



**АССОЦИАЦИЯ АКУШЕРСКИХ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ**

# **«Анестезия и интенсивная терапия у беременных, рожениц и родильниц, получающих антикоагулянтную терапию»**

**Куликов Александр Вениаминович**

Уральский государственный медицинский университет

Кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП



## **ПОЛОЖЕНИЕ 1.**

Изменения в системе гемостаза при физиологически протекающей беременности в виде гиперкоагуляции необходимы для адекватной остановки кровотечения в третьем периоде родов наряду с механизмом сокращения матки и являются нормой беременности. При отсутствии абсолютных показаний (в связи с соматическими заболеваниями) эти **изменения в виде гиперкоагуляции не являются основанием для применения антикоагулянтов и дезагрегантов.**

<b>Компоненты</b>	<b>Вне беременности</b>	<b>Во время беременности</b>
<b>Фибриноген</b>	2,0-4,5 г/л	4,0-6,5 г/л
<b>Фактор II</b>	75-125%	100-125%
<b>Фактор V</b>	75-125%	100-150%
<b>Фактор VII</b>	75-125%	150-250%
<b>Фактор VIII</b>	75-150%	200-500%
<b>Фактор IX</b>	75-125%	100-150%
<b>Фактор X</b>	75-125%	150-250%
<b>Фактор XII</b>	75-125%	100-200%
<b>Фактор XIII</b>	75-125%	35-75%
<b>D-димер</b>	Менее 0,5 мг/л	0,13-1,7 мг/л
<b>Тканевой активатор плазминогена (ТРА)</b>	1,6-13 мкг/л	3,3-9,2 мкг/л

Компоненты	Вне беременности	Во время беременности
Ингибиторы активатора плазминогена 1, 2 (РАI-1, РАI- 2)	100%	Увеличиваются
Фактор Виллебранда	100%	Увеличивается
Протеин S	100%	Уменьшается
Протеин С	100%	Не изменяется
Антитромбин III	80-130%	Не изменяется
Тромбоциты	150-350 * 10 <sup>9</sup>	Не изменяются
Международное нормализованное отношение (МНО)	0,9-1,1	0,9-1,1
Активированное (парциальное) время (АЧТВ, АПТВ)	22-35 с	22-35 с
Тромбиновое время	11-13 с	11-13 с

### **ПОЛОЖЕНИЕ 3.**

Анестезиолог-реаниматолог перед проведением анестезии должен обязательно оценить наличие исходной гипокоагуляции, связанной с врожденным или приобретенным дефицитом факторов свертывания крови и тромбоцитопенией.

**Нейроаксиальные методы аналгезии/анестезии противопоказаны:**

- При количестве тромбоцитов менее  $100 \cdot 10^9$  – при катетеризации эпидурального пространства, менее  $75 \cdot 10^9$  – при пункции субарахноидального пространства.
- При МНО и АПТВ в 1,5 раза выше нормы.
- Концентрации фибриногена менее 1,0 г/л.
- Гипокоагуляции на тромбоэластограмме.

## **ПОЛОЖЕНИЕ 4.**

Анестезиолог-реаниматолог уже при сборе анамнеза **обязан выявить факт использования пациенткой препаратов, снижающих свертывающий потенциал крови** и определить степень безопасности в отношении геморрагических осложнений во время любой инвазивной процедуры (операции) и/или нейроаксиальной аналгезии/анестезии.

В первую очередь это касается временных интервалов от момента последнего приема/введения препарата до времени начала операции, родов или нейроаксиальной аналгезии/анестезии. При использовании катетеризации эпидурального пространства обязательно контролировать время введения препарата и время удаления катетера.

**В мире ежегодно от терапевтических доз антикоагулянтов умирает 50000 пациентов**



# Клинические рекомендации, утвержденные ФАР ([www.far.org.ru](http://www.far.org.ru))

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

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





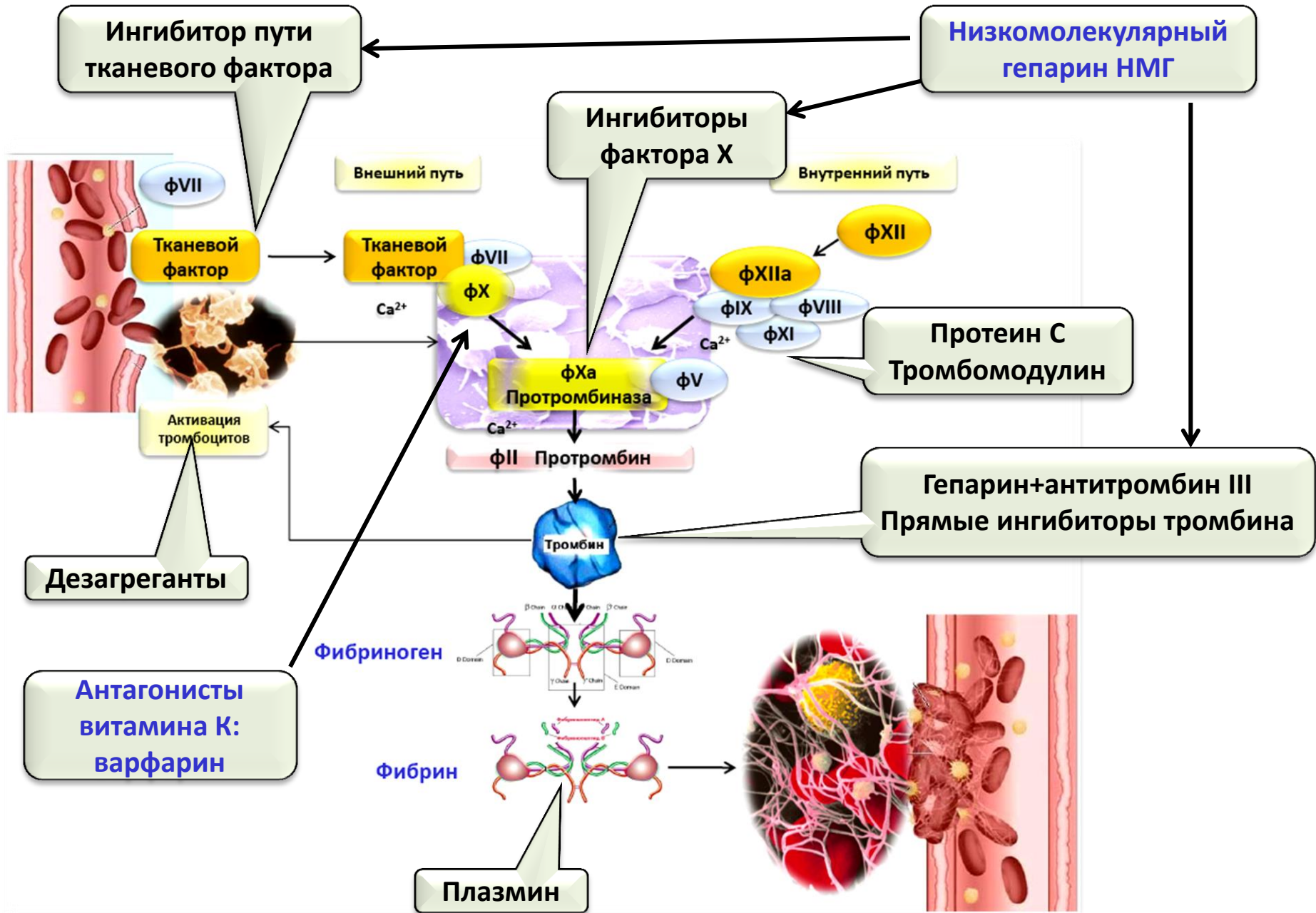
**Общероссийская общественная организация  
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»  
Российская общественная организация "Ассоциация  
акушерских анестезиологов и реаниматологов"**

