

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Периоперационное ведение пациентов, получающих антитромботическую терапию, в схемах и алгоритмах

Джиоева О.Н.^{1,2}, Рогожкина Е.А.¹, Драпкина О.М.^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

В настоящее время антитромботическая терапия является основой патогенетического лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов, а также при наличии механических клапанов сердца, нарушений ритма сердца, венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. В то же время, постоянный прием антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии является своеобразным «камнем преткновения» при проведении инвазивных процедур и операций, поскольку увеличивает риск кровотечения. В связи с этим возникает принципиально важный и сложный вопрос: как минимизировать риск перипроцедуральных кровотечений, не подвергая пациента повышенному риску ишемических и тромбоэмболических осложнений? Периоперационное ведение пациентов, длительно принимающих антитромботическую терапию, является комплексной проблемой, зависящей от множества факторов – риска хирургического вмешательства, анестезиологического пособия, сердечно-сосудистых рисков, срочности операции. Каждая клиническая ситуация должна оцениваться индивидуально, коллегиально, с участием хирургов, анестезиологов, терапевтов. Формирование чек-листа для каждого планового хирургического больного позволит рассчитать индивидуальный риск развития кровотечения и тромбоэмболических осложнений и обеспечить оптимальную профилактическую стратегию периоперационного ведения пациента. Представленные в статье алгоритмы и схемы по периоперационному ведению пациентов при внесердечных вмешательствах направлены на стандартизацию ведения больных перед внесердечными хирургическими вмешательствами, что позволит снизить геморрагические риски при наличии необходимой антитромботической терапии.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, антиагрегантная терапия, прерывание антитромботической терапии, мост-терапия, внесердечные хирургические вмешательства.

Для цитирования: Джиоева О.Н., Рогожкина Е.А., Драпкина О.М. Периоперационное ведение пациентов, получающих антитромботическую терапию, в схемах и алгоритмах. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):717-726. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-12.

Perioperative Management of Patients Receiving Antithrombotic Therapy in Schemes and Algorithms

Dzhioeva O.N.^{1,2}, Rogozhkina E.A.¹, Drapkina O.M.^{1,2}

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Currently, antithrombotic therapy is the basis of the pathogenetic treatment of many cardiovascular diseases, such as coronary heart disease, stroke, peripheral vascular disease, as well as mechanical heart valves, heart rhythm disturbances, venous thromboembolism. At the same time, chronic use of antiplatelet and/or anticoagulant drugs is a complicating factor in invasive and surgical procedures, as it increases the risk of bleeding. In this regard, a fundamentally important and complex question arises: how to minimize the risk of periprocedural bleeding without exposing the patient to an increased risk of ischemic and thromboembolic complications? Perioperative management of patients who take antithrombotic drugs for a long time is a complex problem that depends on many factors - the risk of surgery, anesthesia, cardiovascular risks, and the urgency of surgery. Each clinical situation should be assessed individually, collegially, with the participation of surgeons, anesthesiologists, and therapists. The introduction of a checklist into clinical practice for each planned surgical patient will allow us to calculate the individual risk of bleeding and thromboembolic complications, and provide an optimal preventive strategy for perioperative management of the patient. The algorithms and schemes presented in the article for the perioperative management of patients with non-cardiac interventions are aimed at standardizing the management of patients before non-cardiac surgical interventions, which will reduce hemorrhagic risks in the presence of the necessary antithrombotic therapy.

Keywords: anticoagulant therapy, antiplatelet therapy, interruption of antithrombotic therapy, bridge therapy, non-cardiac surgery.

For citation: Dzhioeva O.N., Rogozhkina E.A., Drapkina O.M. Perioperative Management of Patients Receiving Antithrombotic Therapy in Schemes and Algorithms. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):717-726. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-12.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): lizarogozhkina@gmail.com

Received/Поступила: 21.09.2022

Accepted/Принята в печать: 07.11.2022

Введение

В настоящее время анти тромботическая терапия широко применяется в лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца (ИБС), острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), заболеваний периферических сосудов, при фибрилляции предсердий (ФП), венозных тромбоэмболиях (ВТЭ). В связи с этим врачи всех специальностей (в том числе анестезиологи-реаниматологи и хирурги) сталкиваются с пациентами, которые длительно принимают антиагрегантную терапию, препятствующую агрегации тромбоцитов, и/или антикоагулянты, замедляющие тромбообразование.

Помимо этого, с каждым годом растет продолжительность жизни, и увеличивается количество пожилых пациентов в популяции, которым может потребоваться проведение инвазивных хирургических вмешательств [1]. Пожилые люди в большинстве своем – это коморбидные пациенты, принимающие несколько классов лекарственных средств, в том числе антикоагулянтную терапию, например, при наличии у них нарушений ритма сердца, или комбинированную антиагрегантную терапию после проведенных эндоваскулярных вмешательств [2]. Иногда в клинической практике могут встречаться ситуации, когда пациенты принимают анти тромботическую терапию при отсутствии показаний или вне соответствия с инструкцией по применению, и нередко именно плановая хирургическая операция позволяет выявить эти дефекты. Поэтому, несмотря на рутинную практику, периоперационное ведение пациентов, получающих анти тромботическую терапию при внесердечных хирургических вмеша-

тельствах, остается актуальной проблемой, которая требует индивидуального подхода, оценки рисков кровотечения и тромбообразования, единообразной тактики отмены и возобновления антиагрегантов и/или антикоагулянтов при инвазивных процедурах [3].

Данные, приведенные в статье, представляют обзор опубликованных исследований, современных клинических рекомендаций европейского кардиологического общества (ESC) и американской коллегии кардиологов (ACC), американского общества анестезиологов (ASA), общества регионарной анестезии (ASRA), общества сердечно-сосудистых анестезиологов (SCA), европейского общества анестезиологии и интенсивной терапии (ESAIC) и европейской ассоциации кардиоторакальной анестезиологии и интенсивной терапии (EACTAIC).

