

**Батушкін В. В.**, д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри внутрішніх та професійних хвороб, завідувач кардіологічного відділення для хворих з інфарктом міокарда з блоком кардіореанімації

Київський медичний університет УАНМ, м. Київ, Україна

Київська міська клінічна лікарня № 5, м. Київ, Україна

## **Способи зниження ризику кровотечі в пацієнтів на антитромбоцитарній терапії, при призначенні антикоагулянтів для профілактики венозних тромбоемболій унаслідок операційних втручань**

**Резюме.** У статті розглянуте питання щодо профілактики венозних тромбоемболій унаслідок операційних втручань.

Тромбопрофілактика антикоагулянтами потрібна пацієнтам, які постійно отримують антитромбоцитарні препарати лише у випадках середнього/високого ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ). Препарати призначають тільки після оцінювання ризику розвитку періопераційних кровотеч. При високому ризику ВТЕ, який переважає ризик кровотечі, слід призначати, залежно від показань, низькомолекулярний гепарин, прямі пероральні антикоагулянти, фондапаринукс. Пацієнтам, які отримували подвійну антитромбоцитарну терапію (недавня імплантація коронарного стента) і перенесли операційне втручання та мають високий ризик розвитку ВТЕ, пропонується спочатку відновити приймання антитромбоцитарних препаратів якомога раніше після операції, а вже потім визначити необхідність антикоагулянтів з метою профілактики венозної тромбоемболії. Якщо антикоагулянтна терапія показана на фоні приймання антитромбоцитарного агента, рекомендується використання найменшої ефективної дози препарату.

У випадках коли ризик кровотечі від поєднання антитромбоцитарної терапії та антикоагулянтів перевершує ризик розвитку ВТЕ, необхідно використовувати переривчасте пневматичне стиснення кінцівок з відміною антикоагулянтної профілактики, без припинення вживання антитромбоцитарних медикаментів. Після операції першу дозу аспірину слід приймати якнайшвидше у випадках, коли гемостаз розцінюється як адекватний (загалом, на наступний день після операції). У разі відновлення призначення клопідогрелю важливо призначати препарат без будь-якої навантажувальної дози в перші 24–48 годин після операції. У пацієнтів, які отримують антитромбоцитарні препарати, призначення нестероїдних протизапальних препаратів потрібно уникати.

**Ключові слова:** хворі з високим ризиком венозної тромбоемболії, післяопераційна антикоагулянтна профілактика, порядок використання антитромбоцитарних та антикоагулянтних препаратів.

Крім ортопедичної хірургії, де аспірин розглядається як дієвий фармакологічний засіб для запобігання післяопераційній венозній тромбоемболії (ВТЕ), антитромбоцитарні препарати, такі як ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, прасугрель, тикагрелор, не є достатніми для профілактики ВТЕ в більшості пацієнтів, які перенесли обширну хірургічну операцію. Однак із кожним роком збільшується кількість пацієнтів, які вживають антитромбоцитарні агенти для профілактики серцево-судинних тромбоемболічних подій (наприклад, інсульт, інфаркт міокарда). Тож необхідно розглянути питання щодо профілактики венозних тромбоемболій унаслідок операційних втручань.

Спершу потрібно визначити роль аспірину в профілактиці ВТЕ при великих хірургічних втручаннях [1].

Відомим механізмом дії ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) вважають гальмування ферменту циклооксигенази, унаслідок чого зменшується синтез тромбоксану  $A_2$ , що впливає на тривалість життя тромбоцитів [2]. Головним показанням для цього препарату є профілактика не пов'язаного з операційним втручанням ВТЕ.

Так, у Рекомендаціях Американського коледжу торакальних лікарів (American College of Chest Physicians (ACCP)) 2008 року, присвячених профілактиці ВТЕ, висловлена думка проти використання лише аспірину для тромбoproфілактики в будь-якого хірургічного пацієнта (рівень доказовості 1A) [3]. Обґрунтуванням цієї позиції було ствердження, що час, який минає з моменту операції, був найефективнішим методом тромбoproфілактики, до того ж доступнішим.