**Клинические рекомендации (проект) по анестезии  
и интенсивной терапии в акушерстве у  
пациенток, получающих антикоагулянты для  
профилактики и лечения венозных  
тромбоэмболических осложнений**

**Куликов А.В., Шифман Е.М., Заболотских И.Б., Синьков С.В.,  
Шулутко Е.М., Беломестнов С.Р.**

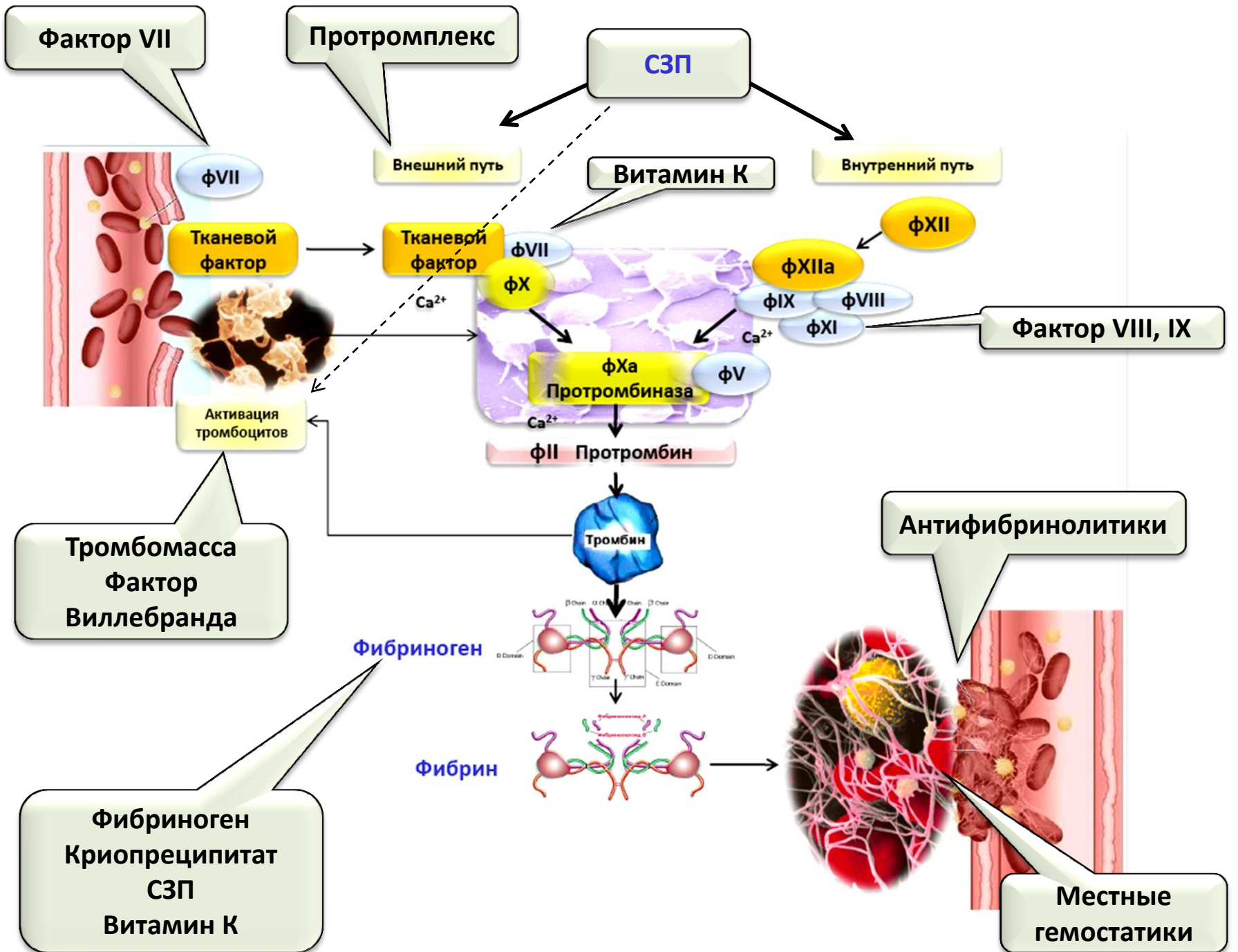
# Группы препаратов, влияющих на системный гемостаз

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



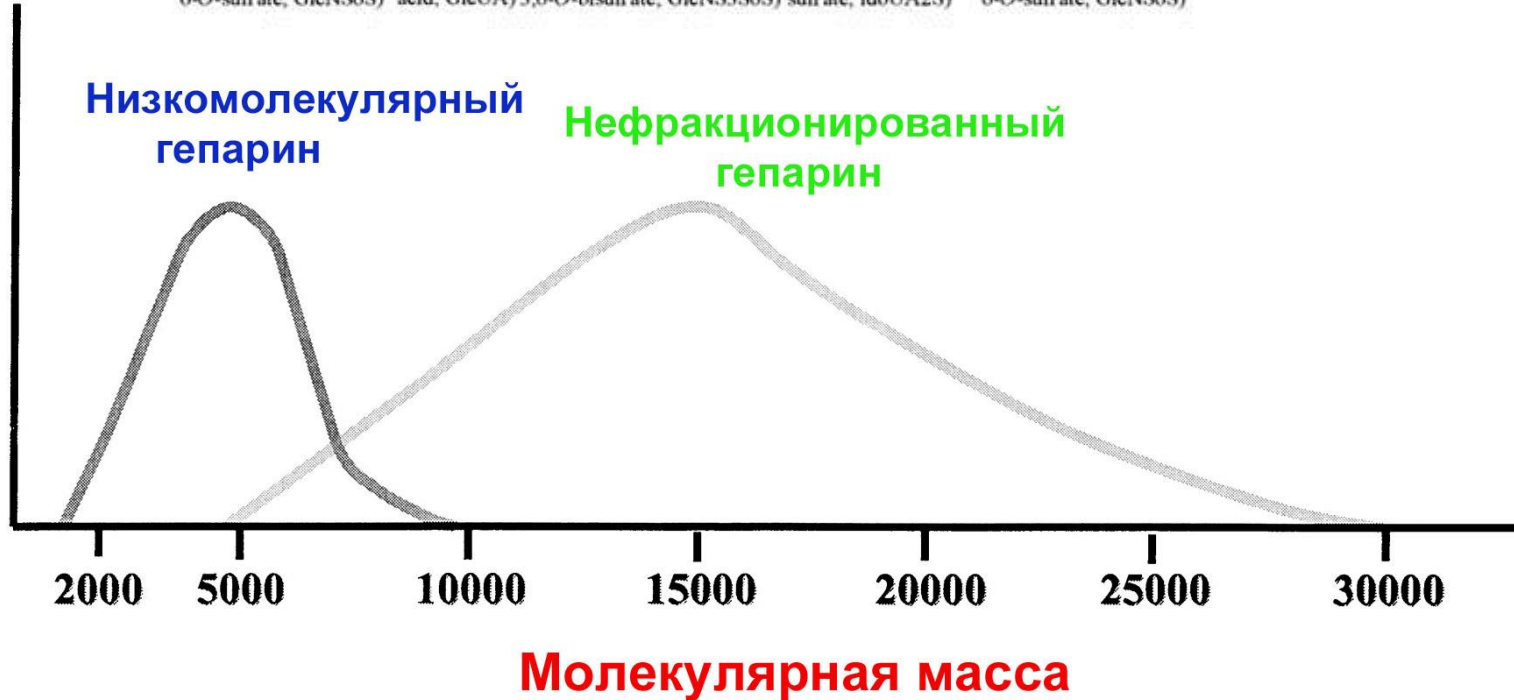
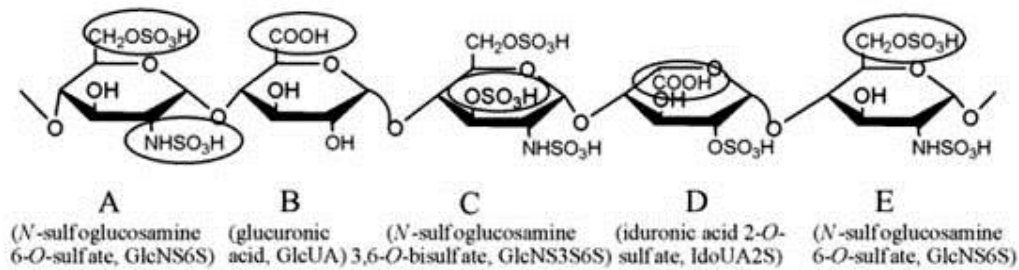
## Вопрос знатокам:

Пациентка 34 лет поступила в стационар с клиникой внутреннего кровотечения на фоне внематочной беременности. В течение 1 года после перенесенного ишемического инсульта принимает варфарин в дозе 5 мг с МНО - 2,1



# Гепарины

- Нефракционированный гепарин
- Низкомолекулярный гепарин



# Дозы нефракционированного гепарина

Препарат	Старт	Поддерживающая доза
<b>Лечебные дозы</b>		
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		
<b>Профилактические дозы НГ</b>	5000 ЕД подкожно через 8-12 ч	

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

## Дозы низкомолекулярных гепаринов

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

**Антагонист:** протамина сульфат – 1 мг инактивирует 1 мг гепарина  
(≈100 ЕД), но эффект только на 60%

Далее: СЗП, фактор VII

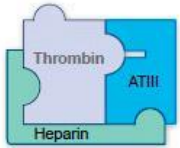
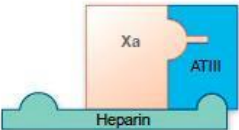
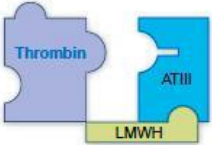
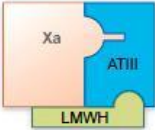
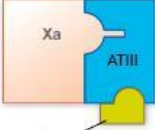
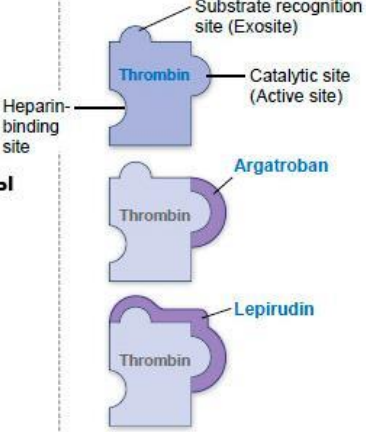


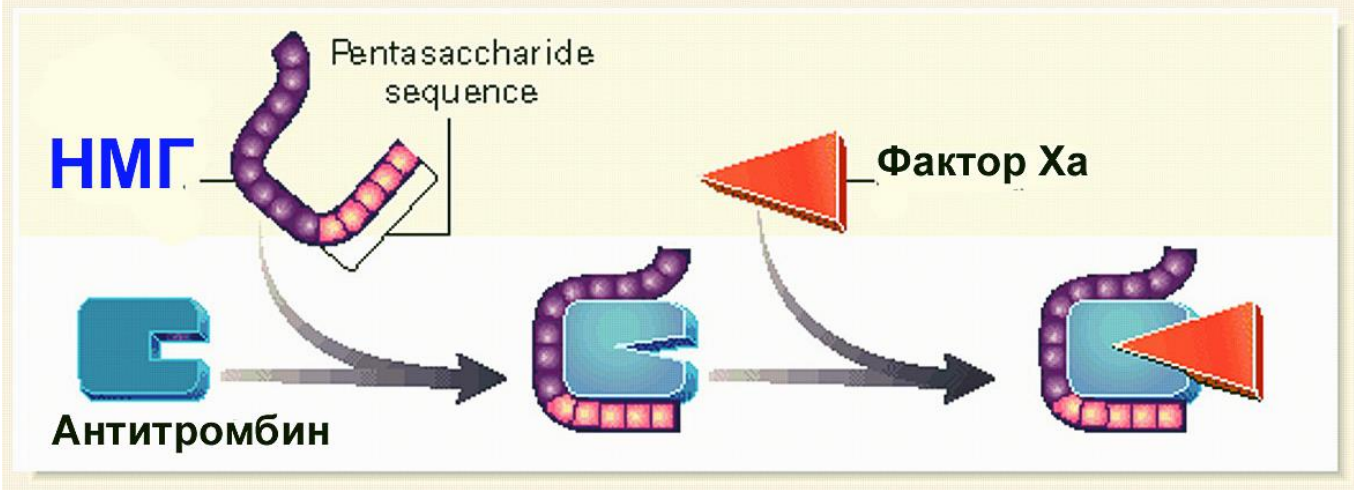
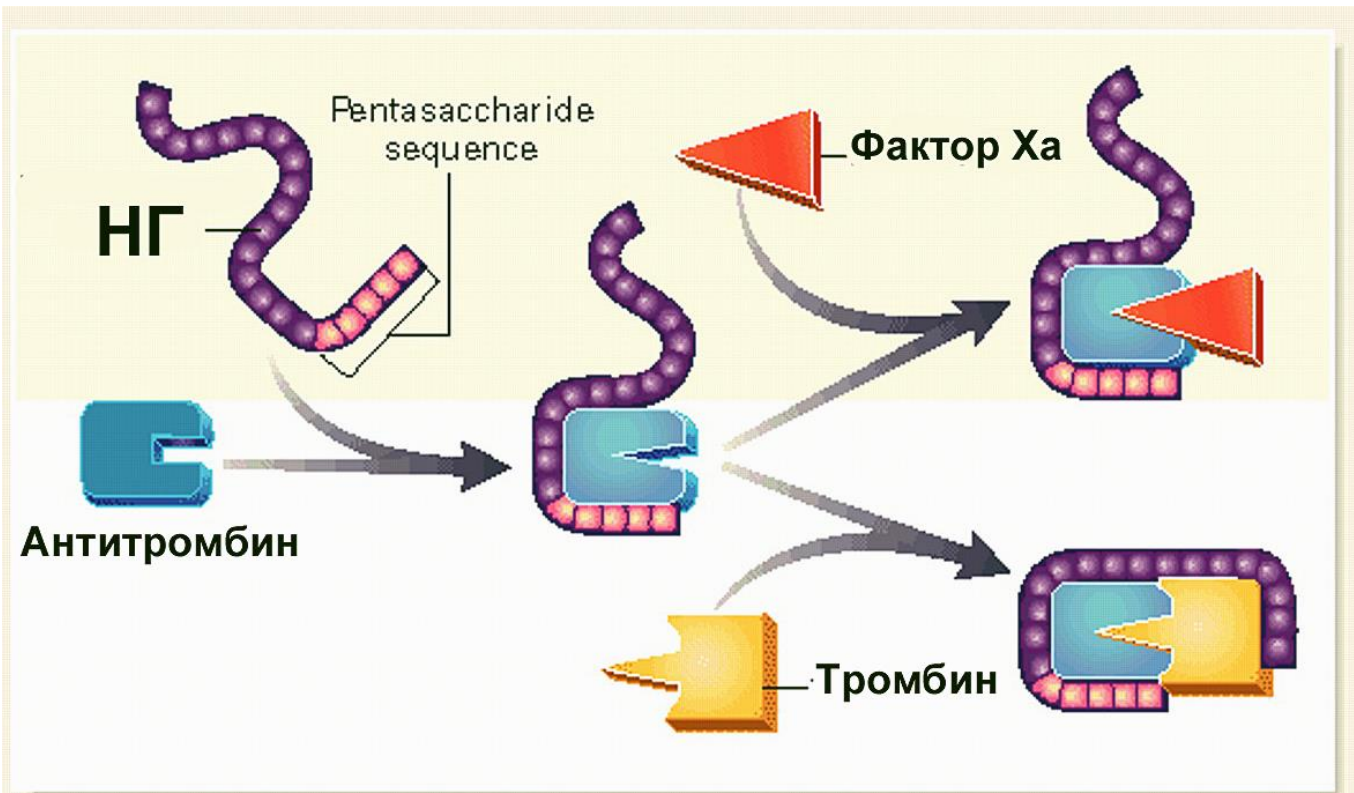
## Сравнительная характеристика нефракционированного и низкомолекулярного гепарина