Клиническая оценка кумулятивного риска пациента перед внесердечным хирургическим вмешательством

Сердечно-сосудистые осложнения и смертность при внесердечных хирургических вмешательствах определяются двумя основными факторами: риском, связанным с соматическим статусом пациента, и объемом операции или процедуры, включая обстоятельства, при которых она проводится (опыт учреждения, плановая или неотложная процедура) [4]. Риски могут быть уменьшены за счет оптимизации предоперационной подготовки (преабилитация, модификация медикаментозной терапии и правильным выбором типа и времени хирургического вмешательства (рис. 1).

Кумулятивный риск периоперационных осложнений складывается из компонентов, связанных с анамнезом

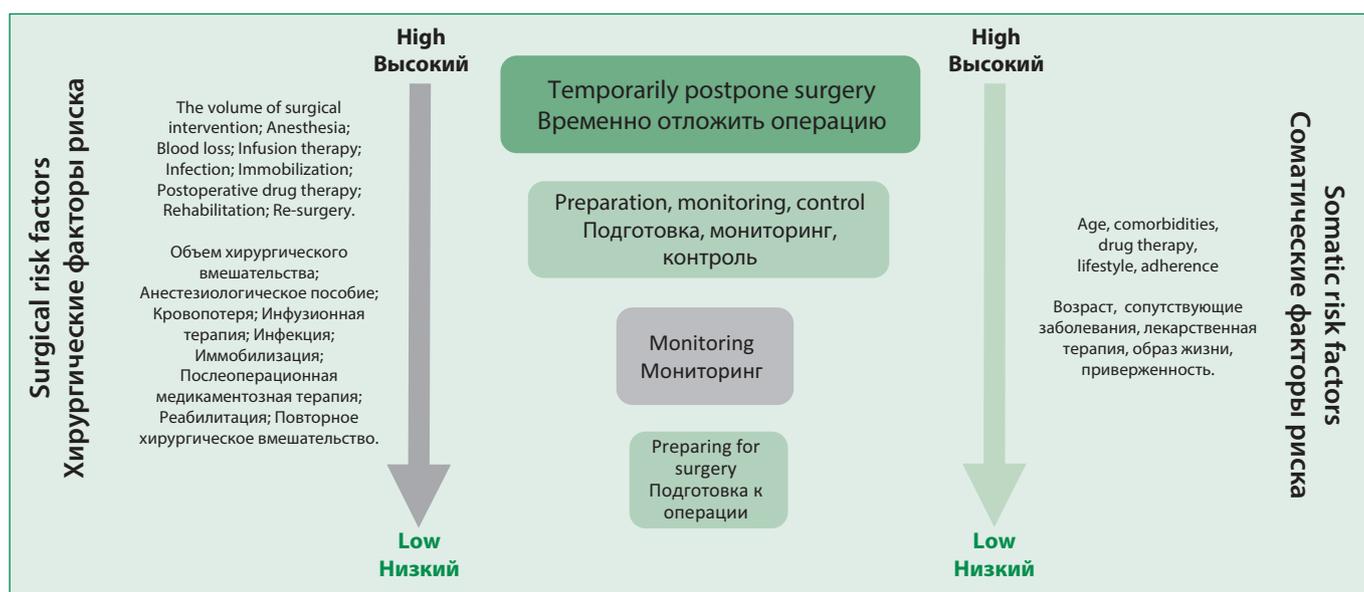


Figure 1. Key points of recommendations for risk assessment and patient management before non-cardiac surgery
Рисунок 1. Ключевые положения рекомендаций по оценке риска и тактике ведения пациента перед внесердечными хирургическими вмешательствами.

и факторами риска соматических заболеваний самого пациента, и хирургических факторов риска, обусловленных продолжительностью, технической сложностью, анестезиологическим пособием, вероятностью осложнений хирургического вмешательства. Основная цель данного алгоритма – выбор оптимальной тактики операции/анестезии, а также лечебного учреждения, который сможет обеспечить совокупность минимизации перипроцедуральных рисков и благоприятного отдаленного прогноза для пациента.

За последние два года, как современный мир столкнулся с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19), мы были заложниками обстоятельств, когда плановые хирургические процедуры были отменены или отложены из-за активной стадии вирусной инфекции. Ряд выполненных исследований показал повышенную смертность хирургических пациентов, инфицированных COVID-19, в течение 6 нед после операции [5]. В декабре 2022 г. опубликовано когортное исследование J.M. Vruant и соавт., в котором показано, что чем больше пройдет времени от диагностированного COVID-19 до оперативного вмешательства, тем меньше будет частота неблагоприятных исходов вследствие сердечно-сосудистых событий [6]. В когорте, состоящей из 3997 человек, в течение 30 дней после операции были выявлены следующие осложнения: у 61 пациента (1,5%) развился тромбоз глубоких вен, у 16 человек (0,4%) были выявлены критерии ТЭЛА, у 116 человек (2,9%) возникло повреждение миокарда и у 363 человек (9,1%) была выявлена острая почечная недостаточность. Кроме того, 79 пациентов (2,0%) умерли в течение указанного периода наблюдения. Общая частота достижения первичной конечной точки (развитие сердечно-сосудистых осложнений и смерть) составила 12,1% (n=485). Полученные данные свидетельствуют о том, что по возможности, необходимо откладывать выполнение плановых инвазивных процедур и операций после перенесенного COVID-19,

как минимум, на 3-4 мес по причине высокого риска сердечно-сосудистых катастроф [6].

В целом, плановое хирургическое вмешательство может быть отсрочено, если риск осложнений превосходит ожидаемую пользу от процедуры, и в этом случае пациенту может быть проведена предоперационная подготовка (преабилитация), которая включает комплекс мероприятий медикаментозного и немедикаментозного воздействия, направленных на снижение риска периоперационных осложнений.

