

СТРАТЕГИЯ ОЦЕНКИ РИСКОВ И ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Л.Н. Гавриленко¹, И.С. Романова¹, И.Н. Кожанова¹, О.Г. Садовская², А.Е. Барановский³

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь¹

4-я городская клиническая больница им. Н.Е.Савченко, г. Минск, Республика Беларусь²

5-я городская клиническая больница, г. Минск, Республика Беларусь³

УДК 616-005.6/7-06:617:616.8-089-084

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, профилактика, нейрохирургия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Л.Н. Гавриленко, И.С. Романова, И.Н. Кожанова, О.Г. Садовская, А.Е. Барановский. Стратегия оценки рисков и профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов нейрохирургического профиля. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2020, Т. 4, № 1, С. 909–916.

Смертность от венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) составляет около 25000 смертей в год в Великобритании. В США около трети из 150–200 тыс. смертей, ассоциированных с тромбоэмболиями, происходит после операции. Риск ВТЭО у пациентов нейрохирургического профиля широко варьирует в зависимости от вида хирургического вмешательства, состояния пациента, наличия сопутствующей патологии, использования различных методов тромбопрофилактики. Особенности пациентов нейрохирургического профиля (высокая частота гиповолемии и гемоконцентрации, распространенность параличей и парезов, использование высоких доз глюкокортикоидов, большая длительность оперативных вмешательств), высокий риск кровотечений при использовании фармакологических методов профилактики, а также отсутствие достаточного количества исследований высокого качества требуют выработки единого подхода к тромбопрофилактике в нейрохирургии. В данной статье представлена стратегия профилактики ВТЭО у пациентов нейрохирургического профиля, разработанная авторами на основании актуальных международных рекомендаций. К категории низкого риска

относятся пациенты, подлежащие операции на позвоночнике по поводу неонкологических заболеваний без факторов риска. К категории высокого риска относятся пациенты, подлежащие операции на позвоночнике по поводу неонкологических заболеваний при наличии 1 балла по шкале факторов риска (ФР); пациенты, подлежащие краниотомии по поводу неонкологического заболевания при наличии ≤ 1 баллов по шкале ФР. К категории высокого риска относятся пациенты, подлежащие операции на позвоночнике по поводу онкологических заболеваний или при наличии ≥ 2 баллов по шкале ФР; пациенты, подлежащие краниотомии по поводу онкологических заболеваний и сосудистых заболеваний или при наличии ≥ 2 баллов по шкале ФР. У пациентов низкого риска периоперационная и послеоперационная тромбопрофилактика не требуется. У пациентов высокого риска в пери- и послеоперационном периоде проводится механическая профилактика. Всем пациентам очень высокого риска проводится механическая профилактика периоперационно, а в послеоперационном периоде показано сочетание фармакологической и механической тромбопрофилактики.

RISK ASSESSMENT AND VENOUS THROMBOEMBOLISM PROPHYLAXIS STRATEGY IN NEUROSURGICAL PATIENTS

L.N. Gavrilenko¹, I.S. Romanova¹, I.N. Kozhanova¹, O.G. Sadovskaya², A.E. Baranovsky³

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus¹

4th City Clinical Hospital named after N.E.Savchenko, Minsk, Belarus²

5th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus³

Key words: venous thromboembolism, prophylaxis, neurosurgery.

FOR REFERENCES. L.N. Gavrilenko, I.S. Romanova, I.N. Kozhanova, O.G. Sadovskaya, A.E. Baranovsky. Risk assessment and venous thromboembolism prophylaxis strategy in neurosurgical patients. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 1, pp. 909–916.

Venous thromboembolism (VTE) causes 25,000 in-hospital deaths every year in the United Kingdom. Approximately one-third of the total of 150,000 to 200,000 of VTE-related deaths per year in the United States occur following surgery. The VTE risk varies widely in neurosurgical patients depending on the type of intervention, the patient's condition, comorbidity, and methods of thromboprophylaxis used. Neurosurgical patients' characteristics (high prevalence of hypovolemia and hemoconcentration, paralysis and paresis, the use of high doses of glucocorticoids, the long duration of surgical interventions), high bleeding risk associated with pharmacological prophylaxis, and relatively few high-quality studies require development of a uniform decision-making approach regarding thromboprophylaxis in neurosurgery. This article presents a VTE prophylaxis strategy in neurosurgical patients developed on the basis of the latest international

guidelines. The low-risk category includes patients undergoing spinal surgery for non-cancer diseases with no risk factors. The high-risk category includes patients who undergo spinal surgery for non-cancer diseases having 1 point on the risk factors scale (RFS); patients who undergo craniotomy for a non-cancer disease having ≤ 1 points on the RFS. The high-risk category includes patients undergoing spinal surgery for cancer diseases or having ≥ 2 points on the RFS; patients undergoing craniotomy for cancer and vascular diseases or having ≥ 2 points on the RFS. In low-risk patients, perioperative and postoperative thromboprophylaxis is not required. In high-risk patients mechanical prophylaxis is performed in the peri- and postoperative period. All patients at a very high risk undergo mechanical prophylaxis perioperatively, and in the postoperative period, a combination of pharmacological and mechanical thromboprophylaxis is indicated.