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

# 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
<p><b>Нефракционированный гепарин</b></p>	 <p>Binds to antithrombin III (ATIII) and thrombin (inactivates thrombin)</p>	 <p>Binds to antithrombin III (ATIII) via pentasaccharide (sufficient to inactivate Xa)</p>
<p><b>Низкомолекулярный гепарин</b></p>	 <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>
<p><b>Селективный ингибитор фактора Ха</b></p>	<p>No effect on thrombin</p>	 <p><b>Fondaparinux</b> Binds to antithrombin III (ATIII) via pentasaccharide (sufficient to inactivate Xa)</p>
<p><b>Прямые ингибиторы тромбина</b></p>	 <p>Selectively inactivate thrombin</p>	<p>No effect on Xa</p>



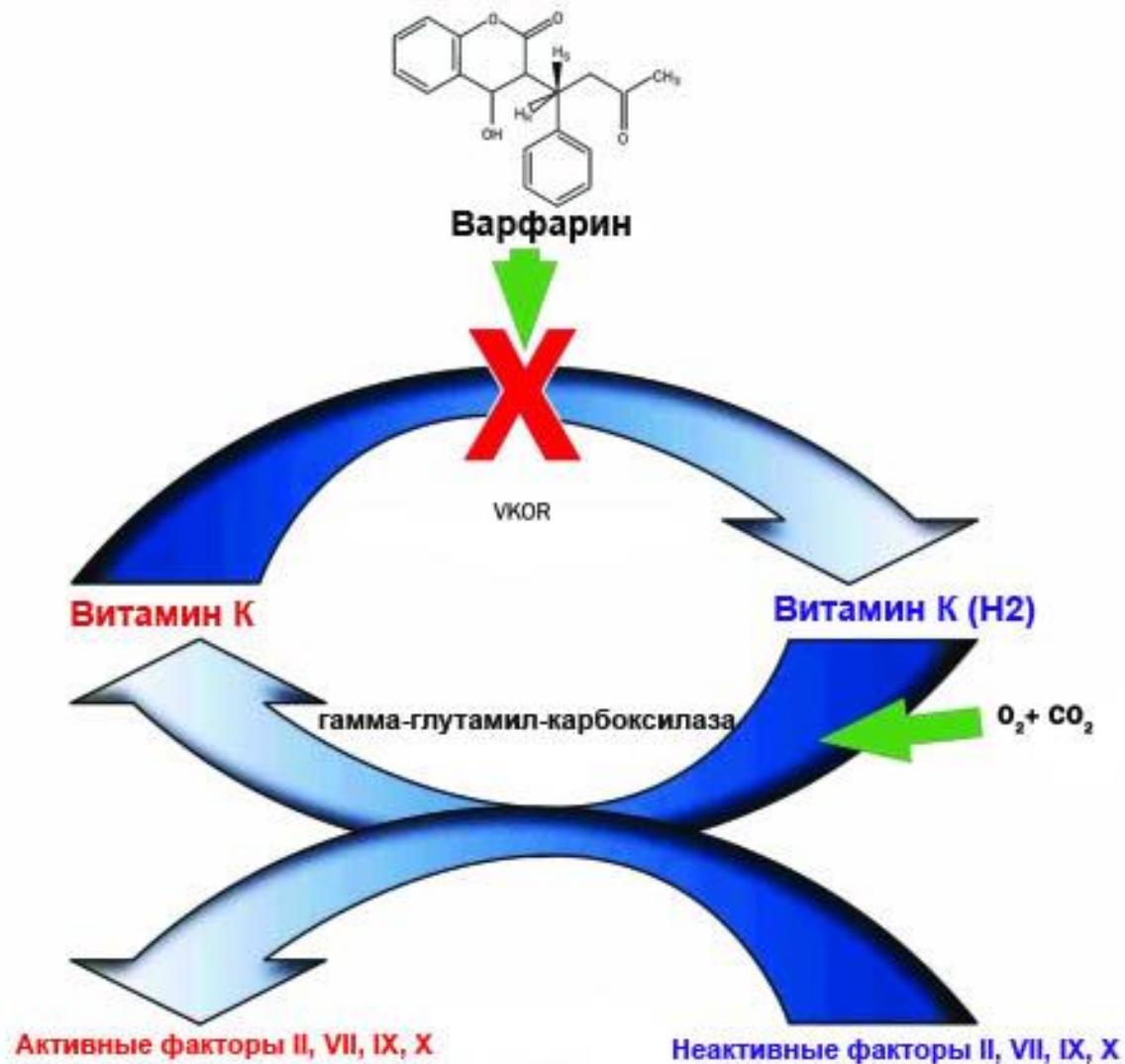
## **Эффекты НМГ не связанные с антитромбином III**

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

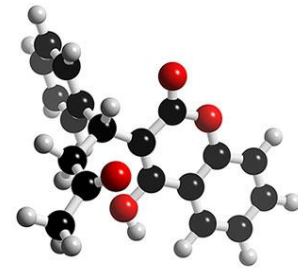
## **Свойства ингибитора пути тканевого фактора (TFPI)**

- **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





**Карл Пётёр Хёнрик Дам (1895-1976)**  
Нобелевская премия 1943 г. За открытие  
витамина К



**Эдуард Адальбэрт Дойзи(1893-1986)**  
Нобелевская премия 1943 г. За открытие  
структуры витамина К

# 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 1В)
- Прием антагонистов витамина К (варфарин) начинается через 12-24 ч после операции при условии надежного гемостаза (уровень 1С)
- Если МНО > 1,5 за 1-2 дня до операции – пероральный прием витамина К 1-2 мг (уровень 2С)

# 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

- 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 (Протромплекс)
  - Рекомбинантный активированный фVII (Коагил)

Внутренний путь

**ТРОМБОЛИТИКИ**

Внешний путь

**фX11- Хагемана**



**Калликреин**

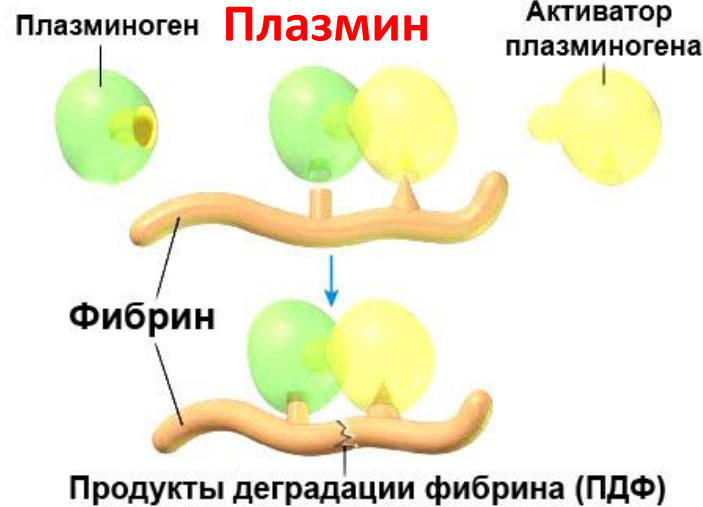


**Урокиназа**



**ВММК**

**Тканевой активатор t-PA**



**D-димер**

## Продукты деградации фибрина-фибриногена (ПДФФ)

- Этаноловый тест
- Протаминсульфатный 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 через 30 мин	
Тенектеплаза (ТНКase)	30-50 мг в течение 5 с	
Стрептокиназа	1500000 ЕД за 60 мин	1000000 ЕД/24 ч
Урокиназа	4400 ЕД/кг за 10 мин в/в	4400 ЕД/кг за 24 ч

**Про-урокиназа**

**Плазмин**

**Десмотеплаза**

# Условия для безопасного применения тромболитика

- 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.



