



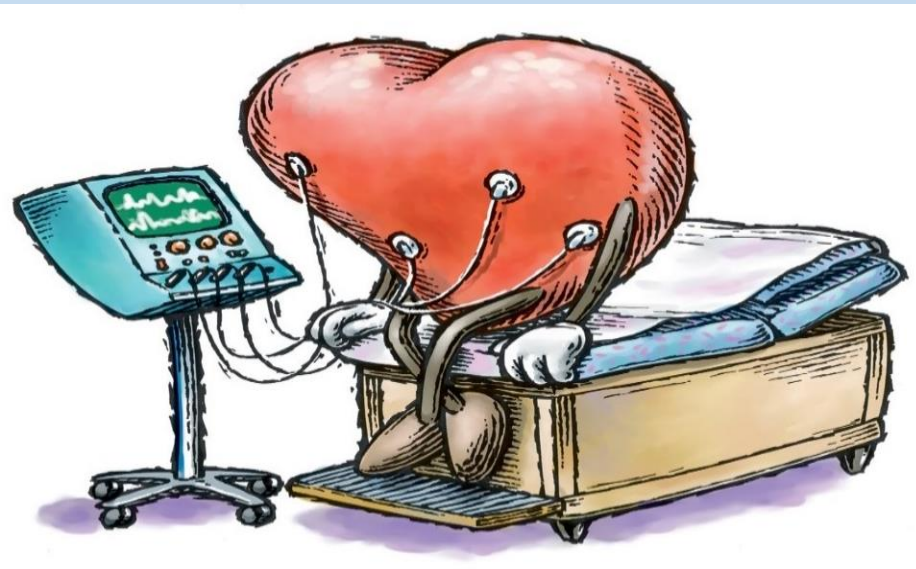
Современная тактика ведения пациентов, получающих варфарин при инвазивных вмешательствах

**Шипова Людмила Глебовна к.м.н.,
детский кардиолог, врач-консультант
ГБУЗ НО «НОДКБ»**

**Погодина Елена Валерьевна к.м.н., доцент
кафедры факультетской и поликлинической
педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ**

Нижний Новгород 28.05.2020 г.

- Важное место в современной кардиологии занимает проблема повышения выживаемости больных за счет предупреждения сердечно-сосудистых осложнений
- Одним из путей ее решения является **антитромботическая терапия, в частности – с применением антикоагулянтов непрямого действия**



Антикоагулянты

Прямого действия

угнетают синтез тромбина,
тормозят образование
фибрина из фибриногена в
крови

- Гепарин и его производные
- Прямые ингибиторы тромбина
- Селективные ингибиторы фактора Ха (одного из факторов свертывания крови)

Непрямого действия

угнетают процессы
образования в печени
факторов свертывания
крови

- Антагонисты витамина К



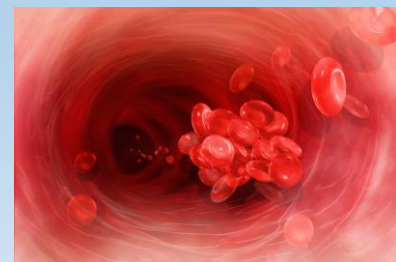
Свойства антикоагулянтов непрямого действия

- Препятствуют образованию новых тромбов, **разрушают** уже имеющиеся
- **Улучшают кровоснабжение миокарда**
- **Расслабляют гладкую мускулатуру**
- Выводят ураты из организма
- Оказывают гипохолестеринемическое действие

Применяют их исключительно внутрь!

Таблетированные формы используют длительно в амбулаторных условиях

Резкая отмена лекарства может привести к повышению уровня протромбина и тромбозу



- Самым распространенным и применяемым у детей препаратом из группы антагонистов витамина К является

ВАРФАРИН

- Варфарин отличается *ранним эффектом* (через 10 – 12 часов после приема) и *быстрым прекращением нежелательных эффектов* при снижении дозы или отмене препарата

При лечении варфарином необходимо оценивать его эффективность и безопасность путем контроля МНО



Международное нормализованное отношение

- На фоне лечения целевой диапазон МНО в большинстве случаев составляет 2,5–3,5 в зависимости от патологии
- Поддержание нормального значения этого показателя очень важно для профилактики кровотечений, с одной стороны, и повышенной свертываемости крови, с другой



