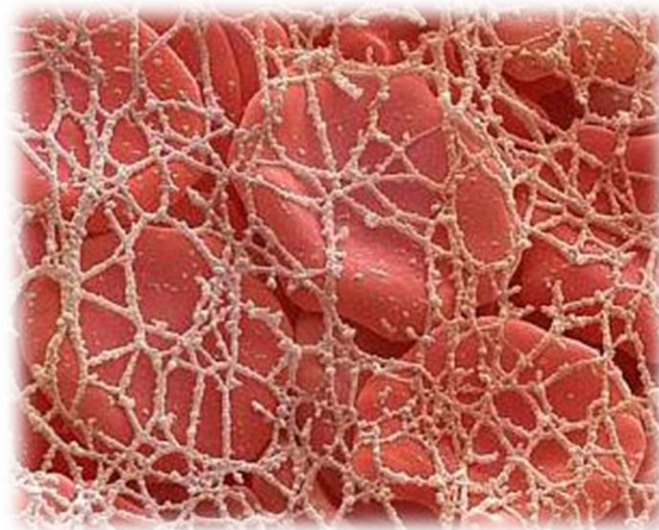


«Антикоагулянты и периоперационная безопасность»

Куликов Александр Вениаминович

Уральский государственный медицинский университет

Кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП



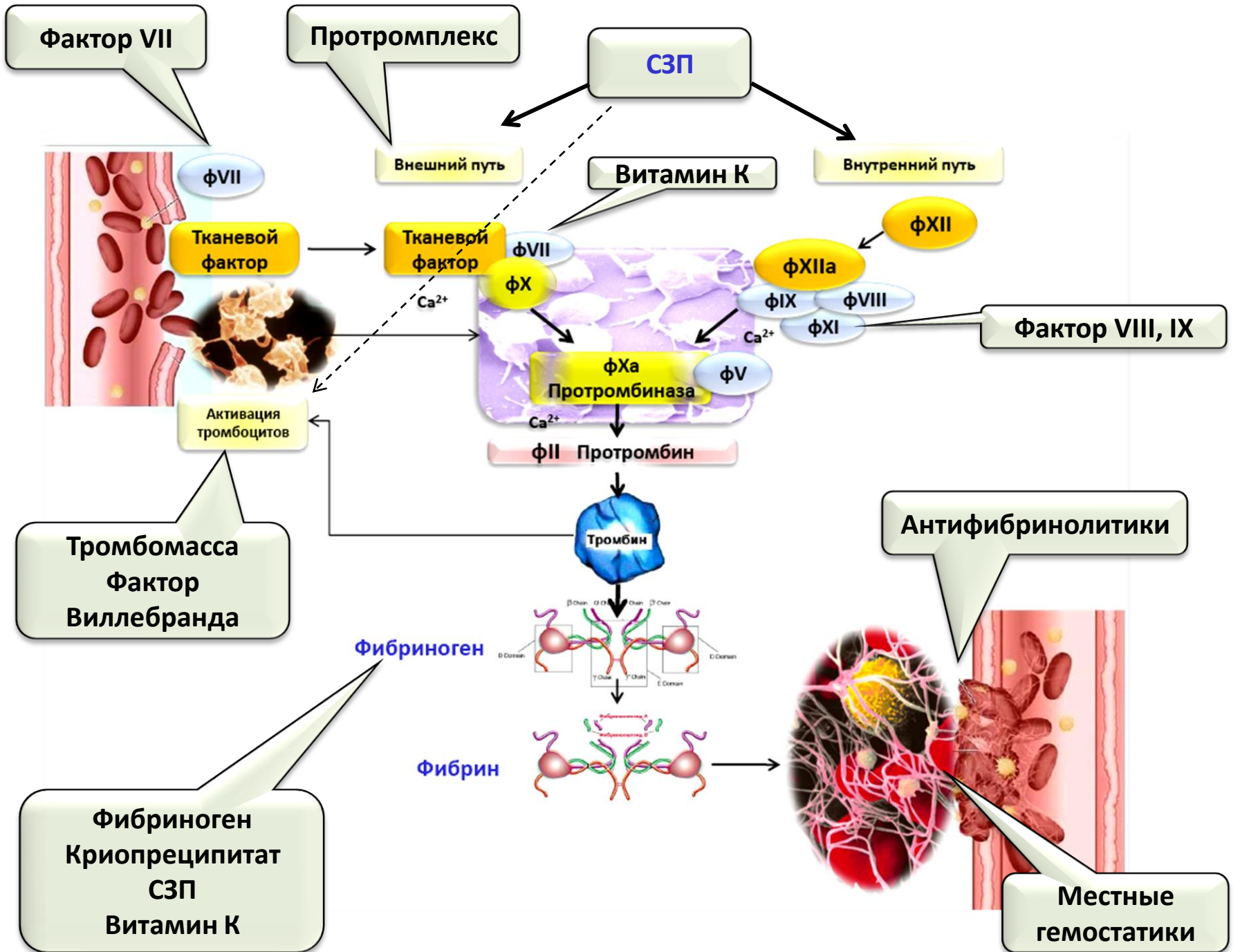
2014

Группы препаратов, влияющих на системный гемостаз

Снижают гемостатический потенциал крови	Повышают гемостатический потенциал крови
<p>Нефракционированный гепарин Низкомолекулярный гепарин (фраксипарин, клексан, фрагмин, цибор) Ингибиторы фактора Ха (Fondaparinux, Rivaroxaban) Прямые ингибиторы тромбина (Hirudin, Bivalirudin, Argatroban, Ximelagatran Дибигатран) Протеин С Антитромбин III Тромбомодулин Тромболитики Антагонисты витамина К Дезагреганты (аспирин, тиеноперидины)</p>	<p>Антифибринолитики (аминокапроновая и транексамовая кислоты) Апротинин Заместительная терапия (тромбоцитарная масса, свежезамороженная плазма, криопреципитат, концентраты отдельных факторов) Десмопрессин Витамин К</p>

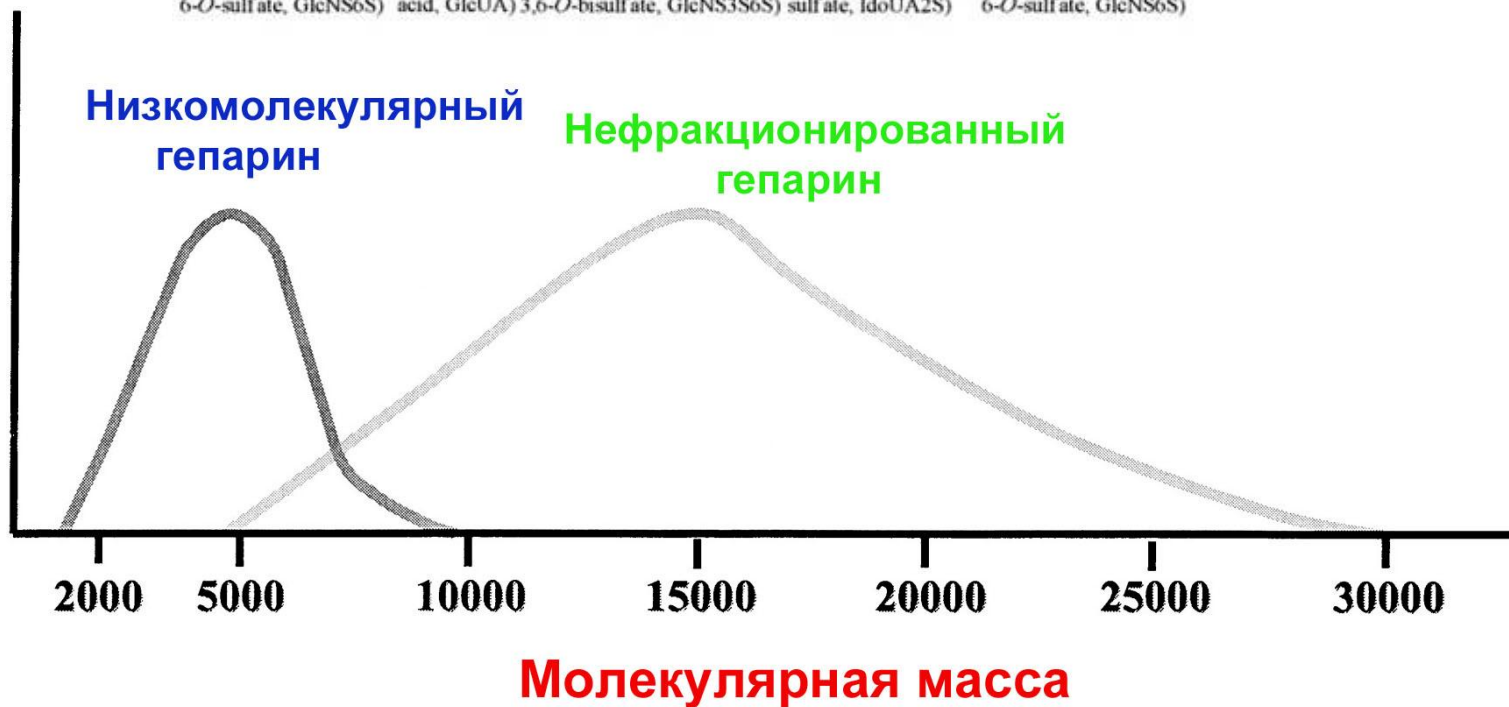
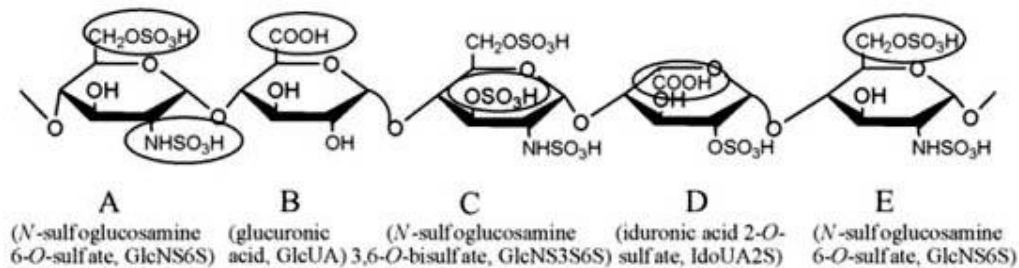
В мире ежегодно от терапевтических доз антикоагулянтов умирает 50000 пациентов



