

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ: СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

И.С. Явелов

ФГУ НИИ физико-химической медицины Росздрава

Для профилактики тромбозов и эмболий многие больные вынуждены длительно (часто пожизненно) использовать антикоагулянты. Среди них, прежде всего, лица с механическими протезами клапанов сердца, фибрилляцией предсердий, свежим тромбом в левом желудочке после инфаркта миокарда, перенёсшие венозный тромбоз или лёгочную эмболию, а также больные с некоторыми вариантами тромбофилий (например, антифосфолипидным синдромом). Очевидно, для многолетнего лечения необходимы таблетированные препараты, поскольку продлённое парентеральное введение лекарственных средств, хотя и возможно, сопряжено с серьёзными трудностями и для массового применения не подходит. В настоящее время среди антикоагулянтов для приёма внутрь используются только препараты, блокирующие в печени синтез факторов свёртывания крови, зависимых от витамина К (антикоагулянты непрямого действия – АНД). Однако недостатки препаратов этой группы общеизвестны: узкое терапевтическое окно, взаимодействие со многими пищевыми продуктами и лекарственными веществами, зависимость эффекта от наличия интеркуррентных заболеваний, трудно предсказуемый индивидуальный ответ на лечение и связанная с этим необходимость коагулологического контроля (достаточно частого определения Международного Нормализованного Отношения – МНО). Кроме того, действие АНД наступает медленно и сохраняется достаточно долго после отмены. Всё это создаёт серьёзные проблемы в ситуациях, когда необходимо управляемое, быстро устранимое воздействие на процессы тромбообразования. К одной из таких ситуаций относится хирургическое вмешательство. Очевидно, что при выполнении процедур, сопряжённых с нарушением целос-

тности тканей, на фоне выраженного угнетения процессов свёртывания крови ожидается как увеличение кровопотери, так и риска возникновения достаточно тяжёлых кровотечений.

В настоящее время наилучшие подходы к применению антитромботических препаратов перед операцией в случаях, когда больной получает АНД, не ясны. Специально спланированные контролируемые клинические исследования, как правило, отсутствуют, а предложения экспертов в основном опираются на факты, полученные при наблюдении за результатами применения различных подходов к ведению подобных больных. Ниже будут приведены рекомендации наиболее авторитетных экспертных групп, посвящённые этой проблеме.

Общие подходы. В целом отмечают, что выбор подхода к ведению конкретного больного должен основываться на соотношении риска тромбозов и эмболий при временном снижении дозы или прекращении использования антикоагулянтов с одной стороны и риске кровотечения во время операции с другой (табл. 1 и 2).

Вместе с тем данные о риске тромботических осложнений при прекращении применения АНД перед операцией противоречивы [1]. При этом обычно приводят сведения об их частоте за достаточно продолжительное время (табл. 1) [2]. Очевидно, что опасность тромбозов и эмболий в те несколько дней, когда больной не получает АНД до операции или происходит подбор дозы препарата после вмешательства, намного ниже. Однако с другой стороны нельзя не учитывать, что многие обстоятельства, связанные с хирургическим вмешательством, могут способствовать тромбообразованию (иммобилизация, дегидратация, инфекционные осложнения и другие). Кро-

Таблица 1

Риск тромбозов и эмболий при прекращении использования антикоагулянтов непрямого действия [2]