Основные показания к антикоагулянтной терапии

- **Механические клапаны сердца**
- **Биопротез митрального клапана в первые 3-6 месяца после операции (еще 12 мес. – при системных осложнениях)**
- **Наличие шунтов при коррекции ВПС**
- **Болезнь Кавасаки при сохранении аневризм сосудов больших размеров**
- **КМП (ГКМП, ДКМП)**
- **ХСН с выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ, дилатацией полостей сердца**
- **Идиопатическая легочная гипертензия**
- **Больные с операцией Фонтена**

- При **механических клапанах** отмечается **максимальная частота тромбозов**
- При установке **механических протезов клапанов** сердца АВК обязательны и не могут быть заменены ацетилсалициловой кислотой или «новыми пероральными антикоагулянтами» (у детей пока не применяются)
- Частота тромбозов при имплантации биопротезов в 2 раза ниже даже без антикоагулянтной терапии



Протезы митрального или трехстворчатого клапана дают вдвое большую частоту тромбоэмболий, по сравнению с теми, которые имплантированы в позиции аортального клапана

У детей протезирование митрального клапана встречается реже, чем у взрослых

Механический протез в аортальной позиции.



В последнее время врачам любых специальностей все чаще приходится сталкиваться с пациентами, получающими длительную антитромботическую (антиагрегантную и/или антикоагулянтную) терапию в связи с повышенным риском тромбоза

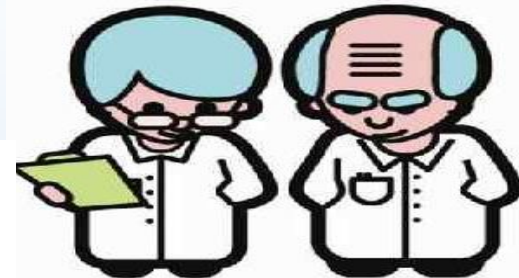


Периоперационное ведение таких пациентов может быть проблематичным: перед хирургическим вмешательством им чаще всего требуется прерывание антитромботической терапии

**Прекращение
антикоагулянтной и
антиагрегантной терапии
приводит к увеличению
риска
тромбоэмболических
осложнений**

**На фоне приема
антикоагулянтов и
антиагрегантов
повышена вероятность
геморрагических
осложнений**





Клинические рекомендации

Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию

МКБ 10: R 58, T 81.0, T 79.2, O 46.9, E 87.4, E 46, E 87.7, E 87.8, T 82.5,
X 59, E 86, T 79.4, T 81.1

Год утверждения (частота пересмотра): 2018 (пересмотр каждые 3 года)

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Утверждены

Федерацией анестезиологов-реаниматологов
Российской Федерации

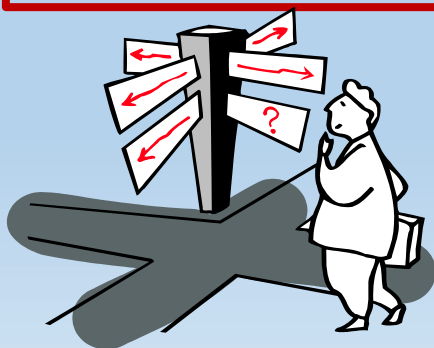
Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

**Педиатрических
рекомендаций нет!**

**Как отмечают в клинических рекомендациях:
рассматривая частоту осложнений, важно принимать
во внимание клинические последствия этих
осложнений**

- **20%** артериальных тромбозов являются фатальными
- **40%** приводят к пожизненной нетрудоспособности
- До **6%** венозных повторных тромбоэмболий являются фатальными
- **Только 3%** значимых послеоперационных кровотечений приводят к летальному исходу



Эти факты необходимо учитывать при выборе тактики прерывания длительной антитромботической терапии в периоперационном периоде

Цель периоперационной антитромботической терапии:
минимизация риска кровотечений при условии соблюдения минимально необходимого антитромботического потенциала



Периоперационный тромбэмболический риск у больных с искусственными клапанами сердца

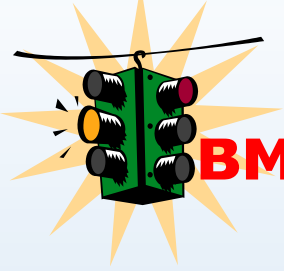
Высокий риск (>10% в год)	Средний риск (4-10% в год)	Низкий риск (<4% в год)
- Любые протезы митрального клапана - Искусственные аортальные клапаны старого образца («баллонного» типа или по типу заслонки) - Инсульт или ТИА в течение последних 6 мес.	Искусственный аортальный клапан и наличие одного из следующих состояний: - фибрилляция предсердий - первичный инсульт или ТИА - гипертензия - диабет - врожденные пороки сердца - возраст > 75 лет	Наличие искусственного аортального клапана без фибрилляции предсердий и других факторов риска развития инсульта