Смертность от венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) выше, чем общая смертность от рака молочной железы, дорожно-транспортных происшествий, инфекций MRSA и вируса иммунодефицита человека, и составляет 25 000 смертей в год в больницах Великобритании [1]. В отсутствие тромбопрофилактики тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) развивается у одного из семи госпитализированных пациентов. Около десяти процентов смертей в больницах связаны с ТЭЛА [1]. Однако многие из этих осложнений можно предотвратить. В США около трети из 150–200 тыс. смертей, ассоциированных с тромбоэмболиями, происходит после операции [2]. Высокая частота послеоперационных ВТЭО, а также наличие эффективных методов профилактики диктуют необходимость оценки стратегии тромбопрофилактики для каждого хирургического пациента. В соответствии с рекомендациями Национального института здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании (UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE)) все пациенты хирургического и терапевтического профиля при поступлении в больницу должны быть информированы о риске ВТЭО и в отношении них должен быть оценен риск ВТЭО для определения стратегии профилактики в пред- и послеоперационном периоде [1].

Нейрохирургия остается едва ли не единственной областью хирургической деятельности, в которой проблема диагностики и профилактики тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии не оценена должным образом. Несмотря на большое количество публикаций, посвященных ВТЭО и их профилактике в нейрохирургии, сравнительно мало исследований обладает высоким качеством и уровнем доказательности, что затрудняет процесс принятия решений относительно тромбопрофилактики у такой категории пациентов. Риск ВТЭО у пациентов нейрохирургического профиля широко варьирует в зависимости от вида хирургического вмешательства, состояния пациента, наличия сопутствующей патологии, использования различных методов тромбопрофилактики [3]. В то же время известно, что по многим причинам нейрохирургические больные относятся к категории высокого риска развития этих осложнений. К ним относятся:

- относительно высокая частота гиповолемии и гемоконцентрации;
- системные нарушения гемостаза в виде гиперкоагуляции, обусловленные нейроонкологическим процессом;
- значительная частота встречаемости параличей и парезов;
- длительная терапия с использованием глюкокортикоидов;
- большая продолжительность оперативных вмешательств (4 часа и более).

Одними из основных факторов риска развития ВТЭО являются длительная иммобилизация пациента и продолжительность хирургического вмешательства, что особенно актуально для пациентов нейрохирургического профиля с черепно-мозговой или спинальной патологией. Именно эта категория пациентов может получать максимальную пользу от мероприятий по профилактике тромбоэмболий. С другой стороны, использование фармакологических методов профилактики (например, применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) у нейрохирургических пациентов, особенно в случае краниальных вмешательств, ассоциировано с повышенным риском кровотечений [4].

Риск развития ВТЭО у пациентов нейрохирургического профиля повышается при хирургических вмешательствах по поводу злокачественного новообразования, например менингиомы, которые связаны с высвобождением протромботических факторов, наличии онкологического заболевания другой локализации, метастазировании. Другими хорошо известными факторами риска развития ВТЭО являются факторы, связанные с пациентом: возраст, индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$, ВТЭО в анамнезе, беременность, курение, состояния гиперкоагуляции, длительное применение системных глюкокортикоидов, оральных контрацептивов [5–8].

До сих пор нет единого представления хотя бы об одном варианте эффективной профилактики тромбоэмболических осложнений у нейрохирургических больных, то есть стратегия превентивных мер в этой области на сегодняшний день не сформировалась. Интерес к методам профилактики не ослабевает еще и потому, что при принятии решения о назначении тех или иных препаратов на весах с одной стороны лежит высокий риск развития тромбоэмболических осложнений, а с другой – не менее высокая вероятность развития ятрогенных геморрагических осложнений. Таким образом, проблема периоперационных ВТЭО является для нейрохирургических больных важной и пока нерешенной. Вышеперечисленные особенности пациентов нейрохирургического профиля и существующие ограничения в оценке рисков ВТЭО, а также отсутствие достаточного количества исследований высокого качества требуют выработки единого подхода к тромбопрофилактике в нейрохирургии.

В данной статье представлена стратегия профилактики ВТЭО у пациентов нейрохирургического профиля, разработанная авторами на основании актуальных международных рекомендаций [1, 2, 9–11].

Оценка риска ВТЭО в нейрохирургии

Широко используемые в общей хирургии, урологии, реконструктивной, сосудистой хирургии шкалы Caprini (1991) и Rodgers (2007) не были валидированы на популяции пациентов нейрохирургического профиля и,

следовательно, с их помощью оценить риски ВТЭО у данной категории пациентов затруднительно [12-13].

В таблицах 1 и 2 представлен подход к стратификации риска ВТЭО при нейрохирургических операциях на основании вида вмешательства, наличия активного онкологического процесса и дополнительных факторов риска. В зависимости от степени влияния того или иного фактора риска на общий риск развития ВТЭО они были разделены на «большие» и «малые» с присвоением определенного количества баллов за каждый фактор риска (2 и 1 балл соответственно).

Профилактика ВТЭО в нейрохирургии

Стратегия тромбопрофилактики у нейрохирургических пациентов выглядит следующим образом.

