

## РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ ТЯЖЕЛОГО ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ: РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА АНЕСТЕЗИОЛОГОВ

*Рекомендации публикуются с разрешения Европейского общества анестезиологов*

Eur J Anaesthesiol. 2017; 34: 332–95.

Sibylle A. Kozek-Langenecker, Aamer B. Ahmed, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa, Guidrius Barauskas, Edoardo De Robertis, David Faraoni, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Thorsten Haas, Matthias Jacob, Marcus D. Lance, Juan V.L. Pitarch, Susan Mallett, Jens Meier, Zsolt L. Molnar, Niels Rahe-Meyer, Charles M. Samama, Jakob Stensballe, Philippe J.F. Van der Linden, Anne J. Wikkelsø, Patrick Wouters, Piet Wyffels and Kai Zacharowski

## MANAGEMENT OF SEVERE PERIOPERATIVE BLEEDING: GUIDELINES FROM THE EUROPEAN SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGY

**For citation:** Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G et al. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. First update 2016. Eur J Anaesthesiol. 2017;34: 332–95. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000630>.

### РЕЗЮМЕ

Выбор наиболее подходящей стратегии лечения пациентов с периоперационным кровотечением — сложная и многоступенчатая задача. Изначально необходимо определить, существует ли у пациента повышенный риск развития периоперационного кровотечения. Затем, в целях профилактики развития кровотечения, необходимо провести предоперационную коррекцию анемии, а также стабилизацию макроциркуляции и микроциркуляции, чтобы создать оптимальные условия для переносимости кровотечения. Наконец, для уменьшения кровопотери вследствие развития интраоперационных и послеоперационных кровотечений, во избежание развития осложнений или смертельного исхода должны быть применены методы целевого вмешательства. В настоящем обновлении руководства представлен обзор наиболее актуальной информации, которая может помочь медицинскому персоналу улучшить стратегию терапии таких пациентов. Для поиска информации в данном обновлении были использованы электронные базы данных, составленные на всех языках мира, начиная с 2011 г. или 2012 г. (в зависимости от условий поиска) и заканчивая 2015 г. В ходе данного поиска были отобраны 18 334 статьи. В поисках новых методов были изучены все статьи, а также пересмотрены существующие рекомендации 2013 г. В рекомендациях 2013 г. были отредактированы некоторые формулировки, изменена градация рекомендаций по степени значимости, а также были добавлены новые рекомендации. Предварительная версия рекомендаций была опубликована на сайте Европейского общества анестезиологов (European Society of Anaesthesiology — ESA) и была доступна для рассмотрения в течение четырех недель. Все комментарии были учтены, а соответствующие поправки внесены в данную версию.

**Таблица 1.** Градация рекомендаций по степени значимости (характеристика, доказательства, применение)

	Соотношение риска и пользы	Качество подтверждающих данных	Применение рекомендаций
<b>1A</b> Сильные рекомендации. Достоверные доказательства	Польза от данного лечения явно превосходит возможные риски и расходы или наоборот.	Согласующиеся доказательства, полученные в результате качественно проведенных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РКИ), или очевидные доказательства иного рода. Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят оценку соотношения пользы и рисков.	Сильные рекомендации: применимы в ходе лечения большинства пациентов в большинстве случаев и не требуют дополнительной корректировки.
<b>1B</b> Сильные рекомендации. Умеренная степень достоверности доказательств	Польза от данного лечения явно превосходит возможные риски и расходы или наоборот.	Доказательства, полученные в результате РКИ, с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические погрешности, непрямые или неточные доказательства и т. д.) или очевидные доказательства иного рода. Если будут проведены дальнейшие исследования, то их результат может изменить оценку соотношения пользы и рисков.	Сильные рекомендации: с достаточной вероятностью применимы в ходе лечения большинства пациентов.
<b>1C</b> Сильные рекомендации. Низкая степень достоверности доказательств	Польза от данного лечения, вероятно, превосходит возможные риски и расходы или наоборот.	Доказательства, полученные в результате наблюдательных исследований, несистематизированного клинического опыта или в ходе проведенных с существенными погрешностями РКИ. Любые оценки преимуществ являются неточными.	Рекомендации имеют относительную силу: могут быть изменены в случае, если появятся более сильные доказательства.
<b>2A</b> Слабые рекомендации. Достоверные доказательства	Польза от данного лечения сопоставима с возможными рисками и расходами.	Согласующиеся доказательства, полученные в результате качественно проведенных РКИ или очевидные доказательства иного рода. Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят оценку соотношения пользы и рисков.	Слабые рекомендации: выбор наилучшей стратегии лечения в зависимости от клинических обстоятельств, состояния пациента или исхода из социальных ценностей
<b>2B</b> Слабые рекомендации. Умеренная степень достоверности доказательств	Польза от данного лечения сопоставима с возможными рисками и расходами, однако в данной оценке есть неопределенность.	Доказательства, полученные в результате РКИ с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические погрешности, непрямые или неточные доказательства и т. д.) или очевидные доказательства иного рода. Если будут проведены дальнейшие исследования, то их результат может изменить оценку соотношения пользы и рисков.	Слабые рекомендации: для некоторых пациентов в определенных условиях лучше применять альтернативные методы.
<b>2C</b> Слабые рекомендации. Низкая степень достоверности доказательств	Невозможно достоверно оценить соотношение пользы и рисков; польза может быть сопоставима с рисками и расходами.	Доказательства, полученные в результате наблюдательных исследований, несистематизированного клинического опыта или в результате проведенных с существенными погрешностями РКИ. Любые оценки преимуществ являются неточными.	Очень слабые рекомендации; другие методы лечения могут быть также эффективны.

## 1. Краткий обзор: рекомендации, гипотезы и положения

Градация рекомендаций по степени значимости приведена в таблице 1, класс рекомендаций выделен жирным шрифтом.

### 1.1. Оценка состояния свертывания крови

• **Мы рекомендуем** перед операцией или инвазивными процедурами использовать структурированный опрос пациентов или стандартизированную анкету с информацией о случаях кровотечений у него самого, семейном анамнезе кровотечений, а также о принимаемых пациентом лекарственных препаратах. **1C**

• **Мы рекомендуем** в случае плановых операций использовать стандартизированные анкеты с информацией об истории кровотечений и принимаемых медикаментах, что предпочтительнее рутинного использования стандартных скрининговых коагулометрических тестов, таких как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО) и количество тромбоцитов. **1C**

• **Мы рекомендуем** при лечении пациентов с периперационным кровотечением для мониторинга состояния системы гемостаза и подбора индивидуальной трансфузионной терапии применять алгоритмы, включающие заранее определенные триггеры и целевые показатели, основанные на определении параметров вискоэластических свойств крови. **1C**

• **Мы рекомендуем**, если определение параметров вискоэластических свойств крови невозможно, использовать стандартные алгоритмы на основе обычных коагулометрических тестов. **1C**

### Оценка функции тромбоцитов

• **Мы предлагаем** проводить предоперационную оценку функции тромбоцитов только при условии наличия случаев кровотечения в анамнезе пациента. **2B**

• **Мы предлагаем** проводить предоперационную оценку функции тромбоцитов с целью определения снижения их функции, вызванной заболеванием или приемом антитромбоцитарных препаратов. **2B**  
 Время кровотечения может зависеть от многих факторов, его нельзя использовать для определения степени риска кровотечения. **C**

## 1.2. Предоперационная и послеоперационная коррекция анемии

- Наличие предоперационной анемии у взрослых и детей должно рассматриваться как сильный предиктор того, что в результате различного рода вмешательств и операций пациенту понадобятся трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови в периоперационном периоде, а также велика вероятность риска развития осложнений. **B**

- Мы рекомендуем** проводить диагностику анемии у пациентов с риском развития кровотечений за 3–8 недель до проведения операции. **1C**

- Мы рекомендуем** при наличии анемии у пациента проводить диагностику ее причины (дефицит железа, почечная недостаточность, воспалительный процесс). **1C**

- Мы рекомендуем** лечить дефицит железа при помощи препаратов железа. **1B**

- Мы рекомендуем** предпочтительное использование внутривенных, а не пероральных препаратов железа. **1C**

- Мы рекомендуем**, если другие причины анемии были исключены или устранены в ходе лечения, применять препараты эритропоэтина для стимуляции эритропоэза. **2B**

- Мы предлагаем**, если была выполнена донация аутоэритроцитов, проводить терапию препаратами железа и/или препаратами эритропоэтина для стимуляции эритропоэза с целью предотвращения развития предоперационной анемии и во избежание увеличения частоты трансфузий. **2C**

- Мы предлагаем** для пациентов с предоперационной анемией проводить комбинированную терапию с применением внутривенных препаратов железа и с эритропоэтином наряду со стратегией, направленной на уменьшение количества трансфузий. **1C**

- Мы рекомендуем** у неонкологических пациентов с выявленной предоперационной анемией отложить операцию до тех пор, пока анемия не будет устранена. **1C**

- Мы предлагаем** проводить терапию внутривенными препаратами железа у пациентов с анемией, возникшей вследствие операции. **2C**

## 1.3. Оптимизация кровообращения

- Мы рекомендуем** проводить интенсивную и своевременную стабилизацию сердечной преднагрузки в ходе хирургического вмешательства, поскольку это представляется оптимальным для пациента. **1B**

- Мы предлагаем** в случаях неконтролируемых кровотечений рассмотреть использование более низкого порога сердечной преднагрузки и/или перmissive гипотензии. **2C**

- Мы рекомендуем** избегать гиперволемию, вызванной введением кристаллоидных или коллоидных растворов в объемах, превышающих интерстициальное пространство в спокойном состоянии, и которые выше уровня оптимальной сердечной преднагрузки. **1B**

- Мы не рекомендуем** использовать только показатели центрального венозного давления и давления заклинивания легочной артерии для оптимизации сердечной преднагрузки и для контроля инфузионной терапии в случае массивных кровотечений. Вместо этого следует производить динамическую оценку ответа на инфузионную терапию и неинвазивное измерение сердечного выброса. **1B**

- Мы рекомендуем** проводить компенсацию потерь внеклеточной жидкости при помощи введения изотонических кристаллоидных растворов своевременно и согласно разработанным протоколам. **2C**

- По сравнению с кристаллоидными растворами стабилизация гемодинамики при помощи изотонических коллоидных растворов, таких как человеческий альбумин или гидроксипропилкрахмал, приводит к меньшему отеку тканей. **C**

- Инфузия коллоидных растворов пациентам с массивными кровотечениями может усугублять дилуционную коагулопатию за счет нарушения полимеризации фибрина и агрегации тромбоцитов. **C**

- Мы предлагаем** применять сбалансированные кристаллоидные растворы, а также использовать изотонические препараты, изготовленные на их основе. **2C**

### 1.3.1. Триггеры трансфузии

- Мы рекомендуем** целевую концентрацию гемоглобина крови при активном кровотечении от 7 до 9 г/дл. **1C**

- Постоянный мониторинг концентрации гемоглобина можно использовать для мониторинга. **C**

## 1.4. Фракция кислорода

- Мы рекомендуем** поддерживать содержание кислорода во вдыхаемой смеси на достаточно высоком уровне, чтобы исключить артериальную гипоксемию у пациентов с кровотечением, но при этом избегать избыточной гипероксии [парциальное давление кислорода  $P_{aO_2} > 26,7$  кПа (200 мм рт. ст.)]. **1C**

## 1.5. Мониторинг перфузии тканей

- Мы рекомендуем** повторные измерения комбинации гематокрит/концентрация гемоглобина, концентрации лактата сыворотки и дефицита буферных оснований для мониторинга тканевой перфузии, оксигенации тканей и оценки кровопотери при остром кровотечении. Эти параметры могут быть дополнены измерениями сердечного выброса, динамических показателей объема кровотока (например, изменчивость ударного объема — *stroke volume variation (SVV)*, изменчивость пульсового давления — *pulse pressure variation (PPV)*, разница  $PCO_2$  в центральной венозной и артериальной крови —  $PCO_2$  gap). **1C**

### 1.5.1. Нормоволемическая гемодилюция

- Мы предлагаем** применять острую нормоволемическую гемодилюцию в отдельных случаях. **2C**

- Мы не рекомендуем** применять острую нормоволемическую гемодилюцию в сочетании с контролируемой гипотензией. **1B**

- Мы предлагаем** с осторожностью проводить острую нормоволемическую гемодилюцию у пациентов с предсуществующей или с возникшей коагулопатией. **2C**

## 1.6. Трансфузии компонентов крови

- Мы рекомендуем**, чтобы в каждой стране была реализована национальная система контроля качества безопасности трансфузий. **1B**

- Мы рекомендуем** придерживаться рестриктивной трансфузионной стратегии для уменьшения риска неблагоприятного воздействия аллогенных компонентов крови. **1A**

- Мы рекомендуем** использовать редукцию патогенов для свежзамороженной плазмы (СЗП) и тромбоцитов. **1C**

- Мы рекомендуем** использовать для трансфузий компоненты крови, подвергнутые лейкоредукции. **1B**

- Мы рекомендуем** использовать стандартные протоколы работы для служб переливания крови. К работе должен быть допущен персонал, обученный раннему распознаванию осложнений при

трансфузиях и способный принять корректные и своевременные меры для их устранения. **1С**

- **Мы рекомендуем** привлекать только доноров мужского пола для получения компонентов крови, содержащих плазму, чтобы предотвратить развитие острого посттрансфузионного повреждения легких. **1С**

- **Мы рекомендуем** проводить облучение всех эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, полученных от ближайших родственников и родственников второй степени родства, даже если реципиент относится к категории иммунокомпетентных; при трансфузиях пациентам, относящимся к группе риска, все эритроциты, тромбоциты и лейкоциты должны быть облучены перед трансфузией. **1С**

- Трансфузии аллогенных компонентов крови способствуют увеличению числа случаев возникновения внутрибольничных инфекций. **В**

### 1.6.1. Потери при хранении

- **Мы рекомендуем** проводить трансфузии эритроцитсодержащих компонентов в порядке очередности по принципу «первыми поступили — первыми были использованы», чтобы минимизировать потери эритроцитов вследствие хранения. **1А**

### 1.6.2. Кровесбережение (Cell Salvage)

- **Мы рекомендуем** использовать технологию кровесбережения (Cell Salvage), которая помогает сохранять кровь при больших кардиохирургических операциях и больших ортопедических операциях. **1В**

- **Мы не рекомендуем** рутинное применение интраоперационного плазмафереза с заготовкой богатой тромбоцитами плазмы для консервации крови во время проведения кардиохирургических операций с аппаратом искусственного кровообращения (АИК). **1В**

- **Мы рекомендуем** использовать технологию кровесбережения (Cell Salvage) при проведении операций на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при условии, что проведена предварительная эвакуация содержимого из брюшной полости, выполнена дополнительная отмывка клеток и применены антибиотики широкого спектра действия. **1С**

- **Мы полагаем**, что технология кровесбережения (Cell Salvage) возможна при онкологических операциях при условии, что сбор крови производится в отдалении от местонахождения опухоли и применяются фильтры для лейкодеплеции. **2С**

### 1.6.3. Трансфузии плазмы и тромбоцитов

- **Мы не рекомендуем** проводить трансфузии плазмы для коррекции незначительно или умеренно увеличенного МНО перед инвазивным вмешательством. **1С**

- **Мы рекомендуем** проводить раннюю и целенаправленную терапию дефицита факторов свертывания в плазме крови. Источниками факторов свертывания крови могут быть концентраты факторов свертывания, криопреципитат или большие объемы плазмы, их применение зависит от клинической картины, типа кровотечения, типа дефицита факторов и доступных ресурсов. **1В**

- **Мы предлагаем** для лечения приобретенного дефицита факторов свертывания крови в случае неконтролируемого массивного кровотечения (кроме случаев травмы) сначала применять протокол, основанный на соотношении эритроциты : плазма : концентраты тромбоцитов, а в последующем, как можно скорее, осуществить целенаправленную терапию. **2С**

- **Мы советуем** применять концентраты факторов свертывания для первичной терапии приобретенного дефицита факторов, по-

скольку они являются высокоэффективными, а их инфекционная опасность минимальна. **2С**

- **Мы не рекомендуем** проводить бессистемные трансфузии плазмы при лечении периоперационных кровотечений. **1С**

- **Мы советуем** проводить трансфузии концентратов тромбоцитов при кровотечениях, связанных с предшествующей терапией антитромбоцитарными препаратами, или при тромбоцитопении менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ . **2С**

## 1.7. Терапия нарушений свертывания крови

- Концентрация фибриногена в плазме менее 1,5–2 г/л считается гипофибриногемией при приобретенной коагулопатии и ассоциируется с повышенным риском кровотечения. **С**

- **Мы рекомендуем** проводить терапию гипофибриногемии у пациентов с кровотечением. **1С**

- **Мы предлагаем** использовать начальную дозу концентрата фибриногена от 25 до 50 мг/кг массы тела. **2С**

- **Мы предлагаем** в случае отсутствия концентрата фибриногена использовать криопреципитат в начальной дозе от 4 до 6 мл/кг массы тела. **2С**

- Невозможно скорректировать гипофибриногемию только при помощи трансфузий плазмы. **С**

- **Мы предлагаем** вводить концентрат фактора XIII (30 МЕ/кг) при кровотечениях и низкой активности фактора XIII (< 30 %). **2С**

- **Мы рекомендуем** вводить КПК и витамин К внутривенно пациентам, получающим терапию антагонистами витамина К, при тяжелом периоперационном кровотечении перед проведением дальнейшей коррекции нарушений свертывания крови. **1В**

- **Только лишь** увеличение МНО / удлинение протромбинового времени (ПВ) или времени свертывания в вискоэластических тестах не является показанием для назначения концентратов протромбинового комплекса (КПК) пациентам с кровотечениями, не принимающим пероральные антикоагулянты. **С**

- **Мы не рекомендуем** использовать rFVIIa в профилактических целях, поскольку он способствует повышению риска развития тромбоза со смертельным исходом. **1В**

- **Мы полагаем**, что rFVIIa может быть использован по незарегистрированным показаниям (off-label) в исключительных случаях: в случае угрожающего жизни кровотечения, которое не может быть остановлено общепринятыми хирургическими / интервенционными радиологическими методами, и/или если комплексная терапия нарушений свертывания крови не приносит результата. **2С**

- **Мы рекомендуем** вводить транексамовую кислоту в дозе от 20 до 25 мг/кг для предотвращения кровотечений при проведении больших хирургических вмешательств и/или для лечения кровотечения, вызванного гиперфибринолизом (или хотя бы при подозрении на гиперфибринолиз). **1В**

- **Мы советуем** применять десмопрессин (DDAVP) в определенных ситуациях (приобретенный синдром Виллебранда). **2С**

В доступной на сегодняшний день литературе нет рекомендаций по введению антитромбина пациентам с кровотечением при плановых операциях.

- **Мы рекомендуем** проводить структурированное обучение и тренинг медицинского персонала. **1С**

### 1.7.1. Устранение сопутствующих факторов, ухудшающих состояние гемостаза

- **Мы рекомендуем** поддерживать периоперационную нормотермию, поскольку это способствует снижению кровопотери и, как следствие, снижает потребность в трансфузиях. **1В**

- **Мы рекомендуем** проводить коррекцию рН при лечении коагулопатии, обусловленной ацидозом, хотя только при помощи нормализации рН невозможно немедленно устранить вызванную ацидозом коагулопатию. **1С**

- **Мы рекомендуем** проводить введение препарата rFVIIa только совместно с коррекцией рН. **1С**

- **Мы рекомендуем** введение препаратов кальция для поддержания нормокальциемии (> 0,9 ммоль/л) при проведении массивных трансфузий, вследствие которых концентрация кальция может быть снижена. **1В**

- **Мы предлагаем** применять эндоваскулярную эмболизацию, которая хорошо переносится, в качестве альтернативы открытому хирургическому вмешательству в случае неудачного эндоскопического лечения кровотечения из верхних отделов ЖКТ, не связанного с варикозным расширением вен. **2С**

- **Мы предлагаем** применять суперселективную эмболизацию в качестве первой линии терапии в случае кровотечений из нижних отделов ЖКТ, верифицированных при ангиографии. **2С**

- **Мы считаем**, что эмболизация может быть использована в качестве первой линии терапии артериальных осложнений при панкреатите. **2С**

### 1.7.2. Затраты на лечение

- Как само кровотечение, так и трансфузии аллогенных компонентов крови независимо увеличивают показатели заболеваемости, смертности, продолжительности пребывания пациентов в палатах интенсивной терапии и в стационаре, а также затраты на лечение. **В**

- Применение транексамовой кислоты может уменьшить периперационную кровопотерю и потребности в трансфузиях и тем самым быть финансово эффективным при тяжелых больших хирургических вмешательствах или при травмах. **В**

- **Мы рекомендуем** ограничить использование rFVIIa, следуя за зарегистрированными показаниями к его применению, вне этих показаний способность rFVIIa уменьшать потребность в трансфузиях и смертность не доказана, а риск развития артериальных тромбозов и затраты на лечение высоки. **1А**

- Для некоторых групп пациентов финансово эффективной может быть технология кровесбережения (Cell Salvage) с применением реинфузии. **А**

- Оценка финансовой эффективности протокола трансфузий, основанного на соотношении эритроциты : плазма : тромбоциты не проводилась.

- Целевая терапия с применением концентратов факторов свертывания (фибриногена и/или КПК) может уменьшить затраты на лечение, связанные с трансфузиями, при травмах, кардиохирургических вмешательствах и трансплантации печени. **С**

## 1.8. Алгоритмы терапии в определенных областях медицины

### 1.8.1. Сердечно-сосудистая хирургия

- Отмена аспирина повышает риск тромбоза коронарных артерий; продолжение использования аспирина увеличивает риск кровотечения. **В**

- Отмена клопидогреля повышает риск тромбоза коронарных артерий; продолжение использования клопидогреля увеличивает риск кровотечения. **А**

- **Мы рекомендуем** профилактически вводить транексамовую кислоту пациентам перед подключением к АИК при выполнении операций аортокоронарного шунтирования. **1А**

- **Мы предлагаем** применять транексамовую кислоту местно в области грудной клетки с целью снижения кровопотери в ходе сердечно-сосудистых операций. **2С**

- При сложных сердечно-сосудистых операциях для уменьшения периперационной кровопотери мы рекомендуем проводить инфузию концентрата фибриногена под контролем показателей вискоэластических свойств крови. **1В**

- **Мы предлагаем** применять фактор rFVIIa у пациентов с неподдающимся терапии кровотечением в ходе или после сердечно-сосудистых операций в случае, если все стандартные методы терапии нарушений свертывания оказались неэффективны. **2В**

- **Мы советуем** проводить антитромбоцитарную терапию аспирином или клопидогрелем в раннем послеоперационном периоде, что не приводит к увеличению риска развития послеоперационного кровотечения. **2С**

- **Мы рекомендуем** использование стандартизованных гемостатических алгоритмов на основе исследований вискоэластических свойств крови с предварительно определенными триггерами вмешательства. **1В**

### 1.8.2. Хирургия в гинекологии (женщины без беременности)

- **Мы полагаем**, что нормоволемическая гемодилюция не должна применяться, поскольку она не способствует уменьшению объемов трансфузий аллогенных компонентов крови. **2В**

- Реинфузия аутоэритроцитов (Cell Salvage) может способствовать уменьшению количества аллогенных трансфузий при гинекологических операциях (включая онкологическую патологию). **В**

- **Мы предлагаем** проводить внутривенное введение препаратов железа перед операцией пациенткам с анемией, получающим химиотерапию (онкологическая патология гинекологического профиля), с целью уменьшения потребности в трансфузиях аллогенных компонентов крови. **2В**

- Для коррекции анемии перед операцией пациенткам с меноррагией мы рекомендуем назначать препараты железа внутривенно. **2В**

- Применение транексамовой кислоты при онкогинекологических операциях может способствовать уменьшению периперационного кровотечения. **С**

### 1.8.3. Акушерские кровотечения

- **Мы рекомендуем**, чтобы проблема периперидовых кровотечений решалась многопрофильной бригадой специалистов. **1С**

- **Мы рекомендуем** использовать эскалационный протокол лечения периперидовых кровотечений, включающий в себя терапию утеротониками, хирургические и/или эндоваскулярные вмешательства и терапию прокоагулянтами. **1В**

- Осведомленность о рисках и раннее распознавание периперидовых кровотечений чрезвычайно важны для их эффективной терапии. **С**

- **Мы считаем**, что лечение пациенток с диагностированным вращением плаценты должно проводиться многопрофильной бригадой специалистов. **2С**

- Реинфузия аутоэритроцитов (Cell Salvage) хорошо переносится в акушерстве, при условии, что принимаются меры для предотвращения резус-изоиммунизации. **С**

- **Мы полагаем**, что периперационная реинфузия аутоэритроцитов (Cell Salvage) при проведении кесарева сечения может уменьшить количество гомологичных послеоперационных трансфузий и сократить длительность пребывания пациенток в стационаре. **2В**

- Внутривенное введение препаратов железа способствуют снижению синдрома усталости на 4-й, 8-й и 12-й неделях после родов. **В**

- **Мы предлагаем** определять плазменную концентрацию фибриногена у рожениц с кровотечением, поскольку его концентрация менее 2 г/л свидетельствует о высоком риске тяжелого кровотечения. **2B**

- Показателями высокого риска развития перинатальных кровотечений являются: уменьшение количества тромбоцитов крови при подсчете в динамике или количество тромбоцитов крови менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  на момент начала родов, особенно в сочетании с концентрацией фибриногена в плазме менее 2,9 г/л. **C**

- На момент начала родов АЧТВ и ПВ обладают небольшой прогностической ценностью для определения риска развития перинатальных кровотечений. **C**

- Акушерские коагулопатии можно диагностировать при помощи вискоэластических методов исследования. **B**

- **Мы не рекомендуем** проводить предупредительную заместительную терапию концентратом фибриногена, однако, в случае продолжающегося родового кровотечения с гипофибриногемией, мы рекомендуем производить заместительную терапию концентратом фибриногена. **1C**

- В случае тяжелых кровотечений при родах мы рекомендуем проводить вмешательство согласно протоколу, включающему в себя определение показателей вискоэластических методов исследования. **2C**

- **Мы полагаем**, что возможно применение транексамовой кислоты перед проведением кесарева сечения и при родовых кровотечениях. **2B**

- **Мы рекомендуем** как можно скорее внутривенно ввести 1 г транексамовой кислоты при перинатальном кровотечении, это введение может быть повторено при продолжающемся кровотечении. **1B**

#### 1.8.4. Ортопедическая хирургия и нейрохирургия

- Сниженная функция тромбоцитов связана с риском раннего развития гематомы, с повышенным риском развития внутрижелудочкового кровоизлияния и более тяжелого периода восстановления в течение 3 месяцев после внутричерепных кровоизлияний. **C**

- Низкое количество тромбоцитов, низкая концентрация фибриногена и дефицит фактора XIII в плазме являются предикторами повышенного риска кровотечения при внутричерепных кровоизлияниях, при операциях на головном мозге и обширных операциях на позвоночнике, особенно когда имеется комбинация этих нарушений. **C**

#### 1.8.5. Хирургия в педиатрии

- **Мы советуем** отбирать небольшие объемы образцов крови для проведения стандартных коагулометрических тестов и вмешательств под контролем вискоэластических исследований. **2C**

- **Мы рекомендуем** использовать изотонические и сбалансированные растворы при кровотечении у детей. **1C**

- Целевая концентрация гемоглобина для детей (за исключением недоношенных детей и новорожденных с цианозом) при кровотечениях должна составлять от 7 до 9 г/дл. **C**

#### 1.8.6. Висцеральная хирургия и трансплантология

- Хотя изменения ПВ, АЧТВ и МНО указывают на коагулопатию при хронических заболеваниях печени, глобальные коагуляционные тесты (тест генерации тромбина и вискоэластические тесты) свидетельствуют о сбалансированности системы гемостаза при стабильном течении хронических заболеваний печени. **C**

- Незначительное или умеренное удлинение ПВ и увеличение МНО перед операцией не являются предикторами кровотечения у пациентов с хроническим заболеванием печени. **C**

- **Мы не рекомендуем** при острой печеночной недостаточности проводить коррекцию умеренно увеличенного МНО перед проведением инвазивных процедур, за исключением случаев установки прибора мониторинга внутричерепного давления. **1C**

- При ортотопической трансплантации печени ограничение жидкости, флеботомия, применение сосудосуживающих препаратов и трансфузионные протоколы могут уменьшить частоту трансфузий. **C**

- **Мы рекомендуем** поддерживать низкое центральное венозное давление (ЦВД) и ограниченно вводить жидкость для уменьшения объема кровопотери при операциях на печени. **1B**

- **Мы рекомендуем** применять транексамовую кислоту для лечения фибринолиза (подтвержденного диффузным микрососудистым пропотеванием или при выявлении повышенного лизиса сгустка в вискоэластических тестах), однако ее не следует использовать для рутинной профилактики. Применение «маргинальных» трансплантаций (например, донорство после смерти сердца) способствует повышению риска фибринолиза после реперфузии. **1C**

- **Мы предлагаем** применять транексамовую кислоту в случае резекции печени у пациентов с циррозом печени. **2C**

#### 1.8.7. Острые кровотечения из верхних отделов ЖКТ

- **Мы рекомендуем**, чтобы терапия острых кровотечений из варикозно расширенных вен ЖКТ проводилась многопрофильной бригадой специалистов. В случае кровотечений из верхнего отдела ЖКТ должен применяться специальный протокол комбинированной терапии. **1C**

- Если выполненная вначале медикаментозная терапия и эндоскопические методы лечения оказались неэффективны, в качестве «терапии спасения» может быть использовано трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (ТВПШ). **2B**

- **Мы рекомендуем** проводить раннюю интервенционную эндоскопию и немедленно применять вазопрессоры (соматостатин или терлипрессин) для уменьшения кровотечения. **1B**.

- Применение транексамовой кислоты снижает риск смертельного исхода, но не исключает повторного развития кровотечения. **B**

#### 1.8.8. Коагулопатия и заболевания почек

- При уремии результаты тестов для определения функциональных свойств тромбоцитов и времени кровотечения, выполняемые у постели больного (Point of Care — POC), не позволяют надежно оценить функциональную активность тромбоцитов и не являются предикторами кровотечения. **C**

- **Мы предлагаем** использовать терапию с применением конъюгированных эстрогенов у пациентов с уремией. **2C**

- **Мы предлагаем** использовать десмопрессин для уменьшения кровопотери при операциях и для лечения острых кровотечений у пациентов с уремией. **2C**

### 1.9. Антитромботические препараты

#### 1.9.1. Антитромбоцитарная терапия

- **Мы рекомендуем** продолжать терапию аспирином в периоперационном периоде в большинстве случаев, особенно при кардиохирургических вмешательствах. **1C**

- **Мы рекомендуем**, если необходимо отменить аспирин перед операцией, то сделать это за три дня до нее. **1C**

- **Мы не рекомендуем** пациентам с риском сосудистых осложнений, не получавшим до этого никаких антитромбоцитарных препаратов, начинать терапию аспирином перед операцией. **1B**

- **Мы рекомендуем** пациентам, которые в течение длительного времени принимали аспирин с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, за исключением пациентов с коронарными стентами, прекратить терапию аспирином перед процедурами, при которых высок риск кровотечения. **1B**

- **Мы рекомендуем** пациентам, которые в течение длительного времени принимали аспирин с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, продолжить терапию аспирином во время и после процедур с низким и средним риском развития кровотечений. **1B**

- **Мы предлагаем** проводить терапию осложнений послеоперационного кровотечения с осторожностью: запротokolировать время и дозу первого введения антикоагулянтов наряду с возобновлением приема аспирина. **2C**

- **Мы предлагаем** в случае интраоперационного или послеоперационного кровотечения, обусловленного приемом аспирина, проводить трансфузию тромбоцитов (в дозе  $0,7 \times 10^{11}$  на 10 кг массы тела у взрослых). **2C**

- **Мы рекомендуем** продолжать терапию аспирином, по крайней мере, в течение 4 недель после установки голометаллических стентов и от 3 до 12 месяцев — после установки стентов с лекарственным покрытием (за исключением случаев, когда из-за приема аспирина неприемлемо высок риск кровотечения, угрожающего жизни пациента, при проведении хирургического вмешательства). **1A**

- **Мы предлагаем** проводить терапию ингибитором P2Y12 в течение по крайней мере 4 недель после установки голометаллических стентов и от 3 до 12 месяцев — после установки стентов с лекарственным покрытием (за исключением случаев, когда неприемлемо высок риск развития опасного для жизни кровотечения из-за приема данного препарата при проведении хирургического вмешательства). **2A**

- **Мы рекомендуем**, если позволяет клиническая ситуация, отложить хирургическое вмешательство (в случае операций средней срочности), по крайней мере, на 5 дней после прекращения приема клопидогреля и тикагрелора и по крайней мере на 7 дней после прекращения приема прасугреля (эта рекомендация не распространяется на пациентов с высоким риском развития ишемических осложнений). **2B**

- **Мы рекомендуем** возобновить терапию антитромбоцитарными препаратами после операции как можно скорее, чтобы предотвратить активацию тромбоцитов. **1C**

- **Мы предлагаем**, чтобы первая доза клопидогреля или прасугреля была дана пациенту после операции не позднее чем через 24 ч после наложения швов. При этом мы предлагаем не давать нагрузочную дозу при первом назначении. **2C**

- **Мы рекомендуем**, чтобы в случае срочных операций и операций средней срочности решение о назначении антитромбоцитарных препаратов в периоперационном периоде принимала мультидисциплинарная группа специалистов. **1C**

- **Мы предлагаем** проводить срочные операции и операции средней срочности по возможности на фоне комбинированной терапии аспирин/клопидогрель или аспирин/прасугрель или хотя бы терапии только аспирином. **2C**

- **Мы предлагаем** в случае интраоперационного или послеоперационного кровотечения, связанного с приемом клопидогреля или прасугреля, проводить трансфузию тромбоцитов в дозе  $0,7 \times 10^{11}$  на 10 кг массы тела для взрослых. **2C**

- **Мы полагаем**, исходя из фармакологических свойств тикагрелора, что тактика его применения должна быть такой же, как

и клопидогреля (т. е. прием препарата должен быть прекращен за 5 дней до операции). **2C**

- Трансфузия тромбоцитов может быть неэффективна для лечения кровотечения, обусловленного приемом тикагрелора, если она проводится в течение 12 часов после приема тикагрелора. **C**

### 1.9.2. Гепарин

- **Мы рекомендуем** лечить тяжелые кровотечения, обусловленные внутривенным введением нефракционированного гепарина (НФГ), назначением протамина внутривенно в дозе 1 мг на каждые 100 МЕ НФГ, введенного за последние 2–3 ч. **1A**

- **Мы полагаем**, что тяжелые кровотечения, обусловленные подкожным введением НФГ, не отвечающие на внутривенное введение протамина в дозе 1 мг на 100 МЕ НФГ, должны лечиться постоянной внутривенной инфузией протамина в дозе, которую подбирают по АЧТВ. **2C**

- **Мы полагаем**, что тяжелые кровотечения, обусловленные подкожным введением низкомолекулярных гепаринов (НМГ), должны лечиться внутривенным введением протамина в дозе 1 мг на 100 единиц анти-Ха активности НМГ, а если протамин в данной концентрации оказался неэффективен, выполняется его повторное введение в дозе 0,5 мг на каждые 100 единиц анти-Ха активности. **2C**

### 1.9.3. Фондапаринукс

- **Мы полагаем**, что при тяжелых кровотечениях, вызванных подкожным введением фондапаринукса, может проводиться терапия rFVIIa (применение по незарегистрированным показаниям — «off-label»). **2C**

### 1.9.4. Антагонисты витамина К

- **Мы не рекомендуем** прекращать терапию антагонистами витамина К в случае проведения процедур с низкими рисками развития кровотечения: при операциях на коже, полости рта, при стоматологических вмешательствах, при эндоскопии желудка или толстой кишки (даже в случае проведения биопсии, но не полипэктомии), а также в случае большинства офтальмологических операций (главным образом при операциях на передней камере глаза, при удалении катаракты). **1C**

- **Мы рекомендуем**, чтобы у пациентов с низким или умеренным риском тромбозов (например, у пациентов с фибрилляцией предсердий и оценкой по шкале CHADS<sub>2</sub> ≤ 4; у пациентов, которые более 3 месяцев получали лечение по поводу безрецидивного течения венозной тромбоземболии — ВТЭ), терапия антагонистами витамина К (аценокумаролом, варфарином) была прекращена за 3–5 дней до проведения операций, требующих поддержания уровня МНО менее 1,5. Переходная «мост-терапия» не требуется. Необходимо определить МНО за день до операции, если МНО составляет более 1,5, необходимо назначить пациенту 5 мг витамина К перорально. **1C**

- **Мы рекомендуем** проводить «мост-терапию» у пациентов с высокими рисками развития тромботических осложнений (например, у пациентов с фибрилляцией предсердий и оценкой по шкале CHADS<sub>2</sub> > 4; у пациентов с рецидивирующей ВТЭ, получающих терапию менее 3 месяцев; у пациентов с искусственным клапаном сердца). В случае применения варфарина последний его прием необходимо произвести за 5 дней до операции. За 4 дня до операции не вводить гепарин. За 3, 2 и 1 день до операции вводить пациенту НМГ (последняя доза — за 24 ч до операции) или подкожно НФГ дважды или трижды в день. В день 0 выполняется опе-

рация. В случае аценокумарола последний прием данного препарата следует провести за 3 дня до операции. За два дня и за день до операции необходимо следовать такому же протоколу лечения, который описан выше для варфарина. **1С**

- **Мы предлагаем**, чтобы терапевтическая доза НМГ или НФГ подбирались индивидуально для каждого пациента в зависимости от характерных для него рисков развития тромботических осложнений и кровотечения. **2С**

- **Мы рекомендуем**, чтобы для пациентов с низким риском развития кровотечения терапия антагонистами витамина К была возобновлена вечером в день операции или на следующий день после проведения вмешательства (по крайней мере через 6 ч после операции). Терапевтическую дозу НМГ следует вводить пациенту после операции до тех пор, пока целевое значение МНО не будет получено в двух последовательных измерениях. **1С**

- **Мы рекомендуем**, чтобы пациентам с умеренным и высоким риском тромботических осложнений профилактические дозы гепарина (НФГ или НМГ) начинали вводить вечером после операции или на следующий день после вмешательства (по крайней мере через 6 ч после операции). НФГ или НМГ следует продолжать давать пациенту в течение следующих 48–72 ч, а затем следует возобновить антикоагулянтную терапию. Прием антагонистов витамина К можно возобновить на этом этапе или позднее, но только когда будет достигнуто состояние хирургического гемостаза. **1С**

- **Мы рекомендуем** определять МНО пациентам, принимающим антагонисты витамина К и нуждающимся в экстренной операции, сразу после их поступления в медицинское учреждение. Для уменьшения антикоагулянтного действия антагонистов витамина К более предпочтительным, чем трансфузии плазмы, является введение четырехфакторного КПК (например, в начальной дозе 25 МЕ фактора IX/кг при МНО 4). **1В**

- **Мы рекомендуем** у пациентов с кровотечением, причиной которого является индуцированная антагонистами витамина К коагулопатия, вводить четырехфакторный КПК в дозе 25–50 МЕ фактора IX/кг, плюс ввести внутривенно 5–10 мг витамина К. **1В**

- **Мы рекомендуем**, если КПК недоступен, то пациенту с кровотечением, причиной которого является индуцированная антагонистами витамина К коагулопатия, выполнить трансфузию плазмы (от 15 до 20 мл/кг) плюс ввести внутривенно 5–10 мг витамина К. **1С**

### 1.9.5. Прямые оральные антикоагулянты

- **Мы рекомендуем** определять клиренс креатинина пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) и ожидающим операцию. **1В**

- **Мы предлагаем** прекратить прием ПОАК только за день до хирургического вмешательства, если планируется операция с низким риском развития кровотечения. Вероятность развития кровотечения является низкой при следующих видах хирургических вмешательств: при операциях на коже, полости рта, стоматологических вмешательствах, эндоскопии желудка или толстой кишки (даже при биопсии, но не при полипэктомии), а также в случае большинства офтальмологических операций. **2С**

В случае проведения хирургических вмешательств со средним или высоким риском развития кровотечения:

- **Мы рекомендуем** в течение двух дней перед операцией не применять ривароксабан, аписабан и эдоксабан (т. е. последний пероральный прием препарата должен быть за 3 дня до операции) до тех пор, пока клиренс креатинина (рассчитанный по формуле Кокрофта — Голта) не превысит значение 30 мл/мин, «мост-терапия» не требуется. **1С**

- **Мы не рекомендуем** при клиренсе креатинина более 50 мл/мин принимать дабигатран в течение 3 дней перед операцией (т. е. последний пероральный прием данного препарата должен быть произведен за 4 дня до операции). Если клиренс креатинина составляет от 30 до 50 мл/мин, то мы не рекомендуем принимать дабигатран в течение 4 дней перед операцией (т. е. последний пероральный прием данного препарата должен быть произведен за 5 дней до операции), «мост-терапия» не требуется. **1С**

- **Мы предлагаем** при развитии тяжелого кровотечения у пациентов, принимающих дабигатран, использовать специфический антидот (идаруцизумаб). **2С**

- **Мы предлагаем** при проведении операций с низкой степенью риска развития кровотечения после достижения хирургического гемостаза возобновить прием ПОАК вечером после окончания операции (по крайней мере через 6 часов после нее). **2С**

- **Мы предлагаем**, чтобы в случае операций со средним и высоким рисками развития кровотечений в послеоперационном периоде пациенту были назначены профилактические дозы НМГ или ПОАК (согласно особым показаниям) во всех случаях, когда требуется профилактика ВТЭ. Затем в течение 72 часов после операции следует дать пациенту терапевтическую дозу ПОАК, когда будет достигнуто состояние хирургического гемостаза. **2С**

## 1.10. Сопутствующие заболевания, вызывающие нарушения в системе гемостаза

### 1.10.1. Системные, метаболические и эндокринные заболевания

- **Мы предлагаем** проводить периоперационную терапию пациентов с нарушениями гемостаза, сопряженными с системными, метаболическими или эндокринными заболеваниями, совместно с врачом-гематологом. **2С**

- **Мы предлагаем** проводить индивидуализированную предоперационную отмену селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. **2В**

- **Мы предлагаем** перед операцией в индивидуальном порядке прекратить прием таких противосудорожных препаратов, как вальпроевая кислота, которые могут усиливать кровотечение. **2С**

- **Мы не рекомендуем** прекращать перед операцией прием экстрактов гинкго билоба. **1В**

### 1.11. Врожденные нарушения гемостаза

#### 1.11.1. Предоперационная диагностика

- **Мы предлагаем** пациентов, у которых до операции подозревается наследственное нарушение свертывания крови, направлять к врачу-гематологу для оценки и планирования хирургического вмешательства. **2С**

- **Мы рекомендуем** для оценки риска развития кровотечения перед проведением операций или иных инвазивных процедур пользоваться специальной шкалой оценки риска развития кровотечения. **1С**

#### 1.11.2. Общие подходы периоперационной терапии

- У пациентов с наследственными нарушениями свертывания крови операция может быть проведена безопасно в случае, если проводятся надлежащее и тщательное предоперационное планирование, соответствующая заместительная терапия, а подготовку к операции и лечению осуществляет мультидисциплинарная группа специалистов. **С**



- **Мы рекомендуем** проводить периоперационное ведение пациентов с наследственными нарушениями свертывания крови в сотрудничестве с врачами-гематологами и желателен в профильных центрах, которые являются экспертными учреждениями в области нарушений свертывания крови. **1C**

- **Мы предлагаем**, чтобы у пациентов с наследственными нарушениями свертывания крови предоперационная коррекция состояния гемостаза проводилась в зависимости от типа планируемой операции. **2C**

### 1.11.3. Болезнь Виллебранда

- **Мы рекомендуем** для пациентов с болезнью Виллебранда в случае легких кровотечений/малых операций в качестве терапии первой линии применять десмопрессин (после пробного тестирования). Стандартный протокол введения десмопрессина: 0,3 мкг/кг, растворенные в 50 мл физиологического раствора, вводить внутривенно в течение 20–30 мин, повторные введения — каждые 12–24 ч, как правило, в течение не более 3 дней. **1C**

- **Мы рекомендуем** в случае обширных кровотечений/крупных операций проводить восполнение фактора фон Виллебранда препаратами, полученными из плазмы крови. Протоколы терапии описаны в опубликованных руководствах. **1C**

- **Мы предлагаем** в качестве вспомогательных гемостатических средств использовать антифибринолитические препараты. Подробные протоколы терапии приведены в опубликованных руководствах. **2C**

### 1.11.4. Патология тромбоцитов

- **Мы предлагаем** применять десмопрессин для предотвращения/контроля периоперационного кровотечения у пациентов с легкими формами наследственных патологий тромбоцитов. **2C**

- **Мы предлагаем** при проведении вмешательств у пациентов с наследственными патологиями тромбоцитов в качестве вспомогательных гемостатических средств применять антифибринолитические препараты. **2C**

- **Мы рекомендуем** при операциях у пациентов с тромбастенией Гланцмана применять рекомбинантный фактор rFVIIa. **1C**

- **Мы не рекомендуем** проводить в рутинном порядке трансфузии концентратов тромбоцитов пациентам с наследственными патологиями тромбоцитов. **1C**

### 1.11.5. Гемофилия А и В

- **Мы рекомендуем** проводить надлежащую периоперационную заместительную терапию пациентам с гемофилией, чтобы убедиться, что операция будет перенесена ими хорошо. **1C**

- **Мы предлагаем** проводить периоперационную заместительную терапию (целевые уровни факторов и продолжительность) у пациентов с гемофилией согласно рекомендациям в опубликованных руководствах. **2C**

- **Мы рекомендуем** применять для заместительной терапии у пациентов с гемофилией либо рекомбинантные препараты факторов свертывания, либо концентраты факторов свертывания, произведенные из плазмы. **1C**

- **Мы предлагаем** проводить введение факторов свертывания в периоперационном периоде методом непрерывной инфузии. **2C**

- **Мы предлагаем** у пациентов с ингибиторной формой гемофилии применять либо rFVIIa, либо активированный КПК (антиингибиторный коагулянтный комплекс). **2C**

- **Мы предлагаем** в качестве вспомогательной периоперационной терапии у пациентов с гемофилией применять антифибринолитические препараты. **2C**

- **Мы предлагаем** у пациентов с легкой формой гемофилии А в качестве терапии первой линии применять десмопрессин до тех пор, пока содержание фактора VIII не достигнет нужного терапевтического уровня. **2C**

### 1.11.6. Редкие нарушения свертывания крови

На данный момент недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать восполнение дефицитных факторов периоперационно в рутинном порядке у пациентов с редкими нарушениями свертывания крови.

- **Мы предлагаем** у пациентов с наследственным дефицитом фактора VII при периоперационном кровотечении использовать rFVIIa. **2C**

- **Мы предлагаем** у пациентов с наследственным дефицитом фактора VII для контроля периоперационного кровотечения вводить фактор rFVIIa в меньшей дозе, чем у пациентов с ингибиторной формой гемофилии (например, от 20 до 25 мкг/кг каждые 4–6 ч). **2C**

Недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать rFVIIa пациентам с другими формами редких нарушений свертывания крови в случае развития периоперационного кровотечения.

Недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать периоперационное введение десмопрессина или антифибринолитиков для пациентов с легкими формами редких нарушений свертывания крови.

## 2. Введение

Терапия периоперационного кровотечения — сложная и постоянно меняющаяся область медицины. Для оптимизации процесса лечения пациента необходим комплексный подход и выбор наиболее эффективных стратегий терапии.

Постоянно возникает потребность в поиске новых альтернатив трансфузиям, в сокращении неоправданного использования компонентов крови, а также стремление проводить периоперационную терапию, основываясь на достоверных данных. Первостепенная задача данной постоянно меняющейся области медицины — обеспечить медицинский персонал клинически значимой и наиболее актуальной информацией о диагнозе и соответствующих методах лечения пациентов с периоперационным кровотечением. Поэтому ESA активно поддерживает разработку клинических рекомендаций, созданных на основании достоверных результатов многочисленных исследований, с целью стандартизации лечения и повышения его эффективности [1].

В 2013 г. ESA были разработаны рекомендации по терапии тяжелого периоперационного кровотечения, главными целями которых являлись актуальный обзор и объединение имеющихся данных исследований, и создание рекомендаций, призванных помочь врачам выбирать более безопасные и менее затратные стратегии терапии тяжелых периоперационных кровотечений. В новых рекомендациях содержится дополнительная информация, которая может помочь врачу провести подготовку, планирование и принятие мер. ПОДГОТОВКА: при помощи предоперационной диагностики можно оценить потенциальный риск развития кровотечения, в частности — диагностировать анемию и выделить время для ее лечения. ПЛАНИРОВАНИЕ: можно подготовиться к любому интраоперационному кровотечению, если проводить гемостатическое вмешательство, определив заранее триггеры трансфузии; учитывать ограничения стандартных коагулометрических тестов; корректировать подходы терапии в зависимости от результатов тестов, проведенных «у постели больного» и прочих исследований. Если заранее известно о существовании риска развития кровоте-

чения и разработан план лечения, то необходимо ПРИНЯТЬ МЕРЫ для предотвращения развития кровотечения. Поскольку в данной области медицины постоянно появляются новые данные, планируются обновлять рекомендации каждые 2 года.

В данном документе сохранены все рекомендации, предположения и утверждения из первых рекомендаций 2013 г., а также добавлены новые рекомендации, пересмотрены некоторые формулировки и внесены поправки в градацию рекомендаций. В обновленные рекомендации были добавлены дополнительные сведения по некоторым важным проблемам терапии.

## 3. Методы

### 3.1. Выбор рабочей группы

В ходе планирования пересмотра опубликованных в 2013 г. рекомендаций ESA «Лечение тяжелого периоперационного кровотечения» комитетом по созданию рекомендаций ESA (под председательством EDR) была переизбрана ранее выбранная рабочая группа под председательством SAKL и состоящая из AA, PWO, CA и EDR. Комитетом по созданию рекомендаций ESA и рабочей группой были определены разделы для пересмотра. Для сотрудничества с рабочей группой были приглашены коллективы ученых, работающих в соответствующих областях, эксперты присоединились к рабочей группе в качестве соавторов (группы консультантов). Первая встреча этого расширенного коллектива состоялась в мае 2015 г. в Берлине в рамках встречи европейских анестезиологов.

### 3.2. Поиск информации

Для данного обновления поиск данных осуществлялся в следующих базах данных: Medline (Ovid), Embase (Embase.com), Cochrane Library (Wiley), BIOSIS (Web of Science), Science Citation Index Expanded (Web of Science), Conference Proceedings Citation Index – Science (Web of Science), PubMed (если данной информации не было в Medline). Поиск осуществлялся с марта по июль 2015 г. В результаты поиска были включены публикации, сделанные не ранее 2011 или 2012 гг. (в зависимости от критериев поиска). Из результатов поиска были исключены руководства, отчеты по клиническим случаям, редакторские статьи и комментарии. Никаких других ограничений не применялось. Как и в случае создания исходной версии рекомендаций, мы провели 12 независимых поисков по встречающимся в тексте статей терминам, а также по тематическим заголовкам. Один основной поиск был проведен по теме периоперационного кровотечения, один — по систематическим обзорам и еще один — по каждой из тем, которые описаны в данном руководстве. Было получено 18 334 ссылки. Подробное описание методов поиска и количество ссылок для каждого поиска приведены в Приложении 1 (Дополнительный файл в электронной версии: ESA ROB guidelines update search Nov2016.docx, <http://links.lww.com/EJA/A118>). Члены рабочей группы, а также группы консультантов рассмотрели статьи, относящиеся к их области компетенции, и оценили их согласно разработанным ESA правилам. Для создания обновленной версии руководства были отобраны 733 ссылки.

### 3.3. Подготовка руководства

Для создания обновления рекомендаций рабочая группа использовала те же основные вопросы терапии тяжелых периоперационных кровотечений, которые были рассмотрены в исходной версии рекомендаций. Эти темы были использованы для поиска информа-

ции в статьях, опубликованных после 2012 г. Если по какому-либо вопросу появились существенные изменения, то они были внесены в данное обновление. Для некоторых разработанных рекомендаций была пересмотрена (понижена) степень важности из-за того, что возникли новые методологические подходы в исследованиях, а не из-за появления противоречащих данных. Все рекомендации, для которых была понижена степень важности, тем не менее остаются применимыми и не теряют своей клинической значимости.