Классификация инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений

Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
• Малые стоматологические вмешательства • Малые дерматологические вмешательства • офтальмологические вмешательства • Вскрытие абсцессов мягких тканей • Эндоскопические вмешательства без биопсии	• Абляция при суправентрикулярной тахикардии • имплантация внутрисердечных устройств • эндоскопические вмешательства с биопсией • биопсия предстательной железы или мочевого пузыря • катетеризация сердца через лучевую артерию	• Сердечно-сосудистые и торакальные вмешательства • Абдоминальная хирургия и хирургия полости таза • Нейрохирургические вмешательства, спинальная/эпидуральная анестезия, люмбальная пункция • Биопсия печени/почки; урологические вмешательства, в т.Ч. Дистанционная литотрипсия; большие хирургические вмешательства с обширным повреждением тканей (реконструктивная пластическая хирургия, хирургия злокачественных новообразований, большие ортопедические вмешательства); сложные левосторонние аблации (изоляция легочных вен и др); катетеризация полостей сердца через бедренным доступом





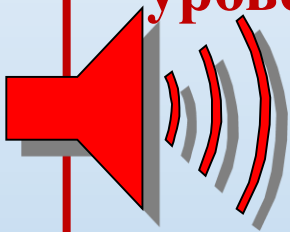
Отмена варфарина перед

вмешательством (рекомендации Экспертов Американского Колледжа Кардиологов, 2017г)

- **Не следует отменять АВК** перед процедурами, проведение которых ассоциируется с клинически незначимыми кровотечениями: риск кровотечений низкий при условии, что у пациента нет каких-либо состояний, повышающих риск кровотечения
- **АВК необходимо отменить** перед вмешательством с умеренным или высоким риском кровотечения, перед вмешательством с неясным риском кровотечения, если у пациента имеются факторы риска геморрагических осложнений
- **Для промежуточных категорий пациентов** вопрос об отмене АВК следует решать индивидуально

ВАРФАРИН - препарат высокого риска геморрагических осложнений у периоперационных пациентов

**Хирургическая операция считается безопасной, если
уровень международного нормализованного отношения
(МНО) $\leq 1,5$**



**У больных с высоким риском тромбозов временное
прерывание терапии антикоагулянтами может быть
ОПАСНЫМ**

**К данной категории больных относится группа детей,
длительно получающих антикоагулянтную терапию**

Мост-терапия

- **Временная отмена оральных антикоагулянтов с заменой их парентеральными антикоагулянтами при проведении некоторых хирургических операций и инвазивных процедур**
- **Цель мост-терапии: снижение риска кровотечения с сохранением должного уровня антитромботической защиты**
- **Наиболее частым основанием для назначения такой терапии у детей является наличие механического протеза клапана сердца**

Методика проведения мост-терапии

- **Всем пациентам за 5-7 дней до вмешательства нужно определить МНО:** для тех, кому не планируется отмена АВК это нужно для выявления $MNO > 3,0$
- Для планирующих отмену препарата пациентов – чтобы определить, за сколько дней до вмешательства отменять препарат
- **После отмены Варфарина МНО приходит в норму за 3-6 дней**



Длительность паузы в приеме Варфарина зависит от МНО

Прием Варфарина прекращают:

- за 5 дней до операции, если МНО >4
- за 3 дня до операции, если МНО от 3 до 4
- за 2 дня до операции, если МНО от 2 до 3

Начинать введение парентеральных АКГ можно при снижении МНО ниже терапевтического диапазона (обычно – менее 2,0)

Терапевтический уровень антикоагуляции следует поддерживать до операции



Как отменять АВК перед инвазивной процедурой

МНО за 5 - 7 дней до вмешательства	Алгоритм действий	
1,5-1,9	Если во время процедуры требуется нормальное МНО, АВК нужно отменить за 3-4 дня. Если несколько повышенное, но субтерапевтическое значение МНО приемлемо, можно отменять АВК еще позже.	МНО следует измерить в течение 24 часов до процедуры (особенно если во время процедуры требуется нормальное МНО). Если МНО остается высоким, процедуру следует отложить.
2,0-3,0	АВК следует отменить за 5 дней. Отмену можно провести позже в зависимости от конкретного значения МНО, желаемого уровня МНО в момент процедуры и времени до ее проведения.	
>3,0	АВК следует отменить как минимум за 5 дней. Конкретное время отмены зависит от значения МНО, желаемого уровня МНО в момент процедуры и времени до ее проведения.	

