

**GUIDELINES****Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs***Joint ESAIC/ESRA guidelines*

Sibylle Kietzibl, Raquel Ferrandis, Anne Godier, Juan Llau, Clara Lobo, Alan JR Macfarlane, Christoph J. Schlimp, Erik Vandermeulen, Thomas Volk, Christian von Heymann, Morné Wolmarans and Arash Afshari

**РЕГИОНАРНАЯ АНЕСТЕЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИТРОМБОТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ.**

**СОВМЕСТНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И ЕВРОПЕЙСКОЙ ОБЩЕСТВА РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ**

**Перевод Сина А.Г**



## РЕГИОНАРНАЯ АНЕСТЕЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИТРОМБОТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ.

Методические рекомендации ESAIC/ESRA.

Sibylle Kietaihl, Raquel Ferrandis, Anne Godier, Juan Llau, Clara Lobo, Alan JR Macfarlane, Christoph J. Schlimp, Erik Vandermeulen, Thomas Volk, Christian von Heymann, Morne Wolmarans and Arash Afshari

**Цель:** Кровотечение является потенциальным осложнением после блокады нейроаксиальных и периферических нервов. Риск увеличивается у пациентов, принимающих антиагреганты и антикоагулянты. Эти объединенные рекомендации Европейского общества анестезиологии и интенсивной терапии и Европейского общества регионарной анестезии стремятся предоставить, основанный на фактических данных, набор рекомендаций и предложений о том, как снизить риск образования гематом, вызванных антитромботическими препаратами, в регионарной анестезии и аналгезии.

**Дизайн исследования:** Был проведен систематический поиск литературы, изучены семь препаратов и десять типов клинических вмешательств с исходом периферических и нейроаксиальных гематом. Оценка рекомендаций, оценка, Методология развития и оценки (GRADE) использовалась для оценки методологического качества включенных исследований и для формулирования рекомендаций. Для подготовки практического руководства использовался метод Дельфи.

**Результаты:** Клинические исследования были ограничены по количеству и качеству, а достоверность доказательств была оценена как Уровень доказательности C. Были сформулированы сорок рекомендаций. Используя метод Дельфи, сильный уровень рекомендаций (согласие >90%) был достигнут в 57,5% и рекомендуемый (согласие от 75 до 90%) в 42,5%.

**Обсуждение:** Следует соблюдать определенные интервалы времени относительно назначения антитромботических препаратов как до и после нейроаксиальных процедур или процедур на периферических нервах с повышенным риском кровотечения (глубокие, несжимаемые). Эти временные интервалы варьируются в зависимости от



типа и дозы антикоагулянтов, функции почек и наличия травматической пункции. Дозы лекарственных средств могут использоваться для контроля определенного временного интервала, например дозировку для антагонистов витамина К и дабигатрана. УЗИ контроль, комбинации препаратов и показатели риска кровотечения не изменяют временные интервалы. При блокадах периферических нервов с низким риском кровотечения (поверхностных, сдавливаемых) эти временные интервалы не применяются.

Эта статья связана с цитатой:

Бонхомм Ф. Регионарная анестезия у пациентов, получающих антитромботические препараты: как ограничить редкий, но потенциально серьезный риск. Eur J Anest 2022; 39:93-94

## **Введение**

Кровотечение является потенциальным осложнением как блокады нейроаксиальных, так и периферических нервов (PNBs). Риск повышается у пациентов, принимающих антитромбоцитарные препараты и антикоагулянтные препараты. Существующие рекомендации рекомендуют соблюдать определенные временные интервалы как до, так и после блокады и удаления катетера, чтобы снизить риск образования гематомы, вызванной антитромботическими препаратами. Однако до сих пор ни в каких рекомендациях не рассматривается вопрос о том, следует ли корректировать эти временные интервалы в различных клинических сценариях, таких как профилактическое и терапевтическое дозирование антитромботических препаратов, комбинации лекарств с учетом и без учета таких факторов, как использование реверсивных агентов, оценка риска кровотечения, дозирование препаратов и ультразвуковая навигация. Поэтому был проведен систематический поиск литературы с целью поиска ответов на конкретные заранее определенные клинические вопросы.

## **Материалы и методы**

### **Цели**

В рамках совместных усилий Европейское общество анестезиологии и интенсивной терапии (ESAIC) и Европейское общество регионарной анестезии (ESRA) назначили совместную группу экспертов для оценки имеющейся литературы по профилактике осложнений кровотечения при нейроаксиальном и перинеуральном блоке у пациентов,



принимающих антитромботические препараты. Цель состояла в том, чтобы подготовить практическое руководство, основанное на фактических данных, о снижении риска образования гематом, вызванных антитромботическими препаратами, в связи с практикой регионарной анестезии и обезболивания.

### **Типы участников**

Качественный и количественный анализ литературы был ограничен взрослыми хирургическими пациентами в возрасте 16 лет и старше, которым требовались нейроаксиальные или PNBs, и акушерскими пациентами, которым требовались нейроаксиальные блоки. Это руководство фокусируется на анестезирующих и обезболивающих блоках, а не на конкретных диагностических вмешательствах, таких как дренаж спинномозговой жидкости. Исследования, касающиеся исключительно педиатрических пациентов, были исключены из-за различий между взрослыми и детьми в анатомии, физиологии, показаниях к применению антитромботических препаратов и общем клиническом подходе.

### **Типы клинических запросов**

Мы определили три клинических вопроса, касающихся сроков введения антикоагулянтов или антитромбоцитарных препаратов:

- (1) Каким должен быть интервал времени до и после нейроаксиальной блокады или удаления катетера, чтобы предотвратить образование гематомы, вызванной антитромботическими препаратами, у хирургических или периоперационных пациентов?
- (2) Каким должен быть интервал времени до и после блокады периферических нервов или удаления катетера, чтобы предотвратить образование гематомы, вызванной антитромботическими препаратами, у хирургических или периоперационных пациентов?
- (3) Каким должен быть интервал времени до и после нейроаксиальной блокады или удаления катетера, чтобы предотвратить образование гематомы, вызванной антитромботическими препаратами, у акушерских пациенток?

### **Типы компараторов**

Каждый клинический вопрос был дополнительно расширен на семь элементов для стратегии поиска в соответствии с лечением или вмешательством (I):

- (1) Антагонисты витамина К



- (2) Прямые пероральные антикоагулянты
- (3) Низкомолекулярные гепарины
- (4) Нефракционированный гепарин
- (5) Аспирин
- (6) Ингибиторы P2Y<sub>12</sub>
- (7) В качестве сравнения не определялся прием антитромботических препаратов (С).

На основе вышеуказанных элементов был разработан 21 PICO (Население/Вмешательство/Сравнение/Результат) (Приложение 1, <http://links.lww.com/EJA/A621>) для поиска литературы в сотрудничестве с методистом и специалистом по пробному поиску (Приложение 2, <http://links.lww.com/EJA/A622>).

Исследования по эноксапарину были включены в поиск. Для других НМГ, таких как дальтепарин, надропарин, тинзапарин, бемипарин, были рассмотрены экстраполяции. Исследования нефракционированных гепаринов включали в поиск как кальциевые, так и натриевые гепарины.

Комиссия решила не включать гепариноиды (данапароид, пентозан), ингибиторы фосфодиэстеразы (цилостазол, дипирамидол), тиклопидин в систематический поиск, поскольку в настоящее время они редко используются в клинической практике. Парентеральные прямые ингибиторы тромбина (аргатробан, бивалирудин, дезирудин), простагландины (простациклин, эпопростенол), ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (абциксимаб) не были включены, поскольку они преимущественно используются у пациентов в критическом состоянии, которым редко показана регионарная анестезия. Однако были включены комбинации лекарств, используемые при неотложных сердечных заболеваниях. Группа решила не включать другие классы лекарств, кроме антитромботических препаратов, таких как обезболивающие препараты, включая НПВП, антидепрессанты, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), пищевые добавки, включая гинкго и имбирь.

Комиссия решила использовать формулировки 'низкие' и 'высокие' дозы антитромботических препаратов вместо 'профилактических' и 'терапевтических' доз (таблица 1).



**Таблица 1 Классификация доз оральных антикоагулянтов**

	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан	Дабигатран
<b>Профилактика венозной тромбоземболии после серьезных ортопедических операций (эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава) → низкие дозы</b>				
Дози- ровка	10 мг в день	2.5 мг дважды в день	неприменимо	220 мг один раз в день
Коррек- ция до- зирования	Нет	Нет		150 мг x1 в день если: клиренс креатинина 30-50 мл/мин; или возраст $\geq 75$ ; или одновременное при- менение верапамила, амиодарона или кинидина
<b>Профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий → высокие дозы</b>				
Дози- ровка	20 мг в день	5 мг дважды в день	60 мг в день	150 мг дважды в день
Коррек- ция до- зирования	15 мг в день если клиренс креатинина 15- 50 мл min <sup>-1</sup>	2.5 мг дважды в день если два/три крите- рия имеют ме- сто: возраст $\geq 80$ ; масса тела $\leq 60$ кг; креа- тинин 133 мкмоль/л Если клиренс креатинина 15- 29 мл/мин: 2.5 мг дважды в день	30 мг в день если: клиренс креатинина 15- 50 мл/мин; или вес пациента $\leq 60$ кг; или одновременное применение верапамила, амиодарона или кинидина	110 мг два раза в день если возраст $\geq 80$ или однове- ренное применение вера- памила 110 или 150 дважды в день если клиренс креати- нина 30-50 мл/мин или возраст 75-80
<b>Лечение острой венозной тромбоземболии → высокие дозы</b>				
Дози- ровка	15 мг дважды в день x 21 день,	10 мг дважды в день x 7 дней,	60 мг в день	150 мг дважды в день



	после 20 мг в день	после 5 мг дважды в день		
Коррекция дозировки	15 мг дважды в день x 21 день, после 15 мг один раз в день если клиренс креатинина 15-50 мг/мин	Коррекция дозы не требуется	30 мг в день если: клиренс креатинина 15-50 мл/мин; или масса тела $\leq$ 60 кг; или одновременное применение циклоспорина, дронедарона, эритромицина или кетоконазола	110 мг дважды в день если возраст $\geq$ 80 или одновременное применение верапамила 110 или 150 дважды в день если клиренс креатинина 30-50 мл/мин или возраст от 75 до 80
Расширенная профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА → низкие дозы				
Дозировка	10 мг один раз в день или 20 мг один раз в день	2.5 мг дважды в день		
Коррекция дозировки	Если клиренс креатинина 15-50 мл/мин: для 10 мг, коррекция дозы не требуется; но подумайте о 15 мг один раз в день вместо 20 мг один раз в день	нет		
Острый коронарный синдром → низкие дозы				
Дози-	2.5 дважды в	неприменимо	неприменимо	неприменимо



ровка      день

Профилактика атеротромботических осложнений при симптоматическом заболевании периферических артерий → низкие дозы

Дози- ровка	2.5 mg BID	неприменимо	неприменимо	неприменимо
----------------	------------	-------------	-------------	-------------

Риск кровотечения, связанный с хроническим применением антитромботических препаратов, определяется как дозой вводимого препарата, так и индивидуальными характеристиками пациента, которые могут влиять на уровень антикоагуляции. К ним относятся такие факторы, как масса тела, возраст, функция почек и печени, а также сопутствующее применение других лекарственных средств [например, ингибиторов Р-гликопротеина (P-gp), индукторов Pgp и ингибиторов протеаз]. В результате низкая доза у пациента с клиренсом креатинина более 90 мл мин<sup>-1</sup> может быть высокой дозой у пациента с клиренсом креатинина менее 50 мл мин<sup>-1</sup>. Однако даже при нормальной функции почек одна и та же "высокая" доза может считаться "профилактической" в одних обстоятельствах, "терапевтической" в других; и наоборот. Высокие дозы НМГ или ДОАК при лечении тромбоза глубоких вен (ТГВ) являются "терапевтическими", тогда как вторичная профилактика после рецидивирующей венозной тромбоэмболии (ВТЭ) или тромбоза легочной артерии является 'профилактической'. Таким образом, при рассмотрении вопроса о проведении регионарной анестезии у отдельного пациента следует учитывать не только дозу препарата, но также показания и наличие факторов риска, которые могут повлиять на фармакокинетику препарата. При применении этих руководящих принципов также необходимо учитывать национальные лицензионные ограничения на антитромботические препараты.

### Типы вмешательств

Для каждой популяции и вмешательства PICO группа провела поиск в литературе и рассмотрела 10 клинических вопросов с инициалами делегированных членов группы в скобках:

- (1) Существует ли разница во временных интервалах между низкой (профилактической) и высокой (терапевтической) дозировкой антитромботического препарата? (Е.В.)





- (2) Есть ли разница во временных интервалах между комбинациями антитромботических препаратов? (Т.В.)
- (3) Существует ли разница во временных интервалах между пациентами с оценкой риска кровотечения и без нее? (А.Г.)
- (4) Существует ли разница во временных интервалах между пациентами с измерениями лекарств и без них? (С.Ј.Ѕ.)
- (5) Есть ли разница во временных интервалах между пациентами с реверсией и без нее? (Сv.Н.)
- (6) Есть ли разница во временных интервалах между пациентами с ультразвуковым контролем и без него? (А.М.)
- (7) Есть ли разница во временных интервалах между введением иглы/ катетера и удалением? (М.W.)
- (8) Есть ли разница во временных интервалах между поверхностными и глубокими периневральными блокадами (ПНБ)? (С.Л.)
- (9) Была собрана описательная информация о нейроаксиальной гематоме (Ј.Л.) и периферической гематоме (R.F.). Дополнительный клинический вопрос был добавлен позже на этапе подготовки руководства, поскольку целевая группа сочла его клинически значимым:
- (10) Существует ли разница во временных интервалах между пациентами с кровью в нейроаксиальной игле/катетере и без нее? (Е.В.)

В настоящих руководствах ‘процедурой’ называют любое введение иглы, блокаду, введение катетера и извлечение катетера. Хотя вероятность возникновения осложнений, кровотечения связанного с процедурой, невелика; они варьируются от тяжелых, разрушительных или угрожающих жизни органов до незначительных последствий.

Соответственно, блоки были разделены на блоки с высоким риском кровотечения (нейроаксиальные блоки, глубокие ПНБ) и блоки с низким риском кровотечения (поверхностные ПНБ) (таблица 2).



Таблица 2 Классификация нервных блоков

	Блокады глубоких нервов / нейроаксиальные блоки	Поверхностные нервные блоки
Общие соображения	<p>Последствия кровотечения, вызванного блокадой, клинически значимы и могут быть катастрофическими. Лечение осложнений кровотечения затруднено, поскольку участок может быть глубоким и/или несжимаемым. Может потребоваться инвазивное вмешательство (хирургический контроль).</p> <p>Клинические последствия: Рекомендуется отмена антитромботических препаратов для снижения риска кровотечений, зависящих от блокады (таблица 3).</p>	<p>Последствие вызванного блокадой кровотечения с поверхностной гематомой имеет меньшее клиническое значение.</p> <p>Лечение осложнений кровотечения легко, при сдавливаемом расположении, с меньшей вероятностью потребуются инвазивное вмешательство для коррекции.</p> <p>Клинические последствия: Отмена антитромботических препаратов для снижения риска кровотечений, зависящих от блокады, не является обязательной (таблица 4).</p>
Примеры для блоков		
Голова, шея	Звездчатый ганглий Глубокое шейное сплетение Шейное паравертебральное	Затылочный Перибульбарный Подшиповидный Поверхностное шейное сплетение
Верхняя конечность	Подключичный	Межлестничный Надключичный Подмышечный Надлопаточная Локтевой, лучевой, медиальный



		(уровень предплечья или запястья)
Грудная клетка	Эпидуральная анестезия Грудной паравертебральный	Парастеральная межреберная плоскость (глубокая, неглубокая) Передняя зубчатая (глубокий, поверхностный) Мышца выпрямляющая позвоночник Межреберный Межсекторальная плоскость и грудно-зубчатая плоскость
Брюшная полость, область таза		Подвздошно-паховый Подвздошно-подчревный Поперечная плоскость брюшного пресса (ТАР) Влагалище прямой мышцы живота Половая ветвь бедренно-полового нерва Половой нерв
Нижняя конечность, спина	Поясничное сплетение Поясничный отдел Поясничная симпатэктомия Поясничный паравертебральный Квадратный поясничный отдел Поперечная фасция Крестцовое сплетение Группа перикапсулярных нервов (ПЭН) Седалищный нерв (проксимальные подходы) Спинной Эпидуральная анестезия	Бедренный нерв Бедренный треугольник Приводящий канал Седалищный (подколенный, подколенный уровень) Подвздошная фасция Боковой кожный нерв бедра Бедренная ветвь бедренно-полового нерва Подкожная, подкожная, большеберцовая, малоберцовая (глубокая, поверхностная)



## Поясничный паравертебральный

Расстояние между интересующей областью (нервами) и поверхностью тела не является критерием для различения глубоких и поверхностных блоков. Расстояние варьируется в зависимости от анатомии и ИМТ. Этот список не является ни окончательным, ни абсолютным. Институциональная или индивидуальная классификация блоков может варьироваться в зависимости от конкретной применяемой техники, а также от опыта и навыков операторов. Перед любым блоком должен быть проведен индивидуальный анализ соотношения риска и выгоды. Это особенно важно, если единственной причиной отказа от приема препарата является облегчение регионарной анестезии. Анестезиологические альтернативы (например общая анестезия) следует рассмотреть у пациентов с высоким риском тромбоэмболии или ишемии, когда может быть предпочтительнее продолжать прием антитромботических препаратов в периоперационном периоде без отмены, а также в случаях, когда риск кровотечения из-за самой блокады высок и потенциально катастрофичен.

### Типы исходов

Образование спинальной или эпидуральной гематомы или гематомы периферических тканей определялось как представляющий интерес клинический исход (O). Описательная информация была собрана для

- (1) спинальной или эпидуральной гематомы и
- (2) периферической гематомы.

### Методы поиска для идентификации исследований

Группа была разделена на подгруппы, и каждой был выделен один клинический вопрос. Каждый эксперт предложил ключевые слова для поиска литературы. Список вопросов PICO и сопровождающие их ключевые слова были разосланы всей группе для обсуждения, внесения поправок и утверждения. Окончательный список ключевых слов обрамлял поиск литературы.

### Электронный поиск

Стратегия поиска литературы была разработана специалистом по кокрановской анестезии и интенсивной терапии (Янне Вендт, Копенгаген, Дания) в тесном сотрудниче-



стве с группой экспертов, методистом ESAIC group и редактором Cochrane (А.А.). Поиск литературы проводился в MEDLINE (OvidSP), EMBASE (OvidSP) и Кокрейновский Центральный регистр контролируемых исследований (CENTRAL). Все поиски были ограничены английским, французским, итальянским и испанским языками и продолжались до апреля 2019 года. Аналогичная стратегия поиска использовалась для всех баз данных. В мае 2019 года поиск в электронной базе данных проводился дважды. Членам группы также было предложено добавить любые недостающие документы, представляющие интерес, о которых им было известно, и самостоятельно провести поиск.

После удаления всех дубликатов авторы просмотрели тезисы и названия. Все соответствующие документы были извлечены для полнотекстовой оценки и извлечения данных. В случае, если стратегия поиска не дала литературы или доказательств для ответа на наши клинические вопросы и ПИКО, членам целевой группы было разрешено включать исследования и публикации за пределами диапазона дат поиска, включая либо более новые, либо более старые публикации, имеющие отношение к делу. Для таких целей были включены исследования наилучшего качества.

### **Выбор исследований**

Анализ данных включал все рандомизированные и квазирандомизированные сравнительные исследования (включая перекрестные исследования) и наблюдательные исследования, проведенные на взрослых людях, в которых сравнивался любой из вышеперечисленных типов нервных блоков для любого исхода кровотечения. Поскольку осложнения кровотечения после блокады нервов редки, а количество соответствующих РКИ невелико, также были включены данные ретроспективных исследований, обзоров, серий случаев и отчетов о случаях. Были включены все исследования, соответствующие критериям включения. Эксперты изучили названия и аннотации статей, выявленных в ходе поиска, и проверили их на пригодность.

### **Дополнительные ресурсы**

Для еще не завершенных испытаний был проведен поиск в реестрах клинических испытаний ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ; [controlledtrials.com](http://controlledtrials.com) ; [anzctr.org.au](http://anzctr.org.au) ; и [who.int/ictrp](http://who.int/ictrp) ). Неопубликованные испытания не были включены, и с авторами испытаний не связывались,



чтобы определить, ожидаются ли какие-либо дополнительные данные. Однако мы планировали включить опубликованные данные (предварительные результаты), если они будут доступны в реестрах клинических испытаний. Мы не включили никаких предварительных данных. Справочные списки приемлемых исследований также были проверены на наличие дополнительных, ранее не идентифицированных исследований. Не запрашивалось следующее: опубликованные тезисы докладов конференций какого-либо общества или новые исследования, представляющие потенциальный интерес.

## **Анализ данных**

### **Оценка качества доказательств**

В соответствии с политикой ESAIC для оценки методологического качества включенных исследований и формулирования рекомендаций использовалась методология GRADE.

### **Разработка рекомендаций**

Подгруппы экспертов разработали рекомендации и резюме фактических данных, относящиеся к их вопросам PICO, с использованием GRADE (Приложение 3, <http://links.lww.com/EJA / A623>).<sup>7</sup> Сила рекомендаций (сильные рекомендации 1-го КЛАССА, слабые предложения 2-го КЛАССА) обсуждалась всей группой экспертов с учетом обобщения данных, риска предвзятости и качества из улик. Клинические исследования, включенные после поиска литературы, были ограниченными по количеству и качеству, и достоверность доказательств была оценена как КЛАСС С во всем. Каждый проект и его изменения были рассмотрены всей группой. Окончательный вариант документа был одобрен всеми членами экспертной группы.

### **Выработка консенсуса**

Все рекомендации и предложения были объединены в общий сводный документ руководства по клинической практике автором-координатором (S.K.). Над окончательной версией этого сводного документа был проведен первый процесс Delphi в рамках всей экспертной группы. Было использовано следующее определение силы консенсуса:

- (1) Сильный консенсус: согласие более 90% (11 из 12)
- (2) Консенсус: согласие от 75 до 90% (9 или 10 из 12)
- (3) Большинство: согласие от 50 до 74% (6, 7 или 8 из 12)



#### (4) Отсутствие консенсуса: согласие менее 50% (5 или менее из 12)

Второй раунд Delphi был проведен только по тем заявлениям, по которым было достигнуто согласие от 50 до 74% и которого было недостаточно для достижения порога консенсуса в 75%. Эта процедура позволяет проверить, могут ли заявления достичь консенсуса после повторного рассмотрения и отмены. Во время пандемии COVID под эгидой ESAIC было проведено 8-10 голосований онлайн.

## Результаты

В результате систематического поиска было получено 65 577 публикаций. После критической оценки литературы, удаления дубликатов и нерелевантных исследований, а также после включения дополнительных ссылок, рекомендованных авторами, в качестве результата систематического поиска было отобрано 602 ссылки. Чтобы сформулировать наши рекомендации и утверждения относительно первоначальных 10 клинических вопросов, было использовано в общей сложности 216 ссылок.