Рекомендации в таких клинических областях, как терапия анемии, оптимизация состояния гемостаза, методы сбережения крови, делают этот документ ESA первым европейским руководством в направлении менеджмента крови пациента (Patient Blood Management — PBM). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) для реализации программы PBM рекомендовала всем странам, которые являются членами ВОЗ, применять стратегии терапии, описанные в данном руководстве (направленные на увеличение объемов использования аутологичных эритроцитов и их сохранение с целью минимизации трансфузий таких компонентов крови, как эритроциты, тромбоциты и СЗП) [3]. Анемия ассоциируется с ростом количества осложнений и смертельных исходов, что побуждает лечащих врачей начать трансфузию эритроцитсодержащих компонентов [4]. Однако сама по себе трансфузия эритроцитсодержащих компонентов сопряжена с такими серьезными осложнениями, как инфекционные осложнения, осложнения иммунологического характера или проблемы с легкими [5–8]. Эти осложнения могут наблюдаться при трансфузиях концентратов тромбоцитов и/или СЗП.<sup>8</sup>

Общие рекомендации по терапии тяжелых периоперационных кровотечений применимы в любых клинических ситуациях. Поэтому был создан раздел по общим положениям терапии нарушений свертывания, который применим ко всем группам пациентов. Специальные алгоритмы терапии, применимые в определенных клинических ситуациях, рассмотрены в отдельных разделах. Любые рекомендации по клиническим вмешательствам основаны на том, что у пациента наблюдается кровотечение. Если признаков кровотечения нет, то не рекомендуется проводить коррекцию только на основании полученного в лаборатории патологического результата.

Законченная черновая версия рекомендаций была рассмотрена приглашенными рецензентами и размещалась на сайте ESA в течение четырех недель, в ходе которых все члены ESA могли оставить свои комментарии. Окончательная версия рекомендаций была одобрена Комитетом по созданию рекомендаций ESA и руководством ESA, а затем передана в печать. В итоге основная цель данного обновленного руководства — обеспечить медицинский персонал клинически значимой и наиболее актуальной информацией о диагнозе и соответствующих методах лечения пациентов с периоперационным кровотечением. Поиск осуществляли по заранее заданным критериям, для получения наиболее надежного результата проводили дополнительный поиск данных. Авторы рассмотрели все публикации, относящиеся к их сфере компетенции. В рекомендации 2013 г. были внесены соответствующие правки, касающиеся терминологии и изменения градации рекомендаций по степени значимости (в зависимости от достоверности подтверждающих данных). Также в обновленную версию были добавлены и некоторые новые рекомендации по ранее нерассмотренным клиническим проблемам. В обновленной версии рекомендаций используется та же система градации рекомендаций по степени значимости, что и в исходной: градация рекомендаций по степени значимости (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation — GRADE) [2], которая приведена в таблице 1. Рекомендациям и предложени-

ям присвоены номер (в зависимости от степени значимости) и буква (в зависимости от качества подтверждающих данных). Утверждениям присваивается только буква (указывающая на качество подтверждающих данных). Важно отметить, что эти рекомендации могут быть приняты, изменены или не приняты в зависимости от требований различных организаций или стран.

## 4. Оценка состояния свертывания крови

### 4.1. Периоперационные коагулометрические тесты

Новые данные подтверждают существующие рекомендации, подробно описанные в соответствующих разделах ниже.

#### 4.1.1. Стандартные лабораторные коагулометрические тесты

##### 4.1.1.1. Концентрация фибриногена

Чаще всего концентрация фибриногена определяют опосредованно с помощью метода Клаусса [9]. В недавно опубликованном исследовании было показано, что концентрация измеренного в плазме фибриногена по Клауссу может существенно различаться в зависимости от применяемых методов детекции [10]. Однако похожие результаты получались в одних и тех же медицинских центрах при проведении измерений незадолго до или сразу после отключения пациента от АИК. Это указывает на то, что такие измерения могут использоваться для ранней оценки дефицита фибриногена у пациентов после отключения от АИК.

Концентрация фибриногена может быть обусловлена кровопотерей после операции. В недавно опубликованных систематических обзорах показана значимая взаимосвязь между потерей крови после сердечно-сосудистых операций и концентрацией фибриногена, однако ее сила варьировалась от слабой до умеренной [11].

#### 4.1.2. Мониторинг состояния свертывания при помощи методов вискоэластических исследований

При вискоэластическом исследовании в качестве образца используется цельная кровь, при этом измерение проводится непосредственно в реанимации, в операционной или в централизованной лаборатории. В недавно опубликованном систематическом обзоре была отмечена экономичность данного метода и его более высокая эффективность по сравнению со стандартными лабораторными тестами как для кардиохирургических пациентов, так и для травматологических пациентов [12].

##### 4.1.2.1. Наиболее часто применяемые активаторы свертывания крови и модифицирующие агенты, добавляемые к образцу при проведении вискоэластического исследования

Вискоэластическое исследование может быть проведено при ротационной тромбоэластометрии (РОТЭМ) путем рекальцификации образца цитратной крови (нативная тромбоэластометрия, native thromboelastometry — NATEM) без добавления активаторов свертывания или иных модификаций. В данном случае свертывание начинается самопроизвольно при контакте крови с поверхностью чашечки и стержня. Но чаще для ускорения процесса свертывания в пробу добавляются различные активаторы свертывания, при помощи которых можно сделать предположение о причине наблюдаемой коагулопатии. Наиболее часто применяемыми вискоэластическими методами определения состояния фибринового сгустка являются тест на функциональный фибриноген и FIBTEM. В данных методах измеряется прочность фибринового сгустка. Низкая

функциональная прочность сгустка, определенная при помощи теста на функциональный фибриноген и теста FIBTEM, обычно является показателем дефицита фибриногена. Ergodes и соавт. [13] показали, что если непосредственно перед отключением от АИК FIBTEM A10 (амплитуда сгустка через 10 мин) составляла 10 мм или менее, то это будет ранним сигналом того, что после отключения от АИК содержание фибриногена еще больше уменьшится или попадет в диапазон от 1,5 до 2,0 г/л, при котором требуется его коррекция в случае развития коагулопатического кровотечения после отключения АИК.

Есть данные о том, что показатели тестов EXTEM (extrinsic thromboelastometry — тромбоэластометрия с активацией свертывания по внешнему пути), INTEM (intrinsic thromboelastometry — тромбоэластометрия с активацией свертывания по внутреннему пути) и APTEM (aprotinin thromboelastometry — тромбоэластометрия с апротинином) коррелируют с концентрацией фибриногена и количеством тромбоцитов. Полученное в тесте INTEM время свертывания (clotting time — CT) в значительной степени коррелировало с АЧТВ, результаты теста FIBTEM в значительной степени коррелировали с концентрацией фибриногена, а фактор VIII (FVIII) в значительной степени коррелировал со всеми параметрами тромбоэластометрии, за исключением CT в EXTEM, CT в INTEM, CT в FIBTEM и следующими параметрами теста APTEM: время формирования сгустка (clot formation time — CFT) и максимальная прочность сгустка (maximum clot firmness — MCF) [14]. Однако в других публикациях не наблюдалось явной корреляции между параметрами вискоэластических исследований (тромбоэластографии (ТЭГ) и РОТЭМ) и такими стандартными лабораторными показателями, как ПВ и АЧТВ в периоперационном периоде, и в целом при проведении коагулометрических измерений [15–17].

#### 4.1.3. Методы оценки состояния свертывания крови в предоперационном периоде

##### 4.1.3.1. Стандартизованный опрос о наличии кровотечений в анамнезе и клиническая оценка

###### Рекомендации

- **Мы рекомендуем** перед операцией или инвазивными процедурами использовать структурированный опрос пациентов или стандартизованную анкету с информацией о случаях кровотечений у него самого, семейном анамнезе кровотечений, а также о принимаемых пациентом лекарственных препаратах. **1С**
- **Мы рекомендуем** использовать стандартизированные анкеты с информацией об имеющихся в анамнезе указаний на геморрагический диатез и принимаемых медикаментах при плановых операциях, что предпочтительнее рутинного использования стандартных скрининговых коагулометрических тестов, таких как АЧТВ, МНО и количество тромбоцитов. **1С**

Структурированный опрос пациента — один из основных инструментов оценки риска развития кровотечения. Осмотр пациента необходимо сосредоточить на выявлении признаков кровотечения или заболеваний, которые могут вызывать нарушения в системе гемостаза. Такие сопутствующие заболевания, как нарушения функции почек, являются независимыми факторами риска развития кровотечения и необходимости трансфузий. Например, в недавно опубликованном систематическом обзоре литературы было показано, что хроническая болезнь почек связана с риском возникновения периоперационного кровотечения, но не связана с риском кровотечения, требующего повторной операции [18]. Для кардиохирургических пациентов были определены следующие прогностические показатели повышенного риска развития кровотечения после операции:

мужской пол, повышенная концентрация гемоглобина перед операцией, сниженный индекс массы тела (ИМТ), сахарный диабет, нарушение функции левого желудочка, сниженное образование тромбина перед шунтированием, уменьшенное количество тромбоцитов перед операцией, сниженная агрегация тромбоцитов перед операцией, более чем на 20 % ингибирование тромбоцитов перед операцией, предоперационная тромбоцитопения, сниженная концентрация фибриногена перед операцией [19].

#### 4.1.3.2. Применение стандартных лабораторных тестов в предоперационном периоде

В настоящее время ESA не рекомендует использовать стандартные лабораторные тесты в предоперационном периоде. Более того, проведение стандартных лабораторных тестов в основном не рекомендовано для пациентов, у которых в анамнезе нет случаев кровотечений или нарушений свертываемости крови [20]. У нейрохирургических пациентов, у которых нет в анамнезе кровотечений, значение определения ПВ перед плановой операцией незначительно.

В результате проведенного метаанализа данных обнаружена от слабой до умеренной взаимосвязь между концентрацией фибриногена в плазме до и после операции и кровопотерей после кардиохирургических операций [21]. Измерение концентрации фибриногена в плазме перед операцией может быть полезным для выявления пациентов, относящихся к группе риска возникновения кровотечения в послеоперационном периоде.

В недавно проведенных исследованиях показано, что инвазивные кардиохирургические вмешательства могут быть безопасно проведены у пациентов с конечной стадией заболевания печени и с увеличенным МНО, поскольку увеличенное МНО не является показателем риска развития кровотечения при катетеризации [22]. Однако МНО оказалось единственным прогностическим показателем необходимости массивных трансфузий компонентов крови у детей при трансплантации печени от живого донора [23]. Было показано, что при ортотопической трансплантации печени у взрослых повышенное МНО у реципиента перед операцией также связано с увеличением потребности в эритроцитах (как в предварительно полученных, так и путем интраоперационной реинфузии аутологических эритроцитов). Повышение МНО на одну единицу приводило к увеличению прогнозируемого количества доз переливаемых эритроцитов на 36 % [24]. Тем не менее, в настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать рутинное определение МНО «у постели больного» перед операцией с целью прогнозирования кровотечения. Например, для травматологических пациентов определение МНО «у постели больного» не может применяться для диагностики наличия или отсутствия острой травматической коагулопатии ни в ходе их госпитализации, ни в ходе проведения реанимационных мероприятий [25].

#### 4.1.3.3. Применение методов вискоэластического анализа в предоперационном периоде

Вискоэластические исследования применяются для быстрой диагностики кровотечения и обладают наибольшей ценностью в интраоперационном периоде. Маловероятно, что неизбирательный предоперационный мониторинг с помощью вискоэластических методов всем пациентам является финансово эффективным. Однако данный метод может быть использован для подтверждения результатов стандартных лабораторных тестов у пациентов с такими заболеваниями, как болезнь Виллебранда, дефицит фактора XIII и гемофилия А с дисфибриногемией или у пациентов, получающих предоперационную антикоагулянтную терапию [26, 27].

#### 4.1.4. Какие тесты для мониторинга системы свертывания крови могут использоваться при проведении интраоперационной гемостатической терапии?

##### 4.1.4.1. Интраоперационное использование стандартных лабораторных тестов

Лабораторное определение концентрации фибриногена обладает диагностической ценностью в кардиохирургии, если анализ выполнен до отключения пациента от АИК. Ограничением данного анализа является чувствительность метода Клаусса к гепарину. Однако Solomon и соавт. [10] не обнаружили существенной разницы между концентрациями фибриногена до и после отключения от АИК в большей части медицинских учреждений и для большинства применяемых методов. Непосредственно перед отключением от АИК и сразу после отключения от него были получены близкие результаты. Поэтому можно предположить, что измерение концентрации фибриногена непосредственно перед отключением от АИК можно использовать для ранней оценки вероятного дефицита фибриногена после отключения от АИК и для назначения любой терапии состояния гемостаза. При некардиохирургических операциях у детей наблюдалась слабая корреляция между результатами стандартных лабораторных тестов и используемым интраоперационно активированным временем свертывания (ABC) [28].

##### 4.1.4.2. Применение методов вискоэластического анализа в интраоперационном периоде

В проведенном отчете по оценке эффективности медицинских технологий при помощи метаанализа данных было показано, что использование в периоперационном периоде для мониторинга вискоэластических тестов, по сравнению со стандартными лабораторными методами, ассоциируется с уменьшением потребности в трансфузиях эритроцитов, тромбоцитов или СЗП [12]. При проведении мониторинга с помощью вискоэластических тестов следует с осторожностью выбирать триггер для трансфузий [29].

##### 4.1.4.2.1. Применение методов вискоэластического анализа в интраоперационном периоде при травме

В педиатрии у пациентов с травматическим повреждением головного мозга гипокоагуляция, определенная при помощи ТЭГ, ассоциировалась со смертностью, а гиперкоагуляция — с выживаемостью [30]. В проспективном исследовании, в которое были включены 50 пациентов с травмой, проведена оценка значимости времени забора образца, а также методов диагностики состояния гемостаза перед госпитализацией. Не получено значимой дополнительной информации в результате проведенных до госпитализации исследований [31]. Небольшое контролируемое РКИ, включавшее группу из 30 пациентов, которым проводилось хирургическое лечение ожоговых ран, было проведено на третий день после получения ожогов. Было показано, что применение алгоритма лечения кровотечения на основе тромбоэластометрии уменьшало потребность в трансфузиях аллогенных компонентов крови [32].

Организацией Cochrane («Кокрейн») был проведен систематический обзор исследований, посвященных изучению диагностической достоверности результатов ТЭГ и РОТЭМ у пациентов с клиническим подозрением на коагулопатию, вызванную травмой. Не было получено доказательств точности результатов ТЭГ, и было очень мало доказательств точности РОТЭМ вследствие того, что в обзор было включено мало исследований, и был высок риск систематических ошибок [33]. Вышеупомянутые результаты были подтверждены в других исследованиях [34, 35].

#### 4.1.4.2.2. Применение методов вискоэластического анализа в интраоперационном периоде в кардиохирургии

Значимость мониторинга показателей вискоэластических методов для проведения терапии нарушений гемостаза после АИК подтверждена в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [36–46]. По данным большинства РКИ, а также в нескольких обзорах сообщается об уменьшении потребности в аллогенных трансфузиях в кардиохирургии при проведении трансфузионной терапии под контролем показателей вискоэластических методов исследования гемостаза [12, 47, 48]. Опубликовано 11 РКИ по изучению различных алгоритмов и триггеров трансфузии, различных приборов и различных подгрупп пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [47]. Особое внимание заслуживает исследование Weber и соавт. [45], которое было завершено досрочно после того, как в ходе предварительного анализа было показано значительное увеличение выживаемости благодаря терапии, проводимой на основании данных вискоэластических тестов. Исследование было, в основном, сосредоточено на применении алгоритмов терапии под контролем показателей вискоэластических тестов у пациентов с коагулопатией или с тяжелым послеоперационным кровотечением. На основании результатов метаанализа опубликованных работ, включавших данные о 1089 пациентах, было установлено, что существенным преимуществом использования вискоэластических методов контроля за гемостатической терапией является уменьшение потребности в трансфузиях, даже если в некоторых исследованиях не были представлены сведения о смертности [12]. Однако в большинстве исследований была высока вероятность наличия систематической ошибки (биас) [47, 48]. В кардиохирургии при применении АИК может быть эффективно совместное использование вискоэластических методов исследования гемостаза и методов оценки функции тромбоцитов [37, 45, 46, 49].

#### 4.1.5. Оценка состояния свертывания крови в послеоперационном периоде

Возможные осложнения после операции включают как тромбозомболические события, так и рецидивирующие кровотечения, и избыточную кровопотерю. Послеоперационный мониторинг состояния гемостаза в палате интенсивной терапии позволяет получить информацию, необходимую для назначения гемостатической терапии или выполнения различных процедур.

До сих пор точно не установлено, есть ли причинно-следственная связь между низкой концентрацией фибриногена плазмы после окончания операции и кровотечением в послеоперационном периоде [50]. В детской кардиохирургии точным предиктором избыточной кровопотери после подключения пациента к АИК является концентрации фибриногена плазмы менее 1,5 г/л или MCF менее 3 мм [51]. Прогнозирование объемов послеоперационной кровопотери при помощи показателей вискоэластических тестов недостоверно [52, 53]. Нарушения гемостаза — не единственная причина послеоперационных кровотечений. Зачастую попытки прогнозировать кровотечение по параметрам гемостаза затруднены из-за того, что кровотечения возникают из-за хирургических проблем. Очень важно быстро исключить наличие нарушений гемостаза. Если нарушений гемостаза нет, то велика вероятность хирургической причины послеоперационного кровотечения, и необходимо принять решение о повторной операции. В 2 РКИ, в которых в общей сложности приняло участие 192 кардиохирургических пациента, было исследовано применение вискоэластических методов при избыточном послеопера-

ционном кровотечении или при подозрениях на развитие коагулопатии [42, 45]. В обоих исследованиях было показано, что благодаря применению вискоэластических методов уменьшилась потребность в трансфузиях аллогенных компонентов крови. В исследовании, проведенном Weber и соавт. [45], также наблюдалось уменьшение смертности. В 6 других РКИ, в которых изучали интраоперационное применение вискоэластических методов для контроля за гемостатической терапией, также использовали интервенционный алгоритм в послеоперационном периоде, который начинался через 2 часа после окончания операции и продолжался до конца пребывания пациента в палате интенсивной терапии [32, 36, 37, 39, 40, 46].

#### 4.1.6. Улучшается ли результат терапии при применении алгоритмов, включающих периоперационный мониторинг состояния гемостаза пациента?

##### Рекомендации

- **Мы рекомендуем** использовать интервенционные алгоритмы с применением предварительно определенных триггеров и с целевыми показателями, определенными при помощи методов вискоэластического исследования свертывания крови, для проведения индивидуализированной терапии состояния гемостаза в случаях периоперационного кровотечения. **1C**

- **Мы рекомендуем** использовать интервенционные алгоритмы с применением предварительно определенных триггеров, основанные на результатах стандартных коагулометрических тестов, в случаях, когда невозможно провести вискоэластические методы исследования гемостаза. **1C**

В экстренных ситуациях применение некоторых тестов нецелесообразно ввиду длительности их выполнения. Однако применение вискоэластических тестов является рациональным в случае, если терапия нарушений гемостаза основывается исключительно на клинической оценке. В результате проведенного анализа данных показано, что проведение трансфузионной терапии под контролем вискоэластических тестов позволяет уменьшить объемы трансфузий эритроцитсодержащих компонентов, тромбоцитов и СЗП [12]. Таким образом, вискоэластические методы экономичнее и эффективнее стандартных лабораторных тестов для кардиохирургических и травматологических пациентов.

Антитромбин III (АТ III) — сильный антикоагулянт с независимыми противовоспалительными свойствами, необратимо ингибирует сериновые протеазы (например, активированный фактор X и тромбин). Постоянно ведутся дискуссии об увеличении концентрации антитромбина до сверхнормальных значений, поскольку у тяжелобольных пациентов активность провоспалительных и прокоагулянтных молекул повышается [54]. Однако в недавнем кокрейновском систематическом обзоре литературы было показано, что эффект от увеличения концентрации АТ III в плазме у тяжелобольных пациентов оказался спорным. Наблюдался повышенный риск кровотечения у пациентов, получающих АТ III в сверхнормальных концентрациях [55].

Тем не менее в кардиохирургии дополнительное введение АТ III может применяться с целью исключения необходимости трансфузий СЗП. Хотя при этом в раннем послеоперационном периоде увеличиваются затраты и риск развития феномена «рикошетного эффекта» гепарина [56].

Уменьшение концентрации АТ III в плазме, как правило, обнаруживается у детей после операций трансплантации печени. Тем не менее, результаты терапии этого дефицита АТ III противоречивы [57].

## 4.2. Оценка функции тромбоцитов

Определение функции тромбоцитов важно для периоперационной коррекции гемостаза. Существуют разные методы оценки функции тромбоцитов, однако каждый из них имеет свои ограничения. Постоянно увеличивается количество число приборов для определения функции тромбоцитов, развивается область их клинической валидации, меняется сфера их применения.

### Рекомендации

- **Мы предлагаем** проводить предоперационное тестирование функции тромбоцитов только в случаях, когда имеются кровотечения в анамнезе. **2B**
- **Мы предлагаем** проводить предоперационное тестирование для оценки функции тромбоцитов, с целью выявления снижения их функции, вызванной заболеванием или приемом антитромбоцитарных препаратов. **2B**
- Время кровотечения может зависеть от многих факторов, его нельзя использовать для стратификации степени риска кровотечения. **C**

### 4.2.1. Какие тесты для оценки функции тромбоцитов могут использоваться перед операцией для выявления нарушений первичного звена гемостаза?

Существует ряд методов, которые легко и быстро можно выполнить у пациентов с тромбоцитопенией: индексы тромбоцитов, определяемые при автоматическом подсчете (количество тромбоцитов, тромбокрит, средний объем тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов), Multiplate, Cone и Plate(let) Analyser (CPA, Impact-R), вискоэластические методы и анализатор функции тромбоцитов PFA-100 (Platelet function analyser-100) [58]. Однако PFA-100 нечувствителен к нарушениям секреции гранул тромбоцитов. Другие приборы более эффективны, однако исследований по их применению у пациентов с тромбоцитопенией до сих пор мало. В настоящее время есть исследования, в которых показано, что для прогнозирования кровотечения у определенных групп пациентов с тромбоцитопенией могут быть использованы следующие методы: проточно-цитометрический анализ экспрессии P-селектина и исследование адгезии и агрегации тромбоцитов на полистирольной поверхности в условиях потока цельной крови при помощи Cone и Plate(let) Analyser.

### 4.2.2. Предоперационная оценка функции тромбоцитов при различных клинических ситуациях

#### 4.2.2.1. Травма

При черепно-мозговой травме, осложнившейся травматической коагулопатией, мультимодальный мониторинг оценки функции тромбоцитов позволяет выявить пациентов с риском кровотечения и может, вместе с ТЭГ/РОТЭМ использоваться для мониторинга за проведением трансфузионной терапии [26, 59].

#### 4.2.2.2. Кардиохирургия

Оценка функции тромбоцитов у пациентов, которым планируется выполнение аортокоронарного шунтирования (АКШ), может быть предиктором развития кровотечения в послеоперационном периоде [60]. Дисфункция тромбоцитов, выявленная после введения протамина или при согревании пациента после кардиopleгии, ассоциируется с массивной кровопотерей в кардиохирургии [61].

В недавно проведенном обширном наблюдательном исследовании, проведенном среди взрослых кардиохирургических пациентов, изучалась прогностическая ценность импедансной агрега-

тометрии, выполненной на приборе Multiplate с использованием теста с АДФ (аденозиндифосфат) и TRAP-теста (пептид, активирующий рецептор тромбина). Показано, что эти тесты позволили прогнозировать потребность в гемотрансфузиях в периоперационном периоде [62].

Проведен систематический обзор литературы, в котором оценили роль определения функции тромбоцитов «у постели больного» для прогнозирования послеоперационного кровотечения. Было показано, что в кардиохирургии при включении тестирования функций тромбоцитов в протокол трансфузий наблюдалось уменьшение кровопотери и потребности в трансфузиях [63]. Однако эти результаты остаются спорными из-за отсутствия подтверждающих их качественных исследований [64].

Авторы недавно опубликованного европейского руководства, посвященного роли определения функции тромбоцитов у пациентов, которым выполняются операции чрескожного коронарного вмешательства, настоятельно рекомендуют проводить тесты VerifyNow и Multiplate непосредственно «у постели больного» с целью предотвращения методологических ошибок при тестировании и упрощения обобщенного анализа результатов [65]. Авторы рекомендуют интерпретировать результаты тестирования функции тромбоцитов для каждого пациента в индивидуальном порядке, основываясь на клинической картине и ангиографических данных, поскольку ответ тромбоцитов на АДФ не может быть единственным критерием принятия клинического решения.

Авторы наблюдательного исследования с участием пациентов, которым выполнялось аортокоронарное шунтирование без АИК, попытались сравнить роль периоперационного тестирования функций тромбоцитов, сравнив следующие системы: VerifyNow, TEG, AggreGuide, Plateletworks, стимулированный вазодилатором фосфопротеин (vasodilator-stimulated phosphoprotein — VASP), фосфорилирование и световая трансмиссионная (оптическая) агрегометрия (LTA) [66]. Наблюдалась слабая корреляция между результатами различных тестов определения функции тромбоцитов, а также слабая взаимосвязь была показана между результатами вышеперечисленных тестов и развитием периоперационного кровотечения.

#### 4.2.2.3. Интервенционная нейрохирургия

Появляются все новые тесты, предназначенные для определения функции тромбоцитов «у постели больного». Тем не менее, авторы недавно опубликованного руководства утверждают, что большинство имеющихся на данный момент подтверждений получены для других областей медицины. Поэтому в настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать определение функции тромбоцитов в рутинном порядке перед проведением нейроинвазивных вмешательств [67].

### 4.2.3. Генетическое тестирование пациентов с подозрением на нарушение функции тромбоцитов

При наследственных нарушениях функции тромбоцитов может наблюдаться как нормальное, так и уменьшенное количество тромбоцитов. Нарушения функции тромбоцитов в значительной степени способствуют развитию геморрагического диатеза, а определение лежащих в их основе генетических нарушений остается сложной задачей [68, 69]. У большинства пациентов с нарушениями функции тромбоцитов наблюдается нормальное количество тромбоцитов и слабо выраженные симптомы кровоточивости, однако для них характерен высокий риск развития кровотечения при травмах, операциях и при родах [70]. У таких пациентов зна-

чительное количество мутаций являются гетерозиготными и маловероятно, что они способны вызывать массивные кровотечения. Таким образом, генетический анализ причин нарушений функции тромбоцитов — сложная задача. Для ее решения необходимо выбрать для целевого анализа те гены, которые вероятнее всего отвечают за эти нарушения [71].

## 5. Лечение анемии

### 5.1. Предоперационная коррекция анемии

#### 5.1.1. Введение

Наличие анемии в периоперационном периоде увеличивает риск развития многочисленных осложнений, таких как острая почечная недостаточность [72]. Анемия перед операцией является предиктором необходимости трансфузии в периоперационном периоде аллогенных компонентов крови, таких как эритроциты, что само по себе является значимым риском возникновения нежелательных явлений и даже смертельных исходов [73]. В крупном исследовании было установлено, что распространенность анемии перед операцией составляет у женщин 31,1 %, а у мужчин — 26,5 % [74]. Высокая частота выявления анемии отмечалась при некоторых ортопедических операциях, таких как тотальная артропластика коленного сустава, более низкая частота — при других ортопедических процедурах (например, при лечении перелома бедра) [75].

#### 5.1.2. Предоперационная диагностика анемии

##### Рекомендации

Наличие анемии перед операцией у взрослых и детей является значимым предиктором предоперационной гемотрансфузии при различных состояниях и операциях и может ассоциироваться с осложнениями. **В**

- **Мы рекомендуем** проводить диагностику анемии у пациентов с риском развития кровотечений за 3–8 недель до проведения операции. **1С**

- **Мы рекомендуем** при выявлении у пациента анемии диагностировать ее причину (дефицит железа, почечная недостаточность, воспалительный процесс). **1С**

Анемия ассоциируется с увеличением продолжительности кровотечения, что, возможно, вызвано реологическим эффектом эритроцитов, которые оттесняют тромбоциты в сосуде ближе к сосудистой стенке, что, в свою очередь, влияет на взаимодействие тромбоцитов с эндотелием и, следовательно, на первичный гемостаз. Степень выраженности анемии и влияние низкого гематокрита на показатели вискоэластических тестов в некоторой степени остаются неясны, но показано, что вискоэластические приборы не способны отразить влияние сосудистого эндотелия на процесс гемостаза [76, 77].

В недавно опубликованном ретроспективном исследовании, в который были включены 1928 травматологических пациентов, показано, что исходные значения гематокрита в значительной степени коррелировали с проявлениями травматического шока и являлись сильным независимым предиктором гемотрансфузии, причем в большей степени, чем другие клинические факторы [78]. В наблюдательном ретроспективном исследовании показано, что объем циркулирующих эритроцитов является предиктором периоперационной трансфузии эритроцитсодержащих компонентов при эндопротезировании крупных суставов в ортопедии [79]. В результате ретроспективного анализа данных о 843 пациентках, ко-

торым были выполнены обширные гинекологические операции, было обнаружено, что предоперационная анемия являлась у них распространенным явлением и ассоциировалась с повышенной потребностью в трансфузии эритроцитсодержащих компонентов [80]. В ретроспективном исследовании, в которое были включены 943 кардиохирургических пациента, также обнаружена большая распространенность анемии в предоперационном периоде, которая коррелировала с большой частотой трансфузий [81].

Была разработана концепция «Менеджмент крови пациентов» (patient blood management — PBM), в рамках которой осмотр пациента и диагностика анемии проводились за 4 недели до операции. Она оказалась эффективной и позволила снизить частоту предоперационной анемии, а также частоту трансфузий (сравнение проводили с аналогичными показателями до внедрения программы) [82]. Другие исследователи также использовали программу менеджмента крови пациентов, в ходе которой диагностику анемии проводили приблизительно за 3 недели до операции [83–85].

Оценка состояния пациентов с целью диагностики анемии за 3–8 недель до операции позволяет выиграть достаточно времени, чтобы начать лечение анемии и добиться эффекта. В настоящее время по данной рекомендации достигнут консенсус [86], и она подтверждается практическими рекомендациями [87]. Точный диагноз анемии требует проведения обследования после того, как будет установлена низкая концентрация гемоглобина крови [86].

#### 5.1.3. Предоперационная терапия анемии

##### Рекомендации

- **Мы рекомендуем** проводить лечение дефицита железа при помощи препаратов железа. **1В**

- **Мы рекомендуем** отдавать предпочтение внутривенному введению препаратов железа, а не их пероральному приему. **1С**

В большинстве исследований, хотя и не во всех, было показано, что пероральный прием препаратов железа в предоперационном периоде способствует повышению концентрации гемоглобина и уменьшению потребности в периоперационных трансфузиях.

Авторы двух последних публикаций (заклЮчения консенсуса [86] и практические рекомендации [87]) выступают за коррекцию содержания железа перед проведением ортопедических операций.

При пероральном приеме препаратов железа побочные эффекты как правило незначительны, поэтому он подходит для большого числа пациентов [88].

В проспективном исследовании пациентки с гинекологическими заболеваниями получали препарат железа (III) гидроксид сахарозный комплекс перед операцией, в течение 30 дней лечения концентрация гемоглобина у них повышалась в среднем на 5,15 г/дл ( $p < 0,001$ ) [89].

В другом проспективном исследовании, в котором участвовали 20 пациентов с колоректальным раком, было показано, что однократное внутривенное введение карбоксимальтозата железа перед операцией способствовало повышению концентрации гемоглобина на 1,8 г/дл ( $p < 0,001$ ) [90].

В систематическом обзоре сделан вывод о том, что у пациентов с железодефицитной анемией в предоперационном периоде в случае внутривенного введения препаратов железа перед операцией наблюдается более раннее и более значительное, по сравнению с пероральным приемом, повышение концентрации гемоглобина [91].

## Рекомендации

- **Мы предлагаем** применять препараты эритропоэтина для стимуляции эритропоэза, если другие причины анемии были исключены или устранены в ходе лечения. **2B**

При помощи метаанализа данных была произведена оценка эффективности применения препаратов эритропоэтина для стимуляции эритропоэза у пациентов с артропластикой коленного или тазобедренного суставов. Применение препаратов эритропоэтина перед операциями уменьшало необходимость в трансфузиях аутологичных эритроцитсодержащих компонентов, относительный риск составил 0,48 ( $p < 0,0001$ ), а средняя концентрация гемоглобина была на 0,71 г/дл выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,00001$ ) [92]. В результате систематического обзора было также сделано заключение, что кратковременное применение эритропоэтина перед операцией может приводить к значительному уменьшению частоты трансфузий [91].

В двух независимых исследованиях, проведенных среди пациентов, которым выполнялось эндопротезирование тазобедренных суставов, и у которых концентрация гемоглобина до операции составляла от 10,0 до 13,0 г/дл, было показано, что лечение эритропоэтином значительно уменьшает частоту трансфузий [93, 94].

Основываясь на имеющихся данных, препараты эритропоэтина были рекомендованы для стимуляции эритропоэза при ортопедических операциях у пациентов с анемией, одной из причин которой не было нарушение питания или эта причина была устранена [86].

При моделировании эксперимента с включением 50 000 пациентов на основе данных контролируемых исследований, предоперационное введение эритропоэтина будет более рентабельным, чем донорство аутологичной крови или стратегия трансфузий аллогенных компонентов крови [95].

## Рекомендации

- **Мы предлагаем**, в случаях, когда используется аутогемотрансфузия, проводить терапию препаратами железа и/или препаратами эритропоэтина для стимуляции эритропоэза с целью предотвращения развития предоперационной анемии и во избежание увеличения общей частоты трансфузий. **2C**

### 5.1.3.1. Другие подходы в лечении анемии

## Рекомендации

- **Мы рекомендуем** для пациентов с предоперационной анемией проводить комбинированную терапию с применением внутривенных препаратов железа и эритропоэтином наряду со стратегией ограничения трансфузий. **1C**

- **Мы рекомендуем** у онкологических пациентов с установленной анемией перед плановой большой операцией отложить операцию до тех пор, пока анемия не будет устранена. **1C**

В проспективном исследовании пациентам с артропластикой коленного или тазобедренного сустава проводилась терапия в соответствии с алгоритмом сохранения крови. В случаях, когда концентрация гемоглобина перед операцией составляла менее 12 г/дл у женщин или менее 13 г/дл у мужчин, назначались препараты железа перорально или внутривенно в сочетании с эритропоэтином [96]. При проведении операций на коленном и тазобедренном суставах данным пациентам было проведено значительно меньшее число гемотрансфузий по сравнению с ретроспективной группой сравнения ( $p < 0,001$  и  $p = 0,001$  соответственно). Также наблюдалось значительное сокращение длительности пребывания пациентов в стационаре и уменьшение количества повторных госпитализаций при обоих типах операций.

Было проведено ретроспективное исследование, в котором анализировались результаты тотальной артропластики тазобедренного сустава с соблюдением концепции «Менеджмент крови пациента» у пациентов, относящихся к «Свидетелям Иеговы» [84]. Пациенты, у которых концентрация гемоглобина перед операцией составляла менее 12 г/дл, получали эритропоэтин в течение 3 недель перед операцией, а также перорально препараты железа и фолиевую кислоту. Ни одному из 53 пациентов не потребовалось проведение трансфузии крови, и не было смертельных исходов. В ретроспективном исследовании пациенты с операциями по замене сердечного клапана принимали эритропоэтин, им также внутривенно вводили препараты железа в течение 4 недель до операции. Такая терапия способствовала значительному уменьшению частоты трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови ( $p = 0,01$ ), а также приводила к уменьшению осложнений в периоперационном периоде и уменьшению внутрибольничной смертности [97]. В последнем консенсусном заявлении также указывается на необходимость назначения в предоперационном периоде препаратов эритропоэтина совместно с препаратами железа пациентам с анемией, которые отказываются от трансфузий (например, Свидетели Иеговы) или у которых высок риск развития анемии в послеоперационном периоде [98].

В исследовании Leahy и соавт. [99] описывается периоперационное применение концепции «Менеджмент крови пациента» в специализированном медицинском центре, которая включала в себя: оптимизацию эритропоэза, минимизацию кровопотери и кровотечения и коррекцию анемии при помощи внутривенного введения препаратов железа. После применения концепции «Менеджмент крови пациента» среднее количество доз эритроцитсодержащих компонентов крови, перелитых одному пациенту, уменьшилось на 26 % по сравнению с аналогичными показателями до ее применения. В другое ретроспективное исследование были включены пациенты, которым выполнялись операции на коленном или тазобедренном суставах, или операции на спинном мозге. В данном случае концепция «Менеджмент крови пациента» включала в себя лечение предоперационной анемии, уменьшение интраоперационной кровопотери при помощи хирургических, анестезиологических и фармакологических методов и снижение порогового значения для трансфузии эритроцитов до концентрации гемоглобина крови 8,0 г/дл или менее [82]. Терапию пациентам с анемией проводили ежедневно в течение 4 недель до операции при помощи внутривенного введения карбоксимальтозата железа, эритропоэтина, витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты. По сравнению с результатами до введения «Менеджмента крови пациента» наблюдалось значительное уменьшение частоты трансфузий для всех трех видов операций, а у пациентов, оперированных на коленном или тазобедренном суставе, значительно уменьшилась частота развития анемии непосредственно перед операцией. Следует также отметить, что улучшенная техника хирургического вмешательства играет значительную роль в уменьшении интраоперационной кровопотери [82].

### 5.1.4. Послеоперационная анемия

## Рекомендации

- **Мы предлагаем** пациентам с анемией, возникшей вследствие хирургического вмешательства, назначать внутривенно препараты железа. **2C**

В 2 контролируемых РКИ было показано, что у пациентов, которым выполнялась тотальная артропластика коленного или тазобе-



дренного сустава, частота трансфузий была значительно меньше в группе, получавшей препараты железа, чем в группе сравнения, получавшей плацебо [100]. В обоих исследованиях было отмечено, что уменьшение потребности в трансфузиях было более заметным у пациентов с анемией по сравнению с пациентами, у которых анемии не было [75, 100]. К тому же было показано, что внутривенное введение железо-сахарозного комплекса и карбоксималтозата железа не требовало дополнительных расходов [100].

В множественных плацебо-контролируемых РКИ, напротив, было установлено, что назначение препаратов железа для лечения анемии после операции не влияло на потребность в трансфузиях в кардиохирургии [101–104], ортопедической хирургии [103, 105–108] или при операциях у пациентов с колоректальным раком [109]. Возможно, что во время операции происходит изменение метаболизма железа, что объясняет неэффективность назначения препаратов железа после операции.

В настоящее время мало данных, позволяющих предположить, что внутривенное введение железа может быть предпочтительным методом лечения анемии после операции. В контролируемом РКИ показано, что нормальную концентрацию гемоглобина чаще удавалось достичь при внутривенном введении препаратов железа, чем при их пероральном приеме [75]. В другом контролируемом РКИ концентрация ферритина в сыворотке при выписке из медицинского учреждения была выше у тех пациентов, которым вводили препараты железа внутривенно по сравнению с теми, кто получал их перорально [102].

## 6. Оптимизация кровообращения

### 6.1. Введение

При массивном кровотечении нарушается кровоснабжение органов и тканей (в результате гиперволемии), а также изменяется способность крови переносить кислород (в результате анемии). Нормальное содержание гемоглобина обеспечивает обширный резерв для переноса кислорода кровью. Поэтому при заполнении внутрисосудистого объема предпочтительнее использовать обедненные эритроцитами заменители плазмы. Трансфузия эритроцитов требуется только в случае, если содержание гемоглобина снижается до таких значений, когда общая потребность организма в питательных веществах и кислороде не может быть удовлетворена. В данном разделе рассмотрены эффективные методы инфузионной терапии и аспекты терапии анемии у пациентов с массивными кровотечениями.

### 6.2. Доказательная медицина и периоперационная инфузионная терапия

В настоящее время невозможно разработать надежные, общепринятые и эффективные методы инфузионной терапии в периоперационном периоде ввиду недостатка качественно проведенных контролируемых исследований, малого количества клинических сценариев по данной теме и отсутствия согласованной терминологии. В нескольких исследованиях с применением метаанализа данных была произведена оценка влияния инфузионной терапии в периоперационном периоде на исход лечения пациентов [111–115]. Однако лишь немногие из этих исследований могут служить основой для рекомендаций. Наиболее актуальные и надежные исследования проведены в области абдоминальной хирургии [116, 117], где потребность в инфузионной терапии может сильно отличаться от других хирургических процедур. Зачастую пациенты

с высоким риском не включались в исследование, даже если они являлись хорошей группой для исследования [113]. Но влияние периоперационной инфузионной терапии на исход лечения пациента невозможно оценить без учета результата других вмешательств [118], и лишь некоторые проспективные исследования содержат подробную тактику лечения пациентов помимо инфузионной терапии. Для оценки влияния периоперационной инфузионной терапии на исход лечения пациента необходимо, чтобы ее результаты рассматривались в разрезе более общей стратегии периоперационной терапии.

## 6.3. Оптимизация макроциркуляции

### 6.3.1. Оптимизация преднагрузки

#### Рекомендации

- **Мы рекомендуем** проводить интенсивную и своевременную стабилизацию сердечной преднагрузки в ходе хирургического вмешательства, поскольку это представляется оптимальным для пациента. **1B**

- **Мы предлагаем** при неконтролируемом кровотечении уменьшить объем сердечной преднагрузки и/или рассмотреть возможность применения пермиссивной гипотензии. **2C**

Гиповолемиа приводит к уменьшению сердечного выброса и тканевой оксигенации. Тяжесть клеточных повреждений зависит от степени и продолжительности гипоперфузии тканей, поэтому важно своевременно проводить восполнение объема крови. В недавно проведенных метаанализах [111, 112, 114, 115] было показано, что достигнуть уменьшения смертности, рисков развития органной недостаточности после операции и прочих хирургических осложнений можно при помощи внедрения адекватной терапии, целями которой является поддержание перфузии тканей путем проведения мониторинга гемодинамики и терапевтических вмешательств (особенно это актуально для хирургических пациентов с высоким риском развития осложнений) [113].

#### Рекомендации

- **Мы рекомендуем** избегать гиперволемии, вызванной введением кристаллоидных или коллоидных растворов в объемах, превышающих интерстициальное пространство в спокойном состоянии, выше уровня оптимальной сердечной преднагрузки. **1B**

Кривая соотношения рисков и общего объема перелитой жидкости имеет U-образную форму (слишком обильная инфузия может быть также опасна, как и недостаточная) [119]. Искусственная гиперволемиа может способствовать развитию у пациентов интерстициального отека, который, по-видимому, может быть связан с периоперативной смертностью [120].

#### Рекомендации

- **Мы не рекомендуем** использовать только показатели центрального венозного давления (ЦВД) и окклюзии легочной артерии для оптимизации сердечной преднагрузки и контроля инфузионной терапии в случае массивных кровотечений. Вместо этого следует проводить динамическую оценку ответа на инфузионную терапию и неинвазивное измерение сердечного выброса. **1B**

В настоящее время ЦВД остается наиболее широко используемым в клинической практике показателем для контроля объема циркулирующей крови, несмотря на многочисленные исследования, показывающие отсутствие взаимосвязи между ЦВД и объемом циркулирующей крови [121]. В нескольких исследованиях показано, что для прогноза ответа на инфузионную терапию у пациентов, которым проводится искусственная вентиляция легких, и с нормальным сердечным ритмом лучше использовать такие динамические пара-

метры как изменчивость ударного объема (*stroke volume variation — SVV*) и изменчивость пульсового давления (*pulse pressure variation — PPV*), даже если для определения оптимального порогового значения данных динамических параметров используется «серая зона» [122]. Для правильного применения данных динамических параметров необходимо предварительно учесть несколько условий [123]. В качестве простой и действенной альтернативы могут быть использованы тест с пробной внутривенной нагрузкой жидкостью и тест с пассивным подъемом ног пациента [124].

В настоящее время наиболее широко применяемым и наиболее хорошо изученным методом оценки сердечной преднагрузки является чреспищеводная эхокардиография. Нет данных, подтверждающих превосходство схем заместительной терапии с использованием конкретных устройств или конкретных алгоритмов.

## 6.4. Оптимизация микроциркуляции

### 6.4.1. Преимущества кристаллоидных растворов по сравнению с коллоидными растворами

#### Рекомендации

- Мы предлагаем проводить компенсацию потерь внеклеточной жидкости при помощи введения изотонических кристаллоидных растворов своевременно и согласно разработанным протоколам. **2C**

- При стабилизации гемодинамики, проводимой при помощи изонкотических коллоидных растворов, таких как человеческий альбумин или гидроксипропилкрахмал, возникает меньше отеков тканей. **C**

- Инфузия коллоидных растворов пациентам с массивными кровотечениями может усугублять коагулопатию разведения, поскольку они оказывают влияние на процессы полимеризации фибрина и агрегации тромбоцитов. **C**

- Мы предлагаем применять сбалансированные растворы кристаллоидов в качестве основного компонента изонкотических препаратов. **2C**

### 6.4.2. Целевые значения при трансфузиях

#### Рекомендации

- Мы рекомендуем при активном кровотечении поддерживать концентрацию гемоглобина крови от 7 до 9 г/дл. **1C**

- Постоянный мониторинг концентрации гемоглобина крови можно использовать в качестве основного показателя для ведения пациента. **C**

Во время кровотечения пациенты могут быть менее толерантны к анемии, поскольку могут быть нарушены компенсаторные механизмы. Однако неизвестно, существует ли зависимость между минимальной допустимой концентрацией гемоглобина и объемом циркулирующей крови. Данные о пациентах, перенесших оперативное вмешательство или находившихся в отделении интенсивной терапии, показали, что рестриктивная стратегия трансфузий (концентрацию гемоглобина поддерживали в диапазоне от 7 до 8 г/дл) оказалась столь же эффективной и хорошо переносимой, как и либеральная стратегия трансфузий (концентрацию гемоглобина поддерживали в диапазоне от 9 до 11 г/дл) [125, 126]. В контролируемом РКИ у онкохирургических пациентов было выдвинуто предложение расширить диапазон триггеров трансфузии [127]. Учитывая отсутствие преимуществ от более высоких концентраций гемоглобина, а также потенциальные побочные эффекты после трансфузий аллогенных компонентов крови, не рекомендуются выполнять трансфузии с целью повышения концентрации гемоглобина выше 9 г/дл.

## 6.4.3. Фракция кислорода

#### Рекомендации

- Мы рекомендуем поддерживать содержание кислорода в дыхательной смеси на достаточно высоком уровне, чтобы исключить артериальную гипоксемию у пациентов с кровотечением, но при этом оно не должно приводить к избыточной гипероксии [парциальное давление кислорода  $P_{aO_2} > 26,7$  кПа (200 мм рт. ст.)]. **1C**

В случае неотложных состояний обычно рекомендуют использовать дыхательную смесь с высоким содержанием кислорода для искусственной вентиляции легких — гипероксическую вентиляцию, поскольку при тяжелой артериальной гипоксемии может затрудняться транспорт кислорода. Однако было показано, что побочные эффекты гипероксической вентиляции (например, вазоконстрикция) могут ухудшить результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда [129] или хирургических пациентов [130]. В доступных в настоящее время исследованиях поддерживают применение гипероксической вентиляции для достижения физиологического артериального парциального давления кислорода при геморрагическом шоке.

### 6.4.4. Мониторинг перфузии тканей

#### Рекомендации

- Мы рекомендуем проводить повторные измерения комбинации гематокрит/гемоглобин, концентрации лактата сыворотки и дефицита буферных оснований крови, чтобы мониторировать тканевую перфузию, оксигенацию тканей и величину кровопотери при остром кровотечении. Эти параметры могут быть дополнены измерением сердечного выброса и динамических показателей волемического статуса — изменчивость ударного объема (*stroke volume variation — SVV*), изменчивость пульсового давления (*pulse pressure variation — PPV*), разница  $PCO_2$  в центральной венозной и артериальной крови ( $PCO_2$  gap) и насыщение гемоглобина кислородом в центральной венозной крови. **1C**

### 6.4.5. Нормоволемическая гемодилюция

#### Рекомендации

- Мы предлагаем применять острую нормоволемическую гемодилюцию в выборочных случаях. **2C**

- Мы не рекомендуем применять острую нормоволемическую гемодилюцию в сочетании с контролируемой гипотензией. **1B**

- С осторожностью следует проводить острую нормоволемическую гемодилюцию у пациентов с наследственной или приобретенной коагулопатией. **2C**

## 7. Трансфузии компонентов крови

### 7.1. Инфекционный риск компонентов аллогенной крови

#### Рекомендации

- Мы рекомендуем, чтобы в каждой стране была реализована национальная система гемонадзора. **1B**

- Мы рекомендуем использовать рестриктивную стратегию трансфузий для уменьшения рисков, связанных с трансфузией аллогенных компонентов крови. **1A**

Хотя трансфузии компонентов крови в ряде ситуаций позволяют спасти жизни пациентов, они обладают и негативными последствиями, и в результате трансфузий увеличивается риск неблагоприятных исходов. В конце 1980-х годов возник вопрос о безопасности

трансфузий, поскольку было показано, что ВИЧ может передаваться с компонентами крови. Первые работы в данной области были начаты во Франции, в результате был создан комитет по мониторингу трансфузий, а в 1994 г. разработана национальная система гемонадзора [131]. В последствии похожие программы были разработаны в других европейских странах, в Канаде, не так давно — в США [132]. В Европе система гемонадзора начала свою работу с опубликованной в 1995 г. резолюции Совета Европы, целью которой являлось повышение безопасности компонентов крови. В промежутке времени с 2003 по 2005 гг. были опубликованы европейские директивы, в которых были сформулированы обязательные правила по забору, проверке, обработке, хранению и распространению человеческой крови и ее компонентов и директивы по контролю безопасности трансфузий [133, 134]. Само слово «гемонадзор» (англ. *haemovigilance*) происходит от греческого слова «*haema*» (кровь) и латинского слова «*vigilance*» (бдительный). Коллектив авторов de Vries и соавт. [135] так расшифровали это понятие: «Ряд процедур проверки всего процесса трансфузии (начиная с забора компонентов крови и заканчивая проверкой их реципиентов), предназначенных для сбора и обработки информации о непредвиденных или нежелательных побочных эффектах в результате терапевтического применения компонентов крови и направленных на предотвращение их появления или повторного развития». Различными национальными системами гемонадзора был разработан ряд отчетов [136–139]. По их материалам можно сделать следующие общие заключения:

- гемотрансфузии переносятся легче по сравнению с медицинскими препаратами;
- большинство предотвратимых побочных реакций возникает в результате административных ошибок;
- некоторые побочные реакции необходимо рассматривать как неотъемлемый риск гемотрансфузий и зачастую их нельзя избежать (например, анафилактические реакции);
- несмотря на то, что существующие в настоящее время системы гемонадзора обладают рядом существенных концептуальных и организационных различий, сообщаемые ими результаты могут быть похожими;
- системы гемонадзора можно использовать не только для повышения безопасности трансфузий, но и для того, чтобы их применение было целесообразно;
- успешно внедренные системы гемобезопасности не только способствовали повышению безопасности трансфузий, но и также показали относительную эффективность различных измеряемых показателей;
- система гемонадзора может быть использована для оценки безопасности применения методов, альтернативных трансфузиям аллогенных эритроцитов, например, использование аппаратов Cell-Saver.

### Рекомендации

• **Мы рекомендуем** проводить инактивацию патогенов в СЗП и в концентратах тромбоцитов. **1C**

В трансфузиологии контаминация компонентов крови остается серьезной проблемой. Однако процент инфицирования известными, передающимися с кровью патогенами (например, ВИЧ, вирусы гепатитов В, С) невысок, благодаря применению высокочувствительных методов тестирования. Несмотря на это, риск сохранения или повторного появления патогенов по-прежнему вызывает озабоченность. Проводится опрос потенциальных доноров об истории их путешествий, о применении ими наркотиков, сексуальных контактах и проч., однако риск все равно суще-

ствует [140]. Также остается риск того, что проверка донорской крови в лаборатории может оказаться неэффективной. Как правило, есть период, в течение которого донорская кровь будет нести риски инфицирования для реципиента, потому что уровень инфекционного маркера в крови остается ниже предела обнаружения, и в результате тестирования получается отрицательный результат. Основная задача всех скрининговых программ состоит в том, чтобы сократить этот период «серонегативного окна». При помощи молекулярно-биологической методики амплификации нуклеиновых кислот (*nuclear acid amplification testing — NAT*) классический период «серонегативного окна» удалось сократить до так называемой эклипс-фазы, при которой концентрация вирусных нуклеиновых кислот в плазме является достаточной для их определения [141]. Методика NAT-скрининга применяется для проверки на передающиеся при трансфузиях ВИЧ, вирус гепатита В и вирус гепатита С [142–144].

Системы мониторинга безопасности трансфузий должны разработать протоколы по идентификации и распознаванию связанных с трансфузиями угроз, по оценке и, в конечном счете, по уменьшению рисков трансфузий для реципиентов [145].

