получающих дабигатрана этексилат, прием рекомендуется прекратить за 72 ч до нейроаксиальной анестезии [69, 71] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 46.** Для пациентов с клиренсом креатинина от 50 до 79 мл/мин, получающих дабигатрана этексилат, прием рекомендуется прекратить за 96 ч до нейроаксиальной анестезии [69, 71] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 47.** Для пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин, получающих дабигатрана этексилат, прием рекомендуется прекратить за 120 ч до нейроаксиальной анестезии [69, 71] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 48.** Рекомендуется удалить нейроаксиальный катетер не ранее чем через 22–26 ч после последней (предоперационной) дозы ривароксабана, через 26–30 ч — после последней (предоперационной) дозы апиксабана [67, 70] (УДД — 3, УУР — В).

☑ **Рекомендация 49.** После удаления нейроаксиального катетера в послеоперационном периоде следующую дозу ривароксабана, апиксабана или дабигатрана этексилата рекомендуется назначить через 6 ч [67, 70] (УДД — 3, УУР — В).

Нейроаксиальная анестезия и применение антиагрегантных препаратов

☑ **Рекомендация 50.** У пациентов, перенесших нейроаксиальную анестезию, рекомендуется не отменять НПВС перед операцией, т. к. это не увеличивает риск развития эпидуральных гематом. В послеоперационном периоде, после проведения нейроаксиальной анестезии, НПВС рекомендуется назначать немедленно [72] (УДД — 2, УУР — А).

☑ **Рекомендация 51.** У пациентов, получающих НПВС в комбинации с препаратами, влияющими на свертывание крови, такими как другие антиагреганты, пероральные антикоагулянты, НФГ и НМГ, рекомендуется соблюдать осторожность в отношении выполнения нейроаксиальных методов [72] (УДД — 2, УУР — А).

☑ **Рекомендация 52.** Перед выполнением нейроаксиальной анестезии клопидогрел рекомендуют отменить за 5–7 дней, тиклопидин — за 10 дней, прасугрел — за 5–7 дней. После операции данные препараты в стандартных дозах могут быть применены немедленно [15–17, 73] (УДД — 2, УУР — А).

☑ **Рекомендация 53.** У пациентов, которым в послеоперационном периоде немедленно возобновлен прием тиклопидина или клопидогрела, нейроаксиальные катетеры могут быть оставлены в течение 1–2 дней, при условии, что не вводилась нагрузочная доза антиагрегантов [15–17, 73] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 54.** Перед выполнением нейроаксиальной анестезии тикагрелор рекомендуется отменить за 3 дня [15–17, 73] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 55.** Терапию тикагрелором рекомендуется возобновить через 24 ч после операции [15–17, 73] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 56.** Нейроаксиальные катетеры рекомендуется удалить до возобновления терапии тикагрелором [15–17, 73] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 57.** Терапию тикагрелором рекомендуется возобновить немедленно после удаления катетера. Если вводится нагрузочная доза препарата, то после удаления катетера необходим интервал времени в 6 ч [15–17, 73] (УДД — 3, УУР — В).

☑ **Рекомендация 58.** У пациентов, получающих внутривенные антагонисты рецепторов GPIIb/IIIa, не рекомендуется и чаще всего противопоказано вы-

полнение нейроаксиальной анестезии. Введение внутривенных антагонистов рецепторов GPIIb/IIIa должно быть прекращено за 24–48 ч до выполне-

ния регионарной методики или удаления катетера [74] (УДД — 3, УУР — В).

В целях оценки качества медицинской помощи применяются следующие критерии (табл. 9).