У пациентов, подлежащих оперативному вмешательству на позвоночнике и относящихся к категории низкого риска, тромбопрофилактика не требуется. Показана ранняя послеоперационная мобилизация пациента. Пациентам высокого и очень высокого риска ВТЭО рекомендована перемежающаяся пневматическая компрессия. Ее следует начинать непосредственно перед операцией (для пациентов с нормальной активностью) или не менее чем за 24 часа до проведения хирургического вмешательства (для пациентов с ограниченной двигательной активностью), и продолжать в течение как минимум 48 часов после хирургического вмешательства или до начала мобилизации пациента.

В послеоперационном периоде у пациентов, перенесших операцию на позвоночнике, фармакологическая профилактика с использованием НФГ, НМГ либо фондапаринукс натрия рекомендована только категории очень высокого риска. При этом одновременно применяются механические методы профилактики ВТЭО. У данных пациентов необходимо наличие доказательств первичного гемостаза (отсутствие признаков активного кровотечения), а также оценка рисков кровотечения с учетом модифицируемых факторов риска.

В случае использования фармакологической профилактики ВТЭО она должна быть начата через 24-48 часов после хирургического вмешательства. Продолжительность профилактических мероприятий – до выписки пациента, но не менее 7 дней. У пациентов с повреждением спинного мозга или значительными двигательными нарушениями, а также у пациентов с ВТЭО в анамнезе целесообразно продолжить тромбопрофилактику НМГ во время реабилитационной фазы стационарного лечения до 4 недель (через 2 недели терапии НМГ возможен перевод пациента на прием пероральных антикоагулянтов: варфарина или не витамин

Категория риска	Вид хирургического вмешательства
Низкий	операции на позвоночнике по поводу неонкологических заболеваний без ФР
Высокий	операции на позвоночнике по поводу неонкологических заболеваний при наличии 1 балла по шкале ФР операции, связанные с краниотомией по поводу неонкологического заболевания при наличии ≤ 1 баллов по шкале ФР
Очень высокий	операции на позвоночнике по поводу онкологических заболеваний или при наличии ≥ 2 баллов по шкале ФР операции, связанные с краниотомией по поводу онкологических заболеваний и сосудистых заболеваний или при наличии ≥ 2 баллов по шкале ФР

Примечания: ФР – факторы риска.

Risk Category	Surgical Intervention Type
Low	spinal surgery for non-cancer diseases with no RFS
High	spinal surgery for non-cancer diseases with RFS = 1 craniotomy for a non-cancer disease with RFS ≤ 1
Very high	spinal surgery for cancer diseases or RFS ≥ 2 craniotomy for cancer and vascular diseases or RFS ≥ 2

Note: RFS – risk factors.

«Большие» факторы риска (2 балла):	«Малые» факторы риска (1 балл):
Имобилизация пациента до/после операции	Возраст старше 60 лет
Длительность операции более 4 часов и/или ожидаемый послеоперационный постельный режим более 72 часов	ВТЭО (ТГВ и/или ТЭЛА) в анамнезе
Тяжелый неврологический дефицит (такой как глубокий гемипарез или гемиплегия)	Использование системных глюкокортикоидов (>10 дней)
Комбинированный передне-задний доступ ¹	Беременность
Вмешательство на нескольких уровнях позвоночника ¹	Послеродовый период (первые 6 недель после родов)
	Применение оральных контрацептивов ²
	ИМТ > 30
	Активный инфекционный процесс
	Состояния, сопровождающиеся гиперкоагуляцией

Примечания: ВТЭО – венозные тромбозы и тромбоэмболии, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ИМТ – индекс массы тела.

¹Учитываются только у пациентов, подвергающихся вмешательствам на позвоночнике

²В случае применения женщиной оральных контрацептивов рекомендовано отменить приём оральных контрацептивов и отложить плановое оперативное вмешательство как минимум на 4-6 недель.

К-зависимых антикоагулянтов; у пациентов с онкологическими заболеваниями тромбопрофилактика должна проводиться только с использованием НМГ) [15].

У всех пациентов, подлежащих краниотомии предоперационная профилактика

Табл. 1. Стратификация риска венозных тромбозов и тромбоэмболий при нейрохирургических операциях [3, 5-11]

Table 1. Venous thromboembolism risk assessment in neurosurgery [3, 5-11]

Табл. 2. Шкала факторов риска [7, 11-14]

Table 2.
Risk factor scale [7, 11-14].

Major risk factors (2 points):	Minor risk factors (1 points):
Patient's immobilization in the pre/postoperative period	Patients aged over 60
Surgery duration of more than 4 hours and/or expected postoperative bed regime of more than 72 hours	History of VTE (DVT and/or PTE)
Severe neurological deficit (e.g., significant hemiparesis or hemiplegia)	Use of systemic glucocorticoids (>10 days)
Combined anterior-posterior surgery ¹	Pregnancy
Surgery on several spine levels ¹	Postpartum (first 6 weeks postpartum)
	Use of oral contraceptives ²
	BMI >30
	Active infection
	Conditions associated with hypercoagulation

Note: VTE – venous thromboembolism, DVT – deep vein thrombosis, PTE – pulmonary thromboembolism, BMI – body mass index.