Несмотря на усовершенствования методов лабораторной диагностики, процесса отбора доноров и техник забора крови, сохраняются следующие риски: риск бактериальной контаминации и передачи распространяемых насекомыми болезней (главным образом при трансфузиях тромбоцитов, но также это встречается и при трансфузиях эритроцитов), а также риск передачи обнаруженных и новых вирусов, передающихся при трансфузии. Данную проблему можно решить при помощи внедрения методов инактивации патогенов. В разработанных в настоящее время методиках целевым агентом для инактивации может быть нуклеиновая кислота или клеточная мембрана инфекционного агента [146]. Они эффективны в отношении бактерий, простейших, контаминированных лейкоцитов, известных и неизвестных вирусов, передающихся при трансфузиях инфекционных агентов, но не действуют на прионы. При инактивации применяются следующие методы: с растворителем/детергентом (*solvent/detergent — SD*), с метиленовым синим, с амтосаленом и с рибофлавином. Во всех вышеперечисленных методах (за исключением метода с сольвент-детергентом) используется видимый или ультрафиолетовый свет. Концентрация коагулирующих белков в плазме остается в пределах допустимого диапазона, хотя данные методы приводят к ее небольшому уменьшению [147].

Редукцию патогенов в концентратах тромбоцитов проводят с амтосаленом или с рибофлавином. Терапевтическая эффективность и безопасность патогенредуцированных концентратов тромбоцитов такая же, как и у обычных концентратов тромбоцитов [146, 148]. Однако в большинстве исследований показано, что при трансфузии патогенредуцированных концентратов тромбоцитов наблюдается меньший прирост тромбоцитов, уменьшение интервала между трансфузиями и увеличение количества трансфузий при пересчете на одного пациента [146].

Инактивация эритроцитсодержащих компонентов крови представляется более сложной задачей [149]. В настоящее время в коммерческой разработке находятся два метода: фотохимическая инактивация цельной крови при помощи рибофлавина и ультрафиолета (*Mirasol System*) и химическая инактивация эритроцитов при помощи S-303 и глутатиона (*GSH: Intercept system*) [150].

### Рекомендации

• **Мы рекомендуем** использовать для трансфузии обедненные лейкоцитами эритроцитсодержащие компоненты крови. **1B**

Лейкодеплеция — это процесс удаления лейкоцитов из концентрата эритроцитов или тромбоцитов. Это достигается посредством удаления лейкоцитарной пленки после центрифугирования или предварительной фильтрации. Лейкодеплецию рекомендуется проводить для предотвращения трех осложнений, возникающих при трансфузиях: фебрильных негемолитических посттрансфузионных реакций, рефрактерности к трансфузии тромбоцитов из-за аллоиммунизации человеческими лейкоцитами и передачи цитомегаловируса [151]. Показано, что в вышеупомянутых случаях лейкодеплеция является клинически и финансово эффективной процедурой [151].

В большинстве европейских стран была введена практика лейкодеплеции еще в конце 1990-х годов на том основании, что в результате лейкодеплеции может уменьшаться частота передачи болезни Крейтцфельда — Якоба; а также на основании растущего количества подтверждений иммуномодуляции, обусловленной переливанием лейкоцитов. В результате проведения лейкодеплеции уменьшается инфективность прионов на 58–72 % [152]. Несмотря на это, лейкодеплеция не является однозначным решением для удаления прионов из компонентов крови. Поэтому для минимизации рисков передачи болезни Крейтцфельда — Якоба при трансфузиях необходимо использовать дополнительные методы удаления прионов (например, фильтрование) [153]. При этом противоречивые результаты нескольких метааналитических исследований позволяют предположить, что хотя повсеместная лейкодеплеция и способствуют уменьшению частоты развития иммуномодуляции, обусловленной трансфузиями, ее клинический эффект до сих пор тяжело оценить. Начиная с 1998 г. только в одном двойном слепом РКИ было показано преимущество метода фильтрования по сравнению с удалением лейкоцитарной пленки: в случае трансфузии крови, которая перед хранением была обеднена лейкоцитами при помощи фильтрования у пациентов после сердечно-сосудистых операций наблюдалось уменьшение частоты возникновения внутрибольничных инфекций и уменьшение госпитальной смертности [154]. Ограниченные доказательства обоснования применения лейкодеплеции остаются предметом острых дебатов ученых сообществ [155, 156]. К сожалению, данный спор вряд ли разрешим, поскольку в большинстве западных стран лейкодеплеция включена в стандартные протоколы терапии.

## 7.2. Иммунологические и неиммунологические осложнения, связанные с трансфузией компонентов крови

### Рекомендации

- **Мы рекомендуем** службам крови внедрить стандартные операционные процедуры для идентификации пациентов, а также обучить персонал раннему распознаванию реакций, возникающих при трансфузиях компонентов крови, и быстрому реагированию на них. **1C**

- **Мы рекомендуем** привлекать только доноров мужского пола для получения компонентов крови, содержащих плазму, чтобы предотвратить развитие острого посттрансфузионного повреждения легких. **1C**

- **Мы рекомендуем** проводить облучение эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, полученных от доноров-ближайших родственников и родственников второй степени родства даже в случае, если пациент иммунокомпетентен. При трансфузиях пациентам из группы риска все эритроциты, тромбоциты и лейкоциты также должны быть облучены. **1C**

- Трансфузии аллогенных компонентов крови способствуют увеличению частоты внутрибольничных инфекций. **B**

Один из наиболее эффективных способов уменьшения количества осложнений, связанных с трансфузиями, — это введение ограничительной стратегии, которая подразумевает трансфузию только тех компонентов, которые показаны (эритроциты, плазма или тромбоциты), и только в тех случаях, когда это действительно необходимо. В двух недавно проведенных метааналитических работах произведена оценка влияния пороговых значений гемоглобина или гематокрита на трансфузию эритроцитов и на исход лечения [157, 158]. В эти два метаанализа были включены 19 исследований ( $n = 6264$ ) [157] и 31 исследование ( $n = 9813$ ) [158]. Эти метаанализы показали, что ограничительная трансфузионная стратегия хорошо переносится в большинстве клинических ситуаций и приводит к уменьшению количества пациентов, которым выполнялись трансфузии, а также уменьшению количества доз переливаемых эритроцитов. У пациентов с кровотечениями из верхнего отдела ЖКТ ограничительная стратегия трансфузий (поддержание концентрации гемоглобина не ниже 7 г/дл) способствовала более высокой результативности терапии по сравнению с либеральной стратегией (поддержание концентрации гемоглобина не ниже 9 г/дл) [126]. У пациентов с септическим шоком внедрение ограничительной стратегии трансфузий не повысило результативность терапии, однако способствовало существенному уменьшению объема переливаемых аллогенных эритроцитов и количества связанных с трансфузиями осложнений [159]. Однако для определенных групп пациентов (например, для кардиохирургических пациентов) еще предстоит разработка наилучшей стратегии трансфузий [160]. Применение ограничительной стратегии у кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде не имело преимуществ перед либеральной стратегией в отношении послеоперационных осложнений и более того, привело к увеличению 90-дневной летальности [161]. Данный вопрос остается открытым и для пациентов с острыми коронарными синдромами и травматическим повреждением головного мозга, поскольку для них не было проведено проспективных РКИ. Небольшое исследование было проведено среди онкохирургических пациентов. de Almeida и соавт. [127] показали, что по сравнению с ограничительной стратегией (концентрация гемоглобина не менее 7 г/дл) при применении либеральной стратегии (концентрация гемоглобина не менее 9 г/дл) наблюдалось меньшее количество серьезных осложнений в послеоперационном периоде.

Несмотря на то, что трансфузия компонентов крови хорошо переносится в большинстве западных стран, на всех этапах переливания сохраняются риски человеческих ошибок. В ежегодном суммарном отчете SHOT (Serious Hazards of Transfusion — серьезные риски трансфузий) за 2014 г. было проанализировано 3017 сообщений [162]. Большинство случаев с неблагоприятными последствиями были вызваны человеческими ошибками (их число составило 77,8 %). Причем с 2011 г. наблюдался их стабильный рост, что представляет собой растущую угрозу безопасности процесса трансфузий. В нескольких отчетах (помимо случаев некорректного распознавания пациентов, их неправильного опроса и неверной документации данных) упоминаются ситуации с недостаточно грамотными клиническими решениями, а также с путаницей в результате слишком большого числа методов лечения [162]. В 2014 г. оценочный риск смерти, связанной с трансфузиями компонентов крови, составил 5,6/10 000 000 компонентов; а риск развития серьезных осложнений — 63,5/1 000 000 компонентов. В большинстве случаев это были острые трансфузионные реакции, включав-

шие в себя анафилактическую реакцию/гиперчувствительность и фебрильные негемолитические посттрансфузионные реакции. В настоящее время острые трансфузионные реакции являются основной причиной серьезных осложнений трансфузий компонентов крови [162]. Для трансфузий эритроцитсодержащих компонентов характерны фебрильные реакции; для трансфузий плазмы (обработанной метиленовым синим и СЗП, обработанной методом SD) — аллергические реакции; при трансфузиях концентратов тромбоцитов возможны оба типа осложнений [162].

Гемолитические фебрильные посттрансфузионные реакции типичны для трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови, к антигенам которых у реципиента присутствуют аллогенные антитела. Наиболее распространенная причина гемолитических фебрильных посттрансфузионных реакций — это несовместимость по системе АВО, возникающая в результате нарушений процедуры трансфузии. В отчете SHOT за 2014 г. зарегистрировано 10 случаев трансфузий эритроцитов, несовместимых по системе АВО, и все они были обусловлены клиническими ошибками [162].

Целью политики гемонадзора является повышение безопасности пациентов. Поэтому важно, чтобы по окончании терапии правильно устанавливали и указывали в отчетах причины случаев с неблагоприятным исходом. Это позволит не повторять подобные ошибки, скорректировать и улучшить протоколы терапии [163]. Следует отметить, что порядка двух третей несовместимых по АВО трансфузий эритроцитов не наносят вреда здоровью пациентов. Они будут упомянуты в следующих отчетах SHOT как «медицинские ошибки, которые не должны никогда происходить» [162].

Человеческий фактор продолжает оставаться основной проблемой при трансфузиях, несмотря на то, что в настоящее время доступно большое количество информации по трансфузионным осложнениям. Правильная идентификация пациента и соблюдение основных процедур — основополагающие условия для проведения эффективной и безопасной терапии [138].

Острое посттрансфузионное повреждение легких (Transfusion Related Acute Lung Injury — TRALI) — это состояние, которое угрожает жизни пациента и развивается в течение 6 ч после трансфузий компонентов крови, содержащих плазму [164]. В отчете SHOT за 2014 г. зафиксировано 9 случаев подозрения на TRALI (всего был рассмотрен 1681 случай), в результате которых возможно/предположительно умерли 2 пациента и в результате которых наблюдалось развитие 7 серьезных осложнений [162]. В одном из двух вышеупомянутых случаев был использован криопреципитат: пациенту был перелит пул от 3 доноров женского пола, в котором содержались совместимые антитела 1-го и 2-го классов.

Патогенез TRALI обусловлен антителами, особенно часто TRALI возникает при трансфузиях плазмы от доноров женского пола. Поэтому большинство организаций, занимающихся донорством, приняло решение о предпочтительном использовании плазмы от доноров мужского пола с целью предупреждения развития и уменьшения частоты TRALI. Недавно опубликован метаанализ данных 10 исследований, в которых в 95–100 % случаев проводили трансфузии от доноров-мужчин. После внедрения такой стратегии риск возникновения TRALI значительно уменьшился [165]. Риск возникновения погрешности при выборе пациентов был небольшим несмотря на то, что ни одно из вышеупомянутых исследований не было рандомизированным и только два из них были проспективными. Наблюдалась высокая неоднородность для всей совокупности исследований, и низкая — для предопределенного анализа подгрупп.

Трансфузионно-ассоциированная реакция «трансплантат против хозяина» (ТА-РТПХ) — это иммунологическое осложнение

трансфузии, которое обычно приводит к летальному исходу. При ТА-РТПХ происходит пересадка и размножение живых лимфоцитов донора, содержащихся в компонентах крови. Такая реакция может развиваться как у иммунокомпетентных, так и у иммунокомпрометированных реципиентов [166]. Основными клиническими проявлениями ТА-РТПХ являются лихорадка, сыпь макулопапулезного характера, распространяющаяся вплоть до ладоней, диарея, печеночная дисфункция, панцитопения и гипоплазия костного мозга, развившиеся в течение менее 30 дней после трансфузии. Начиная с 1996 г. в отчетах SHOT было упомянуто в общей сложности о 14 случаях ТА-РТПХ, и все они привели к летальному исходу [167].

В настоящее время в европейской системе гемонадзора такое осложнение, как циркуляторная перегрузка (transfusion associated circulatory overload — TACO), все чаще признается одной из важных причин летальных исходов и развития серьезных осложнений у пациентов. В отчете SHOT за 2014 г. упоминается 91 случай TACO, в сравнении с 96 случаями в 2013 г. [162]. Данное осложнение возникало у пациентов в широком возрастном диапазоне: от 1 года до 98 лет. Большинство случаев произошли в обычных палатах медицинских учреждений после рутинной трансфузии. Тем не менее, частота возникновения TACO в периоперационном периоде, скорее всего, такая же, как и у неподвергающихся хирургическим вмешательствам пациентов [168]. В отчете SHOT за 2014 г. TACO была указана в качестве причины 6 из 13 смертельных случаев и в качестве причины 36 случаев развития серьезных осложнений. Важно отметить, что истинные масштабы TACO на данный момент остаются неясными, поскольку сложно дать формальное определение этому осложнению. В процессе пересмотра находится разработанный Международным обществом трансфузии крови (International Society of Blood Transfusion — ISBT) протокол по диагностике TACO. В нем указано, что диагноз TACO может быть установлен при проявлении в течение 6 ч после трансфузии любых 4 из 5 следующих симптомов: острая дыхательная недостаточность, тахикардия, повышенное артериальное давление, острый или прогрессирующий отек легких, доказанный положительный баланс жидкости. Причиной TACO, как и других осложнений, связанных с трансфузиями, часто является человеческий фактор. Поэтому так важна система гемонадзора, и необходимо проводить грамотное обучение задействованного в области трансфузионной медицины персонала [169].

Снизить частоту возникновения TACO можно путем профилактики ее развития, которую следует начинать с распознавания пациентов, находящихся в группе риска [168–172]. Факторами риска для данного осложнения являются: старость, женский пол, наличие положительного баланса жидкости в течение 24 ч перед трансфузией, нарушение функции левого желудочка, приводящее к застойной сердечной недостаточности, почечная недостаточность и скорость трансфузии. Интересен тот факт, что объемы трансфузий не относятся к факторам риска. Однако при увеличении числа доз перелитых компонентов крови наблюдался рост смертности и развития серьезных осложнений. В Европе частота возникновения TACO была выше при трансфузиях эритроцитов, чем при трансфузиях СЗП, а самая низкая частота TACO наблюдалась при трансфузиях концентратов тромбоцитов [169, 171]. В США считается, что самые высокие риски характерны для трансфузий СЗП [170]. Такая разница скорее всего наблюдается потому, что в США СЗП применяется для нейтрализации действия антагонистов витамина К, поскольку КПК там недоступен [171].

Помимо определения степени риска развития осложнений у пациента для предотвращения TACO важны следующие меропри-

ятия: применение стандартных чек-листов перед проведением трансфузии и внедрение неэкстренных трансфузионных протоколов [171], включающих в себя инфузии с низкой скоростью. Также было предложено применять диуретики перед проведением трансфузии. Большинство авторов рекомендуют проводить тщательный мониторинг и контроль процесса трансфузий у пациентов с высокой степенью риска развития осложнений [169–171].

### 7.3. Потери при хранении

#### Рекомендации

- **Мы рекомендуем** проводить трансфузии эритроцитсодержащих компонентов в порядке очередности по принципу «первыми поступили — первыми были использованы», чтобы минимизировать потери эритроцитов вследствие хранения. **1A**

Имеется много литературных данных о возможной связи между продолжительностью хранения эритроцитов и неблагоприятными клиническими исходами. В результате ряда метааналитических исследований получены противоречивые результаты [173–175]. Однако в 3 недавно проведенных обширных многоцентровых проспективных исследованиях не обнаружено существенного влияния продолжительного хранения эритроцитов на развитие серьезных осложнений или на смертность у пациентов, относящихся к группе высокого риска. В первом из них, в двойном слепом контролируемом исследовании (ARIP;  $n = 377$ ) недоношенные новорожденные дети с массой тела менее 1250 г при рождении в случайном порядке были поделены на две группы. Одной из них проводили трансфузии эритроцитов, которые хранились 7 дней или менее (среднее время хранения —  $5,1 \pm 2,0$  дня). Второй группе переливали эритроциты, которые хранили согласно стандартному протоколу банков крови (среднее время хранения —  $14,6 \pm 8,3$  дня) [176]. Для этих двух групп пациентов не наблюдалось существенной разницы в основном исходе (который был оценен по суммарному числу тяжелых осложнений у новорожденных). Во втором слепом исследовании тяжело больные взрослые пациенты (ABLE;  $n = 2430$ ) в случайном порядке были разделены на две группы. Одной из них проводили трансфузии эритроцитов, которые хранились менее 8 дней (среднее время хранения —  $6,1 \pm 4,9$  дня), другой — трансфузии эритроцитов, которые хранились стандартное количество времени (среднее время хранения —  $22,0 \pm 8,4$  дня) [177]. Между данными группами пациентов не была обнаружена разница ни по основному исходу (90-дневная смертность), ни по одному из вторичных исходов (тяжелые осложнения, длительность пребывания в стационаре). В третьем исследовании принимали участие пациенты в возрасте не младше 12 лет, которым проводились сложные кардиохирургические вмешательства (RECESS;  $n = 1098$ ). Они в случайном порядке были разделены на две группы, которым в интраоперационном или послеоперационном периодах проводили трансфузии: в одной группе переливали эритроциты, которые хранились 10 дней или менее (среднее время хранения —  $7,8 \pm 4,8$  дня); в другой — эритроциты, которые хранились 21 день или более (среднее время хранения —  $28,3 \pm 6,7$  дня) [178]. Не наблюдалось различий между группами в изменениях по шкале оценки полиорганной недостаточности (Multiple Organ Dysfunction Score), а также в смертности на 7-й и на 28-й дни после операции. В данных работах не была произведена оценка вреда трансфузий эритроцитов, которые хранились в течение очень длительного времени (до 42 дней). Однако в них было показано, что при трансфузии «свежих» эритроцитов не наблюдалось никаких клинически значимых улучшений результатов лечения.

### 7.4. Кровесбережение

#### Рекомендации

- **Мы рекомендуем** использовать технологию кровесбережения (Cell Salvage), которая помогает консервировать кровь при больших кардиохирургических операциях и больших ортопедических операциях. **1B**

- **Мы не рекомендуем** рутинное применение интраоперационного плазмафереза с заготовкой богатой тромбоцитами плазмы для консервации крови во время проведения кардиохирургических операций с АИК. **1B**

- **Мы рекомендуем** использовать технологию кровесбережения (Cell Salvage) при проведении операций на органах ЖКТ при условии, что проведена предварительная эвакуация содержимого из брюшной полости, выполнена дополнительная отмывка клеток и применены антибиотики широкого спектра действия. **1C**

- **Мы полагаем**, что технология кровесбережения (Cell Salvage) возможна при онкологических операциях при условии, что забор крови производится не в непосредственной близости, а вдали от опухоли, и применяются фильтры для лейкодеплиции. **2C**

Технология кровесбережения (Cell Salvage), используемая в интраоперационном и послеоперационном периодах, уменьшает потребность в трансфузиях аллогенных эритроцитсодержащих компонентов крови при больших ортопедических операциях, таких как эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава [179–181]. Интраоперационная реинфузия также может быть показана при хирургических вмешательствах на позвоночнике, при пересадке печени и при хирургическом лечении аневризм брюшного отдела аорты [182, 183]. Однако у пациентов, которым выполняются операции по устранению абдоминальных или торакальных травм, вопрос о применении реинфузии остается нерешенным [184].

У пациентов с онкологическими заболеваниями существует риск попадания опухолевых клеток при реинфузии, что может привести к метастазированию опухоли. В любом случае нельзя проводить забор крови в непосредственной близости от опухоли. Для удаления злокачественных клеток из собранной интраоперационно крови могут эффективно применяться фильтры для лейкодеплиции [185]. В недавно опубликованных нерандомизированных исследованиях, в которые были включены пациенты с онкоурологическими заболеваниями и пациенты, оперированные по поводу метастазов в спинной мозг, было показано, что применение технологии интраоперационной реинфузии способствовало уменьшению потребности в трансфузиях аллогенных эритроцитсодержащих компонентов крови без очевидного риска уменьшения долгосрочной выживаемости, обусловленной онкологическими перспективами [186–188].

Контаминация операционного поля, например, при операциях на кишечнике, при проникающих ранениях брюшной полости или при инфицированных ранах, обычно считалась противопоказанием к применению интраоперационной реинфузии. Однако данные литературы свидетельствуют, что после проведения лапаротомии при абдоминальной травме не было различий в частоте инфицирования у пациентов, которым проводили трансфузии аллогенных компонентов крови, и пациентов, которым проводили реинфузии. В РКИ у пациентов, которым была выполнена лапаротомия по поводу ранений брюшной полости, было показано, что в результате применения интраоперационной реинфузии значительно сократилось использование аллогенных компонентов крови, при этом

частота инфицирования и количество летальных исходов не увеличились [189].

Реинфузия в перинатальном периоде теоретически может быть опасна из-за рисков развития эмболии околоплодными водами и аллоиммунизации матери, поскольку выделяющаяся при родах кровь может быть контаминирована амниотической жидкостью или фетальной кровью [190]. Однако эмболия околоплодными водами больше не считается эмболическим заболеванием, а скорее рассматривается как редкая анафилактическая реакция на антигены плода. Контаминация собранной аутокрови резус-конфликтными эритроцитами плода может быть устранена при помощи применения антирезусных иммуноглобулинов, а проблема несовместимости по системе АВО практически незначительна, поскольку антигены АВО при рождении сформированы еще не полностью. Реинфузия становится все более популярным методом в акушерстве. Несмотря на это, в настоящее время опубликовано недостаточно данных об эффективности и безопасности ее применения (800 задокументированных процедур и около 400 пациенток, которым были проведены переливания собранной аутологичной крови) [190, 191]. Поэтому в акушерстве интраоперационную реинфузию следует применять только у пациенток с высоким риском развития геморрагий и в случаях, когда сложно или невозможно провести трансфузию аллогенных эритроцитсодержащих компонентов крови.

## 7.5. Трансфузии плазмы и концентратов тромбоцитов

### Рекомендации

- **Мы не рекомендуем** проводить трансфузии плазмы для предпроцедурной коррекции слабо или умеренно повышенного МНО. **1С**

- **Мы рекомендуем** проводить раннюю диагностику и целенаправленную терапию дефицита факторов свертывания в плазме. В зависимости от клинической картины, типа кровотечения, типа дефицита факторов и доступных ресурсов могут использоваться концентраты факторов свертывания, криопреципитат или большие объемы плазмы. **1В**

- **Мы предлагаем** для лечения приобретенного дефицита факторов свертывания в случаях неконтролируемого массивного кровотечения (кроме случаев травмы) как можно раньше применять протокол, основанный на соотношении эритроциты : плазма : концентраты тромбоцитов, а в последующем как можно скорее осуществить целенаправленную терапию. **2С**

- **Мы предлагаем** применять концентраты факторов свертывания для первичного лечения приобретенного дефицита факторов, поскольку они являются высокоэффективными, а их инфекционная опасность минимальна. **2С**

- **Мы не рекомендуем** проводить бессистемные трансфузии плазмы для лечения периоперационных кровотечений. **1С**

- **Мы советуем** проводить трансфузии концентратов тромбоцитов при кровотечениях, связанных с предшествующей терапией антитромбоцитарными препаратами, или при тромбоцитопении менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ . **2С**

В небольшом РКИ, изучавшем трансфузии СЗП и/или концентратов тромбоцитов перед проведением инвазивных процедур, в которое было включено 60 пациентов с циррозом печени, применение трансфузионной стратегии, основанной на показателях ТЭГ, привело к значительному уменьшению количества трансфузий, при этом количество геморрагических осложнений не увеличилось [192].

## 8. Терапия нарушений свертывания

### 8.1. Показания, противопоказания, осложнения и дозы

#### Рекомендации

- Концентрация фибриногена в плазме менее 1,5–2 г/л считается гипофибриногемией при приобретенной коагулопатии и ассоциируется с повышенным риском кровотечения. **С**

- **Мы рекомендуем** проводить терапию гипофибриногемии у пациентов с кровотечением. **1С**

- **Мы предлагаем** использовать начальную дозу концентрата фибриногена от 25 до 50 мг/кг массы тела. **2С**

- **Мы предлагаем** в случае отсутствия концентрата фибриногена использовать криопреципитат в начальной дозе от 4 до 6 мл/кг массы тела. **2С**

- Невозможно скорректировать гипофибриногемию только при помощи трансфузий плазмы. **С**

- **Мы предлагаем** вводить концентрат фактора XIII (30 МЕ/кг) при кровотечениях и низкой активности фактора XIII (< 30 %). **2С**

- **Мы рекомендуем** вводить КПК и витамин К внутривенно пациентам, получающим терапию антагонистами витамина К, при тяжелом периоперационном кровотечении перед проведением дальнейшей коррекции нарушений свертывания крови. **1В**

- Только лишь увеличение МНО/удлинение ПВ или времени свертывания в вискоэластических тестах не является показанием для назначения КПК пациентам с кровотечением, не принимающим пероральные антикоагулянты. **С**

- **Мы не рекомендуем** использовать гFVIIa в профилактических целях, поскольку он способствует повышению риска развития тромбоза со смертельным исходом. **1В**

- **Мы полагаем**, что гFVIIa может быть использован по незарегистрированным показаниям (off-label) в исключительных случаях: в случае угрожающего жизни кровотечения, которое не может быть остановлено общепринятыми хирургическими/интервенционными радиологическими методами и/или если комплексная терапия нарушений свертывания крови не приносит результата. **2С**

- **Мы рекомендуем** вводить транексамовую кислоту в дозе от 20 до 25 мг/кг для предотвращения кровотечения при проведении больших хирургических вмешательств и/или для терапии кровотечения, вызванного гиперфибринолизом (или хотя бы при подозрении на гиперфибринолиз). **1В**

- **Мы советуем** применять десмопрессин при определенных ситуациях (приобретенный синдром Виллебранда). **2С**

В доступных на сегодняшний день литературных данных нет рекомендаций по введению антитромбина пациентам с кровотечением в ходе плановых операций.

- **Мы рекомендуем** проводить структурированное обучение и тренинг медицинского персонала. **1С**

### 8.2. Устранение сопутствующих факторов, ухудшающих состояние гемостаза

#### Рекомендации

- **Мы рекомендуем** поддерживать периоперационную нормотермию, поскольку это способствует снижению кровопотери и, как следствие, уменьшает потребность в трансфузиях. **1В**

- **Мы рекомендуем** проводить коррекцию pH при лечении ацидозной коагулопатии, хотя только при помощи нормализации уровня pH невозможно немедленно устранить вызванную ацидозом коагулопатию. **1С**

- **Мы рекомендуем** проводить введение препарата rFVIIa только совместно с коррекцией pH. **1C**
- **Мы рекомендуем** введение препаратов кальция при проведении массивных трансфузий, когда концентрация кальция может быть снижена, чтобы поддержать нормокальциемию (> 0,9 ммоль/л). **1B**
- **Мы предлагаем** применять эндоваскулярную эмболизацию, которая хорошо переносится, в качестве альтернативы открытому хирургическому вмешательству в случае неудачного эндоскопического лечения кровотечения из верхних отделов ЖКТ, не связанного с варикозным расширением вен. **2C**
- **Мы предлагаем** применять суперселективную эмболизацию в качестве первой линии терапии в случае кровотечений из нижних отделов ЖКТ, верифицированных при ангиографии. **2C**
- **Мы считаем**, что эмболизация может быть использована в качестве первой линии терапии артериальных осложнений при панкреатите. **2C**

### 8.3. Затраты на лечение

#### Рекомендации

- Как само кровотечение, так и трансфузии аллогенных компонентов крови независимо увеличивают показатели заболеваемости, смертности, продолжительности пребывания пациентов в палатах интенсивной терапии и в стационаре, а также затраты на лечение. **B**
- Применение транексамовой кислоты может уменьшить периоперационную кровопотерю и потребности в трансфузиях и тем самым быть финансово эффективным при тяжелых больших хирургических вмешательствах или при травмах. **B**
- **Мы рекомендуем** ограничить использование rFVIIa, следуя зарегистрированным показаниям к его применению, вне этих показаний способность rFVIIa уменьшать потребность в трансфузиях и смертность не доказана, а риск развития артериальных тромбозов и затраты на лечение высоки. **1A**
- Для некоторых групп пациентов финансово эффективной может быть технология кровесбережения (Cell Salvage) с применением реинфузии. **A**
- Оценка финансовой эффективности протокола трансфузий, основанного на соотношении эритроциты : плазма : концентраты тромбоцитов, не проводилась.
- Целевая терапия с применением концентратов факторов свертывания (фибриногена и/или КПК) может уменьшить затраты на лечение, связанные с трансфузиями, при травмах, кардиохирургических вмешательствах и трансплантации печени. **C**

## 9. Алгоритмы терапии в определенных областях

### 9.1. Сердечно-сосудистая хирургия

#### 9.1.1. Какое лечение, назначенное в предоперационном периоде, влияет на периоперационное кровотечение?

- Отмена аспирина повышает риск тромбоза коронарных артерий, продолжение использования аспирина увеличивает риск кровотечения. **B**
- Отмена клопидогреля повышает риск тромбоза коронарных артерий, продолжение использования клопидогреля увеличивает риск кровотечения. **A**

- **Мы рекомендуем** при проведении операций АКШ в целях профилактики вводить пациентам транексамовую кислоту перед подключением к АИК. **1A**

#### 9.1.1.1. Антитромбоцитарная терапия

##### 9.1.1.1.1. Аспирин

Продолжение приема аспирина вплоть до начала операции может обладать рядом преимуществ. В недавно проведенном небольшом РКИ ( $n = 20$ ) было показано, что продолжение терапии аспирином вплоть до дня проведения операции ослабляет окислительные и воспалительные реакции, что было диагностировано при помощи тестирования образцов крови из лучевой артерии, коронарного синуса и при биопсии миокарда [193]. Авторы также отметили и другой положительный эффект — уменьшение повреждения тканей сердца вследствие операции. Последнее исследование также показало, что применение аспирина вплоть до дня оперативного вмешательства хорошо переносится пациентами. Было проведено сравнение двух групп пациентов: группы из 709 последовательно отобранных пациентов, которые принимали аспирин вплоть до операции АКШ, и аналогичной контрольной группой из 709 таких же пациентов, которые прекратили прием аспирина за 5 дней до операции [194]. Авторы не обнаружили существенных различий между группами в величине кровопотери как во время операции, так и в послеоперационном периоде [194]. Более того, не наблюдалось и значимых различий между группами в выживаемости без случаев развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и в количестве случаев рецидивов сердечно-сосудистых заболеваний в течение 4 лет наблюдения. Выживаемость без стенокардии была значительно выше в группе, которая принимала аспирин до момента операции.

##### 9.1.1.1.2. Клопидогрель

В результате недавно проведенного метаанализа 20 наблюдательных исследований (23 668 пациентов) установлено, что применение клопидогреля в течение 7 дней приводило к увеличению риска трансфузий эритроцитосодержащих компонентов крови и частоты повторных операций вследствие развития кровотечения, не уменьшая при этом количества случаев инфаркта миокарда в послеоперационном периоде [195]. Также наблюдалась более высокая смертность среди пациентов, которые продолжали прием клопидогреля вплоть до операции. Ретроспективный анализ пациентов, которым были выполнены операции АКШ ( $n = 715$ ), также выявил существенную взаимосвязь между развитием кровотечений и приемом клопидогреля в течение 5 дней перед операцией [196].

Недавно проведенный метаанализ 12 исследований показал, что продолжение антитромбоцитарной терапии (аспирин, клопидогрель) вплоть до проведения сердечно-сосудистых операций приводило к увеличению кровопотери, риск повторных эксплоративных вмешательств в связи с кровотечениями был низок [197]. Авторы заключают, что такая терапия может применяться для пациентов с высоким риском тромбоза стентов. В ретроспективном мультицентровом наблюдательном исследовании ( $n = 666$ ) сообщалось, что прекращение антитромбоцитарной терапии приводило к существенному росту количества случаев больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий, инфаркта миокарда и летальных исходов, при этом существенного уменьшения случаев кровотечений не наблюдалось [198]. Однако в данном исследовании рассматривались как кардиохирургические, так и другие операции, с меньшим риском кровопотери.



### 9.1.1.2. Антифибринолитическая терапия (апротинин, транексамовая кислота и $\epsilon$ -аминокапроновая кислота)

Для оценки безопасности применения апротинина в сравнении с другими антифибринолитическими препаратами проведен метаанализ 106 РКИ и 11 наблюдательных исследований (общее число пациентов — 43 270) [199]. Анализ по большей части оказался малорезультативным, хотя авторы отметили, что у пациентов, получавших апротинин, смертность была больше и чаще развивалась почечная недостаточность или нарушение функции почек, чем у пациентов, которые принимали другие препараты или не принимали никаких антифибринолитических препаратов. Авторы полагают, что вопрос о безопасности апротинина в кардиохирургии остается открытым, и перед его назначением лечащим врачам необходимо оценить соотношение пользы и рисков его применения.

Результаты метаанализа терапии 33 501 пациента свидетельствуют, что смертность может быть повышена при применении апротинина у пациентов, относящихся к группам низкого и среднего, но не высокого риска, по сравнению с применением транексамовой кислоты и  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты (ЭАКК) [200].

### 9.1.1.3. Заместительная терапия факторами свертывания

#### 9.1.1.3.1. Концентрат антитромбина

В РКИ, в которое было включено 200 пациентов, показано, что предоперационная инфузия антитромбина до достижения плазменной активности 120 % способствовала уменьшению гепаринорезистентности, не оказывая побочных эффектов и предотвращая уменьшение активности антитромбина в плазме в послеоперационном периоде [201].

#### 9.1.1.3.2. Концентрат фибриногена

В результате недавно проведенного систематического обзора 4 исследований ( $n = 2154$ ) обнаружено, что предоперационная концентрация фибриногена является плохим предиктором кровотечения после операции и может приводить к ненужному лечению более чем у 80 % пациентов [202]. Авторы предположили, что для уменьшения количества случаев нецелесообразных вмешательств может быть использована пороговая концентрация фибриногена плазмы 2,5 г/л. По результатам другого недавно проведенного метаанализа данных 20 исследований также было подтверждено, что между концентрацией фибриногена и развитием кровотечения в послеоперационном периоде существует слабая или умеренная взаимосвязь. Авторы полагают, что для создания рекомендаций по надлежащей терапии следует провести дополнительные РКИ [11].

## 9.1.2. Какая терапия может быть использована для лечения кровотечения в интраоперационном периоде?

### Рекомендации

- **Мы предлагаем** использовать местно транексамовую кислоту в грудной полости, чтобы уменьшить кровопотерю при операциях на сердце. **2C**
- **Мы рекомендуем** проводить инфузию концентрата фибриногена для уменьшения периоперационной кровопотери при сложных операциях на сердце, основываясь на результатах мониторинга показателей вискоэластических тестов. **1B**
- **Мы предлагаем** применять rFVIIa у пациентов с неостанавливающимся кровотечением во время или после операций на сердце в случаях, когда все стандартные методы терапии нарушений свертывания оказались неэффективны. **2B**

### 9.1.2.1. Гепарин

В недавно проведенном РКИ, включавшем 38 пациентов, которым выполняли плановые операции на клапанах сердца, сравнили эффективность подбора доз гепарина и протамина при помощи оценки состояния гемостаза методами, проводимыми непосредственно «у постели больного» (Point of Care — POC), и при помощи стандартного метода, основанного на определении активированного времени свертывания (АВС) [203]. Было установлено, при подборе доз гепарина и протамина с помощью методов POC частота тяжелых кровотечений была меньше, чем при использовании стандартного подхода с определением АВС.

### 9.1.2.2. Протамин

В недавно проведенном двойном слепом РКИ оценили эффективность определения доз протамина при помощи титрования протамин-гепарин у пациентов, которым выполняли операции по замене сердечного клапана ( $n = 60$ ) [204]. Авторы обнаружили, что уменьшить кровопотерю в послеоперационном периоде можно путем измерения протамина на основании двух независимых титрований протамин-гепарин, первое из которых проводится сразу после отключения от АИК, а второе — через 5 мин после введения первой дозы протамина.

### 9.1.2.3. Антифибринолитическая терапия (транексамовая кислота и $\epsilon$ -аминокапроновая кислота)

В недавно проведенных исследованиях были получены различные результаты. В ретроспективном исследовании сравнили эффективность терапии апротинином и ЭАКК в группе последовательно отобранных пациентов младенческого возраста, которым проводили операции на сердце с использованием АИК ( $n = 277$ ) [205]. При применении ЭАКК наблюдалось значительное увеличение объема отделяемого по дренажам из грудной клетки, хотя это не увеличивало потребность в трансфузиях. Была выявлена более низкая эффективность ЭАКК по сравнению с апротинином. Проспективное РКИ было проведено с участием группы последовательно отобранных взрослых пациентов ( $n = 64$ ), которым проводились операции на грудном отделе аорты с использованием АИК. Было показано, что и ЭАКК, и транексамовая кислота помогают уменьшить кровопотерю в послеоперационном периоде [206]. Однако при применении ЭАКК значительно возрастал риск повреждения почек и почечной недостаточности, а при применении транексамовой кислоты — риск развития судорог.

При проведении кардиохирургических вмешательств у детей преимущества применения транексамовой кислоты не так очевидны, как у взрослых. Систематический обзор и метаанализ 8 работ ( $n = 848$ ) показал, что наблюдалось незначительное уменьшение количества трансфузий у пациентов, получавших транексамовую кислоту. Однако качество данных было невысоко, большинство из них были слишком гетерогенными и поэтому их нельзя было подвергать метаанализу [207].

Не во всех исследованиях были получены доказательства преимущества использования транексамовой кислоты. В проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ было включено 90 взрослых пациентов, которым выполнялись операции на сердечном клапане и которые были разделены на 3 группы по 30 человек: группа, получавшая транексамовую кислоту; группа, получавшая малые дозы апротинина; и контрольная группа, получавшая физиологический раствор. В группах пациентов, получавших апротинин и транексамовую кислоту, объем отделяемого из торакального дренажа был значительно меньше, чем в конт-

рольной группе, количество трансфузий эритроцитсодержащих компонентов и концентратов тромбоцитов было значимо меньше в группах транексамовой кислоты и аprotинина, чем в контрольной группе, а уменьшение количества трансфузий СЗП наблюдалось только в группе, получавшей аprotинин [208]. Авторы исследования пришли к выводу, что применение малых доз аprotинина более эффективно уменьшает величину кровопотери, чем транексамовая кислота.

В проспективном клиническом исследовании ( $n = 1182$ ) оценили эффективность однократного введения «малых» и «средних» доз (соответственно, 1 г и 5 г) транексамовой кислоты в объем первичного заполнения (прайма) контура аппарата АИК и инфузии болюсно средней дозы 3 г, затем в виде постоянной инфузии 15 мг/кг/ч транексамовой кислоты при плановых операциях на сердце [209]. Между данными группами не было обнаружено существенной разницы в величине послеоперационной кровопотери. Авторы заключили, что более большие дозы транексамовой кислоты не являются более эффективными, чем однократное введение малой дозы препарата.

В нескольких РКИ сравнили эффективность продолжительного введения больших и малых доз транексамовой кислоты во время хирургических вмешательств. В проспективном двойном слепом РКИ, проведенном у 175 пациентов, которым выполняли операции на сердечных клапанах, сравнили эффективность введения транексамовой кислоты в малых дозах (нагрузочная доза — 10 мг/кг, затем поддерживающая доза — 2 мг/кг/ч и доза в 40 мг — для первичного заполнения контура АИК) и в больших дозах (нагрузочная доза — 30 мг/кг, поддерживающая доза — 16 мг/кг/ч, затем доза для первичного заполнения контура АИК — в 2 мг/кг) [210]. Для предупреждения развития кровотечения в послеоперационном периоде малые дозы транексамовой кислоты оказались столь же эффективны, как и большие дозы. В многоцентровом двойном слепом контролируемом РКИ ( $n = 568$ ) сравнили эффективность малых доз (нагрузочная доза — 10 мг/кг, затем поддерживающая доза — 1 мг/кг/ч до окончания операции) и больших доз (нагрузочная доза — 30 мг/кг, затем поддерживающая доза — 16 мг/кг/ч) [211]. Не было значимых различий в частоте всех трансфузий компонентов крови в течение 7 дней после операции. Однако при применении больших доз транексамовой кислоты были меньше кровопотеря, потребность в трансфузиях плазмы и концентратов тромбоцитов, переливалось меньшее их количество, и реже возникала необходимость в повторных операциях. В небольшом двойном слепом рандомизированном контролируемом пилотном исследовании ( $n = 33$ ) сравнили результаты применения малых доз (нагрузочная доза — 5 мг/кг, затем поддерживающая доза — 5 мг/кг/ч) и больших доз (болюс — в 30 мг/кг, поддерживающая доза — 16 мг/кг/ч) транексамовой кислоты с введением хлорида натрия, использовавшимся как контроль [212]. Не было найдено значимых различий между тремя группами ни в величине кровопотери, ни в выраженности фибринолиза, оцениваемого по концентрации D-димера и показателям ТЭГ.

Возможно также местное применение транексамовой кислоты. Метаанализ данных четырех двойных слепых контролируемых РКИ, проведенных среди кардиохирургических пациентов ( $n = 371$ ), показал, что местное применение транексамовой кислоты приводит к существенному уменьшению объема кровопотери в течение 24 ч после операции, однако это не приводило к значимому уменьшению потребности в трансфузиях [213]. В более свежем проспективном двойном слепом клиническом исследовании ( $n = 71$ ) были получены схожие результаты при локальном приме-

нии транексамовой кислоты: значительное уменьшение кровопотери, незначительное сокращение количества трансфузий эритроцитов и отсутствие заметной разницы в трансфузиях компонентов крови [214]. В ретроспективном когортном исследовании, включавшем пациентов, которым выполнялось АКШ ( $n = 160$ ), оценили эффективность комбинированной терапии внутривенным и местным введением транексамовой кислоты по сравнению с только внутривенным введением транексамовой кислоты [215]. В группе, в которой проводилась комбинированная терапия, наблюдалось значительное уменьшение кровопотери через 3, 6 и 12 часов после операции. Авторы указывают на необходимость дополнительных контролируемых РКИ.

В недавно проведенном проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ ( $n = 231$ ) взрослым пациентам при проведении операций АКШ без использования АИК болюсно вводили 1 г транексамовой кислоты, затем во время операции дополнительно проводили инфузию транексамовой кислоты со скоростью 400 мг/ч. В качестве плацебо в контрольной группе использовали хлорид натрия [216]. В группе, получавшей транексамовую кислоту, отмечалось значительное уменьшение поступления отделяемого по торакальному дренажу через 6 ч после операции, уменьшение потребности в трансфузиях эритроцитов и СЗП по сравнению с контрольной группой. В проспективном двойном слепом РКИ ( $n = 26$ ) сравнили эффективность местного применения ЭАКК и плацебо во время операций на сердце без применения АИК. Не было обнаружено существенных различий в величине кровопотери и потребности в трансфузиях [217].

#### 9.1.2.4. Аллогенные компоненты крови (СЗП, концентрат тромбоцитов и криопреципитат)

В небольшом проспективном исследовании ( $n = 13$ ) сообщалось, что использование криопреципитата приводило к увеличению плазменной концентрации фибриногена и прочности фибринового сгустка при операциях на аорте у пациентов с глубоким гипотермическим циркуляторным арестом [218]. В недавно проведенном проспективном когортном исследовании PLASMA-CARD ( $n = 967$ ) было показано, что в кардиохирургии применение СЗП не уменьшало 30-дневную смертность [219]. Результаты другого ретроспективного анализа, в который было включено 685 пациентов, свидетельствуют, что применение аутологичной богатой тромбоцитами плазмы во время операций на грудном отделе аорты оказывает гемостатический эффект. Было показано, что в группе пациентов, которым переливали аутологичную богатую тромбоцитами плазму, количество трансфузий аллогенных эритроцитсодержащих компонентов крови и нежелательных побочных явлений было значительно меньше, чем в контрольной группе [220]. Однако эффективность применения аутологичной богатой тромбоцитами плазмы в гемостатической терапии необходимо подтвердить в крупных РКИ.

#### 9.1.2.5. Десмопрессин

В недавно проведенном двойном слепом РКИ ( $n = 102$ ) оценили влияние десмопрессина на объемы кровопотери в послеоперационном периоде и на процесс агрегации тромбоцитов [221]. В ходе операции пациенты в группе лечения получали 0,3 мкг/кг десмопрессина, а в контрольной группе — хлорид натрия. Было отмечено значительное уменьшение объема кровопотери в послеоперационном периоде и уменьшение частоты трансфузий СЗП в группе, получавшей десмопрессин в течение первых 6 часов после операции, что соответствовало времени действия десмопрессина, однако спустя 24 ч после операции значимой разницы меж-

ду группами уже не наблюдалось. Лечение десмопрессинем не влияло на агрегацию тромбоцитов и на частоту трансфузий эритроцитосодержащих компонентов или концентратов тромбоцитов.

#### 9.1.2.6. Заместительная терапия фактором свертывания

##### 9.1.2.6.1. Концентрат фактора XIII

В недавно проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании ( $n = 409$ ) изучали влияние заместительной терапии концентратом фактора XIII в различных дозах на частоту трансфузий компонентов крови у пациентов после операций с АИК [222]. Применение концентрата фактора XIII не влияло ни на количество случаев, когда можно было отказаться от трансфузий, ни на потребность в трансфузиях, ни на количество повторных хирургических вмешательств.

##### 9.1.2.6.2. Концентрат фибриногена

При вторичном анализе данных двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ, проведенного среди пациентов со сложными сердечно-сосудистыми операциями ( $n = 61$ ), было оценено влияние введения концентрата фибриногена под контролем показателей FIBTEM на интенсивность интраоперационного кровотечения [223]. Было обнаружено, что концентрат фибриногена более эффективен для уменьшения интенсивности кровотечения, чем плацебо и трансфузии СЗП и концентрата тромбоцитов.

Эффективность концентрата фибриногена и криопреципитата сравнили в рандомизированном исследовании ( $n = 63$ ), проведенном среди кардиохирургических пациентов детского возраста, у которых во время операции после отключения АИК на фоне низкой плазменной концентрации фибриногена развилось кровотечение [224]. Не было обнаружено значимых отличий в эффективности концентрата фибриногена и криопреципитата. Авторы пришли к выводу, что концентрат фибриногена, как и криопреципитат, хорошо переносится пациентами и может эффективно применяться для предупреждения и лечения кровотечения в течение 48 ч после операции. Однако не во всех исследованиях подтверждены преимущества применения концентрата фибриногена. В крупном ретроспективном когортном нерандомизированном исследовании ( $n = 1075$ ) применение концентрата фибриногена при сложных кардиохирургических вмешательствах не оказало положительного эффекта ни на объемы кровопотери, ни на частоту трансфузий, хотя при этом не отмечено и рисков развития осложнений [225]. Авторы предположили, что такие результаты могли получиться из-за малой дозы и позднего введения концентрата фибриногена. Они рекомендовали провести дальнейшие РКИ, посвященные этой проблеме.

##### 9.1.2.6.3. Концентраты протромбинового комплекса

В небольшом проспективном исследовании, в которое было включено 14 кардиохирургических педиатрических пациентов, было показано, что болюсное введение КПК способствовало уменьшению в послеоперационном периоде кровопотери и количества трансфузий эритроцитосодержащих компонентов [226]. В другом проспективном исследовании, в которое было включено 25 кардиохирургических пациентов, была изучена эффективность применения КПК, содержащего небольшие количества фактора VIIa, и показано значительное уменьшение потребности в трансфузиях СЗП и концентратов тромбоцитов [227]. В ретроспективном исследовании ( $n = 168$ ) сравнили эффективность препаратов FEIBA и фактора rFVIIa [228]. Между этими двумя препаратами не обнаружено существенных различий ни в отношении числа случаев серьезных осложнений, ни в отношении смертности

пациентов. У получавших rFVIIa пациентов наблюдалась большая потребность в трансфузиях концентратов тромбоцитов, других различий в потребностях в трансфузиях не обнаружено.

##### 9.1.2.6.4. rFVIIa

Недавно проведено РКИ, в котором сравнили группу пациентов, получавших rFVIIa после отключения от АИК ( $n = 30$ ), с контрольной группой. В группе, получившей rFVIIa, наблюдалось уменьшение объема отделяемого из торакального дренажа, а также уменьшение потребности в трансфузиях [229]. Однако авторы подчеркнули необходимость проведения более масштабных РКИ. К настоящему времени проведено мало исследований по определению оптимальных доз rFVIIa. В небольшом ретроспективном исследовании ( $n = 69$ ) сравнили эффективность различных доз rFVIIa у взрослых пациентов и детей при интраоперационном и послеоперационном лечении [230]. Более эффективной оказывалась профилактическая терапия. Для взрослых пациентов эффективными явились меньшие дозы rFVIIa в пересчете на килограмм массы тела, чем у детей, поскольку период полувыведения фактора у детей короче, чем у взрослых.

Хотя rFVIIa может эффективно применяться для уменьшения периоперационного кровотечения, в небольшом количестве исследований упоминается о том, что при его применении могут увеличиваться риски развития тяжелых осложнений и летального исхода. В одноцентровом ретроспективном исследовании, включавшем 16 педиатрических пациентов, получавших rFVIIa в интраоперационном или послеоперационном периодах, смертность составила 56 % и была вызвана неврологическими осложнениями, кровотечениями, сепсисом [231]. В обсервационном исследовании по методу «случай — контроль» было проведено сравнение группы пациентов, получавших rFVIIa ( $n = 144$ ) во время операции или в послеоперационном периоде, и пациентов в аналогичной подобранной контрольной группе ( $n = 359$ ). Среди получавших rFVIIa смертность в стационаре составила 40 %, в контрольной группе — 18 % [232]. Частота почечных осложнений была также выше в группе пациентов, получавших rFVIIa, чем в контрольной группе (соответственно, 31 и 17 %).

##### 9.1.2.6.5. Антитромбин

В обзоре [56], в котором сравнили эффективность антитромбина и СЗП при лечении пациентов с резистентностью к гепарину, установлено, что при применении антитромбина риски развития TRALI ниже, а эффективность выше, и его требуется вводить в более низких дозах. Однако достоверных доказательств мало: только 3 клинических случая, одно РКИ и один ретроспективный анализ.

##### 9.1.2.6.6. Фактор IX

В ретроспективном исследовании, в которое было включено 11 пациентов, получавших 35 мкг/кг фактора IX, и контрольная группа, установлено, что у пациентов, получавших фактор IX наблюдалось существенное уменьшение количества отделяемого по дренажам из грудной полости, однако на трансфузии компонентов крови применение фактора IX не оказало влияния [233].

##### 9.1.2.7. Фибриновый герметик (фибриновый клей)

В недавно проведенном нерандомизированном проспективном исследовании ( $n = 42$ ) сравнили гемостатическую эффективность хирургического патча (заплатки), состоящего из тромбина и фибриногена, с традиционными методами контроля гемостаза у пациентов, которым выполнялись кардиохирургические вмешательства [234]. В группе применения фибринового клея на-

блюдалось уменьшение количества трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови по сравнению с контрольной группой, однако не было обнаружено различий между группами в величине кровопотери ни во время операции, ни в послеоперационном периоде.

### 9.1.3. Какие препараты влияют на кровотечение в послеоперационном периоде?

#### Рекомендации

- Мы полагаем, что антитромбоцитарная терапия аспирином или клопидогрелем может проводиться в раннем послеоперационном периоде без увеличения риска развития послеоперационного кровотечения. **2C**

### 9.1.4. Какие существуют доказательства применения алгоритмов менеджмента гемостаза в кардиохирургии

#### Рекомендации

- Мы рекомендуем применять стандартизованные алгоритмы, основанные на показателях вискоэластических методов исследования гемостаза и на предварительно определенных триггерах лечения. **1B**

В последнем систематическом обзоре 12 исследований ( $n = 6835$ ) отмечено уменьшение потребности в трансфузиях у пациентов, которым проводилась терапия на основании определения показателей ТЭГ или РОТЭМ [48]. Количество трансфузий СЗП, концентратов тромбоцитов и эритроцитсодержащих компонентов крови было уменьшено вследствие того, что лечение, основанное на показателях ТЭГ/РОТЭМ, являлось более рестриктивным по сравнению с контрольной терапией, или контрольная терапия являлась слишком либеральной. Авторы отметили, что в настоящее время слишком мало доказательств эффективности применения алгоритмов вмешательства, основанных на определении показателей ТЭГ/РОТЭМ.