У пациентов с высокой поддерживающей дозой (7,5-10 мг/сут и выше), а также у тех лиц, про которых известно, что МНО у них нормализуется очень быстро, АВК следует отменить за меньшее время до вмешательства.

При высоком риске тромбозов рекомендуется следующая схема (Рос. Клин. Рек. 2018г)

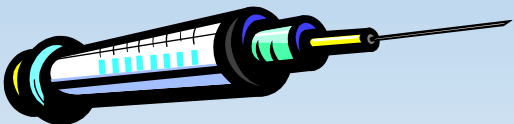
- **Отмена варфарина за 5 дней до операции**
- **На 3-ий и 2-ой день до операции (при снижении МНО ниже терапевтического диапазона – менее 2,0) – мост-терапия НМГ или НФГ**
- **Последнее введение НМГ - за 12 ч, а внутривенного НФГ - за 4-5 ч до операции**
- **В день накануне операции – контроль МНО (для выявления остаточного действия варфарина) и если оно будет выше 1,5 – назначить пациенту витамин K_1 (фитоменадион 1 мг подкожно или 2,5 мг внутрь)**

Упрощенная схема отмены варфарина

День	Низкий риск	Высокий риск
-5	Прекратить варфарин	
-4	Без антикоагулянтов	Прекратить варфарин: - измерить МНО - начать нефракционированный гепарин в полной дозе при пребывании пациента в стационаре и низкомолекулярный гепарин при амбулаторном режиме - продолжить до дня -1
-1		Прекратить низкомолекулярный гепарин за 12 часов до операции и нефракционированный гепарин за 4-6 часов до операции
+1	Начать варфарин, как только возможен пероральный прием лекарств предоперационной поддерживающей дозе	Как только достигнут гемостаз, обычно через 6 часов после операции: - возобновить применение низкомолекулярного гепарина в - возобновить варфарин, как только станет возможен пероральный прием лекарств в предоперационной поддерживающей дозе

Длительность перерыва в приеме непрямых антикоагулянтов определяется конкретной клинической ситуацией

- При **отсутствии признаков** послеоперационного кровотечения (6–12 часов) вновь следует назначить непрямые антикоагулянты
- При **умеренном риске тромбозов** введение НФГ или НМГ должно быть возобновлено через 6-12-18 ч после операции, а прием варфарина – как только будет достигнут устойчивый гемостаз и возможен пероральный прием препарата
- Возобновление введения НМГ/НФГ у пациентов с **высоким риском кровотечения** может быть отсрочено после операции на 24-48 часов для обеспечения адекватного гемостаза



При переводе больного с гепарина на варфарин в течение 4-5 дней применяют одновременно гепарин+варфарин под **ежедневным контролем МНО и АЧТВ** до полной отмены гепарина при достижении целевого МНО (2,0 и более) по результатам двух анализов, взятых с интервалом не менее 12-24 часов
При достижении МНО значений ≥ 2 НФГ/НМГ должны быть отменены

Благодаря медленному началу действия, прием варфарина можно возобновить вечером после плановой операции или утром следующего дня

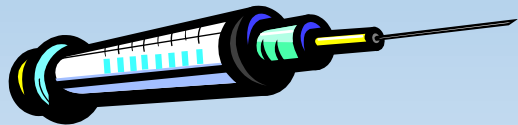
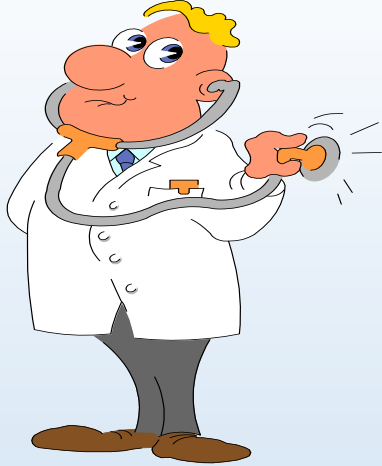