¹To be taken into account only in patients undergoing spinal surgery

²In the case when a female patient takes oral contraceptives it is recommended to withhold oral contraceptive therapy and postpone planned surgery for a minimum of 4–6 weeks.



Рисунок 1. Алгоритм стратификация риска и профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в нейрохирургии [7, 11-14]

ВТЭО проводится с использованием механических методов, которые включают применение компрессионного трикотажа и перемежающейся пневматической компрессии (ППК) не менее чем за 24 часа до проведения хирургического вмешательства. ППК продолжается в течение как минимум 48 часов после хирургического вмешательства или до начала мобилизации пациента.

В послеоперационном периоде всем пациентам очень высокого риска ВТЭО рекомендована фармакологическая профилактика с использованием НФГ, НМГ либо фондапаринукс натрия, одновременно с применением механических методов профилактики ВТЭО. У данных пациентов необходимо наличие доказательств первичного внутричерепного гемостаза (обычно на основании послеоперационной компьютерной томографии головы), а также оценка рисков кровотечения с учетом модифицируемых факторов риска. В случае использования фармакологической профилактики ВТЭО, она должна быть начата через 24-48 часов после хирургического вмешательства. Продолжительность профилактических мероприятий – до выписки пациента, но не менее 7 дней. После операций по поводу онкологических заболеваний рекомендовано применять НМГ не менее четырех недель. У пациентов с ВТЭО в анамнезе целесообразно применять антикоагулянтную терапию до 4 недель (через 2 недели терапии НМГ возможен перевод пациента на прием пероральных антикоагулянтов: варфарина или не витамин К-зависимых антикоагулянтов).

Описанный подход к оценке рисков ВТЭО можно представить в виде алгоритма (рис. 1).

Прерывание и возобновление антикоагулянтной/антиагрегантной терапии при плановых оперативных вмешательствах

При назначении плановых оперативных вмешательств в нейрохирургии специалисты часто сталкиваются с пациентами, длительно получающими антикоагулянты или антиагреганты. В таких ситуациях следует использовать универсальные подходы к прерыванию и возобновлению антикоагулянтной/антиагрегантной терапии при плановых операциях.

Пациенты, длительно получающие варфарин

Варфарин отменяется у всех пациентов перед нейрохирургическим вмешательством. Необходимость назначения мост-терапии с использованием НФГ или НМГ зависит от тромбоэмболического риска, оцененного по шкале CHA₂DS₂-VASc. Через 2 дня после отмены варфарина и достижения уровня МНО 2,0 и менее в случае среднего (3-4 балла по

шкале CHA₂DS₂-VAS_c) и высокого (5-6 баллов по шкале CHA₂DS₂-VAS_c) риска назначаются прямые антикоагулянты (НФГ, НМГ) и отменяются за 12 часов до операции (НФГ в группе пациентов высокого риска ВТЭО отменяется за 4-5 часов до операции), в случае низкого риска (0-2 балла по шкале CHA₂DS₂-VAS_c) мост-терапия не проводится (таблица 3, 4). Терапия варфарином 5 мг может быть возобновлена через 24–48 ч после операции при условии, что нет никаких признаков продолжающегося кровотечения, и достигнут адекватный гемостаз. Контроль МНО необходимо начинать через 2 суток приема варфарина. Применение НМГ и НФГ должно быть продолжено в послеоперационном периоде до тех пор, пока МНО на фоне приема варфарина не будет зафиксировано в терапевтическом диапазоне не менее двух дней подряд. Терапевтический диапазон МНО при применении варфарина без антиагрегантов составляет для больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии 2,0–3,0; при имплантации искусственных клапанов сердца – 2,5–3,5; при их сочетании с одним антиагрегантом – 2,0–3,0; при сочетании с двумя антиагрегантами – 2,0–2,5 [18].

Пациентам, у которых после тромбэмболического случая, по поводу которого был назначен варфарин, прошло более 3 месяцев может быть назначена обычная послеоперационная тромбопрофилактика без дооперационной мост-терапии [16-17].

Пациенты, длительно получающие пероральные не витамин К-зависимые антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан)

Не-витамин-К зависимые антикоагулянты отменяются до проведения операции в зависимости от исходного уровня СКФ (табл. 5). Мост-терапия не требуется.

После хирургического вмешательства с высоким геморрагическим риском прием не-витамин-К зависимых антикоагулянтов можно начать через 48 ч [19].

Пациенты, длительно получающие антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел, тикагрелор, прасугрел)

У пациентов, находящихся на двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) после недавнего острого коронарного синдрома или стентирования коронарных артерий и имеющих высокий риск периоперационного кровотечения, плановое оперативное вмешательство должно быть отложено. После имплантации коронарного стента плановое внесердечное хирургическое вмешательство может быть выполнено не ранее чем через 1 месяц независимо от типа стента.

