

Профилактика тромботических осложнений при оперативных вмешательствах, проводимых под нейроаксиальной анестезией

Проведение нейроаксиальных блокад на фоне применения препаратов, воздействующих на систему гемостаза, ассоциируется с повышенным риском геморрагических осложнений. Несмотря на то что эти осложнения развиваются довольно редко, тяжесть их последствий вынуждает в ряде случаев отказываться от эффективных инструментов обезболивания в пользу надежной профилактики тромботических осложнений. При этом соотношение риск/польза для каждого из этих методов не всегда является очевидным, что объясняет различия в национальных рекомендациях разных стран.

Неврологические дисфункции как результат геморрагических осложнений нейроаксиальных блокад

Нейроаксиальная анестезия — это общее название группы методов обезболивания, воздействующих непосредственно на спинной мозг и его корешки. Редким, но чрезвычайно опасным осложнением этого вида анестезии является развитие спинальной гематомы. Это геморрагическое осложнение регионарного обезболивания может иметь катастрофические последствия для больного в виде необратимых неврологических нарушений, зачастую приводящих к инвалидизации. Наличие крупных вен, которые повреждаются спинальными иглами, и ограниченный объем эпидурального пространства создают условия, при которых даже гематома небольшого размера оказывает давление на спинной мозг и его корешки.

Спинальная гематома обычно развивается скрыто, клинические признаки могут появиться спустя 3 дня после пункции. Клиническая симптоматика представлена болью в спине, сенсорными расстройствами, прогрессирующим параличом, нарушениями акта дефекации и диуреза. Определяющими для диагноза являются данные компьютерной и магнитно-резонансной томографии, а единственным фактором, улучшающим прогноз заболевания, — раннее хирургическое лечение.

Истинная частота неврологических дисфункций, развивающихся вследствие нейроаксиальных блокад, не известна. В наиболее обширном обзоре литературы Tsuba описано 13 случаев спинальных гематом на 850 тыс. эпидуральных анестезий и 7 случаев — на 650 тыс. спинальных блокад. Основываясь на обобщенных данных, частота развития спинальной гематомы составляет 1:150 тыс. эпидуральных и 1:220 тыс. спинальных анестезий.

Базируясь на имеющихся на сегодняшний день данных о возникновении спинальных гематом, большинство исследователей выделяют такие независимые факторы риска:

- возраст 75 лет и старше;
- женский пол;
- сопутствующая терапия препаратами, влияющими на систему гемостаза: гепарином, варфарином, кеторолаком и другими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), декстранами;
- патология позвоночника;
- травматичная пункция или множественные пункции;
- метод анестезии (в порядке убывания): эпидуральная анестезия с катетеризацией > одномоментная эпидуральная анестезия > спинномозговая анестезия.

Точно оценить все риски достаточно сложно, что обуславливает некоторые различия в рекомендациях разных стран по проведению нейроаксиальной анестезии на фоне терапии антитромботическими препаратами.

Нейроаксиальная блокада на фоне антитромботической терапии: обзор международных рекомендаций

Стратегия профилактики тромботических осложнений базируется на соотношении

эффективности с точки зрения предупреждения тромботических осложнений и безопасности относительно геморрагических осложнений. Это особенно актуально при оперативных вмешательствах, проводимых под нейроаксиальной анестезией.

В настоящее время опубликованы многочисленные рекомендации по проведению нейроаксиальных блокад у пациентов, получающих антитромботическую

во многих отраслях медицины, в частности кардиологии и неврологии. Фармакологические особенности препаратов этой группы не позволяют выработать общие рекомендации для всех антиагрегантов в целом. Так, согласно руководствам SEDAR рекомендации по ведению больных, подлежащих нейроаксиальной анестезии, различаются в зависимости от группы антиагрегантных препаратов (табл. 1).

Таблица 1. Рекомендуемое время отсрочки регионарной анестезии у пациентов, принимающих антитромбоцитарные препараты

Группа препаратов	SEDAR	ASRA	DGAI	OGARI	BARA	SFAR
АСК	Б.о.	Б.о.	Б.о./2 сут, если до операции был назначен НМГ	2 сут — при нетравматичных операциях 3 сут — в остальных случаях	Б.о.	Б.о.
НПВП	Б.о.	Б.о.	Б.о.	Для ингибирования ЦОГ-1 — 3xT1/2, для ингибирования ЦОГ-2 — 2xT1/2	Б.о.	Б.о.
Тиенопиридины	Не рекомендуется: клопидогрел — 7 сут, тиклопидин — 10 сут	Противопоказан: клопидогрел — 7 сут, тиклопидин — 14 сут	Не рекомендуется: клопидогрел — 7 сут, тиклопидин — 10 сут	Не рекомендуется: клопидогрел — 7 сут, тиклопидин — 10 сут	Не рекомендуется: клопидогрел — 7 сут, тиклопидин — 10 сут	Не рекомендуется
Ингибиторы рецепторов GP IIb/IIIa	Не рекомендуется	Противопоказаны	Противопоказаны	Противопоказаны	Не рекомендуется	Нет данных

Примечания: SFAR — Рекомендации Французского общества анестезиологов-реаниматологов, б.о. — без особенностей.

