



Периоперационное ведение анти тромботической терапии

ПЕРЕВОД Е.И. ШАЛАМОВОЙ,
ОРДИНАТОРА КАФЕДРЫ АРТСМП ДВГМУ





Периоперационное ведение антитромботической терапии

Тимур Юрттас, Патрик М. Ваннер и Миодраг Филиппович

Цель обзора

Управление периоперационной коагуляцией становится все более частым в повседневной жизни анестезиолога, а множество новых веществ на рынке это очень усложняет. Периоперационное регулирование представляет собой уникальные проблемы, требующие индивидуальной оценки и подбора антитромботической терапии. В этом обзоре будут обобщены новейшие разработки в этой области.

Недавние результаты

Новые данные у пациентов с фибрилляцией предсердий привели к изменению парадигмы периоперационного лечения антитромботическими препаратами. Роль "мост-терапии" (или "терапии моста" - временная отмена пероральных антикоагулянтов при инвазивных процедурах с переходом на парентеральные гепарины с целью снижения риска кровотечений, без увеличения риска тромбоемболических осложнений) была уменьшена в основополагающих принципах, которые предусматривают "мосты" только у пациентов с высоким риском тромбоемболических осложнений. Кроме того, прямые пероральные антикоагулянты теперь являются краеугольным камнем в применении антитромботической терапии, они требуют специфического периоперационного ведения. Новые реверсивные средства идаруцизумаб и, потенциально в будущем andexanet alfa (является исследуемым препаратом в качестве потенциального противоядия для ингибиторов фактора Ха, группы антикоагулянтных препаратов, включающих ривароксабан, аписабан и эдоксабан. Он разрабатывается компанией Portola Pharmaceuticals) и ciraparantag (является исследуемым препаратом в качестве противоядия для ряда антикоагулянтных лекарств, включая ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, аписабан и эдоксабан), дабигатран, низкомолекулярные гепарины и нефракционированный гепарин), будут играть все более важную роль в лечении массивных кровотечений у этой группы пациентов.

Резюме

Имея новые возможности и доступные варианты лечения, управление периоперационной коагуляцией переживает эпоху Возрождения, открывая много интересных новых дверей, но также ставит перед клиницистом новые задачи.

Ключевые слова

управление мостами, прямые пероральные антикоагулянты и агенты разворота, новые антиагреганты

Внедрение новых антитромботических препаратов привело к изменению парадигмы антитромботической терапии (АТ). С ростом полиморбидности пациентов и широким распространением новых антитромботических препаратов каждый, кто оказывает периоперационную помощь пациентам, должен быть знаком с фармакологией, управлением и возможностями этих препаратов. В этом обзоре мы суммируем новые разработки в области антитромботических средств.

ИНЬ И ЯНЬ РЕГУЛИРОВАНИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ КОАГУЛЯЦИИ

Использование АТ требует анализа риска и пользы, взвешивающего риск тромботических событий и риск геморрагических осложнений, а периоперационное регулирование представляет собой уникальную проблему в этом отношении. Операция вызывает системный воспалительный ответ с активацией системы коагуляции, нарушая предоперационный гомеостаз и увеличивая риск тромботических осложнений у пациентов. С другой стороны, АТ увеличивает риск кровотечения. Целью управления периоперационной коагуляцией является найти оптимальный баланс между риском

тромбоза и кровотечения при сведении возможности внезапного изменения системы коагуляции к минимуму. Опасность сверхревностного контроля над свертыванием - это постоянное раскачивание маятника между кровотечениями и тромботическими осложнениями, причем каждое колебание требует еще более резких мер и дальнейшего продвижения маятника в другом направлении.

АГЕНТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АКТИВАЦИЮ И АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ

Помимо широко используемого аспирина, необратимого ингибитора ЦОГ 1 / 2-ингибитора, P2Y12-рецепторные антагонисты (P2Y12-РА) действуют путем ингибирования P2Y12-рецептора. Пролекарства клопидогрел и прасугрел

Отдел анестезиологии, интенсивной терапии, реанимации и альгезиологии, Кантонспиталь Санкт-Галлен, Швейцария
Переписка с Миодрагом Филипповичем, отдел анестезиологии, интенсивной терапии, спасения и боли, Кантонспиталь Санкт-Галлен, СН-9007 Санкт-Галлен, Швейцария. E-mail: miodrag.filipovic@kssg.ch
Тимур Юрттас и Патрик М. Ваннер внесли одинаковый вклад. Curr Opin Anesthesiol 2017, 30: 466-473 DOI: 10.1097 / ACO.0000000000000481

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Каждому пациенту требуется индивидуальная оценка его периоперационного тромботического риска и риска кровотечения.
- "Мост-терапия" требует четкого указания и не поддерживается у пациентов с низким или средним тромбоемболическим риском или у пациентов с прямым пероральным антикоагулянтом.
- Дабигатран можно заменить с помощью идаруцизумаба, и на горизонте появляются новые антикоагулянты.