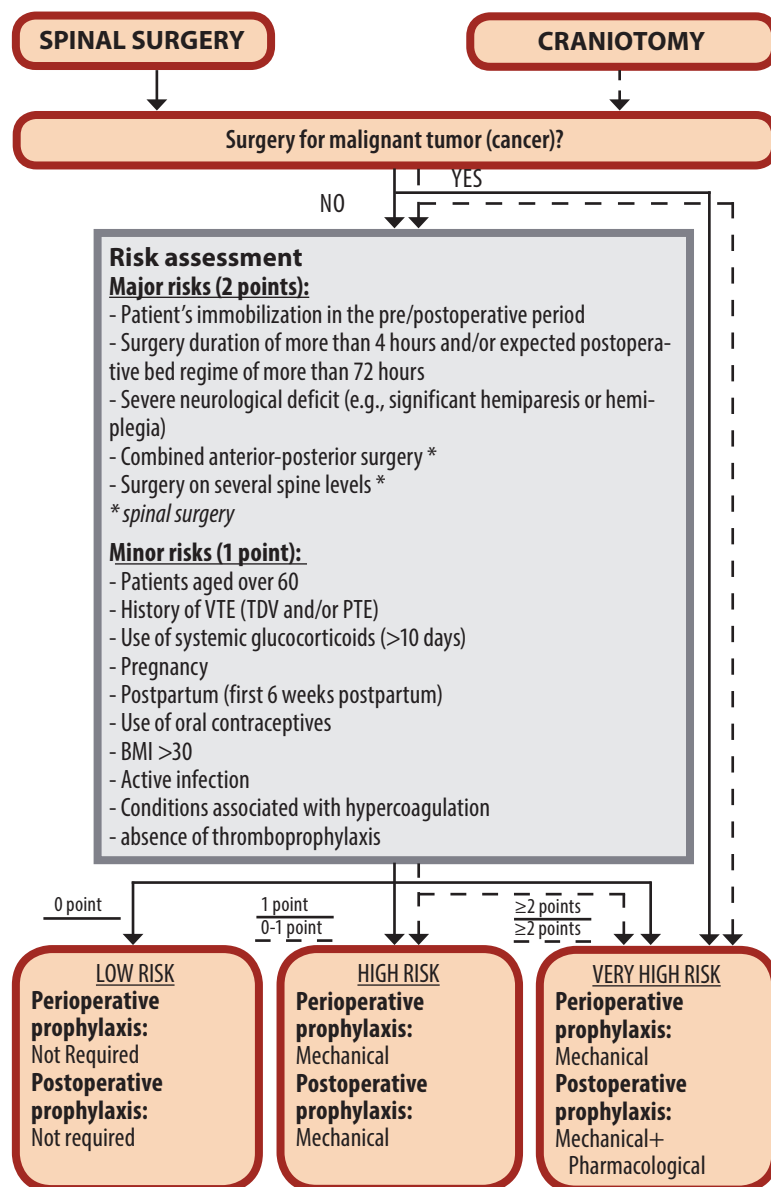


Fig. 1. Venous thromboembolism risk assessment and prophylaxis algorithm in neurosurgery [7, 11-14]

Прерывание антиагрегантной терапии при плановых оперативных вмешательствах

АСК отменяют за 5 дней до операции.

Клопидогрел должен быть отменен за 5 дней до операции.

Тикагрелор должен быть отменен за 3 дня до операции.

Прасугрел должен быть отменен за 7 дней до операции.

Экстренное прерывание эффектов антикоагулянтной и антиагрегантной терапии при неотложных оперативных вмешательствах

Нередко нейрохирурги сталкиваются с необходимостью проведения неотложного

Таблица 3. Прерывание и возобновление антикоагулянтной терапии при плановых оперативных вмешательствах [18-19].

Отмена варфарина		
Оценка периоперационного тромбоземболического риска у пациентов с ФП		
Высокий риск (>10% в год)	Средний риск (3-7% в год)	Низкий риск (<1% в год)
CHA ₂ DS ₂ -VASC – 5-6 баллов. Ревматическое поражение клапанов сердца. Инсульт или ТИА в пределах последних 3 месяцев.	CHA ₂ DS ₂ -VASC – 3-4 балла.	CHA ₂ DS ₂ -VASC – 0-2 балла без предшествующего инсульта или ТИА.
у пациентов 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 ФП и других факторов риска развития инсульта.
Через 2 дня после отмены варфарина		Дооперационная антикоагулянтная терапия не требуется Оперативное вмешательство проводится при МНО менее 1,4
Гепарин натрия в/в под контролем АЧТВ, отмена за 4-5 ч до операции		
или	или	
Эноксапарин натрия 1,0 мг/кг 2 раза/сут либо 1,5 мг/кг 1 раз/сут отмена за 12 ч до операции	Эноксапарин натрия 40 мг 1 раз/сут отмена за 12 ч до операции	
или	или	
Далтепарин натрия 100 ЕД/кг 2 раза/сут либо 200 ЕД/кг 1 раз/сут отмена за 12 ч до операции	Далтепарин натрия 5000 Ед 1 раз/сут отмена за 12 ч до операции	
или	или	
Надропарин натрия 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут отмена за 12 ч до операции	Надропарин натрия 0,3 мл 1 раз/сут отмена за 12 ч до операции	

Примечания: ФП – фибрилляция предсердий, ТИА – транзиторная ишемическая атака, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение.

Table 3. Anticoagulant therapy interruption and resumption in elective surgery [18-19].