Стратегии предотвращения образования гематом у пациентов, получающих антитромботические препараты, кратко представлены в таблицах 3 и 4. Мы подразумевали принцип простоты, например, когда предлагали только один временной интервал для определенных классов препаратов, например прямого ингибитора Ха (ДХА) с различиями в периоде полувыведения ( $t_{1/2}$ ) до 5 ч между апиксабаном, ривароксабаном и эдоксабаном. Чтобы рассчитать временные интервалы с момента последнего приема или введения антикоагулянтных препаратов, мы использовали  $t_{1/2}$ , как указано в Сводке характеристик лекарственных средств (SmPC) для здоровых молодых и пожилых людей. Двукратный  $t_{1/2}$  использовался для расчета временных интервалов с момента последнего приема или введения низких доз препарата и четырех-пятикратного  $t_{1/2}$  для высоких доз препарата. Для пациентов с почечной недостаточностью использовали в два раза больший  $t_{1/2}$ , чем у пациентов с почечной недостаточностью, в соответствии с SmPC препарата. Для регионарной анестезии с высоким риском кровотечения целью является полное восстановление гемостатической способности. Время, необходимое для достижения этой цели, определяется  $t_{1/2}$  антитромботического препарата. Однако в клинической практике  $t_{1/2}$  не измеряется, и  $t_{1/2}$  варьируется у разных людей и внутри них. Клиницистам предлагается адаптировать это предложение для лечения антитромботическими препаратами, учитывая индивидуальные риски крово-



течения в месте прокола, включая кровоточащий диатез другого происхождения и анатомические факторы. В этих рекомендациях, чтобы обойти неточность расчетов временных интервалов, основанных на  $t_{1/2}$ , мы предлагаем, чтобы биологический остаточный эффект антитромботических препаратов можно было оценивать с помощью чувствительных измерений лекарств. Что касается следующей дозы антитромботического средства после блокады или процедур, мы рекомендуем применять самые последние рекомендации по профилактике ВТЭ, такие как ESAIC и рекомендации по терапевтической антикоагуляции или АРА, такие как рекомендации Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) соответственно. Профилактика ВТЭ будет проводиться около 6 ч после операции (8 ч –  $t_{max}$  антикоагулянтного препарата) и терапевтическая антикоагуляция или АРА начинались примерно через 24 ч после операции.

Таблица 3 Лечение при блокадах с высоким риском кровотечения (блокады нейроаксиальных и глубоких нервов)

<b>Высокий риск блокады кровотечения (блокады нейроаксиальных и глубоких нервов)</b>			
<b>Препарат и доза</b>	<b>Время от последнего приема препарата до вмешательства</b>	<b>Целевое лабораторное значение при вмешательстве</b>	<b>Время от вмешательства до следующей дозы препарата</b>
Антагонисты витамина К	До достижения целевого лабораторного значения: (около 3 дней аценокумарол; 5 дней варфарин, флуиндион; 7 дней фенпрокумон)	МНО в норме	
Прямые ингибиторы Ха в низких дозах	24 часа ривароксабан, эдоксабан (30 ч, если клиренс креатинина $<30 \text{ мл мин}^{-1}$ ), 36 ч апиксабан	Нет испытаний	
Прямые ингибиторы	72 ч или до дости-	Уровень МНО $< 30$	Низкие дозы: в со-





ры Ха в высоких дозах	жения целевого лабораторного значения (клиренс креатинина $<30$ мл мин <sup>-1</sup> ) <sup>17</sup>	нг мл <sup>-1</sup> (альтернатива: анти-Ха 0,1 МЕ мл <sup>-1</sup> )	ответствии с рекомендациями по послеоперационной профилактике ВТЭ (около 8 ч – t <sub>max</sub> =6 ч после операции). Рассмотрите длительный интервал времени после «кровоавого нажатия»
Дабигатран в низких дозах	48 часов	Нет испытаний	
Дабигатран в высоких дозах	72 ч или до достижения целевого лабораторного значения (until target laboratory value if CrCl	Уровень МНО $< 30$ нг мл <sup>-1</sup> (альтернатива: тромбиновое время в нормальных значениях в местной лаборатории)	Высокие дозы: в соответствии с рекомендациями по терапевтической антикоагулянтной терапии (примерно через 24 ч после операции)
Низкомолекулярные гепарины $\leq 50$ МЕ анти Ха кг <sup>-1</sup> день <sup>-1</sup> эноксопарин $\leq 40$ мг день <sup>-1</sup>	12 ч (24 ч если клиренс креатинина $<30$ мл мин <sup>-1</sup> ) <sup>17</sup>	Нет испытаний	
Низкомолекулярные гепарины в высоких дозах	24 ч (48 ч если клиренс креатинина $<30$ мл мин <sup>-1</sup> ) ч или до достижения целевого лабораторного значения (особенно,	анти-Ха $\leq 0.1$ МЕ мл <sup>-1</sup>	Антагонисты витамина К, оральные антикоагулянты, высокий уровень НМГ, высокий уровень НФГ; не сле-



	если клиренс креатинина < 30 мл мин <sup>-1</sup> )		дует вводить с помощью катетера in situ
НФГ в низких дозах ≤ 200 МЕ кг <sup>-1</sup> день <sup>-1</sup> подкожно ≤ 100 МЕ кг <sup>-1</sup> день <sup>-1</sup> внутривенно	4 ч	Нет испытаний	НФГ в низких дозах: 1 ч для внутривенного введения в сердечно-сосудистой хирургии
НФГ в высоких дозах	до достижения целевого лабораторного значения (около 6 ч при внутривенном введении, 12 ч при подкожном)	АЧТВ или анти-Ха или время свертывания в пределах нормы местной лаборатории	
Фондапаринукс в низких дозах ≤ 2,5 мг в день-1	36 ч (72 ч, если клиренс креатинина < 50 мл мин <sup>-1</sup> )	Нет испытаний	
Фондапаринукс в больших дозах	в пределах нормы местной лаборатории (в течение 4х дней)	Калиброванный анти-Ха ≤ 0,1 МЕ мл <sup>-1</sup>	
Aspirin low ≤ 200 mg day <sup>-1</sup>	0	Нет испытаний	Обычно предписанный следующий момент времени
Аспирин в высоких дозах	3 дня (при нормальном уровне тромбоцитов) до 7 дней	(рассмотрите конкретные функциональные тесты с использованием тромбоцитов в пределах нормы в местной лаборатории)	6 ч



Ингибитор P2Y12	5 дней тикагрелор 5-7 дней клопидогрель 7 дней прасугрель или до достижения целевого лабора- торного значения		0-ч клопидогрел 75 мг 24 ч прасугрель, тикагрелор 2 дня клопидогрел 300 мг
Аспирин в низких дозах + антикоагу- лянт	Аспирин: 0 + интер- вал времени приема специфического ан- тикоагулянта	специфический ла- бораторный тест на комбинированный антикоагулянт	Низкий уровень ас- пирина: обычно назначается в сле- дующий момент Комбинированный антикоагулянт, ан- титромбоцитарный препарат: в соот- ветствии с реко- мендациями по те- рапевтической ан- тикоагуляции, ин- гибированию тром- боцитов (примерно через 24 ч после операции)
Аспирин в низких дозах и антитром- боцитарный препа- рат	Аспирин: 0 и интер- вал времени приема специфического ан- титромбоцитарного препарата	(рассмотрим кон- кретный лабора- торный тест на комбинированный антитромбоцитар- ный препарат)	



Таблица 4 Ведение блокад с низким риском кровотечения (блокада поверхностных нервов)

Блокада с низким риском кровотечения (блокада поверхностных нервов)			
Препарат и доза	Время от последнего приема препарата до вмешательства	Время от вмешательства до следующей дозы препарата	Целевое лабораторное значение при вмешательстве
Прямые анти-Ха Прямые ингибиторы тромбина Низкомолекулярные гепарины в низких дозах $\leq 50$ МЕ анти-Ха $\text{кг}^{-1}$ день <sup>-1</sup> Эноксапарин $\leq 40$ мг день <sup>-1</sup> НФГ низкий $\leq 200$ МЕ $\text{кг}^{-1}$ день <sup>-1</sup> подкожно $\leq 100$ МЕ $\text{кг}^{-1}$ день <sup>-1</sup> внутривенно Фондапаринукс в низких дозах Аспирин в низких дозах $\leq 200$ мг в день	Ноль	В следующий предписанный момент времени	Не исследовано (рассмотрите возможность проведения специального лабораторного теста, если подозревается накопление антикоагулянтов, например, при почечной недостаточности)
Антагонисты витамина К НМГ в высоких дозах НФГ в высоких дозах Аспирин в высоких	Ноль (Если в пределах или ниже индивидуального терапевтического диапазона пациента)		



дозах

Ингибиторы P2Y12

Комбинация препара-  
ратов

Систематические обзоры, включая рандомизированные клинические испытания, оценивающие различные схемы приема низких доз антикоагулянтов для профилактики послеоперационной ВТЭ, последовательно показали, что чем короче интервал времени между окончанием операции и первой послеоперационной дозой антикоагулянта, тем выше риск кровотечения. Послеоперационное кровотечение было больше, когда доза была введена от 4 до 8 ч после операции, ниже при введении через 12-24 ч и самый низкий при введении через 24 ч после операции. То же самое соображение может быть применимо к дозированию антикоагулянтов или АРА, связанных с регионарной анестезией. Более высокие (терапевтические) режимы дозирования также были связаны со значительным увеличением крупных послеоперационных кровотечений. В результате Американский колледж врачей грудной клетки (ACCP) рекомендует возобновлять антитромботическую профилактику или терапию низкими дозами только после рассмотрения предполагаемого риска кровотечения, наличия предоперационных коагулопатий и адекватности послеоперационного гемостаза. Высокая доза антитромботической терапии должна быть отложена на 48-72 ч после процедуры с высоким риском кровотечения, и должен вводиться только после достижения адекватного хирургического гемостаза. Аналогичный подход рекомендуется в более поздних рекомендациях ESAIC по ВТЭ и рекомендациях EHRA по применению пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий. Поскольку любая анестезиологическая нейроаксиальная процедура, приводящая к кровотечению, будет иметь важные последствия, эти рекомендации также могут быть полезны при определении времени введения следующей дозы антикоагулянта или АРА.

Также обсуждалось клиническое ведение в очень редких клинических ситуациях, таких как, например, нейроаксиальные процедуры у пациентов, принимающих фондапаринукс. В таких редких случаях никаких рекомендаций сделано не было, но были предложены предложения для рассмотрения, если ситуация была неизбежной. Заявле-



ния о клинической практике обобщены в таблице 5. Результаты раундов Delphi обобщены в таблице 6.

Таблица 5 Краткое изложение руководства: Заявления о клинической практике  
**Существует ли разница во временных интервалах между низкой и высокой дозировкой антагонистов витамина К?**

**Рекомендация 1**

Независимо от целевого Международного нормализованного отношения (МНО), нейроаксиальные процедуры следует проводить, когда лечение антагонистами витамина К было прекращено, и МНО вернулось к нормальному диапазону местной лаборатории (например, 1.1). 1С

МНО менее 1,5 может быть приемлемым для отдельных пациентов, если после тщательного анализа соотношения риска и пользы лучше избегать общей анестезии и следует использовать метод нейроаксиальной анестезии. 2С

Последний прием антагониста витамина К в течение 3 дней (аценокумарол), 5 дней (варфарин, флуиндион) и 7 дней (фенпрокумон) перед предлагаемой процедурой. 2С

После нейроаксиальных процедур следует ввести следующую дозу антагониста витамина К в соответствии с рекомендациями по послеоперационной профилактике ВТЭ или терапевтической антикоагуляции. 1С

При наличии постоянного нейроаксиального катетера следующую дозу антагониста витамина К следует вводить только после ее отмены. 1С

В промежуточный период может быть использована низкая доза НМГ, в то время как нейроаксиальный катетер остается на месте. 2С

**Рекомендация 2**

У акушерских пациенток (рожениц), получающих антагонисты витамина К и нуждающихся в нейроаксиальной блокаде для операции, родов или кесарева сечения, следует применять те же рекомендации, что и для небеременного населения (R1). 1С

У отдельных рожениц с высоким риском тромботических осложнений и требующих незапланированного или срочного вмешательства по показа-



ниям матери или плода риск общей анестезии может быть выше, чем риск нейроаксиальной анестезии. В этих случаях, после междисциплинарного обсуждения и индивидуального анализа соотношения риска и пользы, может быть рассмотрено отклонение от текущих руководящих принципов ESAIC/ESRA. С

### **Рекомендация 3**

Процедуры на поверхностных нервах могут выполняться в присутствии антагонистов витамина К, независимо от целевого МНО. 2С

После процедур на поверхностных нервах следующая доза может быть введена в обычно предписанный следующий момент времени. 2С

Процедуры на глубоких нервах должны выполняться в соответствии с рекомендациями по нейроаксиальным процедурам (R1). 1С

Если МНО не ниже минимального рекомендуемого уровня, проведение регионарной анестезии должно зависеть от сжимаемости места пункции, близости крупных кровеносных сосудов и/или нейроаксиальных структур. 2С

**Существует ли разница во временных интервалах между низкой и высокой дозировкой оральных антикоагулянтов?**

### **Рекомендация 4**

Если клиренс креатинина составляет менее  $30 \text{ мл мин}^{-1}$ , последняя низкая доза ривароксабана или низкая эдоксабана должна быть не менее чем за 30 ч до нейроаксиальных процедур. 1С

В высоких дозах последний прием оральных антикоагулянтов должен быть минимум за 72 часа до нейроаксиальных процедур. 1С

Если клиренс креатинина составляет менее  $50 \text{ мл/мин}^{-1}$  при лечении высокими дозами дабигатрана или если клиренс креатинина оставляет менее  $30 \text{ мл/мин}^{-1}$  при лечении высокими дозами прямого анти-Ха-ингибитора (ДХА), могут быть выполнены нейроаксиальные процедуры, если соответствующий лабораторный анализ находится в пределах нормы в местной лаборатории. 2С

После нейроаксиальных процедур следует ввести следующую низкую дозу оральных антикоагулянтов в соответствии с рекомендациями по послеоперационной профилактике ВТЭ или терапевтической антикоагуляции. 1С



При наличии постоянного нейроаксиального катетера следующую дозу оральных антикоагулянтов следует вводить только после ее отмены. 1С

В промежуточный период может быть использована низкая доза НМГ или низкая доза НФГ, в то время как нейроаксиальный катетер остается на месте. 2С

#### **Рекомендация 5**

У акушерских пациенток (рожениц), получающих оральные антикоагулянты, которым требуется нейроаксиальная блокада для операции, родов или кесарева сечения, следует применять те же рекомендации, что и для небеременного населения (R4). 1С

#### **Рекомендация 6**

Процедуры на поверхностных нервах могут проводиться в присутствии оральных антикоагулянтов в высоких или низких дозах. 2С

После процедур на поверхностных нервах следующая доза может быть введена в обычно предписанный следующий момент времени. 2С

Независимо от дозы оральных антикоагулянтов, процедуры на глубоких нервах должны выполняться в соответствии с рекомендациями по нейроаксиальным процедурам (R4). 1С

Если минимальный рекомендуемый интервал времени без терапии не истек, проведение регионарной анестезии должно зависеть от сжимаемости места пункции, близости крупных кровеносных сосудов и/или нейроаксиальных структур. 2С

#### **Существует ли разница во временных интервалах между низкой и высокой дозировкой НМГ?**

#### **Рекомендация 7**

При низких дозах НМГ последнее введение должно быть как минимум за 12 ч до нейроаксиальных процедур. 1С

Если клиренс креатинина составляет менее  $30 \text{ мл мин}^{-1}$ , низкую дозу НМГ следует уменьшить вдвое или интервал без терапии удвоить до 24 ч. 1С

При высоких дозах НМГ ( $>50 \text{ МЕ анти-Ха кг}^{-1} \text{ день}^{-1}$ ) последнее введение должно быть минимум за 24 ч до нейроаксиальных процедур. 1С

Если клиренс креатинина составляет менее  $30 \text{ мл мин}^{-1}$ , высокая доза НМГ должна быть уменьшена вдвое или интервал без терапии удвоен до 48 ч.





1С

После нейроаксиальных процедур следует ввести следующую низкую дозу НМГ в соответствии с рекомендациями по послеоперационной профилактике ВТЭ или терапевтической антикоагуляции. 1С

При наличии постоянного нейроаксиального катетера следующую высокую дозу НМГ следует вводить только после его отмены; в промежуточный период может быть использована низкая доза НМГ, пока нейроаксиальный катетер остается на месте. 2С

### **Рекомендация 8**

У акушерских пациенток (рожениц), получающих лечение подкожными низкомолекулярными гепаринами, нуждающихся в нейроаксиальной блокаде для операции, родов или кесарева сечения, следует применять аналогичные рекомендации (от 10 до 12 ч), которые используются для небеременной популяции (R7).1С

У отдельных рожениц с высоким риском тромботических осложнений и требующих незапланированного или срочного вмешательства по показаниям матери или плода риск общей анестезии может быть выше, чем риск нейроаксиальной анестезии. В этих случаях, после междисциплинарного обсуждения и индивидуального анализа соотношения риска и пользы, может быть рассмотрено отклонение от текущих руководящих принципов ESAIC/ESRA.С

### **Рекомендация 9**

Поверхностные процедуры на нервах могут выполняться в присутствии НМГ в высоких или низких дозах. 2С

После процедуры поверхностного нерва следующая доза может быть введена в обычно предписанный следующий момент времени. 2С

Независимо от дозы НМГ, процедуры на глубоких нервах должны выполняться в соответствии с рекомендациями по нейроаксиальным процедурам (R7). 1С

Если минимальный рекомендуемый интервал времени без терапии не истек, проведение регионарной анестезии должно зависеть от сжимаемости места прокола, близости кровеносных сосудов или нейроаксиальных структур. 2С



## Существует ли разница во временных интервалах между низкой и высокой дозировкой НФГ?

### Рекомендация 10

При низких дозах подкожного НФГ ( $200 \text{ МЕ кг}^{-1} \text{ д}^{-1}$ ) последнее введение должно быть минимум за 4 часа до нейроаксиальных процедур. 1С

При высоких дозах НФГ ( $>200 \text{ МЕ кг}^{-1} \text{ д}^{-1}$ ) могут быть выполнены нейроаксиальные процедуры, если активность анти-Ха, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) или активированное время свертывания вернулись к нормальному диапазону местной лаборатории. 2С

В отношении прекращения внутривенного введения высоких доз НФГ рекомендуется минимум за 6 ч до процедуры, а в отношении введения высоких доз НФГ - минимум за 12 ч. 2С

После нейроаксиальных процедур следует ввести следующую низкую дозу НФГ в соответствии с рекомендациями по послеоперационной профилактике ВТЭ или терапевтической антикоагуляции. 1С

Более короткий интервал (1 ч) может быть приемлемым для отдельных пациентов, перенесших сосудистую операцию, после тщательного анализа соотношения риска и пользы. 2С

При наличии постоянного нейроаксиального катетера следующую высокую дозу НФГ следует вводить только после его отмены; в промежуточный период может быть использована низкая доза НФГ или НМГ, в то время как нейроаксиальный катетер остается на месте. 2С

### Рекомендация 11

У акушерских пациенток (рожениц), получающих лечение НФГ, нуждающихся в нейроаксиальной блокаде для операции, родов или кесарева сечения, следует применять те же рекомендации, что и для небеременного населения (R10). 1С

У отдельных рожениц с высоким риском тромботических осложнений и требующих незапланированного или срочного вмешательства по показаниям матери или плода риск общей анестезии может быть выше, чем риск нейроаксиальной анестезии. В этих случаях, после междисциплинарного обсуждения и индивидуального анализа соотношения риска и пользы, может быть рассмотрено отклонение от текущих руководящих принципов



ESAIC /ESRA. С

### **Рекомендация 12**

Процедуры на поверхностных нервах могут проводиться в присутствии НФГ в высоких или низких дозах. 2С

После процедур на поверхностных нервах следующая доза может быть введена в обычно предписанный момент времени. 2С

Независимо от дозы НФГ, процедуры на глубоких нервах должны выполняться в соответствии с рекомендациями по нейроаксиальным процедурам (R10). 1С

Если минимальный рекомендуемый интервал времени без терапии не истек, проведение регионарной анестезии должно зависеть от сжимаемости места прокола, близости кровеносных сосудов или нейроаксиальных структур. 2С

### **Существует ли разница во временных интервалах между низкой и высокой дозировкой фондапаринукса?**

#### **Рекомендация 13**

При низких дозах фондапаринукса (2,5 мг в сутки) последнее введение должно быть не менее чем за 36 ч до нейроаксиальных процедур. 1С

Если клиренс креатинина составляет менее 50 мл мин<sup>-1</sup>, последняя низкая доза фондапаринукса должна быть введена по крайней мере за 72 часа до этого или доза фондапаринукса должна быть снижена до 1,5 мг в день<sup>-1</sup>. 1С

При высоких дозах фондапаринукса (>2,5 мг в сутки) нейроаксиальные процедуры не рекомендуются. 1С

Если это неизбежно, могут быть выполнены нейроаксиальные процедуры (например, удаление катетера), если откалиброванная активность antiХа вернулась в нормальный диапазон местной лаборатории. 2С

Для высоких доз фондапаринукса рекомендуется интервал в 4 дня перед процедурой. 2С

После нейроаксиальных процедур следует ввести следующую низкую дозу фондапаринукса в соответствии с рекомендациями по послеоперационной профилактике ВТЭ или терапевтической антикоагуляции. 1С

#### **Рекомендация 14**

У акушерских пациенток (рожениц), получающих фондапаринукс и нуж-



дающихся в нейроаксиальной блокаде для операции, родов или кесарева сечения, следует применять те же рекомендации, что и для небеременного населения (R13). 1С

### **Рекомендация 15**

Процедуры на поверхностных нервах могут проводиться в присутствии фондапаринукса в высоких или низких дозах. 2С

После процедур на поверхностных нервах следующая доза может быть введена в обычно предписанный следующий момент времени. 2С

Независимо от дозы фондапаринукса, процедуры на глубоких нервах следует выполнять в соответствии с рекомендациями по нейроаксиальным процедурам (R13). 1С

Если минимальный рекомендуемый интервал времени без терапии не истек, проведение регионарной анестезии должно зависеть от сжимаемости места прокола, близости кровеносных сосудов или нейроаксиальных структур. 2С

**Существует ли разница во временных интервалах между низкими и высокими дозами антитромбоцитарных препаратов?**

### **Рекомендация 16**

Низкие дозы аспирина (<200 мг) не являются противопоказанием для нейроаксиальных процедур, если проводится тщательный анализ соотношения риска и пользы. 1С

Однократная спинномозговая анестезия предпочтительнее эпидуральной анестезии. 1С

При высоких дозах аспирина ( $\geq 200$  мг) последняя доза должна составлять не менее 3 дней, при условии нормального количества тромбоцитов, за 7 дней до нейроаксиальных процедур. 1С

Следующая высокая доза аспирина может быть введена как минимум через 6 ч после нейроаксиальных процедур. 2С

### **Рекомендация 17**

Независимо от дозы ингибиторов P2Y<sub>12</sub>, последний прием должен составлять не менее 5 дней (тикагрелор), 5-7 дней (клопидогрел) или 7 дней (prasugrель) перед нейроаксиальными процедурами. 1С

Следующая доза ингибиторов P2Y<sub>12</sub> может быть введена без задержки (75



мг клопидогреля), минимум через 24 ч (prasugrel, ticagrelor) или минимум через 2 дня (300 мг клопидогреля) после нейроаксиальных процедур. 2С

При наличии постоянного нейроаксиального катетера следующую дозу ингибиторов P2Y<sub>12</sub> следует вводить только после ее отмены. 2С

### **Рекомендация 18**

Независимо от дозы антитромбоцитарных препаратов может быть проведена блокада поверхностных нервов, если будет проведен тщательный анализ соотношения риска и пользы. 2С

Независимо от дозы антитромбоцитарных препаратов, блокады глубоких нервов должны выполняться в соответствии с рекомендациями по нейроаксиальным процедурам (R17). 2С

### **Существует ли разница во временных интервалах между комбинациями антитромботических препаратов?**

#### **Рекомендация 19**

При комбинировании антитромботических препаратов интервал времени без терапии должен быть таким же, как у препарата с наибольшим интервалом. 1С

### **Клиническая ситуация: срочная антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия с помощью нейроаксиального / глубокого нервного катетера in situ**

#### **Рекомендация 20**

Если необходимо срочное введение комбинаций антитромботических средств, когда нейроаксиальный катетер уже установлен на месте, предлагается междисциплинарное лечение вместе с лабораторными измерениями лекарств и неврологическим мониторингом после нейроаксиальных процедур. 2С

При нагрузочных дозах аспирина и клопидогреля нейроаксиальный катетер может быть удален немедленно, до того, как клопидогрел достигнет полного эффекта. 2С

В случаях комбинированного лечения антитромбоцитарными и антикоагулянтными препаратами нейроаксиальный катетер может быть удален после снижения дозы антикоагулянта или замены антитромбоцитарного препара-