Высокий (артериальные тромбозы и эмболии >10% в год, венозные >10% в месяц)	Фибрилляция предсердий: - инсульт или ПНМК в ближайшие 3 месяца, - величина индекса CHADS ₂ 5-6 баллов*, - ревматический порок сердца.
	Механические протезы клапанов сердца: - любой шариковый/каркасный протез, - любой протез в митральной позиции.
	Венозные тромбозы или лёгочная эмболия: - венозные тромбозы или лёгочная эмболия в ближайшие 3 месяца, - активный рак, - тяжёлая тромбофилия (дефицит протеинов C, S или антитромбина, а также множественные нарушения).
Промежуточный (артериальные тромбозы и эмболии 5-10% в год, венозные 2-10% в месяц)	Фибрилляция предсердий: - величина индекса CHADS ₂ 2-4 балла*.
	Механические протезы клапанов сердца: - двустворчатый протез в аортальной позиции в сочетании с серьёзными факторами риска**.
	Венозные тромбозы или лёгочная эмболия: - венозные тромбозы или лёгочная эмболия в ближайшие 3-6 месяцев.
Низкий (артериальные тромбозы и эмболии <5% в год, венозные <2% в месяц)	Фибрилляция предсердий: - величина индекса CHADS ₂ 0-1 балла*.
	Механические протезы клапанов сердца: - двустворчатый протез в аортальной позиции при отсутствии серьёзных факторов риска**.
	Венозные тромбозы или лёгочная эмболия: - венозные тромбозы или лёгочная эмболия более чем 6 месяцев назад.

Примечания. * – учитывается сумма баллов: инсульт или ПНМК в анамнезе (2 балла), возраст ≥75 лет (1 балл), артериальная гипертензия (1 балл), сахарный диабет (1 балл), недавние проявления хронической сердечной недостаточности (1 балл); ** – предшествующие артериальные тромбозы/эмболии, фибрилляция предсердий, диаметр левого предсердия >50 мм, спонтанное контрастирование в левом предсердии, митральный стеноз, фракция выброса левого желудочка ниже 35%, гиперкоагуляция.

ме того, существует гипотетическая вероятность реактивации процессов тромбообразования при прекращении действия АНД, а также повышения вероятности тромбозов в первые несколько дней после возобновления приёма препаратов этой группы (особенно в высоких дозах) из-за снижения уровня антикоагулянтных протеинов С и S до проявления антитромботического действия АНД [3, 4].

Опасность, связанная с утратой профилактического эффекта в период прекращения или

значительного ослабления воздействия АНД – важнейший фактор, влияющий на выбор антитромботического лечения в периоперационный период. При невысоком риске тромботических осложнений, которые стремятся предотвратить с помощью АНД, рекомендуют отменить препараты этой группы, дождаться нормализации МНО и в периоперационный период ограничиться вмешательствами по профилактике венозного тромбоза и лёгочной эмболии, связанных с операцией как таковой (если это необходимо у конкретного

Таблица 2

Риск кровотечений при хирургическом вмешательстве [2]

Высокий (2-4% в ближайшие 2 суток)	Низкий (0-2% в ближайшие 2 суток)
<ul style="list-style-type: none"> - крупные операции на сердце (замена клапанов, коронарное шунтирование) - крупная нейрохирургическая операция - крупная операция по поводу рака (голова и шея, живот, грудная клетка) - крупная ортопедическая операция (замена сустава, ламинэктомия) - крупная урологическая операция (простата, резекция мочевого пузыря) - крупная сосудистая операция - биопсия почки - лечение геморроя - билиарная сфинктерэктомия - эндоскопическая аспирация тонкой иглой - любая крупная операция (длительностью более 45 минут) 	<ul style="list-style-type: none"> - холецистэктомия - грыжесечение - гистерэктомия - коронарная ангиография, чрезкожное коронарное вмешательство, электрофизиологическое исследование - установка кардиостимулятора и кардиовертера-дефибриллятора - гастроскопия ± биопсия, энтероскопия, билиарное и панкреатическое стентирование без сфинктерэктомии, эндосонография без аспирации - небольшая пластическая операция - небольшая ортопедическая операция, артроскопия - небольшая гинекологическая операция - небольшие стоматологические процедуры (экстракция) - небольшие операции на коже (удаление рака) - небольшие операции на глазах (удаление катаракты)

Таблица 3

Риск возникновения и медикаментозные способы профилактики венозного тромбоза и лёгочной эмболии в хирургии и травматологии [5,6]