Таблица 9. Критерии оценки качества медицинской помощи

Table 9. Criteria for assessing the quality of medical care

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Клопидогрел отменен за 5 дней до операции	3	A
2	Тикагрелор отменен за 5 дней до операции	3	B
3	Прасургел отменен за 7 дней до операции	3	B
4	Пациенты, находящиеся на двойной антиагрегантной терапии после недавнего острого коронарного синдрома или стентирования коронарных артерий и имеющие низкий риск периоперационного кровотечения, велись без прерывания антиагрегантной терапии	3	A
5	У пациентов, находящихся на двойной антиагрегантной терапии после недавнего острого коронарного синдрома или стентирования коронарных артерий и имевших высокий риск периоперационного кровотечения, прием АСК был продолжен, клопидогрел и тикагрелор отменены за 5 дней до операции, прасургел — за 7 дней до операции	3	A
6	У пациентов с низким и умеренным риском тромбозов терапия варфарином была прекращена за 5 дней до операции, мост-терапия гепаринами не проводилась	3	A
7	У пациентов с высоким риском тромбозов терапия варфарином была прекращена за 5 дней до операции, на 3-й и 2-й день до операции назначена мост-терапия НМГ или НФГ	3	A
8	У пациентов с умеренным и высоким риском тромбозов возобновлено введение НФГ или НМГ через 6–48 ч после операции, а введение варфарина — после достижения устойчивого гемостаза	2	A
9	Терапия дабигатрана этексилатом, ривароксабаном, апиксабаном у пациентов с нормальной функцией почек и низким геморрагическим риском была прекращена за 24 ч до операции, мост-терапия гепаринами не проводилась	3	B
10	Терапия дабигатрана этексилатом, ривароксабаном, апиксабаном у пациентов с нормальной функцией почек и высоким геморрагическим риском была прекращена за 48 ч до операции, мост-терапия гепаринами не проводилась	3	B
11	Терапия ривароксабаном, апиксабаном у пациентов с клиренсом креатинина > 30 мл/мин была прекращена за 48 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 24 ч при умеренном геморрагическом риске	2	A
12	У пациентов с клиренсом креатинина <	2	A
13	У пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, с клиренсом креатинина 50–79 мл/мин прием препарата был прекращен за 72 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 36 ч при умеренном геморрагическом риске. У пациентов с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин терапия дабигатрана этексилатом была прекращена за 96 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 48 ч при умеренном геморрагическом риске	3	A

Таблица 9. Продолжение

Table 9. Continued

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
14	Для купирования эффекта гепарина натрия перед экстренной операцией введен протамина сульфат	2	A
15	Для купирования эффекта низкомолекулярного гепарина перед экстренной операцией введен протамина сульфат, при необходимости — в сочетании с в/в инфузией концентрата протромбинового комплекса или свежемороженой плазмы или эптакога альфа (активированного)	3	A
16	Для купирования эффекта варфарина перед экстренной операцией введены свежемороженая плазма (15–20 мл/кг) или концентрат протромбинового комплекса (25 МЕ/кг)	2	A
17	Для купирования эффекта ривароксабана, апиксабана перед экстренной операцией введен концентрат протромбинового комплекса в дозировке 50 МЕ/кг с возможным дополнением транексамовой кислотой в дозе 15 мг/кг (или 1 г) при наличии выраженного кровотечения	2	A
18	Для купирования эффекта дабигатрана этексилата перед экстренной операцией введен идаруцизумаб в дозе 5 мг; при его недоступности введен концентрат протромбинового комплекса в дозировке 50 МЕ/кг с возможным дополнением транексамовой кислотой в дозе 15 мг/кг (или 1 г) при наличии выраженного кровотечения	2	B
19	Для купирования эффекта клопидогрела, тиклопидина, тикагрелора и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa перед экстренной операцией введен тромбоцитный концентрат (1 доза / 7 кг массы больного) или эптаког альфа активированный при наличии выраженного кровотечения	3	B
20	Пункция эпидурального пространства пациенту выполнена не ранее чем через 4–6 ч после остановки в/в введения НФГ и при нормализации АЧТВ; через 4–6 ч после последнего п/к введения НФГ в стандартной профилактической дозе и при нормализации АЧТВ	3	A
21	Внутривенное введение НФГ возобновлено не ранее чем через 1 ч после остановки эпидурального катетера	3	A
22	Эпидуральный катетер удален не ранее чем через 4–6 ч после остановки в/в введения НФГ и при нормализации АЧТВ; через 4–6 ч после последнего п/к введения НФГ и при нормализации АЧТВ	3	A
23	После удаления эпидурального катетера в/в введение НФГ начато не ранее чем через 1 ч; п/к введение НФГ — не ранее чем через 1 ч	3	A
24	Пункция эпидурального пространства выполнена не ранее чем через 12 ч от последнего введения НМГ в профилактической дозе и через 24 ч от последнего введения НМГ в терапевтической дозе	3	A
25	Введение очередной профилактической дозы НМГ выполнено не ранее чем через 12 ч после пункции или катетеризации эпидурального пространства	3	A
26	Эпидуральный катетер удален не ранее чем через 12 ч после введения последней дозы НМГ	3	A
27	Очередная доза НМГ введена не ранее чем через 4 ч после удаления эпидурального катетера	3	A
28	Введение фондапаринукса натрия прекращено не менее чем за 36 ч до пункции эпидурального пространства	3	A