та на антитромбоцитарный препарат короткого действия (например, тирофибан, эптифибатид, кангрелор). 2С

**Клиническая ситуация: критическое заболевание и парентеральная срочная антитромбоцитарная и/или антикоагулянтная терапия с помощью нейроаксиального или глубокого нервного катетера in situ**

#### **Рекомендация 21**

В случае неотложных показаний к парентеральному введению прямых ингибиторов тромбина (аргатробан, бивалирудин, дезирудин), простагландинов (простациклин, эпопростенол) или ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан), когда нейроаксиальный или глубокий нервный катетер уже установлен на месте, рекомендуется междисциплинарное лечение вместе с лабораторными измерениями лекарств и неврологический мониторинг после нейроаксиальных процедур. 2С

Катетер может быть удален после приостановки приема препаратов короткого действия на четыре-пять периодов полураспада (например, аргатробан 4 ч, простациклин 1 ч). 2С

**Существует ли разница во временных интервалах между пациентами с оценкой риска кровотечения и без нее?**

#### **Рекомендация 22**

Оценка риска кровотечения не влияет на временной интервал от последнего приема препарата до вмешательства или до следующей дозы препарата после процедуры. 2С

**Существует ли разница во временных интервалах между пациентами с измерениями лекарств и без них?**

#### **Рекомендация 23**

У пациентов, получающих антагонисты витамина К, для нейроаксиальных и глубоких нервных вмешательств требуется нормальное МНО, независимо от времени, в течение которого препарат не вводится (R1). 1С

#### **Рекомендация 24**

У пациентов, получающих высокие дозы НФГ, АЧТВ или антихолинэргическая активность или активированного времени свертывания в пределах или ниже нормального диапазона местной лаборатории являются необходимой мишенью для нейроаксиальных и глубоких нервных процедур,



независимо от временного интервала после последней дозы (R10). 1С

### **Рекомендация 25**

У пациентов, получающих высокие дозы НМГ или фондапаринукса, анти-Ха-активность  $0,1 \text{ МЕ мл}^{-1}$  или менее является целевой для нейроаксиальных или глубоких нервных вмешательств, и это может сократить или увеличить интервал времени после прекращения введения (R7). 2С

Анти-Ха активность остаточного антикоагулянтного эффекта НМГ, как при высоких, так и при низких дозах, может быть рассмотрена при наличии почечной недостаточности (клиренс креатинина  $<30 \text{ мл мин}^{-1}$ ) и у пожилых, слабых или пациентов с очень низкой массой тела для определения времени нейроаксиальных и глубоких нервных вмешательств. 2С

### **Рекомендация 26**

У пациентов, получающих высокие дозы прямых ингибиторов Ха, калиброванные уровни прямых ингибиторов Ха менее  $30 \text{ нг мл}^{-1}$  или анти-Ха активность  $0,1 \text{ МЕ мл}^{-1}$  или менее предназначены для нейроаксиальных или глубоких нервных вмешательств, и это может сократить или увеличить интервал времени после отмены прямых ингибиторов Ха (R4). 2С

Измерение остаточного антикоагулянтного эффекта прямых ингибиторов Ха может быть рассмотрено при наличии почечной недостаточности (клиренс креатинина  $<30 \text{ мл мин}^{-1}$ ) для определения времени нейроаксиальных или глубоких нервных вмешательств. 2С

### **Рекомендация 27**

У пациентов, получающих высокие дозы дабигатрана, тромбиновое время в пределах или ниже нормального диапазона местной лаборатории или уровень дабигатрана менее  $30 \text{ нг мл}^{-1}$  является целевым для нейроаксиальных или глубоких нервных вмешательств и может сократить временной интервал после последней дозы (R4). 2С

Измерение любого остаточного антикоагулянтного эффекта дабигатрана может быть рассмотрено при наличии почечной недостаточности (клиренс креатинина  $< 50 \text{ мл мин}^{-1}$ ) для определения времени нейроаксиальных или глубоких нервных вмешательств. 2С

### **Рекомендация 28**

Пациентам, получающим низкие дозы антикоагулянтов, не рекомендуется



проводить рутинные лабораторные тесты для нейроаксиальных, глубоких или поверхностных процедур на нервах. 2С

Измерение дозы препарата может быть рассмотрено при наличии нарушения выведения антикоагулянтов (например, почечной недостаточности). 2С

### **Рекомендация 29**

Пациентам, получающим высокие дозы антикоагулянтов, не рекомендуется проводить рутинные лабораторные тесты при поверхностных процедурах на нервах. 2С

Конкретные лабораторные значения в пределах или ниже индивидуального терапевтического диапазона антагонистов витамина К, НФГ или НМГ пациента предназначены для блокады поверхностных нервов. 2С

Терапевтические диапазоны для оральных антикоагулянтов еще не определены. С

### **Рекомендация 30**

Не может быть предложено никаких рекомендаций по мониторингу приема аспирина и ингибиторов P2Y<sub>12</sub> перед нейроаксиальными, глубокими или поверхностными процедурами на нервах. Специфические тесты функции тромбоцитов в пределах нормы в местной лаборатории могут рассматриваться в качестве целей для нейроаксиальных и глубоких нервных процедур. 2С

**Существует ли разница во временных интервалах между пациентами с отменой антагонистов витамина К и оральных антикоагулянтов и без нее?**

### **Рекомендация 31**

С фармакологической точки зрения, нейроаксиальные или глубокие нервные процедуры могут быть выполнены в экстренных ситуациях после индивидуальной оценки соотношения риска и пользы, как только антикоагулянтная активность антагонистов витамина К полностью восстановится с помощью концентрата протромбинового комплекса, скорректированной дозы в зависимости от МНО и в сочетании с витамином К (10 мг). 2С

### **Рекомендация 32**

Нейроаксиальные или глубокие процедуры на нервах могут быть выпол-





нены в экстренных ситуациях, как только антикоагулянтная активность дабигатрана полностью отменяется специфическим антидотом идаруцизумабом. 2С

Неспецифические гемостатические средства (концентрат протромбинового комплекса или активированный концентрат протромбинового комплекса) не влияют на временные интервалы приема дабигатрана. 2С

Andexanet alpha не влияет на временные интервалы. 2С

Неспецифические гемостатические средства (концентрат протромбинового комплекса или активированный концентрат протромбинового комплекса) не влияют на временные интервалы для прямых ингибиторов Ха. 2С

**Существует ли разница во временных интервалах между пациентами с отменой НМГ, НФГ, фондапаринукса и без нее**

### **Рекомендация 33**

С фармакологической точки зрения, нейроаксиальные или глубокие нервные процедуры могут быть выполнены в экстренных ситуациях, как только антикоагулянтная активность НФГ полностью отменяется протамином (сульфатом или хлоридом) и удастся избежать передозировки протамина. 2С

В чрезвычайных ситуациях не может быть предложено никаких рекомендаций по отмене НМГ и по отмене фондапаринукса.

Существует ли разница во временных интервалах между пациентами с отменой приема аспирина или ингибиторов P2Y12 и без них?

### **Рекомендация 34**

У периоперационных пациентов, получающих низкие дозы аспирина, нейроаксиальные или глубокие нервные процедуры не противопоказаны; отмена не может повлиять на временные интервалы. 1С

Экстренные ситуации (например, острый коронарный синдром) обычно требуют нагрузочных доз антитромбоцитарных препаратов. Следовательно, не следует проводить нейроаксиальные или глубокие нервные процедуры. 1С

Никаких рекомендаций по отмене ингибитора P2Y12 быть не может.

**Существует ли разница во временных интервалах между пациентами с ультразвуковым контролем и без него?**



### **Рекомендация 35**

Ультразвук уменьшает количество пункций сосудов, и поэтому его применение рекомендуется пациентам, принимающим антикоагулянты и антиромбоцитарные препараты. 1С

Ультразвуковое наведение не влияет на интервал времени от последнего введения антитромботических препаратов (антагониста витамина К, орального антикоагулянта, НМГ, НФГ, фондапаринукса и ингибиторов P2Y12) до поверхностной или глубокой параневральной блокады или на время последующей дозы препарата после блокады. 1С

У периоперационных пациентов, принимающих низкие дозы аспирина (<200 мг), поверхностные или глубокие периневральные блокады не противопоказаны, и, следовательно, ультразвуковое исследование не влияет на временные интервалы. 1С

**Существует ли разница во временных интервалах между введением иглы и катетера по сравнению с удалением катетера?**

### **Рекомендация 36**

Аналогичные временные интервалы следует соблюдать для введения иглы с катетером или без него, а также для удаления катетера в местах нейроаксиальной, глубокой или поверхностной блокады нерва. 1С

**Существует ли разница во временных интервалах между поверхностными и глубокими блокадами периферических нервов?**

### **Рекомендация 37**

Поверхностные блокады нервов могут быть выполнены в присутствии антикоагулянтных или антиромбоцитарных препаратов. 1С

Блокады глубоких нервов следует выполнять в соответствии с рекомендациями для нейроаксиальных процедур (R3, R6, R9, R12, R16, R18). 1С

### **Рекомендация 38**

Следует учитывать и контролировать последствия местного кровотечения, вызванного блокадами. 1С

Метод с наименьшим риском кровотечения должен быть выбран и выполнен оператором, имеющим опыт ультразвукового контроля. 1С

**Существует ли разница во временных интервалах между пациентами с кровью в нейроаксиальной игле или катетере и без нее?**



### **Рекомендация 39**

Проявление пункции сосуда в виде кровянистого оттока (bloody tap «кровоавый кран») может увеличить интервал времени до следующей дозы препарата, основываясь на междисциплинарной клинической оценке риска тромбообразования у пациента, наличии периоперационных коагулопатий, адекватности послеоперационного гемостаза и фармакологического профиля антитромботического средства. 2С

### **Описательная информация о спинальной или эпидуральной гематоме после нейроаксиальной блокады или катетерных процедур**

#### **Рекомендация 40**

Для пациентов, получающих какие-либо антикоагулянты или антитромбоцитарные препараты в периоперационном периоде и проходящих нейроаксиальную или глубокую блокаду, мы рекомендуем многопрофильной медицинской бригаде послеоперационно проявлять бдительность в отношении признаков и симптомов, связанных с любым новым или прогрессирующим неврологическим дефектом (например, новая или усиливающаяся боль в спине, онемение или слабость в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря, продолжительность или расширение двигательного или сенсорного блока, которые не могут быть объяснены фармакодинамическими свойствами используемого местного анестетика). 1С

Пациенты должны быть проинформированы до и после операции, чтобы сообщать о таких симптомах как можно раньше (особенно в амбулаторной хирургии). 2С

Регулярные осмотры пациентов обученным персоналом должны проводиться в течение как минимум 24 ч после вмешательства и дольше у пациентов с высоким риском. 2С

Неврологический дефицит, который может указывать на спинальную или эпидуральную гематому, должен потребовать специализированного неврологического обследования, если таковое возможно, и/или немедленной визуализации (предпочтительно магнитно-резонансной томографии в качестве золотого стандарта) для диагностики спинальной или эпидуральной гематомы. 1С

При наличии показаний хирургическая декомпрессия должна быть выпол-



нена в течение 6 ч для оптимизации неврологического восстановления. 2С

**Таблица 6** Соглашения Delphi

R 1	Consensus	9 / 12
R 2	Strong Consensus	12 / 12
R 3	Consensus	9 / 12
R 4	Consensus	9 / 12a
R 5	Strong Consensus	12 / 12
R 6	Consensus	10 / 12
R 7	Consensus	9 / 12
R 8	Strong Consensus	12 / 12
R 9	Strong Consensus	11 / 12
R 10	Consensus	10 / 12b
R 11	Strong Consensus	12 / 12
R 12	Strong Consensus	11 / 12
R 13	Consensus	10 / 12b
R 14	Strong Consensus	11 / 12
R 15	Strong Consensus	11 / 12
R 16	Consensus	10 / 12
R 17	Consensus	10 / 12
R 18	Consensus	10 / 12
R 19	Strong Consensus	12 / 12
R 20	Consensus	9 / 12b
R 21	Strong Consensus	12 / 12a
R 22	Strong Consensus	11 / 12
R 23	Consensus	10 / 12
R 24	Strong Consensus	12 / 12
R 25	Consensus	10 / 12
R 26	Consensus	10 / 12
R 27	Consensus	9 / 12
R 28	Strong Consensus	11 / 12
R 29	Consensus	10 / 12
R 30	Strong Consensus	11 / 12
R 31	Consensus	9 / 12
R 32	Strong Consensus	12 / 12b
R 33	Strong Consensus	11 / 12
R 34	Strong Consensus	12 / 12
R 35	Strong Consensus	12 / 12
R 36	Strong Consensus	11 / 12
R 37	Strong Consensus	12 / 12
R 38	Strong Consensus	12 / 12
R 39	Strong Consensus	11 / 12
R 40	Strong Consensus	11 / 12b

Вторые раунды Delphi проводились только по тем заявлениям, по которым было достигнуто согласие от 50 до 74%, что недостаточно для достижения порога "Консенсуса" в 75%. "а" первое голосование: 7/12 (большинство). "b" первое голосование: 8/12 (большинство).

## Обсуждение

Сила рекомендаций и достоверность доказательств указываются после каждой рекомендации и предложения ниже с использованием GRADE.

### Клинический вопрос 1

#### 1.1 Существует ли разница во временных интервалах между низкой и высокой дозировкой антагонистов витамина К?

##### *Рекомендация 1*

Независимо от целевого Международного нормализованного отношения (МНО), нейроаксиальные процедуры следует проводить, когда лечение антагонистами витамина К было прекращено, и МНО вернулось к нормальному диапазону местной лаборатории (например, 1.1). 1С

МНО менее 1,5 может быть приемлемым для отдельных пациентов, если после тщательного анализа соотношения риска и пользы лучше избегать общей анестезии и следует использовать метод нейроаксиальной анестезии. 2С

Последний прием антагониста витамина К в течение 3 дней (аценокумарол), 5 дней (варфарин, флуиндион) и 7 дней (фенпрокумон) перед предлагаемой процедурой. 2С

После нейроаксиальных процедур следует ввести следующую дозу антагониста витамина К в соответствии с рекомендациями по послеоперационной профилактике ВТЭ или терапевтической антикоагуля-



ции. 1С

При наличии постоянного нейроаксиального катетера следующую дозу антагониста витамина К следует вводить только после ее отмены. 1С

В промежуточный период может быть использована низкая доза НМГ, в то время как нейроаксиальный катетер остается на месте. 2С

**Резюме доказательств:** Низкие дозы антагонистов витамина К используются, когда требуются целевые значения МНО от 2 до 3. Более высокие дозы будут использоваться, когда ожидаются более высокие значения МНО от 2,5 до 3,0 или даже от 3,0 до 4,0. Нет данных, сравнивающих низкие и высокие дозы антагонистов витамина К и возникновение гематомы позвоночника. Данные пациентов с врожденным дефицитом факторов свертывания крови II, IX и X свидетельствуют о том, что уровень активности фактора 40% достаточен для (почти) нормального гемостаза. У пациентов, не получавших антагонисты витамина К, МНО 1,5 ассоциируется с 40% активностью фактора VII и, следовательно, нормальной коагуляцией. Напротив, у пациентов, получавших антагонисты витамина К, МНО не менее 1,3 может быть связано с уровнем активности фактора менее 40% и нарушением свертываемости крови. Последние данные ретроспективных исследований показали, что диапазон МНО не менее 1,0-1,25 после крупной ортопедической операции или от 1,0 до 1,49 после крупной общей операции увеличивает частоту крупных хирургических кровотечений. Аналогичное сообщалось о результатах после холецистэктомии, при которых частота кровотечений преимущественно увеличивалась при МНО не менее 1,5.

### ***Рекомендация 2***

У акушерских пациенток (рожениц), получающих антагонисты витамина К и нуждающихся в нейроаксиальной блокаде для операции, родов или кесарева сечения, следует применять те же рекомендации, что и для небеременного населения (R1). 1С

У отдельных рожениц с высоким риском тромботических осложнений и требующих незапланированного или срочного вмешательства по показаниям матери или плода риск общей анестезии может быть выше, чем риск нейроаксиальной анестезии. В этих случаях, после междисциплинарного обсуждения и



индивидуального анализа соотношения риска и пользы, может быть рассмотрено отклонение от текущих руководящих принципов ESAIC/ESRA. С

**Резюме доказательств:** У рожениц антагонисты витамина К используются при ряде сердечных заболеваний, таких как врожденные пороки сердца, протезирование клапанов, кардиомиопатии и сердечная недостаточность. Несмотря на отсутствие адекватных рандомизированных исследований, имеются доказательства того, что антагонисты витамина К во время беременности под строгим контролем МНО являются самым безопасным режимом для предотвращения тромбоза протезированного клапана. В зависимости от тромбогенности протеза клапана и/или состояния сердца и наличия дополнительных факторов тромбогенного риска (рецидивирующий ТГВ в анамнезе и тромбоз легочной артерии, фибрилляция предсердий, тромбофилия и антифосфолипидный синдром), могут быть использованы увеличенные дозы антагонистов витамина К. В соответствии с текущими рекомендациями ESC (Европейское общество кардиологов) и EACTS (Европейская ассоциация кардиоторакальной хирургии), а также в соответствии с контекстом и сроком, переход с антагонистов витамина К на подкожную НМГ или внутривенные НМГ будет произведен в какой-то момент во время беременности. Используемые дозы будут также зависеть от рисков эмбриопатии, фетопатии, потери плода и кровотечения у матери или плода. Есть некоторые доказательства того, что НМГ может превосходить НФГ в предотвращении тромбоза протезированных клапанов сердца. Наконец, в рекомендациях ESC также рекомендуется когда следует прекратить и повторно начать прием антикоагулянтов до и после родов соответственно.

Фармакологические данные о применении антагонисток витамина К во время беременности скудны, и отсутствуют какие-либо предполагаемые данные о возникновении гематомы позвоночника в присутствии низких или высоких доз антагонистов витамина К у рожениц.

Однако могут возникнуть обстоятельства, при которых некоторым роженицам, принимающим антикоагулянты, с высоким риском тромботических осложнений может потребоваться незапланированное или срочное вмешательство по показаниям матери или плода. Если прерывание или антагонизм антитромботической терапии связан с



неприемлемым риском тромбоза или ишемии, может быть предпочтительным, чтобы интервал без антикоагулянтной терапии был как можно короче. Если риск нейроксимального кровотечения считается слишком высоким, альтернативные методы анестезии или обезболивания (например следует рассмотреть возможность проведения общей анестезии, анальгезии ремифентанилом, контролируемой пациентом). Тем не менее, риски общей анестезии могут перевешивать риски нейроксимальной анестезии. В этих случаях, а также после индивидуального анализа соотношения риска и пользы и междисциплинарного обсуждения, может быть рассмотрено отклонение или изменение от текущих руководящих принципов ESA/ESRA. Связанные с этим риски всегда должны обсуждаться с пациентом, и окончательное решение должно быть отмечено в истории болезни пациента.

### ***Рекомендация 3***

Процедуры на поверхностных нервах могут выполняться в присутствии антагонистов витамина К, независимо от целевого МНО. 2С

После процедур на поверхностных нервах следующая доза может быть введена в обычно предписанный следующий момент времени. 2С

Процедуры на глубоких нервах должны выполняться в соответствии с рекомендациями по нейроксимальным процедурам (R1). 1С

Если МНО не ниже минимального рекомендуемого уровня, проведение регионарной анестезии должно зависеть от сжимаемости места пункции, близости крупных кровеносных сосудов и/или нейроксимальных структур. 2С

**Резюме доказательств:** Блокада поверхностных нервов преимущественно связана с экхимозом и кровоподтеками. Блокада нервов в глубоких местах может привести к образованию гематом, значительному повреждению сосудов нервной системы и даже обескровливанию. Различия в тяжести осложнений после глубокой блокады могут быть объяснены различными факторами риска: несжимаемостью места кровотечения; отсутствием кожной сторожевой гематомы, что позволяет на ранней стадии выявить сильное кровотечение; отсроченным появлением неврологических симптомов после кровотечения; и близость либо крупного сосуда, либо спинного мозга. Нет рандомизированных контролируемых или проспективных данных, сравнивающих влияние низких и высоких доз антагонистов витамина К на частоту образования гематом после



перинеуральных блокад. Доступная литература по этой теме в основном состоит из ретроспективных анализов, отчетов об отдельных случаях и обзоров серий случаев. О неврологических дефицитах сообщалось редко, и все они полностью выздоравливали в течение 6-12 месяцев.

## **1.2 Существует ли разница во временных интервалах между низкой и высокой дозировкой оральных антикоагулянтов?**

### ***Рекомендация 4***

В низких дозах последний прием оральных антикоагулянтов должен составлять не менее 24 ч для ривароксабана и эдоксабана, 36 ч для апиксабана и 48 ч для дабигатрана перед нейроаксиальными процедурами. 1С

Если клиренс креатинина составляет менее 30 мл мин<sup>-1</sup>, последняя низкая доза ривароксабана или низкая эдоксабана должна быть не менее чем за 30 ч до нейроаксиальных процедур. 1С

В высоких дозах последний прием оральных антикоагулянтов должен быть минимум за 72 часа до нейроаксиальных процедур. 1С

Если клиренс креатинина составляет менее 50 мл/мин<sup>-1</sup> при лечении высокими дозами дабигатрана или если клиренс креатинина оставляет менее 30 мл/мин<sup>-1</sup> при лечении высокими дозами прямого анти-Ха-ингибитора (ДХА), могут быть выполнены нейроаксиальные процедуры, если соответствующий лабораторный анализ находится в пределах нормы в местной лаборатории. 2С

После нейроаксиальных процедур следует ввести следующую низкую дозу оральных антикоагулянтов в соответствии с рекомендациями по послеоперационной профилактике ВТЭ или терапевтической антикоагуляции. 1С

При наличии постоянного нейроаксиального катетера следующую дозу оральных антикоагулянтов следует вводить только после ее отмены. 1С

В промежуточный период может быть использована низкая доза НМГ или низкая доза НФГ, в то время как нейроаксиальный катетер остается на месте. 2С

**Резюме доказательств:** Нет рандомизированных клинических исследований, изучающих влияние низких доз оральных антикоагулянтов на возникновение гематомы позвоночника, связанной с нейроаксиальной анестезией, у хирургических или периопе-





рационных пациентов. Таким образом, рекомендуемый интервал без терапии оральными антикоагулянтами основан на их биологическом периоде полураспада. При низких дозах любое лечение оральными антикоагулянтами следует прервать по крайней мере на два периода полураспада перед выполнением нейроаксиальной процедуры. Интервал времени между первой и следующей дозой антитромботического препарата после любой нейроаксиальной процедуры определяется как 8 ч (т. е. время, необходимое для гемостаза) минус  $T_{max}$  (2 ч для оральных антикоагулянтов). Если используются более высокие дозы оральных антикоагулянтов, перед любой нейроаксиальной процедурой следует соблюдать интервал без терапии не менее 4-5 периодов полувыведения. Остаточный уровень в плазме крови  $30 \text{ нг мл}^{-1}$  считается хорошо переносимым порогом гемостаза, хотя этот порог никогда не был клинически подтвержден для предотвращения любого кровотечения. В двух недавних проспективных исследованиях измерялись остаточные уровни оральных антикоагулянтов в плазме крови после перерыва в пять периодов полувыведения. В исследовании CORIDA сообщалось, что уровни в плазме крови менее  $30 \text{ нг мл}^{-1}$  у 95% пациентов после 49-72-часовой предварительной отмены высоких доз аписабана, ривароксабана или дабигатрана. Исследование PAUSE показало в подгруппе из 8% пациентов с нейроаксиальными процедурами, что более 72 ч (110,2 ч, если клиренс креатинина от 30 до 50  $\text{мл мин}^{-1}$  с дабигатраном) предпроцедурное прерывание привело к остаточным уровням более  $30 \text{ нг мл}^{-1}$  ривароксабана (14,7%), аписабана (6,9%) и дабигатран (1,1%) только в небольшой части пациентов. Возраст около 75-ти лет, женский пол, вес менее 70 кг и клиренс креатинина менее  $50 \text{ мл мин}^{-1}$  у таких пациентов ожидаются остаточные уровни оральных антикоагулянтов более  $30 \text{ нг мл}^{-1}$ . Аналогичные данные по эдоксабану отсутствуют. В SMPC аписабана, ривароксабана и дабигатрана четко указано, что, независимо от используемых доз, риск спинальной или эпидуральной гематомы может быть увеличен при длительном послеоперационном использовании постоянных эпидуральных или интратекальных катетеров. В качестве альтернативы прерванному лечению оральными антикоагулянтами подкожная низкая доза НМГ (т. е. 50 МЕ анти-Ха  $\text{кг}^{-1} \text{ день}^{-1}$ ) может использоваться в качестве "послеоперационного мостика", в то время как послеоперационный нейроаксиальный катетер остается на месте.