терапию, некоторые из которых одобрены научными обществами анестезиологии. Одно из руководств составлено Испанским обществом анестезии и неотложной помощи (SEDAR). Самые первые испанские рекомендации были опубликованы в 2001 г. С тех пор они ежегодно обновляются посредством открытых дискуссионных форумов при поддержке Европейского общества регионарной анестезии (ESRA) либо в ходе различных национальных конгрессов. Так, на конгрессе ESRA, который проходил 21–23 сентября 2005 года в г. Сантьяго-де-Компостела (Испания), руководства SEDAR были детально пересмотрены с учетом рекомендаций, предложенных другими научными обществами.

Ниже будут представлены основные моменты рекомендаций по безопасности при проведении манипуляций при регионарной анестезии/аналгезии одновременно с применением препаратов, воздействующих на гемостаз. В частности, будут рассмотрены руководства SEDAR, Немецкой ассоциации анестезиологии и интенсивной терапии (DGAI), Американского общества регионарной анестезии (ASRA), Австрийской ассоциации анестезиологии и интенсивной терапии (OGARI) и Бельгийской ассоциации регионарной анестезии (BARA). В этих руководствах можно отметить как схожие моменты, так и значительные отличия.

Антитромботические препараты, действие которых необходимо учитывать при проведении регионарной анестезии:

- Антиагреганты
- Пероральные антикоагулянты
- Нефракционированный (стандартный) гепарин (НФГ)
- Прямые ингибиторы фактора Ха
- Фибринолитики
- Прямые ингибиторы тромбина
- Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

Нейроаксиальная анестезия у пациентов, получающих антиагреганты

В настоящее время терапия антиагрегантными препаратами широко применяется

Ацетилсалициловая кислота (АСК) либо другие НПВП. Отмечено, что НПВП вносят минимальный вклад в развитие нейроаксиальных гематом, а изолированный прием НПВП практически не повышает риск их развития.

Несмотря на то что согласно опубликованным данным отмена АСК может повысить риск развития кардиоваскулярных и неврологических осложнений, в руководствах DGAI рекомендуется делать двухдневный перерыв между ее приемом и проведением нейроаксиальной блокады, если в предоперационном периоде проводится тромбопрофилактика НМГ, и трехдневный — в случае сопутствующей терапии клопидогрелом или тиклопидином. В послеоперационном периоде назначение препаратов данной группы необходимо возобновить безотлагательно (между 6 и 24 часами после операции).

Таким образом, АСК и НПВП, принимаемые регулярно в одинаковых дозах и без взаимодействия с другими антитромботическими препаратами, не повышают риск развития спинальных гематом у пациентов, которым проводится регионарная блокада, и поэтому их прием считается абсолютно безопасным.

Тиенопиридины. Учитывая особенности фармакодинамики тиенопиридинов, в частности силу, продолжительность и механизм их действия, а также небольшой опыт их применения, в настоящее время проведение регионарных блокад пациентам, находящимся под действием этих препаратов, не рекомендуется. Безопасный период для проведения регионарной блокады после последнего приема клопидогрела составляет 7, тиклопидина — 10 дней. Препараты могут быть вновь назначены немедленно после проведения манипуляции.

Антагонисты рецепторов GP IIb/IIIa. Необходимый безопасный период для проведения регионарной блокады либо извлечения катетера после применения абциксимаба составляет 24 ч, эптифибатид и тирофибана — 8 ч.

Регионарная анестезия у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты

Различные научные общества предлагают схожие рекомендации без существенных отличий. Основные моменты руководств:

— Замена терапии в предоперационный период. В случае поступления в хирургический стационар больного, находящегося на пероральной антикоагулянтной терапии, эпидуральную или спинальную пункцию следует выполнять не ранее чем через 3 дня после отмены аценокумарола и через 5 дней после варфарина. Данные препараты можно заменить на другие средства, преимущественно НМГ. Кроме того, до прове-

дения операции необходим контроль международного нормализованного отклонения (МНО), которое должно быть $\leq 1,4$ (в рекомендациях SEDAR $\leq 1,5$, ASRA $< 1,5$).