# 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)

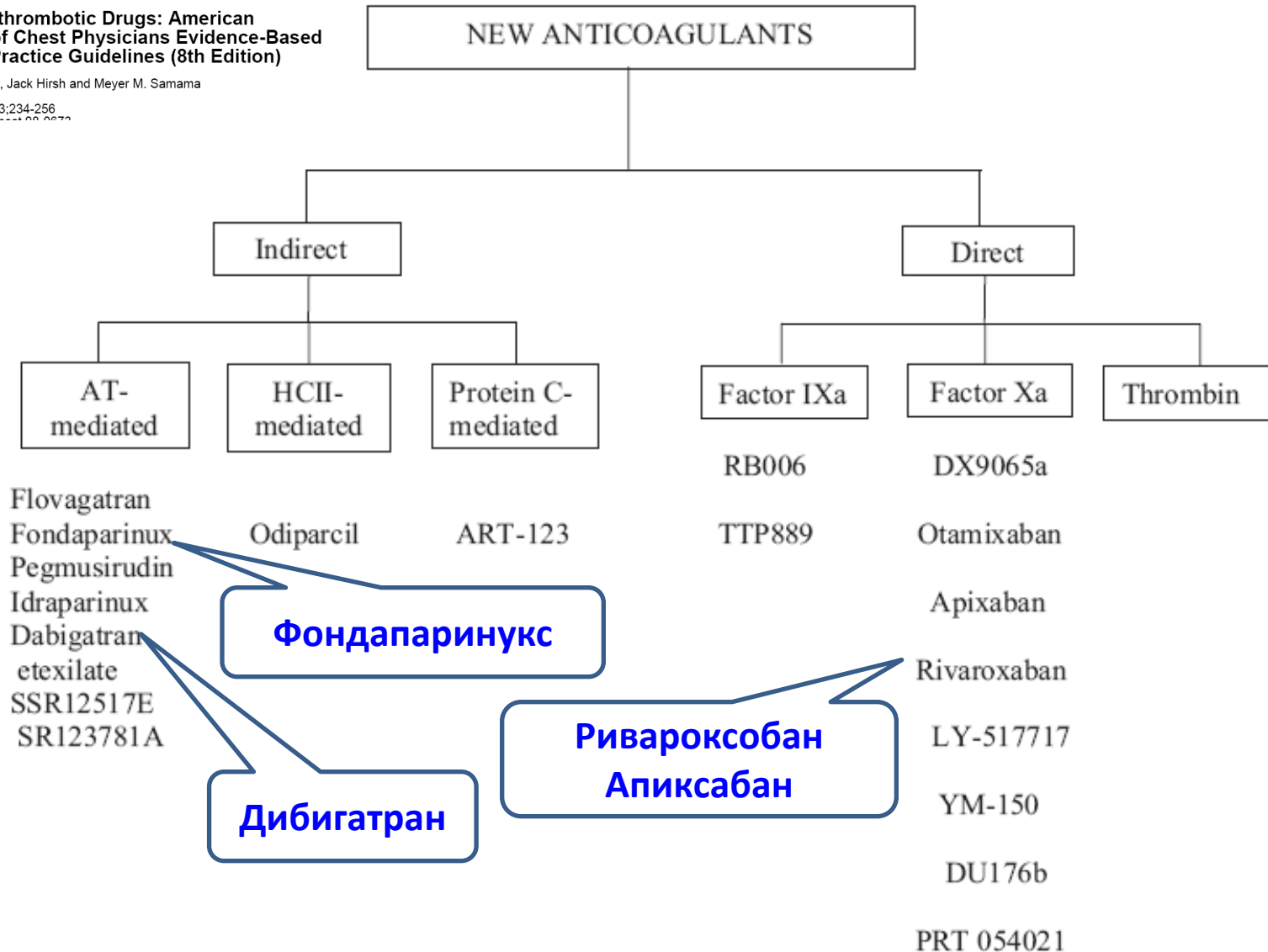
Jeffrey I. Weitz, Jack Hirsh and Meyer M. Samama

Chest 2008;133:234-256  
DOI:10.1378/chest.08.0670

## 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.**

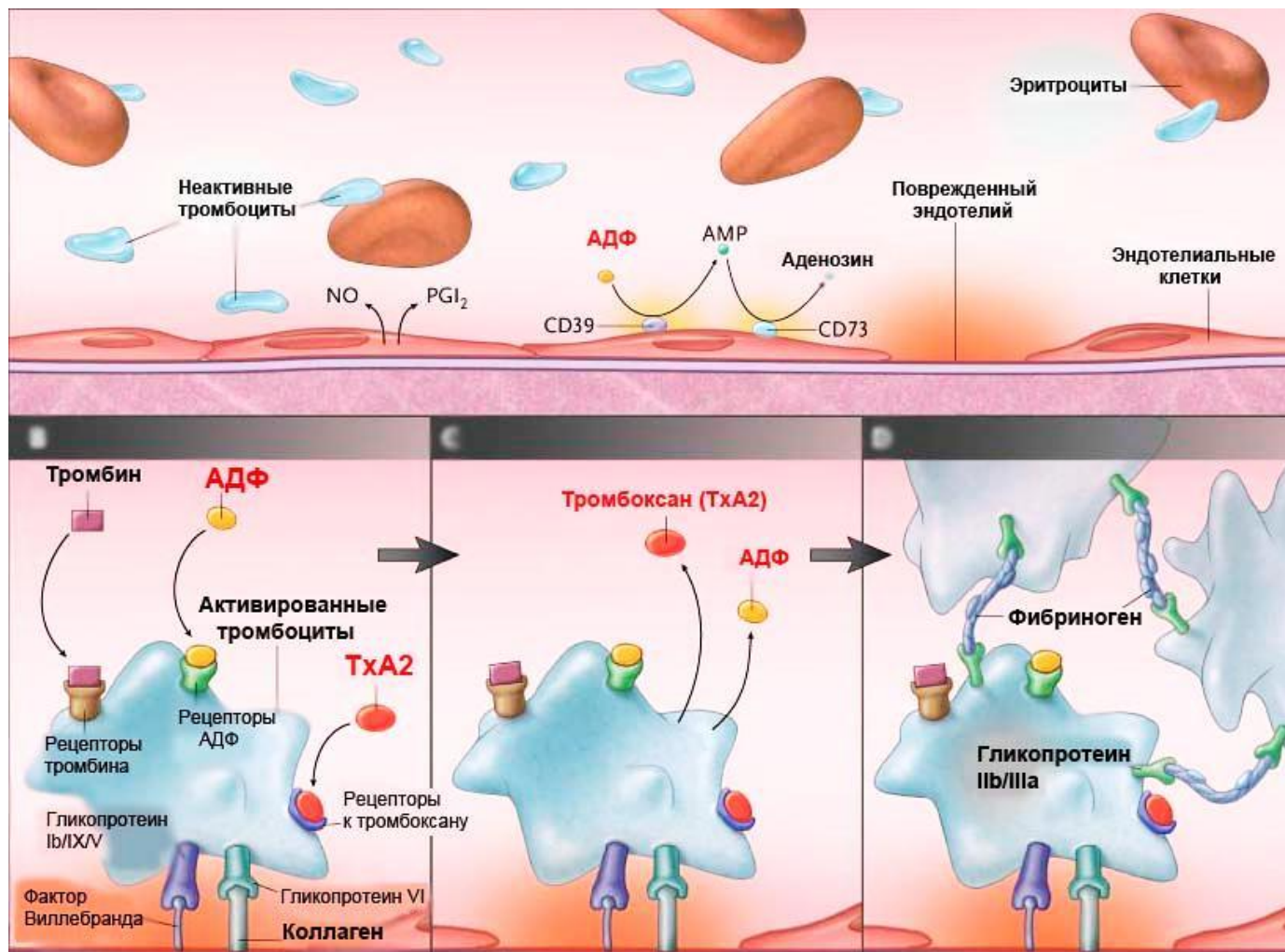
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Target	Thrombin	Xa	Xa
Time to peak level, hr	2-3	3	3
Half-life, hr	12-17	5-9	9-14
Bioavailability, %	6	80	>50
Renal excretion, %	80	66	25
Dosing	Oral, once or twice daily	Oral, once or twice daily	Oral, once or twice daily
Status	Approved in Europe for prophylaxis after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