Таблица 9. Окончание

Table 9. Continued

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
29	Варфарин отменен не менее чем за 5 дней до проведения нейроаксиальной анестезии	3	A
30	Прием ривароксабана и апиксабана прекращен за 72 ч до нейроаксиального блока	3	A
31	Прием дабигатрана этексилата прекращен за 72 ч до нейроаксиального блока у пациентов с клиренсом креатинина 80 мл/мин и более; прием дабигатрана этексилата прекращен за 96 ч до нейроаксиального блока у пациентов с клиренсом креатинина от 50 до 79 мл/мин; прием дабигатрана этексилата прекращен за 120 ч до нейроаксиального блока у пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин	3	A
32	Эпидуральный катетер удален за 6 ч и более до первой (послеоперационной) дозы ривароксабана, апиксабана или дабигатрана этексилата	3	B
33	Перед выполнением нейроаксиальной анестезии клопидогрел отменен за 5–7 дней, тиклопидин — за 10 дней, прасугрел — за 5–7 дней и тикагре-лор — за 3 дня	2	A

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении тексте статьи.

ORCID авторов

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

Киров М.Ю. — 0000-0002-4375-3374

Афончиков В.С. — 0000-0003-4851-0619

Буланов А.Ю. — 0000-0001-6999-8145

Григорьев Е.В. — 0000-0001-8370-3083

Григорьев С.В. — 0000-0002-9753-7351

Грицан А.И. — 0000-0002-0500-2887

Замятин М.Н. — 0000-0002-2072-7798

Курапеев И.С. — 0000-0002-2341-4658

Лебединский К.М. — 0000-0002-5752-4812

Ломиворотов В.В. — 0000-0001-8591-6461

Лубнин А.Ю. — 0000-0003-2595-5877

Овечкин А.М. — 0000-0002-3453-8699

Потиевская В.И. — 0000-0002-2459-7273

Ройтман Е.В. — 0000-0002-3015-9317

Синьков С.В. — 0000-0003-4483-4077

Субботин В.В. — 0000-0002-0921-7199

Шадрин Р.В. — 0000-0002-0249-6615

Шулутко Е.М. — 0000-0001-7312-6796

Литература/References

- [1] *Ревшвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н.* и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. Вестник аритмологии. 2018; (92): 59–72. [Revishvili A. Sh., Shlyakhto E. V., Zamyatin M. V., et al. Peculiar features of urgent and emergency medical care of patients taking direct oral anticoagulants: consensus statement of multidisciplinary expert group. Journal of Arrhythmology. 2018; (92): 59–72. (In Russ)]
- [2] *Lip G.Y., Nieuwlaar R., Pisters R., et al.* Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010; 137(2): 263–72. DOI: 10.1378/chest.09-1584
- [3] *Wijns W., Kolh Ph, Danchin N.* et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2010; 38 (Suppl.): 1–52.
- [4] *Douketis J.D.* Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: A practical guide for clinicians. Thromb Res. 2002; 108: 3–13. DOI: 10.1016/s0049-3848(02)00387-0
- [5] *Lecompte T., Hardy J.* Antiplatelet agents and perioperative bleeding. Canadian Journal of Anaesthesia. 2006; 53: S103–S112. DOI: 10.1007/BF03022257