### ***Рекомендация 5***

У акушерских пациенток (рожениц), получающих оральные антикоагулянты, которым требуется нейроаксиальная блокада для операции, родов или кесарева сечения, следует применять те же рекомендации, что и для небеременного населения (R4). 1С

**Резюме доказательств:** Нет рандомизированных клинических исследований, изучающих влияние низких или более высоких доз оральных антикоагулянтов на возникновение гематомы позвоночника, связанной с нейроаксиальной анестезией, у акушерских пациенток. В своих отчетах об общественной оценке (EPAR), поданных в Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA), производители заявляют, что применение аписабана, ривароксабана и эдоксабана противопоказано роженицам, тогда как следует избегать применения дабигатрана.

### ***Рекомендация 6***

Процедуры на поверхностных нервах могут проводиться в присутствии оральных антикоагулянтов в высоких или низких дозах. 2С

После процедур на поверхностных нервах следующая доза может быть введена в обычно предписанный следующий момент времени. 2С

Независимо от дозы оральных антикоагулянтов, процедуры на глубоких нервах должны выполняться в соответствии с рекомендациями по нейроаксиальным процедурам (R4). 1С

Если минимальный рекомендуемый интервал времени без терапии не истек, проведение регионарной анестезии должно зависеть от сжимаемости места пункции, близости крупных кровеносных сосудов и/или нейроаксиальных структур. 2С

**Резюме доказательств:** В объединенном анализе трех рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эноксапарин и дабигатран для тромбопрофилактики после тотального эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава под общей или нейроаксиальной анестезией с помощью перинеуральной блокады, не было никаких осложнений кровотечения. Послеоперационный прием низких доз ривароксабана был связан с местной гематомой в месте прокола бедренных катетеров и незна-



чительными кровотечениями в местах введения катетеров бедренного, седалищного и поясничного сплетений. Аналогичные результаты были получены, когда непрерывные бедренные катетеры были удалены через 20 ч после первой послеоперационной низкой дозы ривароксабана. Челли и соавторы удалили катетеры бедренные, седалищные или поясничного сплетения после тотального эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава у 766 пациентов без какого-либо учета сроков послеоперационной низкой дозы ривароксабана и обнаружили местное кровотечение в месте пункции только у 10 пациентов. В одной публикации сообщалось о массивной гематоме бедра после блокады приводящего канала, связанной с высокой дозой апиксабана, остановленной за 48 часов до блокады.

### 1.3 Существует ли разница во временных интервалах между низкой и высокой дозировкой НМГ?

#### *Рекомендация 7*

При низких дозах НМГ последнее введение должно быть как минимум за 12 ч до нейроаксиальных процедур. 1С

Если клиренс креатинина составляет менее 30 мл мин<sup>-1</sup>, низкую дозу НМГ следует уменьшить вдвое или интервал без терапии удвоить до 24 ч. 1С

При высоких дозах НМГ (>50 МЕ анти-Ха кг<sup>-1</sup> день<sup>-1</sup>) последнее введение должно быть минимум за 24 ч до нейроаксиальных процедур. 1С

Если клиренс креатинина составляет менее 30 мл мин<sup>-1</sup>, высокая доза НМГ должна быть уменьшена вдвое или интервал без терапии удвоен до 48 ч. 1С

После нейроаксиальных процедур следует ввести следующую низкую дозу НМГ в соответствии с рекомендациями по послеоперационной профилактике ВТЭ или терапевтической антикоагуляции. 1С

При наличии постоянного нейроаксиального катетера следующую высокую дозу НМГ следует вводить только после его отмены; в промежуточный период может быть использована низкая доза НМГ, пока нейроаксиальный катетер остается на месте. 2С

**Резюме доказательств:** Низкомолекулярные гепарины используются подкожно в низких дозах (эноксапарин 4000 МЕ анти-Ха d1, дальтепарин 5000 МЕ анти-Ха d1,



надропарин 5700 МЕ анти-Ха d1, тинзапарин 4500 МЕ анти-Ха d1) и в более высоких дозах (эноксапарин >4000 МЕ анти-Ха d1, дальтепарин >5000 МЕ анти-Ха d1, надропарин >5700 МЕ анти-Ха d1, тинзапарин >4500 МЕ анти-Ха d1). Пороговый уровень анти-Ха в плазме, выше которого риск нейроаксиального кровотечения становится значительным, остается неизвестным. Также недостаточно данных о безопасности нейроаксиальных постоянных катетеров у пациентов, получающих более высокие дозы НМГ.

После однократной инъекции низкой дозы НМГ пиковые уровни анти-Ха в плазме крови наблюдаются через 4 ч и падают до 50% от их пиковых значений через 12 ч. Более высокие подкожные дозы увеличивают остаточные уровни анти-Ха даже при более длительном или почти удвоенном интервале без терапии. Пожилой возраст, женский пол и легкая (клиренс креатинина от 50 до 80 мл/мин<sup>-1</sup>) до умеренной (клиренс креатинина от 30 до 49 мл/мин<sup>-1</sup>) почечная недостаточность были идентифицированы как факторы риска, вызывающие повышенные остаточные уровни анти-Ха в плазме. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина от 15 до 29 мл/мин<sup>-1</sup>), используемая доза НМГ должна быть уменьшена вдвое или интервал без терапии удвоен, но недавно аналогичные рекомендации были также предложены при умеренной почечной недостаточности.

### ***Рекомендация 8***

У акушерских пациенток (рожениц), получающих лечение подкожными низкомолекулярными гепаринами, нуждающихся в нейроаксиальной блокаде для операции, родов или кесарева сечения, следует применять аналогичные рекомендации (от 10 до 12 ч), которые используются для небеременной популяции (R7).1C

У отдельных рожениц с высоким риском тромботических осложнений и требующих незапланированного или срочного вмешательства по показаниям матери или плода риск общей анестезии может быть выше, чем риск нейроаксиальной анестезии. В этих случаях, после междисциплинарного обсуждения и индивидуального анализа соотношения риска и пользы, может быть рассмотрено отклонение от текущих руководящих принципов ESAIC/ESRA.C



**Резюме доказательств:** Беременность вызывает физиологические изменения, которые влияют на фармакокинетику низкомолекулярных гепаринов при подкожном введении и приводят к увеличению объема распределения и скорости выведения, что приводит к снижению пиковой антикоагулянтной активности и продолжительности, тем самым уменьшая антитромботические эффекты по сравнению с небеременными женщинами. Кроме того, беременность приводит к гиперкоагуляционному состоянию, вызванному увеличением при агрегации тромбоцитов, повышенный уровень различных факторов свертывания плазме крови, повышенная резистентность к активированному протеину С и снижение уровня белка S. Это может объяснить более низкую частоту спинальной гематомы после нейроаксиальных блокад в этой группе пациентов, даже в тех случаях, когда минимальный рекомендуемый интервал времени между последней дозой антитромботического средства и нейроаксиальной процедурой не соблюдался. Тем не менее, существует недостаточно перспективных фармакологических данных об антикоагулянтных эффектах низких и высоких доз низкомолекулярных гепаринов при подкожном введении у беременных женщин и о частоте спинальной гематомы, чтобы рекомендовать более мягкий подход к нейроаксиальной анестезии.

Однако могут возникнуть обстоятельства, при которых определенным роженицам, принимающим антикоагулянты, с высоким риском ВТЭ/тромбоэмболии легочной артерии может потребоваться незапланированное или срочное вмешательство по показаниям для матери или плода. Если прерывание или антагонизм антитромботической терапии связан с неприемлемым риском тромбоэмболии или ишемии, может быть предпочтительным сохранить интервал без антитромботических препаратов как можно короче. Если риск нейроаксиального кровотечения считается слишком высоким, следует рассмотреть альтернативные методы анестезии или обезболивания, например общую анестезию, анальгезию ремифентанилом, контролируемую пациентом. Однако риски общей анестезии могут перевешивать риски нейроаксиальной анестезии. В этих случаях, а также после индивидуального анализа рисков и междисциплинарного обсуждения, может быть рассмотрено отклонение от текущих руководящих принципов ESA/ESRA. Связанные с этим риски всегда должны обсуждаться с пациентом, и окончательное решение должно быть отмечено в истории болезни пациента.



### **Рекомендация 9**

Поверхностные процедуры на нервах могут выполняться в присутствии НМГ в высоких или низких дозах. 2С

После процедуры поверхностного нерва следующая доза может быть введена в обычно предписанный следующий момент времени. 2С

Независимо от дозы НМГ, процедуры на глубоких нервах должны выполняться в соответствии с рекомендациями по нейроаксиальным процедурам (R7). 1С

Если минимальный рекомендуемый интервал времени без терапии не истек, проведение регионарной анестезии должно зависеть от сжимаемости места прокола, близости кровеносных сосудов или нейроаксиальных структур. 2С

**Резюме доказательств:** Сообщалось о нейроваскулярных и геморрагических осложнениях у пациентов, получавших подкожно низкомолекулярные гепарины в низких или более высоких дозах после перинеуральных блокад. Низкие дозы были связаны с местным экхимозом, кровотечением и отеком в месте прокола, а у одного пациента возникла гематома бедра, распространяющаяся на бедренный нерв и вызывающая серьезные двигательные и сенсорные нарушения. Более высокие дозы эноксапарина были связаны с большими забрюшинными гематомами, вызывающими боль и двигательный дефицит.

## **1.4 Существует ли разница во временных интервалах между низкой и высокой дозировкой НФГ?**

### **Рекомендация 10**

При низких дозах подкожного НФГ ( $200 \text{ ME кг}^{-1} \text{ д}^{-1}$ ) последнее введение должно быть минимум за 4 часа до нейроаксиальных процедур. 1С

При высоких дозах НФГ ( $>200 \text{ ME кг}^{-1} \text{ д}^{-1}$ ) могут быть выполнены нейроаксиальные процедуры, если активность анти-Ха, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) или активированное время свертывания вернулись к нормальному диапазону местной лаборатории. 2С



В отношении прекращения внутривенного введения высоких доз НФГ рекомендуется минимум за 6 ч до процедуры, а в отношении введения высоких доз НФГ - минимум за 12 ч. 2С

После нейроаксиальных процедур следует ввести следующую низкую дозу НФГ в соответствии с рекомендациями по послеоперационной профилактике ВТЭ или терапевтической антикоагуляции. 1С

Более короткий интервал (1 ч) может быть приемлемым для отдельных пациентов, перенесших сосудистую операцию, после тщательного анализа соотношения риска и пользы. 2С

При наличии постоянного нейроаксиального катетера следующую высокую дозу НФГ следует вводить только после его отмены; в промежуточный период может быть использована низкая доза НФГ или НМГ, в то время как нейроаксиальный катетер остается на месте. 2С

**Резюме доказательств:** Низкие дозы подкожного НФГ обычно используются в виде инъекций два или три раза в день по 5000 МЕ, таким образом, 3 x 5000 МЕ в день или меньше. Однократная подкожная инъекция 5000 МЕ НФГ вызывала широко варьирующий, но существенный антикоагулянтный эффект через 1-2 ч после инъекции, нормализующийся только через 4-6 ч. Тем не менее, в нескольких публикациях продемонстрирована безопасность трехкратного введения НФГ подкожно в дозе 5000 МЕ. Использование более высоких доз НФГ увеличивает период полувыведения и антикоагулянтный эффект нелинейным образом. Дозы НФГ в диапазоне от более 15 000 до 20 000 МЕ или менее в день могут привести к значительно повышенный АЧТВ через 12 ч после введения и даже дольше, если используются дозы более 20 000 МЕ в день. Данные о безопасности нейроаксиальных катетеров у пациентов, получавших более высокие подкожные дозы НФГ, отсутствуют. Внутривенные дозы от 5000 до 7500 МЕ НФГ после нейроаксиальной анестезии использовались в сосудистой хирургии без происшествий.

Мониторинг НФГ с использованием уровней анти-Ха по сравнению с АЧТВ приводит к увеличению доли тестов в целевом диапазоне при одновременном снижении общего количества тестов и частоты изменений дозы



### ***Рекомендация 11***

У акушерских пациенток (рожениц), получающих лечение НФГ, нуждающихся в нейроаксиальной блокаде для операции, родов или кесарева сечения, следует применять те же рекомендации, что и для небеременного населения (R10). 1С

У отдельных рожениц с высоким риском тромботических осложнений и требующих незапланированного или срочного вмешательства по показаниям матери или плода риск общей анестезии может быть выше, чем риск нейроаксиальной анестезии. В этих случаях, после междисциплинарного обсуждения и индивидуального анализа соотношения риска и пользы, может быть рассмотрено отклонение от текущих руководящих принципов ESAIC /ESRA. С

**Резюме доказательств:** Беременность влияет на фармакодинамику и фармакокинетику НФГ, уменьшая как АЧТВ, так и продолжительность действия НФГ. Однократная инъекция НФГ в дозе 7500 МЕ не приводит к значительному изменению ни АЧТВ, ни анти-Ха-активности по сравнению с исходными значениями. Большая серия случаев, сравнивающая использование низких (15 000 МЕ в день) по сравнению с более высокими дозами НФГ (> 15 000 МЕ в день) в сочетании с нейроаксиальной анестезией у акушерских пациенток недоступны, но возникновение гематомы позвоночника, связанной с процедурами нейроаксиальной анестезии, крайне редко в этой группе, и заметно ниже, чем у хирургических или периоперационных пациентов.

Однако могут возникнуть обстоятельства, при которых определенным роженицам, принимающим антикоагулянты, с высоким риском ВТЭ/тромбоэмболии легочной артерии может потребоваться незапланированное или срочное вмешательство по показаниям для матери или плода. Если прерывание или антагонизм антитромботической терапии связан с неприемлемым риском тромбоэмболии или ишемии, может быть предпочтительным сохранить интервал без антитромботических препаратов как можно короче. Если риск нейроаксиального кровотечения считается слишком высоким, следует рассмотреть альтернативные методы анестезии или обезболивания, например общую анестезию или контролируруемую пациентом анальгезию ремифентанилом. Тем не менее, риски общей анестезии могут перевешивать риски нейроаксиальной анестезии. В этих случаях, а также после индивидуального анализа соотношения риска и





пользы и междисциплинарного обсуждения, может быть рассмотрено отклонение от текущих руководящих принципов ESA/ ESR. Связанные с этим риски всегда должны обсуждаться с пациентом, и окончательное решение должно быть отмечено в истории болезни пациента.

### ***Рекомендация 12***

Процедуры на поверхностных нервах могут проводиться в присутствии НФГ в высоких или низких дозах. 2С

После процедур на поверхностных нервах следующая доза может быть введена в обычно предписанный момент времени. 2С

Независимо от дозы НФГ, процедуры на глубоких нервах должны выполняться в соответствии с рекомендациями по нейроаксиальным процедурам (R10). 1С

Если минимальный рекомендуемый интервал времени без терапии не истек, проведение регионарной анестезии должно зависеть от сжимаемости места прокола, близости кровеносных сосудов или нейроаксиальных структур. 2С

**Резюме доказательств:** Литература о частоте возникновения тканевой гематомы после низких (15 000 МЕ в день) и более высоких доз НФГ (>15 000 МЕ в день) скудна. В серии случаев Хорлокера и Жубера сообщалось лишь о небольшом количестве гематом. Низкие дозы НФГ были связаны с большой гематомой грудной клетки после блокады межреберных нервов, но у этого же пациента применялась высокая доза в/в введения НФГ. Более высокие дозы НФГ (15 000 МЕ в день) были связаны с гемотораксом после блокады надключичного плечевого сплетения и забрюшинной гематомой после блокады поясничного сплетения и седалищного нерва. Недавний отчет о случае описывает гематому левого бока, связанную с блокадой квадратной поясницы, у пациента, получавшего внутривенную НФГ через 3,5 часа после блокады.

**1.5 Существует ли разница во временных интервалах между низкой и высокой дозировкой фондапаринукса?**



### **Рекомендация 13**

При низких дозах фондапаринукса (2,5 мг в сутки) последнее введение должно быть не менее чем за 36 ч до нейроаксиальных процедур. 1С

Если клиренс креатинина составляет менее 50 мл мин<sup>-1</sup>, последняя низкая доза фондапаринукса должна быть введена по крайней мере за 72 часа до этого или доза фондапаринукса должна быть снижена до 1,5 мг в день<sup>-1</sup>. 1С

При высоких дозах фондапаринукса (>2,5 мг в сутки) нейроаксиальные процедуры не рекомендуются. 1С

Если это неизбежно, могут быть выполнены нейроаксиальные процедуры (например, удаление катетера), если откалиброванная активность antiХа вернулась в нормальный диапазон местной лаборатории. 2С

Для высоких доз фондапаринукса рекомендуется интервал в 4 дня перед процедурой. 2С

После нейроаксиальных процедур следует ввести следующую низкую дозу фондапаринукса в соответствии с рекомендациями по послеоперационной профилактике ВТЭ или терапевтической антикоагуляции. 1С

**Резюме доказательств:** Фондапаринукс является парентеральным ингибитором фактора Ха с T<sub>max</sub> 2 ч и периодом полувыведения, зависящим от функции почек, от 16 до 21 ч. Он используется после операции в низкой дозе (2,5 мг в день) для профилактики ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии, при лечении нестабильной стенокардии, NSTEMI или STEMI и в качестве замены НФГ и НМГ в случае гепарининдецированной тромбоцитопении. Более высокие дозы (от 5 до 10 мг) используются при лечении острого ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии. Нет РКИ, изучающих возникновение гематомы позвоночника, связанной с нейроаксиальной анестезией, у хирургических пациентов, получавших низкие или высокие дозы фондапаринукса. В проспективном экспертном исследовании не сообщалось об отсутствии гематом в позвоночнике при использовании временного интервала остановки в 36 ч до удаления катетера и интервала в 12 ч после удаления катетера перед повторным введением фондапаринукса.

В очень немногих доступных сообщениях о случаях спинальной гематомы, связанной с фондапаринуксом, они были связаны либо с использованием высоких доз (> 2,5 мг в сутки), либо с несоблюдением рекомендованного на тот момент интервала времени от



36 до 42 часов после введения более низкой дозы фондапаринукса перед удалением постоянного нейроаксиального катетера. Метаанализ, проведенный Turpie и соавт. продемонстрировали, что введение низких доз фондапаринукса, начиная с 6 ч после операции, не приводило к увеличению какого-либо клинически значимого кровотечения, и даже меньше, если использовалась задержка от 8 до 9 ч.

Производитель рекомендует снизить низкую дозу фондапаринукса до 1,5 мг в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина от 20 до 50 мл мин<sup>-1</sup>, период полувыведения 29 ч). Применение Фондапаринукса противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <20 мл мин<sup>-1</sup>, период полувыведения 72 ч). SmPC также заявляет, что эпидуральные и спинномозговые гематомы, приводящие к длительному или постоянному параличу, не могут быть исключены у пациентов, получающих как фондапаринукс, так и нейроаксиальную анестезию или спинномозговую пункцию, особенно если после операции используются постоянные эпидуральные катетеры. У пациентов, получающих более высокие дозы фондапаринукса для лечения ВТЭ или тромбоэмболии легочной артерии, не следует применять нейроаксиальную анестезию.

#### ***Рекомендация 14***

У акушерских пациенток (рожениц), получающих фондапаринукс и нуждающихся в нейроаксиальной блокаде для операции, родов или кесарева сечения, следует применять те же рекомендации, что и для небеременного населения (R13). 1C

**Резюме доказательств:** Нет клинических данных о фондапаринуксе во время беременности, и недостаточно исследований на животных в отношении влияния на беременность, развитие эмбриона и плода, роды и послеродовое развитие. В результате SmPC заявляет, что фондапаринукс не следует назначать беременным женщинам, если в этом нет явной необходимости. В результате нет РКИ, изучающих влияние низких или более высоких доз фондапаринукса на возникновение спинальной гематомы, связанной с нейроаксиальной анестезией, у акушерских пациенток.



### ***Рекомендация 15***

Процедуры на поверхностных нервах могут проводиться в присутствии фондапаринукса в высоких или низких дозах. 2С

После процедур на поверхностных нервах следующая доза может быть введена в обычно предписанный следующий момент времени. 2С

Независимо от дозы фондапаринукса, процедуры на глубоких нервах следует выполнять в соответствии с рекомендациями по нейроаксиальным процедурам (R13). 1С

Если минимальный рекомендуемый интервал времени без терапии не истек, проведение регионарной анестезии должно зависеть от сжимаемости места прокола, близости кровеносных сосудов или нейроаксиальных структур. 2С

**Резюме доказательств:** Не существует РКИ, специально изучающих перинеуральные блокады и фондапаринукс. В проспективном исследовании, включавшем 458 пациентов, Chelly и соавт. удалили катетеры из поясничного сплетения, бедренной кости или седалищного нерва после эндопротезирования суставов без учета сроков послеоперационного введения низких доз фондапаринукса и не сообщили о каких-либо перинеуральных гематомах. В одном клиническом случае описана гематома бедра после введения катетера в седалищное сплетение у пациента, получавшего низкие дозы фондапаринукса подкожно, в то время как сообщалось о позднем возникновении гематомы косой мышцы живота после блокады поперечной плоскости живота.

**Существует ли разница во временных интервалах между низкими и высокими дозами антитромбоцитарных препаратов?**

### ***Рекомендация 16***

Низкие дозы аспирина (<200 мг) не являются противопоказанием для нейроаксиальных процедур, если проводится тщательный анализ соотношения риска и пользы. 1С

Однократная спинномозговая анестезия предпочтительнее эпидуральной анестезии. 1С



При высоких дозах аспирина ( $\geq 200$  мг) последняя доза должна составлять не менее 3 дней, при условии нормального количества тромбоцитов, за 7 дней до нейроаксиальных процедур. 1С

Следующая высокая доза аспирина может быть введена как минимум через 6 ч после нейроаксиальных процедур. 2С

**Резюме доказательств:** Риск спинальной эпидуральной гематомы, связанный с приемом аспирина, очень низок. Об этом сообщалось только эпизодически после многих лет практики у очень большого числа пациентов, проходящих спинальную анестезию. В крупных исследованиях, в которых оценивался этот риск в ортопедии и акушерстве, не сообщалось о нейроаксиальной гематоме, связанной с аспирином. В нескольких сообщениях о случаях гематомы позвоночника, связанных с терапией аспирином, присутствовали дополнительные осложняющие факторы, в частности инъекции низкомолекулярного гепарина рядом с нейроаксиальной процедурой или катетерной абляцией.

Риск нейроаксиальной гематомы, вероятно, выше при эпидуральной анестезии, особенно с помощью катетера, чем при спинальной анестезии.

Нет РКИ, сравнивающих дозы аспирина более 200 или менее 200 мг у пациентов, нуждающихся в центральной нейроаксиальной анестезии. В проспективной когорте из 1035 пациентов, перенесших 1214 эпидуральных инъекций стероидов, включая 158 пациентов, получавших аспирин (и 30 пациентов, получавших 325 мг или более в день), не было выявлено гематом позвоночника и различий в частоте кровотечений во время введения иглы у пациентов, которые сообщили о дозах аспирина 325 мг в день по сравнению с пациентами, получавшими большие суточные дозы.

В обширном ретроспективном обзоре из 61 опубликованного случая гематомы позвоночника после нейроаксиальной анестезии только в одном было выявлено изолированное применение аспирина в высоких дозах (650 мг каждые 12 ч, начиная с 4 ч после операции) в качестве вероятного фактора риска. Однако в этом случае, помимо высоких доз аспирина, была описана повторяющаяся и травматичная эпидуральная техника с непреднамеренной спинальной пункцией и установкой спинномозгового катетера.