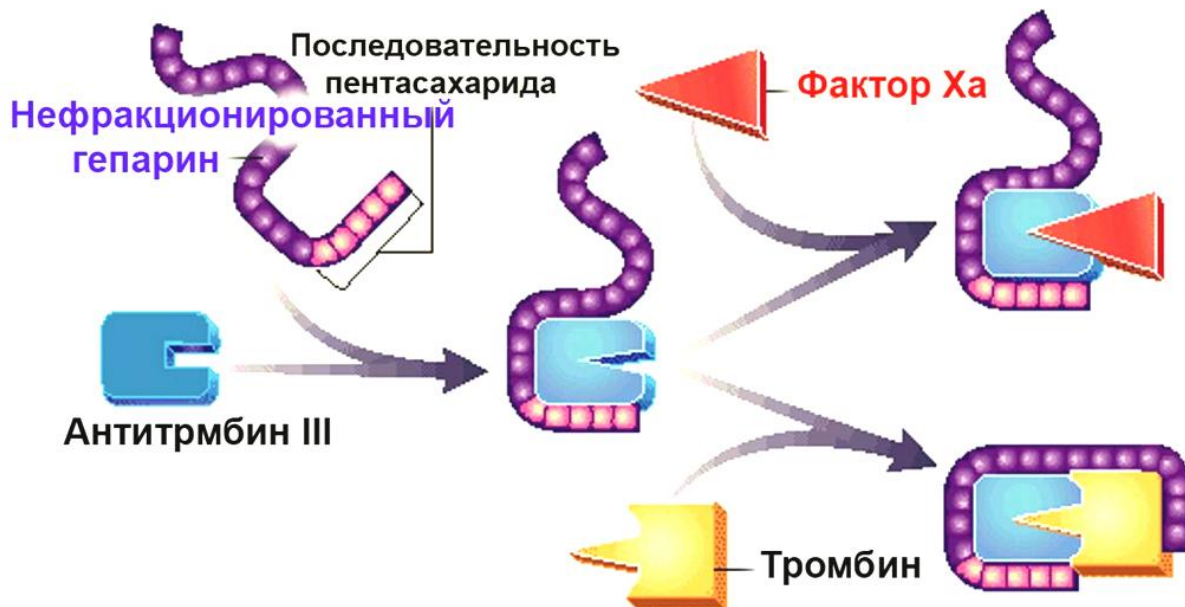
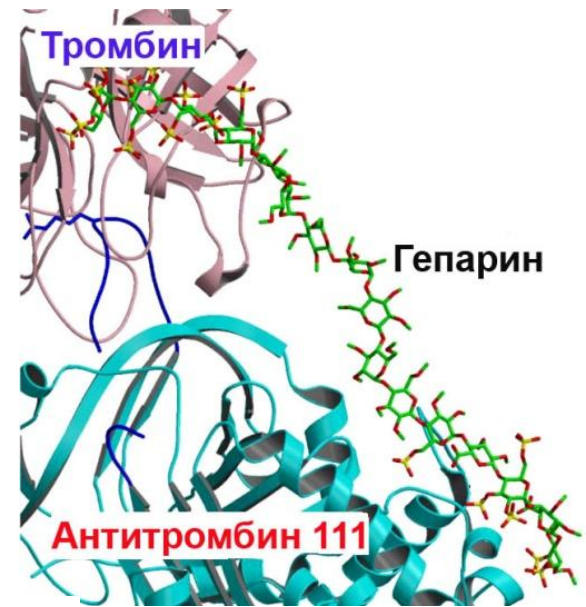


Гепарины

- Нефракционированный гепарин
- Низкомолекулярный гепарин



Механизм действия нефракционированного гепарина

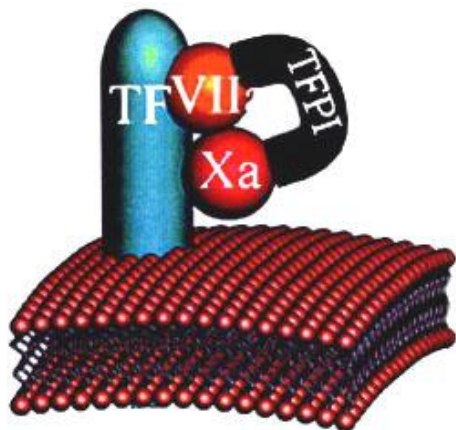


Дозы нефракционированного гепарина

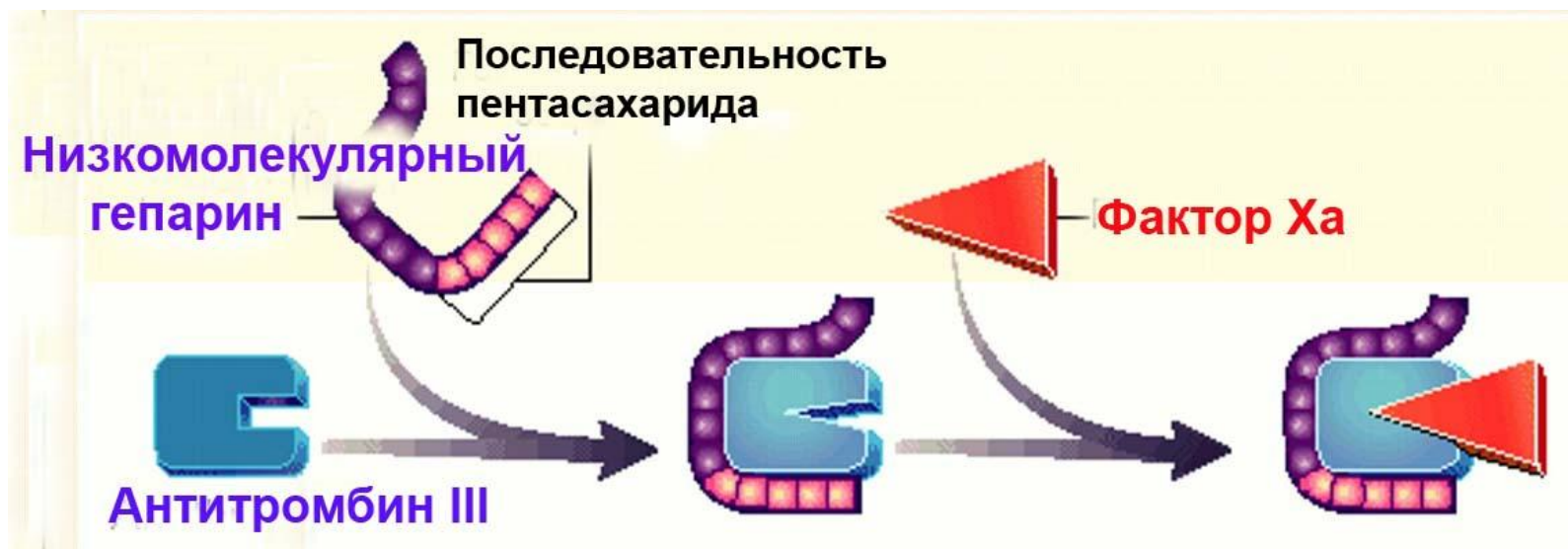
Препарат	Старт	Поддерживающая доза
НГ внутривенно (1С)	80 ЕД/кг или 5000 ЕД	18 ЕД/кг/ч
НГ подкожно (1С)	в/в болюс 5000 ЕД	17500-18000 ЕД, или 250 ЕД/кг п/к через 12 ч
Оценка эффективности лечебной дозы: увеличение АПТВ (АЧТВ) в 1,5-2 раза		
Профилактические дозы НГ	5000 ЕД подкожно через 8-12 ч	

Антагонист: протамина сульфат – 1 мг инактивирует 1 мг гепарина (≈100 ЕД)

Механизм действия низкомолекулярного гепарина



На 70% - за счет увеличения ингибитора пути тканевого фактора - TFPI и на 30% - анти Ха



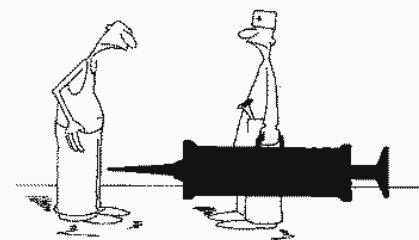
Дозы низкомолекулярных гепаринов

Препарат	Средняя ММ, Д	Рекомендуемая доза	
		профилактика	лечение
Эноксапарин (Клексан, Гемапаксан)	4500	20–40 мг 1 раз в сутки	1 мг/кг 2 раза/сут либо 1,5 мг/кг 1 раз/сут
Далтепарин (Фрагмин)	5000	2500–5000 МЕ 1–2 раза /сут	100 МЕ/кг 2 раза /сут (не >18 000 МЕ)
Надропарин (Фраксипарин)	4500	0,3–0,6 мл (2850–5700 МЕ) 1 раз /сут	0,01 мл (95 МЕ)/кг 2 раза/сут
Бемипарин (Цибор)		2500-3500 ЕД/сутки п/к	