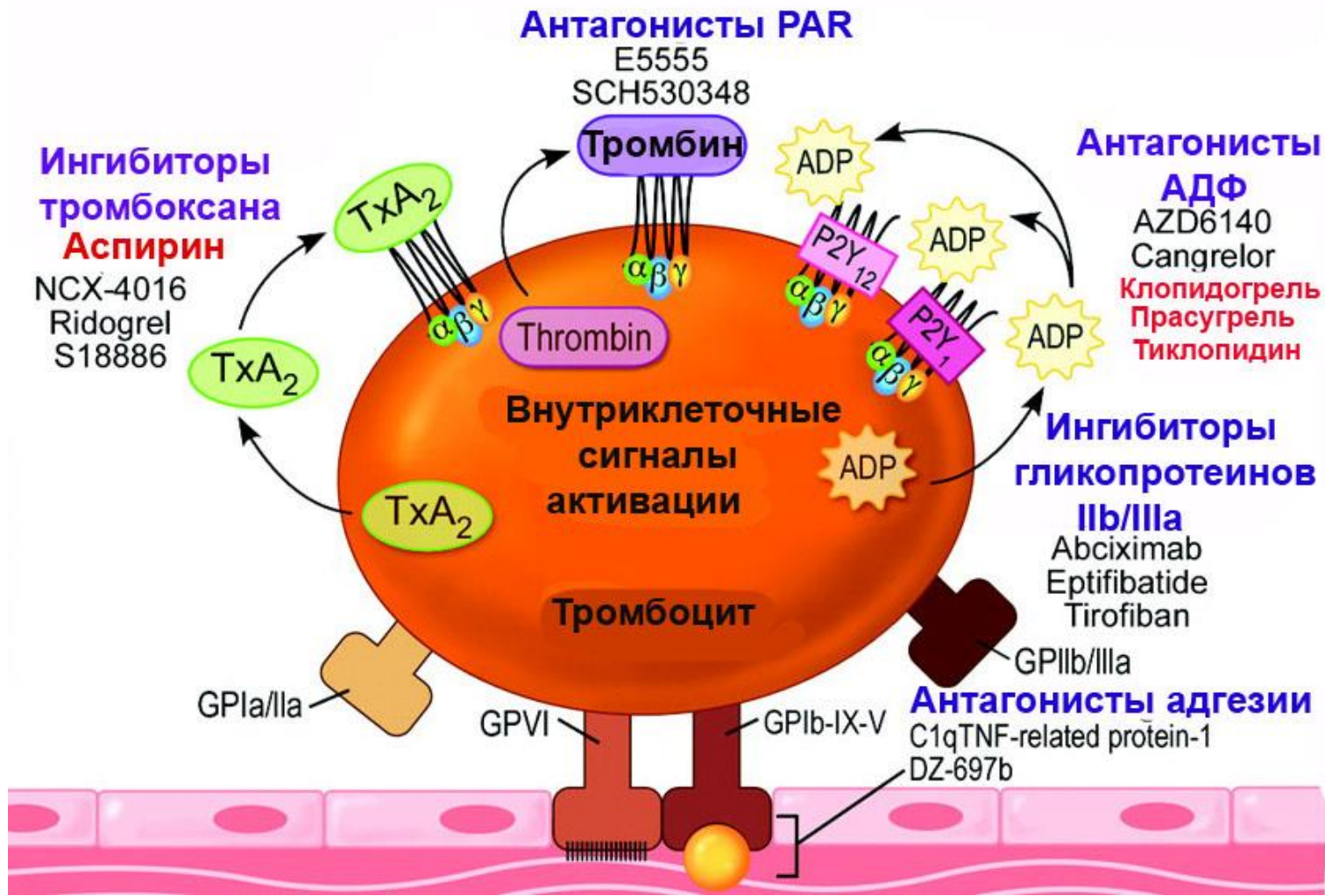
Verheugt F.W.A. The new oral anticoagulants Neth Heart J. 2010 June; 18(6): 314–318.

**Дибигатран**  
**Ривароксобан**  
**Апиксабан**

Francis C. W. New Issues in Oral Anticoagulants Hematology 2008

1853 - Открытие ацетилсалициловой кислоты  
1971 - Джон Вейн установил, что аспирин блокирует синтез простагландинов (Нобелевская премия 1982 г.)





# 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

# Показания к применению дезагрегантов

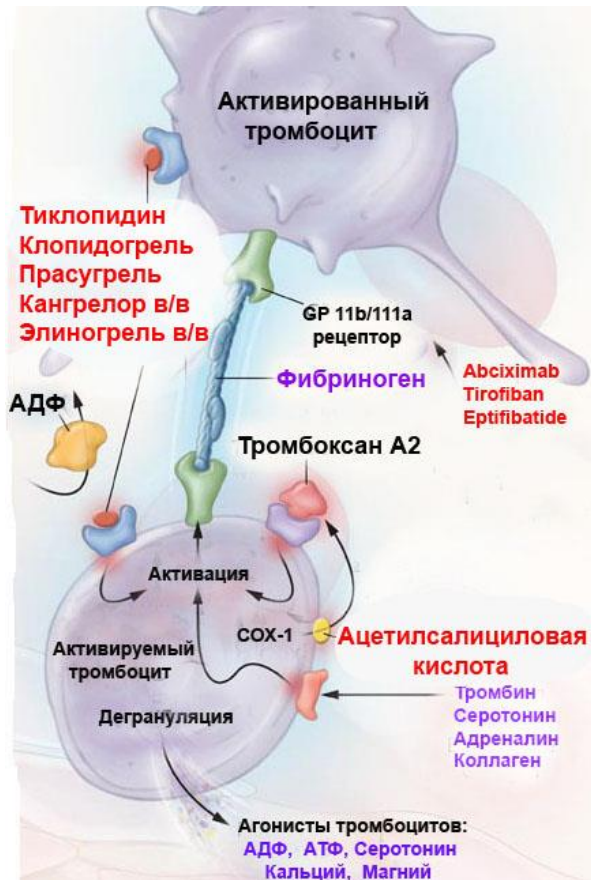
## Показания в неврологии

- 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

# Профилактика артериального тромбоза



## Все дезагреганты:

- Антагонисты АДФ – тииеноперидины
- 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

## Дезагреганты - аспирин

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

<b>Заболевания</b>	<b>Минимальная эффективная доза, мг</b>
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 ЗРП	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 <sup>24</sup>
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 <sup>30</sup>
Ticagrelor	R	75%–80%	Oral	None required	1–2 hours	1–2 days	Bleeding, dyspnea in approximately 14% of patients, and ventricular pauses <sup>31</sup>
Cangrelor 4 µg/kg/min	R	>90%	Intravenous	None required	Minutes	20 minutes	Bleeding (minor) and dyspnea in approximately 1% of patients <sup>35</sup>
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