Степень риска без профилактики	Успешный способ профилактики
Низкий <ul style="list-style-type: none"> • Небольшая операция у больных <40 лет без дополнительных факторов риска 	Нет необходимости в специальной профилактике; ранняя и «агрессивная» мобилизация.
Умеренный <ul style="list-style-type: none"> • Небольшая операция у больных с дополнительными факторами риска • Операция у больных 40-60 лет без дополнительных факторов риска 	Низкая доза НФГ (5000 МЕ) каждые 8-12 ч, НМГ в дозе ≤3400 МЕ/сут.
Высокий <ul style="list-style-type: none"> • Операция у больных >60 лет или в возрасте 40-60 лет с дополнительными факторами риска (ТГВ или ТЭЛА в анамнезе, рак, тромбофилии) 	Низкая доза НФГ (5000 МЕ) каждые 8 ч, НМГ в дозе >3400 МЕ/сут, фондапаринукс (абдоминальная хирургия).
Наивысший <ul style="list-style-type: none"> • Операция у больных с многочисленными факторами риска (возраст >40 лет, рак, ТГВ или ТЭЛА в анамнезе) • Артропластика тазобедренного или коленного суставов, операция при переломе бедра • Крупная травма, повреждение спинного мозга 	НМГ в дозе >3400 МЕ/сут, фондапаринукс (ортопедическая хирургия).

Примечания. МЕ – международные единицы; НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярные гепарины; у отдельных категорий больных могут быть предпочтительны определённые способы профилактики; показания и особенности применения отдельных препаратов НМГ и фондапаринукса приведены в рекомендациях производителей.

больного). Основные показания и медикаментозные способы профилактики венозного тромбоза у хирургических больных представлены в табл. 3 [5, 6]. Если вероятность тромбоза и эмболии, которых

стремятся предотвратить с помощью АНД, достаточно высока, в качестве «мостика» (bridging) до возобновления эффекта препаратов этой группы используют высокую (лечебную) дозу антикоа-

гулянтов для парентерального введения. В этой ситуации накоплен опыт применения нефракционированного гепарина (НФГ) и препаратов низкомолекулярного гепарина (НМГ), которые по сравнению с АНД действуют не столь длительно и более управляемы. Эти лекарственные средства обычно начинают вводить при уменьшении влияния АНД (когда через несколько дней после отмены АНД МНО станет меньше 2). Их продолжают использовать, пока полностью не проявится эффект вновь назначенных после операции АНД (не менее 5 суток после возобновления приёма АНД и не ранее, чем значения МНО будут превышать нижнюю границу терапевтического диапазона два последовательных дня). При этом важно, чтобы во время самой инвазивной процедуры воздействие антикоагулянта было минимальным (но достаточным, чтобы обеспечить профилактику венозного тромбоза и лёгочной эмболии у больных с повышенным риском этих осложнений). Обычно отмечают, что оперировать можно через 4-6 часов после прекращения внутривенной инфузии НФГ и 12 часов после подкожного введения лечебной дозы НФГ или НМГ (однако у больных с высоким риском геморрагических осложнений могут быть оправданы и большие интервалы от подкожного введения высокой дозы антикоагулянтов – вплоть до 24 часов) [1, 7]. Возобновление парентерального введения препаратов возможно только после того как будет обеспечен стабильный гемостаз.

Предложенные схемы смены препаратов предусматривают применение варфарина, особенности воздействия которого достаточно хорошо установлены.

Рекомендации 7-й согласительной конференции Американской коллегии торакальных врачей по антитромботическому лечению и тромболитической терапии [1].