Антагонист: протамина сульфат – 1 мг инактивирует 1 мг гепарина
(≈100 ЕД)

- Профилактическая доза эноксапарина (клексана) –20-40 мг/сутки однократно
- Лечебная доза – 1,0 мг/кг дважды в сутки или 1,5 мг/кг один раз в сутки (контроль АПТВ)

Вес, кг	Лечебная доза клексана
Менее 50	40 мг два раза в сутки
50-69	60 мг два раза в сутки
70-89	80 мг два раза в сутки
Более 90	100 мг два раза в сутки

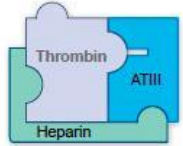
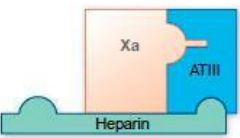
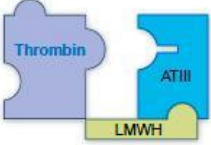
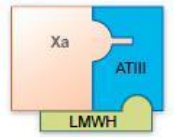

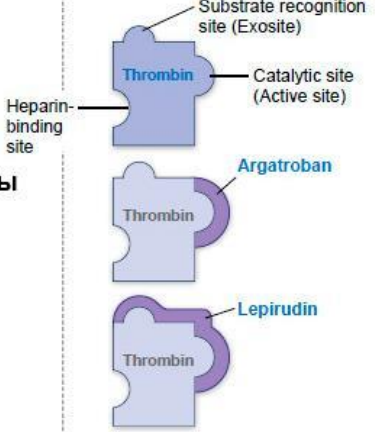


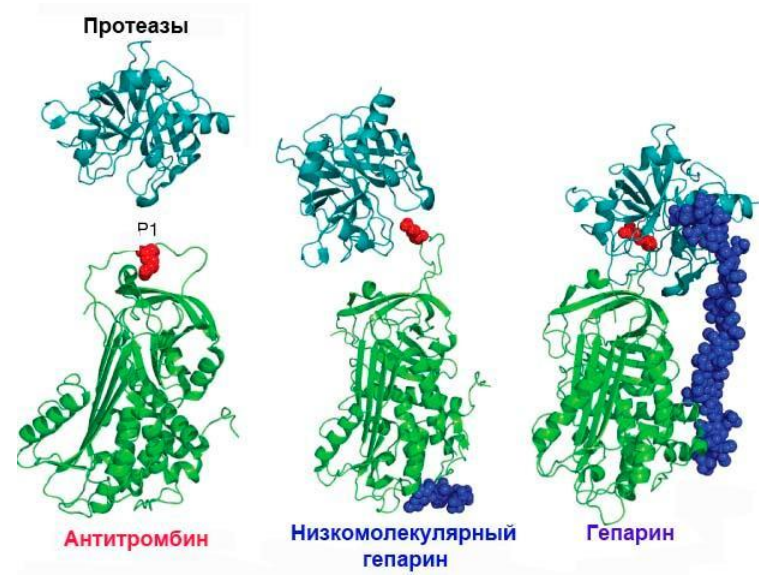
Сравнительная характеристика нефракционированного и низкомолекулярного гепарина

Показатель	НГ	НМГ
Молекулярная масса, Д	6000-20000	4000-6000
Биодоступность,%	До 30	До 90
Элиминация из организма	Клеточная	Через почки
Способность связываться с эндотелиоцитами	+	-
Проивотромбоэмболический эффект	Анти IIa активность	30% -антиХа 70% - TFPI

Сравнительная характеристика нефракционированного и низкомолекулярного гепарина

Показатель	НФГ	НМГ
Гипокоагуляция	+	-
АПТВ	удлиняет	В проф. дозах не увеличивает
Рикошетные тромбозы	+	-
Аутоиммунная тромбоцитопения	+	-
Лабораторный контроль	+	-
Трансплацентарный переход	-	-
Осложнения геморрагии, остеопороз, аллопеция)	+	-

Класс антикоагулянтов	Эффект на тромбин	Эффект на фактор Ха
Нефракционированный гепарин	 <p>Binds to antithrombin III (ATIII) and thrombin (inactivates thrombin)</p>	 <p>Binds to antithrombin III (ATIII) via pentasaccharide (sufficient to inactivate Xa)</p>
Низкомолекулярный гепарин	 <p>Binds to antithrombin III (ATIII) but not to thrombin (poorly inactivates thrombin)</p>	 <p>Binds to antithrombin III (ATIII) via pentasaccharide (sufficient to inactivate Xa)</p>
Селективный ингибитор фактора Ха	No effect on thrombin	 <p>Fondaparinux Binds to antithrombin III (ATIII) via pentasaccharide (sufficient to inactivate Xa)</p>
Прямые ингибиторы тромбина	 <p>Selectively inactivate thrombin</p>	No effect on Xa



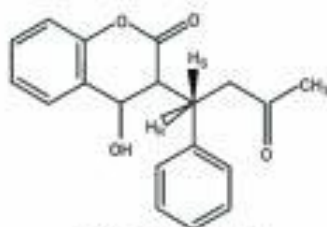
Эффекты НМГ не связанные с антитромбином III

- **Увеличение выпуска ингибитора пути тканевого фактора TFPI**
- **Взаимодействие с кофактором II гепарина**
- **Ингибирование прокоагулянтных эффектов лейкоцитов**
- **Активация фибринолиза**
- **Модулирование состояния сосудистого эндотелия**

Свойства ингибитора пути тканевого фактора (TFPI)

- **TFPI - многодоменный ингибитор генерации протеаз**
- **Прямой ингибитор фактора Ха и эластазы**
- **Ингибитор активации тромбоцитов тканевым фактором и макрофагами**
- **Взаимодействует с липопротеинами низкой плотности изменяя их патологическую роль**
- **Взаимодействует с сосудистым эндотелием**
- **Модулирует эндогенные глюкозаминогликаны**
- **Нейтрализует эндогенный тканевой фактор**

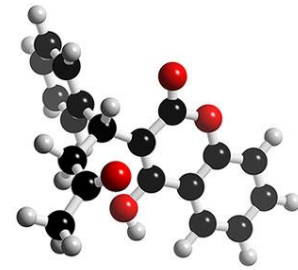
Антагонисты витамина К



Варфарин



Антагонисты витамина К - варфарин



Риск эмбриональных аномалий до 4,6- 8,2% - «Fetal Warfarin Syndrome»

Потеря плода до 24-33%

Кровотечения у матери и плода

Варфарин 5-10 мг используется с **первых суток после** операции или родов.

Применяется совместно с НГ или НМГ в течение 3-5 суток для достижения МНО более 2,0-3,0 в течение 2-х сут., после чего гепарин отменяется

CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians



New Antithrombotic Drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

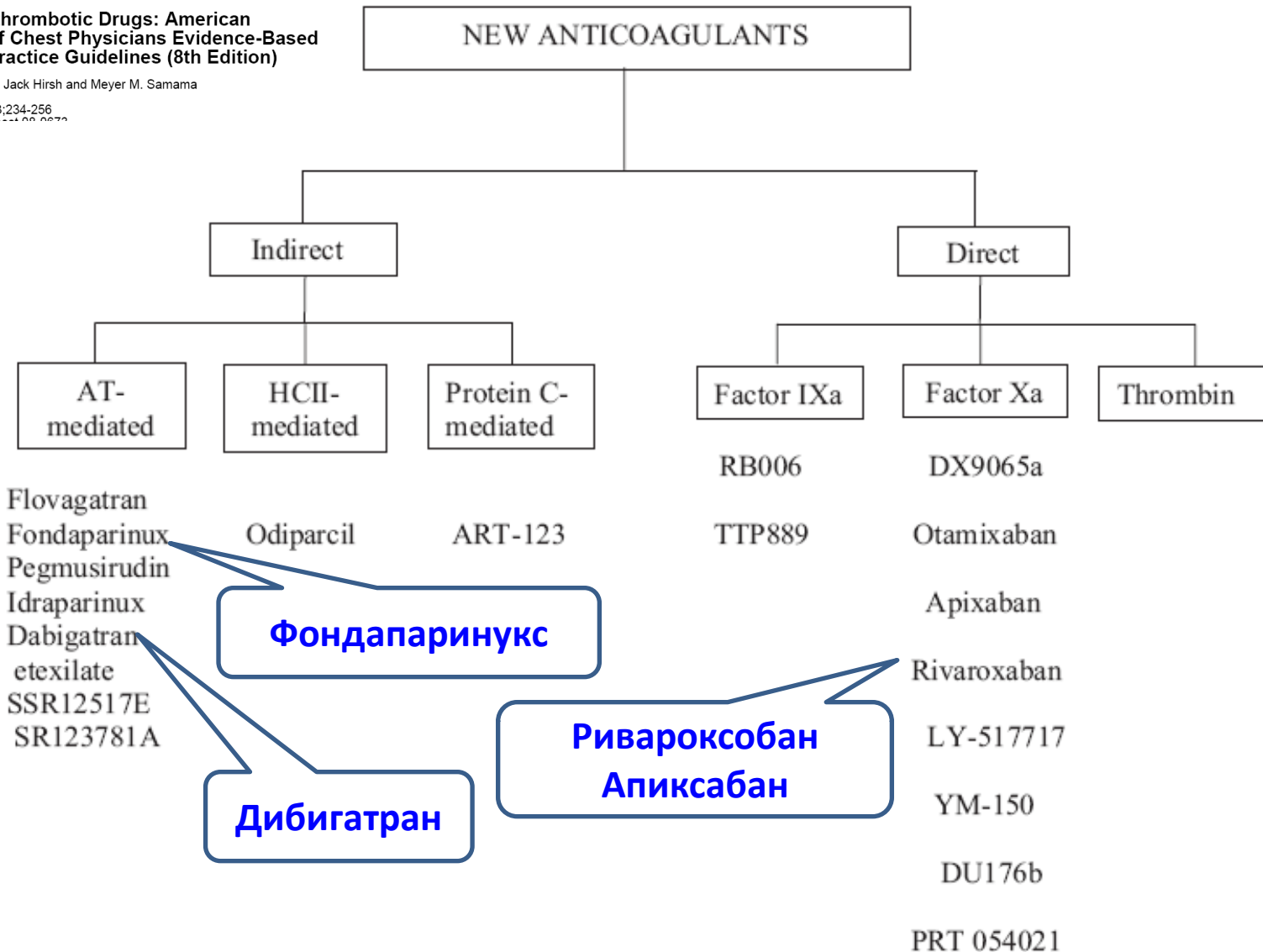
Jeffrey I. Weitz, Jack Hirsh and Meyer M. Samama