Warfarin Interruption		
Perioperative thromboembolic risk assessment		
in AF patients		
High risk (>10% per year)	Moderate risk (3-7% per year)	Low risk (<1% per year)
CHA ₂ DS ₂ -VASC – 5-6 points. Rheumatic lesion of heart valves. Stroke or TIA within previous 3 months.	CHA ₂ DS ₂ -VAS _C – 3-4 points.	CHA ₂ DS ₂ -VAS _C – 0-2 points with no prior stroke or TIA
in patients with artificial heart valves		
High risk (>10% per year)	Moderate risk (4-10% per year)	Low risk (<4% per year)
Mitral valve prostheses of any kind. Artificial aortic valves of old type (balloon or a swing check (tilting disc) type). Stroke or TIA within previous 6 months.	Artificial aortic valve associated with one of the following conditions: - atrial fibrillation; - first stroke or TIA; - hypertension; - diabetes; - congenital heart defects; - age > 75.	Presence of an artificial aortic valve without AF and other stroke risk factors.
2 days after Warfarin interruption		Preoperative anticoagulation therapy is not required Surgery is performed when INR is below 1.4
Heparin sodium IV a PTT- guided, ceased 4-5 hours before surgery		
or	or	
Enoxaparin sodium 1.0 mc/kg BID or 1.5 mg/kg OD ceased 12 hrs before surgery	Enoxaparin sodium 40 mg OD ceased 12 hrs before surgery	
or	or	
Dalteparin sodium 100 U/kg BID or 200 U/kg OD ceased 12 hrs before surgery	Dalteparin sodium 5000 U OD ceased 12 hrs before surgery	
or	or	
Nadroparin sodium 86 anti-XA U/kg BID ceased 12 hrs before surgery	Nadroparin sodium 0.3 ml OD ceased 12 hrs before surgery	

Note: AF – atrial fibrillation, TIA – transient ischemic attack, aPTT – activated partial thromboplastin time, INR – international normalized ratio.

хирургического вмешательства у пациентов, длительно получающих препараты, влияющие на гемостаз. Экстренное прерывание эффектов антикоагулянтов/антиагрегантов в таких ситуациях проводится и использованием антагонистов и антидотов [19]. В таблице 6 представлены специфические и неспецифические антидоты и антагонисты антикоагулянтов и антиагрегантов с доказанной эффективностью.

Купирование эффекта гепарина натрия (НФГ) проводится с использованием раствора протамина сульфата, который вводится в виде медленного внутривенного болюса (1-3 мин) в дозе 1 мг на 100 МЕ НФГ, введенного за последние 2-3 ч. При неэффективности (продолжающееся кровотечение, обусловленное доказанной передозировкой гепарина) выполняется инфузия раствора протамина сульфата под контролем АЧТВ.

Для купирования эффекта низкомолекулярного гепарина (НМГ) эффективного антидота не существует. Протамин сульфат ингибирует не более 50% активности НМГ. В такой ситуации возможно внутривенное введение раствора протамина сульфата в дозе 1 мг на 100 анти-Ха НМГ, с последующим повторным введением в дозе 0,5 мг на 100 анти-Ха НМГ. Рекомендуется также внутривенная инфузия концентрата протромбинового комплекса или СЗП.

Купирование эффекта варфарина. Перед экстренной операцией рекомендуется введение коагуляционного фактора (II, IV, IX, X) в комбинации – протромбиновый комплекс (ПК) в дозе 25 МЕ/кг. В случае его недоступности используется СЗП в дозе 15-20 мл/кг или внутривенный фитоменадион (витамин K₁).

Купирование эффекта фондапаринукса, введенного подкожно, проводится с использованием активированного VII фактора свертывания.

Эффекты ривароксабана и апиксабана купируются трансфузией СЗП в дозе 15-20 мл/кг или введением коагуляционного фактора (II, IV, IX, X) в комбинации – протромбиновый комплекс (ПК) в дозе 50 МЕ/кг с возможным дополнением транексамовой кислотой в дозе 15 мг/кг (или 1 г) при наличии у пациента выраженного кровотечения.

Купирование эффекта дабигатрана этексилата проводится с помощью введения идаруцизумаба (специфический антидот дабигатрана, препарат на основе моноклональных антител) в дозе 5 мг. Доза является стандартной, не зависит от состояния пациента, дозы и сроков приема дабигатрана. При отсутствии идаруцизумаба показана трансфузия СЗП в дозе 15-20 мл/кг или введение коагуляционного фактора (II, IV, IX, X) в комбинации – протромбиновый комплекс (ПК) в дозе 50 МЕ/кг с возможным дополнением транексамовой кислотой в дозе 15 мг/кг (или 1 г) при наличии у пациента выраженного кровотечения.

C	Застойная сердечная недостаточность (Congestive heart failure)	1 балл
H	Гипертензия (Hypertension)	1 балл
A ₂	Возраст > 75 лет (Age)	2 балла
D	Диабет (Diabetes)	1 балл
S ₂	Предшествующий инсульт или ТИА (Stroke)	2 балла
V	Поражение сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты)	1 балл
A	Возраст 65-74 лет	1 балл
Sc	Пол (женский)	1 балл

Примечания: ТИА – транзиторная ишемическая атака.