являются тиенопиридинами, требующие для активации цитохром-Р450 (СУР) 3А4 / 5. Оба они используются для двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) вместе с аспирином для лечения острого коронарного синдрома (ОКС) и / или пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Прасургель приводит к значительному уменьшению ишемических событий и тромбоза стентов, чем клопидогрель, однако с большим риском кровотечения [1,2]. Тридцать процентов пациентов на клопидогреле демонстрируют недостаточное ингибирование тромбоцитов из-за генетических полиморфизмов СУР2С19 [3,4]. После прекращения приема препарата, функции тромбоцитов восстанавливаются через 5-10 дней в результате нового образования тромбоцитов. Напротив, тикагрелор представляет собой циклопентилтриазолопиримидин, не требующий активации. Агрегация тромбоцитов блокируется обратимым и неконкурентным антагонизмом рецепторов P2Y12. По сравнению с клопидогрелем, тикагрелор не только показал, что он выгоден у пациентов с ОКС, проходящих через ЧКВ, но также и у тех, кто лечится неинвазивно [5]. Регенерация девяноста процентов тромбоцитов может ожидать в течение 5 дней [6]. Недавно был одобрен кангрелор, внутривенный нонтиенопиридин, который блокирует P2Y12-рецепторы обратимо. Его антитромбоцитарные свойства развиваются в течение нескольких минут и продолжаются до одного часа после прекращения инфузии, после чего риск массивных кровотечений возвращается к исходному.

Эти благоприятные фармакологические свойства делают кангрелор перспективным агентом для периоперационного лечения пациентов, которым требуется антитромбоцитарная терапия. Ингибиторы GP IIb/IIIa блокируют адгезию фибриногена к активированным тромбоцитам, предотвращают образование межтромбоцитарных мостиков и используются в качестве дополнительной терапии во время острого ЧКВ. Абциксимаб - фрагмент моноклонального антитела с быстрым началом действия, коротким периодом полувыведения из плазмы, но длительной биологической активностью (>24ч). В контрасте тирофибан и эптифибатид представляют собой более мелкие молекулы с обратимым связыванием рецепторов GP IIb/IIIa. Их влияние на агрегацию тромбоцитов исчезает через несколько часов после прекращения инфузии [10-12] (табл 1). Антагонисты, протеазо- активированных - рецепторов - 1 , новый класс антитромбоцитарных препаратов, еще не лицензированных, блокируют тромбин- индуцированную активацию тромбоцитов без вмешательства в плазматическую коагуляцию [15] Z. Вораксапар и атоксапар вызывают длительное подавление функции тромбоцитов, продолжающееся до четырех недель после прекращения приема [16]. В настоящее время 4 фаза исследования вораксапара у пациентов после инфаркта миокарда.

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

Антитромбоцитарные препараты являются основными в первичной и вторичной профилактике тромботических событий, таких как инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), ОКС или, особенно, но не исключительно после ЧКВ. ДАТТ приводит к явному снижению тромбоза стентов после ЧКВ [17-19], при этом прекращение связано с повышенным риском стент-тромбоза, ИМ и смерти [20, 21-23]. Современные рекомендации Американской кардиологической ассоциации и Американского колледжа кардиологии рекомендуют ДАТТ в течение 12 месяцев у пациентов с ОКС [24] (таблица 2). Периоперационное применение антиагрегантов является сложной задачей. В плановой хирургии у пациентов с промежуточным и высоким риском кровотечения, требующих прекращения АТ, должен быть оценен риск сердечных событий [25].

Табл 1. Характеристики антиагрегантов

операцией	Механизм действия / молекула-мишень	Способ применения	Прекращение приема перед
Аспирин	Необратимое ингибирование ЦОГ -1 и ЦОГ -2	Per.os./в.в. болюсно	0-5 дней
Клопидогрел	Необратимое ингибирование P2Y ₁₂ ADP рецепторов	Перорально	7 дней
Прасургел	Необратимое ингибирование P2Y ₁₂ ADP рецепторов	Перорально	10 дней
Тикагрелор	Обратимое ингибирование P2Y ₁₂ ADP рецепторов	Перорально	5-7 дней
Кангрелор	Обратимое ингибирование P2Y ₁₂ ADP рецепторов		
Абциксимаб	Обратимое ингибирование GP IIb/IIIa рецепторов		
Эптифибатид	Обратимое ингибирование GP IIb/IIIa рецепторов	В.в. медленно	1-6 ч
Тирофибан	Обратимое ингибирование GP IIb/IIIa рецепторов	В.в. болюсно/медленно	48 ч
		В.в. болюсно/медленно	8 ч
		В.в. болюсно/медленно	8 ч

Адаптировано с разрешения от [3,13,14].