Предложенные схемы использования варфарина и антикоагулянтов для парентерального введения в периоперационный период представлены в табл. 4. Подчеркивают, что действие высокой (лечебной) дозы НФГ достаточно быстро прекращается после остановки внутривенной инфузии, однако этот подход досрочно сложен и

дорогостоящ, поскольку требует внутривенного введения препарата, достаточно частого контроля активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) и, как правило, сопряжён с необходимостью госпитализации. Подкожные инъекции НМГ могут осуществляться без коагулологического контроля в амбулаторных условиях, что позволяет сократить длительность пребывания в стационаре. Отмечают, что накопленные факты не позволяют с уверенностью сопоставить эффективность и безопасность этих двух подходов, однако можно полагать, что НМГ в данной ситуации не менее эффективны, чем НФГ (кроме больных с механическими протезами клапанов сердца – смотри ниже).

Если необходимо ускорить прекращение действия АНД, есть сведения о возможности применения витамина К₁ за 24-48 часов до операции при условии, что больной получает НФГ или НМГ.

Клинические наблюдения и небольшие контролируемые исследования свидетельствуют, что стоматологические процедуры можно выполнять, не отменяя АНД. Для остановки кровотечения рекомендуют промывание ротовой полости транексамовой или эпислон аминокaproновой кислотой.

Рекомендации Европейского кардиологического общества по ведению больных с поражением клапанов сердца [8].

При выборе подходов к применению антикоагулянтов рекомендуют учитывать риск тромботических осложнений, связанный с типом и позицией механического протеза клапанов сердца, наличием у больного других факторов риска, а также показания для проведения операции. Так, низкой тромбогенностью обладают протезы Carbomedics в аортальной позиции, Medtronic Hall и St Jude Medical; умеренной – протезы Bjork-Shiley и другие двустворчатые; высокой – протезы Lillehei-Kaster, Omniscience и Starr-Edwards. К факторам риска тромбоэмболических осложнений относят митральную, трикуспидальную или лёгочную позиции протеза, предшествующие тромбоэмболии, фибрилляцию предсердий, диаметр левого предсердия более 5 см, спонтанное

Таблица 4

Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей по подходам к лечению антикоагулянтами у больных, которым требуются инвазивные вмешательства [1]

Состояние	Подход к ведению больных
Низкий риск тромбоэмболических осложнений*	Прекратить приём варфарина примерно за 4 суток до операции и дождаться снижения МНО до почти нормальных значений. В периоперационный период возможно подкожное введение низкой дозы НФГ (5000 МЕ 2-3 р/сут) или НМГ, если операция сама по себе сопряжена с повышенным риском (венозного) тромбоза. После операции возобновить приём варфарина.
Средний риск тромбоэмболических осложнений	Прекратить приём варфарина примерно за 4 суток до операции и дождаться снижения МНО до почти нормальных значений. За 2 суток до операции начать подкожно вводить профилактическую дозу НФГ (5000 МЕ 2-3 р/сут) или НМГ и продолжить ведение после операции. После операции возобновить варфарин. У некоторых больных можно рекомендовать более высокие дозы НФГ или полную (лечебную) дозу НМГ.
Высокий риск тромбоэмболических осложнений**	Прекратить приём варфарина примерно за 4 суток до операции и дождаться снижения МНО до почти нормальных значений. При снижении МНО (примерно за 2 суток до операции) начать вводить полную (лечебную) дозу НФГ или НМГ. При этом НФГ может использоваться в виде подкожных инъекций (амбулаторно) или внутривенной инфузии (после госпитализации). Внутривенную инфузию НФГ следует прекратить примерно за 5 часов до операции (ожидается, что во время вмешательства антикоагулянтное действие прекратится), подкожные инъекции НФГ или НМГ – за 12-24 часа до операции (ожидается, что во время вмешательства антикоагулянтное действие будет очень слабым или прекратится).
Низкий риск кровотечений	Продолжить варфарин в более низкой дозе и оперировать при значениях МНО 1,3-1,5 (безопасность показана в рандомизированных исследованиях в гинекологической и ортопедической хирургии). Доза варфарина может быть уменьшена за 4-5 суток до операции, применение варфарина можно возобновить после вмешательства. В послеоперационный период возможно применение низкой дозы НФГ (5000 МЕ 2-3 р/сут) или НМГ, если это необходимо для профилактики венозного тромбоза.