Chest 2008;133:234-256
DOI:10.1378/chest.10000000

The novel anticoagulants: entering a new era

Henri Bonnamy

Division of Angiology and Haemostasis, Department of Internal Medicine, University Hospitals of Geneva and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland



Пероральные антикоагулянты

Table 2. The new oral anticoagulants.

Class	Name	Manufacturer	T ½ (h)	Excretion	
Anti-IIa (antithrombin)	dabigatran	Boehringer-Ingelheim	7-9	80% kidney	20% liver
Anti-Xa	apixaban	Bristol-Myer-Squibb	8-15	21% kidney	78% liver
	rivaroxaban	Bayer	9-12	33% kidney	66% liver
	edoxaban	Daiichi-Sankyo	8-10	35% kidney	65% liver
	LY-517717	Eli Lilly	24		100% liver
	YM-150	Astellas	14-20	25% kidney	75% liver

Table 2. Properties and status of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Target	Thrombin	Xa	Xa
Time to peak level, hr	2-3	3	3
Half-life, hr	12-17	5-9	9-14
Bioavailability, %	6	80	>50
Renal excretion, %	80	66	25
Dosing	Oral, once or twice daily	Oral, once or twice daily	Oral, once or twice daily
Status	Approved in Europe for prophylaxis after TKR and THR. Phase III studies ongoing	Phase III development	Phase III development

Verheugt F.W.A. The new oral anticoagulants Neth Heart J. 2010 June; 18(6): 314–318.

**Дибигатран
Ривароксобан
Апиксабан**

Francis C. W. New Issues in Oral Anticoagulants Hematology

2008

Внутренний путь

фХ11- Хагемана



Калликреин



ВММК

Урокиназа

ТРОМБОЛИТИКИ

Альтеплаза



Тканевой активатор t-РА

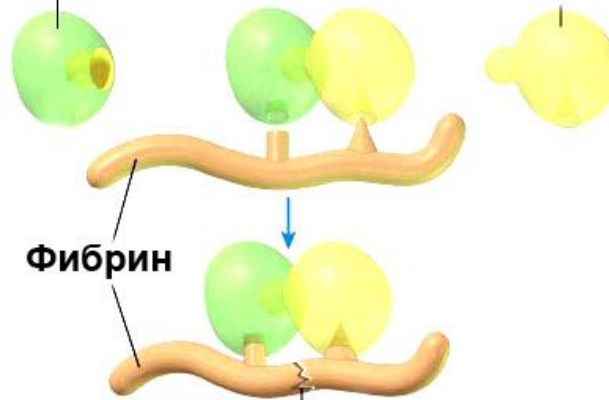
Внешний путь



Активатор плазминогена

Плазминоген

Плазмин



Фибрин

Продукты деградации фибрина (ПДФ)

D-димер

Продукты деградации фибрина-фибриногена (ПДФФ)

- Этаноловый тест
- Протаминасульфатный тест
- Ортофентролиновый тест
- ПДФФ
- D-димер

Увеличение:

- Острый тромбоз
- ДВС-синдром
- Терапия тромболитиками



Тромболитики

Препарат	Насыщающая доза	Постоянная инфузия
Альтеплаза	-	100 мг в течение 2 ч
Ретеплаза	2 дозы по 10 ЕД чрез 30 мин	
Тенектеплаза (ТНКase)	30-50 мг в течение 5 с	
Стрептокиназа	1500000 ЕД за 60 мин	1000000 ЕД/24 ч
Урокиназа (аббокиназа)	4400 ЕД/кг за 10 мин в/в	4400 ЕД/кг за 24 ч

Условия для безопасного применения тромболизиса

- **Диагноз ишемического инсульта подтвержден**
- **Неврологические симптомы не должны купироваться самостоятельно.**
- **Неврологические симптомы не должны быть незначительными и изолированными.**
- **Симптомы инсульта не должны быть связаны с субарахноидальным кровоизлиянием.**
- **Начало симптомов < за 3 часа до лечения**
- **Отсутствие ТЧМТ и ГИ за предыдущие 3 месяца**
- **Отсутствие инфаркта миокарда за предыдущие 3 месяца**
- **Отсутствие желудочно-кишечного или из мочевых путей кровотечения в течение 21 дня**
- **Отсутствие хирургических вмешательств за предыдущие 14 дней**
- **Отсутствие артериальной пункции на несжимаемом участке за предыдущие 7 дней**
- **Не увеличено АД (систолическое <185 мм рт.ст. и диастолическое <110 мм рт.ст.)**
- **Никаких признаков активного кровотечения или острой травмы (перелом)**
- **При приеме антагонистов витамина К - МНО $\leq 1,7$**
- **Гепарин не вводился в предыдущие 48 ч, АПТВ - норма**
- **Количество тромбоцитов $\geq 100\ 000\ \text{мм}^3$**
- **Концентрация глюкозы крови $\geq 2,7\ \text{ммоль/л}$**
- **Пациент или члены семьи понимают потенциальные риски и выгоды от лечения.**

Технология применения rtPA

- Инфузия 0,9 мг/кг (максимум 90 мг), более чем 60 мин. 10 % дозы, вводятся болюсно 1-3 мин.
- Неврологическое исследование каждые 15 мин в течение инфузии и каждые 30 мин после того в течение следующих 6 ч еже часно до 24 ч после лечения
- При развитии тяжелой головной боли, острой артериальной гипертензии, тошноты или рвоты прекратить инфузию и экстренно выполнить КТ

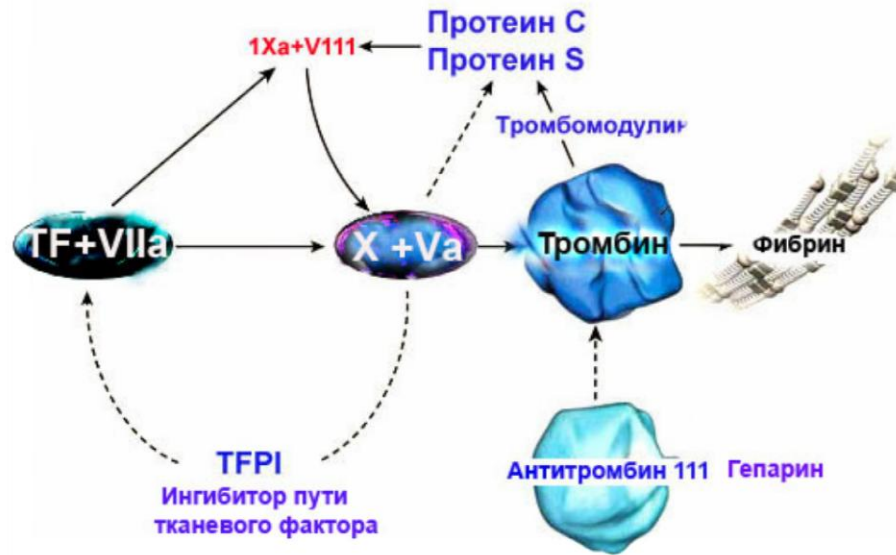
Основные физиологические антикоагулянты

Антитромбин III -это пептид, постоянно циркулирующий в плазме крови. В присутствии гепарина Антитромбин III инактивирует факторы IX,X,II(протромбин)

Гепарин -это полисахарид(гликозаамингликан) в норме присутствует в плазме лишь в небольших количествах. Содержится в тучных клетках и базофилах