Табл 2. Рекомендации по лечению антиагрегантами

Состояние	Рекомендации
Первичная профилактика	Аспирин вообще не рекомендуется
ОКС без ЧКВ	Аспирин пожизненно + тикагрелор (или клопидогрел) > 12 мес
ОКС с ЧКВ (СслП или ГМС)	Аспирин пожизненно + прасугрел или тикагрелор (или клопидогрел) >12 мес
ИБС после СслП	Аспирин пожизненно + клопидогрел > 6 мес
ИБС после ГМС	Аспирин пожизненно + клопидогрел >1 мес.
Недавний инсульт	Аспирин и/или клопидогрел
Давний инсульт	Аспирин (клопидогрел)
ЗПС	Аспирин (клопидогрел)

ОКС, острый коронарный синдром; ГМС, голый металлический стент; СслП, стент с лекарственным покрытием; ЧКВ, чрескожное коронарное вмешательство; ЗПС, заболевания периферических сосудов; ИБС, стабильная ишемическая болезнь сердца. Модифицировано из Levine et al. [24] и Koenig-Oberhuber et al. [25 &].

При высоком сердечно-сосудистом риске ДАТТ следует продолжить, и по возможности перенести оперативное вмешательство [13,26,27]. Если риск сердечно-сосудистых заболеваний низкий, АТ следует прекратить своевременно [28-30]. Из-за их длительного биологического периода полувыведения антиагреганты должны быть прекращены за 7-10 дней до вмешательства [14,31,32]. Если риск кровотечения низкий, лечение антиагрегантами может быть продолжено [33,34]. Однако риск тромбозов в большей степени зависит от основного состояния перед ЧКВ (ОКС или стабильное течение ишемической болезни сердца), а также от временного интервала между ЧКВ и операцией, чем от наличия ДАТТ как таковой [35]. Соответственно, ДАТТ не защищает от сердечно-сосудистых событий в случае высокого риска [36].

Антиагреганты следует возобновлять как можно скорее, учитывая их фармакологию и риск послеоперационного кровотечения [30,37]. У пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий и состояний, не допускающих отсрочки операции, следует сочетать оральный ингибитор рецептора P2Y12 с внутривенными препаратами короткого действия, такими как эптифабат и тирофибан [38]. При "мост-терапии" тенопиридинами до кардиохирургии, кангрелор приводил к превосходному ингибированию тромбоцитов по сравнению с плацебо [7]. При "мост-терапии" ДАТТ, аспирин следует продолжать, а второй антиагрегант длительного действия приостановить на 5-7 дней до операции. Препараты короткого действия следует вводить в течение 72 часов после прекращения действия препаратов длительного действия и поддерживать до 4-6 ч до операции (1 ч для кангрелора). В целом, ДАТТ следует возобновить как можно скорее, учитывая риск послеоперационного кровотечения и наличие нейроаксиальных катетеров или катетеров в области нервных сплетений. Из-за отсутствия доказательств какой-либо эффективности, гепариноиды

не имеют места в мост-терапии ДАТТ. Роль мониторинга функции тромбоцитов в определении сроков прекращения антиагрегантной терапии остается неясной [39].

Не только у пациентов, получавших ДАТТ, но и у пациентов с монотерапией аспирином, необходимо учитывать риск ишемии и кровотечения. Если риск кровотечения высок и / или риск ишемии низкий или средний, аспирин следует прекратить, поскольку недавно опубликованное исследование POISE-2 показало отсутствие пользы, но повышающие риск кровотечения у этой группы пациентов [28].

Наконец, у пациентов, перенесших послеоперационную ОКС, требующую ДАТТ, любые нейраксиальные катетеры должны быть удалены до начала терапии. В качестве альтернативы можно рассмотреть использование кангрелора или ингибитора GPIIb / IIIa с коротким действием. Аспирин можно назначать в большинстве случаев без промедления.

НОВЫЕ ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Прямой оральный антикоагулянт (ПОАК) дабигатран-этексилат является пероральным, обратимым прямым ингибитором тромбина. Его антикоагулянтный эффект достигает пика через 2-3 часа и длится 12-24 часа. Элиминация сильно зависит от функции почек. Нормальный МНО/ПВ не исключает наличия препарата. Нормальное тромбиновое время указывает на отсутствие клинически значимой активности дабигатрана [40-43].