В двух опубликованных в 2015 г. РКИ также было обнаружено, что потребность в трансфузиях можно уменьшить за счет внедрения методов тестирования «у постели больного» в предоперационном и интраоперационном периодах. Одно РКИ ( $n = 249$ ) было проведено с участием пациентов, которым выполнялось АКШ [235]. Функцию тромбоцитов в предоперационном периоде определяли в контрольной группе и в двух интервенционных группах (группах вмешательства): в одной тестирование проводили с помощью метода мультисканальной импедансной агрегометрии, во второй — при помощи теста ТЭГ Platelet Mapping. Выявлено значительное уменьшение количества трансфузий компонентов крови в интервенционных группах по сравнению с контрольной группой. Авторы также отметили, что положительный эффект был больше у тех пациентов, которые получали антагонисты АДФ-рецепторов в течение 5 дней до операции. В другом РКИ, проведенном среди педиатрических пациентов ( $n = 100$ ), было показано, что терапия на основе тестов РОТЭМ (EXTEM A10 и FIBTEM A10), проводимая в интраоперационном периоде после отключения от АИК, способствовала уменьшению объема кровопотери после операции и количества трансфузий эритроцитсодержащих компонентов в послеоперационном периоде и в течение всего времени пребывания в отделении интенсивной терапии [41]. В дополнение к этому два проведенных недавно наблюдательных исследования также продемонстрировали существенное уменьшение потребности в трансфузиях после имплементации алгоритма использования компонентов крови и алгоритма применения методов тестирования «у постели больного» [236, 237].

## 9.2. Хирургия в гинекологии (вне беременности)

### 9.2.1. Терапия периоперационной анемии

#### 9.2.1.1. Минимизация трансфузий эритроцитсодержащих компонентов при гинекологических операциях

##### Рекомендации

- Мы полагаем, что нормоволемическая гемодилюция не должна применяться, поскольку она не способствует уменьшению потребности в трансфузиях аллогенных эритроцитов. **2B**

#### 9.2.1.2. Должна ли использоваться в гинекологических операциях технология кровесбережения (Cell Saver)?

##### Рекомендации

- Кровесбережение (Cell Saver) и реинфузия могут уменьшить потребность в трансфузиях аллогенных компонентов крови при гинекологических операциях (включая онкогинекологию). **B**

#### 9.2.1.3. Следует ли использовать эритропоэтин или внутривенное введение препаратов железа для коррекции периоперационной анемии?

##### Рекомендации

- Мы предлагаем вводить внутривенно препараты железа перед операцией пациенткам с анемией, получающим химиотерапию при онкогинекологических заболеваниях, для уменьшения потребности в трансфузиях аллогенных компонентов крови. **2B**

- Мы предлагаем для коррекции анемии перед операцией пациенткам с меноррагиями вводить препараты железа внутривенно. **2B**

### 9.2.2. Мониторинг и терапия нарушений свертывания крови

#### 9.2.2.1. Что является показаниями для применения антифибринолитических препаратов (транексамовой кислоты)?

##### Рекомендации

- Применение транексамовой кислоты при проведении онкогинекологических операций может способствовать уменьшению периоперационного кровотечения. **C**

## 9.3. Акушерские кровотечения

### 9.3.1. Лечение анемии в послеродовом периоде

Анемия развивается почти в 29 % случаев в третьем триместре беременности [238]. Кровотечение в перипродовом периоде является основным фактором риска развития тяжелой анемии в послеродовом периоде [239], при этом трансфузии в перипродовом периоде могут затруднить родоразрешение [240–242]. В данном разделе мы обсуждаем, является ли коррекция анемии неотъемлемой частью лечения родовых кровотечений, и перечислим доступные методы терапии.

В данном документе мы не затрагивали такие связанные с перипродовыми кровотечениями темы, как диагностика акушерских кровотечений, атония матки, остатки плацентарной ткани, артериальная эмболизация и прочее. Для поиска методов терапии перипродовых кровотечений и задержки плаценты мы рекомендуем обратиться к другим надежным клиническим руководствам (например, к рекомендациям ВОЗ) [243].

### 9.3.1.1. Триггеры для принятия решения о трансфузии эритроцитсодержащих компонентов в акушерстве

#### Рекомендации

- Мы рекомендуем, чтобы проблема перинатального кровотечения решалась многопрофильной бригадой специалистов. **1С**
- Мы рекомендуем в случае перинатальных кровотечений следовать протоколу эскалации, включающему в себя терапию утеротониками, хирургические и/или эндоваскулярные вмешательства и терапию прокоагулянтами. **1В**
- Осведомленность о рисках и раннее распознавание перинатальных кровотечений чрезвычайно важны. **С**
- Мы предлагаем, чтобы лечение пациенток с вращением плаценты (placenta accreta) проводилось многопрофильной бригадой специалистов. **2С**

### 9.3.1.2. Использовать ли технологию кровесбережения с реинфузией (Cell Salvage) в акушерстве?

#### Рекомендации

- Кровесбережение с реинфузией (Cell Salvage) хорошо переносится при акушерских кровотечениях при условии, что принимаются меры для предотвращения резус-изоиммунизации. **С**
- Мы полагаем, что использование периоперационного кровесбережения с реинфузией (Cell Salvage) при кесаревом сечении может способствовать уменьшению потребности в гомологичных трансфузиях в послеоперационном периоде и сокращению длительности пребывания пациенток в стационаре. **2В**

### 9.3.1.3. Внутривенные препараты железа или эритропоэтин для лечения послеродовой анемии

#### Рекомендации

- Внутривенное введение препаратов железа способствует снижению синдрома усталости на 4-й, 8-й и 12-й неделях после родов. **В**

Перинатальные кровотечения следует лечить безотлагательно. Позднее распознавание и запоздалое начало терапии являются основными причинами материнской смертности и незапланированных исходов, которые могут повлечь дальнейшие осложнения, вплоть до смерти [244]. Вмешательства, проводимые согласно протоколам, позволяют рано начинать использовать компоненты крови [245, 246]. Субоптимальный гематокрит в острой фазе акушерского кровотечения приводит к органной дисфункции [247, 248].

В последнее десятилетие значительно возросло количество гемотрансфузий [249]. Хотя не было проведено исследований по определению пороговых значений концентрации гемоглобина для принятия решения о трансфузии в случае угрожающих жизни акушерских кровотечений, в качестве триггера была рекомендована пороговая концентрация гемоглобина 8,1 г/дл и поддержание концентраций гемоглобина в диапазоне от 7 до 8 г/дл. Однако в исследовании, проведенном во Франции, сообщалось, что у значительного количества пациенток родильных отделений трансфузии эритроцитов при перинатальных кровотечениях не проводились даже при очень низкой концентрации гемоглобина [251].

Концентрация гемоглобина коррелирует с баллами, оцененными по шкале физической утомляемости качества жизни, связанного со здоровьем, у женщин в течение первой недели после родов. Тем не менее трансфузии у пациенток с низкой концентрацией гемоглобина без клинических признаков анемии мало влияют на физическую утомляемость [252, 253]. В таких случаях применение

ограничительной стратегии (пороговое значение гемоглобина — 7 г/дл), по-видимому, хорошо переносится и оправданно.

### 9.3.1.4. Должно ли применяться кровесбережение (Cell Salvage) в акушерстве?

Сбор и реинфузия крови в периоперационном периоде применялась в акушерской хирургии, однако данный метод не получил широкого распространения в связи с некоторыми техническими аспектами и из-за нехватки обученного персонала [254]. При акушерских кровотечениях рутинное применение селсэйвера позволяет собрать аутологичную кровь у пациенток, а затем вернуть отмытые эритроциты. Затраты на терапию акушерских кровотечений при применении метода реинфузии могут быть снижены, поскольку уменьшается потребность в трансфузиях аллогенных эритроцитов [255].

### 9.3.1.5. Внутривенные препараты железа или эритропоэтин в терапии послеродовой анемии

Требуется альтернатива трансфузии эритроцитсодержащих компонентов для поддержания требуемой концентрации гемоглобина крови. Для пациенток с умеренной анемией (концентрация гемоглобина < 9,5 г/дл) и тяжелой анемией (концентрация гемоглобина < 8,5 г/дл) благоприятный эффект оказывает внутривенное введение препаратов железа, позволяющее быстрее достичь восстановления концентрации гемоглобина до требуемых значений, чем при пероральном приеме железа [256].

## 9.3.2. Кровотечение в перинатальном периоде: мониторинг и терапия свертывания крови

### 9.3.2.1. Измерение концентрации фибриногена

#### Рекомендации

- Мы предлагаем рассматривать концентрацию фибриногена плазмы менее 2 г/л у рожениц с кровотечением как фактор риска перинатального кровотечения. **2В**

Плазменная концентрация фибриногена уменьшается по мере увеличения объема кровопотери, поэтому этот показатель может использоваться в качестве маркера нарушений системы гемостаза [257, 258]. Такие функциональные показатели фибриногена, как FIBTEM MCF и FIBTEM A5, в равной степени ассоциируются с осложнениями и необходимостью трансфузий при перинатальных кровотечениях [259, 260]. Однако не известно, могут ли низкая концентрация фибриногена или уменьшенная прочность фибринового сгустка способствовать прогрессии перинатального кровотечения, или они отражают тяжесть кровотечения и требуемые для его лечения усилия [259]. Определение концентрации фибриногена на момент развития родов имеет меньшее прогностическое значение [261, 262]. Концентрации фибриногена коррелируют с установленной кровопотерей, с величиной максимальной амплитуды в тесте каолин-ТЭГ [263, 264], а также с показателями FIBTEM MCF и с FIBTEM A5 [265].

### 9.3.2.2. Количество тромбоцитов

#### Рекомендации

- Уменьшение количества тромбоцитов в динамике или их количество менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  на момент начала родов, особенно в сочетании с плазменной концентрацией фибриногена менее 2,9 г/л, указывают на высокий риск перинатального кровотечения. **С**

Сниженное количество тромбоцитов ассоциируется с повышенным риском трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови и СЗП [266]. Когда кровопотеря достигает 2000 мл, количество тромбоцитов существенно снижается [263].

### 9.3.2.3. Активированное частичное тромбопластиновое время и протромбиновое время

#### Рекомендации

- В начале родов АЧТВ и ПВ являются слабыми предикторами развития перинатального кровотечения. **С**

АЧТВ и ПВ слабо, но значимо коррелируют с ожидаемой кровопотерей при перинатальном кровотечении [267, 268].

### 9.3.2.4. Методы вискоэластического исследования гемостаза

#### Рекомендации

- С помощью вискоэластических методов можно выявить акушерскую коагулопатию. **В**

Вискоэластические исследования позволяют получить результаты уже через 5–15 мин и являются более быстрым методом по сравнению со стандартными лабораторными тестами [264]. FIBTEM представляет собой тромбоэластометрический тест, позволяющий количественно определить параметры фибринового сгустка, он позволяет выявить уменьшение «вклада» фибриногена в прочность сгустка [269, 270]. При перинатальных кровотечениях максимальная прочность сгустка (МСФ), определенная при помощи теста FIBTEM, значительно снижена [270, 271].

Максимальная амплитуда, определенная методом ТЭГ с каолином, коррелирует с ожидаемой кровопотерей и концентрацией фибриногена [263, 264]. Когда кровопотеря достигает 2000 мл, то на тромбоэластограмме наблюдаются уменьшение максимальной амплитуды (МА), замедление скорости образования сгустка (удлинение показателя R) и пониженная фибринолитическая активность (LY 30 %) [263, 264].

При помощи тромбоэластометрии можно диагностировать гиперкоагуляцию, наблюдаемую при нормально протекающей беременности [272, 273], при проведении кесарева сечения [274, 275], при преэклампсии и при HELLP синдроме, а также в случаях, когда гемостаз нарушен по другим причинам [276]. При помощи методов тромбоэластометрии можно быстро обнаружить гиперфибринолиз и своевременно начать терапию транексамовой кислотой, концентратом фибриногена, КПК, СЗП и концентратами тромбоцитов [263].

### 9.3.2.5. Гиперфибринолиз

При перинатальном кровотечении может повышаться содержание продуктов деградации фибрина (D-димера) [277], однако имеется мало доказательств наличия гиперфибринолиза при тяжелых перинатальных кровотечениях по сравнению с нетяжелыми перинатальными кровотечениями [263].

### 9.3.3. Гемостатическая терапия акушерских кровотечений

Трансфузии СЗП, концентратов тромбоцитов и криопреципитата могут рассматриваться как маркеры тяжести кровотечения и требуемых для трансфузий объемов эритроцитсодержащих компонентов крови [278]. Алгоритм терапии акушерских кровотечений [279] включает в себя трансфузии СЗП при МНО более 1,5, трансфузии концентратов тромбоцитов при количестве тромбоцитов менее  $25 \times 10^9/\text{л}$ , трансфузии криопреципитата при концентрации фибриногена менее 100 мг/дл. Чем выше соотношение эритроциты : СЗП, тем ниже риск того, что для остановки кровотечения после родов потребуются проведение дальнейших вмешательств [280]. По-видимому, риск развития TRALI повышен у тех пациенток, у которых во время беременности наблюдались гипертониче-

ские расстройства и которым потребовались гемотрансфузии после родов [281, 282].

### 9.3.3.1. Какие имеются показания для проведения заместительной терапии концентратом фибриногена и криопреципитатом?

- **Мы не рекомендуем** проводить предупредительную заместительную терапию фибриногеном, но при перинатальном кровотечении, протекающем с гипофибриногенемией, мы рекомендуем проводить заместительную терапию фибриногеном. **1С**

Плазменная концентрация фибриногена у беременных, как правило, повышена (приблизительно 5 г/л), тем не менее в настоящее время неизвестно, можно ли использовать в акушерстве триггер для коррекции пороговых значений фибриногена выше 1,5–2 г/л [283–285]. Функциональные свойства фибриногена могут нарушаться в результате дилуции, локального или диссеминированного потребления [286]. При наличии акушерского кровотечения лечащему врачу следует определить его причину и предположить наличие нарушений в системе гемостаза [287]. Пороговые значения для принятия решения о проведении заместительной терапии фибриногеном варьируют в диапазоне от 1 до 2 г/л, а по данным FIBTEM A5 — менее 12 мм. Средняя доза для введения составляет от 2 до 4 г фибриногена [265, 284, 288]. В ретроспективном исследовании было показано, что концентрат фибриногена также эффективен для терапии гипофибриногенемии, как и криопреципитат, но концентрат фибриногена, по-видимому, обладает более быстрым действием [289, 290].

В РКИ, в которое были включены пациентки с послеродовыми кровотечениями и средней прогнозируемой кровопотерей 1500 мл и нормальной концентрацией фибриногена в плазме, не выявлено преимуществ проведения ранней предупредительной терапии 2 г концентрата фибриногена по сравнению с плацебо [285, 291]. Улучшить исход лечения пациентов можно при помощи заместительной терапии препаратами фибриногена под контролем FIBTEM [288, 292]. При применении концентрата фибриногена в акушерстве не сообщалось о случаях развития неблагоприятных побочных реакций [285].

### 9.3.3.2. Протокол терапии при акушерских кровотечениях

#### Рекомендация

- **Мы советуем** при тяжелых перинатальных кровотечениях проводить вмешательство согласно протоколу, включающему в себя определение показателей вискоэластических методов. **2С**

### 9.3.3.3. Какие имеются показания к применению антифибринолитических препаратов (транексамовой кислоты) в акушерстве?

#### Рекомендации

- **Мы советуем** рассмотреть применение транексамовой кислоты перед проведением кесарева сечения и в случаях дородового кровотечения. **2В**

- **Мы рекомендуем** при послеродовом кровотечении как можно скорее внутривенно ввести 1 г транексамовой кислоты, введение может быть повторено, если кровотечение продолжается. **1В**

Во время беременности фибринолитическая активность снижена [263, 264]. Нарушенный фибринолиз ассоциируется с осложнениями, например, отслоением плаценты с дородовым кровотечением [293]. Предотвратить развитие подобных осложнений можно при помощи антифибринолитической терапии, проводимой профилактически перед влажными родами [294] или

перед кесаревым сечением, или при развитии послеродового кровотечения [295]. В недавно проведенном РКИ было показано, что введение транексамовой кислоты перед кесаревым сечением позволяет уменьшить кровопотерю в периоперационном периоде [296]. Применение транексамовой кислоты при периродовом кровотечении способствует уменьшению объема кровопотери, продолжительности кровотечения и возможно уменьшает потребность в трансфузиях [297–300]. В недавно проведенном метаанализе установлено, что только в небольшом количестве исследований у пациенток, получавших транексамовую кислоту, наблюдались неблагоприятные побочные реакции, включая тромбоемболии и судороги; побочные эффекты со стороны ЖКТ также чаще встречались у принимавших транексамовую кислоту, чем у принимавших плацебо [300].

#### 9.3.3.4. Какие имеются показания к применению других концентратов факторов свертывания (КПК и концентрат фактора XIII)?

В двух наблюдениях при эмболии околоплодными водами нормализация гемостаза была достигнута с помощью терапии, проводимой под контролем тромбоэластометрии, с применением транексамовой кислоты, концентрата фибриногена, концентратов тромбоцитов, КПК, эритроцитсодержащих компонентов крови и СЗП в соотношении 1 : 1, а также rFVIIa [301].

#### 9.3.3.5. Какие имеются показания к применению rFVIIa?

Фактор rFVIIa может рассматриваться как препарат второй линии в гемостатической терапии, наряду с такими методами, как маточная тампонада, наложение компрессионных швов на матку, лигирование сосудов малого таза, интервенционная радиология [302]. В клинических наблюдениях [303–305] и ретроспективных исследованиях [302, 306–309] авторы высказываются за применение rFVIIa по незарегистрированным показаниям при тяжелых акушерских кровотечениях. В РКИ было показано, что при послеродовом кровотечении введение 60 мкг/кг rFVIIa способствовало уменьшению потребности в проведении интервенционной терапии второй линии, но при этом приводило к увеличению риска тромбоемболии у каждой из 20 пациенток [310].

## 9.4. Ортопедическая хирургия и нейрохирургия

### 9.4.1. Риск кровотечения вследствие наличия нарушений свертывания и приема препаратов до операции

Плановые ортопедические операции, выполняемые после установки коронарных стентов, могут привести к прокоагулянтному состоянию и увеличить риск тромбоза стентов. С целью минимизации риска тромбоза плановые ортопедические операции следует проводить не ранее, чем через 4 недели, а оптимально не ранее чем через 3 месяца после установки голометаллических стентов и через 12 месяцев — после установки стентов с лекарственным покрытием [311, 312].

### 9.4.2. Скрининговые тесты, позволяющие прогнозировать кровотечение в ортопедии и в нейрохирургии

#### Рекомендации

- Сниженная функциональная активность тромбоцитов ассоциируется с риском раннего развития гематомы, повышенным риском внутрижелудочкового кровоизлияния и более тяжелым периодом восстановления в течение 3 мес. после внутричерепного кровоизлияния. **С**

- Низкое количество тромбоцитов, низкая плазменная концентрация фибриногена и дефицит фактора XIII являются предикторами геморрагических осложнений при внутричерепных кровоизлияниях, при операциях на головном мозге и обширных операциях на позвоночнике, особенно когда имеет место сочетание этих нарушений. **С**

### 9.4.3. Антифибринолитические препараты

Появляется все больше доказательств того, что применение транексамовой кислоты хорошо переносится пациентами и способствует уменьшению кровопотери в периоперационном периоде, уменьшению трансфузий компонентов аллогенной крови и связанных с этим затрат при обширных ортопедических операциях, таких как тотальная артропластика тазобедренного или коленного сустава, операции на позвоночнике [313–326]. Однако транексамовая кислота не рекомендуется, если у пациента есть гиперчувствительность или аллергия на данный препарат, если в анамнезе имеются указания на венозные или артериальные тромбозы, тромбофилию, сердечно-сосудистые заболевания, острую почечную недостаточность, субарахноидальное кровоизлияние, судорожные припадки или эпилепсию [327].

Имеется большое количество данных о том, что местное применение транексамовой кислоты может эффективно уменьшать частоту гемотрансфузий при операциях тотального эндопротезирования тазобедренного сустава или коленного сустава [315, 328–333].

### 9.4.4. КПК и оральные антикоагулянты

При угрожающих жизни кровотечениях или внутричерепных кровоизлияниях у пациентов, принимающих антагонисты витамина К, у которых МНО составляет более 1,5, рекомендуется незамедлительная реверсия действия антагонистов витамина К введением четырехфакторного КПК, который в этих ситуациях более эффективен, чем СЗП или rFVIIa, а также одновременная внутривенная инфузия витамина К в дозе от 5 до 10 мг [334–338]. Обычно в экстренных ситуациях для реверсии действия антагонистов витамина К при угрожающих жизни кровотечениях начальные дозы КПК составляют от 25 до 50 МЕ/кг [338]. По сравнению с другими способами реверсии действия антагонистов витамина К, четырехфакторный КПК позволяет быстрее, более контролируемо и безопасно проводить коррекцию МНО, чем СЗП [339–344].

Поскольку имеются сообщения о тромбоемболических осложнениях после введения больших доз КПК, рекомендуется вводить повторно КПК под контролем МНО: если МНО становится менее 1,5, то мы предлагаем не вводить следующую дозу КПК, хотя при принятии данного решения стоит также оценить и другие клинические параметры [345].

Применение активированного КПК для реверсии действия антагонистов витамина К не показано даже в случае необходимости срочной остановки кровотечения. Активированный КПК следует использовать только у пациентов с гемофилией А или В, осложненной наличием ингибиторов к факторам свертывания VIII или IX, с целью лечения или предотвращения кровотечения во время операций, или с целью рутинной профилактики для предупреждения или уменьшения кровотечений.

Внутричерепное кровоизлияние относится к неотложным состояниям. Быстрая диагностика и лечение внутричерепного кровоизлияния позволяют ограничить его распространение, что крайне важно, поскольку клинически ухудшение наступает в течение первых нескольких часов после начала кровоизлияния. Пациенты, по-

лучающие антагонисты витамина К, относятся к группе риска по развитию внутричерепных кровоизлияний, и у них наблюдаются более тяжелые последствия, чем у пациентов, не получающих антикоагулянтную терапию [346]. Неблагоприятные исходы главным образом обусловлены объемом исходного кровоизлияния и скоростью его увеличения. Общие рекомендации в данном случае состоят в том, чтобы как можно быстрее провести реверсию действия антагонистов витамина К.

КПК предпочтительнее СЗП для быстрой коррекции МНО, улучшения состояния гемостаза и повышения содержания в крови витамин-К-зависимых факторов свертывания у пациентов, которым требуется срочное восстановление гемостаза [347, 348].

ПОАК (дабигатран, ривароксабан, аписабан и эдоксабан) могут способствовать увеличению хирургического кровотечения. В ортопедии их применение показано для профилактики тромбозов при определенных типах вмешательств (при тотальной артропластике тазобедренного или коленного сустава), их рекомендовано вводить в раннем послеоперационном периоде.

Хотя разработка некоторых антидотов ПОАК находится на финальной стадии [349, 350], они, как правило, недоступны для применения в рутинной клинической практике. Были проведены исследования по определению эффективности применения четырехфакторного КПК, активированного КПК и rFVIIa для реверсии действия ПОАК [351–354]. Однако в настоящее время имеются лишь ограниченные доказательства того, что эти препараты эффективно реверсируют действия ПОАК, недостаточно информации об оптимальных дозах и возможном тромботическом риске при их применении. В исследованиях на животных и *ex vivo* было показано, что при применении данных гемостатических препаратов наблюдалось улучшение параметров свертывания и/или уменьшение выраженности геморрагического синдрома [351, 355–362]. До сих пор не ясно, будет ли применение данных сильных гемостатических препаратов эффективно в клинической практике при угрожающих жизни кровотечениях или внутричерепных кровоизлияниях [363–365], поскольку коррекция лабораторных параметров гемостаза не всегда коррелирует с клиническим эффектом [349]. Гемодиализ можно использовать для лечения пациентов с кровотечениями, которые были вызваны приемом дабигатрана.

## 9.5. Хирургия в педиатрии

### 9.5.1. Мониторинг состояния свертывания

#### Рекомендация

- **Мы советуем** отбирать небольшие объемы образцов крови для проведения исследований с помощью стандартных коагулометрических и вискоэластических методов. **2C**

Имеется большое количество исследований, в том числе три РКИ, подтверждающих эффективность применения вискоэластических методов исследования для контроля за проведением терапии нарушений свертывания у детей [41, 51, 212, 367–378]. Nakayama и соавт. [41] рандомизировали 100 детей, которым проводили кардиохирургические вмешательства, на две группы: в одной из них терапию проводили под контролем показателей РОТЭМ, в другой — под контролем стандартных коагулометрических тестов. Применение РОТЭМ для контроля за терапией привело к значительно меньшему объему поступления по дренажам из грудной полости через 12 ч и 24 ч после операции. Хотя между группами не было различий в общем количестве трансфузий компонентов крови, при применении РОТЭМ наблюдалось боль-

шое количество трансфузий компонентов крови в интраоперационном периоде, но меньше — в послеоперационном периоде. Эти результаты подтверждают, что применение алгоритма с использованием РОТЭМ помогает раньше начать терапию коагулопатии, что уменьшает кровопотерю в послеоперационном периоде.

### 9.5.2. Возмещение жидкости

#### Рекомендации

- **Мы рекомендуем** проводить восполнение объема жидкости при кровотечении у детей с помощью изотонических и сбалансированных растворов. **1C**

В недавно проведенных исследованиях было выдвинуто предположение, что интраоперационный положительный жидкостной баланс может приводить к послеоперационной перегрузке жидкостью, что, как было показано, негативно сказывается на исходе лечения пациента [379–381]. Хотя большинство таких исследований были выполнены у детей, которым выполнялись кардиохирургические вмешательства, избегать перегрузки жидкостью следует во всех клинических ситуациях; необходимо тщательно мониторировать объем вводимой жидкости и жидкостной баланс.

### 9.5.3. Трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови

#### Рекомендация

- За исключением недоношенных детей и новорожденных с цианозом, целевая концентрация гемоглобина для детей при кровотечениях составляет 7–9 г/дл. **C**

### 9.5.4. Концентраты факторов свертывания крови

#### 9.5.4.1. Концентрат фибриногена

Во время обширных операций в педиатрии для терапии гипофибриногенемии (MCF в тесте FIBTEM  $\leq 7$  мм) эффективно применяли введение концентрата фибриногена в дозе 50 мг/кг [367, 372, 378]. Тем не менее нет достоверных данных об оптимальных пороговых значениях концентрации фибриногена в плазме для принятия решения о начале проведения заместительной терапии концентратом фибриногена, а также о необходимых дозах концентрата фибриногена для достижения целевой концентрации фибриногена в плазме. При применении СЗП не всегда можно достичь адекватного повышения плазменной концентрации фибриногена, а для достижения ее значимого повышения необходима трансфузия как минимум 20–30 мл/кг СЗП [382]. Для детей в настоящее время не проведено исследований по изучению влияния трансфузий СЗП на концентрацию фибриногена.

#### 9.5.4.2. Антифибринолитические препараты

Основываясь на данных по фармакокинетике транексамовой кислоты, нагрузочная доза препарата 10 мг/кг в течение 15 мин, а затем постоянная инфузия поддерживающей дозы в 5 мг/кг/ч могут быть достаточны для поддержания адекватной концентрации в плазме транексамовой кислоты при операциях краниосиностоза [383]. Но для оценки эффективности такого режима дозирования необходимо провести дальнейшие РКИ. В недавнем обширном фармакокинетическом исследовании, проведенном у новорожденных и детей, которым проводили операции на сердце, были рекомендованы различные режимы дозирования в зависимости от возраста пациентов и целевых концентраций в плазме [384]. Минимальная концентрация в плазме, необходимая для полного подавления фибринолиза в различных клинических ситуациях, неизвестна. Поэтому требуется провести дальнейшие исследования



для определения рекомендованных схем дозирования, основанных на данных фармакокинетики и фармакодинамики [385].

## 9.6. Висцеральная хирургия и трансплантология

### 9.6.1. Следует ли проводить коррекцию коагулопатии, обусловленной хроническими заболеваниями печени, перед проведением инвазивных процедур?

#### 9.6.1.1. Какие имеются доказательства того, что гемостаз «рестабилизован» при хронических заболеваниях печени

• Несмотря на то, что при хронических заболеваниях печени ПВ, АЧТВ и МНО указывают на коагулопатию, глобальные коагуляционные тесты (тест генерации тромбина и вискоэластические тесты) свидетельствуют, что состояние гемостаза при хронических заболеваниях печени сбалансировано и стабильно. **C**

#### 9.6.1.2. Какие имеются доказательства того, что МНО отражает риск кровотечения у пациентов с хроническими заболеваниями печени?

• Небольшое или умеренное удлинение ПВ и увеличение МНО перед операцией не являются предикторами развития кровотечения у пациентов с хроническими заболеваниями печени. **C**

### 9.6.2. Острая печеночная недостаточность и инвазивные процедуры

#### Рекомендации

• Мы не рекомендуем при острой печеночной недостаточности перед проведением инвазивных процедур проводить коррекцию умеренно увеличенного МНО, за исключением случаев установки прибора мониторинга внутричерепного давления. **1C**

### 9.6.3. Ортопическая трансплантация печени

#### 9.6.3.1. Инфузионная терапия во время операции

#### Рекомендации

• Ограничение жидкости, флеботомия, применение сосудосуживающих препаратов и трансфузионных протоколов могут уменьшить частоту трансфузий при ортопической трансплантации печени. **C**

• Мы рекомендуем для уменьшения объема кровопотери при операциях на печени поддерживать низкое ЦВД, а также осуществлять ограниченное введение жидкости. **1B**

Поддержание низкого ЦВД при резекции печени уменьшает кровопотерю и потребность в трансфузиях [386, 387]. Было сообщено о низкой частоте трансфузий (< 80 %) при проведении ортопической трансплантации печени при использовании ограничения жидкости, флеботомии, применения сосудосуживающих препаратов и трансфузионных протоколов [388].

### 9.6.4. Мониторинг состояния свертывания

Стандартные коагуляционные тесты не являются надежными предикторами кровотечения [389]. Увеличенное МНО не исключает гиперкоагуляцию [390].

#### 9.6.4.1. Глобальные коагуляционные тесты: тромбоэластография/тромбоэластометрия

В ряде исследований доказано, что мониторинг с помощью ТЭГ/РОТЭМ может уменьшить кровопотерю и количество трансфузий СЗП и концентратов тромбоцитов при трансплантации печени [391, 392].

## 9.6.5. Фармакологическая терапия

### 9.6.5.1. Антифибринолитические препараты

#### Рекомендации

• Мы рекомендуем применять транексамовую кислоту для лечения фибринолиза, подтвержденного диффузным микрососудистым пропотеванием или измерением лизиса сгустка при помощи вискоэластических методов, однако ее не следует использовать для рутинной профилактики. Применение «маргинальных» трансплантаций (например, донорство после остановки сердца) повышает риск фибринолиза после реперфузии. **1C**

• Мы предлагаем применять транексамовую кислоту при операциях резекции печени у пациентов с циррозом печени. **2C**

Стратегия, базирующаяся на применении антифибринолитических препаратов для лечения фибринолиза, подтвержденного измерением лизиса сгустка с помощью вискоэластических методов, не приводит к усилению кровотечения по сравнению с профилактическим режимом [393].

### 9.6.6. Острые кровотечения из верхних отделов ЖКТ

В настоящее время находится на стадии проведения большое многоцентровое исследование (HALT-IT) по оценке эффективности и безопасности применения транексамовой кислоты [394].

#### Рекомендации

• Мы рекомендуем, чтобы терапия острых кровотечений из варикозно расширенных вен ЖКТ проводилась многопрофильной бригадой специалистов. В случае кровотечений из верхнего отдела ЖКТ должен применяться специфический мультимодальный протокол. **1C**

• ТВПШ может быть рекомендовано в качестве «терапии спасения» после начальной медикаментозной терапии и эндоскопических методов лечения. **2B**

• Мы рекомендуем раннюю интервенционную эндоскопию и немедленное применение вазопрессоров (соматостатин или терлипрессин) для уменьшения кровотечения. **1B**

• Применение транексамовой кислоты уменьшает риск смертельного исхода, но не исключает повторного развития кровотечения. **B**

В систематическом обзоре литературы было показано, что применение ТВПШ может помочь контролировать кровотечение и избежать случаев повторных кровотечений, а также уменьшить смертность [395]. В РКИ, проведенном у пациентов с циррозом печени, относящихся к группе высокого риска, было показано, что раннее применение ТВПШ ассоциировалось со значимым уменьшением случаев неудачи терапии и уменьшением смертности [396].

#### 9.6.6.1. Восполнение жидкости и фармакологические вмешательства

В одноцентровом исследовании, в котором более 900 пациентов рандомизировали на две группы, в одной применялась ограничительная (70 г/л) стратегия трансфузий, в другой — либеральная (90 г/л). Было показано, что риски смертельного исхода и повторных кровотечений были ниже при применении ограничительной стратегии [126]. Однако данное исследование не являлось слепым, а также в ходе него не был проведен анализ подгрупп пациентов с ишемической болезнью сердца. В другом одноцентровом исследовании, в которое был включен 921 пациент, было обнаружено, что применение ограничительной стратегии трансфузий способствовало значительному улучшению результатов лечения по сравнению с либеральной трансфузионной стратегией [397].

В 6 центрах в Великобритании проведен большой кластер рандомизированных исследований, и было показано, что применение ограничительной (80 г/л) стратегии по сравнению с либеральной (100 г/л) уменьшает количество трансфузий, однако не было различий в исходе лечения между обеими группами пациентов [398]. Безопасность применения низких пороговых значений гемоглобина для трансфузий у пациентов с ишемической болезнью сердца остается под вопросом. Поэтому еще слишком рано применять полученные в данных исследованиях результаты в клинической практике. Тем не менее в двух недавно опубликованных руководствах была рекомендована ограничительная стратегия трансфузий, пороговые значения при которой составляют от 70 до 80 г/л [399, 400].

### 9.6.7. Коагулопатия и заболевания почек

#### 9.6.7.1. Оценка функции тромбоцитов

##### Рекомендация

- Тестирование функции тромбоцитов и времени кровотечения «у постели больного» не позволяет надежно оценить функциональную активность тромбоцитов и не может применяться в качестве предиктора кровотечения при уремии. **C**

PFA-100 не применим для прогноза возникновения кровотечений [401].

#### 9.6.7.2. Коррекция геморрагического диатеза и терапия кровотечения

##### Рекомендации

- **Мы предлагаем** при уремии проводить лечение конъюгированным эстрогеном. **2C**

- **Мы предлагаем** применять десмопрессин с целью уменьшения кровопотери при операциях и для лечения острых кровотечений у пациентов с уремией. **2C**

Десмопрессин может применяться для терапии нарушения функции тромбоцитов у пациентов с уремией. Десмопрессин стимулирует высвобождение фактора фон Виллебранда, улучшая адгезию/агрегацию тромбоцитов. Десмопрессин является эффективным как для профилактики, так и для лечения периперационных кровотечений [402, 403]. Однако он может вызывать значительную дилуционную гипонатриемию [404].

## 10. Антитромбоцитарные препараты

### 10.1. Введение

Существует ряд показаний к применению антитромбоцитарной терапии. В данном разделе мы рассмотрим, как следует ее проводить при анестезии и интенсивной терапии.

### 10.2. Антитромбоцитарные препараты

В периперационном периоде прекращение или продолжение приема антитромбоцитарных препаратов сопровождается рисками развития тромботических или геморрагических осложнений соответственно. Рекомендации по применению антитромбоцитарных препаратов основаны на результатах только одного большого контролируемого исследования, небольших наблюдательных исследований, отчетах о клинических случаях и экспертных мнениях. Поэтому большинство рекомендаций обладают слабой доказательной базой. При прекращении приема антитромбоцитарных препаратов у пациентов с коронарными стентами высок риск

тромбоза стента. В случае, если таким пациентам необходимо провести операцию, неизвестно на сколько времени необходимо отложить операцию после установки стента, или же требуется отмена антиагрегантной терапии, какова продолжительность этой отмены.

#### 10.2.1. Аспирин

##### Рекомендации

- **Мы рекомендуем** продолжать терапию аспирином в периперационном периоде в большинстве случаев, особенно при кардиохирургических вмешательствах. **1C**

- **Мы рекомендуем**, если необходимо отменить аспирин перед операцией, то сделать это за три дня до нее. **1C**

- **Мы не рекомендуем** начинать терапию аспирином перед операцией у пациентов с риском сосудистых осложнений и не получивших до этого никаких антитромбоцитарных препаратов. **1B**

- **Мы рекомендуем** прекратить терапию аспирином при проведении вмешательств, связанных с высоким риском кровотечений, у пациентов, которые до этого в течение длительного времени принимали аспирин с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (исключение составляют пациенты с коронарными стентами). **1B**

- **Мы рекомендуем** продолжать терапию аспирином во время и после вмешательств с низким и средним риском развития кровотечений у пациентов, которые до этого в течение длительного времени принимали аспирин с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. **1B**

- **Мы предлагаем** проявлять осторожность и учитывать опасность послеоперационного кровотечения при выборе дозы и времени первого назначения антикоагулянтов, если наряду с этим после операции возобновляется прием аспирина. **2C**

- **Мы предлагаем** проводить трансфузию тромбоцитов в дозе  $0,7 \times 10^{11}$  на 10 кг массы тела у взрослых при интраоперационных или послеоперационных кровотечениях, явно связанных с приемом аспирина. **2C**

- **Мы рекомендуем** продолжать терапию аспирином по крайней мере в течение 4 недель после установки голометаллических стентов и от 3 до 12 месяцев — после установки стентов с лекарственным покрытием (за исключением случаев, когда из-за приема аспирина неприемлемо высок риск угрожающего жизни хирургического кровотечения). **1A**

Прекращение терапии аспирином увеличивает риск тромботических осложнений. После предоперационной отмены аспирина лечение аспирином должно возобновляться как можно быстрее после операции для предотвращения активации тромбоцитов. При терапии антитромбоцитарными препаратами также существует риск развития хирургического кровотечения, однако этот вопрос исследован недостаточно.

В большом РКИ «POISE 2» некардиохирургических пациентов рандомизировали на две группы: в одной из них пациенты получали до и после операции аспирин, в другой — плацебо [405]. В исследовании был применен факторный анализ по схеме 2×2, при помощи которого было отобрано 10 010 пациентов из группы риска сосудистых осложнений, которым проводились внесердечные хирургические вмешательства. При помощи данного метода также была произведена оценка эффективности и безопасности применения клоидина для предотвращения сердечно-сосудистых событий. Пациенты были стратифицированы на две группы. В первую группу включили пациентов, которые начали принимать аспирин только после включения в исследование (группа, начинающая при-

ем аспирина,  $n = 5628$ ), а во вторую группу включили пациентов, которые уже принимали аспирин до начала исследования (группа, продолжающая прием аспирина,  $n = 4382$ ). Пациенты продолжающей группы прекращали принимать аспирин за 3 дня до проведения операции. Затем пациенты обеих групп принимали аспирин (в дозе 200 мг) или плацебо непосредственно перед операцией и продолжали принимать аспирин ежедневно (в дозе 100 мг): начинающая прием группа — в течение 30 дней, продолжающая прием группа — в течение 7 дней после операции. После этого каждая группа возвращалась к такому же режиму терапии, как до проведения исследования. Первичный результат лечения, оцениваемый как смерть или инфаркт миокарда без летального исхода, на 30-й день был у 7,0 % в группе принимавших аспирин и 7,1 % — в группе, принимавшей плацебо ( $p = 0,92$ ). Большие кровотечения чаще развивались в группе, получавшей аспирин, чем плацебо [230 пациентов (4,6 %) против 188 пациентов (3,8 %); соотношение рисков: 1,23; 95% доверительный интервал: 1,01–1,49,  $p = 0,04$ ]. Большинство пациентов, включенных в данное исследование, в том числе большинство пожилых пациентов или пациентов с гипертензией и/или диабетом, имели только риск развития сердечно-сосудистых событий в периоперационном периоде. Менее чем у 35 % пациентов в анамнезе были сосудистые заболевания. Пересмотренный индекс риска кардиальных осложнений для большинства пациентов был равен 1. В результате большинство включенных в группу начала приема аспирина пациентов не получали бы терапию аспирином при иных обстоятельствах. В группе, принимавшей аспирин, наблюдалось значительно большее число больших кровотечений, однако они были значимы только в группе начинающих прием аспирина. Большая частота больших кровотечений среди принимавших аспирин объясняется взаимодействием между антитромбоцитарными препаратами и назначенными после операции антикоагулянтными препаратами. Кроме того, отмечена недостаточная антитромботическая эффективность аспирина, что объясняется применением в послеоперационном периоде нестероидных противовоспалительных препаратов более чем у 40 % пациентов, которые могли уменьшить эффективность аспирина за счет блокады доступа к пути ингибирования циклооксигеназы.

Таким образом, не следует отменять аспирин в периоперационном периоде, если только риск кровотечения выше риска тромботических осложнений, которые могут возникнуть в результате отмены аспирина.

## 10.2.2. Ингибиторы рецептора P2Y12: клопидогрель, прасугрель, тикагрелор

### Рекомендации

- **Мы предлагаем** проводить терапию ингибиторами P2Y12 в течение по крайней мере 4 недель после установки голометаллических стентов и от 3 до 12 месяцев после установки стентов с лекарственным покрытием, за исключением тех случаев, когда в риск развития опасного для жизни хирургического кровотечения из-за приема данных препаратов неприемлемо высок. **2A**
- **Мы предлагаем**, если это возможно с клинической точки зрения, отложить (в случае средней срочности) операцию по крайней мере на 5 дней для элиминации препарата после прекращения приема тикагрелора и клопидогреля и на 7 дней в случае прасугреля, если только пациент не находится в зоне высокого риска возникновения ишемических осложнений. **2B**
- **Мы рекомендуем**, чтобы после операции терапия антитромбоцитарными препаратами была возобновлена как можно раньше с целью предотвращения активации тромбоцитов. **1C**

- **Мы предлагаем**, чтобы первая доза клопидогреля или прасугреля была дана пациенту после операции не позднее чем через 24 ч после наложения кожных швов. При этом мы предлагаем не давать нагрузочную дозу при первом приеме. **2C**

- **Мы рекомендуем**, чтобы в случае срочных операций и операций средней срочности решение о назначении антитромбоцитарных препаратов в периоперационном периоде принималось консилиумом медицинских специалистов разного профиля. **1C**

- **Мы предлагаем** проводить срочные операции и операции средней срочности, по возможности, на фоне комбинированной терапии аспирин/клопидогрель, или, по возможности, комбинированной терапии аспирин/прасугрель, или по крайней мере терапии только аспирином. **2C**

- **Мы предлагаем** проводить трансфузию тромбоцитов в дозе  $0,7 \times 10^{11}$  на 10 кг массы тела для взрослых в случае возникновения кровотечений во время или после операции, явно связанных с приемом клопидогреля или прасугреля. **2C**

- **Мы полагаем**, исходя из фармакологических свойств тикагрелора, что его применение должно быть таким же, как и в случае клопидогреля, т. е. должно быть прекращено за 5 дней до операции. **2C**

- Трансфузия тромбоцитов может быть неэффективной при лечении кровотечения, обусловленного приемом тикагрелора, если она проводится в течение 12 ч после приема тикагрелора. **C**

В систематическом обзоре, охватывающем результаты 37 исследований (31 операция на сердце, 6 некардиальных операций; 3 рандомизированных, 34 наблюдательных исследования) сравнили результаты послеоперационного периода у пациентов, которые получали и не получали производные тиенопиридина в течение 5 дней перед операцией [406]. У пациентов, которые принимали производные тиенопиридина в течение 5 дней перед операцией, по сравнению с теми, кто их не принимал, не было уменьшения количества случаев инфаркта миокарда после операции, но риски инсульта, необходимости в повторной операции из-за кровотечения, а также смертность от всех причин у них были больше. Похожие результаты были получены и в исследованиях, в которых принимали участие пациенты, принимавшие производные тиенопиридина в течение длительного промежутка времени и продолжившие их прием перед операцией, по сравнению с пациентами, прекратившими прием производных тиенопиридина за 5 дней до операции. Хотя все выводы были аналогичными и для подгруппы пациентов, которым проводились внесердечные хирургические операции, однако 97 % данных этого метаанализа были получены по результатам проведенных операций на сердце.

В большом исследовании III фазы «TRITON-TIMI 38» сравнили эффективность применения прасугреля и клопидогреля у пациентов с острым коронарным синдромом, которые ожидали проведения чрескожного коронарного вмешательства. В подгруппе пациентов, которые нуждались в проведении АКШ, трансфузии концентратов тромбоцитов проводили большему числу пациентов и в большей дозе среди тех, кто принимал прасугрель, чем клопидогрель [407]. После отмены прасугреля требовался более длительный период для восстановления агрегационной способности тромбоцитов, чем после отмены клопидогреля [408]. Продолжительность действия данного антитромбоцитарного эффекта совпала со сроком жизни тромбоцитов ( $\geq 7$  дней). Рекомендации по применению прасугреля должны быть применимы и к клопидогрелю, за исключением продолжительности его отмены перед операцией (для прасугреля она должна составлять 7 дней).

Не было проведено исследований по оценке эффективности трансфузий концентратов тромбоцитов у принимающих тикагрелор пациентов. Однако показано, что тикагрелор может приводить к неэффективности трансфузий концентратов тромбоцитов, если в течение 12 ч перед трансфузией пациент принимал тикагрелор, поскольку тогда он все еще присутствует в плазме [409].

### 10.2.3. Двойная антитромбоцитарная терапия

Прогноз возникновения тромбоза стента оказывается хуже, чем окклюзии коронарной артерии *de novo*. Преждевременная отмена двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с недавно установленным стентом — основной предиктор тромбоза коронарного стента. Следует тщательно проработать терапию пациентов, которым недавно установили коронарный стент и которым запланирована операция не на сердце. При этом необходимо учитывать и риск развития кровотечения при проведении инвазивного вмешательства на фоне антитромбоцитарной терапии, и риск возникновения больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий, включая тромбоз стента. Большинство исследований, изучавших риск тромбоза стента после отмены двойной антитромбоцитарной терапии, было проведено среди пациентов со стентами первого поколения. Продолжительность проведения двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с такими стентами составляла 12 мес. В недавно опубликованных работах предполагают, что для стентов нового поколения, т. е. стентов с лекарственным покрытием, содержащим зотаролимус или эверолимус, может быть достаточной менее длительная двойная антитромбоцитарная терапия (3–6 мес.) [410, 411]. Современные рекомендации предлагают отложить проведение плановых некардиохирургических вмешательств до тех пор, пока не будет завершен полный курс двойной антитромбоцитарной терапии, и при возможности проводить операцию без отмены аспирина [312].

В нескольких исследованиях было установлено, что риск проведения некардиохирургических инвазивных вмешательств высок в первый месяц после установки голометаллических стентов. Однако большинство рекомендаций, касающихся различных типов стентов, времени проведения хирургического вмешательства при наличии голометаллических стентов или стентов с лекарственным покрытием, а также времени прекращения антитромбоцитарной терапии, вероятно, следует пересмотреть, поскольку другие важные факторы тоже могут быть причиной послеоперационных больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий. В большом ретроспективном когортном исследовании, в котором на основании данных о 41 989 операциях, проведенных в течение 24 мес. после установки коронарных стентов с 2000 по 2010 г., методом «случай — контроль» была оценена связь между прекращением антитромбоцитарной терапии перед операцией и большими сердечно-сосудистыми неблагоприятными событиями [412]. В течение 24 мес. 28 029 пациентам были проведены некардиохирургические оперативные вмешательства, при этом частота развития больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий составила 4,7 %. Три фактора наиболее сильно ассоциировались с большими сердечно-сосудистыми неблагоприятными событиями: внеплановая госпитализация для хирургического вмешательства, инфаркт миокарда в течение 6 мес., предшествующих операции, и пересмотренный индекс риска сердечно-сосудистых осложнений более 2. Среди 12 основных переменных в данной модели исследования время операции занимало пятое место по степени важности, измеренной методом анализа частичных эффектов, а тип стента занимал последнее место.

## 10.3. Антикоагулянты

### 10.3.1. Гепарин

#### Рекомендации

- **Мы рекомендуем** при тяжелом кровотечении, ассоциированном с внутривенным введением НФГ, назначить внутривенно протамин в дозе 1 мг на каждые 100 МЕ нефракционированного гепарина, введенного за последние 2–3 ч. **1A**
- **Мы предлагаем** при тяжелом кровотечении, ассоциированном с подкожным введением НФГ, которое не прекращается после внутривенного введения протамина в дозе 1 мг на 100 МЕ НФГ, использовать непрерывное внутривенное введение протамина в дозе, определенной при помощи контроля АЧТВ. **2C**
- **Мы предлагаем** при тяжелом кровотечении, ассоциированном с подкожным введением НМГ, внутривенно ввести протамин в дозе 1 мг на 100 единиц анти-Ха активности НМГ, при отсутствии эффекта — дополнительно ввести протамин в дозе 0,5 мг на каждые 100 единиц анти-Ха активности. **2C**

### 10.3.2. Фондапаринукс

#### Рекомендация

- **Мы полагаем**, что при тяжелых кровотечениях, вызванных подкожным введением фондапаринукса, может проводиться терапия rFVIIa (применение по незарегистрированным показаниям). **2C**

На данный момент нет коммерчески доступного препарата-антидота фондапаринукса, несмотря на то, что проводятся исследования в этой области [413]. Поэтому было предложено использовать rFVIIa для тяжелых кровотечений, но эта рекомендация подтверждена ограниченным количеством данных [414].

### 10.3.3. Антагонисты витамина К

#### Рекомендации

- **Мы не рекомендуем** прекращать терапию антагонистами витамина К в случае проведения процедур с низкими рисками развития кровотечения: при операциях на коже, полости рта, при стоматологических вмешательствах, при эндоскопии желудка или толстой кишки (даже в случае проведения биопсии, но не полипэктомии), а также в случае большинства офтальмологических операций (главным образом при хирургии передней камеры, при удалении катаракты). **1C**
- **Мы рекомендуем**, чтобы у пациентов с низким или умеренным риском тромбозов (например, у пациентов с фибрилляцией предсердий и оценкой по шкале CHADS<sub>2</sub> ≤ 4; у пациентов, которые более 3 мес. получали лечение по поводу безрецидивного течения ВТЭ) терапия антагонистами витамина К (аценокумаролом, варфарином) была прекращена за 3–5 дней до проведения операций, требующих поддержания уровня МНО менее 1,5. Переходная «мост-терапия» не требуется. Необходимо определить МНО за день до операции, если МНО составляет более 1,5, необходимо назначить пациенту 5 мг витамина К перорально. **1C**
- **Мы рекомендуем** проводить «мост-терапию» у пациентов с высокими рисками развития тромботических осложнений (например, у пациентов с фибрилляцией предсердий и оценкой по шкале CHADS<sub>2</sub> > 4; у пациентов с рецидивирующей ВТЭ, получающих терапию менее 3 мес.; у пациентов с искусственным клапаном сердца). В случае применения варфарина последний его прием необходимо произвести за 5 дней до операции. За 4 дня до операции не вводить гепарин. За 3-й, 2-й и 1-й день до операции вводить пациенту НМГ (последняя доза — за 24 ч до операции)

или подкожно НФГ дважды или трижды в день. В день 0 выполняется операция. В случае аценокумарола последний прием данного препарата следует провести за 3 дня до операции. За два дня и за день до операции необходимо следовать такому же протоколу лечения, который описан выше для варфарина. **1С**

- **Мы предлагаем**, чтобы терапевтическая доза НМГ или НФГ подбирались индивидуально для каждого пациента в зависимости от характерных для него рисков развития тромботических осложнений и кровотечения. **2С**

- **Мы рекомендуем**, чтобы для пациентов с низким риском развития кровотечения терапия антагонистами витамина К была возобновлена вечером в день операции или на следующий день после проведения вмешательства (по крайней мере через 6 ч после операции). Терапевтическую дозу НМГ следует вводить пациенту после операции до тех пор, пока целевое значение МНО не будет получено в двух последовательных измерениях. **1С**

- **Мы рекомендуем**, чтобы пациентам с умеренным и высоким риском тромботических осложнений профилактические дозы гепарина (НФГ или НМГ) начинали вводить вечером после операции или на следующий день после вмешательства (по крайней мере через 6 ч после операции). НФГ или НМГ следует продолжать давать пациенту в течение следующих 48–72 ч, а затем следует возобновить антикоагулянтную терапию. Прием антагонистов витамина К можно возобновить на этом этапе или позднее, но только когда будет достигнуто состояние хирургического гемостаза. **1С**

- **Мы рекомендуем** определять МНО пациентам, принимающим антагонисты витамина К и нуждающимся в экстренной операции, сразу после их поступления в медицинское учреждение. Для уменьшения антикоагулянтного действия антагонистов витамина К более предпочтительным, чем трансфузии плазмы, является введение четырехфакторного концентрата протромбинового комплекса (например, в начальной дозе 25 МЕ фактора IX/кг при МНО 4). **1В**

- **Мы рекомендуем** у пациентов с кровотечением, причиной которого является индуцированная антагонистами витамина К коагулопатия, вводить четырехфакторный КПК в дозе 25–50 МЕ фактора IX/кг, плюс ввести внутривенно 5–10 мг витамина К. **1В**

- **Мы рекомендуем**, если КПК недоступен, то пациенту с кровотечением, причиной которого является индуцированная антагонистами витамина К коагулопатия, выполнить трансфузию плазмы (от 15 до 20 мл/кг) плюс ввести внутривенно 5–10 мг витамина К. **1С**

Отмена антагонистов витамина К перед операцией и их замена антикоагулянтами короткого действия, такими как НМГ или НФГ (так называемая «мост-терапия») — общепринятая практика. Однако в последних исследованиях было показано, что такой протокол может приводить к увеличению кровотечения в периоперационном периоде и при этом не уменьшать количество тромботических осложнений [415–417]. В практических руководствах не были учтены эти новые данные [415–417], поэтому в них выступают за применение «мост-терапии» в случаях, когда риск развития тромботических осложнений высок, особенно у пациентов с механическими клапанами [418].