Анестезиологическое пособие у пациентов, получающих анти тромботическую терапию

Необходимость коррекции анти тромботической терапии напрямую зависит от типа анестезиологического пособия. При выполнении блокады глубоких нервов геморрагический риск повышен, а остановка кровотечения может вызывать технические трудности, требовать операции. При анестезии поверхностных нервов вероятность кровотечения низкая (табл. 1).

При использовании регионарной анестезии нейроаксиального типа (спинномозговая, эпидуральная, каудальная) увеличиваются риски кровотечений, развития эпидуральных гематом, ассоциированных с возникновением параплегий [7,8]. В связи с чем нейроаксиальная анестезия, как правило, требует прерывания анти тромботической терапии для нормализации свертывающей системы к началу инвазивных вмешательств [9]. У пациентов на терапии варфарином использование катетеров для нейроаксиальной анестезии допускается при международном нормализованном отношении (МНО) <1,5. Проведение поверхностной анестезии возможно и с уровнем МНО >1,5. В случае терапии пероральные антикоагулянты прямого действия (ПОАК), пропуск дозы должен составлять не менее пяти интервалов полувыведения, что индивидуально для каждого препарата из этого класса. У пациентов,

Table 1. Examples of deep and superficial nerve blocks as factors of increased hemorrhagic risk
Таблица 1. Примеры глубокой и поверхностной блокады нервов как факторов повышенного геморрагического риска

Блокада глубоких нервов	Блокада поверхностных нервов
Возможны кровотечения, для лечения которых нужна операция	Вероятность кровотечений низкая, остановка кровотечения не вызывает технических трудностей
<ul style="list-style-type: none"> • Блокада глубокого шейного сплетения • Блокада звездчатых ганглиев • Блокада надключичной области • Блокада поясничного сплетения • Блокада проксимального седалищного нерва Спинальная анестезия • Эпидуральная анестезия 	<ul style="list-style-type: none"> • Блокада межлопаточной области • Блокада поверхностного шейного сплетения • Блокада плечевого сплетения • Блокада подкожного нерва • Блокада бедренного нерва • Блокада подкожного нерва • Блокада дистального седалищно-подколенного нерва

получающих антиагреганты, для снижения риска геморрагических осложнений рекомендуется отмена клопидогрела и прасугрела до 7-10 дней, за 5-7 дней отмена тикагрелора [10].

Периоперационная антитромботическая терапия при плановом внесердечном хирургическом вмешательстве

Сроки периоперационной отмены и возобновления приема антитромботических препаратов основаны на оценке риска развития ишемических событий и тромбозов в случае отмены и оценке риска кровотечения, связанного с операцией, анестезиологическим пособием, сопутствующей терапией. Решение этих вопросов влияет на тактику: будет ли прервана антитромботическая терапия во время операции или инвазивной процедуры, на какое время эта терапия будет прервана, и, если да, нужна ли будет промежуточная антикоагуляция (мост-терапия).

Оценка риска кровотечения

Все манипуляции и процедуры по рискам периоперационных кровотечений делятся на операции высокого, среднего и низкого риска [11].

К процедурам низкого риска относятся малоинвазивные дерматологические, офтальмологические, стоматологические и аритмологические (имплантация электрокардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора) вмешательства. При их выполнении отмена антитромботической терапии не требуется. Операции открытым доступом, вмешательства на органах брюшной полости, грудной клетки, длительностью более 45 мин ассоциированы с высоким риском кровотечения, в связи с чем рекомендована коррекция принимаемой терапии. Процедуры среднего риска являются некой «серой» зоной, поскольку любое лапароскопическое вмешательство при развитии технических сложностей, осложнений может потребовать лапаротомии, поэтому потенциальные риски должны обсуждаться мультидисциплинарной командой на этапе планирования операции.

Антиагрегантная терапия при внесердечных хирургических вмешательствах

Ацетилсалициловая кислота является самым часто встречающимся в клинической практике вариантом антиагрегантной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Механизм действия препарата основан на блокаде агрегации тромбоцитов за счет быстрого и необратимого ингибирования фермента циклооксигеназы-1 и нарушения превращения арахидоновой кислоты в тромбоксан А₂, который выполняет ключевую роль в финальной стадии агрегации [12,13]. Пациентам с недавней имплантацией стента

в коронарные или периферические артерии показан прием двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), включающей аспирин и ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов. ДАТТ позволяет имплантированному стенту дольше функционировать и предотвращает тромбозомические осложнения, но эта терапия значительно повышает риск периоперационного кровотечения [2].

Если у пациента развился острый коронарный синдром, и стент в коронарные артерии был имплантирован в экстренном порядке, ДАТТ назначается на более длительные сроки – минимум на 3 месяца. При плановом чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) минимальные сроки приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) в сочетании с ингибиторами P2Y₁₂ – 1 мес. Далее пациент переходит на монотерапию АСК, на фоне приема которой проводится внесердечное хирургическое вмешательство (рис. 2) [4].

При наличии показаний к длительной антикоагулянтной терапии (например, при наличии ФП) после проведения интервенционных вмешательств на коронарных артериях показан прием тройной антитромботической терапии, который должен быть сведен к минимуму в зависимости от рисков кровотечения и ишемических событий [14]. Тройная антитромботическая терапия показана, если пациенту необходимо лечение антикоагулянтами, и должна продолжаться не менее 7 дней, если было выполнено ЧКВ в случае инфаркта миокарда (ИМ) без подъема ST, и не более 1 мес в случае ИМ с подъемом ST (рис. 3). Если у пациентов имеется высокий риск кровотечения, возможно использовать двойную терапию вместо тройной, отменив АСК [15]. Если риски кровотечений доминируют – АСК отменяется в любые доступные временные интервалы (см. рис. 2).