Другие ПОАК, включают прямые ингибиторы фактор-Ха ривароксабан, аписабан и эдоксабан. Мониторинг уровня анти-Ха контролирует антикоагулянтный эффект. Ривароксабан, эдоксабан и аписабан только частично удаляются почками.

ПОАК зарегистрированы для профилактики ишемических событий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, а также для лечения тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии. Некоторые вещества также одобрены для профилактики тромбоемболии после крупных ортопедических операций (не все вещества во всех странах). Основным преимуществом ПОАК в сравнении с антагонистами витамина К (АВК) у пациентов с фибрилляцией предсердий является снижение частоты внутрисердечных кровотечений [44]. Поэтому сейчас ПОАК являются рекомендуемым лечением первой линии у этой группы пациентов [45,46] (таблица 3).

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ, ПРИНИМАЮЩИХ ПРЯМЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ ИЛИ АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К

Как и у пациентов с терапией антиагрегантами, ведение пациентов на ПОАК или АВК требует учета индивидуального риска тромбоемболических осложнений,

Табл 3. Характеристики антикоагулянтов

	Механизм действия / молекула мишень	Способ применения	Почечный клиренс	Примерный период полувыведения	Продолжительность действия после последнего приема
Варфарин	Антагонист витамина К	перорально	Нет	35–45 ч	2–4 дней
Фенопрокумон	Антагонист витамина К	перорально	нет	100–270 ч	5–7 дней
Дабигатран	Прямой ингибитор IIa	перорально	80%	12–17 ч	48 ч
Апиксабан	Прямой ингибитор Xa	перорально	25%	8–15 ч	24 ч
Эдоксабан	Прямой ингибитор Xa	перорально	50%	10–14 ч	24 ч
Ривароксабан	Прямой ингибитор Xa	перорально	33% без изменений	7–12 ч	24 ч
НФГ	Непрямой ингибитор Xa ¼ IIa	п/к./в.в.	нет	1–3 ч	Зависит от дозы
НМГ	Непрямой ингибитор Xa > IIa	п/к	В зависимости от ЛС	4–8 ч	Зависит от дозы
Фондапаринукс	Непрямой ингибитор Xa	п/к	100%	18 ч	48–96 ч
Аргатробан	Прямой ингибитор IIa	В.в.	нет	50 мин	2–4 ч
Бивалирудин	Прямой ингибитор IIa	В.в.	20%	25 мин	1 ч

НМГ, низкомолекулярный гепарин; НФГ, нефракционированный гепарин. Адаптировано с разрешения [40,44,47]

взвешенных против риска кровотечения планируемой процедуры. У пациентов с фибрилляцией предсердий оценка CHA2DS2-VASc может помочь в оценке тромбоземболического риска [48,49]. Важно отметить, что этот показатель не был подтвержден для прогнозирования тромботических осложнений в периоперационном режиме [48,50,51]. У пациентов с венозными тромбоземболическими событиями в анамнезе время, прошедшее с момента события, является наиболее важным прогностическим фактором, с очень высоким риском повторения в первые 3 месяца [52]. Тромбоземболический риск пациентов с механическими сердечными клапанами зависит от состояния клапана, состояния митрального клапана связано с особенно высоким риском тромбоземболии. Риск пациентов с механическим аортальным клапаном высок только при наличии дополнительных факторов риска, например, фибрилляции предсердий, уменьшенной фракции выброса или тромботических осложнений в анамнезе. Кроме того, любой механический сердечный клапан шариковый или с наклонным диском несет высокий риск тромбоземболии (таблица 4).

Табл 4. Условия, связанные с высоким уровнем тромбоземболического риска

высокий тромбоземболический риск

ФП и недавний инсульт или CHA2DS2-VASc Score > 6

Тромбоз глубоких вен в анамнезе (<3 мес)

Искусственный протез митрального клапана

Протез аортального клапана и дополнительные факторы риска (ФП, тромбоземболические осложнения в анамнезе, сниженная фракция выброса)

Кардиологические клапаны с шариковыми или наклонными дисками

ФП, фибрилляция предсердий; CHA2-DS2-VASc, застойная сердечная недостаточность, гипертония, возраст > 75 лет (удвоенная), сахарный диабет, предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака или тромбоземболия (удвоенная), сосудистые заболевания, возраст 65-74 года, категория пола.

Адаптировано с разрешения от [48,52 &&].