При помощи КПК можно быстрее и эффективнее нейтрализовать антикоагулянтное действие антагонистов витамина К, чем при помощи СЗП. Поэтому применение КПК является более предпочтительным для экстренных случаев [419–422]. Оптимальный режим дозирования КПК не изучен в полной мере. Поэтому дозу КПК следует подбирать индивидуально, чтобы достичь максимальной эффективности и при этом не навредить пациенту. Следует избегать избыточной коррекции, поскольку она может увеличивать

риск тромботических осложнений. Выбор дозы может зависеть от следующих факторов: от клинического состояния пациента, от величины МНО до начала лечения, от целевых значений МНО и других лабораторных показателей.

### 10.3.4. Прямые оральные антикоагулянты

#### Рекомендации

- **Мы рекомендуем** определять клиренс креатинина пациентам, получающим ПОАК и ожидающим операцию. **1В**

- **Мы предлагаем** прекратить прием ПОАК только за день до хирургического вмешательства, если планируется операция с низким риском развития кровотечения. Вероятность развития кровотечения является низкой при следующих видах хирургических вмешательств: при операциях на коже, полости рта, стоматологических вмешательствах, эндоскопии желудка или толстой кишки (даже при биопсии, но не при полипэктомии), а также в случае большинства офтальмологических операций. **2С**

В случае проведения хирургических вмешательств со средним или высоким риском развития кровотечения:

- **Мы рекомендуем** в течение двух дней перед операцией не применять ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (т. е. последний пероральный прием препарата должен быть за 3 дня до операции) до тех пор, пока клиренс креатинина (рассчитанный по формуле Кокрофта — Голта) не превысит значение 30 мл/мин, «мост-терапия» не требуется. **1С**

- **Мы не рекомендуем** при клиренсе креатинина более 50 мл/мин принимать дабигатран в течение 3 дней перед операцией (т. е. последний пероральный прием данного препарата должен быть произведен за 4 дня до операции). Если клиренс креатинина составляет от 30 до 50 мл/мин, то мы не рекомендуем принимать дабигатран в течение 4 дней перед операцией (т. е. последний пероральный прием данного препарата должен быть произведен за 5 дней до операции), «мост-терапия» не требуется. **1С**

- **Мы предлагаем** при развитии тяжелого кровотечения у пациентов, принимающих дабигатран, использовать специфический антидот (идаруцизумаб). **2С**

- **Мы предлагаем** при проведении операций с низкой степенью риска развития кровотечения после достижения хирургического гемостаза возобновить прием ПОАК вечером после окончания операции (по крайней мере через 6 ч после нее). **2С**

- **Мы предлагаем**, чтобы в случае операций со средним и высоким рисками развития кровотечений в послеоперационном периоде пациенту были назначены профилактические дозы НМГ или ПОАК (согласно особым показаниям) во всех случаях, когда требуется профилактика ВТЭ. Затем в течение 72 ч после операции следует дать пациенту терапевтическую дозу ПОАК, когда будет достигнуто состояние хирургического гемостаза. **2С**

#### 10.3.4.1. Ривароксабан

Ривароксабан является перорально активным производным оксазолидина и первым доступным пероральным антикоагулянтом — прямым ингибитором фактора Ха. В исследовании EINSTEIN\_PE было показано, что ривароксабан также эффективен, как и эноксапарин в сочетании с антагонистом витамина К, доза которого подобрана индивидуально. Однако в группе пациентов, получавших ривароксабан, частота больших кровотечений была вдвое ниже [423]. Было проведено исследование MAGELLAN по изучению эффективности применения ривароксабана у пациентов, госпитализированных в остром состоянии и/или с инфекционными осложнениями и с повышенными рисками развития ВТЭ [424].

В одной группе пациенты один раз в день получали ривароксабан в дозе 10 мг в течение 35 дней, другой группе — ежедневно и однократно профилактическую дозу эноксапарина 40 мг в течение только 10 дней. Ривароксабан не уступал по эффективности эноксапарину, однако частота кровотечений была больше в группе пациентов, принимавших ривароксабан (4,1 % против 1,7 % соответственно;  $p < 0,0001$ ).

В рандомизированном двойном слепом исследовании ATLAS-TIMI 51 принимали участие пациенты с острым коронарным синдромом [425]. Пациенты получали антитромбоцитарную терапию, назначенную лечащим кардиологом, которую дополняли ривароксабаном (2,5 или 5 мг дважды в день) или плацебо. В качестве критериев эффективности лечения была выбрана частота летальных случаев в результате сердечно-сосудистых осложнений, инфаркта миокарда, ишемического инсульта. У пациентов, принимавших дополнительно ривароксабан, по сравнению с пациентами, принимавшими дополнительно плацебо, частота развития вышеперечисленных событий была ниже. К тому же прием более низкой дозы ривароксабана (2,5 мг дважды в день) также ассоциировался со снижением смертности в результате сердечно-сосудистых событий, а также общей смертности. При терапии ривароксабаном в малой дозе 2,5 мг дважды в день наблюдалось меньшее количество кровотечений с летальными последствиями, чем при приеме ривароксабана в дозе 5 мг дважды в день (0,1 % против 0,4 % соответственно;  $p = 0,04$ ).

#### 10.3.4.2. Аликсабан

Аликсабан — пероральный прямой обратимый ингибитор фактора Ха, схожий по своему действию с ривароксабаном. В рандомизированном двойном слепом исследовании AMPLIFY сравнили эффективность аликсабана (10 мг дважды в день в течение 7 дней, затем 5 мг дважды в день в течение 6 мес.) со стандартными протоколами терапии (эноксапарин подкожно, затем варфарин) у 5395 пациентов с ВТЭ [426]. Основным исход (рецидивирующая симптоматическая ВТЭ или смертельные случаи в результате ВТЭ) наблюдался у 59/2609 (2,3 %) пациентов, принимавших аликсабан, и у 71/2635 (2,7 %) пациентов, получавших стандартное лечение (относительный риск (ОР) — 0,84). У 0,6 % пациентов, принимавших аликсабан, были отмечены большие кровотечения, а у получавших стандартное лечение — у 1,8 % пациентов (ОР — 0,31;  $p < 0,001$ ). Комбинированный исход в виде больших кровотечений и клинически значимых, но небольших кровотечений наблюдались у 4,3 % пациентов, принимавших аликсабан и у 9,7 % пациентов, которым проводилась стандартная терапия (ОР — 0,44;  $p < 0,001$ ). В исследовании ADOPT госпитализированным пациентам, у которых был риск развития тромбозов, давали аликсабан в дозе 2,5 мг дважды в день в течение 30 дней, либо эноксапарин в дозе 40 мг в день в течение 6–14 дней [427]. Аликсабан так же эффективно предотвращал ВТЭ, как и эноксапарин, однако в группе принимавших аликсабан наблюдалось больше эпизодов кровотечений. В исследовании APPRAISE-2 пациенты дважды в день получали 5 мг аликсабана в комбинации с антитромбоцитарным препаратом или в комбинации с двойной антитромбоцитарной терапией [428]. Были получены не такие хорошие результаты, как для пациентов с острым коронарным синдромом. При сочетании аликсабана с антитромбоцитарной терапией наблюдалось увеличение количества случаев больших кровотечений и внутричерепных кровоизлияний с летальными исходами, при этом не наблюдалось значимого уменьшения частоты рецидивов сердечно-сосудистых инцидентов.

#### 10.3.4.3. Эдоксабан

Эдоксабан — третий пероральный антикоагулянт, ингибитор фактора Ха. В рандомизированном исследовании ENGAGE-AF сравнили эффективность терапии эдоксабаном (ежедневно 60 и 30 мг) с терапией варфарином у 21 105 пациентов со средними и высокими рисками фибрилляции предсердий (средний период наблюдения — 2,8 года) [429]. Первичная конечная точка эффективности терапии (ежегодная частота инсульта или системной эмболии) составила 1,5 % для принимавших варфарин (медиана времени в терапевтическом диапазоне — 68,4 %) в сравнении с 1,18 % для получавших большие дозы эдоксабана (вероятность не меньшей эффективности  $p < 0,001$ ) и с 1,61 % получавших малые дозы эдоксабана (вероятность не меньшей эффективности  $p = 0,005$ ). При помощи анализа «намерения лечиться» (intention-to-treat) было показано, что использование больших доз эдоксабана является предпочтительнее, чем применение варфарина, и, напротив, малые дозы эдоксабана менее предпочтительны, чем варфарин. Частота больших кровотечений в год составила 3,43 % для принимавших варфарин; 2,75 % — для принимавших эдоксабан в большой дозе ( $p < 0,001$ ) и 1,62 % — для принимавших малую дозу эдоксабана группе ( $p < 0,001$ ). В РКИ HOKUSAI-VTE, ставившем целью доказать, что эффективность/безопасность эдоксабана не ниже, чем варфарина, были включены 8240 пациентов с острыми ВТЭ (4921 пациент с тромбозом глубоких вен и 3319 — с тромбозом легочной артерии), которые изначально получали гепарин [430]. Пациенты получали или эдоксабан в дозе 60 мг один раз в день, при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин при массе тела менее 60 кг получали эдоксабан в дозе 30 мг один раз в день, или варфарин в течение 3–12 мес. Эдоксабан не уступал варфарину в отношении первичной точки эффективности: рецидивирующая симптоматическая ВТЭ наблюдалась у 130 (3,2 %) пациентов, получавших эдоксабан, и у 146 (3,5 %), получавших варфарин (вероятность не меньшей эффективности  $p < 0,001$ ). Большие или клинически значимые небольшие кровотечения наблюдались у 349 (8,5 %) пациентов в группе эдоксабана и у 423 (10,3 %) пациентов в группе варфарина (вероятность превосходства  $p = 0,004$ ).

#### 10.3.4.4. Неспецифические нейтрализующие препараты и антидоты специального назначения

Показана высокая эффективность активированного угля (50 г) в качестве нейтрализующего препарата у здоровых волонтеров, получавших аликсабан в дозе 20 мг [431]. Средний период выведения аликсабана (13,4 ч) уменьшался до 5 ч при приеме активированного угля через 2 или через 6 ч после приема аликсабана. Эффективность применения активированного угля для нейтрализации дабигатрана была пока протестирована только *in vitro*. В одном клиническом наблюдении сообщается о применении активированного угля при передозировке ривароксабана [432].

Для реверсии антикоагулянтного действия или для лечения кровотечения пациентам с ПОАК вводят КПК или активированный КПК (FEIBA). В предклинических исследованиях, проведенных на кроликах и свиньях, была показана эффективность применения КПК для нейтрализации действия дабигатрана и ривароксабана [364], но не аликсабана. Применение КПК было эффективно у здоровых волонтеров, принимавших ривароксабан [433], но не дабигатран. В некоторых исследованиях было показано, что КПК и активированный КПК были эффективны для нейтрализации антикоагулянтного действия всех ПОАК. Однако степень доказательности в данном случае ограничена, поскольку в них не было контрольной группы.

Идаруцизумаб — антидот к дабигатрану этексилату, представляет собой фрагмент человеческого моноклонального антитела. Полностью нейтрализует анти-IIa активность дабигатрана. В исходной серии исследований приняли участие 90 пациентов, получавших дабигатран, у которых были кровотечения, или которым планировалось проведение инвазивных процедур. Назначение идаруцизумаба приводило к полной нейтрализации антикоагулянтной активности дабигатрана. Однако вопрос о безопасности применения этого антидота остается открытым, поскольку смертность в исследованиях достигала 20 % [434, 435]. Необходимо провести дальнейшие исследования III фазы, чтобы подтвердить преимущества и определить риски применения идаруцизумаба.

В настоящее время разрабатывается аналог фактора Ха (андексанет альфа), который нейтрализует действие всех ингибиторов фактора Ха. Этот инъекционный препарат, по-видимому, будет очень эффективным, несмотря на короткий период полувыведения (< 90 мин), пока он недоступен для применения в клинической практике [436].

### 10.3.5. **Терапия пациентов, которым планируется проведение оперативных вмешательств, и получающих ПОАК (за исключением экстренных операций)**

Лечащие врачи, не получившие специализацию в данной специфической области, могут быть не информированы о фармакологических свойствах многих ПОАК. Европейское общество кардиологов и несколько других организаций (таких как Рабочая группа по периперационному гемостазу) разработали предложения по терапии пациентов, получающих ПОАК [437, 438]. В них рассмотрены группы пациентов с фибрилляцией предсердий или пациенты с ВТЭ, получающие терапию с ПОАК и которым проводятся инвазивные процедуры.

## 11. **Сопутствующие заболевания, вызывающие нарушения гемостаза**

### 11.1. **Пациенты с сопутствующими заболеваниями, вызывающими нарушения гемостаза**

#### 11.1.1. **Системные, метаболические и эндокринные заболевания**

##### **Рекомендация**

- **Мы предлагаем** проводить предоперационную терапию пациентов с нарушениями гемостаза, сопряженными с системными, метаболическими или эндокринными заболеваниями, совместно с врачом-гематологом. **2C**

Системные, метаболические и эндокринные заболевания (например, амилоидоз, гипотиреоз) могут сопровождаться нарушениями гемостаза. В настоящее время не разработана четкая стратегия терапии коагулопатий такого рода.

При амилоидозе наиболее часто кровотечения возникают в результате приобретенного дефицита фактора X [439], такая коагулопатия лечится так же, как и наследственный дефицит фактора X. Клинически выраженный гипотиреоз ассоциируется с тенденцией к развитию кровотечений, в то время как для всех других эндокринных заболеваний характерна тенденция к развитию тромбозов [440].

Уменьшением синтеза фактора фон Виллебранда и ослаблением ответа на адренергическую стимуляцию вследствие дефицита гормонов можно объяснить патогенез гипотиреоз-ассоциирован-

ного синдрома Виллебранда [441]. В пользу этого механизма свидетельствует тот факт, что при заместительной гормональной терапии гипотиреоза устраняются и нарушения гемостаза, характерные для синдрома Виллебранда [442]. При гипотиреозе описаны и другие нарушения свертывания: нарушения функций тромбоцитов, дефицит факторов свертывания, появление ингибитора фактора фон Виллебранда и ингибиторов других факторов свертывания, ослабление фибринолитической активности [441]. По-видимому, характер нарушения фибринолиза зависит от выраженности гипотиреоза: при клинически выраженном гипотиреозе наблюдается повышенный фибринолиз, а при субклиническом гипотиреозе — гипофибринолиз [443]. Некоторые авторы выявляли гипофибринолиз у пациентов как с выраженным, так и с субклиническим гипотиреозом [444]. Они считают, что необходимо провести дальнейшие исследования по изучению взаимосвязи между субклиническим гипотиреозом и нарушениями гемостаза [444]. Нарушения свертывания и фибринолиза корректируют при помощи гормональной терапии [445]. Показана эффективность применения десмопрессина при лечении пациентов с синдромом Виллебранда, которым выполнялись операции на щитовидной железе [446].

У пациентов с аутоиммунными или со злокачественными заболеваниями могут вырабатываться аутоантитела, влияющие на активность факторов свертывания или ускоряющие клиренс факторов свертывания (приобретенные ингибиторы). Такие ингибиторы чаще всего направлены против фактора VIII или против фактора фон Виллебранда, но описаны приобретенные ингибиторы и других факторов свертывания. Недавно были опубликованы рекомендации по диагностике и по терапии приобретенных ингибиторов факторов свертывания [447].

#### 11.1.2. **Нарушения гемостаза, возникающие у пациентов, хронически принимающих различные препараты**

Подсчитано, что половина всех пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам, принимает препараты, не связанные с операцией [448]. Помимо антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов, на процесс гемостаза влияют и другие препараты, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), противосудорожные препараты и лекарственные средства растительного происхождения.

##### **Рекомендация**

- **Мы предлагаем** проводить индивидуализированную предоперационную отмену СИОЗС. **2B**

Прием СИОЗС сопровождается повышением риска кровотечений, поскольку они приводят к удалению серотонина из тромбоцитов [449, 450]. Частота кровотечений пропорциональна степени ингибирования обратного захвата серотонина [451]. При проведении инвазивных вмешательств, характеризующихся высоким риском кровотечения, рекомендовано отменять СИОЗС за период времени, который соответствует периоду полувыведения СИОЗС [452]. Однако в результате дальнейших исследований были получены противоречивые данные о влиянии СИОЗС на гемостаз: наблюдалось как увеличение, так и уменьшение кровотечений и/или трансфузий [453–457]. При различных хирургических вмешательствах сообщалось о различных рисках кровотечения. При анализе результатов 10 исследований установлено, что у пациентов, принимавших серотониновые антидепрессанты (САД), при проведении ортопедических операций и операций на молочных железах была повышена частота интраоперационных и постоперационных кровотечений и трансфузий, чего не наблюдалось при АКШ и челюстно-лицевой хирургии [458]. Хотя анализ двух баз данных фармакологическо-

го надзора показал, что СИОЗС не приводят к увеличению риска кровотечения [459], в недавнем систематическом обзоре данных 13 исследований, посвященных этой проблеме при различных типах хирургических вмешательств, было показано, что прием САД приводил к увеличению риска периперационного кровотечения (ОР — от 1,21 до 4,14) и гемотрансфузий (ОР — от 0,93 до 3,71) [460]. Лечащие врачи должны учитывать, что прием САД сопровождается повышенным риском кровотечения. Если у принимающего САД пациента запланирована операция, то необходимо оценить, что для него важнее — риск кровотечения или психическое состояние. У пациентов с высоким риском развития кровотечения и в стабильной стадии депрессии следует планировать отмену САД за 2 недели до операции. В случае обострения депрессии следует заменить САД на другие антидепрессанты, которые в меньшей степени ингибируют обратный захват серотонина [458]. В результате другого анализа баз данных было получено предварительное подтверждение того, что при применении СИОЗС риск кровотечения может быть выше, чем при приеме препаратов с более низкой аффинностью или с неселективным ингибированием обратного захвата [461].

Применение СИОЗС совместно с антитромбоцитарными препаратами в периперационном периоде следует проводить индивидуально. Хотя анализ французской базы данных не показал значимой ассоциации между кровотечениями и совместном применении СИОЗС и антитромбоцитарных препаратов по сравнению с терапией только антитромбоцитарными препаратами [462], анализ другой базы данных установил большую частоту побочных реакций при совместном применении СИОЗС и антитромбоцитарных препаратов, обусловленных их взаимодействием [463]. Некоторые СИОЗС могут влиять на метаболизм варфарина и приводить к увеличению МНО [464].

В когортных исследованиях на большой популяции пациентов [465] и в метаанализе когортных исследований и исследований по методу случай-контроль [466, 467] было показано, что применение СИОЗС приводит к увеличению риска кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Риск кровотечения повышается даже при непродолжительном приеме СИОЗС, особенно у мужчин [468]. При сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами [466, 467] и с антитромбоцитарными препаратами [467] значительно повышается риск кровотечения из верхнего отдела ЖКТ. Данный риск в значительной степени уменьшается при применении препаратов, снижающих кислотность в желудке [467].

#### Рекомендация

- **Мы предлагаем** перед операцией в индивидуальном порядке прекратить прием таких противоэпилептических препаратов, как вальпроевая кислота, которые могут усилить кровотечение. **2C**

Антиэпилептические препараты могут взаимодействовать с варфарином [464]. Наиболее широко используемые антиэпилептические препараты являются также мощными индукторами или ингибиторами ферментов печени и влияют на метаболизм варфарина. Такой антиэпилептический препарат, как вальпроевая кислота, может замещать варфарин на сайтах связывания белков, приводя к существенным изменениям МНО. Однако данный тип лекарственного взаимодействия является менее изученным [469].

Влияние вальпроевой кислоты на состояние гемостаза неоднозначно. В некоторых исследованиях упоминается, что при ее применении отмечается нарушение функции тромбоцитов или уменьшение их количества, а также уменьшение плазменных концентраций факторов VII, VIII, XIII, фактора фон Виллебранда, фибриногена, протеина С и антитромбина [470–472]. Однако в проспективном контролируемом исследовании в группе пациентов, получавших

вальпроевую кислоту, по сравнению с контрольной группой не было обнаружено статистически значимых различий ни по одному из проанализированных параметров гемостаза [473]. Редко наблюдается какое-либо клинически значимое отрицательное влияние на состояние гемостаза [474].

#### Рекомендация

- **Мы не рекомендуем** прекращать перед операцией прием экстрактов гинкго билоба. **1B**

Несмотря на то, что препараты растительного происхождения широко применяются для лечения различных заболеваний, безопасность многих из них не подтверждена, тем более не определяли их воздействие на параметры крови. Показано, что некоторые препараты растительного происхождения приводят к изменениям гемостаза. Поэтому рекомендуют отменять такие препараты перед проведением какого-либо хирургического вмешательства [475]. Более того, доказано, что многие китайские растительные препараты (такие как даньшень, дудник китайский/дягель лекарственный, имбирь, гинкго, лакрица и куркума) вступают во фармакодинамические взаимодействия с обычно применяемыми антикоагулянтами/антитромбоцитарными препаратами, повышая риск кровотечения [476]. В недавно опубликованном описательном обзоре представлен подробный список возможного влияния различных лекарственных препаратов растительного происхождения на состояние гемостаза [477]. Многие из них уменьшают агрегацию тромбоцитов *in vitro*, некоторые взаимодействуют с антикоагулянтами и антитромбоцитарными препаратами.

Гинкго билоба является одним из наиболее широко применяемых в Европе растительных препаратов. В исследованиях *in vitro* было показано, что гинкго билоба ингибирует агрегацию тромбоцитов. Однако в клинической практике его не рекомендуют применять в качестве антитромбоцитарного препарата. Хотя описаны клинические наблюдения спонтанного кровотечения после приема препаратов на основе гинкго билоба [478], в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании не обнаружено влияния экстракта гинкго билоба на время кровотечения и свертывание крови у здоровых волонтеров [479]. В результате метаанализа 18 РКИ показано, что при ежедневном пероральном приеме стандартизованных экстрактов гинкго билоба у пациентов не повышался риск кровотечения [480]. Не обнаружено изменений показателей свертывания крови при совместном приеме гинкго билоба с аспирином [481, 482] с цилостазолом [483] или с циклопидином [484].

Диета или нутриенты также могут влиять на функцию тромбоцитов, поэтому пациентам может потребоваться предоперационное определение функции тромбоцитов [485]. У здоровых людей омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты уменьшают выработку фибрина, которую определяют по общей способности к свертыванию [486]. Клиническая значимость таких *in vitro* исследований на данный момент не подтверждена.

## 11.2. Пациенты с врожденными нарушениями гемостаза

### 11.2.1. Предоперационная диагностика

#### Рекомендации

- **Мы рекомендуем**, если у пациента предполагается наличие наследственных нарушений свертывания крови, перед операцией направлять его к врачу-гематологу, который проводит оценку состояния такого пациента и составляет для него план проведения хирургического вмешательства. **2C**



- **Мы рекомендуем** для оценки риска развития кровотечения перед проведением операций или иных инвазивных процедур воспользоваться специальной шкалой для оценки риска развития кровотечения. **1С**

Наследственные нарушения свертывания могут быть классифицированы как первичные или вторичные нарушения гемостаза, включая болезнь Виллебранда, нарушения функции тромбоцитов и дефицит факторов свертывания. По крайней мере у 1 % населения есть наследственные нарушения свертывания [487]. Вероятно, что у гораздо большего числа людей наследственные нарушения свертывания просто не диагностированы. Перед операцией диагностировать данные нарушения можно при помощи шкалы оценки риска развития кровотечения. Проводится структурированный опрос пациента, заполняется шкала интерпретаций и дается оценка для каждого из наиболее явно проявляющихся симптомов кровотечения, а затем — общая оценка риска развития кровотечения у этого пациента [488]. В проспективных исследованиях показано, что структурированные опросники обладают высокой отрицательной прогностической ценностью, но низкой/умеренной положительной прогностической ценностью у взрослых [488–491] и у детей [492, 493].

Оценка по шкале риска кровотечения более 3 баллов обычно предполагает риск геморрагического диатеза у взрослых пациентов [494], однако имеются данные о возрастных и гендерных различиях [495]. Применение шкалы оценки риска кровотечения не обосновано у пациентов с тяжелыми формами нарушения свертывания крови.

Гематологам следует назначить дополнительные анализы пациентам, у которых подозреваются наследственные нарушения свертывания, поскольку в случае кровотечений из ран на коже или из слизистых оболочек проведение лабораторных тестов малорезультативно [469]. Задачей первостепенной важности является отличить обычные симптомы кровотечения, о которых часто сообщают пациенты без соответствующих патологий, от клинически значимых симптомов кровотечения, к которым следует относиться с особой внимательностью [497]. Способность шкалы оценки риска кровотечения дифференцировать обычные и клинически значимые кровотечения, была недавно протестирована у здоровых детей [498]. У детей общее количество баллов по шкале оценки риска кровотечения не менее 3 являлось предиктором болезни Виллебранда с чувствительностью, специфичностью, положительной и отрицательной прогностической ценностью 97,2 %, 97,1 %, 48,6 % и 99,9 % соответственно. Таким образом, шкала оценки риска кровотечения является надежным инструментом для выявления детей с подозрением на болезнь Виллебранда.

В проспективном наблюдательном когортном исследовании с участием 796 пациентов с различными типами болезни Виллебранда было показано, что если оценка по шкале риска кровотечения составляет более 10, то у пациента могут развиться тяжелые, требующие лечения кровотечения [499]. Похожие результаты были получены и у пациентов с болезнью Виллебранда 2-го типа: у пациентов с оценками по шкале риска кровотечения более 9 риск кровотечения был в 6 раз выше, чем у пациентов с оценками в нормальном диапазоне [500].

## 11.2.2. Общие подходы к периоперационной терапии

### Рекомендации

- У пациентов с наследственными нарушениями свертывания крови операция может быть проведена безопасно в случае, если

проводятся надлежащее и тщательное предоперационное планирование, соответствующая заместительная терапия, а подготовку к операции и лечению осуществляет мультидисциплинарная группа специалистов. **С**

- **Мы рекомендуем** проводить периоперационное ведение пациентов с наследственными нарушениями свертывания крови в сотрудничестве с врачами-гематологами и, желательнее, в профильных центрах, которые являются экспертными учреждениями в области нарушений свертывания крови. **1С**

- **Мы предлагаем**, чтобы у пациентов с наследственными нарушениями свертывания крови предоперационная коррекция состояния гемостаза проводилась в зависимости от типа планируемой операции. **2С**

Проведение операции у пациентов с наследственными нарушениями свертывания является сложной задачей из-за риска геморрагических осложнений, даже при условии, что учитываются все абсолютные противопоказания. Однако недавно были опубликованы данные о том, что хорошие результаты при хирургических вмешательствах удается достичь при условии, что выполняются тщательное предоперационное планирование, надлежащая заместительная терапия, работа мультидисциплинарной группы специалистов [501–506]. Хотя проведение хирургических вмешательств у пациентов с тяжелыми наследственными нарушениями свертывания — это процедура, к которой предъявляются очень высокие требования, особенно в развивающихся странах [507], зачастую от предпринятых усилий зависит, удастся ли спасти жизнь пациента, сохранить конечности, и в целом дальнейшее качество жизни пациента. В опросе, проведенном в 26 европейских многопрофильных центрах, специализирующихся на лечении пациентов с гемофилией, при проведении больших операций средняя частота геморрагических осложнений составила 10 % [508]. Несмотря на частые периоперационные кровотечения у пациентов с наследственными нарушениями [509] результаты хирургических вмешательств были сопоставимы с таковыми для подобранных пар пациентов без наследственных нарушений свертывания [504, 510–513].

В последние десятилетия наиболее частым хирургическим вмешательством у взрослых пациентов с гемофилией является тотальная замена коленного сустава. У 74 пациентов с гемофилией, которым была проведена первичная тотальная артропластика коленного сустава, наблюдались хорошие результаты среднесрочной и долгосрочной выживаемости протезов через 5 и через 10 лет после эндопротезирования, а также прекращение болевого синдрома [514]. Однако анализ британской базы данных показал, что в течение 8 лет после тотальной артропластики коленного сустава у пациентов с гемофилией ( $n = 3396$ ) и болезнью Виллебранда ( $n = 1379$ ) по сравнению с подобранными парами пациентов без нарушений свертывания крови ( $n = 427$  132 и  $n = 384$  657 соответственно) была больше частота инфекционных осложнений, трансфузий компонентов крови, медицинских осложнений и ревизий [515]. Сообщается о результатах общих и абдоминальных операций [516, 517], операций по удалению псевдоопухолей [518, 519], злокачественных новообразований [520], урологических операций [511], лапароскопических операций [504], кардиохирургических вмешательств [521–523] и после проведения колоноскопии [524]. Успешно выполнялись также различные типы операций у пациентов с ингибиторами [525–527]. Однако неудовлетворительными являются исходы родов у пациенток с наследственными нарушениями свертывания вследствие высокой частоты периперодовых кровотечений, возникавших, несмотря на проведение специальной терапии [528]. Доказательства безопасности и эффективности по-

лучены также при обзоре результатов хирургических вмешательств у детей с наследственными нарушениями свертывания крови [529–531]. Циркумцизия, стоматологические процедуры, установка устройств для центрального венозного доступа и тонзиллэктомия являются наиболее часто выполняемыми вмешательствами.

В большом когортном исследовании, включавшем пациентов с болезнью Виллебранда или с гемофилией, которым было выполнено 508 операций тонзиллэктомии, частота кровотечений во время операций составила 1,6 %, т. е. была почти такой же, как и у пациентов без нарушений свертывания крови. Однако отсроченные кровотечения возникли чаще у пациентов с болезнью Виллебранда или с гемофилией, чем у пациентов без нарушений свертывания крови (соответственно, 15% против от 1 до 3%) [530]. В небольших исследованиях, в которые были включены дети с наследственными нарушениями свертывания, и которым проводились аденотонзиллярные инвазивные вмешательства, частота кровотечений была различной: ниже [532–535], такой же [536, 537] или выше [538], чем у пациентов без нарушений свертывания крови. Эти данные позволяют предположить, что совершенствование периоперационных протоколов может улучшить результаты лечения и уменьшить риск кровотечения.

Циркумцизия часто проводится у детей с наследственными нарушениями свертывания, однако ее результаты бывают разными [529, 539]. Частота геморрагических осложнений у пациентов с гемофилией варьирует от низкой (0–6 %) [512, 540–542] до высокой [543] в зависимости от медицинского учреждения и применяемого протокола лечения. Если наследственное нарушение свертывания не было диагностировано до проведения вмешательства, то частота кровотечения может быть еще выше [541]. В большом ретроспективном исследовании, проведенном в Иране, подтвердили важность надлежащей заместительной терапии и необходимость проведения перед операцией консультации с гематологом [544]. Общая частота кровотечений при выполнении 423 циркумцизий у пациентов с врожденными нарушениями свертывания крови составила 57 %, в то же время у 151 пациента, которым была проведена надлежащая терапия, не было кровотечений.

Сообщается о низкой частоте кровотечений и при удалении зубов у пациентов с наследственными нарушениями свертывания [545–548]. Однако сохраняется необходимость выбора наилучшей стратегии терапии, поэтому недавно были опубликованы рекомендации по проведению стоматологических процедур у пациентов с наследственными нарушениями свертывания [549, 550]. Пациенты с легкими формами наследственных нарушений свертывания могут быть допущены к проведению большинства рутинных нехирургических стоматологических процедур в медицинских учреждениях по месту жительства. Однако это следует делать в сотрудничестве с центрами, специализирующимися на лечении пациентов с гемофилией [551].

Операции у пациентов с наследственными нарушениями свертывания следует проводить под контролем или консультируясь с врачами-гематологами, специализирующимися на нарушениях свертываемости и, желательно, работающими в профильных центрах, которые обладают всеми необходимыми ресурсами для надлежащей диагностики и лечения [506, 508, 552–558]. С целью минимизации рисков настоятельно рекомендуется, чтобы лечение таких пациентов осуществлялось мультидисциплинарной группой специалистов, чтобы перед операцией составлялся индивидуальный план терапии, а операцию проводили в центрах, специализирующихся на лечении пациентов с гемофилией [525, 559, 560]. Недавно были опубликованы принципы сертификации таких центров в Европе [561].

В настоящее время по результатам РКИ недостаточно данных для разработки оптимальной эффективной стратегии по предотвращению кровотечения у пациентов с наследственными нарушениями свертывания [562]. Однако большие и малые операции у таких пациентов проводят в соответствии с национальными и международными рекомендациями, разработанными на основании данных наблюдательных неконтролируемых исследований.

Основной принцип периоперационной терапии у пациентов с наследственными нарушениями свертывания — устранить дефицит фактора как во время, так и после инвазивных процедур: 1–5 дней — для малых операций; 7–14 дней — для больших операций [508, 557, 559]. Аспекты специальной терапии таких пациентов в периоперационном периоде рассмотрены в данном документе в соответствующих разделах ниже.

### 11.2.3. Специальное периоперационное лечение

#### 11.2.3.1. Болезнь Виллебранда

##### Рекомендации

- **Мы рекомендуем** для пациентов с болезнью Виллебранда в случае легких кровотечений/малых операций в качестве терапии первой линии применять десмопрессин (после пробного тестирования). Стандартный протокол введения десмопрессина: 0,3 мкг/кг, растворенные в 50 мл физиологического раствора, вводить внутривенно в течение 20–30 мин, повторные введения каждые 12–24 ч, как правило, в течение не более 3 дней. **1С**
- **Мы рекомендуем** в случае обширных кровотечений/крупных операций проводить восполнение фактора фон Виллебранда препаратами, полученными из плазмы крови. Протоколы терапии описаны в опубликованных руководствах. **1С**
- **Мы предлагаем** в качестве вспомогательных гемостатических средств использовать антифибринолитические препараты. Подробные протоколы терапии приведены в опубликованных руководствах. **2С**

Болезнь Виллебранда является наиболее распространенной наследственной коагулопатией, частота встречаемости которой составляет от 0,6 до 1,3 % [557]. При данном заболевании кровотечение развивается в результате нарушения адгезии тромбоцитов и/или дефицита фактора VIII. При приобретенной болезни Виллебранда в результате самого заболевания или по причине проводимой терапии уменьшается содержание фактора фон Виллебранда, нарушаются его структура или функция. Опубликованы обзоры и руководства по лечению болезни Виллебранда [563, 564]. В них утверждают, что терапия таких пациентов должна проводиться в специализированных центрах, где есть ресурсы для оказания экспертной гематологической помощи и все необходимое для надлежащей лабораторной диагностики. Однако рекомендации по диагностике и терапии болезни Виллебранда основаны на результатах наблюдательных исследований и исследований серии случаев, поэтому степень их достоверности низка. Существует три способа предотвращения или лечения кровотечения у пациентов с болезнью Виллебранда: высвобождение запасов эндогенного фактора фон Виллебранда путем стимуляции эндотелия десмопрессинном, замещение фактора фон Виллебранда концентратами, произведенными из плазмы, и активация гемостаза при помощи антифибринолитических препаратов или трансфузии концентратов тромбоцитов. Хотя недостаточно выполнено РКИ, в которых определяли роль десмопрессина при болезни Виллебранда, показано, что десмопрессин увеличивает содержание в плазме фактора фон Виллебранда и фактора VIII в 2–5 раз по сравнению с исходными значениями. Хорошие и превосходные ре-

зультаты были получены при применении десмопрессина у взрослых пациентов [565–567], а также у детей [533, 537, 568, 569]. Хотя данные о применении десмопрессина при беременности противоречивы [570], имеются сообщения о его эффективности при акушерских кровотечениях у пациенток с коагулопатией [571].

Данные литературы и опрос, проведенный Европейским советом по разработке стратегии терапии гемофилии, подтверждают, что десмопрессин может эффективно применяться при операциях и при проведении стоматологических процедур у большинства пациентов с болезнью Виллебранда [572]. Стандартный протокол введения десмопрессина: дозу 0,3 мкг/кг, растворенную в 50 мл хлорида натрия, вводят внутривенно в течение 20–30 мин, повторяют каждые 12–24 ч [557] и, как правило, не дольше 3 дней, если только при тщательном мониторинге пациента не переводят на концентраты факторов из-за развития тахифилаксии [572]. Пик ответа на введение десмопрессина наблюдается через 1 ч, через 4 ч необходимо проверить концентрации в плазме фактора VIII и/или фактора фон Виллебранда для того, чтобы выявить пациентов с повышенным клиренсом [572]. Поскольку не все пациенты с болезнью Виллебранда чувствительны к десмопрессину, рекомендуется проводить у них пробную инфузию данного препарата. Положительным ответом на введение десмопрессина считают увеличение содержания фактора VIII:C и фактора фон Виллебранда: RCo более, чем на 0,3–0,5 МЕ/дл [570, 572]. Для детей младше двух лет характерна сниженная реакция на десмопрессин [568]. Тахифилаксия [570] и гипонатриемия [573] являются часто возникающими тяжелыми, но не продолжительными побочными эффектами десмопрессина.

Восполнить дефицит и фактора фон Виллебранда можно при помощи криопреципитата или концентратов, произведенных из плазмы. Недавно опубликовано исследование III фазы по применению рекомбинантного фактора фон Виллебранда [574]. Во всех зарегистрированных к настоящему времени концентратах фактора фон Виллебранда, полученных из плазмы, проводится инактивация вирусов. В данных концентратах содержатся и фактор фон Виллебранда, и фактор VIII в различных соотношениях: приблизительно от 1:1 до 2,4:1 [575]. При лечении болезни Виллебранда предпочтительнее использовать препараты с соотношением фактор фон Виллебранда/фактор VIII более 1 [576]. Однако для предотвращения кровотечения при выполнении операции, особенно в экстренных случаях, когда необходимо в кратчайшие сроки повысить концентрацию факторов свертывания, лучше использовать препараты с более высокой концентрацией фактора VIII [557]. В экстренных случаях также можно использовать фактор VIII высокой степени очистки в сочетании с фактором фон Виллебранда высокой степени очистки [563]. При помощи концентратов и фактора фон Виллебранда, произведенных из плазмы, можно предотвратить избыточную кровоточивость более, чем у 90 % пациентов с болезнью Виллебранда [576]. Эффективность применения таких концентратов подтверждена при хирургических вмешательствах у детей [577–581] и взрослых с болезнью Виллебранда [566, 577, 580, 582–594]. Тем не менее проведение терапии при болезни Виллебранда 2-го и 3-го типа может быть чрезвычайно сложной задачей, нет гарантий того, что гемостаз будет достигнут даже при условии, что концентрации соответствующих показателей в плазме будут скорректированы до нормальных значений [563].

Для терапии кровотечений/предотвращения их развития при больших операциях рекомендована нагрузочная доза концентрата фактора фон Виллебранда от 40 до 60 ед/кг, а затем — поддерживающая доза 20–40 ед/кг каждые 8–24 ч в течение 7–14 дней

[557]. При малых операциях рекомендованы немного меньшие дозы, их назначают не так часто и продолжительность их назначения короче (от 1 до 5 дней). Режим дозирования следует подбирать в индивидуальном порядке, поскольку доза концентрата зависит от базальной концентрации фактора фон Виллебранда у пациента, от фармакокинетики определенных препаратов, от причины, от тяжести кровотечения или от типа проводимого вмешательства [579, 580, 595, 596]. Для подбора эффективных доз может использоваться периоперационный мониторинг соотношений VIII:C (прокоагулянтная активность фактора VIII) и фактора фон Виллебранда : RCo (ристоцетин кофакторная активность) [557]. При тяжелых кровотечениях или для профилактики при больших операциях концентрации фактора фон Виллебранда : RCo и фактора VIII должны составлять соответственно от 100 до 200 МЕ/дл и от 100 до 250 МЕ/дл [557]. При дальнейшем введении следует поддерживать концентрации фактора фон Виллебранда : RCo и фактора VIII выше 50 МЕ/дл в течение 7–10 дней [557, 563, 580]. Для профилактики при малых операциях следует поддерживать концентрации фактора фон Виллебранда : RCo и фактора VIII выше 30 МЕ/дл (предпочтительно > 50 МЕ/дл) в течение 1–5 дней [557]. Время кровотечения и время, определенное при помощи PFA-100, не являются надежным методом периоперационного мониторинга [563], их результаты противоречивы [597].

Для концентратов фактора фон Виллебранда характерны побочные аллергические или анафилактические реакции [577]. Концентраты фактора фон Виллебранда содержат также фактор VIII, поэтому их введение сопровождается риском тромбозомболических осложнений [598, 599]. Снизить тромбогенность можно, поддерживая плазменную активность фактора VIII:C менее 250 % и фактора фон Виллебранда : RCo — менее 200 % [557]. Следует проводить профилактику тромбоза в случаях, когда существуют другие факторы риска, в частности в те периоды, когда концентрации фактора фон Виллебранда и фактора VIII находятся в диапазоне нормальных или супранормальных значений [600].

Проведение антифибринолитической терапии может способствовать эффективному образованию сгустка. Исходы при адено-тонзиллярных операциях при использовании ЭАКК по сравнению с применением десмопрессина были различными [537, 538]. Рекомендованная доза ЭАКК, вводимая перорально или внутривенно, у взрослых составляет от 4 до 5 г, затем — 1 г/ч до тех пор, пока кровотечение не будет остановлено или в течение 5–7 дней после операции. Транексамовую кислоту вводят внутривенно в дозе 10 мг/кг каждые 8–12 ч [557, 601].

#### 11.2.4. Патология тромбоцитов

##### Рекомендации

- **Мы предлагаем** применять десмопрессин для предотвращения/лечения периоперационного кровотечения у пациентов с легкими формами врожденной патологии тромбоцитов. **2C**
- **Мы предлагаем** применять антифибринолитические препараты в качестве вспомогательных гемостатических средств при проведении инвазивных вмешательств у пациентов с врожденными патологиями тромбоцитов. **2C**
- **Мы рекомендуем** применять rFVIIa при операциях у пациентов с тромбастенией Гланцмана. **1C**
- **Мы не рекомендуем** проводить в рутинном порядке трансфузии концентратов тромбоцитов пациентам с врожденными патологиями тромбоцитов. **1C**

Наследственные патологии тромбоцитов являются редкими заболеваниями, в то же время из-за недостаточной диагностики рас-

пространенность данной патологии, вероятно, является недооцененной [602]. Наследственные патологии тромбоцитов могут быть разной степени тяжести, в их основе могут лежать различные механизмы, и проявляться они могут с различной частотой. Данная патология мало охарактеризована на молекулярном уровне. В результате наследственных патологий тромбоцитов может нарушаться образование тромбоцитов, их морфология и функция. Были предложены многочисленные схемы классификации этих патологий [555, 603]. Наследственные патологии тромбоцитов включают тромбастению Гланцмана, в основе которой лежит дефицит или дисфункция мембранного белка тромбоцитов — интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  (гликопротеин IIb-IIIa — GPIIb-IIIa) и синдром Бернара — Сулье (нарушение функции или отсутствие рецептора GPIb/IX/V). Тяжелые кровотечения могут развиваться при наличии любого из упомянутых выше заболеваний [555, 604]. При других патологиях тромбоцитов кровотечения, как правило, являются легкими/умеренными, поэтому данные патологии описывают как легкие формы нарушений свертывания [555] (к которым относится и болезнь Виллебранда). Как правило, при легких формах нарушений свертывания наблюдаются кожный геморрагический синдром, кровотечения из слизистых оболочек, а также кровотечения, развившиеся в результате травм или при проведении инвазивных хирургических или стоматологических процедур.

Диагностика патологий тромбоцитов является сложной задачей, при них не всегда в анамнезе бывает геморрагический синдром [555]. Нет очевидной связи между тяжестью кровотечения и нарушением взаимодействия между фактором фон Виллебранда и тромбоцитами. Эффективность лабораторного тестирования при наследственном кожно-слизистом геморрагическом синдроме составила всего 40 % [496]. При применении PFA-100 высока частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов, с его помощью нельзя спрогнозировать риск развития кровотечения [555, 605]. Параметр «время закрытия» анализатора PFA-100 недостаточно чувствительный, чтобы быть рекомендованным в качестве скринингового теста состояния гемостаза [606], хотя он коррелирует с тяжестью кровотечения в анамнезе [607]. Недавно были опубликованы международные рекомендации по диагностике наследственных патологий тромбоцитов [608]. Опубликованы также рекомендации по лечению пациентов с наследственными патологиями тромбоцитов в периоперационном периоде [555, 609], включая применение у них десмопрессина, rFVIIa, трансфузий концентратов тромбоцитов, антифибринолитических препаратов.

В обзоре, посвященном применению десмопрессина при врожденных патологиях тромбоцитов, показано, что возможна разная эффективность препарата при легких и тяжелых дефектах тромбоцитов [603]. Большинство доказательств клинической эффективности десмопрессина при врожденных патологиях тромбоцитов основаны на клинических наблюдениях и небольших исследованиях серий случаев [555], а также в одном плацебо-контролируемом исследовании [610]. В последнем было установлено, что в результате применения десмопрессина сокращалось время кровотечения, и этой терапии было достаточно для определенных групп пациентов, в особенности для пациентов без недостаточности пула хранения гранул тромбоцитов нормальной плотности. В проспективном исследовании с участием 5649 неселективно отобранных пациентов, которым проводили плановые операции, было показано, что при помощи анализатора PFA-100 у 254 пациентов были диагностированы как приобретенные, так и наследственные нарушения первичного гемостаза. Терапия этих 254 пациентов десмопрессинном до операции в 90 % случаев привела к нормализации функции

тромбоцитов, не было обнаружено статистически значимой разницы в гемотрансфузиях по сравнению с пациентами без нарушений гемостаза [611]. В дальнейших исследованиях серий случаев была подтверждена эффективность применения десмопрессина для профилактики периоперационных кровотечений у пациентов с легкими наследственными патологиями тромбоцитов [612].

Улучшение состояния первичного гемостаза в результате использования десмопрессина у пациентов с аспириноподобным синдромом возникает, в основном, вследствие содержания фактора фон Виллебранда [613]. Однако до сих пор нет точных результатов качественных лабораторных исследований по определению реакции на десмопрессин у пациентов с другими патологиями тромбоцитов, кроме болезни Виллебранда, поэтому применение десмопрессина остается эмпирическим [570]. Недавно было показано, что десмопрессин усиливает прокоагулянтную активность тромбоцитов, что, по-видимому, является дополнительным механизмом повышения содержания фактора фон Виллебранда [614]. Эффективность десмопрессина редко выявлялась при тромбастении Гланцмана [604]. Если десмопрессин противопоказан или неэффективен, то пациентам следует проводить трансфузии концентратов тромбоцитов или rFVIIa [555].

В недавнем обзоре литературы приведены данные одного регистра, одного открытого исследования и 40 клинических наблюдений, в общей сложности рассмотрено 172 случая кровотечений и результаты 62 инвазивных процедур у пациентов с тромбастенией Гланцмана, получавших rFVIIa [615]. Эффективность периоперационной терапии кровотечений составила у них более 90 %. Однако она может быть обусловлена не только применением rFVIIa, но и использованием комбинированной мультимодальной терапии. Было зарегистрировано 5 случаев тромбоэмболических осложнений.

В международном послепродажном регистре применения rFVIIa рассмотрены результаты лечения 96 пациентов с тромбастенией Гланцмана, которым в 2007–2011 гг. в общей сложности было проведено 216 хирургических вмешательств (179 малых, 37 больших) [616]. У 49 пациентов были обнаружены антитела, рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов. У всех пациентов, вне зависимости от наличия антител к тромбоцитам или рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов, введенный rFVIIa (с или без трансфузии тромбоцитов или введения антифибринолитических препаратов) обеспечивал эффективный гемостаз при низкой частоте побочных реакций. У пациентов без антител/рефрактерности к трансфузиям тромбоцитам была показана 100 % эффективность применения rFVIIa как при малых, так и при больших вмешательствах, и она была сопоставима с эффективностью трансфузий концентратов тромбоцитов. У пациентов с антителами/рефрактерностью к тромбоцитам эффективность применения rFVIIa составила 91 и 100 % при малых и больших вмешательствах соответственно и тоже была сопоставима с эффективностью трансфузий концентратов тромбоцитов. rFVIIa может также эффективно применяться для терапии нехирургических кровотечений у пациентов с тромбастенией Гланцмана [617].

Нет надежных данных, подтверждающих эффективность rFVIIa при кровотечениях, вызванных дисфункцией тромбоцитов, rFVIIa не зарегистрирован для применения у пациентов с другими наследственными патологиями тромбоцитов.

В упомянутых выше регистрах было показано, что трансфузии концентратов тромбоцитов также являются эффективным методом терапии как хирургических кровотечений, так и кровотечений, не связанных с хирургическим вмешательством, у пациентов с тромба-

стенией Гланцмана [616, 617]. Эффективность трансфузий концентратов тромбоцитов у пациентов с антителами или рефрактерностью может быть вследствие транзиторной природы ингибиторов.

Элтромбопаг представляет собой пероральный препарат, агонист рецептора тромбопоэтина, который успешно применяется вместо трансфузий концентратов тромбоцитов для увеличения количества тромбоцитов у пациентов с тромбоцитопенией, ассоциированной с мутациями в гене *MUN9* [618].

Применение антифибринолитических препаратов у пациентов с наследственными патологиями тромбоцитов не имеет доказательной базы. Антифибринолитики способствуют стабилизации сгустка и могут быть полезны в качестве вспомогательной терапии [555, 604]. Однако было показано, что транексамовая кислота частично вызывает реверсию действия клопидогреля у кардиохирургических пациентов [619]. Данный эффект может способствовать повышению эффективности действия антифибринолитиков при хирургических и нехирургических кровотечениях у пациентов с наследственными патологиями тромбоцитов, такими как тромбастения Гланцмана [616, 617]. В другом исследовании пациенты с тромбастенией Гланцмана, у которых были эпизоды кровотечений или которым выполняли стоматологические операции, получали антифибринолитические препараты с rFVIIa или без него. В большинстве случаев легкого и умеренно выраженного геморрагического синдрома на коже и слизистых применение антифибринолитических препаратов и местной терапии было эффективно, поэтому у большинства из них не было необходимости в использовании rFVIIa [620].

### 11.2.5. Гемофилии А и В

#### Рекомендации

- **Мы рекомендуем** проводить адекватную периоперационную заместительную терапию пациентам с гемофилией для обеспечения хорошей переносимости операций. **1С**

- **Мы предлагаем**, чтобы периоперационная заместительная терапия (целевые значения факторов и продолжительность) у пациентов с гемофилией проводилась согласно рекомендациям, опубликованных в руководствах. **2С**

- **Мы рекомендуем** применять для заместительной терапии у пациентов с гемофилией либо рекомбинантные препараты факторов свертывания, либо концентраты факторов свертывания, произведенные из плазмы. **1С**

- **Мы предлагаем** проводить введение факторов свертывания в периоперационном периоде методом непрерывной инфузии. **2С**

- **Мы предлагаем** у пациентов с ингибиторной формой гемофилии применять как rFVIIa, так и антиингибиторный коагулянтный комплекс (активированный КПК). **2С**

- **Мы предлагаем** применять в качестве вспомогательной периоперационной терапии у пациентов с гемофилией антифибринолитические препараты. **2С**

- **Мы предлагаем** применять у пациентов с легкой формой гемофилии А в качестве терапии первой линии десмопрессин до тех пор, пока содержание фактора VIII не достигнет нужного терапевтического уровня. **2С**

Гемофилия — это наследственное нарушение свертывания крови, которое передается как рецессивный признак, сцепленный с X-хромосомой. Характеризуется дефицитом фактора свертывания VIII (гемофилия А) или фактора свертывания IX (гемофилия В). Такой дефицит возникает в результате мутаций генов, отвечающих за факторы свертывания. Болезнь проявляется преимущественно

но у лиц мужского пола, а носительство — у лиц женского пола [559]. Распространенность гемофилии составляет 1:10 000 новорожденных. При этом гемофилия А является наиболее часто встречающейся формой гемофилии (составляет от 80 до 85 % от общего числа случаев гемофилий обоих типов).

У пациентов с гемофилией могут развиваться спонтанные гемартрозы и/или избыточные кровотечения при травмах или после хирургических вмешательств [559]. Степень тяжести кровотечения коррелирует с выраженностью дефицита соответствующих факторов. Степень тяжести гемофилии оценивают в зависимости от активности факторов VIII или IX в плазме: тяжелая (менее 1 % от нормы), умеренная (от 1 до 5 % от нормы), легкая (от 5 до 40 % от нормы) [621]. У пациентов с легкой формой гемофилии кровотечения развиваются только после травм или операций, при этом результаты стандартных коагулометрических тестов могут быть в пределах нормы [622]. У некоторых женщин-носительниц может быть снижено содержание факторов свертывания, что может быть важно в случае, если требуется специальная заместительная терапия [559].