При использовании сильнодействующих ингибиторов P2Y₁₂ (тикагрелор, прасугрел) наибольшие преимущества наблюдаются сразу после ЧКВ, когда риск повторных тромботических событий наиболее высок. Однако в фазе пролонгированной терапии сохраняется более высокий риск кровотечения. Снижение риска кровотечения нередко достигается за счет дэскалации терапии за счет ингибитора P2Y₁₂. Дэскалация – это процесс перехода от мощного ингибитора P2Y₁₂ к менее мощному препарату (то есть переход с терапии тикагрелором или прасугрелом на клопидогрел) [16].

Мета-анализ данных наблюдений показал, что отмена приема клопидогрела за 5 дней до плановых оперативных вмешательств снижает риск повторной операции по поводу большого кровотечения на 50%, не увеличивая риск серьезных нежелательных явлений или смерти [17].

У пациентов, принимающих АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ан-

тиагрегант возможно отменить до проведения вне-сердечного хирургического вмешательства. После операции у пациентов с низким и умеренным риском сердечно-сосудистых заболеваний и/или у пациентов с высоким риском кровотечения следует рассмотреть возможность окончательного прекращения приема АСК на основании исследований и рекомендаций по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ESC, 2021 г.) [18]. Использование АСК для первичной профилактики – спорный вопрос терапии, учитывая риски, связанные с желудочно-кишечными и внутримозговыми кровотечениями. Perioperative Ischemic Evaluation-2 (POISE-2) является крупнейшим рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием периоперационного приема АСК в низкой дозе у пациентов, перенесших внесердечное хирургическое вмешательство [19]. В исследование было включено 10 010 пациентов, которым выполнялись абдоминальные, гинекологические, урологические, ортопедические вмешательства, с уже установленным сердечно-сосудистым заболеванием или с повышенным его риском, получающих АСК или плацебо. Первичная конечная точка (совокупность частоты смертельных исходов и случаев развития нефатального инфаркта миокарда) встречалась с одинаковой частотой в обеих группах [7,0% в группе АСК против 7,1% в группе плацебо – отношение рисков (ОР) 0,99; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,86-1,15; $p=0,92$]. При ретроспективном анализе 470 пациентов (<5%), которые перенесли ранее ЧКВ, использование АСК было связано со значительным снижением смертности или ИМ (ОР 0,50; 95% ДИ 0,26-0,95; $p=0,036$) и частоты развития нефатального ИМ (ОР 0,44; 95% ДИ 0,22-0,87; $p=0,021$), в то время как риск больших или опасных для жизни кровотечений в этих условиях значительно не увеличивался [19].

Хотя анализ имеет несколько ограничений, он подтверждает мнение о том, что антиишемическая польза от периоперационного применения аспирина превосходит риск кровотечения у пациентов с предшествующим ЧКВ. Таким образом, в группе больных с ранее проведенным ЧКВ при отсутствии очень высокого риска кровотечения в периоперационном периоде следует продолжать прием низких доз АСК. Если риск кровотечения превышает потенциальную пользу для сердечно-сосудистой системы, прием АСК следует прекратить как минимум на 7 дней. В случае приема тройной анти тромботической терапии при высоких геморрагических рисках спустя 1 мес приема перорального антикоагулянта+АСК+клопидогрел отменяется прием АСК без последующего возобновления ее приема.

Для пациентов, получающих ДАТТ, периоперационная отмена и возобновление терапии является более сложным вопросом, поскольку в каждом конкретном

случае важно оценить имеющиеся риски интра- и послеоперационного кровотечения и тромбоза стента [20,21]. При плановых внесердечных операциях у пациентов, принимающих ДАТТ после проведенного ЧКВ, рекомендовано отсрочить вмешательство до завершения полного курса анти тромботических препаратов [22,23]. Тем не менее, несколько недавних исследований показали, что сокращение продолжительности ДАТТ до 1-3 мес после имплантации современных стентов не увеличивает частоту серьезных нежелательных явлений и тромбоза стента у пациентов с низким и умеренным риском [24]. Основываясь на этих новых данных, рекомендуется отложить вмешательства до тех пор, пока не будет проведено как минимум одного месяца двойной анти тромботической терапии.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска, например, после перенесенного острого коронарного синдрома, следует рассмотреть возможность непрерывной ДАТТ длительностью не менее 3 мес перед проведением некардиологического вмешательства [25] (см. рис. 3).

После прекращения приема ингибитора P2Y12 операцию следует проводить на терапии АСК в низких дозах. В случае невозможности прерывания ДАТТ перед требующимся некардиологическим вмешательством (у пациентов с очень высоким риском тромбоза имплантируемого стента, повторные ИМ в анамнезе, недавним ЧКВ в анамнезе), могут применяться инфузии эптифибатида/тирофибана или кангрелора в промежутке после отмены ингибиторов P2Y12 и перед началом операции [26]. Подробный алгоритм периоперационной отмены двойной антиагрегантной терапии представлен на рис. 4 [27].

Периоперационная антикоагулянтная терапия при внесердечных хирургических вмешательствах

Периоперационное лечение пероральными антикоагулянтами зависит от факторов, связанных с операцией (срочность, риск кровотечения, риск операции) и пациентом (возраст, индивидуальный риск тромбообразования, ранее перенесенные геморрагические осложнения, почечная функция, сопутствующее лечение и заболевания и т. д.), а также от конкретного препарата (антагонист витамина К или ПОАК).