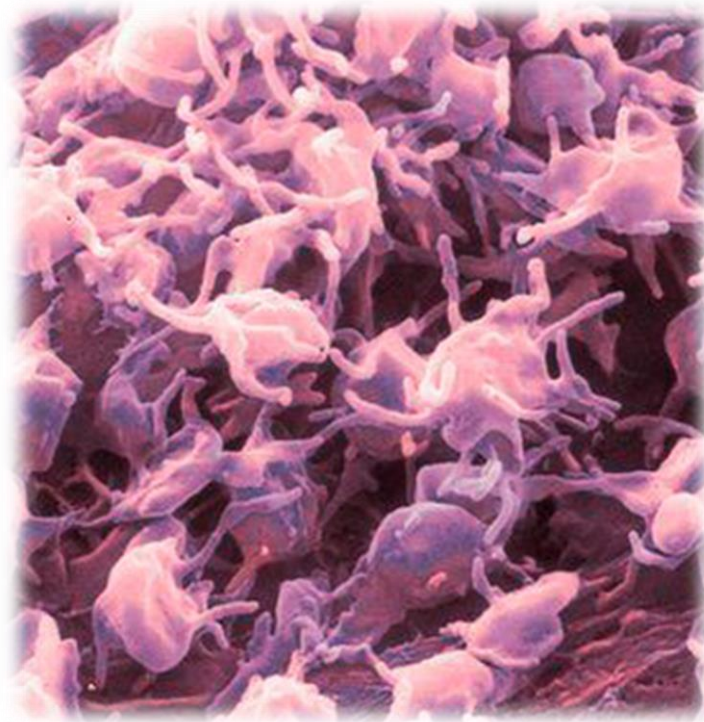
**Abbreviations:** ADP, adenosine diphosphate; CYP, cytochrome P450; IRR, irreversible; LD, loading dose; R, reversible; TRAP, thrombin receptor antagonist peptide.

# Дезагреганты

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

**В экстренной ситуации антидотов у  
дезагрегантов нет!**

**Только переливание донорских тромбоцитов**



# Основные физиологические антикоагулянты

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

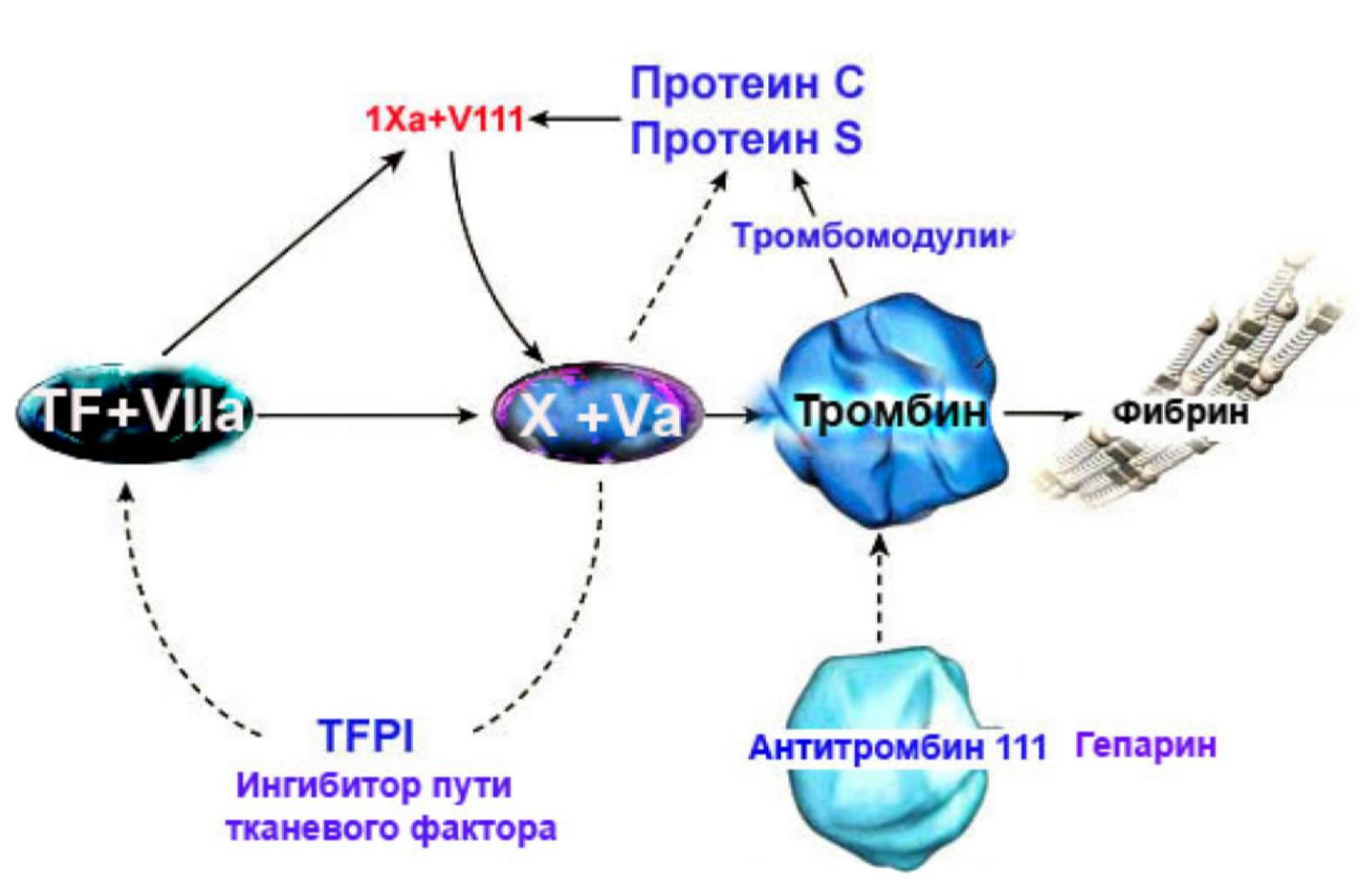
**Гепарин** -это полисахарид( гликозоамингликан) в норме присутствует в плазме лишь в небольших количествах. Содержится в тучных клетках и базофилах

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

**Протеины С и S** - это белки ,инактивирующие факторы Va и VIIIa

**Тромбомодулин** (CD141 или BDCA-3) — это интегральный мембранный белок, рецептор тромбина, находящийся на клетках эндотелия кровеносных сосудов и участвующий в системе антикоагуляции. Он активно ограничивает и регулирует свёртывание крови.

# Основные физиологические антикоагулянты



# 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

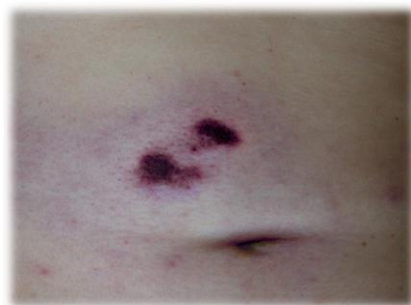
**После коррекции дефицита антитромбина III  
регионарная анестезия не противопоказана!**



# **Осложнения терапии антикоагулянтами**

## Безопасность применения низкомолекулярных гепаринов во время беременности

<b>Осложнения</b>	<b>Частота, % (95% CI)</b>
Аntenатальное кровотечение	0,43 (0,22–0,75)
Кожные аллергические реакции	1,80 (1,34–2,37)
Остеопороз – перелом	0,04 (<0,01–0,20)
Тромбоцитопения (<100 x 10 <sup>9</sup> /л)	0,11 (0,02–0,32)
Подтвержденная гепарин-индуцированная тромбоцитопения	0,00 (0,00–0,11)