Роль аспірину була переоцінена в останньому виданні Керівних принципів ACCP. Хоча він і досі не може бути препаратом першого вибору для повноцінної тромбoproфілактики, деякі показання для його використання вважаються актуальними й нині.

У Керівництві ACCP 2012 року рекомендується призначення аспірину для антитромботичної профілактики на відміну від плацебо в основних ортопедичних операціях (повна заміна колінного й тазостегнового суглобів (клас 1B)) [4]. Для таких пацієнтів, якщо тромбoproфілактика низькомолекулярними гепаринами (НМГ) протипоказана, аспірин і механічні пристрої профілактики (переривчасте пневматичне стиснення, що є ефективнішим, або компресійні панчохи) можуть бути достатніми заходами для профілактики ВТЕ за умови, якщо вони є частиною багатомодального підходу [5]. У пацієнтів, які отримували аспірин постійно і у яких запланована неортопедична хірургічна операція, без високого ризику великих кровотеч, але з високим ризиком розвитку ВТЕ, і в яких тромбoproфілактика з НМГ або нефракціонованим гепарином протипоказана, застосування аспірину як єдиного препарату для профілактики ВТЕ може бути слушним варіантом терапії (рівень доказовості – клас 2C). Такий самий рівень доказовості в рекомендаціях наданий фондапаринкусу або механічній профілактиці [6].

---

Інші керівництва не рекомендують використовувати аспірин як єдиний фармакологічний препарат для профілактики ВТЕ при будь-якому типі хірургічних втручань, оскільки інші доступні препарати є ефективнішими [7, 8].

За потреби проведення хірургічних маніпуляцій терапію аспірином слід продовжувати, якщо вона призначена раніше [9], тому що її продовження протягом втручання не пов'язане зі значними кровотечами або з підвищенням смертності [10], хоча ініціювання його вживання напередодні хірургічної операції не рекомендовано через можливе збільшення ризику кровотечі [11]. У деяких пацієнтів із високим ризиком кровотечі (якщо вирішено припинити приймання аспірину) рекомендований проміжок часу від припинення вживання аспірину до операції має становити 3 дні [12]. Клопідогрель, тикагрелор та прасугрель слід перервати за 5, 5 та 7 днів до операції відповідно [12].

Тим не менше, оцінювання «артеріального тромботичного ризику» потрібно проводити індивідуально для визначення, чи дійсно показання для використання антитромбоцитарних препаратів перевершують ризик майбутньої кровотечі, пов'язаної з хірургічною процедурою. У цьому випадку головне рішення – не відмінити антитромбоцитарні препарати, а відрегулювати ефективну профілактику ВТЕ. Супутнє введення будь-якого антикоагулянта (у профілактичній або терапевтичній дозі) з антитромбоцитарними агентами або з нестероїдними протизапальними препаратами значно збільшує ризик кровотеч [13]. Таким чином, такі поєднання мають бути ретельно обґрунтовані, дози – збалансовано модифіковані для забезпечення ефективності в кожній окремій клінічній ситуації.

У пацієнтів з високим ризиком розвитку серцево-судинних подій (недавній інфаркт міокарда, коронарна імплантація стента), які отримували антитромбоцитарні препарати перед операцією, потрібно відновити їх приймання якомога раніше. У цих хворих використання механічних засобів профілактики ВТЕ зменшує ризик кровотечі. Фармакологічну профілактику ВТЕ за допомогою антикоагулянтів (НМГ, фондапаринукс, нові пероральні антикоагулянти) слід відкласти до того часу, коли післяопераційний ризик кровотечі стане досить низьким.

Призначення аспірину в низькій дозі як унікального антитромботичного препарату загалом не підвищує ризик розвитку гематоми спинного мозку й навіть необхідність спінальної або епідуральної пункції може бути здійснена безпечно. Коли пацієнт отримує антитромботичний засіб для профілактики ВТЕ, початок його подальшого вживання після операції може бути більш ефективним, особливо в тих пацієнтів, які вже приймають аспірин. Отже, передопераційне введення антикоагулянтів слід розглядати лише як варіант, а не як загальну вимогу [14].