Схема насыщения варфарином на фоне гепаринотерапии

Назначить гепарин (нефракционированный или гепарин с низким молекулярным весом в лечебной дозе) + обычную дооперационную поддерживающую дозу варфарина (5мг в течение 2-х дней)	
Измерить МНО на третий день	
МНО	Действие
< 1,8	- Продолжить гепарин в лечебной дозе* каждые 12 часов под кожу живота - Увеличить дозу варфарина на 1/2 таблетки МНО через 1 день
1,8-2,0	- Продолжить НМГ в половинной лечебной* дозе под кожу живота - Дозу варфарина не менять - МНО на следующий день
2,0-3,0	- Отменить НМГ - Дозу варфарина не менять - МНО через 1-2 дня. Далее коррекция дозы НАКГ по стандартной схеме под контролем МНО.

*- лечебная доза нефракционированного гепарин 12.500 х2р/день под кожу живота, лечебная доза гепарина с низким молекулярным весом рассчитывается, исходя из веса больного
Если пациент характеризуется высоким риском кровотечений, гепарин параллельно с АВК в этой ситуации не назначается.



- **При низком риске тромбозов** терапию варфарином прекращают за 5 дней до операции
- Мост–терапия гепаринами **не требуется**, за 1 день до операции обязателен мониторинг МНО
- В том случае, если значения МНО превышают 1,5, рекомендуется прием 5 мг витамина К₁ (фитоменадион)

**Главный вопрос - в каких ситуациях пациент
нуждается в дооперационной мост - терапии?**

**Рекомендовано при назначении дооперационной
мост-терапии ориентироваться, прежде всего, на
РИСК ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ**

(Рос. Клин. Рек)



ЭКСТРЕННОЕ ПРЕРЫВАНИЕ ЭФФЕКТОВ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

1. Купирование эффекта гепарина натрия (НФГ)

- Медленный в/в болюс (1-3 мин) раствора протамина сульфата в дозе 1 мг / 100 МЕ НФГ, введенного за последние 2-3 ч
- При неэффективности (продолжающееся кровотечение, обусловленное доказанной передозировкой гепарина) – инфузия раствора протамина сульфата под контролем АЧТВ



2. Купирование эффекта низкомолекулярного гепарина (НМГ)

- Эффективного антидота нет, протамин сульфат ингибирует не более 50% активности НМГ
- Возможно в/в введение раствора протамина сульфата в дозе 1 мг на 100 анти-Ха НМГ; повторно - 0,5 мг/100 анти-Ха НМГ
- Рекомендуется также в/в инфузия концентрата протромбинового комплекса или СЗП



3. Купирование эффекта варфарина

- **Перед экстренной операцией рекомендуется введение концентрата протромбинового комплекса (25 МЕ/кг)**
- **В случае его недоступности – СЗП (15-20 мл/кг)**



Концентрат протромбинового комплекса (КПК)

- Обеспечивает более быструю и эффективную реверсию антикоагулянтного эффекта варфарина, чем СЗП
- Расчет дозы КПК зависит от клинического статуса пациента, исходного уровня МНО, целевого значения МНО





Дискутабельные вопросы отмены варфарина

- **Стоматологические процедуры**
- **Гастроэнтерологические процедуры**



Согласно клиническим рекомендациям (Рос.) от 2018г

Терапия варфарином не должна прерываться при операциях на коже, в стоматологии, при гастроскопии и колоноскопии (даже если выполняется биопсия, но не полипэктомия!), при небольших офтальмологических операциях (на передней камере, катаракта), но с этим соглашаются не все

Гастроэнтерологические процедуры высокого риска кровотечений - требуют отмены Варфарина

- **Полипэктомия или эндоскопическая резекция**
- **Коагуляция или иное тепловое воздействие на ткань**
- **Эндоскопическая сфинктеротомия**
- **Эндоскопия с проведением дилатации пищевода или кишечника**
- **Биопсия кишечника**
- **Эндоскопическая гастростомия**
- **Эндоскопическая биопсия паренхиматозных органов**

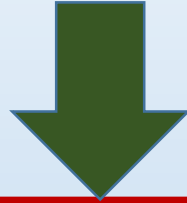


Гастроэнтерологические процедуры низкого риска кровотечений – не требуют отмены Варфарина