Как уже обсуждалось, периоперационное ведение пациентов, получающих АВК или ПОАК зависит от периоперационного риска кровотечения и тромбоземболического риска. Если риск кровотечения низкий (т. е. для большинства стоматологических процедур или для имплантации кардиостимуляторов или внутренних дефибрилляторов), прекращение АТ не является необходимым. У пациентов с более высоким риском кровотечения, но с низким до среднего тромбоземболическим риском, временное прекращение антикоагулянтов без "мост-терапии" является правильным подходом [53, 54]. В этой группе пациентов "мост-терапия" не предотвращает тромбоземболические события, но увеличивает риск кровотечений.[53] "Мост-терапия" показана пациентам с высоким уровнем тромботического риска, которые принимают АВК (см. Следующий текст)

УПРАВЛЕНИЕ ПРЯМЫМИ ОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Прекращение приема ПОАК должно проводиться на основе их периода полувыведения и соответствующих побочных эффектов, таких как почечная недостаточность [47,55]. Приемлемый компромисс между риском кровотечения и тромботических событий может быть достигнут по прошествии примерно двух-трех периодов полувыведения [56]. Если риск кровотечения увеличивается или замедляется выведение лекарственного средства, препарат отменяется. Хирургия низкого риска обычно не требует прекращения ПОАК. При повышенном риске кровотечения, ПОАК должны быть прекращены своевременно на основе их фармакологии. В случае экстренной операции необходимо получить точный анамнез приема и дозировки и оценить функцию почек для оценки фармакологической активности ПОАК [57]. Как правило, рекомендуется отсрочить операцию на 24 часа (таблица 5).

Табл 5. Сроки предоперационного прерывания прямых пероральных антикоагулянтов

	СКФ (мл/мин)	Риск кровотечения от низкого до умеренного (ч)	Высокий риск кровотечен ия (ч)
Дабигатран	50	24	48
	30–50	48	72
	<30	72	120
Ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан эдоксабан)	30	24	48
	<30	72	72

СКФ, оценка скорости клубочковой фильтрации.
Адаптировано с разрешения [47,55].

Лабораторные данные активности ПОАК принимаются во внимание, но редко помогают. Лабораторные измерения для оценки активности ПОАК зависят от конкретного агента. В общем, корреляция часто используемых коагулограмм с активностью ПОАК является низкой. Кроме того, интерпретация уровней ПОАК в плазме затруднена из-за широкого диапазона и отсутствия «безопасных» нижних пределов [58]. У пациентов, получавших ингибиторы фактора Ха, измерение анти-Ха с использованием специфичных для лекарств калибраторов имеет высокую чувствительность [59].

УПРАВЛЕНИЕ АНТАГОНИСТАМИ ВАТИМИНА К

В отличие от ПОАК, у пациентов умеренным и высоким риском кровотечения и приема АВК рекомендуется использовать "мост-терапию". Условия, связанные с высоким тромбоземболическим риском, приведены в таблице 4.

Эти пациенты должны принимать антикоагулянты короткого действия, например, низкомолекулярные гепарины (НМГ), обеспечивая при этом достаточные интервалы для хирургического вмешательства, особенно при почечной недостаточности. Фенопрокумон следует прекратить за 5-8 дней и варфарин за 3 дня до операции [44]. Низкие дозы заменителей витамина К показаны, если прекращения приема до операции недостаточно или МНО повышено. "Мост-терапия" с НМГ должна быть начата, как только МНО упадет до 2 и прекратить за 24 (-36) часов до операции. Если риск хирургического или анестезиологического кровотечения повышен, необходимо определить уровень анти-Ха. Если расчетная скорость клубочковой фильтрации составляет менее 30 мл / ч, "мост-терапия" должна быть проведена с помощью нефракционированного гепарина и прекращена за 4 ч до операции. Нормальное АЧТВ или протромбиновое время, подтверждает нормализацию системы коагуляции [60-63]. В послеоперационном периоде лечение НМГ или нефракционированным гепарином возобновляется в первые 6 часов после операции,

сначала с низких доз, которые затем повышаются ступенчато, основываясь на фактическом кровотечении и риске кровотечения. Если риск кровотечения повышен, АТ можно приостановить на 1-2 дня [49], чтобы избежать послеоперационных геморрагических осложнений [64]. Когда послеоперационное кровотечение маловероятно, АВК или ПОАК могут быть начаты заново.

КОНТРОЛЬ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Небольшое кровотечение можно контролировать с помощью компрессии, склеротерапии или снижения систолического артериального давления; однако возобновление АТ следует отложить до прекращения кровотечения. Следует избегать и корректировать ацидоз, гипотермию и гипокальциемию.