- [6] Keeling D., Tait R.C., Watson H. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet Therapy. British Committee for Standards in Haematology. British Journal of Haematology, 2016; 175: 602–13. DOI: 10.1111/bjh.14344
- [7] ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal, 2018; 39: 213–60.
- [8] Burger W., Chemnitz J.M., Kneissl G.D., Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention — cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation — review and meta-analysis. J Intern Med. 2005; 257(5): 399–414. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2005.01477.x
- [9] Devereaux P.J., Mrkobrada M., Sessler D.I., et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med. 2014; 370(16): 1494–503. DOI: 10.1056/NEJMoa1401105
- [10] Biondi-Zoccai G.G., Lotrionte M., Agostoni P., et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. Eur Heart J. 2006; 27(22): 2667–74. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl334
- [11] Myles P.S., Smith J.A., Forbes A., et al. Stopping vs. Continuing Aspirin before Coronary Artery Surgery. N Engl J Med. 2016; 374(8): 728–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1507688
- [12] Singla S., Sachdeva R., Uretsky B.F. The risk of adverse cardiac and bleeding events following noncardiac surgery relative to antiplatelet therapy in patients with prior percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2012; 60(20): 2005–16. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.062
- [13] Mehran R., Baber U., Steg P.G., et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. Lancet. 2013; 382(9906): 1714–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1
- [14] Rossini R., Musumeci G., Capodanno D., et al. Perioperative management of oral antiplatelet therapy and clinical outcomes in coronary stent patients undergoing surgery: results of a multicentre registry. Thrombosis and Haemostasis. 2015; 113: 272–82.
- [15] Hansson E.C., Jideus L., Aberg B., et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. Eur Heart J. 2016; 37: 189–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv381
- [16] Tomšič A., Schotborgh M.A., Manshanden J.S., et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. Eur J Cardiothorac Surg. 2016; 50(5): 849–56. DOI: 10.1093/ejcts/ezw149
- [17] Gherli R., Mariscalco G., Dalen M., et al. Safety of preoperative use of ticagrelor with or without aspirin compared with aspirin alone in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass grafting. JAMA Cardiol. 2016; 1: 921–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.3028
- [18] Corredor C., Wasowicz M., Karkouti K., Sharma V. The role of point-of-care platelet function testing in predicting postoperative bleeding following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Anaesthesia. 2015; 70(6): 715–31. DOI: 10.1111/anae.13083
- [19] Колесникова И.М., Ройтман Е.В. Новый метод определения гемостатической способности тромбоцитов на основе тромбозэластографии. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016; 67(53): 203–4. [Kolesnikova I.M., Roitman E.V. New thromboelastography-based assay of platelet hemostatic capacity. Tromboz, Gemostaz i Reologia. 2016; 67(53): 203–4. (In Russ)]
- [20] Kasivisvanathan R., Abbasi-Chadi N., Kumar S., et al. Risk of bleeding and adverse outcomes predicted by thromboelastography platelet mapping in patients taking clopidogrel within 7 days of non-cardiac surgery. Br J Surg. 2014; 101(11): 1383–90. DOI: 10.1002/bjs.9592
- [21] Chan A.W., Moliterno D.J., Berger P.B., et al. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). J Am Coll Cardiol. 2003; 42(7): 1188–95. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00944-6
- [22] Sousa-Uva M., Storey R., Huber K., et al. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Eur Heart J. 2014; 35(23): 1510–4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu158
- [23] Dunn A.S., Spyropoulos A.C., Turpie A.G. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). J Thromb Haemost. 2007; 5(11): 2211–8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02729.x
- [24] Dentali F., Pignatelli P., Malato A., et al. Incidence of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation or mechanical heart valves with a subtherapeutic international normalized ratio: a prospective multicenter cohort study. Am J Hematol. 2012; 87(4): 384–7. DOI: 10.1002/ajh.23119
- [25] Siegal D., Yudin J., Kaatz S., et al. Peri-procedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. Circulation. 2012; 126(13): 1630–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105221
- [26] Eischer L., Gartner V., Schulman S., et al. 6 versus 30 months anticoagulation for recurrent venous thrombosis in patients with high factor VIII. Ann Hematol. 2009; 88(5): 485–90.
- [27] Ortel T.L., Neumann I., Ageno W., et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv. 2020; 4(19): 4693–738. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001830
- [28] Schulman S., Hwang H.G., Eikelboom J.W., et al. Loading dose vs. maintenance dose of warfarin for reinitiation after invasive procedures: a randomized trial. J Thromb Haemost. 2014; 12(8): 1254–9. DOI: 10.1111/jth.12613
- [29] Dunn A.S., Turpie A.G. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. Archives of Internal Medicine. 2003; 163: 901–8. DOI: 10.1001/archinte.163.8.901
- [30] Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Spencer F.A., et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy

- and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2 Suppl): e326S-e350S. DOI: 10.1378/chest.11-2298
- [31] Spyropoulos A.C., Douketis J.D. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012; 120: 2954–62. DOI: 10.1182/blood-2012-06-415943
- [32] Sherwood M.W., Douketis J.D., Patel M.R., et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014 May 6; 129(18): 1850–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005754
- [33] Schulman S., Carrier M., Lee A.Y., Shivakumar S., et al. Perioperative Management of Dabigatran: A Prospective Cohort Study. *Circulation*. 2015; 132: 167–73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015688
- [34] Garcia D., Alexander J.H., Wallentin L., et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood*. 2014; 124: 3692–8. DOI: 10.1182/blood-2014-08-595496
- [35] Vonk A.B., Veerhoek D., van den Brom C.E., et al. Individualized heparin and protamine management improves rotational thromboelastometric parameters and postoperative hemostasis in valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014; 28: 235–41. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.09.007
- [36] Guo Y., Tang J., Du L., et al. Protamine dosage based on two titrations reduces blood loss after valve replacement surgery: a prospective, double-blinded, randomized study. *Can J Cardiol*. 2012; 28: 547–52. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.03.012
- [37] Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N., et al. Editor's Choice — European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021; 61(1): 9–82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023
- [38] Makris M., Van Veen J.J., Tait C.R., et al. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol*. 2013; 160(1): 35–46. DOI: 10.1111/bjh.12107
- [39] Refaai M.A., Goldstein J.N., Milling T.J.Jr, et al. Randomized phase IIIb study of rapid vitamin K antagonist reversal in patients requiring an urgent surgical procedure: Four-factor prothrombin complex concentrate is superior to plasma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2013; 122: 3588. DOI: 10.1182/blood.V122.21.3588.3588
- [40] Goldstein J.N., Refaai M.A., Milling T.J.Jr, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015; 385: 2077–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61685-8
- [41] Holbrook A., Schulman S., Witt D.M., et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e152Se84S.
- [42] Fazavana J., Bianchini E.P., Saller F., et al. A chemically-modified inactive antithrombin as a potent antagonist of fondaparinux and heparin anticoagulant activity. *J Thromb Haemost*. 2013; 11: 1128–36. DOI: 10.1111/jth.12249
- [43] Eikelboom J.W., Kozek-Langenecker S., Exadaktylos A., et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Br J Anaesth*. 2018; 120(4): 645–56. DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.082
- [44] Eerenberg E.S., Kamphuisen P.W., Sijpkens M.K., et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011; 124: 1573–79. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017
- [45] Glund S., Stangier J., Schmohl M., et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015; 386: 680–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60732-2
- [46] Practice guidelines for perioperative blood management. An updated report by the American Society of Anesthesiologists. Task force on perioperative blood management. *Anesthesiology*. 2015; 122: 241–75. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000463
- [47] Chang D.N., Dager W.E., Chin A.I. Removal of dabigatran by hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61(3): 487–9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.08.047
- [48] Chai-Adisaksotha C., Hillis C., Lim W., et al. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(10): 1790–8. DOI: 10.1111/jth.13117.
- [49] Thiele T., Sümnick A., Hron G., et al. Platelet transfusion for reversal of dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent surgery: a pilot study. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(5): 968–71. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04699.x
- [50] Price M.J., Walder J.S., Baker B.A., et al. Recovery of platelet function after discontinuation of prasugrel or clopidogrel maintenance dosing in aspirin-treated patients with stable coronary disease: the recovery trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 2338–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.042
- [51] Vilahur G., Choi B.G., Zafar M.U., et al. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(1): 82–90. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02245.x
- [52] Li C., Hirsh J., Xie C., et al. Reversal of the anti-platelet effects of aspirin and clopidogrel. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(4): 521–8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04641.x
- [53] Horlocker T.T., Vandermeulen E., Kopp S.L., et al. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2018; 43(3): 263–309. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000763
- [54] Gogarten W., Vandermeulen E., Aken H.V., et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 27: 999–1015. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32833f6f6f
- [55] Llau J.V., De Andres J., Gomar C. et al. Anticlotting drugs and regional anaesthetic and analgesia techniques: comparative update of the safety recommendations.