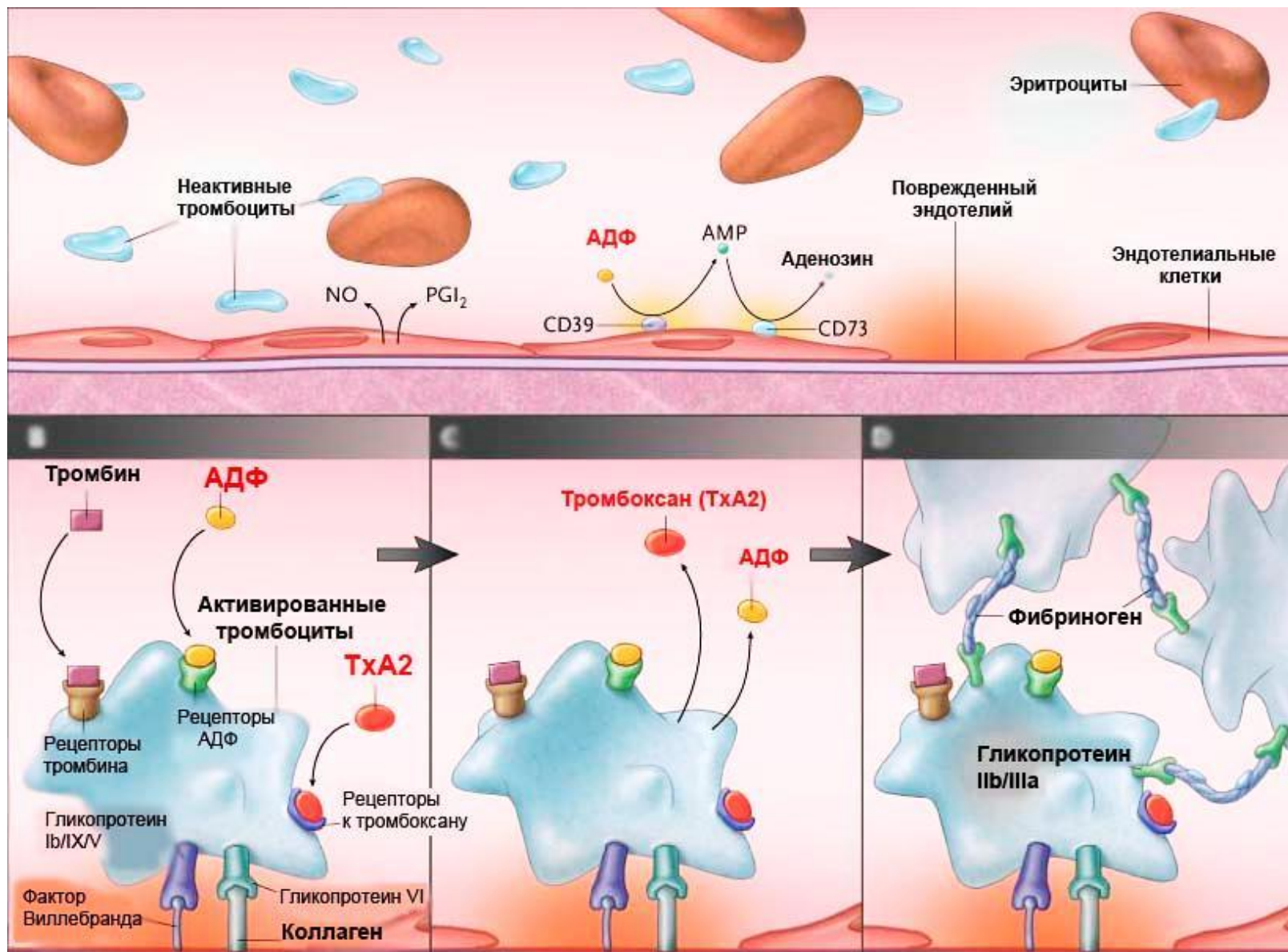
Ингибитор пути тканевого фактора - это липопротеид, выделяется при повреждении тканей вместе с тканевым фактором

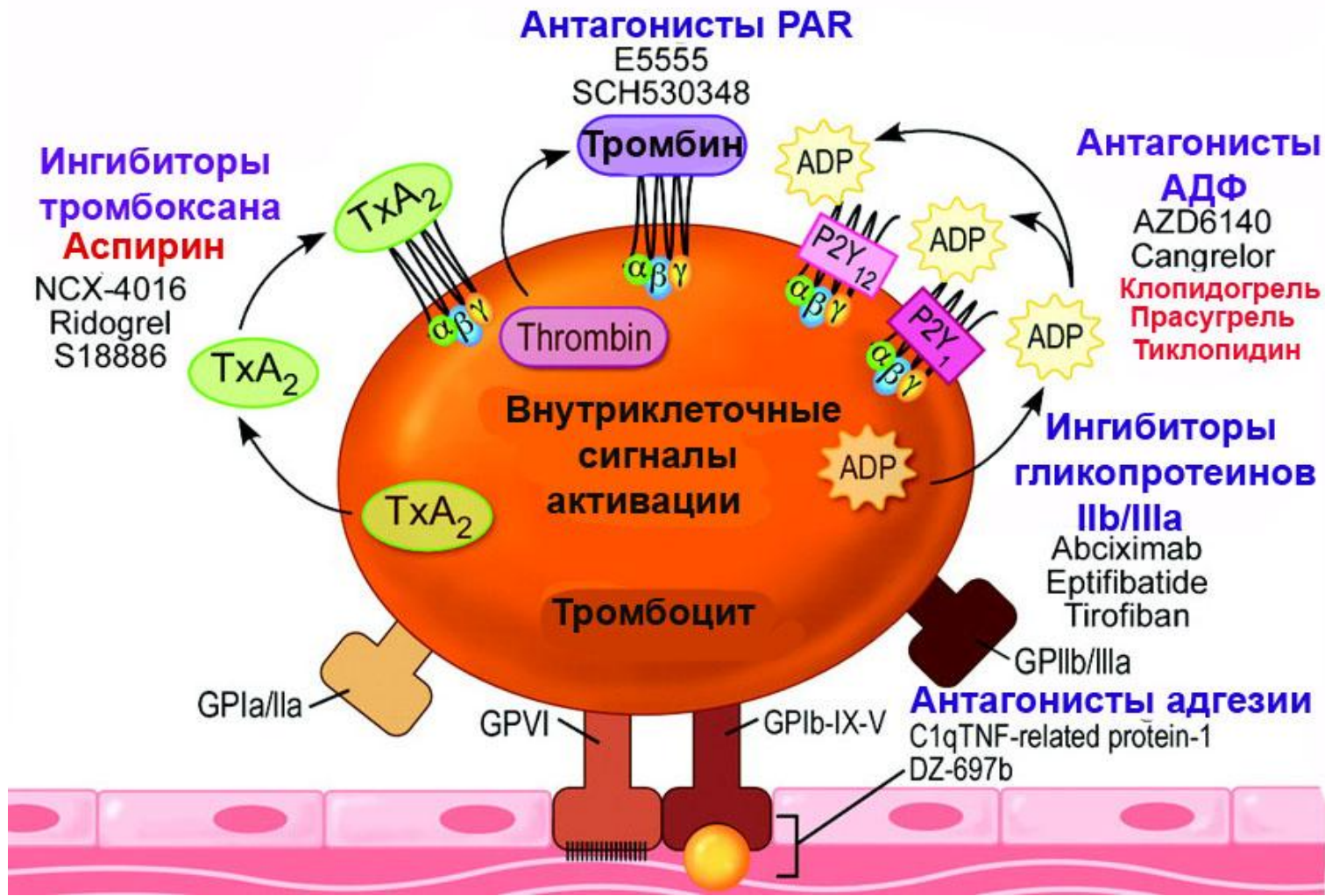
Протеины C и S - это белки ,инактивирующие факторы Va и VIIIa



1853 - Открытие ацетилсалициловой кислоты

1971 - Джон Вейн установил, что аспирин блокирует синтез простагландинов





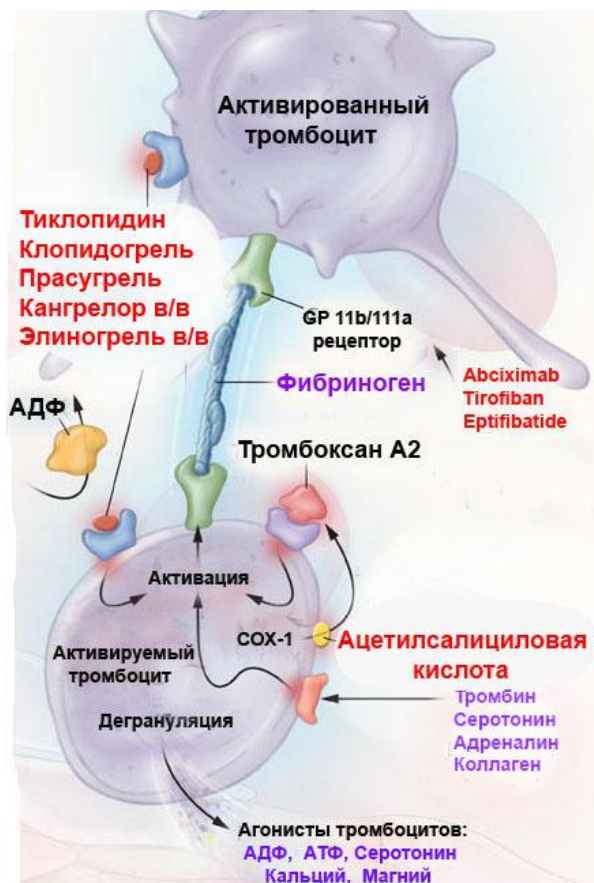
Показания к применению дезагрегантов

Показания в кардиологии:

- Острый инфаркт миокарда
- Острый коронарный синдром
- Стабильная стенокардия
- Нестабильная стенокардия / острый инфаркт миокарда без подъема Q
- Ангиопластика коронаротромбоза
- Чрезкожное стентирование коронарных артерий
- Мерцательная аритмия*
- Аортокоронарное шунтирование
- Некоторые пациенты с патологией клапанов сердца

Ferrandis R., Llau J. V., Mugarra A. Perioperative Management of Antiplatelet-Drugs in Cardiac Surgery Curr Cardiol Rev. 2009 May; 5(2): 125–132.