— Назначение в послеоперационном периоде. Возобновление терапии пероральными антикоагулянтами рекомендовано безотлагательно.

— Удаление катетера. Проводится при показателях МНО $\leq 1,5$ (протромбинового индекса $> 70\%$).

Регионарная анестезия у пациентов, получающих НФГ

В рекомендациях SEDAR предлагаются стандарты терапии пациентов в зависимости от пути введения гепарина — внутривенного или подкожного. Особое внимание уделено следующим моментам:

• **Внутривенное введение.** При постоянной инфузии НФГ пункция или удаление катетера рекомендуются не ранее чем через 4 ч после прекращения инфузии.

• **Подкожное введение.** Нет противопоказаний к проведению регионарной анестезии, если лабораторные тесты свидетельствуют о нормальном состоянии системы свертывания и количестве тромбоцитов в пределах допустимого.

В США и странах Европы практика назначения НФГ при нейроаксиальной анестезии несколько различается, что отражено в соответствующих руководствах этих стран. В США, где часто используют подкожные инъекции НФГ с целью профилактики тромбозов, его назначение в профилактической дозе не является противопоказанием к проведению нейроаксиальной блокады. В отличие от ASRA DGAI рекомендует соблюдать безопасный интервал между подкожным введением гепарина и нейроаксиальной блокадой, а именно отменить НФГ за 4 ч перед введением катетера/пункции и отложить его введение на 1 ч после процедуры (табл. 2).

Таблиця 2. Рекомендації по проведенню регіонарної анестезії у пацієнтів, получаючих НФГ внутрішньо

	SEDAR	ASRA	DGAI	OGARI	BARA
Пункція с/без катетеризації після введення НФГ	4 ч	–	4 ч	4 ч	–
Назначення НФГ після нетравматичної пункції с/без катетеризації	1 ч	1 ч	1 ч	1 ч	1 ч
Удалення катетера після гепаринотерапії	4 ч	2-4 ч	4 ч	4 ч	–
Назначення гепарина після удалення катетера	1 ч	–	1 ч	1 ч	1 ч
Назначення гепарина після травматичної пункції	6 ч	–	12 ч	–	–

Регіонарна анестезія у пацієнтів, получаючих інгібітор фактора Ха (фондапаринукс)

Фондапаринукс – перший препарат із нового класу селективних блокувальних фактора свертывання Ха. Це синтетический пентасахарид, який має високе спорідненість до антитромбіну III. Фондапаринукс не інактивує тромбін і не оказує дії на тромбоцити. Ураховуючи те, що цей препарат відносно новий і досвід його застосування незначительний, в різних керівництвах пропонується неоднакові часові безпечні проміжки між введенням препарату і процедурою нейроаксіальної анестезії/анальгезії (табл. 3). Так, керівництво SEDAR рекомендує призначати фондапаринукс не раніше ніж через 6 ч після нетравматичної регіонарної анестезії. Якщо пункція була з геморагічним аспіратом, пропонується взагалі не використовувати даний препарат і віддати перевагу іншим методам тромбопрофілактики. Удалення катетера необхідно проводити через 36 ч після введення останньої дози фондапаринукса. Відновити терапію препаратом можна через 12 ч після катетеризації. На практиці це означає, що необхідно пропустити одне введення фондапаринукса.

Регіонарна анестезія у пацієнтів, получаючих фібринолітики

Сполучення нейроаксіальних блокувальних фібринолітичної терапією суттєво підвищує ризик розвитку спинальної гематоми, тому таку комбінацію лікувальних процедур можна проводити лише в виняткових випадках, ретельно наслідуючи за неврологічним статусом пацієнта для виявлення ознак геморагічних ускладнень.

Предопераційне призначення фібринолітиків. В керівництвах SEDAR рекомендується проводити регіонарну анестезію після фібринолітичної терапії не раніше ніж через 24 ч. В рекомендаціях ASRA указується на необхідність здійснення неврологічного моніторингу за станом пацієнта кожні 2 ч. В той же час в рекомендаціях BARA зазначено, що фібринолітична терапія є абсолютним протипоказанням до нейроаксіальної блокади.

Післяопераційне призначення фібринолітиків. В керівництвах SEDAR зазначено необхідність дотримання безпечної інтервали не менше 4 ч після нетравматичної неосложненої процедури або після удалення катетера, а в випадках геморагічного пунктата – не менше 24 ч. В рекомендаціях BARA підкреслюється, що перед призначенням фібринолітиків після проведення нейроаксіальних блокувань повинно пройти не менше 10 днів.