Обоснование более высокого риска кровотечения, связанного с более высокими дозами аспирина, остается неясным, хотя риск кровотечения, связанный с аспирином, зависит от дозы- аспирин может также оказывать противоположное воздействие на механизм гемостаза в зависимости от введенной дозы. Например, циклооксигеназа тромбоцитов ингибируется аспирином в низких дозах (60 до 325 мг в день), предотвращая синтез тромбоксана А<sub>2</sub>, который способствует агрегации тромбоцитов. Однако большие дозы (от 1,5 до 2 г в день) также ингибируют выработку простаглицина (мощного сосудорасширяющего средства и ингибитора агрегации тромбоцитов) эндотелиальными клетками сосудов.

Следовательно, аспирин в малых дозах оказывает большее антитромбоцитарное действие, чем большие дозы.

У медицинских пациентов сравнение низких и высоких доз аспирина привело к противоположным результатам. В исследовании CURRENT-OASIS 7, в котором пациенты с острым коронарным синдромом были направлены на инвазивную стратегию, не было выявлено существенной разницы между более высокими дозами аспирина (от 300 до 325 мг в день) или более низкими дозами аспирина (от 75 до 100 мг в день) в отношении большого кровотечения (2,3 против 2,3%; коэффициент риска 0,99; 95% ДИ 0,84-1,17; P = 0,90). Напротив, в исследовании PCI-CURE 2658 пациентов с острыми коронарными синдромами, перенесших ЧКВ, были разделены на три группы с дозами аспирина не менее 200 мг (высокая), от 101 до 199 мг (умеренная) и 100 мг или менее (низкая). Большое кровотечение было увеличено при приеме высоких доз аспирина: 3,9, 1,5 и 1,9% в группах с высокими, умеренными и низкими дозами соответственно; отношение риска высоких и низких доз 2,05 (95% ДИ 1,20-3,50, P = 0,009).

В периоперационном периоде также имеются ограниченные данные о дозозависимом повышенном риске осложнений кровотечения. В метаанализе исследований пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, предоперационный прием аспирина увеличивал послеоперационное кровотечение по сравнению с отсутствием аспирина или плацебо. Однако анализ подгрупп показал, что аспирин в дозах 100 мг в день или менее может не увеличивать послеоперационное кровотечение, а доза 325 мг в день



может не быть пороговым значением, имеющим клиническую и статистическую значимость. Те же результаты были получены в предыдущем мета-анализе исследований пациентов, перенесших АКШ, в котором сравнивался предоперационный прием аспирина с отсутствием аспирина или плацебо, подчеркивая, что большинство РКИ были старыми.

Сообщалось о нескольких случаях нейроаксиальной гематомы после удаления катетера, поэтому введение и удаление катетера сопряжены с аналогичными рисками. Удаление связано со сложным лечением ингибиторами P2Y12: несколько групп предложили удалить катетер после нормализации функции тромбоцитов и предложили контролировать функцию тромбоцитов или переливать тромбоциты.

### ***Рекомендация 17***

Независимо от дозы ингибиторов P2Y12, последний прием должен составлять не менее 5 дней (тикагрелор), 5-7 дней (клопидогрел) или 7 дней (prasugrel) перед нейроаксиальными процедурами. 1С

Следующая доза ингибиторов P2Y12 может быть введена без задержки (75 мг клопидогрела), минимум через 24 ч (prasugrel, тикагрелор) или минимум через 2 дня (300 мг клопидогрела) после нейроаксиальных процедур. 2С

При наличии постоянного нейроаксиального катетера следующую дозу ингибиторов P2Y12 следует вводить только после ее отмены. 2С

**Резюме доказательств:** Имеются ограниченные доказательства того, что продолжение приема ингибиторов P2Y12 (клопидогрела, тиклопидина, тикагрелора и prasugrela) связано с осложнениями в виде значительного кровотечения и эпидуральных гематом. Сообщалось о небольшом количестве случаев перимедуллярной гематомы при применении клопидогрела. Напротив, в небольших когортах (<350) пациентов проводилась нейроаксиальная анестезия, несмотря на непрерывное применение клопидогрела, без случаев спинальной или эпидуральной гематомы.

Эксперты обычно считают, что ингибиторы P2Y12 несут больший риск кровотечения, чем аспирин. В своих последних обновлениях Европейского отчета об общественной оценке (EPAR) клопидогрела, prasugrela и тикагрелора производители рекомендовали



прекратить прием этих препаратов за 7, 7 и 5 дней до операции соответственно. У отдельных пациентов с высоким риском тромботических или ишемических событий могут быть рассмотрены даже более короткие временные интервалы для отмены клопидогрела; сообщалось о хорошо переносимых нейроаксиальных процедурах в присутствии клопидогрела. Нормальное количество тромбоцитов и/или анализ на агрегацию могут помочь в принятии решения и сократить временной интервал для приема клопидогрела до 5 дней.

### ***Рекомендация 18***

Независимо от дозы антитромбоцитарных препаратов может быть проведена блокада поверхностных нервов, если будет проведен тщательный анализ соотношения риска и пользы. 2С

Независимо от дозы антитромбоцитарных препаратов, блокады глубоких нервов должны выполняться в соответствии с рекомендациями по нейроаксиальным процедурам (R17). 2С

**Резюме доказательств:** Раневая гематома является редким осложнением периневральных блокад. Гематома сопряжена с тремя рисками: необходимостью потенциальной хирургической эвакуации, переливанием крови и повреждением нерва в результате сдавливания. Оцененная частота осложнений кровотечения, связанных с периневральными блокадами, у пациентов, получавших антитромбоцитарные средства и/или антикоагулянты, была низкой [0,67% (от 0,51 до 0,83%)] в систематическом обзоре, проведенном Joubert и соавт. Хотя эксперты в целом считают, что ингибиторы P2Y<sub>12</sub> несут больший риск развития гематомы раны, чем аспирин, имеются ограниченные доказательства того, что продолжение приема ингибиторов P2Y<sub>12</sub> (клопидогрел, тиклопидин, тикагрелор и прасугрел) связано с большим количеством осложнений в виде значительного кровотечения, чем у аспирина.

Риск гематомы выше при глубоких блокадах, при отсутствии компрессии и при сочетании антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии. Ультразвуковое наведение снижает риск прокола сосудов.





Перинеуральные блокады можно разделить на две группы в зависимости от степени риска кровотечения:

Низкий риск кровотечения периферические блоки, где, если возникает кровотечение, его легко контролировать и область кровотечения может быть сжата. К ним относятся поверхностные блоки, такие как блок бедренного нерва, блок подмышечного сплетения и блок подколенного седалищного нерва. Эти блоки могут быть выполнены у пациентов, получающих лечение антитромбоцитарные препараты, если анализ соотношения риска и пользы оправдывает это.

Блоки с высоким риском кровотечения, где в случае кровотечения область не может быть сжата или последствия кровотечения потенциально серьезны. К ним относятся глубокие блоки, такие как подключичное плечевое сплетение, парасакральное седалищное и заднее поясничное сплетение. Эти блокады противопоказаны пациентам, принимающим ингибиторы P2Y12, и должны проводиться пациентам, принимающим высокие дозы аспирина, только в том случае, если анализ соотношения риска и пользы по-прежнему благоприятствует блокаде.

Хотя перибульбарная анестезия в офтальмологии проводилась без осложнений у большого числа пациентов, получавших аспирин, имеется мало данных о пациентах, получавших клопидогрел, и еще меньше - тикагрелор или прасутрел. Тем не менее, если возникает кровотечение - компрессия невозможна. Местная анестезия или анестезия под влажной камерой глазного дна (капсула тенона) могут быть предпочтительнее, если они практичны.

## **Клинический вопрос 2**

### **2.1 Существует ли разница во временных интервалах между комбинациями антитромботических препаратов?**

#### ***Рекомендация 19***

При комбинировании антитромботических препаратов интервал времени без терапии должен быть таким же, как у препарата с наибольшим интервалом.

1C



**Резюме доказательств:** Комбинации антитромботических препаратов могут привести к более высокому риску кровотечения. Однако неизвестно, требуют ли эти комбинации изменения рекомендаций в отношении временных интервалов.

В настоящее время нам неизвестно о прямых фармакокинетических взаимодействиях между антикоагулянтными и антитромбоцитарными препаратами. Например, антагонисты витамина К, по-видимому, не оказывают влияния на реактивность тромбоцитов при добавлении к клопидогрелю; а на ривароксабан, по-видимому, аспирин не влияет. Поэтому мы считаем, что нет необходимости увеличивать временные интервалы дольше, чем у препарата с самым длинным временным интервалом.

Если необходимо продолжать прием препарата, ингибирующего тромбоциты (например, аспирин в низких дозах), необходимо учитывать повышенную частоту кровотечений. Американское общество регионарной анестезии и обезболивания (ASRA) предполагает, что НПВП в сочетании с нефракционированным гепарином, низкомолекулярным гепарином, пероральными антикоагулянтами и тромболитиками увеличивает частоту спонтанных геморрагических осложнений, кровотечений в местах проколов и гематом позвоночника. Vela Vasques и др. и ASRA предполагают увеличение риска гематомы при сочетании аспирина с гепарином.

Периоперационные комбинации с препаратами, оказывающими побочные эффекты на гемостаз, увеличивают риск кровотечений при блокадах. 134,135 Поэтому мы рекомендуем избегать комбинаций антитромботических препаратов с такими препаратами, как НПВП и трициклические антидепрессанты, во время операции, особенно при нейроаксиальных процедурах и глубоких периферических блокадах.

**Клиническая ситуация: срочная антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия с помощью нейроаксиального / глубокого нервного катетера in situ**

### ***Рекомендация 20***

Если необходимо срочное введение комбинаций антитромботических средств, когда нейроаксиальный катетер уже установлен на месте, предлагается



междисциплинарное лечение вместе с лабораторными измерениями лекарств и неврологическим мониторингом после нейроаксиальных процедур. 2С

При нагрузочных дозах аспирина и клопидогрела нейроаксиальный катетер может быть удален немедленно, до того, как клопидогрел достигнет полного эффекта. 2С

В случаях комбинированного лечения антитромбоцитарными и антикоагулянтными препаратами нейроаксиальный катетер может быть удален после снижения дозы антикоагулянта или замены антитромбоцитарного препарата на антитромбоцитарный препарат короткого действия (например, тирофибан, эптифибатид, кангрелор). 2С

**Резюме доказательств:** Удаление эпидурального катетера у пациента, получающего срочную антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию по поводу острого коронарного синдрома, является сложной задачей. В настоящее время доступно 11 отчетов о случаях, описывающих успешное ведение. Случаи описывают инфаркты миокарда во время или в течение 3 дней после операции. Ключевыми факторами успешного ведения являются междисциплинарный подход и показатели функции тромбоцитов и плазмы.

Если двойное ингибирование тромбоцитов клопидогрелом и/или аспирином и лечение антикоагулянтами еще не было начато после постановки диагноза, можно рассмотреть возможность немедленного удаления катетера и проведения тщательного неврологического мониторинга, поскольку клопидогрелу требуется от 12 до 24 ч для достижения полной эффективности после нагрузочной дозы.

Если двойное ингибирование тромбоцитов и лечение антикоагулянтами полностью эффективно, а риск тромбоза или ишемии высок, можно рассмотреть возможность уменьшения приема антикоагулянта (например, низкие дозы НФГ с последующей паузой 4 ч или низкие дозы НМГ и пауза 12 ч перед удалением катетера), оставить или приостановить прием аспирина в низкой дозе (например, 100 мг) и заменить второй ингибитор тромбоцитов тирофибаном короткого действия или кангрелором в качестве связующего звена. Прием Тирофибана можно прекратить за 8 ч до удаления катетера. Прием Кангрелора можно прекратить за 3 ч до удаления катетера.



Измерения функции тромбоцитов и плазмы должны обеспечивать нормализацию функции тромбоцитов и свертывания плазмы в течение максимально короткого достижимого периода, в течение которого катетер может быть удален.

**Клиническая ситуация: критическое заболевание и парентеральная срочная антитромбоцитарная и/или антикоагулянтная терапия с помощью нейроаксиального или глубокого нервного катетера in situ**

### *Рекомендация 21*

В случае неотложных показаний к парентеральному введению прямых ингибиторов тромбина (аргатробан, бивалирудин, дезирудин), простагландинов (простациклин, эпопростенол) или ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан), когда нейроаксиальный или глубокий нервный катетер уже установлен на месте, рекомендуется междисциплинарное лечение вместе с лабораторными измерениями лекарств и неврологический мониторинг после нейроаксиальных процедур. 2С

Катетер может быть удален после приостановки приема препаратов короткого действия на четыре-пять периодов полураспада (например, аргатробан 4 ч, простациклин 1 ч). 2С

**Резюме доказательств:** Регионарная анестезия редко показана при тяжелом заболевании, но если это развивается после операции с эпидуральным или глубоким нервным катетером in situ, необходимо учитывать особые соображения для хорошо переносимого катетерного лечения у этих пациентов. Пациенты, получающие седативные препараты, не будут жаловаться на симптомы, связанные с повреждением нерва в результате сдавливания гематомой или инфекции, и в таких сложных ситуациях нет идеального варианта. Катетер может быть удален перед введением парентеральных антитромботических средств для упрощения лечения. Он также может быть удален до того, как гирудины достигнут полной эффективности, и вскоре после прекращения приема аргатробана короткого действия или простагландинов. Для глубоких нервных катетеров образование гематомы в месте прокола можно контролировать с помощью тщательного неврологического обследования, а также ультразвука.



### **Клинический вопрос 3**

#### **3.1 Существует ли разница во временных интервалах между пациентами с оценкой риска кровотечения и без нее?**

##### ***Рекомендация 22***

Оценка риска кровотечения не влияет на временной интервал от последнего приема препарата до вмешательства или до следующей дозы препарата после процедуры. 2С

**Резюме доказательств:** Нет доступных исследований, в которых проверялось, влияют ли показатели риска кровотечения на частоту возникновения раневой гематомы после перинеуральной блокады на частоту спинальной или эпидуральной гематомы после нейроаксиальной пункции/введения/удаления катетера.

Tsui предложил систему оценки, использующую три категории рассмотрения для классификации любой региональной процедуры и определения риска кровотечения. Тем не менее, эта классификация никогда не оценивалась.

### **Клинический вопрос 4**

#### **4.1 Существует ли разница во временных интервалах между пациентами с измерениями лекарств и без них?**

Не проводилось контролируемых исследований у пациентов, получавших какие-либо антитромботические препараты до и после нейроаксиальной блокады и удаления катетера, в которых изучалось, снижают ли измерения препарата и, следовательно, лабораторные пороговые значения риск нейроаксиального кровотечения. Аналогичным образом, нет доступных контролируемых исследований, в которых проверялось бы, влияют ли измерения лекарств или лабораторные пороговые значения на частоту возникновения раневой гематомы после блокады глубоких нервов или блокады поверхностных нервов.



### ***Рекомендация 23***

У пациентов, получающих антагонисты витамина К, для нейроаксиальных и глубоких нервных вмешательств требуется нормальное МНО, независимо от времени, в течение которого препарат не вводится (R1). 1С

**Резюме доказательств:** У пациентов, получающих антагонисты витамина К, уровни активности фактора могут упасть ниже 40%, когда МНО составляет 1,3 или выше, и, следовательно, становится возможным кровотечение. Что касается общего риска кровотечения, было обнаружено, что МНО более 1,0 связано с увеличением кровотечения и смертности после холецистэктомии и серьезных хирургических вмешательств, в то время как МНО более 1,25 было связано с увеличением кровотечения после серьезной ортопедической операции. Однако скандинавские рекомендации по нейроаксиальным блокадам при нарушении гемостаза от Скандинавского общества анестезиологии и интенсивной терапии предполагают, что, там, где есть потенциальная польза от нейроаксиальных блоков с точки зрения снижения смертности, уровни МНО 1,4 или менее, менее 1,8, менее 2,2 для однократной спинальной анестезии и уровни МНО 1,2 или менее, менее 1,6, менее 1,8 для эпидуральной анальгезии при слабых, сильных, жизненно важных показаниях, соответственно, может быть приемлемым.

### ***Рекомендация 24***

У пациентов, получающих высокие дозы НФГ, АЧТВ или антихолинэргическая активность или активированного времени свертывания в пределах или ниже нормального диапазона местной лаборатории являются необходимой мишенью для нейроаксиальных и глубоких нервных процедур, независимо от временного интервала после последней дозы (R10). 1С

**Резюме доказательств:** Антикоагулянтный эффект гепарина обычно контролируется с использованием широко доступного АЧТВ. Некоторые авторы предполагают, что тестирование на анти-Ха превосходит тестирование на АЧТВ для более точного определения активности гепарина. Активированное время свертывания крови обычно используется для контроля более высоких доз, вводимых во время искусственного кровообращения.



### **Рекомендация 25**

У пациентов, получающих высокие дозы НМГ или фондапаринукса, анти-Ха-активность  $0,1 \text{ МЕ мл}^{-1}$  или менее является целевой для нейроаксиальных или глубоких нервных вмешательств, и это может сократить или увеличить интервал времени после прекращения введения (R7). 2C

Анти-Ха активность остаточного антикоагулянтного эффекта НМГ, как при высоких, так и при низких дозах, может быть рассмотрена при наличии почечной недостаточности (клиренс креатинина  $<30 \text{ мл мин}^{-1}$ ) и у пожилых, слабых или пациентов с очень низкой массой тела для определения времени нейроаксиальных и глубоких нервных вмешательств. 2C

**Резюме доказательств:** Следует признать, что уровень анти-Ха в плазме крови, выше которого риск кровотечения становится значительным, неизвестен. У пациентов, принимающих НМГ, когда существует риск повышения уровня анти-Ха в плазме крови и контролируется активность анти-ХА, значение активности  $0,1 \text{ МЕ мл}^{-1}$  или менее считается необнаруживаемым антикоагулянтным эффектом. При принятии решения о мониторинге анти-Ха-активности НМГ перед нейроаксиальной процедурой обычно принято исходить из уровня  $0,1$  или менее.

Что касается фондапаринукса, German S1-Guidelines предполагают, что там, где показана нейроаксиальная блокада, следует нацеливать анти-Ха активность  $0,1 \text{ МЕ мл}^{-1}$  или менее. У пациентов, получающих фондапаринукс, у которых может быть риск повышения уровня анти-Ха в плазме крови, если можно контролировать активность анти-Ха, значение активности  $0,1 \text{ МЕ мл}^{-1}$  или менее можно считать необнаруживаемым антикоагулянтным эффектом. Применимо ли это к нейроаксиальным процедурам или глубоким блокадам нервов, остается неясным.

### **Рекомендация 26**

У пациентов, получающих высокие дозы прямых ингибиторов Ха, калиброванные уровни прямых ингибиторов Ха менее  $30 \text{ нг мл}^{-1}$  или анти-Ха активность  $0,1 \text{ МЕ мл}^{-1}$  или менее предназначены для нейроаксиальных или глубоких нервных вмешательств, и это может сократить или увеличить интервал времени после отмены прямых ингибиторов Ха (R4). 2C



Измерение остаточного антикоагулянтного эффекта прямых ингибиторов Ха может быть рассмотрено при наличии почечной недостаточности (клиренс креатинина  $< 30$  мл мин<sup>-1</sup>) для определения времени нейроаксиальных или глубоких нервных вмешательств. 2С

**Резюме доказательств:** У пациентов, принимающих пероральные прямые ингибиторы Ха, когда время последней дозы неизвестно, но откалиброванные уровни специфичных для препарата препаратов в плазме недоступны, для исключения наличия клинически значимого эффекта прямых ингибиторов Ха могут быть использованы анализы на гепарин или хромогенный анти-Ха с калибровкой по низкомолекулярным гепаринам. Анти-Ха-активность 0,1 МЕ мл<sup>-1</sup> или менее считается необнаруживаемым антикоагулянтным эффектом. Там, где доступны калиброванные анализы уровней специфичных для препарата препаратов в плазме, недавние исследования и рекомендации определили необнаруживаемый антикоагулянтный эффект с определенным пороговым значением менее 30 нг мл<sup>-1</sup>. Тем не менее, анти-Ха активность очень чувствительна к присутствию прямых ингибиторов Ха и, таким образом, может увеличиваться даже при концентрациях менее 30 нг мл<sup>-1</sup>. Применимо ли это к нейроаксиальным процедурам или глубоким блокадам нервов, остается неясным.

### ***Рекомендация 27***

У пациентов, получающих высокие дозы дабигатрана, тромбиновое время в пределах или ниже нормального диапазона местной лаборатории или уровень дабигатрана менее 30 нг мл<sup>-1</sup> является целевым для нейроаксиальных или глубоких нервных вмешательств и может сократить временной интервал после последней дозы (R4). 2С

Измерение любого остаточного антикоагулянтного эффекта дабигатрана может быть рассмотрено при наличии почечной недостаточности (клиренс креатинина  $< 50$  мл мин<sup>-1</sup>) для определения времени нейроаксиальных или глубоких нервных вмешательств. 2С

**Резюме доказательств:** У пациентов, принимающих дабигатран, когда время последней дозы неизвестно, а откалиброванные уровни препарата в плазме крови недоступны, нормальное тромбиновое время исключает присутствие дабигатрана с высокой от-





рицательной прогностической ценностью. Нормальное тромбиновое время считается необнаруживаемым антикоагулянтным эффектом. При наличии откалиброванных уровней в плазме крови, специфичных для конкретного препарата, недавние исследования и рекомендации определили необнаруживаемый антикоагулянтный эффект с определенным пороговым значением менее 30 нг мл<sup>-1</sup>. В то время как нормальное тромбиновое время очень надежно в исключении остаточной активности дабигатрана, тромбиновое время очень чувствительно к присутствию дабигатрана и, следовательно, может увеличиваться даже при концентрациях менее 30 нг мл<sup>-1</sup>.

Применимо ли это к нейроаксиальным процедурам или глубоким блокадам нервов, остается неясным.

### ***Рекомендация 28***

Пациентам, получающим низкие дозы антикоагулянтов, не рекомендуется проводить рутинные лабораторные тесты для нейроаксиальных, глубоких или поверхностных процедур на нервах. 2С

Измерение дозы препарата может быть рассмотрено при наличии нарушения выведения антикоагулянтов (например, почечной недостаточности). 2С

### ***Рекомендация 29***

пациентам, получающим высокие дозы антикоагулянтов, не рекомендуется проводить рутинные лабораторные тесты при поверхностных процедурах на нервах. 2С

Конкретные лабораторные значения в пределах или ниже индивидуального терапевтического диапазона антагонистов витамина К, НФГ или НМГ пациента предназначены для блокады поверхностных нервов. 2С

Терапевтические диапазоны для оральных антикоагулянтов еще не определены. С

**Резюме доказательств:** Никаких рекомендаций относительно каких-либо верхних лабораторных пороговых значений для блокады поверхностных нервов быть не может, поскольку лабораторные пороговые значения ограничены показаниями к хирургической операции. Тем не менее, представляет интерес, что недавнее исследование рива-



роксабана показало, что 151 из 308 хирургических вмешательств у 298 пациентов показали: расчетные концентрации ривароксабана, превышающие только 100 нг мл<sup>-1</sup>, связаны со значительным увеличением потери эритроцитов.

### ***Рекомендация 30***

Не может быть предложено никаких рекомендаций по мониторингу приема аспирина и ингибиторов P2Y<sub>12</sub> перед нейроаксиальными, глубокими или поверхностными процедурами на нервах. Специфические тесты функции тромбоцитов в пределах нормы в местной лаборатории могут рассматриваться в качестве целей для нейроаксиальных и глубоких нервных процедур. 2С

**Резюме доказательств:** Хотя тесты функции тромбоцитов могут использоваться для оценки того, реагируют ли пациенты на антитромбоцитарную терапию, не существует доказательств или клинических рекомендаций для принятия решения об инвазивных процедурах на основе использования этих тестов.