C	Congestive heart failure	1 point
H	Hypertension	1 point
A ₂	Age > 75 лет	2 points
D	Diabetes	1 point
S ₂	Prior stroke or TIA	2 points
V	Vascular lesion (history of myocardial infarction, atherosclerosis of peripheral arteries, aortic atherosclerosis)	1 point
A	Age 65-74	1 point
Sc	Sex (female)	1 point

Note: TIA – transient ischemic attack.

Таблица 5. Отмена не витамин К-зависимых антикоагулянтов (НОАК) перед плановыми хирургическими вмешательствами в зависимости от функции почек [19]

Клиренс креатинина	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан	Апиксабан
80 мл/мин и более	≥48 ч	≥48 ч	≥48 ч
50-80 мл/мин	≥72 ч	≥48 ч	≥48 ч
30-50 мл/мин	≥96 ч	≥48 ч	≥48 ч
15-30 мл/мин	противопоказан	≥48 ч	≥48 ч
менее 15 мл/мин	противопоказан	противопоказан	противопоказан

Table 5. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) withdrawal before elective surgery depending on renal function [19]

Creatinine clearance	Dabigatran etexilate	Rivaroxaban	Apixaban
80 ml/min and more	≥48 h	≥48 h	≥48 h
50-80 ml/min	≥72 h	≥48 h	≥48 h
30-50 ml/min	≥96 h	≥48 h	≥48 h
15-30 ml/min	contraindicated	≥48 h	≥48 h
менее 15 ml/min	contraindicated	contraindicated	contraindicated

Дабигатрана этексилат минимально связан с белками плазмы, и поэтому может в значительной мере удаляться при проведении диализа. Эта стратегия не применима к ривароксабану, апиксабану и эдоксабану, которые имеют высокое связывание с белками.

Купирование эффекта клопидогрела, тиклопидина, тикагрелора и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Для этой цели используется тромбоцитарный концентрат (1 доза на 7 кг массы тела) или активированный VII фактор свертывания при наличии у пациента выраженного кровотечения. Тромбоцитарный концентрат следует вводить не ранее 2 ч после приема последней дозы АСК и 12-24 ч после последней дозы клопидогрела; данный подход позволяет избежать ингибирования вливаемых тромбоцитов циркулирующими антиагрегантами или их активными метаболитами.

Таблица 4. Шкала CHA₂DS₂-VASc – стратификация риска инсульта у пациентов с неклапанным поражением сердца при фибрилляции предсердий [19]

Table 4. CHA₂DS₂-VASc – stroke risk assessment scale in patients with non-valvular atrial fibrillation [19]

Таблица 6. Антидоты при кровотечении на фоне применения антикоагулянтов/антиагрегантов [19]

Лекарственный препарат	Антидоты и антагонисты
НФГ	Протамина сульфат
Низкомолекулярные гепарины: дальтепарин, эноксапарин, надропарин	Протамина сульфат или СЗП или концентрат протромбинового комплекса
Непрямой ингибитор Ха фактора: фондапаринукс натрия	Активированный VII фактор свертывания
Антагонисты витамина К: варфарин	Концентрат протромбинового комплекса или СЗП
Прямой ингибитор тромбина: дабигатран этексилат	Идаруцизумаб или концентрат протромбинового комплекса в сочетании с транексамовой кислотой (при наличии выраженного кровотечения)
Прямые ингибиторы Ха фактора: ривароксабан, апиксабан	Концентрат протромбинового комплекса в сочетании с транексамовой кислотой (при наличии выраженного кровотечения)
Антиагреганты: АСК, клопидогрель, тикагрелор	Тромбоцитарный концентрат или активированный фактор свертывания VII

Примечания: НФГ – нефракционированный гепарин, СЗП – свежемороженая плазма, АСК – ацетилсалициловая кислота.

Table 6. Antidotes for anticoagulants/antiplatelet agents associated with bleeding [19]

Drug	Antidotes and antagonists
UFH	Protamine sulfate
Low-molecular heparins: dalteparin, enoxaparin, nadroparin	Protamine sulfate or FFP or prothrombin complex concentrate
Indirect factor Xa inhibitor: fondaparinux sodium	Activated coagulation factor VII
Vitamin K antagonists: warfarin	Prothrombin complex concentrate or FFP
Direct thrombin inhibitor: dabigatran etexilate	Idarucizumabum or prothrombin complex concentrate combined with tranexamic acid (in case of pronounced bleeding)
Direct factor Xa inhibitor: rivaroxaban, apixaban	Prothrombin complex concentrate combined with tranexamic acid (in case of pronounced bleeding)
Antiplatelet agents: ASA, clopidogrel, ticagrelor	Thrombocyte concentrate or activated coagulation factor VII

Note: UFH – unfractionated heparin, FFP – fresh frozen plasma, ASA – acetylsalicylic acid.