Антагонисты витамина К

Антагонисты витамина К (АВК: варфарин, фенпрокумон, аценокумарол) используются в медицинских целях с 1950-х гг. В течение долгого времени АВК были единственными пероральными антикоагулянтными препаратами. Сейчас АВК в значительной степени вытеснены ПОАК, однако у пациентов с механическими

Perioperative antithrombotic therapy
Периоперационная анти тромботическая терапия

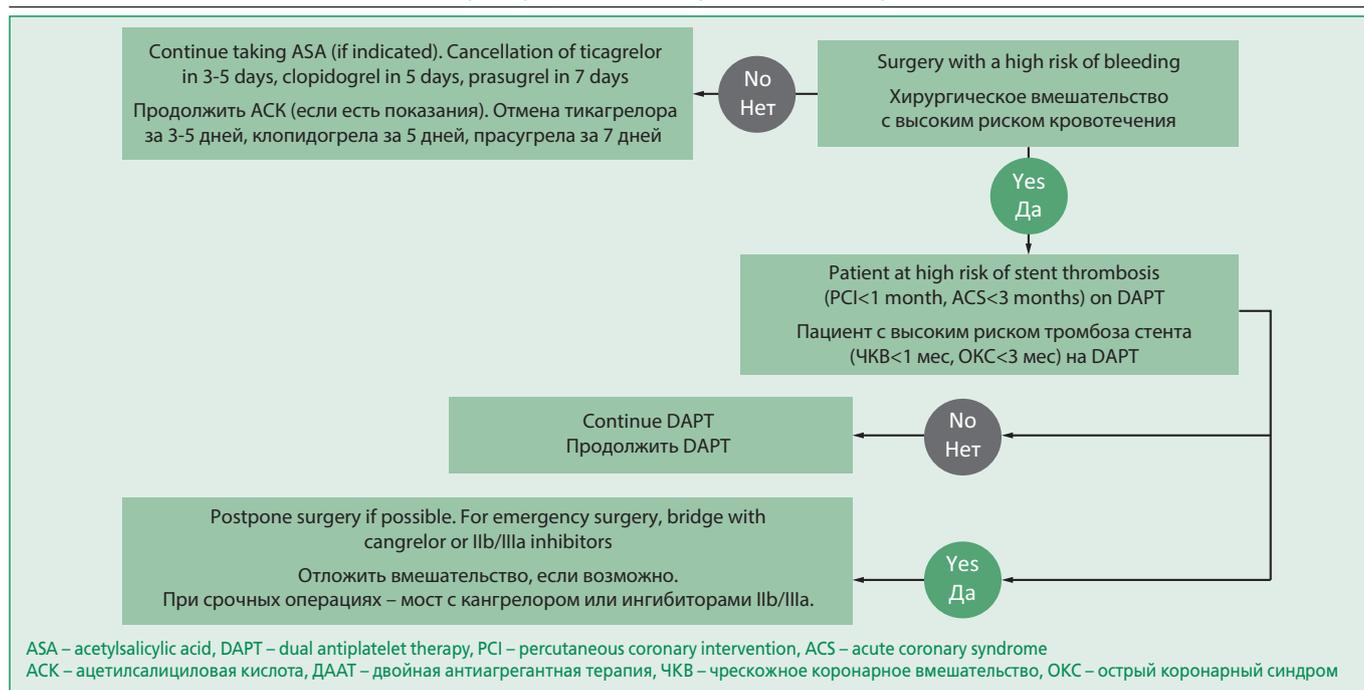


Figure 4. Perioperative withdrawal of dual antiplatelet therapy [27]

Рисунок 4. Периоперационная отмена двойной антиагрегантной терапии [27]

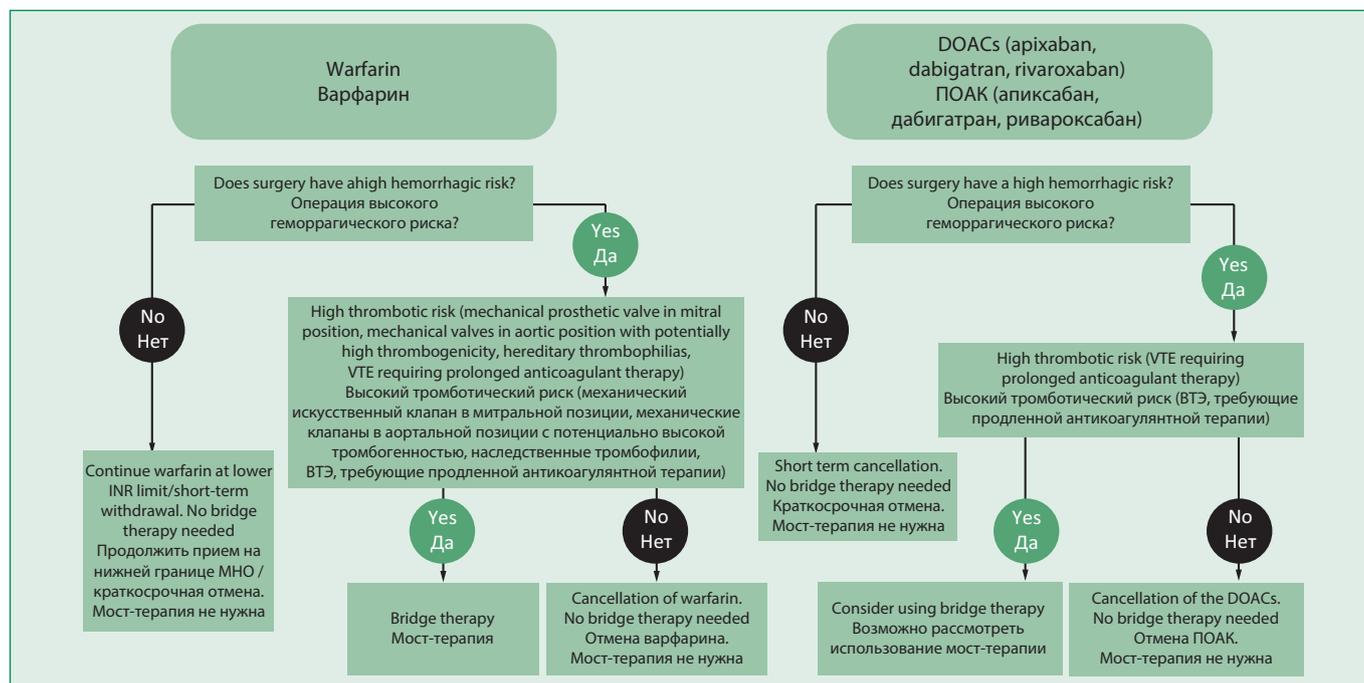


Figure 5. Perioperative discontinuation of anticoagulant therapy depending on the risk of bleeding and thromboembolic complications