Примечания. * – венозный тромбоз или лёгочная эмболия >3 месяцев назад, фибрилляция предсердий без инсульта в анамнезе или других факторов риска артериальных тромбоэмболий, двустворчатый механический протез клапанов сердца в аортальной позиции; ** – например, венозный тромбоз или лёгочная эмболия в ближайшие 3 месяца, механический протез клапанов сердца в митральной позиции или старые модели клапанов (шариковые/каркасные).

контрастирование в левом предсердии по данным ультразвукового исследования, любой митральный стеноз, фракцию выброса левого желудочка <35%, гиперкоагуляцию. С повышенным риском тромбоэмболических осложнений сопряжена операция по поводу рака, а также при наличии инфекционного процесса. У больных с очень высоким риском тромботических осложнений следует избегать перерыва в использовании антикоагулянтов, если это возможно.

При небольших операциях (включая экстракцию зуба), а также в случаях, когда кровотечения легко контролировать, рекомендуют уменьшить МНО до 2,0, не отменяя АНД.

При крупных хирургических вмешательствах, когда прервать применение АНД считают необходимым (с уменьшением МНО ниже 1,5), больных рекомендуется госпитализировать и проводить внутривенную инфузию лечебной дозы НФГ. Её следует прекратить за 6 часов до операции и возобновить через 6-12 часов после вмешательства. Альтернативой может служить подкожное введение НМГ, однако эффективность препаратов этой группы в данной клинической ситуации недостаточно хорошо установлена, особенно у больных с высоким риском тромбоза искусственного клапана сердца. Существуют опасения, что они могут уступать стандартной внутривенной инфузии НФГ.

Если используются НМГ, эксперты подчёркивают важность введения лечебных, а не профилактических доз 2 раза в сутки, необходимость учёта массы тела и, если возможно, мониторингования уровня активности против активированного X фактора свёртывания в крови. В целом, несмотря на скудную доказательную базу для каждой из этих стратегий, комитет экспертов Европейского кардиологического общества отдаёт предпочтение внутривенной инфузии НФГ.

После операции рекомендуют как можно скорее возобновить применение эффективных лечебных доз НФГ или НМГ и продолжать их до тех пор, пока МНО снова не будет находиться в границах терапевтического диапазона (который зависит от типа и позиции протеза, а также наличия других факторов риска тромбоэмболических осложнений).

Отмечают, что при катетеризации сердца в большинстве случаев можно продолжить использование АНД, соответствующих образом изменив их дозу. Так, чрезкожная пункция артерии безопасна, когда МНО не превышает 2,0. Если необходимы более высокие значения МНО, предлагают использовать радиальный доступ. Вместе с тем, при транссептальной катетеризации сердца, прямой пункции левого желудочка, перикардицентезе значения МНО не должны достигать 1,2. В этих случаях на время низких значений МНО требуется применение лечебных доз антикоагулянтов для парентерального введения.

Рекомендации Американских коллегии кардиологов и ассоциации сердца по ведению больных с поражением клапанов сердца [9].

При низкой вероятности кровотечения во время операции или если ожидаемые последствия кровотечения не опасны, прерывать приём АНД не рекомендуют (например, вмешательства на коже, лечение простого кариеса, катаракты, глаукомы). Однако если кровотечение вероятно или может иметь тяжёлые последствия, приходится менять антитромботическое лечение.