REFERENCES

- Elshazly S., Ames S. *Prevention and treatment of venous thrombo-embolism (vte): risk assessment and prophylaxis*. NICE Clinical Guideline, 2019.
- Gould M.K., Garcia D.A., Wren S.M., Karanickolas P.J., Arcelus J.L., Heit J.A., Samama C.M. 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, vol. 141, Suppl 2, pp. e277s-e277s.
- Faraoni D., Comes R.F., Geerts W., Wiles M.D. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Neurosurgery: Practice Guidelines. *Eur J Anaesthesiol*, 2018, vol. 35, no. 2, pp. 90-95.
- Tacconi L., Spinelli R., Manganotti P. The prevention of deep venous thrombosis in neurosurgery: an update from our institution. *Euromediterranean Biomed J*, 2018, vol. 13, no. 36, pp. 160-163.
- Bryson D.J., Uzoigwe C.E., Braybrooke J. Thromboprophylaxis in spinal surgery: a survey. *J Orthop Surg Res*, 2012, vol. 7, no. 1, pp. 14. doi: 10.1186/1749-799X-7-14.
- Rolston J.D., Han S.J., Bloch O., Parsa A.T. What clinical factors predict the incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in neurosurgical patients? *J Neurosurg*, 2014, vol. 121, no. 4, pp. 908-918.
- Lieber B.A., Han J., Appelboom G., Taylor B.E.S., Han B.J., Agarwal N., Connolly E.S.Jr. Association of Steroid Use with Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Neurosurgical Patients: A National Database Analysis. *World Neurosurg*, 2016, vol. 89, pp. 126-132.
- Bekelis K., Labropoulos N., Coy S. Risk of Venous Thromboembolism and Operative Duration in Patients Undergoing Neurosurgical Procedures. *Neurosurgery*, 2017, vol. 80, no. 5, pp. 787-792.
- Anderson D.R., Morgano G.P., Bennett C., Dentali F., Francis C.W., Garcia D.A., Kahn S.R., Rahman M., Rajasekhar A., Rogers F.B., Smythe M.A. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv*, 2019, vol. 3, no. 23, pp. 3898-3944.
- Raksin P.B., Harrop J.S., Anderson P.A. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Evaluation and Treatment

Восстановление коагуляционного потенциала может быть достигнуто за счет использования неспецифических препаратов, таких как:

- неактивированный ПК – начальная доза 50 МЕ/кг, с последующим возможным применением дополнительной дозы 25 МЕ/кг в случае необходимости;

- активированный ПК – 50 ЕД/кг (максимальная доза – 200 ЕД/кг в сутки);
- рекомбинантный фактор VII-a – 90 мкг/кг.

Закключение

ВТЭО в нейрохирургии являются сложной проблемой, и единой стратегии её решения до сих пор не разработано. Представленный авторами подход к тромбопрофилактике у нейрохирургических пациентов, основанный на актуальных международных рекомендациях, позволит провести стратификацию риска ВТЭО с учетом ключевых факторов и проводить соответствующие профилактические мероприятия у разных категорий пациентов. Следует отметить необходимость проведения валидации данного алгоритма для более широкого его внедрения в клиническую практику.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования –

Л.Н. Гавриленко, И.С. Романова, И.Н. Кожанова, А.Е. Барановский, сбор и обработка материала – И.С. Романова, И.Н. Кожанова, О.Г. Садовская, написание текста – И.С. Романова, И.Н. Кожанова, О.Г. Садовская, редактирование – Л.Н. Гавриленко, И.С. Романова, И.Н. Кожанова, А.Е. Барановский.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

of Patients With Thoracolumbar Spine Trauma: Prophylaxis and Treatment of Thromboembolic Events. *Neurosurgery*, 2019, vol. 84, no. 1, pp. E39-E42.

- Guideline for the Prevention of Venous Thromboembolism (VTE) in Adult Hospitalized Patients. State of Queensland (Queensland Health), December 2018, 57 p.
- Caprini J.A., Arcelus J.L., Hasty J.H., Tamhane A.C., Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost*, 1991, vol. 17(3), pp. 304-312.
- Rogers S.O.Jr., Kilaru R.K., Hosokawa P., Henderson W.G., Zinner M.J., Khuri S.F. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*, 2007, vol. 204, no. 6, pp. 1211-1221.
- Chibbaro S., Tacconi L. Safety of deep venous thrombosis prophylaxis with low-molecular-weight heparin in brain surgery. *Surgical Neurology*, 2008, vol. 70, no. 2, pp. 117-121.
- Song AB, Rosovsky RP, Connors JM, Al-Samkari H. Direct oral anticoagulants for treatment and prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Vascular Health and Risk Management*, 2019, vol. 15, pp. 175-186.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.-C., Heidbuchel H., Hendriks J., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, no. 38, pp. 2893-2962.
- Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., Haessler K.G., Oldgren J., Reinecke H., Roldan-Schilling V., Rowell N., Sinnaeve P., Collins R. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2018, vol. 39, no. 16, pp. 1330-1393.
- Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V., Sumarokov A.B., Shirokov E.A. *Effektivnost i bezopasnost antitromboticheskoy terapii. Shkaly i algoritmy. Klinicheskie rekomendatsii*. [Efficacy and safety of antithrombotic therapy. Scales and algorithms. National recommendations]. Moscow, 2018. 147 p. (in Russian).
- Potopova I.I., Rusalenko M.G., Evsejchik E.S., Kononova O.N. *Primenenie antikoagulyantov v klinicheskoy praktike: prakticheskoe posobie dlya vrachev* [The use of anticoagulants in clinical practice. Practical guide for doctors]. Gomel 2018. 40 p. (in Russian).

Поступила 29.03.2020