Рисунок 5. Периоперационная отмена антикоагулянтной терапии в зависимости от риска кровотечений и тромбоземболических осложнений

протезами клапанов, некоторыми клапанными пороками, АВК остаются единственным эффективным методом антикоагуляции [28,29].

Механические искусственные клапаны сердца

Поддержание целевых значений МНО имеет решающее значение для пациентов с механическими

клапанами сердца и зависит от типа клапана [30]. Малые хирургические процедуры (см. рис. 2) и процедуры низкого риска можно выполнять без прерывания приема варфарина. Пациенты с механическим клапаном в митральной позиции относятся к группам высокого риска, при протезе в аортальной позиции имеет значение поколение и тип клапана (современные

двустворчатые протезы имеют низкий или умеренный риск тромбоемболических событий в зависимости от дополнительных факторов риска) [31]. Большие операции (см. рис. 2) рекомендовано проводить с отменой АВК за 5 дней до вмешательства, при достижении уровня МНО $\leq 1,5$ следует рассмотреть назначение мост-терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) или нефракционированным гепарином (НФГ) [32].

Фибрилляция предсердий и венозные тромбоемболические осложнения

У пациентов, использующих АВК для лечения нарушений ритма сердца или венозной тромбоемболии, инвазивные процедуры с низким риском кровотечения могут быть выполнены без прерывания приема варфарина [33,34]. В периоперационном периоде следует контролировать МНО и поддерживать его на нижнем уровне терапевтического диапазона. По данным исследования BRIDGE, при проведении процедур высокого риска у пациентов с фибрилляцией предсердий 3-5-дневный пропуск антикоагулянтной терапии был ассоциирован с такой же частотой артериальной и венозной тромбоемболии и значительно более низкой частотой больших кровотечений в сравнении с дополнительной мост-терапией гепаринами [35]. Мост-терапию следует рассмотреть у пациентов высокого тромботического риска (при ФП и сумме баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc > 6 баллов, перенесенном кардиоэмболическом инсульте менее 3 мес назад или высоком риске рецидива ВТЭ), индивидуально оценивая риски кровотечения и риски тромбоемболических событий [36,37].

Тромбофилии

Пациенты с дефицитом факторов противосвертывающей системы крови (протеина S, протеина C, анти тромбина), антифосфолипидным синдромом, гомозиготным фактором V (фактор Лейдена) или гомозиготной мутацией гена протромбина имеют очень высокий риск тромбоемболических осложнений (риск ВТЭ 10%). В связи с чем при выполнении внесердечных хирургических вмешательств у таких пациентов рекомендована инициация мост-терапии. Пациенты с гетерозиготным фактором V (фактор Лейдена) или гетерозиготной мутацией гена протромбина относятся к группе умеренного риска (годовой риск ВТЭ 5-10%), как и у большинства пациентов с нарушениями ритма сердца, мост-терапия не требуется (рис. 5) [35,38].

Пероральные антикоагулянты прямого действия

С появлением ПОАК многие пациенты с ФП и ВТЭ стали использовать данные препараты для вторичной профилактики, поскольку они имеют сопоставимую

эффективность с препаратами АВК, меньшее взаимодействие с другими лекарственными препаратами и продуктами питания и отсутствие необходимости в постоянном лабораторном контроле [39,40]. В настоящее время пациентам в Российской Федерации доступны три препарата: прямой ингибитор тромбина – дабигатран, ингибиторы фактора Ха – ривароксабан и апиксабан. Данные по периоперационному использованию ПОАК мы получили относительно недавно. В исследовании PAUSE оценивалась безопасность прекращения приема ПОАК за 1-4 дня до операции [41]. Эта работа доказала, что такое фиксированное время прекращения приема ПОАК было безопасным и сопровождалось низкой частотой периоперационных больших кровотечений и артериальных тромбоемболий. Терапию дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном у пациентов с нормальной почечной функцией при процедурах с низким риском кровотечения прекращают за 24 ч до операции, при высоком геморрагическом риске – за 48 ч. Мост-терапия рутинно таким пациентам не требуется [8]. Однако в ряде случаев высокого тромботического риска можно рассмотреть использование мост-терапии у пациентов, принимающих ПОАК: у больных с недавним (в течение 3 мес) тромбоемболическим событием (инсульт, системная эмболия или ВТЭ), и при перенесенной тромбоемболии во время предшествующего прерывания терапии ПОАК [4].

Больным с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), пожилым пациентам может потребоваться более длительный интервал отмены. Это обусловлено более высокой остаточной концентрацией ПОАК (30-50 нг/мл) после 48-часового перерыва в приеме препарата [41]. Больные, принимающие дабигатран, с клиренсом креатинина > 50 мл/мин перед проведением оперативного вмешательства низкого риска кровотечения прекращают прием препарата за 24 ч, при процедурах с высоким геморрагическим риском – за 72 ч. У пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин терапию отменяют за 120 ч при высоком геморрагическом риске и за 72 ч при малых операциях. При клиренсе креатинина < 30 мл/мин дабигатран не используется [42]. Подробный алгоритм периоперационной отмены анти тромботической терапии представлен в табл. 2 [27].