- European Journal of Anaesthesiology. 2007; 24: 387–98. DOI: 10.1017/S0265021506001918
- [56] *Cooke E.D., Lloyd M.J., Bowcock S.A., Pilcher M.F.* Letter: monitoring during low-dose heparin prophylaxis. *N Engl J Med.* 1976; 294: 1066–7.
- [57] *Davis J.J., Bankhead B.R., Eckman E.J., et al.* Three-times-daily subcutaneous unfractionated heparin and neuraxial anesthesia: a retrospective review of 928 cases. *Reg Anesth Pain Med.* 2012; 37: 623–6. DOI: 10.1097/AAP.0b013e31826a8d10
- [58] *Pace M., Koury K., Gulur P.* Epidurals in Patients Receiving Thromboprophylaxis With Unfractionated Heparin Three Times a Day: The Value of Activated Partial Thromboplastin Time Testing. *Anesth Analg.* 2014; 119(5): 1215–8. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000437
- [59] *Dickman C.A., Shedd S.A., Spetzler R.F., et al.* Spinal epidural hematoma associated with epidural anesthesia: complications of systemic heparinization in patients receiving peripheral vascular thrombolytic therapy. *Anesthesiology.* 1990; 72: 947–50. DOI: 10.1097/00000542-199005000-00028
- [60] *Gallus A.S., Hirsh J., Tuttle R.J., et al.* Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1973; 288: 545–51. DOI: 10.1056/NEJM197303152881103
- [61] *Sanderink G.-J.C.M., Guimart C.G., Ozoux M.-L., et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res.* 2002; 105: 225–31. DOI: 10.1016/s0049-3848(02)00031-2
- [62] *Horlocker T.T., Wedel D.J.* Neuraxial block and low-molecular-weight heparin: balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med.* 1998; 23: 164–77. DOI: 10.1016/s1098-7339(98)90143-2
- [63] *Weitz J.I.* Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med.* 1997; 337: 688–98.
- [64] *Bergqvist D., Lindblad B., Matzsch T.* Risk of combining low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural or spinal anesthesia. *Semin Thromb Hemost.* 1993; 19(Suppl 1): 147–51.
- [65] *Douketis J.D., Kinnon K., Crowther M.A.* Anticoagulant effect at the time of epidural catheter removal in patients receiving twice-daily or once-daily low-molecular-weight heparin and continuous epidural analgesia after orthopedic surgery. *Thromb Haemost.* 2002; 88: 37–40.
- [66] *Singelyn F.J., Verheyen C.C., Piovella F, et al.* EXPERT Study Investigators. The safety and efficacy of extended thromboprophylaxis with fondaparinux after major orthopedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter: the expert study. *Anesth Analg.* 2007; 105: 1540–7. DOI: 10.1213/01.ane.0000287677.95626.60
- [67] *Xu Q.* Xarelto (Rivaroxaban). Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting; 19 March 2009. FDA Cardiovascular and Renal Drugs 2009.
- [68] *Liu S.S., Buvanendran A., Viscusi E.R., et al.* Uncomplicated removal of epidural catheters in 4365 patients with international normalized ratio greater than 1.4 during initiation of warfarin therapy. *Reg Anesth Pain Med.* 2011; 36: 231–5. DOI: 10.1097/AAP.0b013e31820d4376
- [69] *Benzon H.T., Avram M.J., Green D., Bonow R.O.* New oral anticoagulants and regional anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2013; 111(Suppl 1): i96–i113. DOI: 10.1093/bja/aet401
- [70] *Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A., et al.* Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med.* 2009; 361: 594–604. DOI: 10.1056/NEJMoa0810773
- [71] *Stangier J.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinetics.* 2008; 47: 285–95. DOI: 10.2165/00003088-200847050-00001
- [72] *Leese P.T., Hubbard R.C., Karim A., et al.* Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol.* 2000; 40: 124–32. DOI: 10.1177/00912700022008766
- [73] *Angiolillo D.J., Firstenberg M.S., Price M.J., et al.* Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; 307: 265–74. DOI: 10.1001/jama.2011.2002
- [74] *Gogarten W.* The influence of new antithrombotic drugs on regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006; 19: 545–50. DOI: 10.1097/01.aco.0000245282.45529.b0