Заместительная терапия факторами свертывания может индуцировать выработку антител к фактору VIII или к фактору IX, также известных как «ингибиторы». Наиболее часто они вырабатываются при тяжелых формах гемофилии [556]. В случае, когда ингибиторы образуются при легкой форме гемофилии, степень тяжести ее клинических проявлений может измениться до умеренной или тяжелой [622]. Приобретенная гемофилия — это редкое, но потенциально угрожающее жизни геморрагическое заболевание, вызванное образованием аутоантител к факторам VIII или IX. Оно может развиваться в результате онкологических заболеваний, аутоиммунных нарушений, реакции на определенные препараты или при беременности [623].

Анализ факторов необходим для установки диагноза и для мониторинга терапии [559]. Глобальные исследования гемостаза имеют значение при диагностике гемофилии: с их помощью можно более точно определить фенотип гемофилии и реакцию пациента на проводимую терапию, в частности у пациентов с ингибиторами к дефицитным факторам свертывания, которым для нормализации состояния гемостаза необходимы препараты шунтирующего действия (например, антиингибиторный коагулянтный комплекс FEIBA®) [624].

Терапия гемофилии осуществляется введением дефицитных факторов свертывания как в профилактических целях, так и при кровотечении. При легкой форме гемофилии предпочтительнее в терапии использовать десмопрессин или транексамовую кислоту, а не факторы свертывания [556]. В настоящее время проведено мало исследований с достоверной доказательной базой. Однако в обзоре литературы и в опросе, проведенном среди европейских практических врачей, было показано, что заместительная терапия может эффективно применяться для лечения гемофилии А [508]. В большинстве случаев опубликованные данные по интенсивности и продолжительности заместительной терапии были подтверждены результатами клинической практики. Еще более очевидные разногласия существуют относительно методов оптимальной заместительной терапии у детей, а также относительно типов процедур, разрешенных для данной возрастной группы пациентов [529]. Более того, у совсем маленьких детей периоды полувыведения факторов VIII и IX короче, поэтому им требуется более частое введение доз применяемых для терапии препаратов [529].

Не было проведено исследований по оценке клинической эффективности различных концентраций факторов, поэтому неиз-

вестны минимальные концентрации конкретных факторов, необходимые для поддержания гемостаза у пациентов [625]. Поэтому в руководствах, разработанных Всемирной федерацией гемофилии (World Federation of Hemophilia — WFH), рекомендуются различные режимы дозирования при проведении заместительной терапии факторами свертывания, которые следует подбирать исходя из того, какие препараты доступны для применения [559]. Но в то же время оказалось, что при тотальной артропластике коленного сустава заместительная терапия, поддерживавшая высокие значения факторов свертывания в течение более длительного периода, способствовала заживлению ран и уменьшению частоты развития инфекций [626].

В редких случаях нет возможности проводить мониторинг активности фактора VIII у пациентов с гемофилией, которым проводятся плановые или срочные ортопедические вмешательства. В таких ситуациях было показано, что возможно безопасное применение стандартизованного протокола дозирования (от 50 до 70 МЕ/кг перед операцией, затем от 30 до 40 МЕ/кг каждые 8–12 ч в течение от 1 до 3 дней, от 20 до 30 МЕ/кг каждые 8–12 ч в течение от 4 до 10 дней, а затем — каждые 24 часа до окончания интенсивной реабилитации) [506].

В свежезамороженной плазме и в криопреципитате содержание факторов свертывания относительно низкое. К тому же, при их использовании сохраняется опасность заражения пациентов гемотрансмиссивными инфекциями. Применение данных компонентов крови показано только в случаях, когда концентраты факторов свертывания недоступны [559].

Хотя доказана эффективность как концентратов факторов свертывания, произведенных из плазмы, так и рекомбинантных фактора VIII для предотвращения/лечения кровотечений у пациентов с гемофилией, до сих пор остается много разногласий в вопросе о том, какой из вышеупомянутых препаратов предпочтительнее использовать [627, 628]. В рекомендациях Всемирной федерации гемофилии также не уточняется, каким препаратам следует отдавать предпочтение: концентратам рекомбинантного фактора или концентратам факторов свертывания, произведенным из плазмы крови [559]. При четырехлетнем наблюдательном исследовании не удалось обнаружить различий в частоте образования ингибиторов в зависимости от типов используемых препаратов [629]. В дальнейших наблюдательных исследованиях была подтверждена безопасность и эффективность применения рекомбинантного фактора VIII у пациентов, которым проводятся хирургические вмешательства [630, 631].

Более того, в проспективном когортном исследовании установлено, что на образование ингибиторов вне зависимости от других факторов риска оказывает влияние качество очистки фактора VIII, а не тип используемого препарата [632]. В недавно проведенном метаанализе было показано, что высокоинтенсивная терапия повышает риск образования ингибиторов. При этом влияние типа фактора VIII наблюдалось в основном из-за искажения результатов [633]. Доказано, что у пациентов с гемофилией В для периперационной терапии могут эффективно применяться как концентрат фактора, произведенный из плазмы, так и рекомбинантный фактор [591, 634–639]. Причем исход лечения в данном случае оказывался близким к тому, который характерен для пациентов без гемофилий [640]. Непрерывная инфузия замещающих факторов (по сравнению с болюсной инфузией) может способствовать уменьшению количества нежелательных повышений пиковых значений концентраций факторов в плазме, которые впоследствии сопровождаются низкими субтерапевтическими кон-

центрациями [641]. Было показано, что у пациентов с тяжелыми формами гемофилии А непрерывная инфузия способствует уменьшению доз фактора VIII на 36 %, а частота осложнений в виде обширных кровотечений уменьшается до нуля (для сравнения при болюсной инфузии она составляла 17 %;  $p = 0,06$ ). В других исследованиях также была подтверждена эффективность непрерывной инфузии [642–645]. В одном исследовании было обнаружено повышение риска образования ингибиторов в случае применения непрерывной инфузии [646], однако данные результаты не были подтверждены в других работах [630, 647].

Практически у половины пациентов, которым проводятся обширные ортопедические операции, применяется непрерывная инфузия [508]. Было проведено неинтервенционное исследование в 12 центрах, в которое были включены 12 пациентов с тяжелой формой гемофилии А, которым в общей сложности было проведено 28 операций. Показано, что в 95 % случаев измеренная концентрация фактора VIII соответствовала целевой, и установлена хорошая/прекрасная эффективность и переносимость постоянной инфузии [648]. Для осуществления непрерывной инфузии в периперационном периоде может применяться центральный венозный катетер, устанавливаемый на непродолжительный срок [649].

При непрерывной инфузии фактора IX тоже эффективно удается стабилизировать состояние гемостаза, при этом такой метод введения препаратов является безопасным для пациентов [502, 639].

У пациентов с ингибиторной формой гемофилии терапию кровотечения обычно проводят при помощи препаратов шунтирующего действия: концентрат протромбинового комплекса (активированный КПК или антиингибиторный коагулянтный комплекс, который способствует образованию тромбина и при этом нет необходимости в факторе VIII, или неактивированный КПК) или rFVIIa [650–653].

В ретроспективных [654] и проспективных [655] исследованиях подтверждена эффективность применения активированного КПК: удовлетворительное состояние гемостаза было достигнуто в 80 % случаев. В данных сериях исследований наблюдалось очень мало тяжелых побочных реакций. В опубликованном консенсусе был рекомендован следующий режим дозирования КПК: от 75 до 100 МЕ/кг перед операцией, затем с 8-часовыми интервалами в течение 7 дней, далее — с 12-часовыми интервалами до трех недель [503, 656]. Все более широкое применение находит и сопутствующая терапия транексамовой кислотой, несмотря на то, что при ее применении существует тромбогенный риск [657].

В обновленных данных по оценке эффективности применения rFVIIa при периперационных кровотечениях у пациентов с ингибиторами факторов свертывания были получены следующие результаты: общая эффективность составила 84 %, а частота тромботических осложнений составила 0,025 % для процедур, включенных в данный анализ [658]. В позднее проведенном постпродажном надзорном исследовании [659] при анализе баз данных [653, 660, 661] и в литературных обзорах [662] были получены похожие результаты у пациентов, которым выполняли хирургические вмешательства. Недавно в других исследованиях была подтверждена эффективность использования более высоких (по сравнению с зарегистрированными) доз rFVIIa [663]. У детей клиренс rFVIIa происходит быстрее, поэтому для них rFVIIa разрешен в более высоких дозах [529].

Было доказано, что вспомогательная терапия транексамовой кислотой является безопасной и хорошо переносится пациентами с гемофилией и ингибиторами [664], поэтому при отсутствии противопоказаний настоятельно рекомендуют ее назначать [659].

Относительная эффективность rFVIIa и активированного КПК при лечении острого кровотечения у пациентов с гемофилией и ингибиторами оценена в обзорах Cochrane [650, 665]. Было обнаружено, что rFVIIa и активированный КПК оказывают схожее действие на состояние гемостаза и при этом не повышают риск тромбоемболии. При помощи метода мета-регрессии Байеса было, напротив, показано, что rFVIIa более эффективен для терапии гемартрозов у пациентов с ингибиторами [666]. Тем не менее в британских руководствах рекомендуют применять препараты шунтирующего действия в разрешенных дозах, а если исходная терапия не приносит результатов, — использовать альтернативные препараты [667]. В более поздних исследованиях сообщается, что в периоперационном периоде могут успешно применяться как rFVIIa, так и активированный КПК [525, 668, 669].

В отсутствии сравнительных исследований, проведенных среди пациентов, которым выполнены хирургические вмешательства, могут быть выбраны препараты шунтирующего действия, поскольку они являются широкодоступными и приемлемыми по стоимости [679]. Препараты для терапии пациентов с высокими титрами ингибиторов должны подбираться в индивидуальном порядке в зависимости от возраста пациента, от примененных ранее препаратов плазмы, типа кровотечения, объема восполнения, стоимости, эффективности и безопасности данной терапии у конкретного пациента [503]. У пациентов, ранее не получавших плазму, или у пациентов с гемофилией В и ингибиторами rFVIIa применяют для быстрого достижения гемостаза. У пациентов с гемофилией А, которые до этого получали препараты плазмы, может применяться либо активированный КПК, либо rFVIIa.

Применение препаратов шунтирующего действия оказывает существенное влияние на стоимость терапии [671]. По сравнению с активированным КПК применение фактора rFVIIa не требует дополнительных расходов [672] или оказывается даже экономически эффективным [673] для терапии данной группы пациентов с легкими/умеренными кровотечениями.

Для оптимизации гемостатической терапии пациентов с ингибиторной формой гемофилии, готовящихся к операциям, предложено применять оценку ответа на данную терапию при помощи теста генерации тромбина или вискоэластических методов [674–676].

Были рассмотрены возможные тромбоемболические риски, связанные с применением rFVIIa и активированного КПК [677, 678]. В настоящее время считается, что применение как rFVIIa [679], так и активированного КПК [680, 681] хорошо переносится пациентами с ингибиторной формой гемофилии. Десмопрессин способствует повышению и плазменных концентраций фактора фон Виллебранда и фактора VIII. Следовательно, он может использоваться в качестве терапии выбора для пациентов с легкими формами гемофилии А, когда возможно повышение концентрации фактора VIII до приемлемого терапевтического уровня [559]. Перед операцией необходимо проводить диагностику для каждого пациента, поскольку для разных пациентов характерны существенные различия [682]. Ответ на терапию десмопрессинем коррелирует с возрастом пациента (возраст больше у тех, кто отвечает на терапию) [683, 684], зависит от плазменной активности эндогенного фактора VIII:C, [683] и от типа мутации [683–686]. По сравнению с концентратами факторов свертывания десмопрессин обладает более низкой стоимостью, его применение не сопровождается рисками передачи вирусной инфекции, а также позволяет избежать других вероятных осложнений, характерных для использования факторов свертывания. Решение о назначении десмопрессина должно быть основано на данных об исходной концентрации

фактора VIII, в какой степени ее удалось повысить, а также исходя из требуемой продолжительности терапии [559]. В опубликованном обзоре рассмотрен ряд проспективных и ретроспективных исследований по использованию десмопрессина у пациентов с гемофилией А при проведении малых и обширных хирургических вмешательств [570]. В результате анализа данных 48 пациентов с нетяжелой формой гемофилии А полный или частичный ответ на терапию десмопрессинем (фактор VIII:C > 0,3 МЕ/мл) наблюдался в 77 % случаев, а при оценке через 3 ч после введения десмопрессина — в 50 % случаев [687]. Гемостатическая эффективность десмопрессина проявилась в 96 % случаев кровотечений у пациентов с гемофилией А, для которых производилась оценка ответа на терапию десмопрессинем [684]. В обзоре, в который было включено 114 пациентов с легкими формами нарушений гемостаза, включая гемофилию, подвергнутых аденотонзиллэктомии, также была подтверждена эффективность применения десмопрессина [536]. Однако дети младшего возраста, по-видимому, хуже отвечают на терапию десмопрессинем [683]. Вышеперечисленные результаты позволяют рекомендовать десмопрессин для пациентов с гемофилией А, которым проводятся кратковременные, малые хирургические вмешательства. Десмопрессин также может безопасно использоваться для терапии пациенток-носительниц гена гемофилии при нормально протекающей беременности во время родов и в периперодовом периоде [559].

Десмопрессин не оказывает влияния на концентрацию фактора IX, поэтому применение десмопрессина у пациентов с гемофилией В нецелесообразно [559].

Поскольку нестабильность сгустка является ключевой частью нарушений гемостаза при гемофилии [688], в качестве вспомогательной периоперационной терапии в Европе широкое применение нашли антифибринолитики [508]. Недавно были опубликованы данные о том, что при добавлении транексамовой кислоты к терапии факторам VIII или rFVIIa происходит стабилизация сгустка, даже если она применяется в сочетании с минимальной дозой концентратов факторов. Поэтому при таком применении транексамовой кислоты у пациентов с гемофилией повышается эффективность, надежность терапии и уменьшаются затраты на ее проведение [689].

Не рекомендуется назначать антифибринолитические препараты пациентам с дефицитом фактора IX, которые уже получают высокие дозы КПК [559]. Однако недавно был опубликован отчет о клиническом применении комбинированной терапии транексамовой кислотой и активированным КПК при кровотечениях и во время операций у пациентов с ингибиторами факторов свертывания. В нем было показано, что гемостаз был достигнут практически во всех случаях, при этом не развивались такие осложнения, как тромбозы или диссеминированное внутрисосудистое свертывание [657]. При совместном применении с препаратами шунтирующего действия (активированный КПК или rFVIIa) транексамовая кислота способствовала нормализации стабильности сгустка у пациентов с ингибиторной формой гемофилии (по сравнению с контрольной группой пациентов, у которых не отмечалось каких-либо клинических побочных реакций или отклонений в результатах лабораторных анализов) [688]. По-видимому, данный эффект ограничен устойчивостью фибринового сгустка к фибринолизу, поскольку было обнаружено, что транексамовая кислота не оказывает влияния на процесс образования тромбина, индуцируемый активированным КПК [690]. В обзоре литературы было показано, что вспомогательная терапия с антиингибиторным коагуляционным комплексом и транексамовой кислотой является безопасной, эффективной и хорошо переносится пациен-

тами с ингибиторной формой гемофилии [664]. Дополнительное назначение ЭАКК может помочь контролировать кровотечение у пациентов с ингибиторной формой гемофилии [691]. Применение ЭАКК также эффективно в случаях, когда активированный КПК или недоступен, или оказался неэффективен [691].

Сами по себе антифибринолитические препараты показаны при проведении стоматологических процедур, при которых высокая фибринолитическая активность слюны может легко нарушать стабильность относительно слабого сгустка [691]. Всемирная федерация гемофилии рекомендует вводить ЭАКК или транексамовую кислоту перед началом заместительной терапии [559]. ЭАКК следует начать вводить ночью накануне или утром в день проведения процедуры в следующей дозе: от 50 до 100 мг/кг каждые 4–6 ч в течение 5–10 дней (максимальная доза — 24 г за 24 часа). Рекомендованная доза транексамовой кислоты составляет от 25 до 50 мг/кг перорально каждые 6–8 часов в течение 10 дней. В жидком виде данные препараты могут использоваться для ополаскивания полости рта [559].

Если перед проведением процедур не проводилась профилактическая заместительная терапия факторами свертывания или не назначался десмопрессин, транексамовая кислота может эффективно применяться для предотвращения кровотечений, развивающихся после стандартных эндоскопических вмешательств (без биопсий) у пациентов с наследственными нарушениями свертывания (включая легкие и тяжелые формы гемофилии) [692].

Пациентам, которые отвечают на терапию десмопрессин, можно давать антифибринолитики в течение 7 дней и десмопрессин перед проведением циркумцизии и на следующий день после нее [529]. По-видимому, использование фибринового клея и/или антифибринолитиков — это рутинная практика для многих медицинских учреждений, где проводят циркумцизию [529].

При адекватной заместительной терапии факторами свертывания следует также учитывать риск возникновения венозных тромбозов [693]. Анализ опубликованных случаев показал, что частота развития симптоматической ВТЭ у пациентов с гемофилией, которым проводилась артропластика, составила 0,5 % [694].

Проведение фармакологической профилактики тромбозов в рутинном порядке у пациентов с гемофилией, которым проводятся обширные ортопедические операции, остается спорным вопросом. Тем не менее половина многопрофильных медицинских центров Европы, специализирующихся на лечении пациентов с гемофилией, сообщила об использовании фармакологической профилактики тромбозов после проведения обширных ортопедических операций [508]. Для сравнения, по данным американского опроса, такая терапия проводилась у 37 % респондентов [695] и у 4 % пациентов — в одном ретроспективном анализе, проведенном в одном медицинском центре в США [696]. Но один центр сообщил, что в нем 825 пациентов с гемофилией получали профилактику ВТЭ в периоперационном периоде после 2000-го года, при этом не было отмечено увеличения числа осложнений в виде кровотечений [517]. Рекомендуется подбирать антитромботическую терапию для пациентов в индивидуальном порядке, основываясь на клиническом опыте учреждений; на рекомендациях, разработанных для пациентов без гемофилий; а также учитывая клиническое состояние конкретного пациента [697].

## 11.2.6. Редкие нарушения свертывания крови

### Рекомендации

На данный момент недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать в рутинном порядке добавление дефицитных факторов

свертывания в периоперационном периоде пациентам с редкими нарушениями свертывания крови.

- **Мы предлагаем** использовать rFVIIa при периоперационном кровотечении у пациентов с наследственным дефицитом фактора VII. **2C**

- **Мы рекомендуем** пациентам с наследственным дефицитом фактора VII для контроля периоперационного кровотечения вводить фактор rFVIIa в дозе ниже, чем у пациентов с ингибиторной формой гемофилии (например, от 20 до 25 мкг/кг каждые 4–6 ч). **2C**

- Недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать фактор rFVIIa пациентам с другими формами редких нарушений свертывания крови в случае развития периоперационного кровотечения.

- Недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать периоперационное введение десмопрессина или антифибринолитиков для пациентов с легкими формами редких нарушений свертывания крови.

Редкие нарушения свертывания крови включают в себя наследственные дефициты факторов свертывания (иных, кроме факторов VIII и IX), например: дефицит фибриногена, протромбина, фактора V, фактора VII, фактора X, фактора XI, фактора XIII, различные комбинированные факторные нарушения, а также дефицит факторов свертывания, зависящих от витамина K (фактора II, фактора VII, фактора IX и фактора X) [556, 698]. Для редких нарушений свертывания крови характерна низкая распространенность, которая составляет от 1 : 500 000 до 1 : 2 000 000 [699, 700]. Редкие нарушения свертывания крови составляют 3–5 % от общего числа наследственных нарушений свертывания [701]. Наиболее часто встречающимися редкими нарушениями свертывания крови являются дефицит фактора VII и дефицит фактора XI [698].

Клинические проявления различных редких нарушений свертывания крови разнообразны, к ним относятся кожный геморрагический синдром, кровотечения из слизистых, кровоизлияния в суставы и кровотечения из органов. Применение стандартных коагулометрических тестов в данном случае ограничено: их чувствительность недостаточна для определения очень низких остаточных концентраций факторов [698]. При помощи глобальных тестов для общей оценки гемостатической способности можно более эффективно определить скорость образования тромбина или общее образование тромбина, оценить формирование сгустка в цельной крови и/или полимеризацию фибрина. Точную оценку состояния гемостаза *in vivo* и ответа пациента на терапию можно получить при помощи теста генерации тромбина [703] и тромбоэластографии [704]. Поэтому эти методики лучше подходят для прогнозирования клинического фенотипа (в особенности при дефиците фактора XI, при котором результаты стандартных тестов не отражают рисков развития кровотечения) [698].

В различных руководствах опубликованы оптимальные варианты и подходы к терапии, дозированию препаратов для пациентов с редкими нарушениями свертывания крови. Однако все они основаны на описательных исследованиях и на экспертном мнении, степень доказательности которых является низкой [556, 698, 699, 704–706]. В основе лечения редких нарушений свертывания крови лежит заместительная терапия дефицитными факторами свертывания и применение вспомогательной терапии (антифибринолитиков, эстрогенов/прогестерона) в случаях, когда это необходимо. К сожалению, в сравнении с терапией гемофилии, для терапии редких нарушений свертывания крови доступно не так много препаратов, мало данных об их эффективности и без-



опасности, а также недостаточно опыта по их оптимальному применению.

При концентрации фибриногена плазмы менее 0,5–1 г/л [699] и менее 20–30 % для других факторов свертывания, как правило, рекомендуют дополнительное введение факторов свертывания [698]. Доступен ряд препаратов, применяющихся для терапии дефицита определенных факторов: дефицита фибриногена, фактора VII, фактора XI, и фактора XIII. Для терапии дефицита фактора VII и фактора XIII разработаны также препараты рекомбинантных факторов. rFVIIa является препаратом выбора при дефиците фактора VII. В случае если rFVIIa недоступен, предпочтительнее использовать полученный из плазмы фактор VII, а не КПК (поскольку КПК обладает потенциальной тромбогенностью) [556]. КПК рекомендуют применять при дефиците фактора II или дефиците фактора X. Однако в настоящее время недостаточно доказательств эффективности профилактического применения КПК при дефиците фактора II [707, 708] или фактора X [709, 710]. В случае дефицита фактора XI рационально применение как концентрата фактора XI, так и СЗП (для которой была произведена инактивация вирусов). Однако при малых вмешательствах может быть достаточно только транексамовой кислоты [556].

Широко распространенной практикой для пациентов с редкими нарушениями свертывания крови является оценка рисков кровотечения при помощи анализа результатов отчетов по клиническим случаям и экспертных мнений [699–701]. Остаточные концентрации дефицитных факторов в плазме не всегда коррелируют с рисками кровотечений. В европейском регистре, составленном на основании данных 489 пациентов, указано следующее: минимальный уровень, позволяющий полностью убедиться в отсутствии клинических симптомов, при каждом типе нарушения различен [711]. В случае дефицита фибриногена, фактора X, фактора XIII и сочетанного дефицита фактор V + фактор VIII наблюдается сильная взаимосвязь между остаточной свертывающей активностью и степенью тяжести кровотечения [712]. Слабая взаимосвязь между остаточной свертывающей активностью и степенью тяжести кровотечения характерна для несочетанного дефицита фактора V и фактора VII [712]. Остаточная активность фактора XI не прогнозирует степень тяжести кровотечения [712]. Например, у 70 % женщин с дефицитом фактора XI не развивалось кровотечение при родах, что позволяет предположить отсутствие взаимосвязи между концентрациями фактора XI и риском развития кровотечения в процессе родов [713]. Также не обнаружено различий в периперодовых кровотечениях у женщин, которым проводили профилактику дефицита фактора VII, и без такой профилактики [714]. Терапию периперационных кровотечений у пациентов с редкими нарушениями свертывания крови проводят при помощи дополнительного введения дефицитных факторов [706]. Однако не были определены минимальные концентрации дополнительно вводимых факторов, необходимые для достижения нужных уровней в плазме. Перед проведением вмешательства решение о проведении гемостатической терапии и выборе ее режима проводится на основании следующих данных: какие препараты являются доступными для использования, содержание дефицитного фактора, тип операции и анестезии, какая ткань/орган подвергаются вмешательству, степень тяжести кровотечений в анамнезе пациента и в семейном анамнезе [715, 716]. Риск развития кровотечения после операции у пациентов с дефицитом фактора XI особенно высок, если при оперативном вмешательстве затрагиваются анатомические области, для которых характерна высокая фибринолитическая активность [713,

716]. Не обнаружено корреляции между дефицитом фактора XI и геморрагическим фенотипом. Несмотря на это, правильная постановка диагноза и надлежащая терапия пациентов с таким дефицитом могут в значительной степени снизить частоту кровотечений при операциях или при родах [716].

Опыт проведения операций и прочих вмешательств у пациентов с редкими нарушениями свертывания крови неоднозначен, частота развития осложнений в виде кровотечений бывает различной [716–728]. В некоторых случаях операция проходит без осложнений даже без дополнительного введения дефицитного фактора [715, 721].

При дефиците фактора VII препаратом выбора является rFVIIa [706]. Рекомендованная для терапии дефицита фактора VII доза rFVIIa составляет от 20 до 25 мкг/кг каждые 4–6 ч, подбирается индивидуально в зависимости от фенотипа кровотечения [698] и вводится до тех пор, пока не будет достигнуто заживление ран [706]. Однако при дефиците фактора VII применяется широкий диапазон доз rFVIIa, временных интервалов дозирования, а также различная продолжительность терапии [729, 730]. Также сообщалось, что непрерывная инфузия rFVIIa хорошо переносится пациентами с дефицитом фактора VII, являясь эффективным и высокоэкономичным методом введения данного препарата [731, 732].

В международном проспективном регистре на основании web-данных (STER, Seven Treatment Evaluation Registry) были рассмотрены результаты 41 хирургического вмешательства у 34 пациентов с установленным врожденным дефицитом фактора VII. В 88 % случаев обширных хирургических процедур, проведенных с применением rFVIIa, достигался эффективный гемостаза [722]. В 3 случаях, когда rFVIIa вводили в низких дозах, произошли кровотечения. Был определен следующий эффективный режим дозирования: не менее 13 мкг/кг в однократной дозе, не менее 3 доз в день, первая доза должна быть введена в день проведения операции. Для 29 малых хирургических процедур эффективность достижения гемостаза при применении rFVIIa составила 100 % [723]. В среднем, ежедневные дозы составляли от 4,8 до 300 мкг/кг. У одного пациента, которому проводили удаление нескольких зубов, образовались антитела к фактору VII. Не наблюдалось случаев тромбозов. Эти же авторы опубликовали результаты еще двух исследований, в которых была подтверждена эффективность применения rFVIIa при спонтанных кровотечениях или при кровотечениях в результате травм у пациентов с дефицитом фактора VII [724, 726]. Было показано, что следующий режим дозирования rFVIIa является эффективным и хорошо переносится пациентами с тяжелыми формами дефицита фактора VII при продолжительной профилактике: от 90 до 100 мкг/кг rFVIIa еженедельно, распределенные на три разные дозы [726].

Данные регистра свидетельствуют, что терапия rFVIIa может безопасно использоваться для контроля или предотвращения кровотечения при других редких нарушениях свертывания крови [733]. По-видимому, малые дозы rFVIIa (от 33 до 47 мкг/кг) хорошо переносятся пациентами с тяжелыми формами дефицита фактора XI, с ингибиторами и эффективны при проведении у них операций [734]. Также подтверждена эффективность использования rFVIIa совместно с транексамовой кислотой [735, 736], хотя она и может повышать риск тромботических осложнений. В других источниках сообщалось, что эффективный гемостаз был достигнут у 100 % пациентов с дефицитом фактора XI, которые получали rFVIIa в качестве профилактики перед проведением стоматологических процедур, а также малых и обширных операций [678]. Помимо транексамовой кислоты не проводилось введение дополнительных гемостатических препаратов или трансфузий. Сообщалось о слу-

чае острого нарушения мозгового кровообращения у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе. Авторы сделали вывод о том, что rFVIIa является эффективной альтернативой фактора XI, произведенного из плазмы. Однако rFVIIa, вероятно, не подходит пациентам, у которых уже есть факторы риска развития тромботических осложнений.

Тем не менее вышеупомянутых данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать rFVIIa пациентам с другими формами редких нарушений свертывания крови, не считая дефицита фактора VII.

Десмопрессин тоже применяется при редких нарушениях свертывания крови, в особенности при легких формах редких нарушений свертывания крови. Очень ограниченное число данных доступно по эффективности десмопрессина при лечении кровотечений или для предотвращения послеоперационных кровотечений у пациентов с легкими формами дефицита фактора XI [716, 737].

Пациентам с редкими нарушениями свертывания крови могут быть показаны антифибринолитические препараты, в особенно-

сти при кровотечениях из слизистых или для предотвращения кровотечения после удаления зубов [556, 706, 723, 732].

При проведении заместительной терапии факторами свертывания основной проблемой является риск развития тромбоза. Тромбоз вен или артерий может развиваться спонтанно или после добавления дефицитных факторов у пациентов с афибриногенемией, дефицитом фактора VII или с дефицитом фактора XI [699–701, 711, 717, 720, 733, 738–740]. Наряду с базовым нарушением свертывания у пациента могут существовать наследственные или приобретенные факторы риска тромбоза. Тем не менее, нет данных по проведению профилактики послеоперационной ВТЭ (в частности, после ортопедических операций) у пациентов с редкими нарушениями свертывания крови. В силу вышесказанного, заместительная терапия должна быть индивидуализированной, а также параллельно с ней рекомендуется проводить профилактику тромбозов у пациентов с легкими формами дефицита факторов [741].

## Литература

- De Robertis E., Longrois D. To streamline the guideline challenge: The European Society of Anaesthesiology policy on guidelines development. *Eur J Anaesthesiol.* 2016; 33: 794–9.
- Kozek-Langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P., et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30: 270–382.
- Farmer S.L., Towler S.C., Leahy M.F., Hofmann A. Drivers for change: Western Australia Patient Blood Management Program (WA PBMP), World Health Assembly (WHA) and Advisory Committee on Blood Safety and Availability (ACBSA). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013; 27: 43–58.
- Musallam K.M., Tamim H.M., Richards T., et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in noncardiac surgery: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2011; 378: 1396–1407.
- Koch C.G., Li L., Sun Z., et al. Hospital-acquired anemia: Prevalence, outcomes, and healthcare implications. *J Hosp Med.* 2013; 8: 506–12.
- Marik P.E., Corwin H.L. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2008; 36: 2667–74.
- Shander A., Goodnough LT. Why an alternative to blood transfusion? *Crit Care Clin.* 2009; 25: 261–277.
- Vamvakas E.C., Blajchman M.A. Transfusion-related mortality: The ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood.* 2009; 113: 3406–17.
- Clauss A. Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen. *Acta Haematol.* 1957; 17: 237–46.
- Solomon C., Baryshnikova E., Tripodi A., et al. Fibrinogen measurement in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: Analysis of repeatability and agreement of Clauss method within and between six different laboratories. *Thromb Haemost.* 2014; 112: 109–17.
- Gielen C., Dekkers O., Stijnen T., et al. The effects of pre and postoperative fibrinogen levels on blood loss after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014; 18: 292–8.
- Whiting P., Al M., Westwood M., et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2015; 19: 1–228.
- Erdoes G., Gerster G., Colucci G., et al. Prediction of postweaning fibrinogen status during cardiopulmonary bypass: An observational study in 110 patients. *PLoS ONE.* 2015; 10: e0126692.
- Theusinger O.M., Schroder C.M., Eisman J., et al. The influence of laboratory coagulation tests and clotting factor levels on Rotation Thromboelastometry (ROTEM(R)) during major surgery with hemorrhage. *Anesth Analg.* 2013; 117: 314–21.
- Lind S.E., Boyle M.E., Fisher S., et al. Comparison of the aPTT with alternative tests for monitoring direct thrombin inhibitors in patient samples. *Am J Clin Pathol.* 2014; 141: 665–74.
- Kim B., Quan M.-L., Goh R.-Y., et al. Comparison of prolonged prothrombin and activated partial thromboplastin time results with thrombelastograph parameters. *Lab Med.* 2013; 44: 319–23.
- Agren A., Wikman A.T., Holmstrom M., et al. Thromboelastography (TEG1) compared to conventional coagulation tests in surgical patients – a laboratory evaluation. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013; 73: 214–20.
- Acedillo R.R., Shah M., Devereaux P.J., et al. The risk of perioperative bleeding in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2013; 258: 901–13.
- Lopes C.T., Dos Santos T.R., Brunori E.H., et al. Excessive bleeding predictors after cardiac surgery in adults: Integrative review. *J Clin Nurs.* 2015; 24: 3046–62.
- Levy J.H., Szlam F., Wolberg A.S., Winkler A. Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: A review of the literature and current guidelines for testing. *Clin Lab Med.* 2014; 34: 453–77.
- Dutzmann S., Gessler F., Marquardt G., et al. On the value of routine prothrombin time screening in elective neurosurgical procedures. *Neurosurg Focus.* 2012; 33: E9.
- Townsend J.C., Heard R., Powers E.R., Reuben A. Usefulness of international normalized ratio to predict bleeding complications in patients with end-stage liver disease who undergo cardiac catheterisation. *Am J Cardiol.* 2012; 110: 1062–5.
- Huang C.J., Cheng K.W., Chen C.L., et al. Predictive factors for pediatric patients requiring massive blood transfusion during living donor liver transplantation. *Ann Transplant.* 2013; 18: 443–7.
- Cywinski J.B., Alster J.M., Miller C., et al. Prediction of intraoperative transfusion requirements during orthotopic liver transplantation and the influence on postoperative patient survival. *Anesth Analg.* 2014; 118: 428–37.
- Mitra B., O'Reilly G., Collicutt M., et al. Prospective comparison of point-of-care international normalised ratio measurement versus plasma international normalised ratio for acute traumatic coagulopathy. *Emerg Med Australas.* 2012; 24: 363–8.
- Gozal Y. Point-of-care testing in the acute management of mild traumatic brain injury: Identifying the coagulopathic patient. *Neurocrit Care.* 2014; 21: S141.

27. Reinhofer M., Brauer M., Franke U., et al. The value of rotation thromboelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008; 19: 212–9.
28. Haas T., Spielmann N., Mauch J., et al. Correlation of activated clotting times and standard laboratory coagulation tests in paediatric noncardiac surgery. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013; 73: 29–33.
29. Wikkelsøe A.J., Afshari A., Wetterslev J., et al. Monitoring patients at risk of massive transfusion with thrombelastography or thromboelastometry: A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011; 55: 1174–89.
30. Harvey H. Thromboelastography reveals abnormalities not detected by standard coagulation studies after pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15: 75–6.
31. Theusinger O.M., Baulig W., Seifert B., et al. Changes in coagulation in standard laboratory tests and ROTEM in trauma patients between onscene and arrival in the emergency department. *Anesth Analg*. 2015; 120: 627–35.
32. Schaden E., Kimberger O., Kraincuk P., et al. Perioperative treatment algorithm for bleeding burn patients reduces allogeneic blood product requirements. *Br J Anaesth*. 2012; 109: 376–81.
33. Hunt H., Stanworth S, Curry N., et al. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (2): CD010438.
34. Quinn M., Drummond R.J., Ross F., et al. Short course preoperative ferrous sulphate supplementation — is it worthwhile in patients with colorectal cancer? *Ann R Coll Surg Engl*. 2010; 92: 569–72.
35. De Candia E., Bocci M.G., Caricato A., et al. Viscoelastic versus standard coagulation tests in the management of acute trauma. *Thromb Res*. 2014; 134: S70–1.
36. Ak K., Isbir C.S., Tetik S., et al. Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: A prospective randomized study. *J Card Surg*. 2009; 24: 404–10.
37. Avidan M.S., Alcock E.L., Da Fonseca J., et al. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2004; 92: 178–86.
38. Cui Y, Hei F, Long C, et al. Perioperative monitoring of thromboelastograph on blood protection and recovery for severely cyanotic patients undergoing complex cardiac surgery. *Artif Organs*. 2010; 34: 955–60.
39. Girdauskas E., Kempfert J., Kuntze T., et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: A prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 140: 1117. e2–1124.e2.
40. Kultufan Turan S., Aydinli B., Ayik H., et al. The role of rotational thromboelastography on decision of blood transfusion in open heart surgery. *GKD Anest Yog Bak Dern Derg*. 2006; 12: 154–9.
41. Nakayama Y., Nakajima Y., Tanaka K.A., et al. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2015; 114: 91–102.
42. Nuttall G.A., Oliver W.C., Santrach P.J., et al. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2001; 94: 773–81.
43. Royston D, von Kier S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thrombelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2001; 86: 575–8.
44. Shore-Lesserson L., Manspeizer H.E., DePerio M., et al. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1999; 88: 312–9.
45. Weber C.F., Gorlinger K., Meininger D., et al. Point-of-care testing: A prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2012; 117: 531–47.
46. Westbrook A.J., Olsen J., Bailey M., et al. Protocol based on thromboelastograph (TEG) out-performs physician preference using laboratory coagulation tests to guide blood replacement during and after cardiac surgery: A pilot study. *Heart Lung Circ*. 2009; 18: 277–88.
47. Afshari A., Wikkelsøe A., Brok J., et al. Thrombelastography, (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (3): CD007871.
48. Bolliger D., Tanaka K.A. Roles of thrombelastography and thromboelastometry for patient blood management in cardiac surgery. *Transfus Med Rev*. 2013; 27: 213–20.
49. Chowdhury M., Shore-Lesserson L., Mais A.M., Leyvi G. Thromboelastograph with Platelet Mapping(TM) predicts postoperative chest tube drainage in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014; 28: 217–23.
50. Yang L., Vuylsteke A., Gerrard C., et al. Postoperative fibrinogen level is associated with postoperative bleeding following cardiothoracic surgery and the effect of fibrinogen replacement therapy remains uncertain. *J Thromb Haemost*. 2013; 11: 1519–26.
51. Faraoni D., Willems A., Savan V., et al. Plasma fibrinogen concentration is correlated with postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery. A retrospective review. *Eur J Anaesthesiol*. 2014; 31: 317–26.
52. Pekelharing J., Furck A., Banya W., et al. Comparison between thromboelastography and conventional coagulation tests after cardiopulmonary bypass surgery in the paediatric intensive care unit. *Int J Lab Hematol*. 2014; 36: 465–71.
53. Sharma A.D., Al-Achi A., Seccombe J.F., et al. Does incorporation of thromboelastography improve bleeding prediction following adult cardiac surgery? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014; 25: 561–70.
54. Allingstrup M., Wetterslev J., Ravn F.B., et al. Antithrombin III for critically ill patients: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2016; 42: 505–20.
55. Allingstrup M., Wetterslev J., Ravn F.B., et al. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (2): CD005370.
56. Beattie G.W., Jeffrey R.R. Is there evidence that fresh frozen plasma is superior to antithrombin administration to treat heparin resistance in cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014; 18: 117–20.
57. Quintero J., Ortega J., Miserachs M., et al. Low plasma levels of antithrombin III in the early postoperative period following pediatric liver transplantation: Should they be replaced? A single center pilot study. *Pediatr Transplant*. 2014; 18: 185–9.
58. Vinholt P.J., Hvas A.M., Nybo M. An overview of platelet indices and methods for evaluating platelet function in thrombocytopenic patients. *Eur J Haematol*. 2014; 92: 367–76.
59. Brophy G.M., Contaifer D., Mohammed B.M., et al. Multimodality monitoring of platelet function in traumatic brain injury patients with trauma induced coagulopathy. *J Neurotrauma*. 2014; 31: A-19.
60. Gurbel P.A., Jeong Y.-H., Mahla E., et al. The association of preoperative platelet function testing and bleeding patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: E1455.
61. Orlov D., McCluskey S.A., Selby R., et al. Platelet dysfunction as measured by a point-of-care monitor is an independent predictor of high blood loss in cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2014; 118: 257–63.
62. Schimmer C., Hamouda K., Sommer S.P., et al. The predictive value of multiple electrode platelet aggregometry (multiplate) in adult cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 61: 733–43.

63. Corredor C., Wasowicz M., Karkouti K., Sharma V. The role of point-of-care platelet function testing in predicting postoperative bleeding following cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2015; 70: 715–31.
64. Mahla E., Tantry U.S., Gurbel P.A. Platelet function testing before CABG is recommended in the guidelines: but do we have enough evidence? *J Interv Cardiol*. 2015; 28: 233–5.
65. Aradi D., Storey R.F., Komocsi A., et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014; 35: 209–15.
66. Berger P.B., Kirchner H.L., Wagner E.S., et al. Does preoperative platelet function predict bleeding in patients undergoing off pump coronary artery bypass surgery? *J Interv Cardiol*. 2015; 28: 223–32.
67. Gandhi C.D., Bulsara K.R., Fifi J., et al. Platelet function inhibitors and platelet function testing in neurointerventional procedures. *J Neurointerv Surg*. 2014; 6: 567–77.
68. Daly M.E., Leo V.C., Lowe G.C., et al. What is the role of genetic testing in the investigation of patients with suspected platelet function disorders? *Br J Haematol*. 2014; 165: 193–203.
69. Dovlatova N., Lordkipanidze M., Lowe G.C., et al. Evaluation of a whole blood remote platelet function test for the diagnosis of mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2014; 12: 660–5.
70. Watson S.P., Lowe G.C., Lordkipanidze M., Morgan N.V., the GAPP Consortium. Genotyping and phenotyping of platelet function disorders. *J Thromb Haemost*. 2013; 11(Suppl 1): 351–63.
71. Leo V.C., Morgan N.V., Bem D., et al. Use of next-generation sequencing and candidate gene analysis to identify underlying defects in patients with inherited platelet function disorders. *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 643–50.
72. Arora P., Kolli H., Nainani N., et al. Preventable risk factors for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012; 26: 687–97.
73. Schiergens T.S., Rentsch M., Kasperek M.S., et al. Impact of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on recurrence and overall survival after resection of colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum*. 2015; 58: 74–82.
74. Steinbicker A., Zurheiden N.J., Buckmann A., et al. Patient blood management: Umsetzung im Rahmen der Anaesthesiesprechstunde. *Anaesth Intensivmed*. 2015; 56: 64–74.
75. Bisbe E., Molto L., Arroyo R., et al. Randomized trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2014; 113: 402–9.
76. Gillard S., Van Aelbrouck C., El Kenz H., et al. Influence of haematocrit level on thromboelastometry parameters:  $\delta$ AP5-10. *Eur J Anaesthesiol*. 2014; 31: 106.
77. Solomon C., Rahe-Meyer N., Schochl H., et al. Effect of haematocrit on fibrin-based clot firmness in the FIBTEM test. *Blood Transfus*. 2013; 11: 412–8.
78. Allen C.J., Tashiro J., Valle E.J., et al. Initial hematocrit predicts the use of blood transfusion in the pediatric trauma patient. *J Pediatr Surg*. 2014; 49: 1678–82.
79. Baumann H., Chavez V.V., Biscoping J., Schlegel E. Preoperative hemoglobin level, blood volume or circulating red blood cell volume as predictors for perioperative blood transfusion? A retrospective study on 681 patients undergoing orthopedic major joint replacement. *Eur J Anaesthesiol*. 2014; 31(Suppl 52): 90.
80. Browning R.M., Trentino K., Nathan E.A., Hashemi N. Preoperative anaemia is common in patients undergoing major gynaecological surgery and is associated with a fivefold increased risk of transfusion. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012; 52: 455–9.
81. David O., Sinha R., Robinson K., Cardone D. The prevalence of anaemia, hypochromia and microcytosis in preoperative cardiac surgical patients. *Anaesth Intensive Care*. 2013; 41: 316–21.
82. Theusinger O.M., Kind S.L., Seifert B., et al. Patient blood management in orthopaedic surgery: A four-year follow-up of transfusion requirements and blood loss from 2008 to 2011 at the Balgrist University Hospital in Zurich, Switzerland. *Blood Transfus*. 2014; 12: 195–203.
83. Enko D., Wallner F., von-Goedecke A., et al. The impact of an algorithm-guided management of preoperative anemia in perioperative hemoglobin level and transfusion of major orthopedic surgery patients. *Anemia*. 2013; 2013: 641876.
84. Harwin S.F., Pivec R., Naziri Q., et al. Is total hip arthroplasty a successful and safe procedure in Jehovah's Witnesses? Mean five-year results. *Hip Int*. 2014; 24: 69–76.
85. Qureshi M., Momoh I., Bankes M., et al. Erythropoietin provides a useful strategy for treating preoperative anemia in planned elective orthopedic surgery: An analysis of benefit in routine practice. *Transfusion*. 2012; 52: 2063–4.
86. Bisbe E., Munoz M. Management of preoperative anemia: The NATA consensus statements. *ISBT Sci Ser*. 2012; 7: 283–7.
87. Bruce W., Campbell D., Daly D., Isbister J. Practical recommendations for patient blood management and the reduction of perioperative transfusion in joint replacement surgery. *ANZ J Surg*. 2013; 83: 222–9.
88. Gurusamy K.S., Nagendran M., Broadhurst J.F., et al. Iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (12): CD010640.
89. Lakkawar N.J., Sankaran S., Rangaswamy T. Efficacy of intravenous administration of iron sucrose for treatment of iron deficiency anaemia in patients with abnormal uterine bleeding. *Acta Facultatis Medicinae Naissensis*. 2012; 29: 59–68.
90. Keeler B.D., Simpson J.A., Ng S., et al. The feasibility and clinical efficacy of intravenous iron administration for preoperative anaemia in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2014; 16: 794–800.
91. Lin D.M., Lin E.S., Tran M.H. Efficacy and safety of erythropoietin and intravenous iron in perioperative blood management: A systematic review. *Transfus Med Rev*. 2013; 27: 221–34.
92. Alsaleh K., Alotaibi G.S., Almodaimegh H.S., et al. The use of preoperative erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in patients who underwent knee or hip arthroplasty: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 1463–72.
93. Doodeman H.J., van Haelst I.M., Egberts T.C., et al. The effect of a preoperative erythropoietin protocol as part of a multifaceted blood management program in daily clinical practice (CME). *Transfusion*. 2013; 53: 1930–9.
94. van Haelst I.M., Egberts A.C., Doodeman H.J., et al. Occurrence and determinants of poor response to short-term preoperative erythropoietin treatment. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013; 57: 350–7.
95. Tomeczkowski J., Stern S., Muller A., von Heymann C. Potential cost saving of Epoetin alfa in elective hip or knee surgery due to reduction in blood transfusions and their side effects: A discrete-event simulation model. *PLoS ONE*. 2013; 8: e72949.
96. Kotze A., Carter L.A., Scally A.J. Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: A quality improvement cycle. *Br J Anaesth*. 2012; 108: 943–52.
97. Cladellas M., Farre N., Comin-Colet J., et al. Effects of preoperative intravenous erythropoietin plus iron on outcome in anemic patients after cardiac valve replacement. *Am J Cardiol*. 2012; 110: 1021–6.
98. Menkis A.H., Martin J., Cheng D.C., et al. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: A consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011. *Innovations (Phila)*. 2012; 7: 229–41.
99. Leahy M.F., Roberts H., Mukhtar S.A., et al. A pragmatic approach to embedding patient blood management in a tertiary hospital. *Transfusion*. 2014; 54: 1133–45.