Возобновление антикоагулянтной и антиагрегантной терапии зависит от рисков кровотечения. Прием ПОАК возобновляется через 1 сут после процедур с низким риском кровотечения и через 2-3 дня после процедур с высоким геморрагическим риском (рис. 6) [27].

Выбор антикоагулянтной стратегии определяется множеством факторов: коморбидностью, приверженностью пациента, сопутствующими патологиями. При внесердечных хирургических вмешательствах исполь-

Table 2. Algorithm for perioperative withdrawal of antithrombotic therapy [27]

Таблица 2. Алгоритм периоперационной отмены анти тромботической терапии [27]

Антикоагулянт	T _{1/2}	Время отмены до		Время возобновления	
		Малая операция	Большая операция	Малая операция	Большая операция
Варфарин	20-60 ч	3-5 дн	3-5 дн	Через 24 ч Мост-терапия	Через 48-72 ч
Дабигатран	12-17 ч	КлКр > 50 мл: 24 ч КлКр < 50 мл: 72 ч	КлКр > 50 мл: 72 ч КлКр < 50 мл: 120 ч	Через 24 ч	Через 24-48 ч
Ривароксабан	5-9 ч (11-13 ч у пожилых)	24 ч	48 ч	Через 24 ч	Через 24-48 ч
Апиксабан	8-15 ч	24 ч	48 ч	Через 24 ч	Через 24-48 ч

T_{1/2} – период полувыведения, КлКр – клиренс креатинина

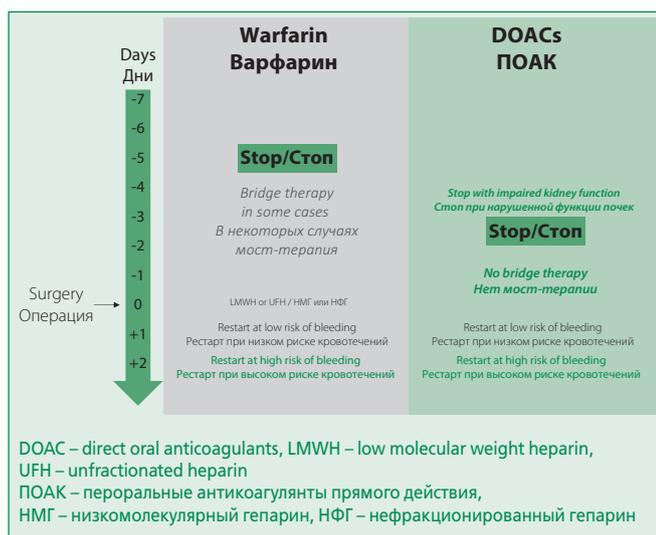


Figure 6. Timing of withdrawal and resumption of anticoagulant therapy in elective surgical patients [27]

Рисунок 6. Сроки отмены и возобновления антикоагулянтной терапии у плановых хирургических пациентов [27]

зование варфарина ограничено необходимостью проведения мост-терапии, ривароксабана – большей длительностью нахождения препарата в крови у пожилых людей, дабигатрана – ограничениями при нарушении почечной функции [44]. Недавнее крупное многоцентровое исследование во Франции показало, что общедоступный гепариновый тест активности анти-Ха может быть использован с достаточной точностью

для определения уровня прямых ингибиторов анти-Ха (ривароксабан, апиксабан), что позволит более точно предсказывать концентрацию препарата и периоперационные риски кровотечений [9]. Апиксабан имеет некоторые преимущества за счет двукратного приема, поскольку имеет время полувыведения 9-15 ч. Это обеспечивает более предсказуемую управляемость и возможность расширенного планирования времени хирургического вмешательства.

Заключение

Оптимальная стратегия периоперационной анти тромботической терапии сугубо индивидуальна, особенно у коморбидных пациентов с высоким риском ишемических событий и высоким риском кровотечения за счет полипрагмазии и хронических заболеваний, ассоциированных с геморрагическими рисками.