## **Клинический вопрос 5**

### **5.1 Существует ли разница во временных интервалах между пациентами с отменой антагонистов витамина К и оральных антикоагулянтов и без нее?**

Термин "реверсирование" относится только к прямому и специфическому лечению антидотами, а не к неспецифическому усилению гемостатического потенциала. В целом, лечение антикоагулянтами не должно быть отменено только с единственной целью техники регионарной анестезии. Если для хорошо переносимого проведения хирургической процедуры требуется реверсирование, ниже предлагаются временные интервалы, после которых могут быть выполнены методы регионарной анестезии.

### ***Рекомендация 31***

С фармакологической точки зрения, нейроаксиальные или глубокие нервные процедуры могут быть выполнены в экстренных ситуациях после индивидуальной оценки соотношения риска и пользы, как только антикоагулянтная активность антагонистов витамина К полностью восстановится с помощью кон-



центра протромбинового комплекса, скорректированной дозы в зависимости от МНО и в сочетании с витамином К (10 мг). 2С

### ***Рекомендация 32***

Нейроаксиальные или глубокие процедуры на нервах могут быть выполнены в экстренных ситуациях, как только антикоагулянтная активность дабигатрана полностью отменяется специфическим антидотом идаруцизумабом. 2С

Неспецифические гемостатические средства (концентрат протромбинового комплекса или активированный концентрат протромбинового комплекса) не влияют на временные интервалы приема дабигатрана. 2С

Andexanet alpha не влияет на временные интервалы. 2С

Неспецифические гемостатические средства (концентрат протромбинового комплекса или активированный концентрат протромбинового комплекса) не влияют на временные интервалы для прямых ингибиторов Ха. 2С

**Резюме доказательств:** В периоперационном периоде рекомендуется отменить антагонисты витамина К с помощью концентрата протромбинового комплекса и витамина К.

Нет контролируемых данных, изучающих использование реверсивных агентов, таких как идаруцикумаб, андексанет альфа или концентрат протромбинового комплекса, в условиях плановой нейроаксиальной анестезии. Однако у пациентов, получающих дабигатран, при острой необходимости диагностической люмбальной пункции по инфекционным причинам или при проведении спинальной анестезии, когда существуют противопоказания к общей анестезии, французское руководство рекомендует использовать идаруцизумаб для нормализации коагуляции перед выполнением нейроаксиальной техники. Следует отметить, что в исследовании одобрения идаруцизумаба, фрагмента mAb, нейтрализующий антикоагулянтный эффект дабигатрана, в неконтролируемом исследовании открыт реверсивный агент. Это не включало пациентов, которым требовалась отмена антикоагулянта для целей нейроаксиальной блокады или введения или удаления нейроаксиального катетера. В этом исследовании введение 5 г идаруцизумаба снижало уровни дабигатрана в плазме ниже нижнего уровня обнаружения 20 нг мл<sup>-1</sup> в течение 30 мин у 100% пациентов, которые у них было либо силь-



ное кровотечение, либо назначена срочная операция. Однако до сих пор неизвестно, хорошо ли переносятся низкие уровни дабигатрана ( $<20$  нг мл<sup>-1</sup>) или могут увеличить риск образования гематомы во время нейроаксиальной блокады, введения и удаления катетера или после этих процедур.

Для пациентов, получающих аписабан и ривароксабан, был одобрен препарат прямого обратного действия андексанет альфа, который рекомендуется для отмены антикоагулянтного эффекта этих прямых ингибиторов фактора Ха. В неконтролируемом исследовании одобрения андексанет альфа болюсное введение низкой или высокой дозы снижало активность анти-фактора Ха на 92% для обоих пероральных ингибитора Ха, с остаточными уровнями в плазме 11,1 нг мл<sup>-1</sup> для аписабана и 14,2 нг мл<sup>-1</sup> для ривароксабана, соответственно, через 15-30 мин после окончания болюсного введения. Следующие результаты, EHRA рекомендует назначать андексанет альфа при угрожающих жизни кровотечениях в сочетании с пероральными ингибиторами фактора Ха, но одобрено это только для аписабана и ривароксабана. Отмена прямых ингибиторов Ха с помощью андексанет альфа может быть неполной после болюсного введения с последующей непрерывной инфузией в течение 2 ч; обычные калиброванные анализы активности анти-Ха могут быть ненадежными при обнаружении остаточных эффектов прямого ингибитора Ха в присутствии андексанет альфа. Рекомендация EHRA не применяется к ситуации отмены ингибиторов фактора Ха перед нейроаксиальной блокадой или введением или удалением катетера, для которых пока нет данных. Кроме того, остается неясным, могут ли оставшиеся уровни в плазме крови после отмены андексанета альфа влиять на риск образования спинальной эпидуральной гематомы.

Хотя имеются результаты обсервационных исследований успешного применения концентрата протромбинового комплекса у пациентов с опасными для жизни кровотечениями, вызванными прямыми ингибиторами фактора Ха (в основном внутримозговыми кровотечениями), нет данных, подтверждающих его применение у пациентов, которым планируется нейроаксиальная блокада или установка или удаление нейроаксиального катетера во время лечения с ингибиторы фактора Ха.



## 5.2 Существует ли разница во временных интервалах между пациентами с отменой НМГ, НФГ, фондапаринукса и без нее?

### *Рекомендация 33*

С фармакологической точки зрения, нейроаксиальные или глубокие нервные процедуры могут быть выполнены в экстренных ситуациях, как только антикоагулянтная активность НФГ полностью отменяется протаминам (сульфатом или хлоридом) и удастся избежать передозировки протамина. 2С

В чрезвычайных ситуациях не может быть предложено никаких рекомендаций по отмене НМГ и по отмене фондапаринукса.

**Резюме доказательств:** Помимо НФГ, который эффективно нейтрализуется эквивалентными дозами протамина (сульфата или хлорида) в течение нескольких минут, действующих национальных руководств (включая последнее руководство ESAIC) не упоминают и не рекомендуют отмену антикоагуляции с помощью НМГ или фондапаринукса для облегчения нейроаксиальной блокады, введения катетера или удаление. Напротив, в Скандинавском практическом Рекомендации протамина указан в таблице в качестве средства, обращающего вспять НМГ, но не упоминается в конкретной рекомендации. Следует отметить, что протамина сам по себе обладает антикоагулянтными свойствами.

На сегодняшний день не существует проспективных рандомизированных исследований, изучающих влияние препаратов, отменяющих гепарины и фондапаринукс, при проведении запланированных процедур нейроаксиальной анестезии. С фармакологической точки зрения эффект протамина при отмене антикоагуляции, вызванной НМГ, является неполным, поскольку нейтрализуется главным образом антитромбиновый (фактор IIa) эффект НМГ, в то время как эффект антифактора Ха остается неизменным. Оставшийся антикоагулянтный эффект ингибирования фактора Ха НМГ неясен, и поэтому рекомендации по использованию протамина в качестве средства, отменяющего антикоагуляцию НМГ, в контексте нейроаксиальной анестезии невозможны.

Недавно в неконтролируемом исследовании андексанет альфа, синтетической молекулы с высоким структурным сходством с активированным фактором свертывания кро-



ви X, исследовался обратный эффект у пациентов с кровотечением, вызванным ингибиторами фактора Ха аписабаном, ривароксабаном и эноксапарином. Однако у пациентов с кровотечением, вызванным эноксапарином ( $n = 20$ ), активность антифактора Ха также была снижена на 75% при остаточной активности  $0,15 \text{ ME мл}^{-1}$ . Хотя в это исследование не включались пациенты со спинномозговой или эпидуральной гематомой, вызванной приемом эноксапарина, эти результаты дают некоторое клиническое подтверждение концепции о том, что андексанет альфа ингибирует антифакторный Ха-эффект эноксапарина.

Однако остается неясным, хорошо ли переносятся даже низкие уровни антифакторной активности Ха при проведении процедур нейроаксиальной анестезии, а также какую дозу андексанет альфа можно считать эффективной

Цирапарантаг, который может потенциально ингибировать антикоагулянтный эффект НМГ, в настоящее время находится в стадии клинической разработки, но еще не получил одобрения рынка.

Синтетический пентасахарид фондапаринукс был одобрен в течение многих лет для тромбопрофилактики, а также лечения тромбоза глубоких вен и тромбоемболии легочной артерии, но до сих пор не существует прямого средства для лечения тромбоза легочной артерии, и не были опубликованы контролируемые клинические данные о том, как антикоагулянтный эффект фондапаринукса может быть эффективно отменен в условиях процедур нейроаксиальной анестезии. Андексанет альфа как специфическое средство, обращающее действие ингибиторов фактора Ха, и цирапарантаг как более неспецифическое про-гемостатическое средство могут обладать фармакологическим потенциалом, чтобы обратить действие фондапаринукса, но не было опубликовано контролируемых клинических данных в контексте процедур нейроаксиальной анестезии, и поэтому неопределенность в отношении их клинической применимости в этом сценарии остается.

### **5.3 Существует ли разница во временных интервалах между пациентами с отменой приема аспирина или ингибиторов P2Y12 и без них?**



### **Рекомендация 34**

У периоперационных пациентов, получающих низкие дозы аспирина, нейроаксиальные или глубокие нервные процедуры не противопоказаны; отмена не может повлиять на временные интервалы. 1С

Экстренные ситуации (например, острый коронарный синдром) обычно требуют нагрузочных доз антитромбоцитарных препаратов. Следовательно, не следует проводить нейроаксиальные или глубокие нервные процедуры. 1С

Никаких рекомендаций по отмене ингибитора P2Y<sub>12</sub> быть не может.

**Резюме доказательств:** Аспирин рекомендуется для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, и его нельзя прекращать в периоперационный период большинства процедур без критической оценки индивидуального риска кровотечения и ишемии. Учитывая, что прекращение приема аспирина может увеличить риск ишемических осложнений, таких как тромбоз стента, инфаркт миокарда или инсульт. Сопоставляя относительно небольшой риск кровотечения после нейроаксиальной техники с продолжающимся лечением низкими дозами аспирина с ишемическим риском прекращения приема аспирина, большинство рекомендаций рекомендуют поддерживать низкие дозы аспирина на протяжении всего периоперационного этапа у пациентов, проходящих процедуры нейроаксиальной анестезии.

Пациентам, перенесшим нейроаксиальные болевые вмешательства средней и высокой степени риска, рекомендуется прекратить прием аспирина после индивидуальной оценки и стратификации риска.

Рекомендации Nordic Practice по лечению центральных нейроаксиальных блокад или болей в позвоночнике рекомендуют приостановить прием аспирина только в день процедуры нейроаксиальной анестезии. С четкими и недвусмысленными рекомендациями нескольких руководств и многолетним клиническим опытом продолжения приема низких доз аспирина в большинстве плановых хирургических вмешательств нет необходимости в реверсивном агенте. В большинстве руководств не упоминается или не рекомендуется отменять прием аспирина перед нейроаксиальными процедурами. Хотя не существует специфического средства, которое отменяет индуцированное аспирином ингибирование циклооксигеназы тромбоцитов, десмопрессин упоминается в



одной рекомендации в качестве средства, отменяющего прием аспирина. Однако никаких дополнительных объяснений в рукописи не приводится. Благоприятный эффект десмопрессина был в основном продемонстрирован у пациентов, получавших профилактический аспирин, перенесших операцию на сердце, у которых интраоперационная кровопотеря была значительно снижена. Недавний систематический обзор подтвердил снижение кровопотери и потребностей в переливании при лежащем в основе низком или умеренном качестве доказательств. Однако доказательства взаимодействия десмопрессина и индуцированного аспирином ингибирования тромбоцитов остаются неясными. Переливание тромбоцитов корректирует действие аспирина.

Группа ингибиторов P2Y<sub>12</sub> в основном включает клопидогрел и новые вещества: прасугрел и тикагрелор, которые либо необратимо (клопидогрел и прасугрел), либо обратимо блокируют связывание аденозиндифосфата с рецептором P2Y<sub>12</sub> на поверхности тромбоцитов. Для комбинации каждого ингибитора P2Y<sub>12</sub> с аспирином, благоприятное влияние на исход ишемии у пациентов были показаны острые коронарные синдромы по сравнению с приемом только аспирина.

Помимо вторичной профилактики только с помощью низких доз аспирина, все национальные рекомендации рекомендуют не применять нейроаксиальные методы у пациентов, получающих комбинированную антитромбоцитарную терапию (например, аспирин, а также ингибиторы P2Y<sub>12</sub>), если прием ингибитора P2Y<sub>12</sub> не прерван в соответствии с рекомендациями руководства.

Было предложено переливание тромбоцитов для коррекции эффектов ингибиторов P2Y<sub>12</sub>.

До сих пор для ингибиторов P2Y<sub>12</sub> не было одобрено средство прямого обратного действия, хотя недавно в ходе испытания фазы 1 было успешно обнаружено специфическое антитело, полностью отменяющее ингибирующее действие тикагрелора на тромбоциты. Необходима дальнейшая клиническая оценка этого препарата.

Национальные рекомендации не упоминают об отмене эффекта ингибиторов P2Y<sub>12</sub>, но вместо этого рекомендуют перерыв от 3 до 10 в зависимости от продолжительности





специфического для препарата ингибирования тромбоцитов и выработки достаточного количества активных тромбоцитов костным мозгом.

## **Клинический вопрос 6**

### **6.1 Существует ли разница во временных интервалах между пациентами с ультразвуковым контролем и без него?**

#### ***Рекомендация 35***

Ультразвук уменьшает количество пункций сосудов, и поэтому его применение рекомендуется пациентам, принимающим антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты. 1С

Ультразвуковое наведение не влияет на интервал времени от последнего введения антитромботических препаратов (антагониста витамина К, орального антикоагулянта, НМГ, НФГ, фондапаринукса и ингибиторов P2Y12) до поверхностной или глубокой параневральной блокады или на время последующей дозы препарата после блокады. 1С

У периоперационных пациентов, принимающих низкие дозы аспирина (<200 мг), поверхностные или глубокие периневральные блокады не противопоказаны, и, следовательно, ультразвуковое исследование не влияет на временные интервалы. 1С

**Резюме доказательств:** Имеются убедительные доказательства того, что использование ультразвука при ПНБС снижает сосудистую пункцию и системную токсичность местных анестетиков. Однако нет доказательств того, что ультразвук снижает частоту гематом или послеоперационных неврологических симптомов у любой группы пациентов, принимающих антикоагулянты. Хотя ультразвук, используемый соответствующим образом обученным специалистом, должен в теории уменьшить частоту периневральных гематом после пункции сосуда. Нет прямых доказательств того, что ультразвук повышает безопасность у пациентов, принимающих антикоагулянты.

Обследования и некоторые национальные рекомендации предполагают, что ультразвук следует использовать, когда необходима поверхностная или глубокая периоперационная блокада нерва у пациента, принимающего антитромбоцитарные или антикоа-



гулянтные препараты. Это прагматичное мнение, основанное на косвенных доказательствах пункции сосуда, а не на прямых доказательствах неврологических осложнений у этих пациентов. Повреждение нервов настолько редко, что, очевидно, трудно получить точные данные о повреждении нервов у всех пациентов, и поэтому было бы еще труднее проводить исследования у пациентов, принимающих антитромбоцитарные или антикоагулянты.

Существует ряд наблюдательных исследований и серия случаев пациентов, получавших антагонисты витамина К и другие антитромбоцитарные препараты или антикоагулянты, у которых были как поверхностные, так и глубокие блокады нервов под ультразвуковым контролем. Они обобщены в систематическом обзоре, который пришел к выводу, что общая частота кровотечений составила 0,82%, но техника локализации нерва не повлияла на частоту осложнений. В другой серии случаев из 498 пациентов, перенесших блокаду грудных и межреберных нервов под ультразвуковым контролем (PECS), было обнаружено восемь гематом. В пяти из этих восьми случаев пациенты принимали антитромбоцитарные препараты или антикоагулянты, что подтверждает, что блокады фасциальной плоскости под ультразвуковым контролем не лишены риска.

Ультразвук не используется во время удаления катетера для непрерывного периневрального блока, и поэтому эта часть вопроса РСО не имеет отношения к делу.

Нет больших серий случаев или каких-либо более высоких уровней доказательств того, что ультразвук влияет на частоту гематом в группе пациентов, получающих оральные антикоагулянты и фондапаринукс.

Существуют лишь небольшие серии случаев, когда некоторым пациентам вводили НМГ и у них были ПНБ. В одной серии у шести из 70 пациентов была неосложненная блокада поясничного сплетения под ультразвуковым контролем во время приема НМГ.<sup>187</sup> Однако доза гепарина была неясной. Как и прежде, приведенная выше рекомендация основана на косвенных доказательствах того, что ультразвук снижает частоту пункции сосудов и, следовательно, может быть более безопасным для этой группы пациентов, которые подвергаются более высокому риску.



В серии наблюдений из 141 пациента, которым была проведена непрерывная катетерная грудная паравerteбральная блокада под контролем ультразвука, у 15 пациентов АЧТВ составляло от 40 до 80 сек. Несмотря на то, что паравerteбральная блокада рассматривалась как блокада более высокого риска, и все пациенты получали интраоперационный нефракционированный гепарин, большинство в течение 100-200 мин, более в этой небольшой группе случаев гематомы не было. Существует мало других доказательств использования ультразвука для периневральной блокады у пациентов, получающих нефракционированный гепарин. Таким образом, как и прежде, приведенная выше рекомендация основана на косвенных доказательствах того, что ультразвук снижает частоту пункции сосудов и поэтому может быть более безопасным для этой группы пациентов, которые подвергаются более высокому риску.

За последние годы руководство изменилось, и теперь принято считать, что блокада поверхностного сплетения может быть достигнута безопасно у пациентов, принимающих антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты, из-за сжимаемости места, меньшей васкуляризации и последствий кровотечения. Однако нет прямых доказательств того, что ультразвук уменьшает осложнения по сравнению с другими методами локализации нерва у пациентов, получающих ингибиторы P2Y<sub>12</sub>, и поэтому, как и раньше, таким образом, приведенная выше рекомендация основана на косвенных доказательствах того, что ультразвук снижает частоту пункции сосудов и поэтому может быть более безопасным в этой группе пациентов, которые подвергаются более высокому риску.

## **Клинический вопрос 7**

### **7.1 Существует ли разница во временных интервалах между введением иглы и катетера по сравнению с удалением катетера?**

#### ***Рекомендация 36***

Аналогичные временные интервалы следует соблюдать для введения иглы с катетером или без него, а также для удаления катетера в местах нейроаксиальной, глубокой или поверхностной блокады нерва. 1С



**Резюме доказательств:** Лечение постоянных нейроаксиальных и периферических нервных катетеров в периоперационном периоде можно разделить на четыре соответствующих сценария. После последней дозы интервал времени как до введения катетера, так и для удаления катетера; затем интервал времени для возобновления антикоагуляции после удаления катетера и период времени для удаления катетера после непредвиденного введения антикоагулянта с помощью постоянного катетера (таблица 3).

Что касается временного интервала для введения катетера, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск кровотечения и образования гематом при введении катетера такой же, как и при однократных инъекционных методах, и, следовательно, для нейроаксиальных и глубоких перинеуральных блокад следует соблюдать те же рекомендуемые временные интервалы. Клиницисты понимают, что иглы для катетера, как правило, имеют больший калибр и что существует прямая зависимость между потенциальным повреждением тканей и размером иглы. Одноразовая игла меньшего размера может представлять меньший риск образования гематомы по сравнению с иглой большего размера для катетеров. Это может быть фактором, который следует учитывать при взвешивании соотношения риска и пользы для отдельного пациента при поверхностных перинеуральных блокадах. К сожалению, недостаточно доказательств для количественной оценки этого риска из-за множества переменных, включая опыт врача, используемую технику регионарной анестезии, использование ультразвука и сложность индивидуальных характеристик пациента, которые могут привести к образованию гематомы. Также трудно предсказать, когда может возникнуть кровотечение, о чем свидетельствует серия случаев непрерывного введения грудных паравerteбральных катетеров (считается глубокой блокадой) у 141 кардиохирургического пациента, которые все получали интраоперационный нефракционированный гепарин, без сообщений об образовании гематом.

Случаи и регистрационные данные показывают, что образование гематомы может произойти после любого введения или удаления катетера. Риски схожи, и поэтому рекомендуемые временные интервалы также аналогичны.



Что касается временного интервала для удаления катетера после последней дозы, удаление катетера может показаться безобидным вмешательством, но случаи и данные регистра подтверждают, что это представляет собой значительное вмешательство и, следовательно, риск кровотечения, если не лечить должным образом. Поэтому удаление катетера следует рассматривать как вмешательство, и для каждого антикоагулянта должны применяться соответствующие временные интервалы (таблица 3).

Тем не менее, перинеуральные нервные катетеры нижних конечностей были безопасно удалены у 1029 пациентов, получавших профилактический ривароксабан, без осложнений.

Антагонист витамина К (варфарин) на терапевтическом уровне был применен у пациента, у которого развилось местное кровотечение после удаления катетера из поясничного сплетения без образования гематомы или неврологического ущерба.

Ни о каких кровотечениях или сосудисто-нервных осложнениях не сообщалось в серии случаев Horlocker с удалением катетеров периферических нервов у пациентов, получавших профилактические или терапевтические дозы оральных антикоагулянтов.

Однако начало профилактического приема ривароксабана после удаления бедренного, седалищного и поясничного катетеров привело к образованию местной гематомы в местах прокола и некоторому незначительному кровотечению, о чем сообщили Жубер и соавт.

## **Клинический вопрос 8**

### **8.1 Существует ли разница во временных интервалах между поверхностными и глубокими блокадами периферических нервов?**

#### ***Рекомендация 37***

Поверхностные блокады нервов могут быть выполнены в присутствии антикоагулянтных или антитромбоцитарных препаратов. 1С

Блокады глубоких нервов следует выполнять в соответствии с рекомендациями для нейроаксиальных процедур (R3, R6, R9, R12, R16, R18). 1С



### **Рекомендация 38**

Следует учитывать и контролировать последствия местного кровотечения, вызванного блокадами. 1С

Метод с наименьшим риском кровотечения должен быть выбран и выполнен оператором, имеющим опыт ультразвукового контроля. 1С

**Резюме доказательств:** Точная частота и тяжесть геморрагических осложнений, связанных с перинеуральными блокадами остаются недостаточно определенной по сравнению с нейроаксиальной блокадой. Хотя периферические гематомы могут сдавливать нервы и вызывать паралич нервов, серьезные неврологические осложнения, вызванные ишемией нервной системы, встречаются редко. Тем не менее, сообщения о заболеваемости и смертности, вторичных по отношению к тяжелым геморрагическим осложнениям, существуют и могут возникать: у пациентов с коагулопатиями или получающих тромبوпрофилактику/антикоагулянты, которые не проходили процедуру региональной анестезии; пациентов, проходящих перинеуральные блокады с нормальным состоянием свертываемости крови; и пациентов, проходящих перинеуральные блокады на фоне тромبوпрофилактики/антикоагуляции.