Європейські рекомендації 2017 року щодо профілактики періопераційної венозної тромбоемболії:

1. Пацієнтам, які постійно отримують антитромбоцитарні препарати, рекомендовано тромбoproфілактику в разі середнього/високого ризику ВТЕ, водночас з оцінюванням ризику періопераційної кровотечі (клас 1B).

2. Пацієнтам, котрі постійно отримують антитромбоцитарні препарати з ризиком ВТЕ, який переважає ризик кровотечі, рекомендовано фармакологічну (антикоагулянтну) профілактику за допомогою НМГ, прямих пероральних антикоагулянтів, фондапаринуксу (за лежно від показання) (клас 2C).

3. Пацієнтам, які отримували подвійну антитромбоцитарну терапію (недавня імплантація коронарного стента), що перенесли операційне втручання і мають високий ризик розвитку ВТЕ, пропонується спочатку відновити приймання антитромбоцитарних препаратів якомога раніше після операції, а вже потім визначати необхідність антикоагулянтів з метою профілактики венозної тромбоемболії (клас 2C).

4. Якщо антикоагулянтна терапія показана на фоні приймання антитромбоцитарного агента, пропонується використання найменшої рекомендованої дози препарату (клас 2C).

5. Якщо ризик кровотечі від поєднання антитромбоцитарної терапії та антикоагулянтів перевершує ризик розвитку ВТЕ, необхідно використовувати переривчасте пневматичне стиснення кінцівок з відміною антикоагулянтної профілактики, без припинення антитромбоцитарних медикаментів (клас 2C).

6. Хоча продовження використання аспірину не призводить до збільшення частоти гематом хребта, пацієнтам, яким планують проведення нейроаксіальної анестезії, призначення додаткової фармакологічної тромбoproфілактики у вигляді антикоагулянтів може призвести до підвищення частоти геморагічних ускладнень. У таких випадках післяопераційну тромбoproфілактику слід починати пізніше (клас 2C).

7. Після операції першу дозу аспірину слід приймати якнайшвидше у випадках, коли гемостаз розцінюється як адекватний (загалом, на наступний день після операції, клас 2B). У разі відновлення призначення клопидогрелю головна рекомендація – це давати препарат без будь-якої навантажувальної дози в перші 24–48 годин після операції (клас 2C).

8. Моніторинг клінічних ознак кровотечі або нез'ясованої анемії рекомендується при одночасному застосуванні антикоагулянта (НМГ, нефракціонований гепарин, фондапаринукс, варфарин або будь-який інший) як тромбoproфілактики й антитромбоцитарного препарату протягом усього післяопераційного періоду (рівень доказовості 1C).

9. У пацієнтів, які отримують антитромбоцитарні препарати, призначень нестероїдних протизапальних препаратів потрібно уникати (клас 2C).

---

Підбиваючи підсумки, необхідно наголосити, що існує аргументоване обґрунтування застосування аспірину для профілактики венозної тромбоемболії при деяких ортопедичних процедурах, як це вже було запропоновано 9-ми рекомендаціями АССР (клас 1С).

Ми вважаємо за доцільне використовувати аспірин, зважаючи на те, що він може бути менш ефективним або таким самим за ефективністю, як низькомолекулярний гепарин, для запобігання тромбозу глибоких вен і легеневої емболії після операції тотальної заміни суглоба кінцівки або хірургічного перелому (1С клас), а також для профілактики тромбозу глибоких вен та емболії легеневої артерії після інших ортопедичних процедур (2С клас).

У разі призначення аспірину частіше, ніж при застосуванні інших фармакологічних препаратів, відзначають низьку кількість кровотеч після загальної артропластики коліна та хірургічного перелому стегна (1В клас), менший рівень кровотечі після повного хірургічного ендопротезування, загальної артропластики коліна або хірургічного перелому (1В клас).

Немає даних щодо застосування аспірину для інших ортопедичних процедур. Ми не рекомендуємо аспірин як тромбoproфілактику при загальній хірургії (клас 1С). Проте такий тип профілактики може бути цікавим, особливо в країнах з низьким рівнем доходу (2С клас).