АНТИАГРЕГАНТЫ

Массивное кровотечение у пациентов, принимающих антиагреганты, можно контролировать введение траннексамовой кислоты и фибриногена. Применение фактора коагуляции XIII и фактора фон Виллебранда также может быть рассмотрено, однако данные отсутствуют. В некоторых центрах используется десмопрессин. Если не удастся достигнуть гемостаза, необходимо проводить трансфузию тромбоцитов.

ОТМЕНА ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

До недавнего времени не было специфических антидотов для ПОАК. Недавно выпущенное, ультрасовременное научное заявление и обзор Американской ассоциации сердца обобщает фармакологию, лабораторные исследования, показания и периоперационное управление ПОАК, где уделяется особое внимание ведению специфических осложнений кровотечения, включая внутричерепное кровоизлияние (травматическое и нетравматическое), травматические кровоизлияния и желудочно-кишечные кровотечения [65]. Через 2-3 часа после приема ПОАК рекомендуется принять активированный уголь, который может быть рассмотрен и для гемофильтрации дабигатрана. В случае массивного кровотечения рекомендуется вводить концентраты протромбинового комплекса. Недавно как антидот дабигатрана был одобрен идаруцизумаб.

Идаруцизумаб представляет собой моноклональный фрагмент антитела антидабиганта с более высоким сродством к дабигатрану, чем тромбин, тем самым нейтрализуя его антикоагулянтный эффект. Пиковые концентрации в плазме достигаются в течение пяти минут после введения, продолжающиеся 24 часа [66-68]. Время свертывания экарина и тромбиновое время с разведённым тромбопластином нормализовалось у 88-98% пациентов в течение нескольких минут без какой-либо обнаруживаемой тенденции к тромботическим побочным эффектам [69].

В настоящее время изучаются специфические антидоты ингибиторов Ха,

но они еще не лицензированы. Andexanet alfa представляет собой рекомбинантный и неактивный рецептор фактора-Xa, который связывает свободные ингибиторы фактора-Xa, предотвращая их ингибирование фактором-Xa. Следовательно, andexanet alfa способен обратить вспять антикоагулянтное действие аликсабана, ривароксабана, эдоксабана и НМГ. Нормализация активности анти-Xa подтверждает антагонистический эффект ингибиторов фактора-Xa [70]. Исследования фазы II показали нейтрализацию ингибирования фактора-Xa через 2-5 минут у участников, получавших ривароксабан и аликсабан, без увеличения тромботических событий [71]. Тем не менее, у 18% пациентов, включенных в исследование III фазы, наблюдались тромботические события после лечения Andexanet alfa, хотя без послеоперационной тромботической профилактики [72]. Цирапарантаг, ранее арипазин (PER997), должен быть универсальным антидотом, но все еще находится в стадии разработки. Это небольшая водорастворимая синтетическая молекула, которая препятствует связыванию гепаринов с их молекулами-мишенями-II и Xa, и также ингибирует ПОАК [73-74]. Исследования II фазы показали восстановление коагуляции у пациентов, получавших эноксабан, без тромботических осложнений [75].

ВЫВОД

Ведение периоперационного риска массивных кровотечений и прогноз тромботических событий у полиморбидных пациентов является большой проблемой, что делает междисциплинарный целостный подход к управлению периоперационной коагуляцией более важным, чем когда-либо прежде. При неоспоримом удобстве ПОАК возникает проблема, а именно необходимость новых способов мониторинга их терапевтического эффекта и новых подходов к прогнозу массивных кровотечению у пациентов, принимающих эти вещества.

Благодарность

Никому

Финансовая поддержка и спонсорство

Эта работа была поддержана Отделом анестезиологии, Кантонспиталь Санкт-Галлен, Швейцария.

Конфликт интересов

Конфликта интересов нет.

ССЫЛКИ И РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Документы, представляющие особый интерес, публикуемые в течение годового периода обзора, были выделены следующим образом:

& Особый интерес

&& Выдающийся интерес

1. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001–2015.