В систематическом обзоре предполагаемая частота осложнений кровотечений, связанных с перинеуральной блокадой, составила 0,67% (95% ДИ: 0,51-0,83), увеличившись до 0,82% (95% ДИ: 0,64-1,0), если учитывать сообщения о случаях. При исследовании 32 тяжелых геморрагических осложнений, с одним смертельным исходом, связанных с перинеуральной блокадой, были связаны с нарушениями свертывания крови и 14 с нормальным гемостазом. Ни один из них не использовал ультразвуковую навигацию. Сосудистая травма возникает в 11% случаев инфраклавикулярной блокады, управляемой нейростимуляцией. Несмотря на то, что УЗИ может снизить скорость сосудистой инъекции почти в восемь раз, опыт оператора, выбор зонда и выравнивание иглы и зонда также важны, хотя признано, что ультразвук более сложен при более глубоких блокадах нервов. Действительно, у детей есть два случая гематом с отсроченным предлежанием после блокады квадратного поясничного отдела позвоночника, демонстрирующих, что УЗИ не является панацеей. Наиболее значительные геморрагические осложнения связаны с глубокими, несжимаемыми блоками: такие как поясничные



симпатические блоки, блоки поясничного сплетения и паравертебральные блоки. Хотя у большого числа пациентов была описана очень низкая частота гематом, связанных с блокадой, в отсутствие антикоагулянтов (0,01%; 95% ДИ 0,00-0,05), частота у пациентов, получающих антитромботическую терапию неизвестна. В ретроспективном анализе 6935 блоков непрерывная или однократная перинеуральная блокада, выполненная до начала тромбопрофилактики аспирином [325 мг два раза в день (внутривенно)] и удаление катетера при НМГ, варфарине и тромбопрофилактике аспирином считались безопасными. Риск незначительного кровотечения был рассчитан как 0,7% (95% ДИ от 0,2 до 4,1) в исследовании, в котором гематома не была связана с паравертебральными грудными блоками, несмотря на то, что более 90% катетерных процедур были выполнены при наличии риска кровотечения. При исследовании непрерывной или однократной перинеуральной блокады у пациентов с эндопротезированием тазобедренного или коленного сустава, получавших профилактический ривароксабан, не было выявлено повышенного риска сильного кровотечения после одной или двух доз ривароксабана, введенных после операции. Хотя 80% незначительных кровотечений произошли в месте пункции до введения тромбопрофилактики при поверхностных непрерывных блоках (бедренных), при глубоких непрерывных блоках (поясничных и седалищных) серьезных кровотечений не наблюдалось. Риск незначительного кровотечения оценивался в 1,3%, при этом 0,2% приходилось на перинеуральные блокады. Комбинация блокад бедра и седалищного нерва была рекомендована в качестве хорошо переносимой альтернативы нейроаксиальным блокадам у пациентов, получающих антикоагулянты для анестезии нижних конечностей. Непрерывные периферические катетеры также считались хорошо переносимыми у пострадавших в боевых действиях, которым назначали НМГ. Блоки фасциальной плоскости могут быть глубокими и /или вблизи кровеносных сосудов, но все же могут быть более безопасной альтернативой нейроаксиальным блокам. В серии случаев однократных или непрерывных блокад фасциальной плоскости у пациентов с нарушениями свертывания крови не сообщалось о геморрагических последствиях. И наоборот, в серии из 498 последовательных случаев блокады печеночной артерии УЗИ у восьми пациентов была гематома вокруг места инъекции. Пятеро из этих пациентов находились под действием ингибиторов гемостаза.



Составление окончательного, стратифицированного списка риска кровотечения при различных блокадах затруднено. Риск, вероятно, связан с близостью к кровеносным сосудам, глубиной блокады (которая влияет на видимость иглы), легко или трудно оценить кровотечение или гематому, сжимаемостью места и тем, насколько легко или нет может быть применено вмешательство для предотвращения или лечения кровотечения. Кроме того, необходимо учитывать и другие факторы. Факторы пациента, такие как особенности тела; периоперационный антикоагулянтный статус (терапевтический или профилактический план антикоагуляции, приобретенные нарушения антикоагуляции); тип и размер используемой иглы; технические трудности, многократные попытки, проходы иглы и кровотечение; использование катетеров и тип техники расположения нерва (УЗИ по сравнению со "слепыми" методами), а также опыт оператора. Оценка HAS-BLED может быть полезным инструментом для прогнозирования серьезных кровотечений при антикоагулянтной терапии у пациентов.

Независимо от метода анестезии, было предложено продолжать использовать ингибиторы гемостаза для многих офтальмологических процедур. Большинство процедур по удалению катаракты выполняются под местной анестезией, где, по общему мнению, следует продолжать прием антикоагулянтов. Использование перibuльбарной или ретробульбарной блокады в таких обстоятельствах является более спорным, поскольку ретробульбарная гематома, хотя и редкая, является неотложной офтальмологической ситуацией с разрушительными последствиями, учитывая риск ишемии сетчатки и слепоты. В двух проспективных исследованиях, в каждом из которых участвовало 1000 пациентов, продолжение приема антитромбоцитарных препаратов не было связано со значительным увеличением риска кровотечения при проведении перibuльбарной анестезии. Однако в другом ретроспективном исследовании, включавшем 206 пациентов (30% из которых принимали антикоагулянты), в то время как общая частота геморрагических осложнений не отличалась, более тяжелые осложнения имели место в группе антитромбоцитарных препаратов (клопидогрел). В большой серии из почти 160000 пациентов три случая ретробульбарной гематомы произошли при двойной антиагрегации, а один - под варфарином. Авторы рекомендовали не проводить ретробульбарные блокады у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию. Однако в систематическом обзоре очень низкая частота тяжелых геморрагических осложнений





означала, что данные были недостаточно убедительными, чтобы обеспечить надежную оценку истинных эффектов антитромботических средств.

## Клинический вопрос 9

### 9.1 Существует ли разница во временных интервалах между пациентами с кровью в нейроаксиальной игле или катетере и без нее?

#### *Рекомендация 39*

Проявление пункции сосуда в виде кровянистого оттока (bloody tap «кровавый кран») может увеличить интервал времени до следующей дозы препарата, основываясь на междисциплинарной клинической оценке риска тромбообразования у пациента, наличии периоперационных коагулопатий, адекватности послеоперационного гемостаза и фармакологического профиля антитромботического средства. 2С

**Резюме доказательств:** Кровянистый отток/кровоточащая пункция (свободный обратный отток крови, окрашенная кровью спинномозговая жидкость) является фактором риска образования нейроаксиальной гематомы. Это было продемонстрировано в ряде случаев спинальной гематомы после нейроаксиальной процедуры, при которой кровоточащая пункция отмечалась в 10-40% случаев. АССР рекомендует отложить тромбопрофилактику, если во время первоначального введения спинномозговой иглы обнаружен геморрагический аспират ("кровоточащая пункция"). В своем руководстве от 2010 года Европейское общество анестезиологов (ESA) рекомендовало избегать применения антикоагулянтов в низких дозах (5000 ЕД гепарина внутривенно) в течение 1-2 ч. Эта рекомендация была также поддержана DGAI (Deutsche Gesellschaft für Ana- анестезиология и интенсивная терапия). Следует избегать полной интраоперационной гепаринизации в течение 6-12 часов, при необходимости перенося операцию на сердце на следующий день. В качестве альтернативы установка эпидурального катетера может быть проведена вечером перед операцией, чтобы избежать каких-либо задержек. Напротив, Американское общество региональной анестезии (ASRA) не рекомендует обязательную отмену кардиохирургического вмешательства после кровопускания, поскольку нет данных, подтверждающих такую стратегию, а скорее прямое



общение с хирургом и принятие решения о риске и пользе для конкретного пациента в каждом конкретном случае.

## **Клинический вопрос 10**

### **10.1 Описательная информация о спинальной или эпидуральной гематоме после нейроаксиальной блокады или катетерных процедур**

#### ***Рекомендация 40***

Для пациентов, получающих какие-либо антикоагулянты или антитромбоцитарные препараты в периоперационном периоде и проходящих нейроаксиальную или глубокую блокаду, мы рекомендуем многопрофильной медицинской бригаде послеоперационно проявлять бдительность в отношении признаков и симптомов, связанных с любым новым или прогрессирующим неврологическим дефектом (например, новая или усиливающаяся боль в спине, онемение или слабость в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря, продолжительность или расширение двигательного или сенсорного блока, которые не могут быть объяснены фармакодинамическими свойствами используемого местного анестетика). 1С

Пациенты должны быть проинформированы до и после операции, чтобы сообщать о таких симптомах как можно раньше (особенно в амбулаторной хирургии). 2С

Регулярные осмотры пациентов обученным персоналом должны проводиться в течение как минимум 24 ч после вмешательства и дольше у пациентов с высоким риском. 2С

Неврологический дефицит, который может указывать на спинальную или эпидуральную гематому, должен потребовать специализированного неврологического обследования, если таковое возможно, и/или немедленной визуализации (предпочтительно магнитно-резонансной томографии в качестве золотого стандарта) для диагностики спинальной или эпидуральной гематомы. 1С

При наличии показаний хирургическая декомпрессия должна быть выполнена в течение 6 ч для оптимизации неврологического восстановления. 2С



**Резюме доказательств:** Спинальная или эпидуральная гематома является редким, но разрушительным осложнением нейроаксиальной пункции, и ее можно определить как кровотечение в спинномозговой нервной системе. Существуют две категории спинальной или эпидуральной гематомы: травматическая и нетравматическая (спонтанная). Поскольку это руководство ESAIC связано с выполнением нейроаксиальной техники, все рекомендации даны в контексте предотвращения травматических спинальных или эпидуральных гематом.

Большинство спинальных или эпидуральных гематом происходит в эпидуральном пространстве, потому что сосудистое сплетение здесь более заметное. Однако в большинстве случаев в отчетах не указывается, происходит ли кровотечение в эпидуральном или субарахноидальном пространстве. Однако это различие не имеет клинического значения, поскольку кровотечение в каждой области приводит к сходным признакам и симптомам, диагностическим шагам и лечению. Источником кровотечения может быть либо поврежденная артерия, либо поврежденная вена.

### **Клинические признаки и симптомы**

Когда спинальная или эпидуральная гематома сдавливает спинной мозг, общие типичные ранние признаки или симптомы включают новую или усиливающуюся боль в спине, прогрессирующую слабость в ногах или парестезию, нарушения мочевого пузыря или кишечника и потерю чувствительности, не связанную с блокадой. Симптоматика аналогична у акушерских пациентов.

Также сообщалось об атипичных проявлениях с односторонней болью и изолированными сенсорными или моторными блоками.

Появление симптомов было описано в любое время от нескольких часов до нескольких дней после нейроаксиальной пункции (спинномозговой или эпидуральной) или удаления катетера. В последнем случае большинство пациентов начали получать антикоагулянтный препарат с рекомендуемым интервалом времени

У пациентов, получающих непрерывные вливания местного анестетика, неожиданная прогрессирующая двигательная блокада должна повышать уровень подозрений, избе-



гая приписывания усиливающейся двигательной и сенсорной блокады действию местного анестетика. Для выявления любых новых или прогрессирующих неврологических симптомов эти пациенты должны быть обследованы по крайней мере дважды в день.

Там, где кровотечение минимально, небольшого объема крови может быть недостаточно для сдавливания спинного мозга, и, таким образом, гематома может протекать бессимптомно. Следовательно, возможно, что истинная частота спинальных или эпидуральных гематом может быть выше

### **Диагноз**

Повторная оценка неврологического статуса имеет решающее значение для ранней диагностики спинальных или эпидуральных гематом, и все пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков развивающейся спинальных или эпидуральных гематом, как после нейроаксиальной пункции, так и после удаления нейроаксиального катетера

Рекомендуется тщательное неврологическое наблюдение за признаками спинальных или эпидуральных гематом после нейроаксиальной пункции. Хотя нет строгих рекомендаций относительно продолжительности неврологического мониторинга, он должен продолжаться по крайней мере в течение 24 часов после пункции или удаления нейроаксиального катетера, учитывая, что последнее так же важно, как и введение катетера. Всем пациентам, получающим антикоагулянты или антитромбоцитарные препараты после выполнения нейроаксиальной техники, мы предлагаем продлить этот период наблюдения до получения двух или трех доз.

Существует общее мнение о том, что, когда клинические симптомы приводят к подозрению на гематому, необходимо как можно скорее провести магнитно-резонансную томографию для подтверждения диагноза.

### **Вывод**

Определенные временные интервалы, связанные с введением антитромботических препаратов как до, так и после нейроаксиальных процедур или высокого риска крово-



течения (глубокого) при периневральных блокадах следует соблюдать. Временные интервалы варьируются в зависимости от типа и дозы антикоагулянтных препаратов, функции почек и того, произошла ли травматическая пункция. Анализы на лекарственные средства могут использоваться для определения индивидуальных временных интервалов, в то время как специфическая отмена антагонистов витамина К и дабигатрана также может влиять на временные интервалы. Ультразвуковое исследование, комбинации лекарств и оценка риска кровотечений не изменяют временные интервалы. При низком риске кровотечения периневральных блокад (поверхностного, сжимаемого) временные интервалы обычно не применяются.

Безопасность пациентов, подвергающихся методам регионарной анестезии, требует рассмотрения гемостатической компетентности как до, так и после блокады нерва и удаления катетера. Общие соображения включают специфические для пациента риски кровотечения, такие как наследственные нарушения свертываемости крови, периоперационные приобретенные нарушения свертываемости крови, значительные кровотечения в анамнезе, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, чрезмерная масса тела, пожилой возраст, женский пол, злокачественные новообразования и сопутствующее применение лекарств, которые могут влиять на гемостаз или антикоагулянтные препараты (например тромболитические препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, стероиды, диуретики, верапамил, дилтиазем, никардипин, амиодарон и так далее). Перед любой процедурой регионарной анестезии всегда необходимо проводить индивидуальный анализ соотношения риска и пользы, в идеале совместно с пациентом. Там, где риск кровотечения высок, следует рассмотреть альтернативные методы (общая анестезия или методы регионарной анестезии с низким риском кровотечения, если это возможно). Там, где риск тромбоза или ишемии высок, может быть предпочтительнее продолжать прием антитромботических препаратов в периоперационном периоде без отмены.

Медицинские бригады, обслуживающие пациентов, подвергающихся методам регионарной анестезии, также должны быть осведомлены о любых возможных гематомах и быть компетентными в их выявлении и лечении. Оценка после процедуры должна быть обязательной для всех пациентов, особенно для тех, кто принимает антитромботические препараты и антикоагулянтные препараты. Постоянная боль в месте блока-



ды, падение уровня гемоглобина, морфологические изменения кожи, нестабильность сердечно-сосудистой системы и любые неврологические нарушения (длительная или новая двигательная/сенсорная блокада при регрессирующей блокаде без недавнего болюсного введения или непрерывной инфузии местного анестетика) должны вызывать подозрение на геморрагическое осложнение, связанное с региональной техникой, и должны быть немедленно обследованы и необходимо начать быстрое лечение.

### **Благодарности, относящиеся к этой статье**

Помощь в проведении исследования: отсутствует

Финансовая поддержка и спонсорство: работа финансировалась ESAIC.

Конфликт интересов: R.F.: Honoraria from CSL Behring, Octapharma, Pfizer, Rovi

A.G.: Honoraria and travel fees: Bayer-Healthcare, BoehringerIngelheim, Bristol-Myers-Squibb/Pfizer, Sanofi, LFB, CSL-Behring, Octapharma, Alexion

S.K.: Honoraria for lecturing: Boehringer-Ingelheim, Bayer, Mitsubishi Tanabe Pharma

J.L.: Honoraria for lecturing, educational programmes or consultancies (last three years): Octapharma, CSL-Behring, Rovi, Sanofi, Cardinal

C.L.: none

A.M.: Honorarium from Heron Therapeutics and consultancy fees from Intelligent Ultrasound

C.J.S.: Research grants from CSL Behring, TEM International. Receipt of honoraria or consultation fees from CSL Behring, Boehringer Ingelheim, Portola

E.V.: None

T.V.: Research grants from BBraun and Sedana medical

C.V.H.: Personal payments for consultancies or lecture fees, development of educational material and/or travel reimbursements within the last three years: Pfizer

M.W.: Advisory board for Sintetica and BioQ Pharma

A.A.: None

### **Источники:**

1. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2016; 149:315–352.
2. Lip GY, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2018; 154:1121–1201.



3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135:e1159–e1195.
4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38:2739–2791.
5. Benzon HT, Asher Y, Kendall MC, et al. Clotting-factor concentrations 5 days after discontinuation of warfarin. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43:616–620.
6. Rudasill SE, Liu J, Kamath AF. Revisiting the international normalized ratio (INR) threshold for complications in primary total knee arthroplasty: an analysis of 21,239 cases. *JBJS* 2019; 101:514–522.
7. Wolters Kluwer. Grading guide. [https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate/policies-legal/grading-guide#:text=UpToDate%20has%20chosen%20a%20three,\)%20\(see%20table%201](https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate/policies-legal/grading-guide#:text=UpToDate%20has%20chosen%20a%20three,)%20(see%20table%201). [Accessed 6 May 2021]
8. Mahawar KK, Himpens J, Shikora SA, et al. The first consensus statement on One Anastomosis/Mini Gastric Bypass (OAGB/MGB) using a Modified Delphi Approach. *Obes Surg* 2018; 28:303–312.
9. Mahawar KK, Himpens JM, Shikora SA, et al. The first consensus statement on revisional bariatric surgery using a modified Delphi approach. *Surg Endosc* 2020; 34:1648–1657.
10. Pouwels S, Omar I, Aggarwal S, et al. The first Modified Delphi consensus statement for resuming bariatric and metabolic surgery in the COVID-19 times. *Obes Surg* 2021; 31:451–456.
11. Afshari A, Ageno W, Ahmed A, et al. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: executive summary. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:77–83.
12. Samama CM, Afshari A. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:73–76.
13. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *EP Europace* 2018; 20:1231–1242.
14. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecularweight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 2002; 162: 1451–1456.



15. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162:1833–1840.
16. Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, et al. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001; 358:702–710.
17. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005; 3:848–853.
18. Jaffer AK, Ahmed M, Brotman DJ, et al. Low-molecular-weight-heparins as periprocedural anticoagulation for patients on long-term warfarin therapy: a standardized bridging therapy protocol. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 20:11–16.
19. Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988; 1:1242–1245.
20. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e326S–e350S.
21. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018; 154:1121–1201.
22. Xi M, Beguin S, Hemker HC. The relative importance of the factors II, VII, IX and X for the prothrombinase activity in plasma of orally anticoagulated patients. *Thromb Haemost* 1989; 62:788–791.
23. Enneking FK, Benzon H. Oral anticoagulants and regional anesthesia: a perspective. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23:140–145.
24. Shields RC, McBane RD, Kuiper JD, et al. Efficacy and safety of intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients on long-term oral anticoagulant therapy. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:260–266.
25. Rudasill SE, Liu J, Kamath AF. Revisiting the international normalized ratio threshold for bleeding risk and mortality in primary total hip arthroplasty: a National Surgical Quality Improvement Program analysis of 17,567 patients. *JBJS* 2020; 102:52–59.





26. Tamim H, Habbal M, Saliba A, et al. Preoperative INR and postoperative major bleeding and mortality: a retrospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41:301–311.
27. Rudasill SE, DiPardo B, Sanaiha Y, et al. International normalized ratio (INR) is comparable to MELD in predicting mortality after cholecystectomy. *Am Surg* 2019; 85:1184–1188.
28. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39:3165–3241.
29. Abildgaard U, Sandset PM, Hammerstrøm J, et al. Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Thromb Res* 2009; 124:262–267.
30. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000; 160:191–196.
31. Hassouna A, Allam H. Limited dose warfarin throughout pregnancy in patients with mechanical heart valve prosthesis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 18:797–806.
32. Sillesen M, Hjortdal V, Vejstrup N, Sørensen KJ, Ejoc-ts. Pregnancy with prosthetic heart valves—30 years’ nationwide experience in Denmark. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40:448–454.
33. Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation* 2015; 132:132–142.
34. Xu Z, Fan J, Luo X, et al. Anticoagulation regimens during pregnancy in patients with mechanical heart valves: a systematic review and metaanalysis. *Can J Cardiol* 2016; 32:1248.e1241–1248.e1249.
35. D’Souza R, Ostro J, Shah PS, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2017; 38:1509–1516.
36. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum



- women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg* 2018; 126:928–944.
37. Kozek S. Modern anaesthesiological techniques and anticoagulation. *Hamostaseologie* 2006; 26:S41–51.
  38. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43:263–309.
  39. Joubert F, Gillois P, Bouaziz H, et al. Bleeding complications following peripheral regional anaesthesia in patients treated with anticoagulants or antiplatelet agents: a systematic review. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019; 38:507–516.
  40. Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. *Anaesthesia* 2007; 62:1154–1160.
  41. Douketis JD. Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management. *Curr Pharm Des* 2010; 16:3436–3441.
  42. Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:623–627.
  43. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106:382–393.
  44. Faraoni D, Levy JH, Albaladejo P, et al. Updates in the perioperative and emergency management of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants. *Crit Care* 2015; 19:203.
  45. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost* 2018; 16:209–219.
  46. Godier A, Dincq A-S, Martin A-C, et al. Predictors of preprocedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2017; 38:2431–2439.



47. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med* 2019; 179:1469–1478.
48. Shaw JR, Li N, Vanassche T, et al. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. *Blood Adv* 2020; 4:3520–3527.
49. Bayer AG. Xarelto: EPAR - product information. Updated 17 January 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_en.pdf). [Accessed 06 February 2020]
50. Bristol-Myers Squibb PE. Apixaban: EPAR - product information. Updated 15 November 2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf). [Accessed 06 February 2020]
51. GmbH BII. Dabigatran: EPAR - product information. Updated 14 January 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf). [Accessed 06 February 2020]
52. Bristol-Myers Squibb Pfizer EEIG. Apixaban: EPAR - product information. Updated 15 November 2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf). [Accessed 06 February 2020]
53. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Edoxaban: EPAR - product information. Updated 10 July 2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_en.pdf). [Accessed 06 February 2020]
54. Boehringer Ingelheim International GmbH. Dabigatran: EPAR - product information. Updated 14 January 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-productinformation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-productinformation_en.pdf). [Accessed 06 February 2020]
55. Rosencher N, Noack H, Feuring M, et al. Type of anaesthesia and the safety and efficacy of thromboprophylaxis with enoxaparin or dabigatran etexilate in major orthopaedic surgery: pooled analysis of three randomized controlled trials. *Thromb J* 2012; 10:9.
56. Idestrup C, Sawhney M, Nix C, Kiss A. The incidence of hematoma formation in patients with continuous femoral catheters following total knee arthroplasty while receiving rivaroxaban as thromboprophylaxis: an observational study. *Reg Anesth Pain Med* 2014; 39:414–417.
57. Chelly JE, Metais B, Schilling D, et al. Combination of superficial and deep blocks with rivaroxaban. *Pain Med* 2015; 16:2024–2030.



58. Koniuch KL, Harris B, Buys MJ, Meier AW. Case report of a massive thigh hematoma after adductor canal block in a morbidly obese woman anticoagulated with apixaban. *Case Rep Anesthesiol* 2018; 2018:7653202.
59. Heit JA. Low-molecular-weight heparin: biochemistry, pharmacology, and concurrent drug precautions. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23:135–139.
60. Wei MY, Ward SM. The anti-factor Xa range for low molecular weight heparin thromboprophylaxis. *Hematol Rep* 2015; 7:5844.
61. Levine MN, Planes A, Hirsch J, et al. The relationship between antifactor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxaparin low molecular weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemost* 1989; 62:940–944.
62. Douketis JD, Kinnon K, Crowther MA. Anticoagulant effect at the time of epidural catheter removal in patients receiving twice-daily or once-daily low-molecular-weight heparin and continuous epidural analgesia after orthopedic surgery. *Thromb Haemost* 2002; 88:37–40.
63. Henshaw DS, Turner JD, Forest DJ, et al. Residual enoxaparin activity, anti-Xa levels, and concerns about the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Anticoagulation Guidelines. *Reg Anesth Pain Med* 2017; 42:432–436.
64. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden. *Anesthesiology* 2004; 101:950–959.
65. Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians EvidenceBased Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e576S–e600S.
66. Shaikh SA, Regal RE. Dosing of enoxaparin in renal impairment. *P T* 2017; 42:245–249.
67. Blomback M, Bremme K, Hellgren M, Lindberg H. A pharmacokinetic study of dalteparin (Fragmin) during late pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9:343–350.
68. Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, Venkataramanan R. Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1113–1117.
69. Eriksson BI, Soderberg K, Widlund L, et al. A comparative study of three low-molecular weight heparins (LMWH) and unfractionated heparin (UH) in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 1995; 73:398–401.