Регіонарна анестезія у пацієнтів, получаючих прямі інгібітори тромбіна

Для складання рекомендацій з високим рівнем доказальності на сьогоднішній день досвід застосування препаратів даної групи недостатній. Ураховуючи цей факт, деякі автори, наприклад ASRA, рекомендують не використовувати методи регіонарної анестезії у пацієнтів, приймаючих прямі інгібітори тромбіна. Згідно з іншими керівництвами необхідно дотримуватися певних інтервалів:

Таблиця 3. Рекомендації по проведенню регіонарної анестезії у пацієнтів, получаючих фондапаринукс

	SEDAR	ASRA	DGAI	OGARI	BARA
Назначення фондапаринукса після нетравматичної пункції с/без катетеризації	6-8 ч	6-8 ч (катетеризація протипоказана)	6-8 ч	6-8 ч	6-12 ч
Удалення катетера після введення препарату	36 ч	–	20-22 ч	36 ч	36 ч
Назначення препарату після удалення катетера	12 ч	–	2-4 ч	4 ч	12 ч

Таблиця 4. Фармакологічна характеристика НМГ

Препарат	Період полувиведення, мин	Пік активності, ч	Анти-Ха/анти-IIa активність
Еноксапарин	129-180	2-4	3,8:1
Дальтепарин	119-139	2,8-4	2,7:1
Надропарин	132-162	2,2-4,6	3,6:1
Бемипарин	>300	3-6	8:01

– **гирудини:** для проведення нейроаксіальної анестезії після використання препаратів цієї групи повинно пройти не менше 4 ч, призначення препаратів після нейроаксіальної блокади допустимо не раніше ніж через 10 ч; в керівництвах SEDAR – 5-6 і 24 години відповідно;

– **меллагатран/ксимеллагатран:** від прийому препарату до проведення процедури повинно пройти 8-10 ч, після процедури до призначення препарату – 2-4 ч.

Регіонарна анестезія у пацієнтів, получаючих НМГ

В останні роки в профілактиці тромбозу глибоких вен (ТГВ) все частіше застосовують НМГ. Основні відмінності НМГ від стандартного гепарина:

- більш тривалий період полувиведення;
- більш висока біодоступність;
- відсутність впливу на тромбоцитарний гемостаз і ліполіз.

Основною характеристикою НМГ є співвідношення анти-Ха/анти-IIa-факторної активності, яке у різних препаратів коливається від 2:1 до 8:1. Що стосується окремих препаратів із групи НМГ, то визначити безпечний час для проведення нейроаксіальної блокади, установлення або заміни катетера дозволяє знання фармакокінетики і фармакокінетики застосовуваних антикоагулянтів (табл. 4). Наприклад, якщо час полувиведення антикоагулянта становить 4-5 ч і час для досягнення максимальної терапевтичної активності – 4 ч (для більшості НМГ), то удалення катетера слід відкласти принаймні на 10 ч, безпечний час повинен становити не менше 8 ч, а наступне введення потрібно проводити не раніше ніж через 4 ч після удалення катетера. Таким чином, виходячи з розрахункових показувальників, прийом еноксапарина слід припинити за 9-14 ч до виконання пункції, надропарина – за 7-8 ч, бемипарина – за 10-11 ч. Після удалення катетера часові проміжки повинні становити відповідно 5 ч для еноксапарина, 4 ч – надропарина і 6 ч – бемипарина.

Необхідно диференціювати підходи до пацієнтів, получаючих профілактичні та лікувальні дози НМГ. З однієї сторони, застосування високих (терапевтичних) доз НМГ пов'язано з достатньо високим ризиком розвитку нейроаксіальних гематом. З іншої – профілактичні дози НМГ також підвищують ризик розвитку гематом, так само при дотриманні певних інтервалів між маніпуляціями

і останнім/останнім введенням небезпечність ускладнень мінімальна.

В даний час в клінічній практиці застосовують три режими призначення НМГ з метою тромбопрофілактики:

• **Предопераційний період:** призначення першої дози НМГ за 12 ч до операції з наступним введенням кожні 24 ч.

• **Післяопераційний період:** введення першої дози НМГ через 12 ч після операції.

• **Періопераційний період:** тромбопрофілактика починається за 12 ч до і через 12 ч після операції.

початку введення НМГ (рівень доказальності IA). При більшій нейрохірургічних операціях також рекомендується рутинна тромбопрофілактика (рівень доказальності IA), включаючи перемежаючу компресію нижніх кінцівок (рівень IA). Приємною альтернативою компресії вважається призначення НМГ після операції (рівень 2A) або НФГ в профілактичних дозах (рівень 2B).