2. Antman E, Wiviott S, Murphy S, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2028 – 2033.
3. Kalantzi K, Tsoumani M, Tselepis A, et al. Pharmacodynamic properties of antiplatelet agents: current knowledge and future perspectives. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5:319–336.
4. Mallouk N, Labruyere C, Fontana P, et al. Prevalence of poor biological response to clopidogrel: a systematic review. *Thromb Haemost* 2012; 107:494–506.
5. Lindholm D, Varenhorst C, James S, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2014; 35:2083 – 2093.
6. Gurbel P, Antonino M, Bliden K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/ OFFSET study. *Circulation* 2009; 120:2577–2585.
7. Angiolillo D, Firstenberg M, Topol E, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307:265 –274.
8. Bhatt D, Lincoff A, Gibson C, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009; 361:2330–2341.
9. Harrington R, Stone G, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; 361:2318–2329.
10. Franchi F, Rollini F, Angiolillo D, et al. Antithrombotic therapy for patients with STEMI undergoing primary PCI. *Nat Rev Cardiol* 2017; February 23. doi: 10.1038/nrcardio.2017.18. [Epub ahead of print]
11. Ten Berg J, Van't Hof A, Dill T, et al. Effect of early, prehospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2446–2455.
12. Van't Hof A, Ten Berg J, Heestermans T, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372:537–546.
13. Korte W, Cattaneo M, Chassot P, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thrombosis Haemostasis* 2011; 105:743–749.
14. Harder S, Klinkhardt U, Alvarez J, et al. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:963–981.
15. Pan H, Boucher M, Kaunelis D. PAR-1 antagonists: an emerging antiplatelet drug class. In: CADTH Issues in Emerging Health Technologies. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016. ; 148.
16. Krantz M, Kaul S. Secondary prevention of cardiovascular disease with vorapaxar: a new era of 3-drug antiplatelet therapy? *JAMA Intern Med* 2015; 175:9 –10.
17. Yusuf S, Zhao F, Mehta S, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494 –502.
18. Bertrand M, Rupprecht H, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102:624 –629.
19. Bonaca M, Bhatt D, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372:1791 – 1800.
20. Bittl J, Baber U, Bradley S, et al. Duration of dual antiplatelet therapy: a systematic review for the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:1116 – 1139.

With the newer-generation DES shorter durations of DAPT of 6-12 months appear adequate. Patients possibly profiting from longer DAPT include those with prior MIs and with a high-risk cardiovascular profile.

21. Cruden N, Harding S, Flapan A, et al. Previous coronary stent implantation and cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3:236–242.
22. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 2010; 104:305 –312.
23. Abualsaud A, Eisenberg M. Perioperative management of patients with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:131–142.