## 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:

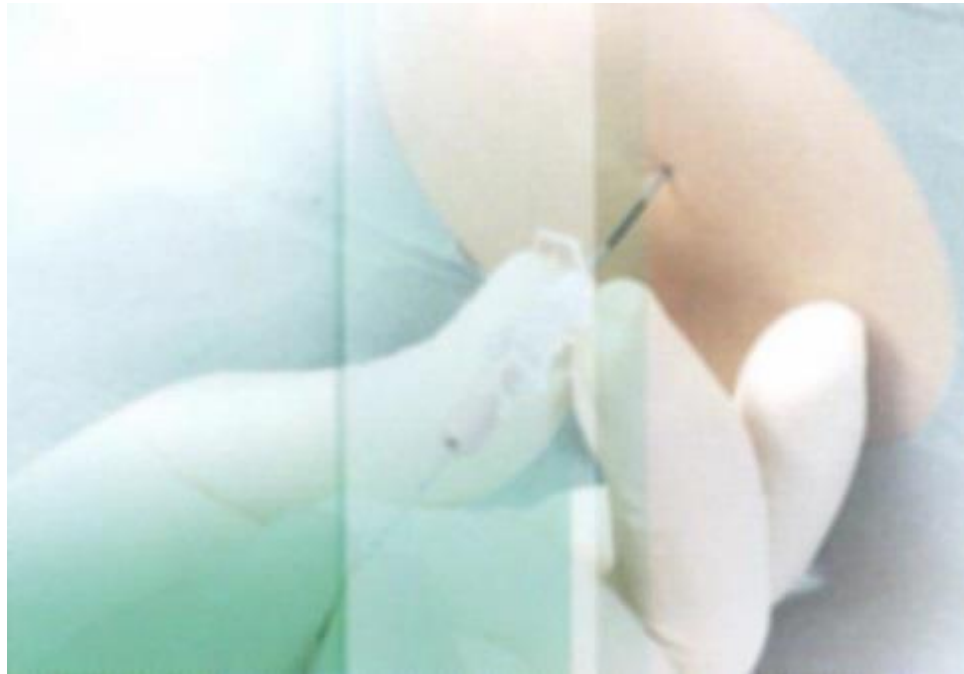
- 0 баллов 0,1-0,6%,
- 1-4 балла 2,3-2,9%
- Более 4 баллов – 5,6-9,3%


**Риск геморрагических осложнений**  
(The HEMORR<sub>2</sub>HAGES Bleeding Risk Score, 2006)

<b>Факторы риска</b>	<b>Баллы</b>
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%

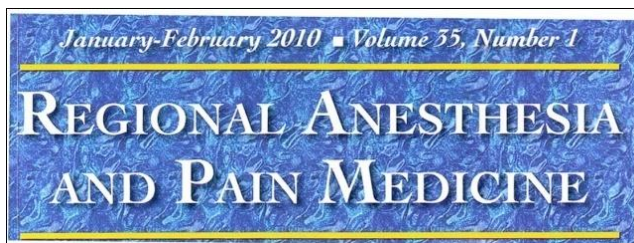
# Регионарная анестезия и анти тромботические препараты





	Block category	Examples of blocks in category
Higher risk	Epidural with catheter Single-shot epidural Spinal Paravertebral blocks	Paravertebral block Lumbar plexus block Lumbar sympathectomy Deep cervical plexus block
	Deep blocks	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	Popliteal sciatic block Femoral nerve block Intercostal nerve blocks Interscalene brachial plexus block Axillary brachial plexus block
	Fascial blocks	Ilio-inguinal block Ilio-hypogastric block Transversus abdominis plane block Fascia lata block
	Superficial blocks	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	

# 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.08-0875



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 ANESTESIOLOG 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

# 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



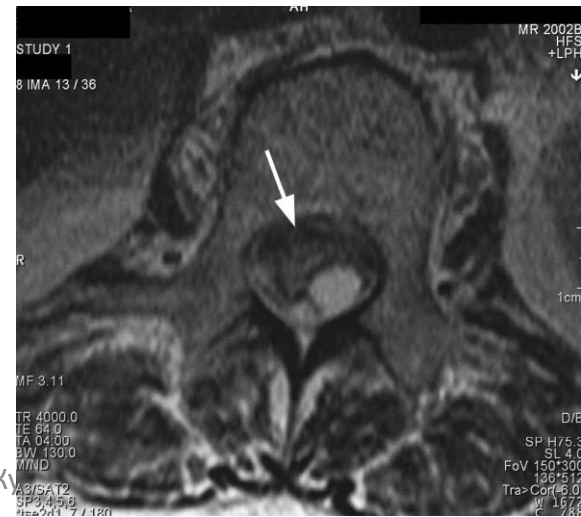
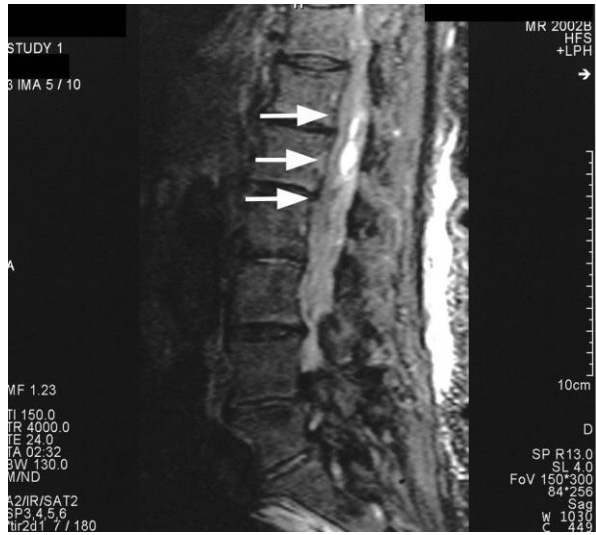
# Эпидуральная гематома

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.,<sup>\*</sup> Lawrence C. Tsen, M.D.<sup>†</sup>



# 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 антикоагулянтов
- Введение антикоагулянтов дважды в 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
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	2 недели, но в целом применение нежелательно			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)			

## Методы инактивации антикоагулянтов и дезагрегантов в экстренной ситуации

Препараты	Методы инактивации в экстренной ситуации
Нефракционированный гепарин	Протамина сульфат (100 ЕД гепарина инактивируется 1 мг протамина сульфата). Максимальная доза 50 мг внутривенно
Низкомолекулярный гепарин	Протамина сульфат инактивирует 60% активности (анти-Ха) НМГ и может использоваться для этой цели. При кровотечении на фоне НМГ показаны СЗП и фактор VIIa
Антагонисты витамина К – варфарин	концентрат протромбинового комплекса, а при его отсутствии – СЗП 10-15 мл/кг. Витамин К
Дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиеноперидины, ингибиторы гликопротеидов IIb-IIIa)	У всех групп дезагрегантов специфических ингибиторов нет и уменьшить эффект можно только экстренной трансфузией тромбоцитов, при невозможности применить неспецифическую терапию – СЗП, фактор VIIa

# Методы инактивации антикоагулянтов и дезагрегантов в экстренной ситуации

Препараты	Методы инактивации в экстренной ситуации
Ингибиторы Ха фактора (фондапаринукс, ривароксобан, апиксабан)	Прямых антагонистов нет. Неспецифическая нейтрализация эффекта СЗП, фактор VIIa, концентрат протромбинового комплекса
Прямые ингибиторы тромбина (дибигатран, аргатробан)	Прямых антагонистов нет. Неспецифическая нейтрализация эффекта: гемодиализ, СЗП, фактор VIIa, концентрат протромбинового комплекса
Тромболитики	Антифибринолитики (апротинин, транексамовая и аминокапроновая кислота)

**Благодарю за внимание!**

**[kulikov1905@yandex.ru](mailto:kulikov1905@yandex.ru)**

**8 9122471023**