Профилактика артериального тромбоза



Все дезагреганты:

- Антагонисты АДФ – тиеноперидины
- Ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa
- Ацетилсалициловая кислота

**Противопоказаны во время беременности
(смотри инструкции)**

**Во время беременности используется
только аспирин 60-75 мг/сутки:**

- Протезированные клапаны сердца
- АФС
- После инфаркта миокарда
- После ишемического инсульта
- Высокий риск развития преэклампсии
- Профилактика задержки развития плода

Показания к применению дезагрегантов

Показания в неврологии

- Острая фаза инсульта
- Вторичная профилактика инсульта

Другие показания

- Пациенты с протезированными клапанами сердца
- Стеноз сонных артерии
- Эндартерэктомия сонных артерий
- Пациенты с АФС
- Периферическая артериопатия
- Первичная профилактика у пациентов с сердечно-сосудистым риском

Дезагреганты - аспирин

Antiplatelet Drugs American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), 2008

Заболевания	Минимальная эффективная доза, мг
Транзиторные ишемические атаки и ишемический инсульт	50
Мужчины с высоким кардиальным риском	75
Артериальная гипертензия	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия	75
Стеноз сонных артерий	75
Истинная полицитемия	100
Острый инфаркт миокарда	160
Ишемический инсульт острый	160
Профилактика преэклампсии и ЗВУР	60-75

Дети – 1-5 мг/кг/сутки

Дезагреганты - ингибиторы АДФ

- **1-е поколение тиенопиридинов - Тиклопидин** - внутрь, по 250 мг 2 раза в день, во время или после еды. Максимальная суточная доза - 1 г (может назначаться только в течение короткого периода времени). Дети – 10 мг/кг/сутки (не более 250 мг/сутки)
- **2-е поколение тиенопиридинов - Клопидогрель** - Внутрь, взрослым - по 75 мг 1 раз в сутки, дети – 0,2 мг/кг/сутки
- **3-е поколение тиенопиридинов - Прасугрель**
- **Показания:** профилактика ишемических нарушений (инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза периферических артерий, внезапной сосудистой смерти) у больных атеросклерозом.

Novel antiplatelet agents in the prevention of cardiovascular complications – focus on ticagrelor

This article was published in the following Dove Press journal:
Vascular Health and Risk Management
24 May 2010
Number of times this article has been viewed

Table 1 Pharmacologic properties and adverse effects of a selection of antiplatelet agents

Drug	Action	Aggregation to ADP	Route of administration	Metabolism	Time to peak effect	Offset of action	Adverse effects
Clopidogrel 300 mg	IRR	~30%	Oral	Esterase inactivation and two-step hepatic CYP-dependent activation	~4 hours	~5 days	Bleeding (major and minor), interpatient variability, and dyspnea in approximately 8% of patients ²⁴
Prasugrel 60 mg	IRR	75%–80%	Oral	Esterase activation and one-step CYP-dependent activation (liver or gut)	1–2 hours	~5 days	Bleeding (major and minor) and dyspnea in approximately 5% of patients ³⁰
Ticagrelor	R	75%–80%	Oral	None required	1–2 hours	1–2 days	Bleeding, dyspnea in approximately 14% of patients, and ventricular pauses ³¹
Cangrelor 4 µg/kg/min	R	>90%	Intravenous	None required	Minutes	20 minutes	Bleeding (minor) and dyspnea in approximately 1% of patients ³⁵
Elinogrel 40 mg	R		Oral/intravenous	None required	20 minutes	~1 day	No increase in bleeding
SCH 530348	R	(>90% to TRAP)	Oral	None required	With LD: hours; without LD: days	Weeks	No increase in bleeding

Abbreviations: ADP, adenosine diphosphate; CYP, cytochrome P450; IRR, irreversible; LD, loading dose; R, reversible; TRAP, thrombin receptor antagonist peptide.

Дезагреганты

- **Ингибиторы тромбоцитарного гликопротеина IIb/IIIa: тирофибан, абциксимаб и эптифибратид.**
Антиагрегантные средства - производные тирозина с низкой мол.массой.
- **Непептидные ингибиторы тромбоцитарного гликопротеина IIb/IIIa для в/в введения - блокируют агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином.**

Противопоказания к назначению дезагрегантов:

- **Кровотечение.**
- **Количество тромбоцитов $< 50 \cdot 10^9$.**
- **Резкое снижение адгезии и агрегации тромбоцитов.**
- **Врожденные тромбоцитопении и тромбоцитопатии (б-нь Виллебранда, Бернара-Сулье, Гланцмана, Верльгофа).**

Антитромбин III

Группа Антикоагулянт прямой

Показания:

1.Тромбоэмболические осложнения при врожденной недостаточности Антитромбина III (отделения гематологии детской и взрослой)

2.Приобретенный дефицит Антитромбина III в составе комбинированной терапии

- **Тяжелая печеночная недостаточность**
- **Желтуха, цирроз печени**
- **ДВС- синдром**
- **Гемодиализ**
- **Интенсивный терапевтический плазмаферез**
- **Профилактика и лечение тромбозов**

Антитромбин III

Вводится в/в

Доза зависит от степени недостаточности Антитромбина III или степенью расхода Антитромбина III (до 120% нормального уровня)

При введении 1 МЕ/кг активность Антитромбина III часа повышается на 1%

Поддерживающая доза - 60% от начальной, каждые 24 часа для обеспечения уровня Антитромбина III в пределах 80-120%

- **Для лечения начальная доза 1-2 тысячи МЕ, затем 2-3 тыс. МЕ/сутки (болюсно по 500 МЕ через каждые 4-6 часов, либо в форме длительного капельного вливания)**

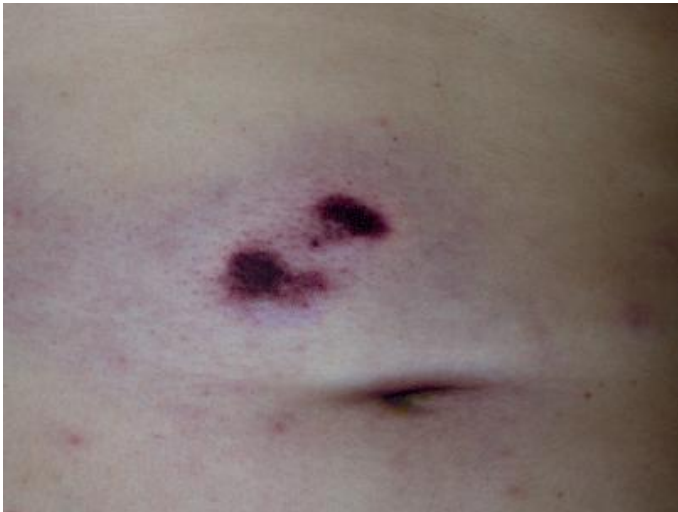
- **Расчет по формуле:**

Доза Антитромбина III = (требуемый уровень Антитромбина III - исходный уровень Антитромбина III) * массу тела в кг/1,4

Осложнения терапии антикоагулянтами

Осложнения терапии антикоагулянтами

- **Кровотечение** (НГ>НМГ)
- Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (НГ>НМГ)
- Остеопороз (НГ>НМГ)



Риск геморрагических осложнений
(The RIETE Registry bleeding score, 2008)

Факторы риска	Баллы
Недавнее массивное кровотечение	2
Уровень креатинина > 1,2 мг/дл (110 ммоль/л)	1,5
Анемия (Hb <130 (мужчины) или 120 (женщины) г/л)	1,5
Рак	1
Клинически явная ТЭЛА	1
Возраст > 75 лет	1

Частота кровотечений в течение 3-х месяцев:

- 0 баллов 0,1-0,6%,
- 1-4 балла 2,3-2,9%
- Более 4 баллов – 5,6-9,3%

Риск геморрагических осложнений
(The HEMORR₂HAGES Bleeding Risk Score, 2006)

Факторы риска	Баллы
Предшествующее массивное кровотечение	2
Заболевания печени или почек	1
Злоупотребление алкоголем	1
Рак	1
Возраст > 75 лет	1
Выраженная артериальная гипертония	1
Анемия	1
Высокий риск падения	1
Предшествующий инсульт	1
Тромбоцитопения или нарушение функции тромбоцитов	1

Риск кровотечения **0 баллов** -1,9%, **1** – 2,5%, **2** - 5,3% **3** – 8,4%, **4** – 10,4%,
5 – 12,3%

Периоперационное применение антикоагулянтов



Периоперационное применение антикоагулянтов

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), 2008

- Пациенты, принимающие антагонисты витамина К (варфарин) должны прекратить прием за **5 суток** до операции для нормализации МНО (INR) (уровень 1B)
- Прием антагонистов витамина К (варфарин) начинается через 12-24 ч после операции при условии надежного гемостаза (уровень 1C)
- Если МНО > 1,5 за 1-2 дня до операции – пероральный прием витамина К 1-2 мг (уровень 2C)