При использовании различных схем периоперационной анти тромботической терапии в клинической практике необходимо учитывать клинические и перипроцедурные аспекты. Роль междисциплинарных взаимодействий при ведении таких пациентов крайне важна. Создание чек-листов для индивидуальной оценки кумулятивного риска при плановых внесердечных хирургических вмешательствах позволит снизить количество госпитальных осложнений и улучшить отдаленный прогноз пациентов.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Shah SJ, Singer DE, Fang MC, et al. Net clinical benefit of oral anticoagulation among older adults with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(11):e006212. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006212.
2. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ6 et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway for anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolism undergoing percutaneous coronary intervention or with atherosclerotic cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(5):629-58. DOI:10.1016/j.jacc.2020.09.011.
3. Tafur A, Douketis J. Perioperative management of anticoagulant and antiplatelet therapy. *Heart* 2018;104(17):1461-7. DOI:10.1136/heartjnl-2016-310581.
4. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3826-924. DOI:10.1093/eurheartj/ehac270.
5. COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2021;76(6):748-58. DOI:10.1111/anae.15458.
6. Bryant JM, Bonczyk CS, Rengel KF, et al. Association of Time to Surgery After COVID-19 Infection With Risk of Postoperative Cardiovascular Morbidity. *JAMA Netw Open*. 2022;5(12):e2246922. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.46922.
7. Llau JV, De Andres J, Gomar C, et al. Anticlotting drugs and regional anaesthetic and analgesic techniques: comparative update of the safety recommendations. *Eur J Anaesthesiol*. 2007;24(5):387-98. DOI:10.1017/s0265021506001918.
8. Zabolotskikh IB, Kirov MYu, Afonchikov VS, et al. Perioperative management of patients receiving long-term antithrombotic therapy. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Annals of Critical Care*. 2019;(1):7-19 (In Russ.) [Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Афончиков В.С., и др. Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную анти тромботическую терапию. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;(1):7-19]. DOI:10.21320/1818-474x-2019-1-7-19.
9. Boissier E, Senage T, Babuty A, et al. Heparin anti-Xa activity, a readily available unique test to quantify apixaban, rivaroxaban, fondaparinux, and danaparoid levels. *Anesth Analg*. 2021;132(3):707-16. DOI:10.1213/ANE.0000000000005114.
10. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine evidence-based guideline (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(5):263-309. DOI:10.1097/AAP.0000000000000763.
11. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest*. 2022;162(5):e207-43. DOI:10.1016/j.chest.2022.07.025.
12. Bolliger D, Lancé MD, Siegemund M. Point-of-Care Platelet Function Monitoring: Implications for Patients With Platelet Inhibitors in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(4):1049-59. DOI:10.1053/j.jvca.2020.07.050.
13. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101(10):1206-18. DOI:10.1161/01.cir.101.10.1206.
14. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394.
15. van Uden RCAE, Houtenbos I, Griffioen-Keijzer A, et al. Guidelines for mono, double and triple antithrombotic therapy. *Postgrad Med J*. 2021;97(1153):730-737. DOI:10.1136/postgradmedj-2020-138938.
16. 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.
17. Keeling D, Tait RC, Watson H. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2016;175(4):602-13. DOI:10.1111/bjh.14344.
18. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484.
19. Devereaux PJ, Mirkobrada M, Sessler DJ, et al. Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1494-503. DOI:10.1056/NEJMoa1401105.
20. Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, et al. The incremental risk of coronary stents on postoperative adverse events: a matched cohort study. *Ann Surg*. 2016;263(5):924-30. DOI:10.1097/SLA.0000000000001246.
21. Mahmoud KD, Sanon S, Habermann EB, et al. Perioperative cardiovascular risk of prior coronary stent implantation among patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(8):1038-49. DOI:10.1016/j.jacc.2015.11.063.
22. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42(14):1289-367. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575.
23. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
24. Chagas G, Chagas R, Rangel A. Effectiveness and Safety of Single Antiplatelet Therapy with P2Y12 Inhibitor Monotherapy versus Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inplasy protocol 202270097* [cited 2022 Nov 02]. Available from: <https://inplasy.com/inplasy-2022-7-0097>. DOI:10.37766/inplasy2022.7.0097.
25. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, et al. Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy with 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The STOPDAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7(4):407-17. DOI:10.1001/jamacardio.2021.5244.
26. Sullivan AE, Nanna MG, Wang TY, et al. Bridging antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(15):1550-63. DOI:10.1016/j.jacc.2021.08.013.
27. Moster M, Bolliger D. Perioperative Guidelines on Antiplatelet and Anticoagulant Agents: 2022 Update. *Current Anesthesiology Reports*. 2022;12(2):286-96. DOI:10.1007/s40140-021-00511-z.
28. Andrade JG, Meseguer E, Didier R, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with bioprosthetic valves. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;1-6. DOI:10.1080/14779072.2018.1475229.
29. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1206-14. DOI:10.1056/NEJMoa1300615.
30. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease. Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;143(5):e35-71. DOI:10.1161/CIR.0000000000000932.
31. Tan CW, Wall M, Rosengart TK, et al. How to bridge? Management of anticoagulation in patients with mechanical heart valves undergoing noncardiac surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158(1):200-3. DOI:10.1016/j.jtcvs.2018.06.089.
32. Caldeira D, David C, Santos AT, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin in patients with mechanical heart valves: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(5):650-9. DOI:10.1111/jth.12544.
33. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2084-93. DOI:10.1056/nejmoa1302946.
34. Sant'anna RT, Leiria TL, Nascimento T, et al. Meta-analysis of continuous oral anticoagulants versus heparin bridging in patients undergoing CIED surgery: reappraisal after the BRUISE study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(4):417-23. DOI:10.1111/pace.12557.
35. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373(9):823-33. DOI:10.1056/nejmoa1501035.
36. Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, et al. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;373:n1205. DOI:10.1136/bmj.n1205.
37. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for perioperative management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):871-98. DOI:10.1016/j.jacc.2016.11.024.
38. Bridge Study Investigators. Bridging anticoagulation: Is it needed when warfarin is interrupted around the time of a surgery or procedure? *Circulation*. 2012;125(12):e496-8. DOI:10.1161/circulationaha.111.084517.
39. Lorenzoni V, Pirri S, Turchetti G. Cost-effectiveness of direct non-vitamin K oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for the management of patients with non-valvular atrial fibrillation based on available "real-world" evidence: The Italian National Health System Perspective. *Clin Drug Investig*. 2021;41(3):255-67. DOI:10.1007/s40261-021-01002-z.
40. Wu Y, Zhang C, Gu ZC. Cost-effectiveness analysis of direct oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists in the elderly with atrial fibrillation: insights from the evidence in a real-world setting. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:675200. DOI:10.3389/fcvm.2021.675200.
41. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation: receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019;179(11):1469-78. DOI:10.1001/jamainternmed.2019.2431.
42. Revishevili ASH, Shlyakhto EV, Zamyatin MN, et al. Features of the provision of emergency and emergency medical care to patients receiving direct oral anticoagulants. Consensus document of an interdisciplinary group of experts. *Bulletin of Arrhythmology*. 2018;(92):59-72 (In Russ.) [Ревিশвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н., и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. Вестник Аритмологии. 2018;(92):59-72]. DOI:10.25760/VA-2018-92-59-72.

Сведения об Авторах / About the Authors

Джигоева Ольга Николаевна [Olga N. Dzhoieva]

eLibrary SPIN-код 1803-5454 ORCID 0000-0002-5384-3795

Рогожкина Елизавета Александровна [Elizaveta A. Rogozhkina]

ORCID 0000-0001-8993-7892

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430