Проведені на сьогоднішній день рандомізовані контрольовані дослідження не дозволяють переконливо відповісти на питання, обов'язково чи вводити антикоагулянти до операції або їх введення може бути відкладено на післяопераційний період. Однак результати проведеного метааналізу свідчать про те, що, ураховуючи дуже невелику різницю між цими двома стратегіями, післяопераційне введення препарату може зменшити час перебування хворого в лікувальному закладі порівняно з введенням до операції, що є важливим позитивним моментом для пацієнта.

Ідея післяопераційного початку тромбопрофілактики активно розвивається на фоні накопичуваних доказальності того, що введення антикоагулянтів до операції не має об'єктивних переваг, в той же час підвищується ризик інтраопераційної

Таблиця 5. Рекомендації по проведенню регіонарної анестезії у пацієнтів, получаючих НМГ

	SEDAR	ASRA	DGAI	OGARI	BARA
Назначення препарату після нетравматичної пункції с/без катетеризації	6 ч	6-8 ч	4 ч	4 ч	4 ч
Пункція с/без катетеризації після:					
– профілактичної дози НМГ	12 ч	10-12 ч	10-12 ч	12 ч	12 ч
– терапевтичної дози НМГ	24 ч	24 ч	–	24 ч	24 ч
Удалення катетера після введення препарату	12 ч	10-12 ч	12 ч	–	12 ч
Назначення препарату після удалення катетера	6 ч	>2 ч	–	–	>4 ч

Опубліковані рекомендації по тромбопрофілактиці НМГ і проведенню регіонарної анестезії не мають суттєвих відмінностей (табл. 5), однак на деяких аспектах все ж варто акцентувати увагу. Так, згідно з рекомендаціями SEDAR і ASRA призначення НМГ після нетравматичної регіонарної анестезії повинно проводитися через 6 і 6-8 ч відповідно, а за даними DGAI, OGARI або BARA – через 4 ч. Згідно з більшістю керівництв в випадку геморагічного пунктата безпечний час перед призначенням НМГ повинен бути тривалим до 24 ч. Найбільш протиріччям є період, необхідний для призначення НМГ після виведення катетера, який не уточнено в керівництвах DGAI або OGARI; в протоколі SEDAR він становить 6 ч, а в ASRA – 2 ч, рекомендації BARA пропонує проміжний варіант – 4 ч.

Пред- або післяопераційна тромбопрофілактика?

Питання про час початку тромбопрофілактики в даний момент залишається дискусійним. Єдиного для країн Європи консенсусу на сьогоднішній день не існує. Наприклад, в керівництві Американського коледжу торакальних лікарів (ACCP, VIII перегляд) указується, що при тотальному ендопротезуванні тазобедренного суглоба допустимі такі режими тромбопрофілактики:

– **НМГ:** за 12 ч до операції або через 12 годин 24 ч після операції;

– **фондапаринукс:** 2,5 мг з початком через 6-24 ч після операції;

– **антагоністи вітаміну К:** перед операцією або напередодні вечір (всі рекомендації рівня доказальності IA).

Таким чином, відносно пацієнтів, получаючих НМГ в якості тромбопрофілактики при більшій ортопедических операціях, рекомендують обидві стратегії: пред- і післяопераційну

кровотери. С. Samama і співавт. в 2006 г. провели системний огляд, в якому було показано, що післяопераційне початок тромбопрофілактики при більшій ортопедических операціях (артропластика тазобедренного і колінного суглобів, остеосинтез бедренної кістки) є більш переважним, а післяопераційне введення цих препаратів слід уникати (рівень B). При переломах бедренної кістки передопераційне призначення НМГ вважають обґрунтованим, але остання доза повинна бути введена не пізніше ніж за 12 ч (в ідеалі – 24 ч) до початку операції (рівень C).

В зв'язі з цим, принаймні, відносно ортопедических і травматологіческих оперативних втручань в даний час відзначається зміщення стратегії початку тромбопрофілактики в сторону післяопераційного періоду.

Висновки

• Проведення нейроаксіальної блокади на фоні застосування препаратів, що впливають на систему гемостазу, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку такого життєво небезпечного ускладнення, як спинальна гематома.

• Стратегія нейроаксіальної анестезії повинна базуватися на фармакокінетических властивостях антитромботического препарату, включаючи час досягнення максимальної концентрації, час полувиведення і режим дозування.

• Післяопераційне початок фармакопрофілактики тромботических ускладнень не менш ефективно, ніж передопераційне, а застосування такої стратегії при нейроаксіальних блокадах має суттєві переваги з точки зору безпеки.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Ольга Татаренко**