Низкий риск тромбоза механических протезов клапанов сердца имеют больные с двустворчатыми механическими протезами клапанов сердца в

аортальной позиции, когда нет дополнительных факторов риска (фибрилляция предсердий, тромбоэмболии в анамнезе, фракция выброса левого желудочка ниже 30%, гиперкоагуляция, тромбогенные клапаны старых моделей, механические протезы в трикуспидальной позиции или протезирование более одного клапана). В этих случаях рекомендуется прекратить приём варфарина за 48-72 часа до операции (чтобы МНО стало меньше 1,5) и возобновить АНД в ближайшие 24 часа после вмешательства. Применения гепарина для профилактики тромбоза клапанов в этот период обычно не требуется.

У больных с высоким риском тромбоза механических протезов клапанов сердца рекомендуется начать внутривенную инфузию лечебной дозы НФГ, когда МНО станет ниже 2,0 (обычно за 48 часов до операции). Введение гепарина следует прекратить за 4-6 часов до операции, возобновить, как только будет обеспечен стабильный гемостаз, и продолжать, пока МНО на фоне возобновления приёма варфарина не будет находиться в границах терапевтического диапазона. Применение в период субтерапевтических значений МНО подкожного введения терапевтических доз НФГ (15000 МЕ каждые 12 часов) или НМГ (например, эноксапарина 1 мг/кг каждые 12 часов) не исключается, однако эксперты отмечают, что действенность такого подхода недостаточно хорошо установлена и существуют опасения, что НМГ могут уступать по эффективности внутривенной инфузии НФГ.

Чрезкожную катетеризацию сердца предпочтительно выполнять после прекращения приёма варфарина, когда МНО станет ниже 1,5 (обычно через 72 часа). АНД следует возобновить после окончания процедуры. Однако у больных с повышенным риском тромбоза клапанов сердца после снижения МНО меньше 2,0 следует начать вводить гепарин до проявления полного антикоагулянтного действия АНД, применение которых возобновляют после процедуры. Если осуществляется транссептальная пункция сердца или пунктируется левый желудочек, МНО не должно превышать 1,2. Внутривенную инфузию НФГ рекомендуют прекратить за 4-6 часов до вмешательства и возобновить более чем через 4 часа после

удаления интродьюссера из периферического сосуда без введения болуса.

В случаях, когда необходимо быстрое прекращение действия АНД, эксперты Американских коллегии кардиологов и ассоциации сердца рекомендуют предпочесть введение свежезамороженной плазмы использованию высоких доз витамина К₁. Поскольку применение высоких доз витамина К₂ способствует тромбообразованию, у больных с механическими протезами клапанов сердца использовать этот метод без особых показаний не рекомендуется.

Рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского кардиологического общества по ведению больных с фибрилляцией предсердий [10].

Отмечают, что у больных с механическими протезами клапанов сердца при необходимости прекратить применение АНД в периоперационный период подходит их замена на НФГ или НМГ. Эксперты полагают, что в остальных случаях при повышенном риске кровотечений во время операции или инвазивной диагностической процедуры, у больных с фибрилляцией предсердий АНД можно отменить на период вплоть

до 1 недели без их замены на гепарин. Однако у больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений (особенно при инсульте, проходящем нарушении мозгового кровообращения или других артериальных тромбоэмболиях в анамнезе) или если серия инвазивных вмешательств приводит к прекращению приёма АНД на более длительный срок, могут применяться НФГ или НМГ. При этом отмечается, что эффективность такого подхода неизвестна. В документе привлечено внимание к известным фармакологическим преимуществам НМГ, однако подчеркнуто, что данные об их профилактической эффективности при фибрилляции предсердий основываются в основном на экстраполяции результатов исследований на больных с венозным тромбозом и ограниченном числе исследований по наблюдению за больными.

Рекомендации экспертов Европейского кардиологического общества по применению антикоагулянтов при заболевании сердца [7].