- **Диагностические гастродуоденоскопия, ректо-
романоскопия, колоноскопия (с биопсией или без)**
- **Эндоскопическое ультразвуковое исследование**
- **Ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)**
- **Стентирование желчных путей без сфинк-
теротомии**

ПРИ УСЛОВИИ, ЧТО МНО НИЖЕ 3-3,5

Стоматологические вмешательства ставят вопросы ведения пациентов на антикоагулянтной и антиагрегантной терапии наиболее часто



Рекомендации стоматологов: общую стратегию антикоагулянтной терапии у таких пациентов менять не следует - риск тромбозов при отмене антикоагулянтов выше, чем риск кровотечения при продолжении приема непрямых антикоагулянтов





Стратификация риска в периоперационном периоде

По степени риска и объему все хирургические стоматологические вмешательства можно разделить на 3 группы:

- **Низкий риск** кровотечения (одиночные удаления)
- **Средний риск** кровотечения (множественные удаления до 5 зубов, установка 1-3 имплантатов)
- **Высокий риск** кровотечения (множественные удаления более 5 зубов, хирургическое удаление ретенированных зубов, установка более 3 имплантатов, аугментация твердых и мягких тканей)

Стоматологические процедуры (при МНО ниже 3-3,5)

ПРОЦЕДУРА	РЕКОМЕНДАЦИЯ
Все виды местной анестезии	Отмена не требуется
Удаление зубного налета, камней и пятен	Отмена не требуется
Реставрация зубов при условии, что зуб сохранен выше уровня десны	Отмена не требуется
Удаление нерва и пломбировка канала	Отмена не требуется
Слепки зубов и подгонка протезов	Отмена не требуется
Простое удаление зуба (от 1 до 3)	Обычно не требуется
Прямые или не прямые реставрации если зуб поврежден ниже уровня десны	Обычно не требуется
Вскрытие и дренирование флюса	Обычно не требуется
Сложное удаление зубов	Часто необходима отмена
Удаление более 3 зубов одновременно	Часто необходима отмена
Хирургическое удаление зуба	Часто необходима отмена
Поднятие десен	Часто необходима отмена
Хирургические процедуры на периодонте, в том числе подготовка к имплантации	Часто необходима отмена

ВАРФАРИН

- Из-за непредсказуемости антикоагулянтного эффекта лечение варфарином требует регулярного мониторинга
- Многие пациенты могут находиться за пределами целевых значений и представляют серьезную опасность

Рекомендации: мониторинг МНО за 24-48 часов перед хирургической процедурой

- **МНО 2,0–3,0: стоматологические манипуляции (пломбировка, установка коронки, мостов, снятие зубного камня, чистка канала) проводятся без коррекции терапии оральными антикоагулянтами**
- **Если МНО > 3,5 или <2: плановые хирургические манипуляции возможны только после коррекции значений МНО**

Оральные антикоагулянты и стоматологические манипуляции у детей

- **За сутки до удаления зуба уменьшить дозу варфарина вдвое (снизить МНО до уровня $2,0 > < 2,5$)**
- **В день процедуры:**
 - ✓ **начать принимать антибиотик**
 - ✓ **пропустить утренний прием варфарина**
- **После завершения процедуры в случае использования местно гемостатической губки и обеспечении адекватного местного гемостаза**
 - ✓ **принять полную дозу**
 - ✓ **продолжить прием антибиотика**
- **На следующий день после удаления зуба**
 - ✓ **продолжить прием варфарина в первоначальной дозе**
 - ✓ **продолжить прием антибиотика в течение 3—7 дней**



Пациентов наблюдают в течение 5 дней во избежание кровотечений.

Такой подход оправдан у пациентов с очень высоким риском тромбозов

При любом подходе риск возобновления кровотечения сохраняется в течение 10 дней после операции, что следует иметь в виду при планировании послеоперационного наблюдения



Оперативные вмешательства в полости рта с наиболее высоким риском возможного кровотечения

- **Синус-лифтинг**
- **Инвазивные процедуры в области дна полости рта**
- **Удаление ретинированных и дистопированных зубов мудрости**



Требуют мост – терапии!

Заключение

Т. о., тактика ведения детей, находящихся на длительной антикоагулянтной терапии (*они относятся к группе высокого риска тромбозмболий*) индивидуальна и зависит от объема инвазивной процедуры, особенностей гемостаза и изложенный материал, надеюсь поможет врачам детским кардиологам и педиатрам (манипуляции у стоматолога) в их практической работе





Благодарим за внимание!