Периоперационное применение антикоагулянтов

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), 2008

- При необходимости замены антагонистов витамина К (варфарин) в периоперационном периоде с экономической точки зрения предпочтительнее амбулаторное использование подкожного НМГ, а не стационарное применение внутривенного НГ. (уровень 1B)

Периоперационное применение антикоагулянтов

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), 2008

Препарат	До операции	После операции
Нефракционированный гепарин (1С)	За 4 ч при в/в 6 ч при п/к	Через 6-8 ч
НМГ профилактическая доза	За 12 ч	Через 6-8 ч
НМГ лечебная доза (1В)	За 24 ч последняя доза – 1/2	Через 24 ч, при надежном гемостазе- 12 ч (1С)

Периоперационное применение антикоагулянтов

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), 2008

- После больших операций или при высоком риске кровотечения возобновление терапевтических доз НМГ нужно отложить на **48-72 ч**, применить профилактическую дозу НМГ или вообще отказаться от введения НМГ. Должен быть индивидуальный подход, а не фиксированное время (уровень 1С)

Периоперационное применение антикоагулянтов

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), 2008

Препарат	До операции	После операции
Аспирин	За 7-10 сут При высоком кардиальном риске не отменяется	В течение 1-х сут
Клопидогрель	За 7-10 сут	
Тиклопидин	За 14-21 день	
Антагонисты ГП IIв/IIIa	За 4 недели	

Периоперационное применение антикоагулянтов

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), 2008

- **Общий принцип отмены дезагрегантов перед операцией – они должны быть отменены за период равный 5-кратному периоду полужизни препарата.**
 - **Дипиридамол ($t_{1/2}$ - 10 ч) – за 2-3 суток**
 - **Ибупрофен, диклофенак, кетопрофен, метиндол ($t_{1/2}$ - 2-6 ч) за 1 сутки**
 - **Напоксен, сулиндак, дифлюнизал, целекоксиб ($t_{1/2}$ - 7-15 ч) – за 2-3 суток**
 - **Мелоксикам, набуметон, пироксикам ($t_{1/2}$ - 20 ч) - за 10 суток**

Периоперационное применение антикоагулянтов

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), 2008

- При необходимости неотложных инвазивных процедур или хирургических операций у пациентов, принимающих антагонисты витамина К (варфарин):

- Витамин К - 2,5-5 мг в/в (уровень 1С)
- Свежезамороженная плазма 10-15 мл/кг
- Концентрат протромбинового комплекса
- Рекомбинантный активированный фVII,

При применении аспирина или клопидогреля и высоком риске кровотечения переливается тромбоцитарная масса (уровень 2С)

Регионарная анестезия и антиромботические препараты

Эпидуральная гематома

- 1996 г. - США на фоне введения НМГ для тромбопрофилактики дважды в сутки: спинальная анестезия 1: 40 800 пункционная эпидуральная анестезия 1: 6600, катетеризация эпидурального пространства 1: 3100
- Швеция на фоне однократного введения НМГ для тромбопрофилактики: спинальная анестезия 1:159000, эпидуральная анестезия 1:18000. В акушерстве более редко: 1:200000
- Связано с коагулопатией – 60-80%
- Полное неврологическое восстановление только 38%, но шансов больше если декомпрессия проведена в первые 8 ч
- Образование гематом после удаления катетера - 30-60%
- Чувствительные и двигательные расстройства, дисфункция органов брюшной полости, тазовых органов

Эпидуральная гематома

Anesthesiology 2004; 101:165-7

© 2004 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Severe Thrombocytopenia, Type 2B von Willebrand Disease and Pregnancy

David L. Hepner, M.D.,^{*} Lawrence C. Tsen, M.D.[†]



Факторы риска развития эпидуральной/спинальной гематомы

• Факторы пациента

- Женский пол
- Увеличение возраст
- Анкилозирующий спондилоартрит или спинальный стеноз
- Почечная недостаточность

• Факторы, связанные с техникой анестезии

- Травматичная пункция/катетеризация
- Эпидуральная (по сравнению со спинальной) техника анестезии
- Сохранение эпидурального катетера во время использования антикоагулянтов

• Факторы, связанные с введением антикоагулянтов

- Непосредственно предоперационное (или во время операции) введение антикоагулянтов
- Раннее начало введения антикоагулянтов
- Сопутствующее использование дезагрегантов или комбинация антикоагулянта
- Введение антикоагулянтов дважды в сутки

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ И АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Регионарная анестезия у пациентов, получающих нефракционированный гепарин (НГ):

- **После назначения НГ регионарная анестезия выполняется через 4 ч после в/в введения или через 6 ч после п/к последней инъекции**
- **При интраоперационном применении НГ последний должен вводиться через 1 ч после выполнения блокады.**
- **Катетер должен быть удален не ранее чем через 4 ч после последней инъекции НГ и оценки состояния системы гемостаза.**
- **Следующая инъекция НГ проводится не ранее чем через 1 ч после удаления катетера.**

Регионарная анестезия у пациентов, получающих низкомолекулярный гепарин (НМГ):

1. У пациентов, получающих НМГ с профилактической целью до операции регионарная анестезия выполняется через **12 ч** после последней инъекции НМГ.
2. У пациентов, получающих НМГ в лечебных дозах (эноксапарин 1 мг/кг каждые 12 часов, эноксапарин 1,5 мг/кг ежедневно, дальтепарин 120 ЕД/кг каждые 12 часов, дальтепарин 200 ЕД/кг ежедневно, или тинзапарин 175 ЕД/кг) до операции регионарная анестезия выполняется через **24 ч** после последней инъекции НМГ.

Регионарная анестезия у пациентов, получающих низкомолекулярный гепарин (НМГ):

1. В послеоперационном периоде введение лечебных доз НМГ возможно через **24 ч** независимо от техники анестезии. Инъекция НМГ проводится не ранее чем через **2 ч** после удаления катетера.
2. Использование профилактических доз НМГ после операции – первая инъекция через **6-8 ч** после операции, вторая – через **24 ч** после первой.
3. Катетер должен быть удален не ранее чем через **10-12 ч** после последней инъекции НМГ и следующая доза вводится не ранее чем через **2 ч** после удаления катетера.

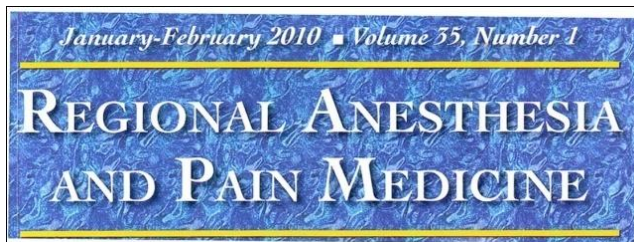
Регионарная анестезия у пациентов, получающих непрямые антикоагулянты:

- 1. Терапия непрямыми антикоагулянтами должна быть прекращена за 4-5 дней до выполнения регионарной анестезии**
- 2. Пациенты, получающие низкую дозу варфарина 5 мг/сут на фоне эпидуральной блокады должны контролировать МНО ежедневно.**
- 3. Катетер из эпидурального пространства удаляется при МНО <1,5 на фоне приема варфарина.**
- 4. При МНО >3,0 на фоне проведения эпидуральной анестезии необходимо отказаться от приема или уменьшить дозу варфарина.**

Регионарная анестезия у пациентов, получающих дезагреганты:

1. Прием ацетилсалициловой кислоты не влияет на выполнение регионарной анестезии.
2. Прием тиклопидина должен быть прекращен за 14 дней , а клопидогреля за 7 дней до выполнения регионарной анестезии.
3. Антагонисты GP IIb/IIIa рецепторов (abciximab – 6-8 ч, eptifibatide, tirofiban – 24-48 ч)

Регионарная анестезия и анти тромботические препараты



CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

James D. Douketis, Peter B. Berger, Andrew S. Dunn, Amir K. Jaffer,
Alex C. Spyropoulos, Richard C. Becker and Jack Ansell

Chest 2008;133:299-339
DOI 10.1378/chest.08-0675



ASRA PRACTICE ADVISORY

Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy *American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition)*

Terese T. Horlocker, MD,* Denise J. Wedel, MD,* John C. Rowlingson, MD,† F. Kayser Enneking, MD,‡
Sandra L. Kopp, MD,* Honorio T. Benzon, MD,§ David L. Brown, MD,|| John A. Heit, MD,*
Michael F. Mulroy, MD,¶ Richard W. Rosenquist, MD,# Michael Tryba, MD,**
and Chun-Su Yuan, MD, PhD††

Regional Anesthesia and Pain Medicine • Volume 35, Number 1, January-February 2010

Guidelines on anticoagulants and the use of locoregional anesthesia

E. VANDERMEULEN

MINERVA ANESTESIOLOGICA 2003;69:407-11

Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis

P Roderick, G Ferris, K Wilson, H Halls,
D Jackson, R Collins and C Baigent

Health Technology Assessment 2005; Vol. 9: No. 49

Anaesthesia 2013, 68, 966-972


doi:10.1111/anae.12359

Guidelines

Regional anaesthesia and patients with abnormalities of
coagulation

The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland
The Obstetric Anaesthetists' Association
Regional Anaesthesia UK