Члены группы экспертов указывают, что инвазивные вмешательства могут быть безопасными при значениях МНО ниже 1,5. Вместе с тем прекращение использования АНД у больных с высоким риском тромбоэмболических осложне-

Таблица 5

Риск тромбоэмболических осложнений при операциях, чрезкожных коронарных вмешательствах, биопсии, стоматологических процедурах [7]

Низкий риск	Высокий риск
<ul style="list-style-type: none"> - Биологические протезы клапанов сердца (>3 месяцев после имплантации). - Пластика митрального клапана (>3 месяцев после вмешательства). - Фибрилляция предсердий без факторов высокого риска¹ или без как минимум одного фактора умеренного риска². - Венозный тромбоз или лёгочная эмболия >3 месяцев. - Нетяжёлая тромбофилия. 	<ul style="list-style-type: none"> - Механические протезы клапанов сердца. - Биологические протезы клапанов сердца (<3 месяцев после имплантации). - Пластика митрального клапана (<3 месяцев после вмешательства). - Венозный тромбоз или лёгочная эмболия в предшествующие 3 месяца. - Тяжёлая тромбофилия³.

Примечания. ¹ – ишемический инсульт, проходящее нарушение мозгового кровообращения или другая артериальная тромбоэмболия в анамнезе, митральный стеноз, механический искусственный клапан сердца; ² – возраст старше 75 лет, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка ниже 35%, сахарный диабет; ³ – активный рак, антифосфолипидные антитела, дефицит антитромбина, дефицит протеинов С или S, гомозиготы по фактору V лейдена, мутация протромбина 20210.

Таблица 6

Риск кровотечений при различных операциях и инвазивных процедурах [7]

Низкий риск	Высокий риск
<ul style="list-style-type: none"> - Диагностическая эндоскопия. - Удаление катаракты. - Экстракция зуба/операция в ротовой полости. - Артроцентез. - Операции на коже. - Пластика грыжи. - Операции на мошонке. - Коронарная ангиография. 	<ul style="list-style-type: none"> - Крупная операция в брюшной полости. - Крупное вмешательство на сосудах. - Крупная ортопедическая операция. - Простатэктомия или операция на мочевом пузыре. - Нейрохирургия. - Протезирование клапанов сердца. - Операция коронарного шунтирования. - Крупная торакальная операция. - Крупная операция по поводу рака. - Имплантация искусственного водителя ритма сердца. - Биопсия тканей, не поддающихся прижатию. - Пункция артерий, не поддающихся прижатию.

Таблица 7

Применение низкомолекулярных гепаринов в период отмены антикоагулянтов непрямого действия при различном риске высоком и низком риске тромбоэмболических осложнений и кровотечений в периоперационный период [7]

Низкий риск тромбоэмболических осложнений	Операции с низким риском кровотечений
<ul style="list-style-type: none"> - Отменить варфарин за 5 суток до процедуры¹. - Использовать стандартную профилактическую дозу НМГ в периоперационный период. - Возобновить АНД в день операции. - Отменить НМГ, когда МНО достигнет терапевтических значений, но не ранее, чем через 5 суток. 	<ul style="list-style-type: none"> - Продолжать АНД, поддерживая МНО в границах терапевтического диапазона.
Высокий риск тромбоэмболических осложнений	Операции с высоким риском кровотечений
<ul style="list-style-type: none"> - Отменить варфарин за 5 суток до процедуры¹. - Начать вводить терапевтическую дозу НМГ за 3 суток до операции, последнюю дозу ввести за 24 часа до операции. - Возобновить АНД в день операции, возобновить НМГ в 1,2 или на 3 сутки в зависимости от стабильности гемостаза. - Отменить НМГ, когда МНО достигнет терапевтических значений, но не ранее, чем через 5 суток. 	<ul style="list-style-type: none"> - Отменить АНД и применять НМГ так как это описано для больных низкого или высокого риска.

Примечания. АНД – антикоагулянты непрямого действия; НМГ – низкомолекулярный гепарин; ¹ – для фенпрокумона 7 суток, для аценокумарола 2 суток.