100. Munoz M., Gomez-Ramirez S., Martin-Montanez E., et al. Cost of postoperative intravenous iron therapy in total lower limb arthroplasty: A retrospective, matched cohort study. *Blood Transfus.* 2014; 12: 40–9.
101. Crosby L., Palarski V.A., Cottingham E., Cmolik B. Iron supplementation for acute blood loss anemia after coronary artery bypass surgery: A randomized, placebo-controlled study. *Heart Lung.* 1994; 23: 493–9.
102. Garrido-Martin P., Nassar-Mansur M.I., de la Llana-Ducros R., et al. The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients undergoing elective cardiac surgery: A randomized clinical trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 15: 1013–8.
103. Karkouti K., McCluskey S.A., Ghannam M., et al. Intravenous iron and recombinant erythropoietin for the treatment of postoperative anemia. *Can J Anaesth.* 2006; 53: 11–9.
104. Madi-Jebara S.N., Sleilaty G.S., Achouh P.E., et al. Postoperative intravenous iron used alone or in combination with low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004; 18: 59–63.
105. Parker M.J. Iron supplementation for anemia after hip fracture surgery: A randomized trial of 300 patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92: 265–9.
106. Mundy G.M., Birtwistle S.J., Power R.A. The effect of iron supplementation on the level of haemoglobin after lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2005; 87: 213–7.
107. Sutton A.G., Campbell P.G., Graham R., et al. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: The Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 287–96.
108. Zauber N.P., Zauber A.G., Gordon F.J., et al. Iron supplementation after femoral head replacement for patients with normal iron stores. *JAMA.* 1992; 267: 525–7.
109. Titos-Arcos J.C., Soria-Aledo V., Carrillo-Alcaraz A., et al. Is intravenous iron useful for reducing transfusions in surgically treated colorectal cancer patients? *World J Surg.* 2012; 36: 1893–7.
110. van Iperen C.E., Kraaijenhagen R.J., Biesma D.H., et al. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg.* 1998; 85: 41–5.
111. Abuella G., Corredor C., Arulkumaran N., et al. Meta-analysis of goal directed therapy in high-risk patients undergoing major noncardiac surgery. *Intensive Care Med.* 2012; 38: S120.
112. Benes J., Giglio M., Brienza N., Michard F. The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on postsurgical outcome: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2014; 18: 584.
113. Cecconi M., Corredor C., Arulkumaran N., et al. Clinical review: Goal-directed therapy – what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care.* 2013; 17: 209.
114. Aya H.D., Cecconi M., Hamilton M., Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013; 110: 510–7.
115. Grocott M.P., Dushianthan A., Hamilton M.A., et al. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: A Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth.* 2013; 111: 535–48.
116. Salzwedel C., Puig J., Carstens A., et al. Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: A multicenter, prospective, randomized study. *Crit Care.* 2013; 17: R191.
117. Pearse R.M., Harrison D.A., MacDonald N., et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: A randomized clinical trial and systematic review. *JAMA.* 2014; 311: 2181–90.
118. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997; 78: 606–17.
119. Cuthbertson B.H. Goldilocks, elephants, and surgical fluids. *Br J Anaesth.* 2013; 110: 144–5.
120. Vaughan-Shaw P.G., Saunders J., Smith T., et al. Oedema is associated with clinical outcome following emergency abdominal surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013; 95: 390–6.
121. Marik P.E., Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med.* 2013; 41: 1774–81.
122. Cannesson M., Le Manach Y., Hofer C.K., et al. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: A ‘gray zone’ approach. *Anesthesiology.* 2011; 115: 231–41.
123. Sondergaard S. Pavane for a pulse pressure variation defunct. *Crit Care.* 2013; 17: 327.
124. Marik P.E., Lemson J. Fluid responsiveness: An evolution of our understanding. *Br J Anaesth.* 2014; 112: 617–20.
125. Murphy G.J., Pike K., Rogers C.A., et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015; 372: 997–1008.
126. Villanueva C., Colomo A., Bosch A., et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013; 368: 11–21.
127. de Almeida J.P., Vincent J.L., Galas F.R., et al. Transfusion requirements in surgical oncology patients: A prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2015; 122: 29–38.
128. Rohde J.M., Dimcheff D.E., Blumberg N., et al. Healthcare-associated infection after red blood cell transfusion: A systematic review and metaanalysis. *JAMA.* 2014; 311: 1317–26.
129. Cabello J.B., Burls A., Emparanza J.I., et al. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (8): CD007160.
130. Wetterslev J., Meyhoff C.S., Jorgensen L.N., et al. The effects of high perioperative inspiratory oxygen fraction for adult surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (6): CD008884.
131. Andreu G., Morel P., Forestier F., et al. Hemovigilance network in France: Organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. *Transfusion.* 2002; 42: 1356–64.
132. Chung K.W., Harvey A., Basavaraju S.V., Kuehnert M.J. How is national recipient hemovigilance conducted in the United States? *Transfusion.* 2015; 55: 703–7.
133. Faber J.C. The European Blood Directive: A new era of blood regulation has begun. *Transfus Med.* 2004; 14: 257–73.
134. Watson R. EU tightens rules on blood safety. *BMJ.* 2005; 331: 800.
135. de Vries RR, Faber J.C., Strengers P.F.; Board of the International Haemovigilance Network. Haemovigilance: An effective tool for improving transfusion practice. *Vox Sang.* 2011; 100: 60–7.
136. Giampaolo A., Piccinini V., Catalano L., et al. The first data from the haemovigilance system in Italy. *Blood Transfus.* 2007; 5: 66–74.
137. Keller-Stanislawski B., Lohmann A., Gunay S., et al. The German Haemovigilance System: Reports of serious adverse transfusion reactions between 1997 and 2007. *Transfus Med.* 2009; 19: 340–9.
138. Bolton-Maggs P.H., Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol.* 2013; 163: 303–14.
139. Lafeuillade B., Eb F., Ounnoughene N., et al. Residual risk and retrospective analysis of transfusion-transmitted bacterial infection reported by the French

- National Hemovigilance Network from 2000 to 2008. *Transfusion*. 2015; 55: 636–46.
140. Custer B., Kessler D., Vahidnia F., et al. Risk factors for retrovirus and hepatitis virus infections in accepted blood donors. *Transfusion*. 2015; 55: 1098–1107.
141. Stramer S.L., Notari E.P., Krysztof D.E., Dodd R.Y. Hepatitis B virus testing by minipool nucleic acid testing: Does it improve blood safety? *Transfusion*. 2013; 53: 2449–58.
142. Bruhn R., Lelie N., Busch M., Kleinman S.; International NAT Study Group. Relative efficacy of nucleic acid amplification testing and serologic screening in preventing hepatitis C virus transmission risk in seven international regions. *Transfusion*. 2015; 55: 1195–1205.
143. Zou S., Dorsey K.A., Notari E.P., et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion*. 2010; 50: 1495–1504.
144. Arora S., Doda V., Kirtania T. Sensitivity of individual donor nucleic acid testing (NAT) for the detection of hepatitis B infection by studying diluted NAT yield samples. *Blood Transfus*. 2015; 13: 227–32.
145. Stramer S.L. Current perspectives in transfusion-transmitted infectious diseases: Emerging and re-emerging infections. *ISBT Sci Ser*. 2014; 9: 30–6.
146. Seltam A., Muller T.H. Update on the use of pathogen-reduced human plasma and platelet concentrates. *Br J Haematol*. 2013; 162: 442–54.
147. Rock G. A comparison of methods of pathogen inactivation of FFP. *Vox Sang*. 2011; 100: 169–78.
148. Butler C., Doree C., Estcourt L.J., et al. Pathogen-reduced platelets for the prevention of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (3): CD009072.
149. Wagner S.J. Developing pathogen reduction technologies for RBC suspensions. *Vox Sang*. 2011; 100: 112–21.
150. Kleinman S., Stassinopoulos A. Risks associated with red blood cell transfusions: Potential benefits from application of pathogen inactivation. *Transfusion*. 2015; 55: 2983–3000.
151. Gilliss B.M., Looney M.R., Gropper M.A. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. *Anesthesiology*. 2011; 115: 635–49.
152. Edgeworth J.A., Farmer M., Sicilia A., et al. Detection of prion infection in variant Creutzfeldt-Jakob disease: A blood-based assay. *Lancet*. 2011; 377: 487–93.
153. Lescoutra-Etcheagaray N., Sumian C., Culeux A., et al. Removal of exogenous prion infectivity in leukoreduced red blood cells unit by a specific filter designed for human transfusion. *Transfusion*. 2014; 54: 1037–45.
154. Bilgin Y.M., van de Watering L.M., Eijssman L., et al. Double-blind, randomized controlled trial on the effect of leukocyte-depleted erythrocyte transfusions in cardiac valve surgery. *Circulation*. 2004; 109: 2755–60.
155. Mendrone A. Jr., Fabron A. Jr., Langhi D. Jr., et al. Is there justification for universal leukoreduction? *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014; 36: 237.
156. Douet J.Y., Bujdoso R., Andreoletti O. Leukoreduction and blood-borne vCJD transmission risk. *Curr Opin Hematol*. 2015; 22: 36–40.
157. Carson J.L., Carless P.A., Hebert P.C. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (4): CD002042.
158. Holst L.B., Petersen M.W., Haase N., et al. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: Systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2015; 350: h1354.
159. Holst L.B., Haase N., Wetterslev J., et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1381–91.
160. Curley G.F., Shehata N., Mazer C.D., et al. Transfusion triggers for guiding RBC transfusion for cardiovascular surgery: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014; 42: 2611–24.
161. Murphy G.J., Pike K., Rogers C.A., et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015; 372: 997–1008.
162. Bolton Maggs P.H.B., Poles D., et al., on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2014 annual SHOT report (2015). 2015; 1–197.
163. Bolton-Maggs P.H. Transfusion safety in 2012: main messages from the SHOT Annual Report for 2012. *Transfus Med*. 2013; 23: 217–8.
164. Ozier Y., Muller J.Y., Mertes P.M., et al. Transfusion-related acute lung injury: Reports to the French Hemovigilance Network 2007 through 2008. *Transfusion*. 2011; 51: 2102–10.
165. Muller M.C., van Stein D., Binnekade J.M., et al. Low-risk transfusion-related acute lung injury donor strategies and the impact on the onset of transfusion-related acute lung injury: A meta-analysis. *Transfusion*. 2015; 55: 164–75.
166. Kopolovic I., Ostro J., Tsubota H., et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood*. 2015; 126: 406–14.
167. Bolton Maggs P.H.B., Poles D., Watt A., et al., on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2012 Annual SHOT Report (2013). 2013; 1–200.
168. Clifford L., Jia Q., Yadav H., et al. Characterizing the epidemiology of perioperative transfusion-associated circulatory overload. *Anesthesiology*. 2015; 122: 21–8.
169. Piccin A., Cronin M., Brady R., et al. Transfusion-associated circulatory overload in Ireland: A review of cases reported to the National Haemovigilance Office 2000 to 2010. *Transfusion*. 2015; 55: 1223–30.
170. Alam A., Lin Y., Lima A., et al. The prevention of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med Rev*. 2013; 27: 105–12.
171. Ozier Y. The prevention of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Clin Biol*. 2014; 21: 153–7.
172. Murphy E.L., Kwaan N., Looney M.R., et al. Risk factors and outcomes in transfusion-associated circulatory overload. *Am J Med*. 2013; 126: 357.e29–357.e38.
173. Vamvakas E.C. Meta-analysis of clinical studies of the purported deleterious effects of 'old' (versus 'fresh') red blood cells: Are we at equipoise? *Transfusion*. 2010; 50: 600–10.
174. Lelubre C., Vincent J.L. Relationship between red cell storage duration and outcomes in adults receiving red cell transfusions: A systematic review. *Crit Care*. 2013; 17: R66.
175. Wang D., Sun J., Solomon S.B., et al. Transfusion of older stored blood and risk of death: A meta-analysis. *Transfusion*. 2012; 52: 1184–95.
176. Fergusson D.A., Hebert P., Hogan D.L., et al. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: The ARIPI randomized trial. *JAMA*. 2012; 308: 1443–51.
177. Lacroix J., Hebert P.C., Fergusson D.A., et al. Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1410–8.
178. Steiner M.E., Ness P.M., Assmann S.F., et al. Effects of red-cell storage duration on patients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1419–29.
179. Carless P.A., Henry D.A., Moxey A.J., et al. Cell salvage for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (4): CD001888.
180. van Bodegom-Vos L., Voorn V.M., So-Osman C., et al. Cell salvage in hip and knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; 97: 1012–21.
181. Xie J., Feng X., Ma J., et al. Is postoperative cell salvage necessary in total hip or knee replacement? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2015; 21: 135–44.
182. Shantikumar S., Patel S., Handa A. The role of cell salvage autotransfusion in abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011; 42: 577–84.

183. Esper S.A., Waters J.H. Intra-operative cell salvage: A fresh look at the indications and contraindications. *Blood Transfus.* 2011; 9: 139–47.
184. Li J., Sun S.L., Tian J.H., et al. Cell salvage in emergency trauma surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (1): CD007379.
185. Trudeau J.D., Waters T., Chipperfield K. Should intraoperative cell-salvaged blood be used in patients with suspected or known malignancy? *Can J Anaesth.* 2012; 59: 1058–70.
186. Aning J., Dunn J., Daugherty M., et al. Towards bloodless cystectomy: A 10-year experience of intra-operative cell salvage during radical cystectomy. *BJU Int.* 2012; 110: E608–13.
187. Raval J.S., Nelson J.B., Woldemichael E., Triulzi D.J. Intraoperative cell salvage in radical prostatectomy does not appear to increase long-term biochemical recurrence, metastases, or mortality. *Transfusion.* 2012; 52: 2590–3.
188. Gakhar H., Bagouri M., Bommireddy R., Klezl Z. Role of intraoperative red cell salvage and autologous transfusion in metastatic spine surgery: A pilot study and review of literature. *Asian Spine J.* 2013; 7: 167–72.
189. Bowley D.M., Barker P., Boffard K.D. Intraoperative blood salvage in penetrating abdominal trauma: A randomised, controlled trial. *World J Surg.* 2006; 30: 1074–80.
190. Liembruno G.M., Liembruno C., Rafanelli D. Intraoperative cell salvage in obstetrics: Is it a real therapeutic option? *Transfusion.* 2011; 51: 2244–56.
191. Dhariwal S.K., Khan K.S., Allard S., et al. Does current evidence support the use of intraoperative cell salvage in reducing the need for blood transfusion in caesarean section? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014; 26: 425–30.
192. De Pietri L., Bianchini M., Montali R., et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy. A randomized controlled trial. *Hepatology.* 2016; 63: 566–73.
193. Berg K., Langaas M., Ericsson M., et al. Acetylsalicylic acid treatment until surgery reduces oxidative stress and inflammation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 43: 1154–63.
194. Xiao F., Wu H., Sun H., et al. Effect of preoperatively continued aspirin use on early and mid-term outcomes in off-pump coronary bypass surgery: A propensity score-matched study of 1418 patients. *PLoS ONE.* 2015; 10: e0116311.
195. Vorobcsuk A., Aradi D., Farkasfalvi K., et al. Outcomes of patients receiving clopidogrel prior to cardiac surgery. *Int J Cardiol.* 2012; 156: 34–40.
196. Blais D.M., Zukoor S.M., Hayes C., et al. Bleeding outcomes associated with coronary artery bypass graft surgery and recent clopidogrel exposure. *Heart Surgery Forum.* 2012; 16: E70–7.
197. Guay J., Andrew Ochroch E. Continuing antiplatelet therapy before cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A meta-analysis on the need for reexploration and major outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014; 28: 90–7.
198. Rossini R, Musumeci G., Capodanno D., et al. Perioperative management of oral antiplatelet therapy and clinical outcomes in coronary stent patients undergoing surgery. Results of a multicentre registry. *Thromb Haemost.* 2015; 113: 272–82.
199. Hutton B., Joseph L., Fergusson D., et al. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: Systematic review and network metaanalysis of randomised and observational studies. *BMJ.* 2012; 345: e5798.
200. Meybohm P., Herrmann E., Nierhoff J., Zacharowski K. Aprotinin may increase mortality in low and intermediate risk but not in high risk cardiac surgical patients compared to tranexamic acid and (epsilon)-aminocaproic acid: A meta-analysis of randomised and observational trials of over 30,000 patients. *PLoS ONE.* 2013; 8: e58009.
201. Ranucci M., Baryshnikova E., Crapelli G.B., et al. Preoperative anti-thrombin supplementation in cardiac surgery: A randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 145: 1393–9.
202. Ranucci M., Jeppsson A., Baryshnikova E. Preoperative fibrinogen supplementation in cardiac surgery patients: An evaluation of different trigger values. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015; 59: 427–33.
203. Vonk A.B., Veerhoek D., van den Brom C.E., et al. Individualized heparin and protamine management improves rotational thromboelastometric parameters and postoperative hemostasis in valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014; 28: 235–41.
204. Guo Y., Tang J., Du L., et al. Protamine dosage based on two titrations reduces blood loss after valve replacement surgery: A prospective, double-blinded, randomized study. *Can J Cardiol.* 2012; 28: 547–52.
205. Martin K., Gertler R., MacGuill M., et al. Replacement of aprotinin by epsilon-aminocaproic acid in infants undergoing cardiac surgery: Consequences for blood loss and outcome. *Br J Anaesth.* 2013; 110: 615–21.
206. Makhija N., Sarupria A., Kumar Choudhary S., et al. Comparison of epsilon-aminocaproic acid and tranexamic acid in thoracic aortic surgery: Clinical efficacy and safety. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27: 1201–7.
207. Faraoni D., Willems A., Melot C., et al. Efficacy of tranexamic acid in paediatric cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 42: 781–6.
208. Mansouri M., Attary M., Bagheri K., et al. Comparative evaluation of the effects of tranexamic acid and low-dose aprotinin on postvalvular heart surgery bleeding and allogenic transfusion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 15: 23–7.
209. Waldow T., Szlapka M., Haferkorn M., et al. Prospective clinical trial on dosage optimizing of tranexamic acid in non-emergency cardiac surgery procedures. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013; 55: 457–68.
210. Du Y., Xu J., Wang G., et al. Comparison of two tranexamic acid dose regimens in patients undergoing cardiac valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014; 28: 1233–7.
211. Sigaut S., Tremey B., Ouattara A., et al. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2014; 120: 590–600.
212. Faraoni D., Cacheux C., Van Aelbrouck C., et al. Effect of two doses of tranexamic acid on fibrinolysis evaluated by thromboelastography during cardiac surgery: A randomised, controlled study. *Eur J Anaesthesiol.* 2014; 31: 491–8.
213. Vanek T., Straka Z. Topical use of tranexamic acid in cardiac surgery – a review and meta-analysis of four randomized controlled trials. *Cor Vasa.* 2013; 55: e184–9.
214. Hosseini H., Rahimianfar A.A., Abdollahi M.H., et al. Evaluations of topical application of tranexamic acid on postoperative blood loss in off-pump coronary artery bypass surgery. *Saudi J Anaesth.* 2014; 8: 224–8.
215. Mahaffey R., Wang L., Hamilton A., et al. Retrospective analysis of blood loss with combined topical and intravenous tranexamic acid after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27: 18–22.
216. Wang G., Xie G., Jiang T., et al. Tranexamic acid reduces blood loss after off-pump coronary surgery: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2012; 115: 239–43.
217. Gurian D.B., Meneghini A., de Abreu L.C., et al. A randomized trial of the topical effect of antifibrinolytic epsilon-aminocaproic acid on coronary artery bypass surgery without cardiopulmonary bypass. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014; 20: 615–20.
218. Lee S.H., Lee S.M., Kim C.S., et al. Fibrinogen recovery and changes in fibrin-based clot firmness after cryoprecipitate administration in patients undergoing aortic surgery involving deep hypothermic circulatory arrest. *Transfusion.* 2014; 54: 1379–87.
219. Doussau A., Perez P., Puntous M., et al. Fresh-frozen plasma transfusion did not reduce 30-day mortality in patients undergoing cardiopulmonary bypass car-

- diac surgery with excessive bleeding: The PLASMACARD multicenter cohort study. *Transfusion*. 2014; 54: 1114–24.
220. Zhou S.F., Estrera A.L., Miller C.C. 3rd, et al. Analysis of autologous platelet-rich plasma during ascending and transverse aortic arch surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013; 95: 1525–30.
221. Jin L., Ji H.W. Effect of desmopressin on platelet aggregation and blood loss in patients undergoing valvular heart surgery. *Chin Med J (Engl)*. 2015; 128: 644–7.
222. Karkouti K., von Heymann C., Jespersen C.M., et al. Efficacy and safety of recombinant factor XIII on reducing blood transfusions in cardiac surgery: A randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 146: 927–39.
223. Rahe-Meyer N., Hanke A., Schmidt D.S., et al. Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as first-line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery: Results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 145: S178–85.
224. Galas F.R., de Almeida J.P., Fukushima J.T., et al. Hemostatic effects of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in children after cardiac surgery: A randomized pilot trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 148: 1647–55.
225. Bilecen S., Peelen L.M., Kalkman C.J., et al. Fibrinogen concentrate therapy in complex cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013; 27: 12–7.
226. Giorni C., Ricci Z., Iodice F., et al. Use of Confidex to control perioperative bleeding in pediatric heart surgery: Prospective cohort study. *Pediatr Cardiol*. 2014; 35: 208–14.
227. Song H.K., Tibayan F.A., Kahl E.A., et al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrates for the treatment of coagulopathy after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 147: 1036–40.
228. Rao V.K., Lobato R.L., Bartlett B., et al. Factor VIII inhibitor bypass activity and recombinant activated factor VII in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014; 28: 1221–6.
229. Abdel-Meguid M.E. Prophylactic administration of recombinant activated factor VII in coronary revascularization surgery. *Saudi J Anaesth*. 2013; 7: 301–4.
230. Singh S.P., Chauhan S., Choudhury M., et al. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: Single-center experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014; 22: 148–54.
231. Kurkluoglu M., Engle A.M., Costello J.P., et al. Single center experience on dosing and adverse events of recombinant factor seven use for bleeding after congenital heart surgery. *J Saudi Heart Assoc*. 2015; 27: 18–22.
232. Alfirevic A., Duncan A., You J., et al. Recombinant factor VII is associated with worse survival in complex cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98: 618–24.
233. Clark K.B., Kon N.D., Hammon J.W. Jr., et al. Factor IX complex for the treatment of severe bleeding after cardiac surgery. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013; 62: 67–71.
234. Alizadeh Ghavidel A., Mirmesdagh Y., Samiei N., Gholampour Dehaki M. Hemostatic role of TachoSil surgical patch in cardiac surgery. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2014; 6: 91–5.
235. Agarwal S., Johnson R.I., Shaw M. Preoperative point-of-care platelet function testing in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015; 29: 333–41.
236. Whitney G., Daves S., Hughes A., et al. Implementation of a transfusion algorithm to reduce blood product utilization in pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth*. 2013; 23: 639–46.
237. Karkouti K., McCluskey S.A., Callum J., et al. Evaluation of a novel transfusion algorithm employing point-of-care coagulation assays in cardiac surgery: A retrospective cohort study with interrupted time-series analysis. *Anesthesiology*. 2015; 122: 560–70.
238. Paidas M.J., Hossain N., Shamsi T.S., et al. Haemostasis and thrombosis in obstetrics and gynaecology. Chichester, West Sussex, UK: Wiley- Blackwell; 2011.
239. Bergmann R.L., Richter R., Bergmann K.E., Dudenhausen J.W. Prevalence and risk factors for early postpartum anemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 150: 126–31.
240. Chauleur C., Cochery-Nouvellon E., Mercier E., et al. Analysis of the venous thromboembolic risk associated with severe postpartum haemorrhage in the NOHA First cohort. *Thromb Haemost*. 2008; 100: 773–9.
241. James A.H., Paglia M.J., Gernsheimer T., et al. Blood component therapy in postpartum hemorrhage. *Transfusion*. 2009; 49: 2430–3.
242. Ehrenthal D.B., Chichester M.L., Cole O.S., Jiang X. Maternal risk factors for peripartum transfusion. *J Women's Health*. 2012; 21: 792–7.
243. WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta. 2009. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44171/1/9789241598514\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44171/1/9789241598514_eng.pdf).
244. Cooper G.M., McClure J.H. Anaesthesia chapter from saving mothers' lives; reviewing maternal deaths to make pregnancy safer. *Br J Anaesth*. 2008; 100: 17–22.
245. Kacmar R.M., Mhyre J.M., Scavone B.M., et al. The use of postpartum hemorrhage protocols in United States Academic Obstetric Anesthesia Units. *Anesth Analg*. 2014; 119: 906–10.
246. Gutierrez M.C., Goodnough L.T., Druzin M., Butwick A.J. Postpartum hemorrhage treated with a massive transfusion protocol at a tertiary obstetric center: A retrospective study. *Int J Obstet Anesth*. 2012; 21: 230–5.
247. Era S., Matsunaga S., Matsumura H., et al. Usefulness of shock indicators for determining the need for blood transfusion after massive obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 41: 39–43.
248. Steele H.B., Goetzl L. The practical utility of routine postpartum hemoglobin assessment. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 210: 576.e1–6.
249. Patterson J.A., Roberts C.L., Bowen J.R., et al. Blood transfusion during pregnancy, birth, and the postnatal period. *Obstet Gynecol*. 2014; 123: 126–33.
250. So-Osman C., Cicilia J., Brand A., et al. Triggers and appropriateness of red blood cell transfusions in the postpartum patient — a retrospective audit. *Vox Sang*. 2010; 98: 65–9.
251. Bonnet M.-P., Deneux-Tharoux C., Dupont C., et al. Transfusion practices in postpartum hemorrhage: A population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013; 92: 404–13.
252. Prick B.W., Duvekot J.J., van der More P.E., et al. Cost-effectiveness of red blood cell transfusion vs. nonintervention in women with acute anaemia after postpartum haemorrhage. *Vox Sang*. 2014; 107: 381–8.
253. Prick B.W., Jansen A.J.G., Steegers E.A.P., et al. Transfusion policy after severe postpartum haemorrhage: A randomised noninferiority trial. *BJOG*. 2014; 121: 1005–14.
254. Morikawa M., Kuramoto A., Nakayama M., et al. Intraoperative red cell salvage during obstetric surgery in 50 Japanese women. *Int J Gynecol Obstet*. 2015; 128: 256–9.
255. Brearton C., Bhalla A., Mallaiah S., Barclay P. The economic benefits of cell salvage in obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2012; 21: 329–33.
256. Froessler B., Cocchiario C., Saadat-Gilani K., et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron ferrous sulfate for antenatal and postpartum iron deficiency anemia: A randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26: 654–9.
257. De Lloyd L., Collins P.W., Kaye A., Collis R.E. Early fibrinogen as a predictor of red cell requirements during postpartum haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2012; 21: S13.
258. Shibata Y., Shigemi D., Ito M., et al. Association between fibrinogen levels and severity of postpartum hemorrhage in singleton vaginal deliveries at a Japanese perinatal center. *J Nippon Med Sch*. 2014; 81: 94–6.



259. Collins P.W., Lilley G., Bruynseels D., et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: A prospective study. *Blood*. 2014; 124: 1727–36.
260. Precious E.M., Alikhan R., Lilley G., et al. A prospective study to evaluate early Clauss fibrinogen and fibtem as predictors of progression of major obstetric haemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2013; 11(Suppl 2): 425.
261. Peyvandi F., Biguzzi E., Franchi F., et al. Elevated prepartum fibrinogen levels are not associated with a reduced risk of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 1451–3.
262. Yamada T., Akaishi R., Oda Y., et al. Antenatal fibrinogen concentrations and postpartum haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2014; 23: 365–70.
263. Karlsson O., Henriksson B.-A., Jeppsson A., Hellgren M. Coagulopathies early in postpartum haemorrhage; thromboelastography and haemostatic laboratory analyses. *Thromb Res*. 2013; 131: S94.
264. Karlsson O., Jeppsson A., Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: Monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both? *Int J Obstet Anesth*. 2014; 23: 10–7.
265. Harrod I.D., Mallaiah S., Barclay P., et al. Evaluation of FIBTEM A5 guided fibrinogen concentrate administration in massive obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2014; 23: S16.
266. de Lloyd L., Bovington R., Kaye A., et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2011; 20: 135–41.
267. Ducloy-Bouthors A.S., Pilla C., Bauters A., et al. Point-of-care prothrombin time testing as an early predictor of severe postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012; 119: S822–3.
268. Erhabor O., Isaac I., Muhammad A., et al. Some hemostatic parameters in women with obstetric hemorrhage in Sokoto, Nigeria. *Int J Womens Health*. 2013; 5: 285–91.
269. Chevannes C., Harrod I., Bhalla A., et al. Fast rotational thromboelastometry evaluation in major obstetric haemorrhage. *Br J Anaesth*. 2012; 109: 484.
270. Lilley G.J., Burkett-St. Laurent D.A., Collins P.W., Collis R.E. A prospective study to evaluate early Clauss fibrinogen and FIBTEM as predictors for major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2013; 22: S7.
271. de Lange N.M., Lance M.D., de Groot R., et al. Obstetric hemorrhage and coagulation: An update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Surv*. 2012; 67: 426–35.
272. de Lange N.M., van Rheenen-Flach L.E., Lance M.D., et al. Peri-partum reference ranges for ROTEM(R) thromboelastometry. *Br J Anaesth*. 2014; 112: 852–9.
273. Hill J.S., Devenie G., Powell M. Point-of-care testing of coagulation and fibrinolytic status during postpartum haemorrhage: Developing a thromboelastography(R)-guided transfusion algorithm. *Anaesth Intensive Care*. 2012; 40: 1007–15.
274. Butwick A., Ting V., Atkinson Ralls L., et al. The association between thromboelastographic parameters and total estimated blood loss in patients undergoing elective cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2011; 112: 1041–7.
275. Macafee B., Campbell J.P., Ashpole K., et al. Reference ranges for thromboelastography (TEG1) and traditional coagulation tests in term parturients undergoing caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012; 67: 741–7.
276. Ekelund K., Pinborg A., Bjerrum O.W., Stensballe J. Thromboelastography and aggregometry guided treatment in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura and postpartum hemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013; 57(Suppl 120): 16–7.
277. Susen S., Tournoys A., Duhamel A., et al. Tranexamic acid inhibits fibrinolysis-induced coagulopathy associated with postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2013; 11: 221.
278. Aoki N.J., Venardos K., Andrianopoulos N., et al. Use of blood components in major obstetric hemorrhage: Preliminary findings from the Australian and New Zealand massive transfusion registry (ANZ-MTR). *Blood*. 2014; 124: 1563.
279. Green L., Knight M., Seeney F.M., et al. Transfusion management and haemostatic changes in major obstetric haemorrhage in the UK. *Transfus Med*. 2014; 24: 25.
280. Pasquier P., Gayat E., Rackelboom T., et al. An observational study of the fresh frozen plasma: Red blood cell ratio in postpartum hemorrhage. *Anesth Analg*. 2013; 116: 155–61.
281. Teofili L., Bianchi M., Zanfini B.A., et al. Acute lung injury complicating blood transfusion in postpartum hemorrhage: Incidence and risk factors. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014; 6: e2014069.
282. Teofili L., Bianchi M., Zanfini B.A., et al. Pregnancy-related hypertensive disorders are the major risk factor for TRALI in patients with severe postpartum hemorrhage. *Blood*. 2013; 122: 1159.
283. Ickx B., Samama C.M. Fibrinogen concentrates for postpartum haemorrhage? Do not miss the most relevant population! *Br J Anaesth*. 2015; 114: 548–50.
284. Onwuemene O., Green D., Keith L. Postpartum hemorrhage management in 2012: Predicting the future. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012; 119: 3–5.
285. Wikkelse A.J., Edwards H.M., Afshari A., et al. Preemptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: Randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2015; 114: 623–33.
286. Collis R.E., Collins P.W. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*. 2015; 70(Suppl 1): 78–86; e27-8.
287. Cunningham F.G., Nelson D.B. Disseminated intravascular coagulation syndromes in obstetrics. *Obstet Gynecol*. 2015; 126: 999–1011.
288. Mallaiah S., Barclay P., Harrod I., et al. Significant improvement in the management of major obstetric haemorrhage with a ROTEM guided algorithm using fibrinogen concentrate. *Transfus Med*. 2014; 24: 7–8.
289. Ahmed S., Byrne B.M. How efficient is fibrinogen concentrate in the management of major obstetric haemorrhage in comparison to cryoprecipitate? *Int J Gynaecol Obstet*. 2012; 119: S818.
290. Ahmed S., Harrity C., Johnson S., et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage: An observational study. *Transfus Med*. 2012; 22: 344–9.
291. Wikkelse A.J., Afshari A., Stensballe J., et al. The FIB-PPH trial: Fibrinogen concentrate as initial treatment for postpartum haemorrhage: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2012; 13: 110.
292. Mallaiah S., Barclay P., Harrod I., et al. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*. 2015; 70: 166–75.
293. Hall D.R. Abruptio placentae and disseminated intravascular coagulopathy. *Semin Perinatol*. 2009; 33: 189–95.
294. Mirghafourvand M., Mohammad-Alizadeh S., Abbasalizadeh F., Shirdel M. The effect of prophylactic intravenous tranexamic acid on blood loss after vaginal delivery in women at low risk of postpartum haemorrhage: A double-blind randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015; 55: 53–8.
295. Novikova N., Hofmeyr G.J. Meta-analysis of randomised controlled trials of tranexamic acid for prevention of postpartum haemorrhage. *S Afr J Obstet Gynaecol*. 2014; 20: 71.
296. Xu J., Gao W., Ju Y. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: A double-blind randomization trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 287: 463–8.

297. Bouet P.E., Ruiz V., Madzou S., et al. Policy of tranexamic acid for treating postpartum hemorrhage after a vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 210: S302–3.
298. Ducloy-Bouthors A.S., Duhamel A., Jude B., et al. High dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012; 119: S331.
299. Faraoni D., Carlier C., Samama C.M., et al. Efficacy and safety of tranexamic acid administration for the prevention and/or the treatment of postpartum haemorrhage: A systematic review with meta-analysis. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014; 33: 563–71.
300. Heesen M., Bohmer J., Klohr S., et al. Prophylactic tranexamic acid in patients at low risk for postpartum haemorrhage: Systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 58: 1075–85.
301. Walsh M., Ploplis V., Fritz B., et al. Successful thromboelastographic goal-directed blood component therapy, prothrombin complex concentrate, and rFVIIa administration without tranexamic acid for reversal of severe coagulopathy in an obstetrical patient presenting with hemorrhagic cardiac arrest. *Am J Hematol.* 2014; 89: E50.
302. Kayem G., Kurinczuk J.J., Alfirevic Z., et al. Specific second-line therapies for postpartum haemorrhage: A national cohort study. *BJOG.* 2011; 118: 856–64.
303. Magon N., Babu K.M., Kapur K., et al. Recombinant activated factor VII in post partum haemorrhage. *Niger Med J.* 2013; 54: 289–94.
304. Ogawa M., Akahira S., Takahashi S., et al. Low-dose recombinant activated factor VII temporally stopped bleeding from small artery in severe postpartum hemorrhage: A case report. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013; 24: 344–6.
305. Quigley J., Byrne J., Diaz M., et al. Use of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in acute life threatening primary postpartum haemorrhage: A case report. *Vox Sang.* 2013; 105: 272–3.
306. Barillari G., Frigo M.G., Casarotto M., et al. Use of recombinant activated factor VII in severe postpartum haemorrhage: Data from the Italian Registry: A multicentric observational retrospective study. *Thromb Res.* 2009; 124: e41–7.
307. Mostic T., Sparic R., Argirovic R., et al. Our experience with the use of recombinant activated factor VII in postpartum haemorrhage. *Srp Arh Celok Lek.* 2008; 136(Suppl 3): 204–9.
308. Seidlova D., Blatny J., Penka M., et al. Recombinant activated factor VII in the treatment of life threatening postpartum haemorrhage: Registry UniSeven in the Czech Republic. *Ceska Gynecol.* 2010; 75: 297–305.
309. Kim S.C., et al. Clinical efficacy of recombinant activated factor VII in postpartum hemorrhage. *J Perinat Med.* 2013; 41.
310. Lavigne-Lissalde G., Aya G., Mercier F., et al. rhuFVIIa in women with a refractory primary postpartum haemorrhage: An international, multicenter, randomised, opened, controlled trial. *Thromb Res.* 2013; 131: S74.
311. Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D., et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014; 130: 2215–45.
312. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on noncardiac surgery: Cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on noncardiac surgery: Cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol.* 2014; 31: 517–73.
313. Bidolegui F., Arce G., Lugones A., et al. Tranexamic acid reduces blood loss and transfusion in patients undergoing total knee arthroplasty without tourniquet: A prospective randomized controlled trial. *Open Orthop J.* 2014; 8: 250–4.
314. Fu D.J., Chen C., Guo L., Yang L. Use of intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin J Traumatol.* 2013; 16: 67–76.
315. Gandhi R., Evans H.M., Mahomed S.R., Mahomed N.N. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: A metaanalysis. *BMC Res Notes.* 2013; 6: 184.
316. Gautam V.K., Sambandam B., Singh S., et al. The role of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee replacement. *J Clin Orthop Trauma.* 2013; 4: 36–9.
317. Li Z.J., Fu X., Xing D., et al. Is tranexamic acid effective and safe in spinal surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Spine J.* 2013; 22: 1950–7.
318. Oremus K., Sostaric S., Trkulja V., Haspl M. Influence of tranexamic acid on postoperative autologous blood retransfusion in primary total hip and knee arthroplasty: A randomized controlled trial. *Transfusion.* 2014; 54: 31–41.
319. Pachauri A., Acharya K.K., Tiwari A.K. The effect of tranexamic acid on hemoglobin levels during total knee arthroplasty. *Am J Ther.* 2014; 21: 366–70.
320. Shen P.F., Hou W.L., Chen J.B., et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid for total knee arthroplasty: A prospective randomized controlled trial. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 576–58.
321. Tan J., Chen H., Liu Q., et al. A meta-analysis of the effectiveness and safety of using tranexamic acid in primary unilateral total knee arthroplasty. *J Surg Res.* 2013; 184: 880–7.
322. Yang B., Li H., Wang D., et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative intravenous tranexamic acid use in spinal surgery. *PLoS ONE.* 2013; 8: e55436.
323. Zhang F., Wang K., Li F.N., et al. Effectiveness of tranexamic acid in reducing blood loss in spinal surgery: A meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014; 15: 448.
324. Poeran J., Rasul R., Suzuki S., et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: Retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ.* 2014; 349: g4829.
325. Goz V., Slobodyanyuk K., Cheriyan T., et al. Antifibrinolytics reduce blood loss in adult spinal deformity surgery: A prospective randomized controlled trial. *Spine J.* 2013; 13(9 Suppl): S1.
326. Antonopoulou E., Digas G., Meletiadis G., et al. The effectiveness of tranexamic acid in total knee replacement. *Reg Anesth Pain Med.* 2013; 38: E177.
327. Tengborn L., Blomback M., Berntorp E. Tranexamic acid: An old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res.* 2015; 135: 231–42.
328. Alshryda S., Mason J., Sarda P., et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total hip replacement: A randomized controlled trial (TRANX-H). *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95: 1969–74.
329. Alshryda S., Mason J., Vaghela M., et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total knee replacement: A randomized controlled trial (TRANX-K). *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95: 1961–8.
330. Alshryda S., Sukeik M., Sarda P., et al. A systematic review and metaanalysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J.* 2014; 96-B: 1005–15.
331. Chang C.H., Chang Y., Chen D.W., et al. Topical tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates associated with primary total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 1552–7.
332. Gilbody J., Dhotar H.S., Perruccio A.V., Davey J.R. Topical tranexamic acid reduces transfusion rates in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 681–4.
333. Gomez-Barrena E., Ortega-Andreu M., Padilla-Eguiluz N.G., et al. Topical intra-articular compared with intravenous tranexamic acid to reduce blood loss in primary total knee replacement: A double-blind, randomized, controlled, noninferiority clinical trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 1937–44.

334. Ageno W., Gallus A.S., Wittkowsky A., et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141: e44S–88S.
335. Kerebel D., Joly L.M., Honnart D., et al. A French multicenter randomised trial comparing two dose-regimens of prothrombin complex concentrates in urgent anticoagulation reversal. *Crit Care*. 2013; 17: R4.
336. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V., et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: An updated European guideline. *Crit Care*. 2013; 17: R76.
337. Tazarourte K., Riou B., Tremey B., et al. Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin K is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin K antagonist treatment (EP-AHK study). *Crit Care*. 2014; 18: R81.
338. Toth P., van Veen J.J., Robinson K., et al. Real world usage of PCC to 'rapidly' correct warfarin induced coagulopathy. *Blood Transfus*. 2013; 11: 500–5.
339. Goldstein J.N., Refaai M.A., Milling T.J. Jr, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: A phase 3b, open-label, noninferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015; 385: 2077–87.
340. Quinlan D.J., Eikelboom J.W., Weitz J.I. Four-factor prothrombin complex concentrate for urgent reversal of vitamin K antagonists in patients with major bleeding. *Circulation*. 2013; 128: 1179–81.
341. Sarode R., Milling T.J. Jr., Refaai M.A., et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: A randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013; 128: 1234–43.
342. Sarode R. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for urgent vitamin K antagonist reversal: New evidence. *Clin Lab Med*. 2014; 34: 613–21.
343. Hickey M., Gatién M., Taljaard M., et al. Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in the emergency department. *Circulation*. 2013; 128: 360–4.
344. Milling T.J. Jr., Refaai M.A., Goldstein J.N., et al. Thromboembolic events after vitamin K antagonist reversal with 4-factor prothrombin complex concentrate: Exploratory analyses of two randomized, plasma-controlled studies. *Ann Emerg Med*. 2016; 67: 96.e5–105.e5.
345. Llau J.V., Acosta F.J., Escolar G., et al. Multidisciplinary consensus document on the management of massive haemorrhage (HEMOMAS document). *Med Intensiva*. 2015; 39: 483–504.
346. Sadaka F. Prothrombin complex concentrates for warfarin-related intracranial hemorrhage: should they replace fresh-frozen plasma? *J Blood Disorders Transf*. 2012; 3: e104.
347. Rodgers G.M. Prothrombin complex concentrates in emergency bleeding disorders. *Am J Hematol*. 2012; 87: 898–902.
348. Yates S.G., Sarode R. New strategies for effective treatment of vitamin K antagonist-associated bleeding. *J Thromb Haemost* 2015; 13(Suppl 1): S180–6.
349. Schiele F., van Ryn J., Litzemberger T., et al. Structure-guided residence time optimization of a dabigatran reversal agent. *MAbs*. 2015; 7: 871–80.
350. Lu G., DeGuzman F.R., Hollenbach S.J., et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013; 19: 446–51.
351. Marlu R., Hodaj E., Paris A., et al. Effect of nonspecific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: A randomized crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2012; 108: 217–24.
352. Whalley D., Skappak C., Lang E.S. The need to clot: A review of current management strategies for adverse bleeding events with new oral anticoagulants. *Minerva Anestesiol*. 2014; 80: 821–30.
353. Lazo-Langner A., Villa-Marquez R., Hernandez-Hernandez D., et al. Intra-hospital correlation of the international normalized ratio. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009; 15: 220–4.
354. Dickneite G. Prothrombin complex concentrates as reversal agents for new oral anticoagulants: Lessons from preclinical studies with Beriplex. *Clin Lab Med*. 2014; 34: 623–35.
355. Herzog E., Kaspereit F., Krege W., et al. Four-factor prothrombin complex concentrate reverses apixaban-associated bleeding in a rabbit model of acute hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 2220–6.
356. Herzog E., Kaspereit F., Krege W., et al. Effective reversal of edoxaban-associated bleeding with four-factor prothrombin complex concentrate in a rabbit model of acute hemorrhage. *Anesthesiology*. 2015; 122: 387–98.
357. Hoffman M., Volovyk Z., Monroe D.M. Reversal of dabigatran effects in models of thrombin generation and hemostasis by factor VIIa and prothrombin complex concentrate. *Anesthesiology*. 2015; 122: 353–62.
358. Pragst I., Zeitler S.H., Doerr B., et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 1841–8.
359. Godier A., Gouin-Thibault I., Rosencher N., et al. Management of direct oral anticoagulants for invasive procedures. *J Mal Vasc*. 2015; 40: 173–81.
360. Grottke O., van Ryn J., Spronk H.M., Rossaint R. Prothrombin complex concentrates and a specific antidote to dabigatran are effective ex-vivo in reversing the effects of dabigatran in an anticoagulation/liver trauma experimental model. *Crit Care*. 2014; 18: R27.
361. Zhou W., Zorn M., Nawroth P., et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with rivaroxaban. *Stroke*. 2013; 44: 771–8.
362. Zhou W., Schwarting S., Illanes S., et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke*. 2011; 42: 3594–9.
363. Miesbach W., Seifried E. New direct oral anticoagulants: Current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications. *Thromb Haemost*. 2012; 108: 625–32.
364. Dickneite G., Hoffman M. Reversing the new oral anticoagulants with prothrombin complex concentrates (PCCs): What is the evidence? *Thromb Haemost*. 2014; 111: 189–98.
365. Liotta E.M., Lévassieur-Franklin K.E., Naidech A.M. Reversal of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Curr Opin Crit Care*. 2015; 21: 127–33.
366. Levy J.H., Faraoni D., Spring J.L., et al. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology*. 2013; 118: 1466–74.
367. Haas T., Fries D., Velik-Salchner C., et al. Fibrinogen in craniostylosis surgery. *Anesth Analg*. 2008; 106: 725–31.
368. El Kady N., Khedr H., Yosry M., El Mekawi S. Perioperative assessment of coagulation in paediatric neurosurgical patients using thromboelastography. *Eur J Anaesthesiol*. 2009; 26: 293–7.
369. Miller B.E., Guzzetta N.A., Tosone S.R., et al. Tissue factor-activated thromboelastograms in children undergoing cardiac surgery: Baseline values and comparisons. *Anesth Analg*. 2003; 97: 1289–93.
370. Haizinger B., Gombotz H., Rehak P., et al. Activated thromboelastogram in neonates and infants with complex congenital heart disease in comparison with healthy children. *Br J Anaesth*. 2006; 97: 545–52.
371. Romlin B.S., Wahlander H., Berggren H., et al. Intraoperative thromboelastometry is associated with reduced transfusion prevalence in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2011; 112: 30–6.

372. Haas T., Spielmann N., Restin T., et al. Higher fibrinogen concentrations for reduction of transfusion requirements during major paediatric surgery: A prospective randomised controlled trial. *Br J Anaesth.* 2015; 115: 234–43.
373. Haas T., Mauch J., Weiss M., Schmutz M. Management of dilutional coagulopathy during pediatric major surgery. *Transfus Med Hemother.* 2012; 39: 114–9.
374. Niebler R.A., Gill J.C., Brabant C.P., et al. Thromboelastography in the assessment of bleeding following surgery for congenital heart disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2012; 3: 433–8.
375. Romlin B.S., Wahlander H., Synnergren M., et al. Earlier detection of coagulopathy with thromboelastometry during pediatric cardiac surgery: A prospective observational study. *Paediatr Anaesth.* 2013; 23: 222–7.
376. Ziegler B., Schimke C., Marchet P., et al. Severe pediatric blunt trauma: Successful ROTEM-guided hemostatic therapy with fibrinogen concentrate and no administration of fresh frozen plasma or platelets. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013; 19: 453–9.
377. Faraoni D., Willems A., Romlin B.S., et al. Development of a specific algorithm to guide haemostatic therapy in children undergoing cardiac surgery: A single-centre retrospective study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015; 32: 320–9.
378. Haas T., Goobie S., Spielmann N., et al. Improvements in patient blood management for pediatric craniostomosis surgery using a ROTEM((R))-assisted strategy: Feasibility and costs. *Paediatr Anaesth.* 2014; 24: 774–80.
379. Hazle M.A., Gajarski R.J., Yu S., et al. Fluid overload in infants following congenital heart surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14: 44–9.
380. Hassinger A.B., Wald E.L., Goodman D.M. Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15: 131–8.
381. Seguin J., Albright B., Vertullo L., et al. Extent, risk factors, and outcome of fluid overload after pediatric heart surgery. *Crit Care Med.* 2014; 42: 2591–9.
382. Bolliger D., Gorlinger K., Tanaka K.A. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology.* 2010; 113: 1205–19.
383. Goobie S.M., Meier P.M., Sethna N.F., et al. Population pharmacokinetics of tranexamic acid in paediatric patients undergoing craniostomosis surgery. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52: 267–76.
384. Wesley M.C., Pereira L.M., Scharp L.A., et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid in neonates, infants, and children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2015; 122: 746–58.
385. Faraoni D., Rozen L., Willems A., et al. Experimental model of hyperfibrinolysis designed for rotational thromboelastometry in children with congenital heart disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015; 26: 290–7.
386. Huntington J.T., Royall N.A., Schmidt C.R. Minimizing blood loss during hepatectomy: A literature review. *J Surg Oncol.* 2014; 109: 81–8.
387. Li Z., Sun Y.M., Wu F.X., et al. Controlled low central venous pressure reduces blood loss and transfusion requirements in hepatectomy. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 303–9.
388. Lekerika N., Gutierrez Rico R.M., Arco Vazquez J., et al. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing orthotopic liver transplantation: Effects on intraoperative blood transfusion and postoperative complications. *Transplant Proc.* 2014; 46: 3087–91.
389. Massicotte L., Denault A.Y., Thibeault L., et al. Relationship between conventional coagulation tests and bleeding for 600 consecutive liver transplantations. *Transplantation.* 2014; 98: e13–5.
390. Krzanicki D., Sugavanam A., Mallett S. Intraoperative hypercoagulability during liver transplantation as demonstrated by thromboelastography. *Liver Transpl.* 2013; 19: 852–61.
391. Leon-Justel A., Noval-Padillo J.A., Alvarez-Rios A.I., et al. Point-of-care haemostasis monitoring during liver transplantation reduces transfusion requirements and improves patient outcome. *Clin Chim Acta.* 2015; 446: 277–83.
392. Fayed N.A., Abdallah A.R., Khalil M.K., Marwan I.K. Therapeutic rather than prophylactic platelet transfusion policy for severe thrombocytopenia during liver transplantation. *Platelets.* 2014; 25: 576–86.
393. Schofield N., Sugavanam A., Thompson K., Mallett S.V. No increase in blood transfusions during liver transplantation since the withdrawal of aprotinin. *Liver Transpl.* 2014; 20: 584–90.
394. Roberts I., Coats T., Edwards P., et al. HALT-IT — tranexamic acid for the treatment of gastrointestinal bleeding: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 450.
395. Corbett C., Mangat K., Olliff S., Tripathi D. The role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS) in the management of variceal hemorrhage. *Liver Int.* 2012; 32: 1493–1504.
396. Garcia-Pagan J.C., Di Pascoli M., Caca K., et al. Use of early-TIPS for high risk variceal bleeding: Results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol.* 2013; 58: 45–50.
397. Al-Jaghbeer M., Yende S. Blood transfusion for upper gastrointestinal bleeding: Is less more again? *Crit Care.* 2013; 17: 325.
398. Jairath V., Kahan B.C., Gray A., et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): A pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet.* 2015; 386: 137–44.
399. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015; 63: 743–52.
400. Tripathi D., Stanley A.J., Hayes P.C., et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut.* 2015; 64: 1680–1704.
401. Ranghino A., Mella A., Borchiellini A., et al. Assessment of platelet function analyzer (PFA-100) in kidney transplant patients before renal allograft biopsy: A retrospective single-center analysis. *Transplant Proc.* 2014; 46: 2259–62.
402. Mannucci P.M. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: The first 20 years. *Blood.* 1997; 90: 2515–21.
403. Manno C., Bonifati C., Torres D.D., et al. Desmopressin acetate in percutaneous ultrasound-guided kidney biopsy: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57: 850–5.
404. Anandagoda N., Jayawardene S., Macdougall I.C., Shah S. Desmopressin use prior to renal transplant biopsy — does it fit? *Clin Kidney J.* 2014; 7: 602–4.
405. Devereaux P.J., Mrkobrada M., Sessler D.I., et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1494–1503.
406. Au A.G., Majumdar S.R., McAlister F.A. Preoperative thienopyridine use and outcome after surgery: A systematic review. *Am J Med.* 2012; 125: 87–99.e1.
407. Smith P.K., Goodnough L.T., Levy J.H., et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: Risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 388–96.
408. Price M.J., Walder J.S., Baker B.A., et al. Recovery of platelet function after discontinuation of prasugrel or clopidogrel maintenance dosing in aspirin-treated patients with stable coronary disease: The recovery trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59: 2338–43.
409. Godier A., Taylor G., Gaussem P. Inefficacy of platelet transfusion to reverse ticagrelor. *N Engl J Med.* 2015; 372: 196–7.
410. Baber U., Mehran R., Sharma S.K., et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: A meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 1569–77.

411. Feres F., Costa R.A., Abizaid A., et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: The OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013; 310: 2510–22.
412. Hawn M.T., Graham L.A., Richman J.S., et al. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA*. 2013; 310: 1462–72.
413. Fazavana J., Bianchini E.P., Saller F., et al. A chemically-modified inactive antithrombin as a potent antagonist of fondaparinux and heparin anticoagulant activity. *J Thromb Haemost*. 2013; 11: 1128–36.
414. Elmer J., Wittels K.A. Emergency reversal of pentasaccharide anticoagulants: A systematic review of the literature. *Transfus Med*. 2012; 22: 108–15.
415. Clark N.P., Witt D.M., Davies L.E., et al. Bleeding, recurrent venous thromboembolism, and mortality risks during warfarin interruption for invasive procedures. *JAMA Intern Med*. 2015; 175: 1163–8.
416. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Kaatz S., et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015; 373: 823–33.
417. Kim T.H., Kim J.Y., Mun H.S., et al. Heparin bridging in warfarin anticoagulation therapy initiation could increase bleeding in nonvalvular atrial fibrillation patients: A multicenter propensity-matched analysis. *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 182–90.
418. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Spencer F.A., et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141: e326S–e350S.
419. Colomina M.J., Diez Lobo A., Garutti I., et al. Perioperative use of prothrombin complex concentrates. *Minerva Anestesiol*. 2012; 78: 358–68.
420. Makris M., Van Veen J.J., Tait C.R., et al., British Committee for Standards in Hematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol*. 2013; 160: 35–46.
421. Pernod G., Godier A., Gozalo C., et al., French National Authority for Health. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res*. 2010; 126: e167–74.
422. Tran H.A., Chunilal S.D., Harper P.L., et al. An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *Med J Aust*. 2013; 198: 198–9.
423. Buller H.R., Prins M.H., Lensin A.W., et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1287–97.
424. Cohen A.T., Spiro T.E., Buller H.R., et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013; 368: 513–23.
425. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366: 9–19.
426. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369: 799–808.
427. Goldhaber S.Z., Leizorovicz A., Kakkar A.K., et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2167–77.
428. Alexander J.H., Lopes R.D., James S., et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 365: 699–708.
429. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2093–104.
430. Hokusai-VTE Investigators, Buller H.R., Decousus H., et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1406–15.
431. Wang X., Mondal S., Wang J., et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014; 14: 147–54.
432. Lehmann T., Hofer K.E., Baumann M., et al. Massive human rivaroxaban overdose. *Thromb Haemost*. 2014; 112: 834–6.
433. Eerenberg E.S., Kamphuisen P.W., Sijpkens M.K., et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011; 124: 1573–9.
434. Glund S., Stangier J., Schmohl M., et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: A randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015; 386: 680–90.
435. Pollack C.V. Jr., Reilly P.A., Eikelboom J., et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015; 373: 511–20.
436. Siegal D.M., Curnutte J.T., Connolly S.J., et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2413–24.
437. Sie P., Samama C.M., Godier A., et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011; 104: 669–76.
438. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of nonvitamin K antagonist anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015; 17: 1467–1507.
439. Thompson C.A., Kyle R., Gertz M., et al. Systemic AL amyloidosis with acquired factor X deficiency: A study of perioperative bleeding risk and treatment outcomes in 60 patients. *Am J Hematol*. 2010; 85: 171–3.
440. Franchini M., Lippi G., Manzato F., et al. Hemostatic abnormalities in endocrine and metabolic disorders. *Eur J Endocrinol*. 2009; 162: 439–51.
441. Vescovi P.P., Favalaro E., Lippi G., et al. The spectrum of coagulation abnormalities in thyroid disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2011; 37: 7–10.
442. Michiels J.J., Schroyens W., Bememan Z., van der Planken M. Acquired von Willebrand syndrome type 1 in hypothyroidism: Reversal after treatment with thyroxine. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001; 7: 113–5.
443. Chadarevian R., Bruckert E., Leenhardt L., et al. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 732–7.
444. Akinci B., Comlekci A., Ali Ozcan M., et al. Elevated Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) antigen levels in overt and subclinical hypothyroid patients were reduced by levothyroxine replacement. *Endocr J*. 2007; 54: 45–52.
445. Chadarevian R., Jublanc C., Bruckert E., et al. Effect of levothyroxine replacement therapy on coagulation and fibrinolysis in severe hypothyroidism. *J Endocrinol Investig*. 2005; 28: 398–404.
446. Franchini M., Zugni C., Veneri D., et al. High prevalence of acquired von Willebrand's syndrome in patients with thyroid diseases undergoing thyroid surgery. *Haematologica*. 2004; 89: 1341–6.
447. Franchini M., Castaman G., Coppola A., et al. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus*. 2015; 13: 498–513.
448. Kennedy J.M., Van Rij A.M., Spears G.F., et al. Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 49: 353–62.
449. McCloskey D.J., Postolache T.T., Vittone B.J., et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: Measurement of effect on platelet function. *Transl Res*. 2008; 151: 168–72.
450. de Abajo F.J. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function. *Drugs Aging*. 2011; 28: 345–67.
451. Meijer W.E.E., Heerdink E.R., Nolen W.A., et al. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2367.