Необхідне проведення відповідних великомасштабних досліджень з належним проектом дослідження для вирішення інших питань антикоагуляції в хірургії (клас 1С).

**Batushkin V. V.**, Doctor of Medical Science, Professor, Head of Internal and Professional Health Department, Head of the Cardiology Department for Patients with Myocardial Infarction with a Cardiac Recovery Unit

Kyiv Medical University of UAFM, Kyiv, Ukraine

Kyiv City Clinical Hospital no. 5, Kyiv, Ukraine

## The methods of bleeding risk minimizing in patients receiving anti-platelet therapy with anticoagulants prescription for postoperative venous thromboembolism prevention

**SUMMARY.** In the article, the post-operative venous thromboembolism prevention is reviewed. Anti-platelet therapy with anticoagulants is a need for patients receiving anti-platelet medications only in a case of a high/medium venous thromboembolic (VTE) risk. The medications are prescribed after the risk of perioperative bleeding development estimation. In a case of a high VTE risk, depending on the other indications, low-molecular-weight heparins (LMH), direct peroral anticoagulants, fondaparinux should be prescribed. Patients having received the double

anti-platelet therapy (the recent coronary stent implantation), surgery and have a high risk of VTE development, are first offered to restart anti-platelet medications receiving promptly after surgery, and then decide the anticoagulants receiving necessity in order to venous thromboembolism prevention. The least effective medication dosage is prescribed, if anticoagulant therapy is set in a background of anti-platelet agent receiving. If the bleeding risk because of anti-platelet therapy and anticoagulants combination is higher than the risk of VTE, the intermittent pneumatic extremities compression with the anticoagulant prevention cancellation is recommended. After surgery, the first Aspirin dose should be received as soon as possible, when the haemostasis is estimated as adequate (on the next day after surgery). In case of clopidogrel prescription restart, it is extremely important to set the medication without any loading dose during 24–48 hours after surgery. In patients receiving anti-platelet medications, the non-steroid anti-inflammatory drugs usage is not recommended.

**KEYWORDS:** patients with high venous thromboembolic risk, postoperative anticoagulant prevention, the order of anti-platelet and anticoagulant medications usage.

## REFERENCES

1. Jenny JY, Pabinger I, Samama CM. Acetylsalicylic acid (Aspirin) and venous thromboembolism prophylaxis. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 000; [Epub ahead of print].
2. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141:e89S–e119S.
3. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:381S–453S.
4. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141:e278S–e325S.
5. Steward DA, Freshour JE. Aspirin for the prophylaxis of venous thromboembolic events in orthopedic surgery patients: a comparison of the AAOS and ACCP guidelines with review of the evidence. *Ann Pharmacother.* 2013;47:63–74.
6. Gould MK, García DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141:e227S–e277S.
7. National Clinical Guideline Centre – Acute and Chronic Conditions. Venous thromboembolism: reducing the risks of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients admitted to hospital) [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2010 [sited 2017 September 20]. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/cg92](http://www.nice.org.uk/guidance/cg92).
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Antithrombotics: indications and management [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2012. [sited 2017 September 16]. Available from: <http://www.sign.ac.uk>.
9. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e77–e137.

- 
10. Oprea AD, Popescu WM. Perioperative management of antiplatelet therapy. *Br J Anaesth.* 2013; 111:i3–i17.
  11. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2014;370:1494–1503.
  12. Kozek-Langenecker SA, Ahmed A, Afshari A, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: evidence-based practice guide on patient blood management updated recommendations, suggestions and statements of the guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34:332–395.
  13. Albaladejo P, Charbonneau H, Samama CM, Collet JP, Marret E, Piriou V, et al. Bleeding complications in patients with coronary stents during non-cardiac surgery. *Thromb Res.* 2014;134:268–272.
  14. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM, et al. European Society of Anaesthesiology. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European society of anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:999–1015.

Стаття надійшла в редакцію 20.11.2017 р.

---

Проведення перикардіоцентезу пацієнтам, які приймають тромболітичні препарати	92
Особливості перебігу коарктації аорти у дорослих (клінічне спостереження)	101