24. Levine G, Bates E, Bittl J, et al. 2016 ACC/AHA Guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:1082–1115.
- With the controversy surrounding the optimal duration of DAPT, this update provides valuable guidance in daily clinical practice.
25. Koenig-Oberhuber V, Filipovic M. New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants. *Br J Anaesth* 2016; 117 (Suppl 2):ii74–ii84.
- An in-depth, up-to-date review of the new antithrombotic drugs in the perioperative setting.
26. Yeh R, Secemsky E, Kereiakes D, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2016; 315:1735–1749.
27. Silber S, Kirtane A, Belardi J, et al. Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2014; 35:1949–1956.
28. Alghamdi A, Moussa F, Fremes S, et al. Does the use of preoperative aspirin increase the risk of bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery? *J Card Surg* 2007; 22:247–256; Review.
29. Devereaux P, Mrkobrada M, Sessler D, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014; 370:1494–1503.
30. Sun J, 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. (8):1057–71.
31. Thiele T, Sumnig A, Hron G, et al. Platelet transfusion for reversal of dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent surgery: a pilot study. *J Thromb Haemost* 2012; 10:968–971.
32. Dweck M, Cruden N. Noncardiac surgery in patients with coronary artery stents. *Arch Intern Med* 2012; 172:1054–1055.
33. Baron T, Kamath P, McBane R, et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med* 2013; 369:1079–1080.
34. Mangano D. Multicenter study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 347:1309–1317.
35. Holcomb C, Hollis R, Hawn M, et al. Association of coronary stent indication with postoperative outcomes following noncardiac surgery. *JAMA Surg* 2016; 151:462–469.
- The long-held emphasis placed on the type of coronary stent placed when timing noncardiac surgery may be misplaced. The indication for stent placement is more relevant than the type of stent implanted with regard to perioperative major adverse cardiovascular events (MACE). Patients with coronary stents placed due to MI are at the highest risk for perioperative MACE and may profit the most from longer intervals between stent placement and operation.
36. van Kuijk J, Flu W, Poldermans D, et al. Timing of noncardiac surgery after coronary artery stenting with bare metal or drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2009; 104:1229–1234.
37. Huibers A, Halliday A, Bulbulia R, et al. Antiplatelet therapy in carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the asymptomatic carotid surgery trial-2. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 51:336–342.
38. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010; 104:285–291.
39. Price M. Monitoring platelet function to reduce the risk of ischemic and bleeding complications. *Am J Cardiol* 2009; 103 (3 Suppl):35A–39A.
40. Adcock D, Gosselin R. Direct oral anticoagulants (DOACs) in the laboratory: 2015 review. *Thromb Res* 2015; 136:7–12.
41. Spyropoulos A. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012; 120:2954–2962.
42. Schulman S, Carrier M, Lee A, et al. Perioperative management of dabigatran: a prospective cohort study. *Circulation* 2015; 132:167–173.
43. Healey J, Eikelboom J, Douketis J. Perioperative bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012; 113:625–632.
44. Ruff C, Giugliano R, Antman E. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 134:248–261.
45. Camm A, Lip G, Kirchhof P. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33:2719–2747.
46. Garcia D, Alexander J, Wallentin L, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood* 2014; 124:3692–3698.
47. Filipovic M, Korte W, Rickli H. Thromboseprophylaxe und periinterventionelle antithrombotische Therapie. 6. Auflage. <https://www.kssg.ch/kardiologie/fuer-fachpersonen/thromboseprophylaxe-und-periinterventionelle-antithrombotische-2016>.
48. January C, Wanns L, Alpert J, et al. AHA/ACC/HRS guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 64:2305–2307.
49. Douketis J, Spyropoulos A, Spencer F, 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; 141:1129.
50. Rechenmacher S, Fang J. Bridging anticoagulation: primum non nocere. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:1392–1403.
51. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, et al. Perioperative heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012; 126:1630–1639.
52. Doherty J, Gluckman T, Spinler S, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Perioperative Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:871–898.
- There are now evidence-based, easy-to-use algorithms to aid in the perioperative management of AT in patients with nonvalvular atrial fibrillation on VKA or DOACs.
53. Douketis J, Spyropoulos A, Kaatz S. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373:823–833.
54. Wight J, Columb M. Perioperative bridging anticoagulation for atrial fibrillation—the first randomised controlled trial. *Perioperat Med* 2016; 5:14.
- Perioperative bridging is a therapy associated with major complications, necessitating a hard indication like any other. This trial helps delineate the patient population most likely to profit from perioperative bridging.
55. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52:69–82.
56. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of nonvitamin K antagonist anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 17:1467–1507.
57. Burnett A, Mahan C, Vazquez S, et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41:206–232.
- With the plethora of new oral anticoagulants and new indications for their use, there are evidence-based resources to aid in their management.
58. Samuelson B, Cuker A, Garcia D, et al. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral Anticoagulants: a systematic review. *Chest* 2017; 151:127–138.
- An up-to-date, evidence-based appraisal of the laboratory assessment of patients on DOACs highly relevant to the clinician involved in perioperative medicine.
59. Cuker A, Siegal D, Crowther M, et al. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the nonvitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:1128–1139.
60. Skeith L, Lazo-Langner A, Kovacs M, et al. The equipoise of perioperative anticoagulation management: a Canadian cross-sectional survey. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 37:411–413.
61. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 127:415–416.
62. Kearon C, Ginsberg J, Julian J, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006; 296:935–942.
63. Hirsh J, Bauer K, Donati M, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl):141S–159S.
64. Dunn A, Spyropoulos A, Turpie A, et al. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Perioperative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost* 2007; 5:2211–2218.
65. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and perioperative setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135:e604–e633.
- A just released, cutting-edge statement and review of the management of patients on DOACs with specific recommendations for the management of bleeding complications - a must-read.
66. Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015; 386:680–690.
67. Pollack CJ, Reilly P, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 114:198–205.
68. Eikelboom J, Quinlan D, van Ryn J, et al. Idarucizumab: the antidote for reversal of dabigatran. *Circulation* 2015; 132:2412–2422.
69. Glund S. Restarting dabigatran etexilate 24 h after reversal with idarucizumab and redosing idarucizumab in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:1654–1656.

70. Lu G, DeGuzman F, Hollenbach S, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19:446–451.
71. Siegal D, Curnutte J, Connolly S, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015; 373:2413–2424.
72. Connolly S, Milling TJ, Eikelboom J, et al. ANNEXA-4 investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375:1131–1141.
- Andexanet may revolutionize the treatment of major bleeding in patients on factor Xa-inhibitors, however questions as to its prothrombotic potential remain unanswered.
73. Sullivan DJ, Gad S, Laulicht B, et al. Nonclinical safety assessment of PER977: a small molecule reversal agent for new oral anticoagulants and heparins. *Int J Toxicol* 2015; 34:308–317.
74. Costin J, Laulicht B, Bakhru S. PER977 reverses low molecular weight heparin in addition to IIa and Xa new oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:A2056.
75. Dhakal P, Rayamajhi S, Bhatt V, et al. Reversal of anticoagulation and management of bleeding in patients on anticoagulants. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; October 26. pii: 1076029616675970. [Epub ahead of print] A state-of-the-art review of the management of bleeding in patients on DOACs.