452. Castanheira L., Palmeiro A., Fresco P., Macedo A.F. Chronic medication in the perioperative period: Usage profile and risk management. *Acta Med Port.* 2011; 24: 893–8.
453. Sayadipour A., Mago R., Kepler C.K., et al. Antidepressants and the risk of abnormal bleeding during spinal surgery: A case – control study. *Eur Spine J.* 2012; 21: 2070–8.
454. van Haelst I.M.M., Egberts T.C.G., Doodeman H.J., et al. Use of serotonergic antidepressants and bleeding risk in orthopedic patients. *Anesthesiology.* 2010; 112: 631–6.
455. Seitz D.P., Bell C.M., Gill S.S., et al. Risk of perioperative blood transfusions and postoperative complications associated with serotonergic antidepressants in older adults undergoing hip fracture surgery. *J Clin Psychopharmacol.* 2013; 33: 790–8.
456. Dall M., Primdahl A., Damborg F., et al. The association between use of serotonergic antidepressants and perioperative bleeding during total hip arthroplasty: A cohort study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014; 115: 277–81.
457. Schutte H.J., Jansen S., Schafrath M.U., et al. SSRIs increase risk of blood transfusion in patients admitted for hip surgery. *PLoS ONE.* 2014; 9: e95906.
458. Jeong B.-O., Kim S.-W., Kim S.-Y., et al. Use of serotonergic antidepressants and bleeding risk in patients undergoing surgery. *Psychosomatics.* 2014; 55: 213–20.
459. Gahr M., Zeiss R., Lang D., et al. Risk of bleeding related to selective and nonselective serotonergic antidepressants: A case/noncase approach using data from two pharmacovigilance databases. *Pharmacopsychiatry.* 2015; 48: 19–24.
460. Mahdanian A.A., Rej S., Bacon S.L., et al. Serotonergic antidepressants and perioperative bleeding risk: A systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13: 695–704.
461. Gahr M., Zeiss R., Lang D., et al. Association between haemorrhages and treatment with selective and nonselective serotonergic antidepressants: Possible implications of quantitative signal detection. *Psychiatry Res.* 2015; 229: 257–63.
462. Maschino F., Hurault-Delarue C., Chebbane L., et al. Bleeding adverse drug reactions (ADRs) in patients exposed to antiplatelet plus serotonin reuptake inhibitor drugs: Analysis of the French Spontaneous Reporting Database for a controversial ADR. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68: 1557–60.
463. Montastruc F., Sommet A., Bondon-Guitton E., et al. The importance of drug-drug interactions as a cause of adverse drug reactions: A pharmacovigilance study of serotonergic reuptake inhibitors in France. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 68: 767–75.
464. Nadkarni A., Oldham M.A., Howard M., Berenbaum I. Drug-drug interactions between warfarin and psychotropics: Updated review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2012; 32: 932–42.
465. Cheng Y.-L., Hu H.-Y., Lin X.-H., et al. Use of SSRI, but not SNRI, increased upper and lower gastrointestinal bleeding. *Medicine.* 2015; 94: e2022.
466. Anglin R., Yuan Y., Moayyedi P., et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109: 811–9.
467. Jiang H.-Y., Chen H.-Z., Hu X.-J., et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: 42.e3–50.e3.
468. Wang Y.-P., Chen Y.-T., Tsai C.-F., et al. Short-term use of serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Psychiatry.* 2014; 171: 54–61.
469. Yoon H.W., Giraldo E.A., Wijidicks E.F.M. Valproic acid and warfarin: An underrecognized drug interaction. *Neurocrit Care.* 2011; 15: 182–5.
470. Kose G., Arhan E., Unal B., et al. Valproate-associated coagulopathies in children during short-term treatment. *J Child Neurol.* 2009; 24: 1493–8.
471. Gerstner T., Teich M., Bell N., et al. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. *Epilepsia.* 2006; 47: 1136–43.
472. Koenig S., Gerstner T., Keller A., et al. High incidence of valproate-induced coagulation disorders in children receiving valproic acid: A prospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008; 19: 375–82.
473. Zighetti M.L., Fontana G., Lussana F., et al. Effects of chronic administration of valproic acid to epileptic patients on coagulation tests and primary hemostasis. *Epilepsia.* 2015; 56: e49–52.
474. Manohar C., Avitsian R., Lozano S., et al. The effect of antiepileptic drugs on coagulation and bleeding in the perioperative period of epilepsy surgery: The Cleveland Clinic experience. *J Clin Neurosci.* 2011; 18: 1180–4.
475. Cordier W., Steenkamp V. Herbal remedies affecting coagulation: A review. *Pharm Biol.* 2011; 50: 443–52.
476. Tsai H.-H., Lin H.-W., Lu Y.-H., et al. A review of potential harmful interactions between anticoagulant/antiplatelet agents and Chinese herbal medicines. *PLoS ONE.* 2013; 8: e64255.
477. McEwen B. The influence of herbal medicine on platelet function and coagulation: A narrative review. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41: 300–14.
478. Bent S., Goldberg H., Padula A., Avins A.L. Spontaneous bleeding associated with Ginkgo biloba. *J Gen Intern Med.* 2005; 20: 657–61.
479. Kohler S., Funk P., Kieser M. Influence of a 7-day treatment with Ginkgo biloba special extract EGb 761 on bleeding time and coagulation: A randomized, placebo-controlled, double-blind study in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2004; 15: 303–9.
480. Kellermann A.J., Kloft C. Is there a risk of bleeding associated with standardized ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2011; 31: 490–502.
481. Wolf H.R.D. Does ginkgo biloba special extract EGb 761 Provide additional effects on coagulation and bleeding when added to acetylsalicylic acid 500mg daily? *Drugs R&D.* 2006; 7: 163–72.
482. Gardner C.D., Zehnder J.L., Rigby A.J., et al. Effect of Ginkgo biloba (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: A randomized clinical trial. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007; 18: 787–93.
483. Kim H.-S., Kim G.-Y., Yeo C.-W., et al. The effect of Ginkgo biloba extracts on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cilostazol and its active metabolites in healthy Korean subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 77: 821–30.
484. Kim B.-H., Kim K.-P., Lim K.S., et al. Influence of Ginkgo biloba extract on the pharmacodynamic effects and pharmacokinetic properties of ticlopidine: An open-label, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, single-dose crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther.* 2010; 32: 380–90.
485. McEwen B. The influence of diet and nutrients on platelet function. *Semin Thromb Hemost.* 2014; 40: 214–226.
486. McEwen B., Morel-Kopp M.-C., Tofler G., Ward C. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on fibrin and thrombin generation in healthy subjects and subjects with cardiovascular disease. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41: 315–22.
487. Mensah P.K., Gooding R. Surgery in patients with inherited bleeding disorders. *Anaesthesia.* 2015; 70(Suppl 1): 112–20; e39–40.
488. Rodeghiero F., Castaman G., Tosetto A., et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: An international, multicenter study. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 2619–26.
489. Azzam H.A., Goneim H.R., El-Saddik A.M., et al. The condensed MC-MDM-1 VWD bleeding questionnaire as a predictor of bleeding disorders in women with unexplained menorrhagia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012; 23: 311–5.

490. Bidlingmaier C., Grote V., Budde U., et al. Prospective evaluation of a pediatric bleeding questionnaire and the ISTH bleeding assessment tool in children and parents in routine clinical practice. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 1335–41.
491. Lowe G.C., Lordkipanidze M., Watson S.P., UK GAPP study group. Utility of the ISTH bleeding assessment tool in predicting platelet defects in participants with suspected inherited platelet function disorders. *J Thromb Haemost.* 2013; 11: 1663–8.
492. Bowman M., Mundell G., Grabell J., et al. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 2062–6.
493. Hyatt S.A., Wang W., Kerlin B.A., O'Brien S.H. Applying diagnostic criteria for type 1 von Willebrand disease to a pediatric population. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 52: 102–7.
494. Rodeghiero F., Tosetto A., Castaman G. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(Suppl 1): 157–66.
495. Mauer A.C., Khazanov N.A., Levenkova N., et al. Impact of sex, age, race, ethnicity and aspirin use on bleeding symptoms in healthy adults. *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 100–8.
496. Quiroga T., Goycoolea M., Panes O., et al. High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls. *Haematologica.* 2007; 92: 357–65.
497. Tosetto A. The role of bleeding history and clinical markers for the correct diagnosis of VWD. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2013; 5: e2013051.
498. Mittal N., Naridze R., James P., et al. Utility of a Paediatric Bleeding Questionnaire as a screening tool for von Willebrand disease in apparently healthy children. *Haemophilia.* 2015; 21: 806–11.
499. Federici A.B., Bucciarelli P., Castaman G., et al. The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease. *Blood.* 2014; 123: 4037–44.
500. Castaman G., Federici A.B., Tosetto A., et al. Different bleeding risk in type 2A and 2M von Willebrand disease: A 2-year prospective study in 107 patients. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 632–8.
501. Ahmad J., Benson G.M., McNulty O.M., et al. Surgeon and haematologist: A review of comprehensive care for patients with inherited bleeding disorders in Northern Ireland. *Int J Surg.* 2013; 11: 22–6.
502. Chevalier Y., Dargaud Y., Lienhart A., et al. Seventy-two total knee arthroplasties performed in patients with haemophilia using continuous infusion. *Vox Sang.* 2013; 104: 135–43.
503. Kulkarni R. Comprehensive care of the patient with haemophilia and inhibitors undergoing surgery: Practical aspects. *Haemophilia.* 2013; 19: 2–10.
504. Lingohr P., Bensoukehal S., Matthaehi H., et al. Value and risk of laparoscopic surgery in hemophiliacs — experiences from a tertiary referral center for hemorrhagic diatheses. *Langenbecks Arch Surg.* 2014; 399: 609–18.
505. Poenaru D.V., Patrascu J.M., Andor B.C., Popa I. Orthopaedic and surgical features in the management of patients with haemophilia. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2014; 24: 685–92.
506. Hart C., Heindl B., Spannagl M., Lison S. A standardized treatment regimen for patients with severe haemophilia A undergoing orthopaedic or trauma surgery: A single centre experience. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015; 26: 396–402.
507. Serban M., Poenaru D., Patrascu J., et al. Risks and challenges of orthopaedic invasive interventions in haemophilia in a low-resource country. A single center experience. *Hamostaseologie.* 2014; 34(Suppl 1): S30–5.
508. Hermans C., Altisent C., Batorova A., et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: Literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia.* 2009; 15: 639–58.
509. Sikkema T., Boerboom A.L., Meijer K. A comparison between the complications and long-term outcome of hip and knee replacement therapy in patients with and without haemophilia: A controlled retrospective cohort study. *Haemophilia.* 2011; 17: 300–3.
510. Jenkins P.J., Ekrol I., Lawson G.M. Total knee replacement in patients with haemophilia: The Scottish experience. *Scott Med J.* 2013; 58: 223–7.
511. Rogenhofer S., Hauser S., Breuer A., et al. Urological surgery in patients with hemorrhagic bleeding disorders Hemophilia A, Hemophilia B, von Willebrand disease: A retrospective study with matched pairs analysis. *World J Urol.* 2013; 31: 703–7.
512. Karaman M.I., Zulfikar B., Ozturk M.I., et al. Circumcision in bleeding disorders: Improvement of our cost effective method with diathermic knife. *Urol J.* 2014; 11: 1406–10.
513. Barg A., Barg K., Wiewiorski M., et al. Total ankle replacement in patients with bleeding disorders. *Orthopade.* 2015; 44: 623–38.
514. Westberg M., Paus A.C., Holme P.A., Tjonnfjord G.E. Haemophilic arthropathy: Long-term outcomes in 107 primary total knee arthroplasties. *Knee.* 2014; 21: 147–50.
515. Cancienne J.M., Werner B.C., Browne J.A. Complications after TKA in patients with hemophilia or Von Willebrand's disease. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 2285–9.
516. Aryal K.R., Wiseman D., Siriwardena A.K., et al. General surgery in patients with a bleeding diathesis: How we do it. *World J Surg.* 2011; 35: 2603–10.
517. Goldmann G., Holoborodska Y., Oldenburg J., et al. Perioperative management and outcome of general and abdominal surgery in hemophiliacs. *Am J Surg.* 2010; 199: 702–7.
518. Panotopoulos J., Ay C., Trieb K., et al. Surgical treatment of the haemophilic pseudotumour: A single centre experience. *Int Orthop.* 2012; 36: 2157–62.
519. Lim M.Y., Nielsen B., Ma A., Key N.S. Clinical features and management of haemophilic pseudotumours: A single US centre experience over a 30-year period. *Haemophilia.* 2014; 20: e58–62.
520. Inokawa Y., Sugimoto H., Kanda M., et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with hemophilia. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014; 21: 824–8.
521. Lim M.Y., Pruthi R.K. Outcomes of management of acute coronary syndrome in patients with congenital bleeding disorders: A single center experience and review of the literature. *Thromb Res.* 2012; 130: 316–22.
522. Tuinenburg A., Damen S.A., Ypma P.F., et al. Cardiac catheterization and intervention in haemophilia patients: Prospective evaluation of the 2009 institutional guideline. *Haemophilia.* 2013; 19: 370–7.
523. Fogarty P.F., Mancuso M.E., Kasthuri R, et al. Presentation and management of acute coronary syndromes among adult persons with haemophilia: results of an international, retrospective, 10-year survey. *Haemophilia.* 2015; 21: 589–97.
524. Tintillier V., Branche J., Maunoury V., et al. Colonoscopy in patients with haemophilia: The duration of clotting factor coverage must be adjusted to suit the procedure. *Haemophilia.* 2013; 19: e296–8.
525. Escobar M., Maahs J., Hellman E., et al. Multidisciplinary management of patients with haemophilia with inhibitors undergoing surgery in the United States: Perspectives and best practices derived from experienced treatment centres. *Haemophilia.* 2012; 18: 971–81.
526. Shapiro A., Cooper D.L. U.S. survey of surgical capabilities and experience with surgical procedures in patients with congenital haemophilia with inhibitors. *Haemophilia.* 2012; 18: 400–5.
527. Caviglia H., Candela M., Landro M.E., et al. Haemophilia pseudotumours in patients with inhibitors. *Haemophilia.* 2015; 21: 681–5.

528. Stoof S.C.M., van Steenberg H.W., Zwagemaker A., et al. Primary postpartum haemorrhage in women with von Willebrand disease or carriership of haemophilia despite specialised care: A retrospective survey. *Haemophilia*. 2015; 21: 505–12.
529. Ljung R.C., Knobe K. How to manage invasive procedures in children with haemophilia. *Br J Haematol*. 2012; 157: 519–28.
530. Sun G.H., Auger K.A., Aliu O., et al. Posttonsillectomy hemorrhage in children with von Willebrand disease or hemophilia. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 139: 245–9.
531. Watts R.G., Cook R.P. Operative management and outcomes in children with congenital bleeding disorders: A retrospective review at a single haemophilia treatment centre. *Haemophilia*. 2012; 18: 421–5.
532. Garcia-Matte R., Maria Constanza Beltran M., Ximena Fonseca A., Pamela Zuniga C. Management of children with inherited mild bleeding disorders undergoing adenotonsillar procedures. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012; 76: 291–4.
533. Santoro C., Hsu F., Dimichele D.M. Haemostasis prophylaxis using single dose desmopressin acetate and extended use epsilon aminocaproic acid for adenotonsillectomy in patients with type 1 von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2012; 18: 200–4.
534. Jimenez-Yuste V., Prim M.P., De Diego J.I., et al. Otolaryngologic surgery in children with von Willebrand disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 128: 1365–8.
535. Sanchez-Luceros A., Meschengieser S.S., Woods A.I., et al. Biological and clinical response to desmopressin (DDAVP) in a retrospective cohort study of children with low von Willebrand factor levels and bleeding history. *Thromb Haemost*. 2010; 104: 984–9.
536. Dunn A.L., Cox Gill J. Adenotonsillectomy in patients with desmopressin responsive mild bleeding disorders: A review of the literature. *Haemophilia*. 2010; 16: 711–6.
537. Rodriguez K.D., Sun G.H., Pike F., et al. Posttonsillectomy bleeding in children with von Willebrand disease: A single-institution experience. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 142: 715–21.
538. Witmer C.M., Elden L., Butler R.B., et al. Incidence of bleeding complications in pediatric patients with type 1 von Willebrand disease undergoing adenotonsillar procedures. *J Pediatr*. 2009; 155: 68–72.
539. Kearney S., Sharathkumar A., Rodriguez V., et al. Neonatal circumcision in severe haemophilia: A survey of paediatric haematologists at United States Haemophilia Treatment Centers. *Haemophilia*. 2015; 21: 52–7.
540. Elalfy M.S., Elbarbary N.S., Eldebeiky M.S., El Danasoury A.S. Risk of bleeding and inhibitor development after circumcision of previously untreated or minimally treated severe hemophilia A children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012; 29: 485–93.
541. Rodriguez V., Titapiwatanakun R., Moir C., et al. To circumcise or not to circumcise? Circumcision in patients with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2010; 16: 272–6.
542. Yilmaz D., Akin M., Ay Y., et al. A single centre experience in circumcision of haemophilia patients: Izmir protocol. *Haemophilia*. 2010; 16: 888–91.
543. Sasmaz I., Antmen B., Leblebisatan G., et al. Circumcision and complications in patients with haemophilia in southern part of Turkey: Cukurova experience. *Haemophilia*. 2012; 18: 426–30.
544. Mansouritorghabeh H., Banihashem A., Modaresi A., Manavifar L. Circumcision in males with bleeding disorders. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013; 5: e2013004.
545. Peisker A., Raschke G.F., Schultze-Mosgau S. Management of dental extraction in patients with haemophilia A and B: A report of 58 extractions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014; 19: e55–60.
546. Zanon E., Martinelli F., Bacci C., et al. Proposal of a standard approach to dental extraction in haemophilia patients. A case-control study with good results. *Haemophilia*. 2000; 6: 533–6.
547. Frachon X., Pommereuil M., Berthier A.M., et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: A study of 55 extractions (2000–2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005; 99: 270–5.
548. Franchini M., Rossetti G., Tagliaferri A., et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia*. 2005; 11: 504–9.
549. Anderson J.A., Brewer A., Creagh D., et al. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *Br Dent J*. 2013; 215: 497–504.
550. Hewson I., Makhmalbaf P., Street A., et al. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia*. 2011; 17: e185–8.
551. Givol N., Hirschhorn A., Lubetsky A., et al. Oral surgery-associated postoperative bleeding in haemophilia patients: A tertiary centre's two decade experience. *Haemophilia*. 2015; 21: 234–40.
552. Hirose J., Takedani H., Koibuchi T. The risk of elective orthopaedic surgery for haemophilia patients: Japanese single-centre experience. *Haemophilia*. 2013; 19: 951–5.
553. Wallny T.A., Strauss A.C., Goldmann G., et al. Elective total knee arthroplasty in haemophilic patients. Proposal for a clinical pathway. *Hamostaseologie*. 2014; 34(Suppl 1): S23–9.
554. Solimeno L.P., Mancuso M.E., Pasta G., et al. Factors influencing the long-term outcome of primary total knee replacement in haemophiliacs: A review of 116 procedures at a single institution. *Br J Haematol*. 2009; 145: 227–34.
555. Bolton-Maggs P.H., Chalmers E.A., Collins P.W., et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol*. 2006; 135: 603–33.
556. Keeling D., Tait C., Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia*. 2008; 14: 671–84.
557. Nichols W.L., Hultin M.B., James A.H., et al. von Willebrand disease (VWD): Evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*. 2008; 14: 171–232.
558. Habermann B., Eberhardt C., Hovy L., et al. Total hip replacement in patients with severe bleeding disorders. A 30 years single center experience. *Int Orthop*. 2007; 31: 17–21.
559. Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P., et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19: e1–47.
560. Giangrande P., Calizzani G., Menichini I., et al. The European standards of Haemophilia Centres. *Blood Transfus*. 2014; 12(Suppl 3): s525–30.
561. Candura F., Menichini I., Calizzani G., et al. The methodology for defining the European standards for the certification of Haemophilia Centres in Europe. *Blood Transfus*. 2014; 12(Suppl 3): s519–24.
562. Coppola A., Windyga J., Tufano A., et al. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (2): CD009961.
563. Laffan M.A., Lester W., O'Donnell J.S., et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014; 167: 453–65.



564. Rocino A., Coppola A., Franchini M., et al. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfus.* 2014; 12: 575–98.
565. Federici A.B., Bucciarelli P., Castaman G., et al. Management of inherited von Willebrand disease in Italy: Results from the retrospective study on 1234 patients. *Semin Thromb Hemost.* 2011; 37: 511–21.
566. Nitu-Whalley I.C., Griffioen A., Harrington C., Lee C.A. Retrospective review of the management of elective surgery with desmopressin and clotting factor concentrates in patients with von Willebrand disease. *Am J Hematol.* 2001; 66: 280–4.
567. Morimoto Y., Yoshioka A., Sugimoto M., et al. Haemostatic management of intraoral bleeding in patients with von Willebrand disease. *Oral Dis.* 2005; 11: 243–8.
568. Revel-Vilk S., Schmugge M., Carcao M.D., et al. Desmopressin (DDAVP) responsiveness in children with von Willebrand disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25: 874–9.
569. Garcia-Matte R.J., Beltran M.C., Fonseca X., et al. Use of desmopressin in children with inherited platelet dysfunctions undergoing adenotonsillar procedures. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2012; 63: 115–9.
570. Leissing C., Carcao M., Gill J.C., et al. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders. *Haemophilia.* 2014; 20: 158–67.
571. Trigg D.E., Stergiotou I., Peitsidis P., Kadir R.A. A systematic review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia.* 2012; 18: 25–33.
572. Windyga J., Dolan G., Altisent C., et al. Practical aspects of DDAVP use in patients with von Willebrand Disease undergoing invasive procedures: A European survey. *Haemophilia.* 2016; 22: 110–20.
573. Sharma R., Stein D. Hyponatremia after desmopressin (DDAVP) use in pediatric patients with bleeding disorders undergoing surgeries. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014; 36: e371–5.
574. Gill J.C., Castaman G., Windyga J., et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood.* 2015; 126: 2038–46.
575. Neff A.T., Sidonio R.F. Jr. Management of VWD. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014; 2014: 536–41.
576. Castaman G. Treatment of von Willebrand disease with FVIII/VWF concentrates. *Blood Transfus.* 2011; 9(Suppl 2): s9–13.
577. Lillicrap D., Poon M.C., Walker I., et al. Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, Haemate-P/Humate-P: Ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2002; 87: 224–30.
578. Howman R., Barnes C., Curtin J., et al. The clinical efficacy and safety of the FVIII/VWF concentrate, BIOSTATE(R), in children with von Willebrand disorder: A multicentre retrospective review. *Haemophilia.* 2011; 17: 463–9.
579. Gill J.C., Shapiro A., Valentino L.A., et al. Von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2011; 17: 895–905.
580. Mannucci P.M., Kyrle P.A., Schulman S., et al. Prophylactic efficacy and pharmacokinetically guided dosing of a von Willebrand factor/factor VIII concentrate in adults and children with von Willebrand's disease undergoing elective surgery: A pooled and comparative analysis of data from USA and European Union clinical trials. *Blood Transfus.* 2013; 11: 533–40.
581. Khair K., Batty P., Riat R., et al. Wilate use in 47 children with von Willebrand disease: The North London paediatric haemophilia network experience. *Haemophilia.* 2015; 21: e44–50.
582. Franchini M., Rossetti G., Tagliaferri A., et al. Efficacy and safety of factor VIII/von Willebrand's factor concentrate (Haemate-P) in preventing bleeding during surgery or invasive procedures in patients with von Willebrand disease. *Haematologica.* 2003; 88: 1279–83.
583. Thompson A.R., Gill J.C., Ewenstein B.M., et al. Successful treatment for patients with von Willebrand disease undergoing urgent surgery using factor VIII/VWF concentrate (Humate-P). *Haemophilia.* 2004; 10: 42–51.
584. Federici A.B., Castaman G., Franchini M., et al. Clinical use of Haemate P in inherited von Willebrand's disease: A cohort study on 100 Italian patients. *Haematologica.* 2007; 92: 944–51.
585. Lethagen S., Kyrle P.A., Castaman G., et al. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: A prospective multicenter trial in elective surgery. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 1420–30.
586. Hernandez-Navarro F., Quintana M., Jimenez-Yuste V., et al. Clinical efficacy in bleeding and surgery in von Willebrand patients treated with Fanhdi a highly purified, doubly inactivated FVIII/VWF concentrate. *Haemophilia.* 2008; 14: 963–7.
587. Rivard G.E., Aledort L. Efficacy of factor VIII/von Willebrand factor concentrate Alphanate in preventing excessive bleeding during surgery in subjects with von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2008; 14: 271–5.
588. Viswabandya A., Mathews V., George B., et al. Successful surgical haemostasis in patients with von Willebrand disease with Koate DVI. *Haemophilia.* 2008; 14: 763–7.
589. Dunkley S., Baker R.I., Pidcock M., et al. Clinical efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate BIOSTATE in patients with von Willebrand's disease: A prospective multicentre study. *Haemophilia.* 2010; 16: 615–24.
590. Federici A.B., Barillari G., Zanon E., et al. Efficacy and safety of highly purified, doubly virus-inactivated VWF/FVIII concentrates in inherited von Willebrand's disease: Results of an Italian cohort study on 120 patients characterized by bleeding severity score. *Haemophilia.* 2010; 16: 101–10.
591. Windyga J., Lissitchkov T., Stasyshyn O., et al. Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326) in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: A prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study. *Haemophilia.* 2014; 20: 651–8.
592. Castaman G., Coppola A., Zanon E., et al. Efficacy and safety during formulation switch of a pasteurized VWF/FVIII concentrate: Results from an Italian prospective observational study in patients with von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2013; 19: 82–8.
593. Batty P., Chen Y.H., Bowles L., et al. Safety and efficacy of a von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate(R)): A single centre experience. *Haemophilia.* 2014; 20: 846–53.
594. Siboni S.M., Biguzzi E., Solimeno L.P., et al. Orthopaedic surgery in patients with von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2014; 20: 133–40.
595. Michiels J.J., van Vliet H.H., Berneman Z., et al. Managing patients with von Willebrand disease type 1, 2 and 3 with desmopressin and von Willebrand factor-factor VIII concentrate in surgical settings. *Acta Haematol.* 2009; 121: 167–76.
596. Di Paola J., Lethagen S., Gill J., et al. Presurgical pharmacokinetic analysis of a von Willebrand factor/factor VIII (VWF/FVIII) concentrate in patients with von Willebrand's disease (VWD) has limited value in dosing for surgery. *Haemophilia.* 2011; 17: 752–8.
597. van Vliet H.H., Kappers-Klunne M.C., Leebeek F.W., Michiels J.J. PFA-100 monitoring of von Willebrand factor (VWF) responses to desmopressin (DDAVP) and factor VIII/VWF concentrate substitution in von Willebrand disease type 1 and 2. *Thromb Haemost.* 2008; 100: 462–8.

598. Makris M., Colvin B., Gupta V., et al. Venous thrombosis following the use of intermediate purity FVIII concentrate to treat patients with von Willebrand's disease. *Thromb Haemost.* 2002; 88: 387–8.
599. Girolami A., Tasinato V., Sambado L., et al. Venous thrombosis in von Willebrand disease as observed in one centre and as reported in the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015; 26: 54–8.
600. Gill J.C., Mannucci P.M. Thromboembolic incidence with transiently elevated levels of coagulation factors in patients with von Willebrand disease treated with VWF:FVIII concentrate during surgery. *Haemophilia.* 2014; 20: e404–6.
601. Mannucci P.M., Franchini M., Castaman G., Federici A.B. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus.* 2009; 7: 117–26.
602. Gresele P., Harrison P., Bury L., et al. Diagnosis of suspected inherited platelet function disorders: Results of a worldwide survey. *J Thromb Haemost.* 2014; 12: 1562–9.
603. Coppola A., Di Minno G. Desmopressin in inherited disorders of platelet function. *Haemophilia.* 2008; 14(Suppl 1): 31–9.
604. Alamelu J., Liesner R. Modern management of severe platelet function disorders. *Br J Haematol.* 2010; 149: 813–23.
605. Karger R., Donner-Banzhoff N., Muller H.H., et al. Diagnostic performance of the platelet function analyzer (PFA-100) for the detection of disorders of primary haemostasis in patients with a bleeding history — a systematic review and meta-analysis. *Platelets.* 2007; 18: 249–60.
606. Podda G.M., Bucciarelli P., Lussana F., et al. Usefulness of PFA-100 testing in the diagnostic screening of patients with suspected abnormalities of hemostasis: Comparison with the bleeding time. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 2393–8.
607. Marcus P.D., Nire K.G., Grooms L., et al. The power of a standardized bleeding score in diagnosing paediatric type 1 von Willebrand's disease and platelet function defects. *Haemophilia.* 2011; 17: 223–37.
608. Gresele P; Subcommittee on Platelet Physiology of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Diagnosis of inherited platelet function disorders: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015; 13: 314–22.
609. Tosetto A., Balduini C.L., Cattaneo M., et al. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISTE). *Thromb Res.* 2009; 124: e13–18.
610. Rao A.K., Ghosh S., Sun L., et al. Mechanisms of platelet dysfunction and response to DDAVP in patients with congenital platelet function defects. A double-blind placebo-controlled trial. *Thromb Haemost.* 1995; 74: 1071–8.
611. Koscielny J., von Tempelhoff G.F., Ziemer S., et al. A practical concept for preoperative management of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004; 10: 155–66.
612. Siegmund B., Pollmann H. Desmopressin parenteral in patients with VWD1, VWD 2A and thrombocytopathy. *Hamostaseologie.* 2011; 31(Suppl 1): S29–33.
613. Tauer J.T., Gneuss A., Lohse J.E., et al. Evaluation of desmopressin effect on primary haemostasis in pediatric patients with aspirin-like defect as hereditary thrombocytopathy. *Klin Padiatr.* 2011; 223: 169–72.
614. Colucci G., Stutz M., Rochat S., et al. The effect of desmopressin on platelet function: A selective enhancement of procoagulant COAT platelets in patients with primary platelet function defects. *Blood.* 2014; 123: 1905–16.
615. Rajpurkar M., Chitlur M., Recht M., Cooper D.L. Use of recombinant activated factor VII in patients with Glanzmann's thrombasthenia: A review of the literature. *Haemophilia.* 2014; 20: 464–71.
616. Poon M.C., d'Oiron R., Zotz R.B., et al. The international, prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: Treatment and outcomes in surgical intervention. *Haematologica.* 2015; 100: 1038–44.
617. Di Minno G., Zotz R.B., d'Oiron R., et al. The international, prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: Treatment modalities and outcomes of nonsurgical bleeding episodes in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Haematologica.* 2015; 100: 1031–7.
618. Balduini C.L., Savoia A., Seri M. Inherited thrombocytopenias frequently diagnosed in adults. *J Thromb Haemost.* 2013; 11: 1006–19.
619. Weber C.F., Gorlinger K., Byhahn C., et al. Tranexamic acid partially improves platelet function in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Anaesthesiol.* 2011; 28: 57–62.
620. Hennewig U., Laws H.J., Eisert S., Gobel U. Bleeding and surgery in children with Glanzmann thrombasthenia with and without the use of recombinant factor VIIa. *Klin Padiatr.* 2005; 217: 365–70.
621. Blanchette V.S., Key N.S., Ljung L.R., et al. Definitions in hemophilia: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014; 12: 1935–9.
622. Franchini M., Favaloro E.J., Lippi G. Mild hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 421–32.
623. Franchini M., Castaman G., Coppola A., et al. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus.* 2015; 13: 498–513.
624. Young G., Sorensen B., Dargaud Y., et al. Thrombin generation and whole blood viscoelastic assays in the management of hemophilia: Current state of art and future perspectives. *Blood.* 2013; 121: 1944–50.
625. Srivastava A., Chandy M., Sunderaj G.D., et al. Low-dose intermittent factor replacement for postoperative haemostasis in haemophilia. *Haemophilia.* 1998; 4: 799–801.
626. Wong J.M., Mann H.A., Goddard N.J. Perioperative clotting factor replacement and infection in total knee arthroplasty. *Haemophilia.* 2012; 18: 607–12.
627. Franchini M. Plasma-derived versus recombinant Factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: Recombinant is better. *Blood Transfus.* 2010; 8: 292–6.
628. Mannucci P.M. Plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: Plasma-derived is better. *Blood Transfus.* 2010; 8: 288–91.
629. Fischer K., Lassila R., Peyvandi F, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost.* 2015; 113: 968–75.
630. Windyga J., Rusen L., Gruppo R, et al. BDDrFVIII (Moroctocog alfa [AFCC]) for surgical haemostasis in patients with haemophilia A: Results of a pivotal study. *Haemophilia.* 2010; 16: 731–9.
631. Santagostino E., Lentz S.R., Misgav M., et al. Safety and efficacy of turoctocog alfa (NovoEight(R)) during surgery in patients with haemophilia A: Results from the multinational guardian clinical trials. *Haemophilia.* 2015; 21: 34–40.
632. Mancuso M.E., Mannucci P.M., Rocino A., et al. Source and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 781–90.
633. Marcucci M., Mancuso M.E., Santagostino E., et al. Type and intensity of FVIII exposure on inhibitor development in PUPs with haemophilia A. A patient-level meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2015; 113: 958–67.
634. Ragni M.V., Pasi K.J., White G.C., et al. Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery. *Haemophilia.* 2002; 8: 91–7.
635. Lissitchkov T., Matysiak M., Zavilska K., et al. A clinical study assessing the pharmacokinetics, efficacy and safety of AlphaNine((R)), a high-purity factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia.* 2011; 17: 590–6.
636. Mauer-Bunschoten E.P., Kleine Budde I., Lopaciuk S., et al. An ultrapure plasma-derived monoclonal antibody-purified factor IX concentrate (Nonafact((R))), results of phase III and IV clinical studies. *Haemophilia.* 2011; 17: 439–45.

637. Quon D.V., Logan L. Safety and efficacy of plasma-derived coagulation factor IX concentrate (AlphaNine(R) SD) in patients with haemophilia B undergoing surgical intervention: A single institution retrospective analysis. *Haemophilia*. 2011; 17: e196–201.
638. Perez-Garrido R., Alonso N., Jimenez-Yuste V., et al. Efficacy of factor IX Grifols((R)) in surgery: Experience of an international multicenter retrospective study. *Haemophilia*. 2012; 18: e372–3.
639. Uprichard J., Adamidou D., Goddard N.J., et al. Factor IX replacement to cover total knee replacement surgery in haemophilia B: A single-centre experience, 2000-2010. *Haemophilia*. 2012; 18: 46–9.
640. Powell J.S., Apte S., Chambost H., et al. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *Br J Haematol*. 2015; 168: 124–34.
641. Batorova A., Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol*. 2000; 110: 715–20.
642. Schulman S., Loogna J., Wallensten R. Minimizing factor requirements for surgery without increased risk. *Haemophilia*. 2004; 10(Suppl 4): 35–40.
643. Stieltjes N., Altisent C., Auerswald G., et al. Continuous infusion of Bdomain deleted recombinant factor VIII (ReFacto) in patients with haemophilia A undergoing surgery: Clinical experience. *Haemophilia*. 2004; 10: 452–8.
644. Negrier C., Shapiro A., Berntorp E., et al. Surgical evaluation of a recombinant factor VIII prepared using a plasma/albumin-free method: Efficacy and safety of Advate in previously treated patients. *Thromb Haemost*. 2008; 100: 217–23.
645. Auerswald G., Bade A., John J., et al. Prospective study of continuous infusion with Beriate(R) P in patients with severe haemophilia A undergoing surgery: A subgroup analysis. *Thromb Res*. 2014; 134(Suppl 1): S43–7.
646. Eckhardt C.L., Menke L.A., van Ommen C.H., et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593->Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 930–7.
647. Auerswald G., Bade A., Haubold K., et al. No inhibitor development after continuous infusion of factor concentrates in subjects with bleeding disorders undergoing surgery: A prospective study. *Haemophilia*. 2013; 19: 438–44.
648. Meijer K., Rauchensteiner S., Santagostino E., et al. Continuous infusion of recombinant factor VIII formulated with sucrose in surgery: Noninterventional, observational study in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2015; 21: e19–25.
649. Boban A., Lambert C., Hermans C. The use of short-term central venous catheters for optimizing continuous infusion of coagulation factor concentrate in haemophilia patients undergoing major surgical procedures. *Haemophilia*. 2015; 21: e364–8.
650. Iorio A., Martino D., D'Amico R., Makris M. Recombinant Factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (8): CD004449.
651. Johansson P.I., Ostrowski S.R. Evidence supporting the use of recombinant activated factor VII in congenital bleeding disorders. *Drug Des Devel Ther*. 2010; 4: 107–16.
652. Valentino L.A. Assessing the benefits of FEIBA prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2010; 16: 263–71.
653. Birschmann I., Klamroth R., Eichler H., et al. Results of the WIRK prospective, noninterventional observational study of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in patients with congenital haemophilia with inhibitors and other bleeding disorders. *Haemophilia*. 2013; 19: 679–85.
654. Rangarajan S., Yee T.T., Wilde J. Experience of four UK comprehensive care centres using FEIBA(R) for surgeries in patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2011; 17: 28–34.
655. Zulfikar B., Aydogan G., Salcioglu Z., et al. Efficacy of FEIBA for acute bleeding and surgical haemostasis in haemophilia A patients with inhibitors: A multicentre registry in Turkey. *Haemophilia*. 2012; 18: 383–91.
656. Rangarajan S., Austin S., Goddard N.J., et al. Consensus recommendations for the use of FEIBA((R)) in haemophilia A patients with inhibitors undergoing elective orthopaedic and nonorthopaedic surgery. *Haemophilia*. 2013; 19: 294–303.
657. Holmstrom M., Tran H.T., Holme P.A. Combined treatment with APCC (FEIBA(R)) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A — a two-centre experience. *Haemophilia*. 2012; 18: 544–9.
658. Valentino L.A., Cooper D.L., Goldstein B. Surgical experience with rFVIIa (NovoSeven) in congenital haemophilia A and B patients with inhibitors to factors VIII or IX. *Haemophilia*. 2011; 17: 579–89.
659. Takedani H., Shima M., Horikoshi Y., et al. Ten-year experience of recombinant activated factor VII use in surgical patients with congenital haemophilia with inhibitors or acquired haemophilia in Japan. *Haemophilia*. 2015; 21: 374–9.
660. Boadas A., Fernandez-Palazzi F., De Bosch N.B., et al. Elective surgery in patients with congenital coagulopathies and inhibitors: Experience of the National Haemophilia Centre of Venezuela. *Haemophilia*. 2011; 17: 422–7.
661. Young G., Cooper D.L., Gut R.Z., HTRS Investigators. Dosing and effectiveness of recombinant activated factor VII (rFVIIA) in congenital haemophilia with inhibitors by bleed type and location: The experience of the Haemophilia and Thrombosis Research Society (HTRS) Registry (2004–2008). *Haemophilia*. 2012; 18: 990–6.
662. Santagostino E., Escobar M., Ozelo M., et al. Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeds and for the prevention of surgery-related bleeding in congenital haemophilia with inhibitors. *Blood Rev*. 2015; 29(Suppl 1): S9–18.
663. Shapiro A.D., Neufeld E.J., Blanchette V., et al. Safety of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in patients with congenital haemophilia with inhibitors: Overall rFVIIa exposure and intervals following high (> 240 mcg/kg) rFVIIa doses across clinical trials and registries. *Haemophilia*. 2014; 20: e23–31.
664. Valentino L.A., Holme P.A. Should antiinhibitor coagulant complex and tranexamic acid be used concomitantly? *Haemophilia*. 2015; 21: 709–14.
665. Martino D., Makris M., Dwan K., et al. Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (12): CD004449.
666. Treur M.J., McCracken F., Heeg B., et al. Efficacy of recombinant activated factor VII vs. activated prothrombin complex concentrate for patients suffering from haemophilia complicated with inhibitors: A Bayesian meta-regression. *Haemophilia*. 2009; 15: 420–36.
667. Collins P.W., Chalmers E., Hart D.P., et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4<sup>th</sup> edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol*. 2013; 160: 153–70.
668. Caviglia H., Candela M., Galatro G., et al. Elective orthopaedic surgery for haemophilia patients with inhibitors: Single centre experience of 40 procedures and review of the literature. *Haemophilia*. 2011; 17: 910–9.
669. Ju H.Y., Jang H.L., Park Y.S. The efficacy of bypassing agents in surgery of haemophilia patients with inhibitors. *Blood Res*. 2015; 50: 173–8.
670. Teitel J.M., Carcao M., Lillicrap D., et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: A practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia*. 2009; 15: 227–39.
671. Hay J.W., Zhou Z.Y. Systematic literature review of economics analysis on treatment of mild-to-moderate bleeds with aPCC versus rFVIIa. *J Med Econ*. 2011; 14: 516–25.

672. Knight C., Dano A.M., Kennedy-Martin T. A systematic review of the cost-effectiveness of rFVIIa and APCC in the treatment of minor/moderate bleeding episodes for haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2009; 15: 405–19.
673. Jimenez-Yuste V., Nunez R., Romero J.A., et al. Cost-effectiveness of recombinant activated factor VII vs. plasma-derived activated prothrombin complex concentrate in the treatment of mild-to-moderate bleeding episodes in patients with severe haemophilia A and inhibitors in Spain. *Haemophilia*. 2013; 19: 841–6.
674. Giangrande P.L., Wilde J.T., Madan B., et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII [eptacog alfa (activated); NovoSeven] in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2009; 15: 501–8.
675. Dargaud Y., Lienhart A., Negrier C. Prospective assessment of thrombin generation test for dose monitoring of bypassing therapy in hemophilia patients with inhibitors undergoing elective surgery. *Blood*. 2010; 116: 5734–7.
676. Furukawa S., Nogami K., Ogiwara K., et al. Systematic monitoring of hemostatic management in hemophilia A patients with inhibitor in the perioperative period using rotational thromboelastometry. *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 1279–84.
677. Aledort L.M. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 1700–8.
678. O'Connell N.M., Riddell A.F., Pascoe G., et al. Recombinant factor VIIa to prevent surgical bleeding in factor XI deficiency. *Haemophilia*. 2008; 14: 775–81.
679. Neufeld E.J., Negrier C., Arkhammar P., et al. Safety update on the use of recombinant activated factor VII in approved indications. *Blood Rev*. 2015; 29(Suppl 1): S34–41.
680. Aledort L.M. Factor VIII inhibitor bypassing activity (FEIBA): Addressing safety issues. *Haemophilia*. 2008; 14: 39–43.
681. Cromwell C., Aledort L.M. FEIBA: A prohemostatic agent. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38: 265–7.
682. Knofler R., Koscielny J., Tauer J.T., et al. Desmopressin testing in haemophilia A patients and carriers: Results of a multi centre survey. *Hamostaseologie*. 2012; 32: 271–5.
683. Seary M.E., Feldman D., Carcao M.D. DDAVP responsiveness in children with mild or moderate haemophilia A correlates with age, endogenous FVIII:C level and with haemophilic genotype. *Haemophilia*. 2012; 18: 50–5.
684. Di Perna C., Riccardi F., Franchini M., et al. Clinical efficacy and determinants of response to treatment with desmopressin in mild hemophilia A. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39: 732–9.
685. Nance D., Fletcher S.N., Bolgiano D.C., et al. Factor VIII mutation and desmopressin-responsiveness in 62 patients with mild haemophilia A. *Haemophilia*. 2013; 19: 720–6.
686. Stoof S.C., Sanders Y.V., Petrij F., et al. Response to desmopressin is strongly dependent on F8 gene mutation type in mild and moderate haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2013; 109: 440–9.
687. Stoof S.C., Sanders Y.V., Cnossen M.H., et al. Desmopressin response in hemophilia A patients with FVIII:C < 0.10 IU mL(-1). *J Thromb Haemost*. 2014; 12: 110–2.
688. Tran H.T., Sorensen B., Rea C.J., et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2014; 20: 369–75.
689. Rea C.J., Foley J.H., Bevan D.H., Sorensen B. An in-vitro assessment of tranexamic acid as an adjunct to rFVIII or rFVIIa treatment in haemophilia A. *Ann Hematol*. 2014; 93: 683–92.
690. Dai L., Bevan D., Rangarajan S., et al. Stabilization of fibrin clots by activated prothrombin complex concentrate and tranexamic acid in FVIII inhibitor plasma. *Haemophilia*. 2011; 17: e944–8.
691. Ghosh K., Shetty S., Jijina F., Mohanty D. Role of epsilon amino caproic acid in the management of haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2004; 10: 58–62.
692. Davis A., Walsh M., McCarthy P., et al. Tranexamic acid without prophylactic factor replacement for prevention of bleeding in hereditary bleeding disorder patients undergoing endoscopy: A pilot study. *Haemophilia*. 2013; 19: 583–9.
693. Hermans C., Hammer F., Lobet S., Lambert C. Subclinical deep venous thrombosis observed in 10 % of hemophilic patients undergoing major orthopedic surgery. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 1138–40.
694. Perez Botero J., Spoon D.B., Patnaik M.S., et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in patients with hemophilia undergoing joint replacement surgery: A retrospective study. *Thromb Res*. 2015; 135: 109–13.
695. Pradhan S.M., Key N.S., Boggio L., Pruthi R. Venous thrombosis prophylaxis in haemophilics undergoing major orthopaedic surgery: A survey of haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2009; 15: 1337–8.
696. Raza S., Kale G., Kim D., et al. Thromboprophylaxis and incidence of venous thromboembolism in patients with hemophilia A or B who underwent highrisk orthopedic surgeries. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016; 22: 161–5.
697. Mannucci P.M., Mauser-Bunschoten E.P. Cardiovascular disease in haemophilia patients: A contemporary issue. *Haemophilia*. 2010; 16(Suppl 3): 58–66.
698. Palla R., Peyvandi F., Shapiro A.D. Rare bleeding disorders: Diagnosis and treatment. *Blood*. 2015; 125: 2052–61.
699. Peyvandi F., Bolton-Maggs P.H., Batorova A., De Moerloose P. Rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012; 18(Suppl 4): 148–53.
700. Castaman G. Prophylaxis of bleeding episodes and surgical interventions in patients with rare inherited coagulation disorders. *Blood Transfus*. 2008; 6(Suppl 2): s39–44.
701. Kadir R., Chi C., Bolton-Maggs P. Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2009; 15: 990–1005.
702. Van Geffen M., Menegatti M., Loof A., et al. Retrospective evaluation of bleeding tendency and simultaneous thrombin and plasmin generation in patients with rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012; 18: 630–8.
703. Rugeri L., Quelin F., Chatard B., et al. Thrombin generation in patients with factor XI deficiency and clinical bleeding risk. *Haemophilia*. 2010; 16: 771–7.
704. Zia A.N., Chitlur M., Rajpurkar M., et al. Thromboelastography identifies children with rare bleeding disorders and predicts bleeding phenotype. *Haemophilia*. 2015; 21: 124–32.
705. Mumford A.D., Ackroyd S., Alikhan R., et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014; 167: 304–26.
706. Bolton-Maggs P.H., Perry D.J., Chalmers E.A., et al. The rare coagulation disorders — review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*. 2004; 10: 593–628.
707. Lobel J.S., Majumdar S., Kovats-Bell S. Successful prophylactic treatment for bleeding in a girl with severe hereditary prothrombin deficiency using a prothrombin complex concentrate (Bebulin VH). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 26: 480–3.
708. Mathias M., Pollard D., Riddell A. Prophylaxis in severe prothrombin deficiency. *Br J Haematol*. 2011; 152: 243–4.
709. van Veen J.J., Hampton K.K., Maclean R., et al. Blood product support for delivery in severe factor X deficiency: The use of thrombin generation to guide therapy. *Blood Transfus*. 2007; 5: 204–9.

710. Barillari G., Pasca S., Gonano N., Daminato R. Prothrombin complex concentrate such as therapy and prophylaxis in factor X-deficient patient (Friuli variant). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011; 17: 332–6.
711. Peyvandi F., Palla R., Menegatti M., et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: Results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 615–21.
712. Peyvandi F., Di Michele D., Bolton-Maggs P.H., et al. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 1938–43.
713. Salomon O., Steinberg D.M., Tamarin I., et al. Plasma replacement therapy during labor is not mandatory for women with severe factor XI deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005; 16: 37–41.
714. Baumann Kreuziger L.M., Morton C.T., Reding M.T. Is prophylaxis required for delivery in women with factor VII deficiency? *Haemophilia.* 2013; 19: 827–32.
715. Siboni S.M., Biguzzi E., Pasta G., et al. Management of orthopaedic surgery in rare bleeding disorders. *Haemophilia.* 2014; 20: 693–701.
716. Santoro C., Di Mauro R., Baldacci E., et al. Bleeding phenotype and correlation with factor XI (FXI) activity in congenital FXI deficiency: results of a retrospective study from a single centre. *Haemophilia.* 2015; 21: 496–501.
717. Kreuz W., Meili E., Peter-Salonen K., et al. Efficacy and tolerability of a pasteurised human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. *Transfus Apher Sci.* 2005; 32: 247–53.
718. Peyvandi F., Haertel S., Knaub S., Mannucci P.M. Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 1634–7.
719. Peyvandi F. Results of an international, multicentre pharmacokinetic trial in congenital fibrinogen deficiency. *Thromb Res.* 2009; 124(Suppl 2): S9–11.
720. Bornikova L., Peyvandi F., Allen G., et al. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 1687–1704.
721. Benlakhhal F., Mura T., Schved J.F., Giansily-Blaizot M. A retrospective analysis of 157 surgical procedures performed without replacement therapy in 83 unrelated factor VII-deficient patients. *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 1149–56.
722. Mariani G., Dolce A., Batorova A., et al. Recombinant, activated factor VII for surgery in factor VII deficiency: A prospective evaluation: The surgical STER. *Br J Haematol.* 2011; 152: 340–6.
723. Mariani G., Dolce A., Napolitano M., et al. Invasive procedures and minor surgery in factor VII deficiency. *Haemophilia.* 2012; 18: e63–5.
724. Mariani G., Napolitano M., Dolce A., et al. Replacement therapy for bleeding episodes in factor VII deficiency. A prospective evaluation. *Thromb Haemost.* 2013; 109: 238–47.
725. Mathias M., Tunstall O., Khair K., Liesner R. Management of surgical procedures in children with severe FV deficiency: experience of 13 surgeries. *Haemophilia.* 2013; 19: 256–8.
726. Napolitano M., Giansily-Blaizot M., Dolce A., et al. Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: Indications, efficacy and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER). *Haematologica.* 2013; 98: 538–44.
727. Windyga J., Zbikowski P., Ambroziak P., et al. Management of factor VII deficient patients undergoing joint surgeries — preliminary results of locally developed treatment regimen. *Haemophilia.* 2013; 19: 89–93.
728. Ashley C., Chang E., Davis J., et al. Efficacy and safety of prophylactic treatment with plasma-derived factor XIII concentrate (human) in patients with congenital factor XIII deficiency. *Haemophilia.* 2015; 21: 102–8.
729. Brenner B., Wiis J. Experience with recombinant-activated factor VII in 30 patients with congenital factor VII deficiency. *Hematology.* 2007; 12: 55–62.
730. Busani S., Semeraro G., Cantaroni C., et al. Recombinant activated factor VII in critical bleeding after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008; 40: 1989–90.
731. Schulman S., Tjonncfjord G.E., Wallensten R., et al. Continuous infusion of recombinant factor VIIa for surgery in patients with deficiency of factor VII. *Thromb Haemost.* 2005; 94: 1177–80.
732. Tran H.T., Tjonncfjord G.E., Paus A., Holme .PA. rFVIIa administered by continuous infusion during surgery in patients with severe congenital FVII deficiency. *Haemophilia.* 2011; 17: 764–70.
733. Napolitano M., Dolce A., Batorova A., et al. Replacement therapy in inherited factor VII deficiency: Occurrence of adverse events and relation with surgery. *Haemophilia.* 2015; 21: e513 7.
734. Kenet G., Lubetsky A., Luboshitz J., et al. Lower doses of rFVIIa therapy are safe and effective for surgical interventions in patients with severe FXI deficiency and inhibitors. *Haemophilia.* 2009; 15: 1065–73.
735. Chi C., Kulkarni A., Lee C.A., Kadir R.A. The obstetric experience of women with factor XI deficiency. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88: 1095–1100.
736. Livnat T., Tamarin I., Mor Y., et al. Recombinant activated factor VII and tranexamic acid are haemostatically effective during major surgery in factor XI-deficient patients with inhibitor antibodies. *Thromb Haemost.* 2009; 102: 487–92.
737. Franchini M., Manzato F., Salvagno G.L., et al. The use of desmopressin in congenital factor XI deficiency: A systematic review. *Ann Hematol.* 2009; 88: 931–5.
738. Marty S., Barro C., Chatelain B., et al. The paradoxical association between inherited factor VII deficiency and venous thrombosis. *Haemophilia.* 2008; 14: 564–70.
739. Girolami A., de Marinis G.B., Bonamigo E., Lombardi A.M. Recombinant FVIIa concentrate-associated thrombotic events in congenital bleeding disorders other than hemophilias. *Hematology.* 2012; 17: 346–9.
740. Batty P., Honke A., Bowles L., et al. Ongoing risk of thrombosis with factor XI concentrate: 5 years experience in two centres. *Haemophilia.* 2015; 21: 490–5.
741. Ruiz-Saez A. Occurrence of thrombosis in rare bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39: 684–92.

\* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 08.2020

Принята в печать: 14.2020

\* Corresponding author

Received 08.2020

Accepted 14.2020