70. Khalifeh A, Grantham J, Byrne J, et al. Tinzaparin safety and efficacy in pregnancy. *Irish J Med Sci* 2014; 183:249–252.
71. Lebaudy C, Hulot JS, Amoura Z, et al. Changes in enoxaparin pharmacokinetics during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84:370–377.
72. Patel JP, Green B, Patel RK, et al. Population pharmacokinetics of enoxaparin during the antenatal period. *Circulation* 2013; 128:1462–1469.
73. Sephton V. A longitudinal study of maternal dose response to low molecular weight heparin in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1307–1311.
74. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004; 114:409–414.
75. Bateman BT, Mhyre JM, Ehrenfeld J, et al. The risk and outcomes of epidural hematomas after perioperative and obstetric epidural catheterization: a report from the Multi-center Perioperative Outcomes Group Research Consortium. *Anesth Analg* 2013; 116:1380–1385.
76. Leffert LR, Dubois HM, Butwick AJ, et al. Neuraxial anesthesia in obstetric patients receiving thromboprophylaxis with unfractionated or lowmolecular-weight heparin: a systematic review of spinal epidural hematoma. *Anesth Analg* 2017; 125:223–231.
77. Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ, et al. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1973; 288:545–551.
78. Cooke ED, Lloyd MJ, Bowcock SA, Pilcher MF. Monitoring during lowdose heparin prophylaxis. *N Engl J Med* 1976; 294:1066–1067.
79. Liu SS, Mulroy MF. Neuraxial anesthesia and analgesia in the presence of standard heparin. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23:183–189.
80. Davis JJ, Bankhead BR, Eckman EJ, et al. Three-times-daily subcutaneous unfractionated heparin and neuraxial anesthesia: a retrospective review of 928 cases. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37:623–626.
81. Pace M, Koury K, Gulur P. Epidurals in patients receiving thromboprophylaxis with unfractionated heparin three times a day: the value of activated partial thromboplastin time testing. *Anesth Analg* 2014; 119:1215–1218.
82. Su J, Soliz JM, Popat KU, Gebhardt R. Epidural analgesia and subcutaneous heparin 3 times daily in cancer patients with acute postoperative pain. *Anesth Analg* 2018; 127:e57–e59.



83. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e24S–e43S.
84. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, et al. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1995; 108:258S–275S.
85. Anderson DR, Ginsberg JS, Burrows R, Brill-Edwards P. Subcutaneous heparin therapy during pregnancy: a need for concern at the time of delivery. *Thromb Haemost* 1991; 65:248–250.
86. Stafford-Smith M. Impaired haemostasis and regional anaesthesia. *Can J Anaesth* 1996; 43:R129–141.
87. Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa levels versus activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin. *Pharmacotherapy* 2012; 32:546–558.
88. Brancazio LR, Roperti KA, Stierer R, Laifer SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during the early third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1240–1245.
89. Chunilal SD, Young E, Johnston MA, et al. The APTT response of pregnant plasma to unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 2002; 87:92–97.
90. Whitfield LR, Lele AS, Levy G. Effect of pregnancy on the relationship between concentration and anticoagulant action of heparin. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34:23–28.
91. Boyce H, Hume-Smith H, Ng J, et al. Use of thromboelastography to guide thromboprophylaxis after caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2011; 20:213–218.
92. Visoiu M, Pan S. Quadratus lumborum blocks: two cases of associated hematoma. *Paediatr Anaesth* 2019; 29:286–288.
93. Singelyn FJ, Verheyen CC, Piovella F, et al. The safety and efficacy of extended thromboprophylaxis with fondaparinux after major orthopedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter: the EXPERT Study. *Anesth Analg* 2007; 105:1540–1547; Table of contents.
94. Landow L. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345:291–292.
95. Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001; 344:619–625.



96. Kobayashi Y, Nakada J, Kuroda H, et al. Spinal epidural hematoma during anticoagulant therapy for pulmonary embolism: postoperative complications in a patient with lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 20 Suppl:493–496.
97. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:999–1015.
98. Pitkanen MT, Aromaa U, Cozanitis DA, Forster JG. Serious complications associated with spinal and epidural anaesthesia in Finland from 2000 to. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57:553–564.
99. Aspen Pharma Trading Limited. Fondaparinux: EPAR - product information. Updated 29 November 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arixtra-epar-product-information\\_en1.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arixtra-epar-product-information_en1.pdf). [Accessed 5 September 2021]
100. Chelly JE. Risk of bleeding associated with the combination of thromboprophylaxis and peripheral nerve blocks: Role of the technique. *Reg Anest Pain Med* 2015; 40:396–397.
101. Poivert C, Malinovsky JM. [Thigh haematoma after sciatic nerve block and fondaparinux]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012; 31:484–485.
102. Takahashi M, Hotta K, Tamai K, et al. [Abdominal oblique muscle hematoma after ultrasound-guided transverse abdominis plane block]. *Masui* 2016; 65:1276–1278.
103. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spine epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79:1165–1177.
104. Vela Vasquez R/, Pelaez Romero R. Aspirin and spinal haematoma after neuraxial anaesthesia: myth or reality? *Br J Anaesth* 2015; 115:688–698.
105. Horlocker TT, Bajwa ZH, Ashraf Z, et al. Risk assessment of hemorrhagic complications associated with nonsteroidal antiinflammatory medications in ambulatory pain clinic patients undergoing epidural steroid injection. *Anesth Analg* 2002; 95:1691–1697.
106. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, et al. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 80:303–309.
107. Investigators CO. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363:930–942.



108. Jolly SS, Pogue J, Haladyn K, et al. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study. *Eur Heart J* 2009; 30:900–907.
109. Ma X, Ma C, Yun Y, et al. Safety and efficacy outcomes of preoperative aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Therap* 2014; 19:97–113.
110. Sun JC, Whitlock R, Cheng J, et al. The effect of preoperative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies. *Eur Heart J* 2008; 29:1057–1071.
111. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014; 370:1494–1503.
112. Nguyen M, Williams SR, Gagne JF. Epidural hematoma following epidural catheter removal after a single dose of clopidogrel. *Can J Anaesth* 2020; 67:390–391.
113. Franchi F, Rollini F, Aggarwal N, et al. Pharmacodynamic comparison of prasugrel versus ticagrelor in patients with Type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the OPTIMUS (Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus)-4 Study. *Circulation* 2016; 134:780–792.96
114. Harrison P, Bethel MA, Kennedy I, et al. Comparison of nine platelet function tests used to determine responses to different aspirin dosages in people with type 2 diabetes. *Platelets* 2019; 30:521–529.
115. Soderberg M, Holm M, Gupta AJAAS. Assessment of platelet function € after discontinuation of ticagrelor. *Acta Anaesthesiol Scand* 2020; 64:526–531.
116. Bergmann L, Kienbaum P, Gorlinger K, Peters J. Uneventful removal of an € epidural catheter guided by impedance aggregometry in a patient with recent coronary stenting and treated with clopidogrel and acetylsalicylic acid. *Reg Anesth Pain Med* 2007; 32:354–357.
117. Glenn E, Mehl J, Rosinia FA, Liu H. Safe removal of an epidural catheter 72 h after clopidogrel and aspirin administrations guided by platelet function analysis and thromboelastography. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; 29:99–101.
118. Hah JM, Noon K, Gowda A, Brun C. Management of a patient with a thoracic epidural after accidental clopidogrel administration. *A Case Rep* 2015; 5:18–20.
119. Hamburger J, Hofer IS, Khelemsky Y. A patient who received clopidogrel with an indwelling epidural catheter. *J Clin Anesth* 2014; 26:577– 580.





120. Young AC, Shah S, Buvanendran A. Use of a quantitative platelet function test to guide epidural catheter removal in a patient who inadvertently received clopidogrel. *Pain Med* 2015; 16:1029–1030.
121. Tam NL, Pac-Soo C, Pretorius PM. Epidural haematoma after a combined spinal-epidural anaesthetic in a patient treated with clopidogrel and dalteparin. *Br J Anaesth* 2006; 96:262–265.
122. Litz RJ, Gottschlich B, Stehr SN. Spinal epidural hematoma after spinal anesthesia in a patient treated with clopidogrel and enoxaparin. *Anesthesiology* 2004; 101:1467–1470.
123. Osta WA, Akbary H, Fuleihan SF. Epidural analgesia in vascular surgery patients actively taking clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010; 104:429–432.
124. Niskakangas M, Dahlbacka S, Liisanantti J, et al. Spinal or general anaesthesia for lower-limb amputation in peripheral artery disease: a retrospective cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2018; 62:226–233.
125. AstraZeneca AB. Brilique: EPAR - product information. Updated 16 October 2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/brilique-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/brilique-epar-product-information_en.pdf). [Accessed 24 February 2020]
126. Sanofi-Aventis Groupe. Plavix: EPAR - product information. Updated 20 January 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/plavix-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/plavix-epar-product-information_en.pdf). [Accessed 24 February 2020]
127. Munirama S, McLeod G. A systematic review and meta-analysis of ultrasound versus electrical stimulation for peripheral nerve location and blockade. *Anaesthesia* 2015; 70:1084–1091.
128. Takaschima A, Marchioro P, Sakae TM, et al. Risk of hemorrhage during needle-based ophthalmic regional anesthesia in patients taking antithrombotics: a systematic review. *PLoS One* 2016; 11:e0147227.
129. Valina C, Bomicke T, Abdelrazek S, et al. Pharmacodynamic safety of clopidogrel monotherapy in patients under oral anticoagulation with a vitamin K antagonist undergoing coronary stent implantation. *Platelets* 2019; 30:714–719.
130. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf MJTJoCP. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol* 2006; 46:981–990.
131. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365:699–708.



132. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380:1509–1524.
133. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:9–19.
134. Muir JJ, Church EJ, Weinmeister KP. Epidural hematoma associated with dextran infusion. *South Med J* 2003; 96:811–814.
135. Pumberger M, Memtsoudis SG, Stundner O, et al. An analysis of the safety of epidural and spinal neuraxial anesthesia in more than 100,000 consecutive major lower extremity joint replacements. *Reg Anesth Pain Med* 2013; 38:515–519.
136. Arnal D, Anduezaa A, Garcí'a del Valle S. [Removal of an epidural catheter from a patient receiving anticoagulant and antiplatelet therapy]. *Rev Espanol Anesthesiol Reanim* 2009; 56:249–251.
137. Bohle H, Fr € ohlich J, Laufenberg-Feldmann R. [Risk consideration for € peridural catheter removal in acute coronary syndrome. Epidural hematoma versus stent thrombosis]. *Der Anaesthetist* 2014; 63:651– 655.
138. Burad J, Kausalya R, Ismaili M, et al. Safe removal of epidural catheter – a dilemma, in patients who are started on dual anti platelet therapy postoperatively for acute coronary syndrome – a case report. *Middle East J Anesthesiol* 2012; 21:905–908.
139. Hackney CW, Wilson SH, Abernathy JH, McEvoy MD. Epidural removal after perioperative myocardial infarction and coronary stent placement. *Reg Anesth Pain Med* 2014; 39:252.
140. Limper U, Lynch J. [Removal of epidural catheter under dual antiplatelet therapy following acute coronary syndrome: scenario without special consideration to the current guidelines on epidural regional anesthesia]. *Der Anaesthetist* 2012; 61:686–690.
141. Mogavero T, Pace R, Vetrugno L. Management of peridural catheter removal during dual antiplatelet therapy after postoperative myocardial infarction and drug-eluting stent implantation, applying the ‘bridging therapy’ concept. *Minerv Anesthesiol* 2018; 84:1227–1228.
142. Noll E, Fischer F, Collange O, et al. Neuraxial catheter and antithrombotic therapy for myocardial infarction: when can we remove it? *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016; 35:173–174.



143. Tank S, Gottschalk A, Radtke P, et al. [Removal of an epidural catheter under ongoing antithrombotic therapy]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006; 41:274–277.
144. Tuncali B, Boya H. Removal of an epidural catheter without discontinuation of dual antiplatelet therapy in a patient with postoperative urgent coronary stenting. *J Clin Anesth* 2016; 28:83–84.
145. Wolf SJ, Kaisers UX, Reske AW, Struck MF. Epidural catheter removal for initiation of emergency anticoagulant therapy in acute coronary syndrome: when is the time right? *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32:582–584.
146. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005; 111:2560–2564.
147. Hayden AM, Arora L, Hobbs RA, Sharafuddin MJ. The use of cangrelor infusions after endovascular aortic repair with prophylactic lumbar drain placement. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020; S1053-0770(20)31294-5.
148. Tsui BCH. A systematic approach to scoring bleeding risk in regional anesthesia procedures. *J Clin Anesth* 2018; 49:69–70.
149. Breivik H, Norum H, Fenger-Eriksen C, et al. Reducing risk of spinal haematoma from spinal and epidural pain procedures. *Scand J Pain* 2018; 18:129–150.
150. Waurick K, Riess H, Van Aken H, et al. S1-Leitlinie Rückenmarksnahe regionalanästhesien und thrombembolieprophylaxe/antithrombotische medikation. *Anaesth Intensivmed* 2014; 55:464–492.
151. Kaserer A, Kiavialaitis GE, Braun J, et al. Impact of rivaroxaban plasma concentration on perioperative red blood cell loss. *Transfusion* 2020; 60:197–205.
152. Godier A, Fontana P, Motte S, et al. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018; 37:379–389.
153. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:332–395.



154. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, noninferiority, randomised trial. *Lancet* 2015; 385:2077–2087.
155. Albaladejo P, Pernod G, Godier A, et al. Management of bleeding and emergency invasive procedures in patients on dabigatran: updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP)–September. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018; 37:391–399.
156. Pollack CV Jr, Reilly PA, Van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal: full cohort analysis. 2017; 377:431–441.
157. Albaladejo P, Samama CM, Sie P, et al. Management of severe bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants: an observational registry analysis. *Anesthesiology* 2017; 127:111–120.
158. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380:1326–1335.
159. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39:1330–1393.
160. Lindhoff-Last E, Herrmann E, Lindau S, et al. Severe hemorrhage associated with oral anticoagulants: a prospective observational study of the clinical course during treatment with Vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants. *Deutsches A" rzteblatt Int* 2020; 117:312.
161. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al. Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor Xa inhibitors: a prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2018; 118:842–851.
162. Butterworth J, Lin YA, Prielipp R, et al. The pharmacokinetics and cardiovascular effects of a single intravenous dose of protamine in normal volunteers. *Anesth Analg* 2002; 94:514–522; Table of contents.
163. Boer C, Meesters MI, Veerhoek D, Vonk ABA. Anticoagulant and sideeffects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. *Br J Anaesth* 2018; 120:914–927.
164. Narouze S, Benzon HT, Provenzano D, et al. *Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition): Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European So-*



- ciety of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43:225–262.
165. Hornor MA, Duane TM, Ehlers AP, et al. American College of Surgeons' Guidelines for the Perioperative Management of Antithrombotic Medication. *J Am Coll Surg* 2018; 227:521–536.e1.
166. Schroeder M, Hogwood J, Gray E, et al. Protamine neutralisation of low molecular weight heparins and their oligosaccharide components. *Anal Bioanal Chem* 2011; 399:763–771.
167. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35:1736–1745.
168. Arixtra Fondaparinux sodium solution for injection 7,5 mg/0,6 ml. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3336/smpc>. [Accessed 12 July 2020]
169. Holzmacher JL, Sarani B. Indications and methods of anticoagulation reversal. *Surg Clin North Am* 2017; 97:1291–1305.
170. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39:213–260.
171. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl G, Ru"cker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention—cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation— review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257:399–414.
172. Dilthey G, Dietrich W, Spannagl M, Richter JA. Influence of desmopressin acetate on homologous blood requirements in cardiac surgical patients pretreated with aspirin. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7:425–430.
173. Desborough MJ, Oakland KA, Landoni G, et al. Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2017; 15:263–272.
174. Godier A, Garrigue D, Lasne D, et al. Management of antiplatelet therapy for non elective invasive procedures of bleeding complications: proposals from the French working group on perioperative haemostasis (GIHP), in collaboration with the French Society



- of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019; 38:289–302.
175. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360:354–362.
176. Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y(12) receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66:487–496.
177. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045–1057.
178. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001–2015.
179. Bonhomme F, Bonvini R, Reny JL, et al. Impact of noninhibited platelet supplementation on platelet reactivity in patients treated with prasugrel or ticagrelor for an acute coronary syndrome: an ex vivo study. *Platelets* 2015; 26:324–330.
180. O'Connor SA, Amour J, Mercadier A, et al. Efficacy of ex vivo autologous and in vivo platelet transfusion in the reversal of P2Y12 inhibition by clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor: the APTITUDE study. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8:e002786.
181. Schoener L, Jellinghaus S, Richter B, et al. Reversal of the platelet inhibitory effect of the P2Y 12 inhibitors clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor in vitro: a new approach to an old issue. *Clin Res Cardiol* 2017; 106:868–874.
182. Zafar MU, Santos-Gallego C, Vorchheimer DA, et al. Platelet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation. *J Thromb Haemost* 2013; 11:100–106.
183. Bhatt DL, Pollack CV, Weitz JI, et al. Antibody-based ticagrelor reversal agent in healthy volunteers. *N Engl J Med* 2019; 380:1825–1833.
184. Neal JM, Brull R, Horn JL, et al. The Second American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Medicine Assessment of Ultrasound-Guided Regional Anesthesia: executive summary. *Reg Anesth Pain Med* 2016; 41:181–194.
185. Barker R, Kelkar A, Searle A, Niraj G. Upper limb regional anaesthesia and altered coagulation function. *Br J Anaesth* 2013; 110:486–487.
186. Ueshima H, Otake H. Ultrasound-guided pectoral nerves (PECS) block: complications observed in 498 consecutive cases. *J Clin Anesth* 2017; 42:46.



187. Petchara S, Paphon S, Vanlapa A, et al. Combined lumbar-sacral plexus block in high surgical risk geriatric patients undergoing early hip fracture surgery. *Malays Orthop J* 2015; 9:28–34.
188. Okitsu K, Iritakenishi T, Iwasaki M, et al. Risk of hematoma in patients with a bleeding risk undergoing cardiovascular surgery with a paravertebral catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 31:453–457.
188. Chelly JE, Clark LD, Gebhard RE, et al. Consensus of the Orthopedic Anesthesia, Pain, and Rehabilitation Society on the use of peripheral nerve blocks in patients receiving thromboprophylaxis. *J Clin Anesth* 2014; 26:69–74.
189. Ilfeld BM, Morey TE, Enneking FK. Infraclavicular perineural local anesthetic infusion: a comparison of three dosing regimens for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 2004; 100:395–402.
190. Njathi CW, Johnson RL, Laughlin RS, et al. Complications after continuous posterior lumbar plexus blockade for total hip arthroplasty: a retrospective cohort study. *Reg Anesth Pain Med* 2017; 42:446–450.
191. Chelly JE, Schilling D. Thromboprophylaxis and peripheral nerve blocks in patients undergoing joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2008; 23:350–354.
192. Iqbal Z, Gandhi SD, Markan S, et al. A widened mediastinum in a patient with a left parasternal stab wound. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21:307–309.
193. Mayor A, White SM. Direct oral anticoagulants and delays to hip fracture repair. *Anaesthesia* 2020; 75:1139–1141.
194. Taninishi H, Morita K. Ultrasound-guided peripheral nerve blocks for a patient receiving four kinds of anticoagulant and antiplatelet drugs: a case report. *J Anesth* 2011; 25:318–320.
195. Tantry TP, Kadam D, Shetty P, Bhandary S. Combined femoral and sciatic nerve blocks for lower limb anaesthesia in anticoagulated patients with severe cardiac valvular lesions. *Indian J Anaesth* 2010; 54:235–238.
196. Buckenmaier CC 3rd, Shields CH, Auton AA, et al. Continuous peripheral nerve block in combat casualties receiving low-molecular weight heparin. *Br J Anaesth* 2006; 97:874–877.
197. Yamamoto H, Shido A, Sakura S, Saito Y. Monitored anesthesia care based on ultrasound-guided subcostal transversus abdominis plane block for continuous ambulatory peritoneal dialysis catheter surgery: case series. *J Anesth* 2016; 30:156–160.



198. Galacho J, Veiga M, Ormonde L. Erector spinae plane block and altered hemostasis: is it a safe option? A case series. *Korean J Anesthesiol* 2020; 73:445–449.
199. Tsui BCH, Kirkham K, Kwofie MK, et al. Practice advisory on the bleeding risks for peripheral nerve and interfascial plane blockade: evidence review and expert consensus. *Can J Anaesth* 2019; 66:1356–1384.
200. Jovanovic L, Antonijevic N, Novakovic T, et al. Practical aspects of monitoring of antiplatelet therapy. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43:14–23.
201. Working Party:, Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland, Obstetric Anaesthetists' Association, Regional Anaesthesia UK. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation: the Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland The Obstetric Anaesthetists' Association Regional Anaesthesia UK. *Anaesthesia* 2013; 68:966–972.
202. Bonhomme F, Hafezi F, Boehlen F, Habre W. Management of antithrombotic therapies in patients scheduled for eye surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30:449–454.
203. Barequet IS, Zehavi-Dorin T, Bourla N, et al. Safety of cataract surgery in patients treated with the new oral anticoagulants (NOACs). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257:2671–2676.
204. Grzybowski A, Ascaso FJ, Kupidura-Majewski K, Packer M. Continuation of anticoagulant and antiplatelet therapy during phacoemulsification cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2015; 26:28–33.
205. Calenda E, Cardon-Guiton A, Genevois O, et al. Peribulbar block in 500 patients scheduled for eye procedures and treated with acetyl salicylic acid. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2011; 49:141–143.
206. Passemard M, Koehrer P, Juniot A, et al. Maintenance of anticoagulant and antiplatelet agents for patients undergoing peribulbar anesthesia and vitreoretinal surgery. *Retina* 2012; 32:1868–1873.
207. Huebert I, Heinicke N, Kook D, et al. Dual platelet inhibition in cases of severe retrobulbar hemorrhage following retrobulbar and peribulbar anesthesia. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41:2092–2101.
208. Makuloluwa AK, Tiew S, Briggs M. Peri-operative management of ophthalmic patients on antithrombotic agents: a literature review. *Eye* 2019; 33:1044–1059.
209. Louville Y, Cazalaa` JB. Spinal anesthesia and prevention of thrombosis by heparin. *Agressologie* 1990; 31:160–163.





210. Owens EL, Kasten GW, Hessel EA 2nd. Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture and heparinization: a case report, review of the literature, and discussion of anesthetic implications. *Anesth Analg* 1986; 65:1201–1207.
211. Schmidt A, Nolte H. [Subdural and epidural hematomas following epidural anesthesia. A literature review]. *Der Anaesthesist* 1992; 41:276–284.
212. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians EvidenceBased Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:381s–453s.
213. Scibelli G, Maio L, Savoia G. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: instructions for use. *Minerva Anesthesiol* 2016; 83:321–335.
214. Li SL, Wang DX, Ma D. Epidural hematoma after neuraxial blockade: a retrospective report from China. *Anesth Analg* 2010; 111:1322–1324.
215. Kasodekar SV, Goldszmidt E, Davies SR. Atypical presentation of an epidural hematoma in a patient receiving aspirin and low molecular weight heparin. Was epidural analgesia the right choice? *J Clin Anesth* 2009; 21:595–598.
216. Shroll J, Guirguis M, D’Mello A, et al. Epidural hematoma with atypical presentation. *A Case Rep* 2014; 2:75–77.
217. Tassone RF, Seefelder C, Sethna NF. Unilateral hemiparesis with thoracic epidural in an adolescent. *Case Rep Anesthesiol* 2012; 2012:732584.
218. Yao W, Wang X, Xu H, et al. Unilateral sensorimotor deficit caused by delayed lumbar epidural hematoma in a parturient after cesarean section under epidural anesthesia. *J Anesth* 2012; 26:949–950.
219. Volk T, Wolf A, Van Aken H, et al. Incidence of spinal haematoma after epidural puncture: analysis from the German network for safety in regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29:170–176.
220. Wang J, Lau ME, Gulur P. Delayed spinal epidural hematoma after epidural catheter removal with reinitiation of warfarin. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28:1566–1569.
221. Vandermeulen E, Decoster J, Dewandre PY, et al. Central neural blockade in patients with a drug-induced alteration of coagulation. Third edition of the belgian Association for Regional Anaesthesia (BARA) Guidelines. *Acta Anaesthesiol Belg* 2011; 62:175–191.
222. Green L, Machin SJ. Managing anticoagulated patients during neuraxial anaesthesia. *Br J Haematol* 2010; 149:195–208. 224 Vandermeulen E. Regional anaesthesia and anticoagulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24:121–131.