ний может быть неприемлемым, поскольку для возобновления эффекта варфарина требуется как минимум 5 суток. Поэтому если у больных с низким риском тромбоэмболических осложнений АНД можно отменить в периоперационный период, при высоком риске тромбозов и эмболий во время уменьшения воздействия АНД необхо-

димо дополнительное введение антикоагулянтов с другим механизмом действия. Предложенная схема стратификации риска тромбоэмболических осложнений представлена в табл. 5.

В случаях, когда инвазивное вмешательство сопряжено с невысоким риском кровотечений (табл. 6), изменения дозы АНД не требуется.

Заключение

Однако при операциях с высоким риском кровотечения АНД приходится отменять и в периоперационный период использовать гепарин в стандартных профилактических или лечебных дозах (табл. 7). Эксперты, подготовившие данный документ, отдадут предпочтение НМГ, ссылаясь на большее удобство и данные о безопасности подхода с применением НМГ, полученные в не сравнительных исследованиях, а также сведения о более низкой стоимости периоперационного применения НМГ по сравнению с внутривенной инфузией НФГ [11-15]. Проблемы, связанные с НМГ у больных с механическими протезами клапанов сердца, в данном документе не обсуждаются.

Подчеркнуто, что последняя доза НМГ должна быть введена за 24 часа до операции, однако в отдельных случаях возможно уменьшение этого срока до 12 часов (со следующей инъекцией вечером после операции).

Таким образом, очевидно, что рекомендации по использованию антикоагулянтов непрямого действия при хирургических вмешательствах и других инвазивных процедурах, подготовленные различными группами экспертов, основываются на общих принципах, но зачастую заметно различаются в деталях. Это касается, прежде всего, особенностей стратификации риска, схем перехода с одного препарата на другой, выбора конкретных лекарственных средств. Очевидно, причиной служит недостаток информации о преимуществе того или иного подхода, полученной в специально спланированных контролируемых клинических исследованиях. Тем не менее, до появления новых данных следует придерживаться предложенных алгоритмов, основанных на тщательном анализе накопленных к настоящему времени фактов и отражающих оптимальный с точки зрения современных представлений подход к ведению подобных больных.

Литература

1. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 204S-233S.
2. Spyropoulos A.C. Bridging of oral anticoagulation therapy for invasive procedures. Curr Hematol Rep 2005; 4: 405-413.
3. Genewein U, Haeberli A, Straub P.W., Beer J.H. Rebound after cessation of oral anticoagulant therapy: the biochemical evidence. Br J Haematol 1996; 92: 479-485.
4. Eckman M.H., Beshansky J.R., Durand-Zaleski I., et al. Anticoagulation for noncardiac procedures in patients with prosthetic heart valves: does low risk mean high cost? JAMA 1990; 263: 1513-1521.
5. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., et al. Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 338S-400S.
6. Nicolaidis A.N., Fareed J., Kakkar A.K., et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2006; 25: 101-161.
7. De Caterina R., Husted S., Wallentin L., et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. Eur Heart J 2007; 28: 880-913.
8. Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; Полный текст доступен на <http://www.escardio.org>.
9. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease). JACC 2006; 48: e1-148. Полный текст доступен на <http://www.acc.org>.
10. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J 2006; 27: 1979-2030. Полный текст доступен на <http://www.escardio.org>.

11. *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.
12. *Douketis J.D., Johnson J.A., Turpie A.G.* Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1319-1326.
13. *Kovacs M.J., Kearon C., Rodger M., et al.* Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004; 110: 1658-1663.
14. *Jafri S.M.* Periprocedural thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulation therapy. *Am Heart J* 2004; 147: 3-15.
15. *Spyropoulos A.C., Frost F.J., Hurley J.S., Roberts M.* Costs and clinical outcomes associated with low-molecular weight heparin vs. unfractionated heparin for perioperative bridging in patients receiving long-term oral anticoagulant therapy. *Chest* 2004; 125:1642-1650.