Membership of the Working Party: W. Harrop-Griffiths, T. Cook,¹ H. Gill, D. Hill,² M. Ingram,
M. Makris, S. Malhotra, B. Nicholls,³ M. Popat, H. Swales² and P. Wood



	Block category	Examples of blocks in category
Higher risk	<ul style="list-style-type: none"> Epidural with catheter Single-shot epidural Spinal Paravertebral blocks 	<ul style="list-style-type: none"> Paravertebral block Lumbar plexus block Lumbar sympathectomy Deep cervical plexus block
	Deep blocks	<ul style="list-style-type: none"> Coeliac plexus block Stellate ganglion block Proximal sciatic block (Labat, Raj, sub-glu) Obturator block Infraclavicular brachial plexus block Vertical infraclavicular block Supraclavicular brachial plexus block
	Superficial perivascular blocks	<ul style="list-style-type: none"> Popliteal sciatic block Femoral nerve block Intercostal nerve blocks Interscalene brachial plexus block Axillary brachial plexus block
	Fascial blocks	<ul style="list-style-type: none"> Ilio-inguinal block Ilio-hypogastric block Transversus abdominis plane block Fascia lata block
	Superficial blocks	<ul style="list-style-type: none"> Forearm nerve blocks Saphenous nerve block at the knee Nerve blocks at the ankle Superficial cervical plexus block Wrist block Digital nerve block Bier's block
Normal risk	Local infiltration	

Основные принципы проведения регионарной анестезии и применения антикоагулянтов

(American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, European Society of Anaesthesiology, 2010, 9th ed: American College of Chest Physicians, 2012)

Препараты	Доза	Отмена до операции	Начало после операции/ удаления катетера	Удаление катетера после приема/введения препарата
Нефракционированный гепарин	Проф.	в/в 4 ч	в/в 4 ч	4 ч
	Леч.	п/к 6 ч	п/к 6 ч	4 ч
Низкомолекулярный гепарин	Проф.	12 ч	6-8 ч	10-12 ч
	Леч.	24 ч	24 ч	24 ч
Варфарин		5 суток	1 сутки	При МНО < 1,3
Аспирин	Можно не отменять			
NSAIDs	Можно не отменять			
Тиклопидин		14 суток	1 сутки	-
Клопидогрель		7 суток	1 сутки	-

Основные принципы проведения регионарной анестезии и применения антикоагулянтов

(American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, European Society of Anaesthesiology, 2010, 9th ed: American College of Chest Physicians, 2012)

Препараты	Доза	Отмена до операции	Начало после операции/ удаления катетера	Удаление катетера после приема/введения препарата
Прасургрель		7-10 суток	6 ч	-
Ticagrelor		5 суток	6 ч	-
Cilostazol		42 ч	5 ч	-
Антагонисты рецепторов IIb/IIIa abciximab		8-48 ч		48 ч
Tirofiban, eptifibatide				8-10 ч

Основные принципы проведения регионарной анестезии и применения антикоагулянтов

(American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, European Society of Anaesthesiology, 2010, 9th ed: American College of Chest Physicians, 2012)

Препараты	Доза	Отмена до операции	Начало после операции/ удаления катетера	Удаление катетера после приема/введения препарата
Фондапаринукс		36-42 ч	6-12 ч	-
Ривароксабан		22-24 ч	4-6 ч	
Апиксабан		24-26 ч	4-6 ч	
Дибигатран	Противопоказан		6 ч	
Прямые ингибиторы тромбина (desirudin (Revasc), lepirudin (Refludan), bivalirudin (Angiomax))		8-10 ч	2-4 ч	
Аргатробан		4 ч	2 ч	
Тромболитики	Противопоказаны. При экстренном применении тромболитиков необходим постоянный неврологический контроль и уровень фибриногена (более 1,0 г/л)			

Рекомендованные схемы лечения рецессивных наследственных дефектов коагуляции

Дефицит фактора	Большие хирургические вмешательства	Малые хирургические вмешательства	Явное кровотечение
Фибриноген	А) Концентрат фибриногена 20-30 мг/кг В) СЗП 15-20 мл/кг С) Криопреципитат 1 доза на 10 кг массы тела Цель: >0,5 г/л	СЗП 15-20 мл/кг Цель: >0,5 г/л	СЗП 15-20 мл/кг Цель: >0,5 г/л
Протромбин	А) Концентрат протромбина 20-30 ЕД/кг В) СЗП 15-20 мл/кг Цель: > 30%	СЗП 15-20 мл/кг Цель: > 30%	СЗП 15-20 мл/кг Цель: > 30%
Фактор V	В) СЗП 15-20 мл/кг Цель: > 20%	В) СЗП 15-20 мл/кг Цель: > 20%	В) СЗП 15-20 мл/кг Цель: > 20%

Рекомендованные схемы лечения рецессивных наследственных дефектов коагуляции

Дефицит фактора	Большие хирургические вмешательства	Малые хирургические вмешательства	Явное кровотечение
Фактор VII	А) Рекомбинантный ф VIIa 15-20 мкг/кг через 12 ч Цель: > 20%	А) Рекомбинантный ф VIIa 15-20 мкг/кг через 12 ч Цель: > 20%	А) Рекомбинантный ф VIIa 15-20 мкг/кг через 12 ч Цель: > 20%
Фактор X	А) Концентрат протромбина 20-30 ЕД/кг В) СЗП 15-20 мл/кг Цель: > 20%	СЗП 15-20 мл/кг Цель: > 20%	А) Концентрат протромбина 20-30 ЕД/кг В) СЗП 15-20 мл/кг Цель: > 20%
Фактор XI	СЗП 15-20 мл/кг Цель: > 20%	СЗП 15-20 мл/кг Цель: > 20%	СЗП 15-20 мл/кг Цель: > 20%
Фактор XIII	А) Концентрат фXIII 10-20 ЕД/кг В) СЗП 15-20 мл/кг С) Криопреципитат 1 доза на 10 кг массы тела Цель > 5%	А) Концентрат фXIII 10-20 ЕД/кг В) СЗП 15-20 мл/кг С) Криопреципитат 1 доза на 10 кг массы тела Цель > 5%	А) Концентрат фXIII 10-20 ЕД/кг В) СЗП 15-20 мл/кг С) Криопреципитат 1 доза на 10 кг массы тела Цель > 5%

Формы болезни Виллебранда

Форма	Частота	FVIII:c	VWF:Ag	VWF:Act	Мультимеры
Тип 1	50-70%	↓	↓	↓	Нормальное распределение
Тип 2А	10-15%	↓	↓	↓	Отсутствуют большие и средние
Тип 2В	< 5%	± ↓	± ↓	↑ с ристоцетином	Отсутствуют большие
Тип 2М	Редко	± ↓	± ↓	± ↓	Присутствуют большие и средние
Тип 2N	Редко	±	±	±	Нормальное распределение
Тип 3	Редко	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	Отсутствуют

Основные принципы лечения болезни Виллебранда в зависимости от формы

Форма	Препарат выбора	Дополнительно
Тип 1	Десмопрессин 0,3-0,4 мкг/кг в/в	Аминокапроновая кислота
Тип 2А	Концентраты ф. Виллебранда или ф. VIII:с 20-60 ЕД/кг Криопреципитат 1 доза на 10 кг массы тела СЗП 20-25 мл/кг	
Тип 2В		
Тип 2М		
Тип 2N		
Тип 3	Рекомбинантный ф. VIII	Аминокапроновая кислота, концентрат тромбоцитов, рекомбинантный ф. VIIa

Дозы концентратов ф. Виллебранда или ф. VIII:c в зависимости от травматичности операции

Вмешательство	Доза, ЕД/кг	Кратность введения	Цель терапии
Большие хирургические вмешательства (роды, кесарево сечение)	40-60	Однократно	Плазменный уровень VIII:c > 50 ЕД/дл до полного заживления
Малые операции	30-50	Однократно или через день	Плазменный уровень VIII:c > 30 ЕД/дл до полного заживления
Небольшие разрезы	20-30	Однократно	Плазменный уровень VIII:c > 30 ЕД/дл в течение 12 ч
Спонтанные кровотечения	20-30	Однократно	Плазменный уровень VIII:c > 30 ЕД/дл

Рекомендации World Federation of Hemophilia (WFH)



- **1,0 ЕД/мл – 100% активность фактора VIII**
- **0,5-1,5 ЕД/мл (50-150%) – нормальный диапазон уровня фактора VIII**
- **Уровень фактора VIII менее 1% - тяжелая форма (спонтанные кровотечения)**
- **Уровень фактора VIII - 1-4% - умеренная степень тяжести**
- **Уровень фактора VIII- 5-50% - легкая форма**

Рекомендации World Federation of Hemophilia(WFH)

- До, во время и 3 суток после операции нужно поддерживать **100%** уровень фактора VIII
- В пределах 4-7 суток уровень фактора VIII допустим на уровне **80%**
- После 7-х суток - уровень фактора VIII можно поддерживать на уровне **40%**
- Дозы фактора VIII – 50 ЕД/кг, фактора IX – 100-120 ЕД/кг
- Концентрат протромбинового комплекса в дозе 80 ЕД/кг
- Свежезамороженная плазма – 40 мл/кг
- Криопреципитат – 80 ЕД в одной дозе
- Период полураспада фактора VIII - 12 часов – необходимо вводить дважды в сутки

Благодарю за внимание!

kulikov1905@yandex.ru

kulikov1905.narod.ru

8 9122471023