

Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозомболических осложнений в акушерстве

Клинические рекомендации. Протоколы лечения

Куликов А.В., Шифман Е.М., Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шулутко Е.М., Беломестнов С.Р.

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по анестезиологии и реаниматологии на заседании 25 февраля 2015 г.

Утверждены решением Президиума Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов 20 января 2015 г.

Состав Президиума Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов: *проф. Шифман Е.М., проф. Куликов А.В., проф. Радзинский В.Е., Братищев И.В., д.м.н. Ситкин С.И., д.м.н. Баялиева А.Ж., к.м.н. Дробинская А.Н.*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЛПУ – Лечебно-профилактическое учреждение	FVL – Фактор Лейдена
ФАР – Федерация анестезиологов-реаниматологов	ИМТ – Индекс массы тела
РКИ – Рандомизированные контролируемые исследования	ВЭ – Вакуум-экстракция
СЗП – Свежезамороженная плазма	СКВ – Системная красная волчанка
ВТЭО – Венозные тромбозомболические осложнения	ТЭЛА – Тромбозомболия легочной артерии
НГ – Нефракционированный гепарин	ТГВ – Тромбоз глубоких вен
НМГ – Низкомолекулярный гепарин	СГЯ – Синдром гиперстимуляции яичников
МНО – Международное нормализованное отношение	ВРТ – Вспомогательные репродуктивные технологии
АПТВ – Активированное парциальное тромбопластиновое время	RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
КФ – Клубочковая фильтрация	ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists
	ACCP – American College of Chest Physicians

Введение

В настоящее время круг пациенток, получающих дезагреганты и антикоагулянты во время беременности и послеродовом периоде, значительно расширился и это связано с успехами вынашивания беременности женщинами с различными соматическими заболеваниями, генетическими и приобретенными тромбофилиями. Одни пациентки получают препараты, снижающие свертывающий потенциал крови до наступления беременности в связи с перенесенными артериальными или венозными тромбозами, другие для профилактики невынашивания беременности на ранних сроках, третьи для профилактики и лечения тромбозов уже во время беременности и в послеродовом периоде. Спектр антикоагулянтов постоянно растет, уже широко используются новые пероральные антикоагулянты, тромболитики, дезагреганты, расширяются показания к применению низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в акушерстве. Активно изучается проблема генетических тромбофилий и их роль в репродуктивной медицине и вынашивании беременности, что также ведет к расширению показаний для применения антикоагулянтов в акушерстве.

На этом фоне неизбежно встает вопрос о безопасности применения препаратов, снижающих свертывающий потенциал крови в акушерстве, и в первую очередь это касается геморрагических осложнений.

Анестезиолог-реаниматолог может столкнуться с пациенткой, принимающей дезагреганты и/или антикоагулянты на любом этапе – от вспомогательных репродуктивных технологий до родоразрешения и должен знать особенности применения этих препаратов во время беременности, как безопасно провести анестезиологическое пособие и как продолжить адекватную терапию в послеродовом периоде.

С точки зрения безопасности пациентки особое значение имеют показания к применению гепарина и НМГ во время беременности, особенно перед родоразрешением для профилактики и лечения венозных тромбозных осложнений.

Нозологии по МКБ X, которые относятся к венозным тромбозным осложнениям во время беременности:

O22 (O22.0 – O22.9), O87 (O87.0 – O87.9) O88 (O88.0 – O88.8)

ПОЛОЖЕНИЕ 1

Изменения в системе гемостаза при физиологически протекающей беременности в виде гиперкоагуляции необходимы для адекватной остановки кровотечения в третьем периоде родов наряду с механизмом сокращения матки и являются нормой беременности. При отсутствии абсолютных показаний (в связи с соматическими заболеваниями) эти изменения в виде гиперкоагуляции не являются основанием для применения антикоагулянтов и дезагрегантов.

Табл. 1

Изменения в системе гемостаза во время беременности

Компоненты	Вне беременности	Во время беременности
Фибриноген	2,0–4,5 г/л	4,0–6,5 г/л
Фактор II	75–125%	100–125%
Фактор V	75–125%	100–150%
Фактор VII	75–125%	150–250%
Фактор VIII	75–150%	200–500%
Фактор IX	75–125%	100–150%
Фактор X	75–125%	150–250%
Фактор XII	75–125%	100–200%
Фактор XIII	75–125%	35–75%
D-димер	Менее 0,5 мг/л	0,13–1,7 мг/л
Тканевой активатор плазминогена (ТРА)	1,6–13 мкг/л	3,3–9,2 мкг/л
Ингибиторы активатора плазминогена 1, 2 (РАI-1, РАI- 2)	100%	Увеличиваются
Фактор Виллебранда	100%	Увеличивается
Протеин S	100%	Уменьшается
Протеин C	100%	Не изменяется
Антитромбин III	80–130%	Не изменяется
Тромбоциты	150–350·10 ⁹	Не изменяются
Международное нормализованное отношение (МНО)	0,9–1,1	0,9–1,1
Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ, АПТВ)	22–35 с	22–35 с
Тромбиновое время	11–13 с	11–13 с

ПОЛОЖЕНИЕ 2

Нейроаксиальные методы аналгезии/анестезии среди других методов регионарной анестезии относятся к самому высокому классу риска по развитию геморрагических осложнений (эпидуральная гематома). Этот риск значительно возрастает при сходной гипокоагуляции, которая может быть связана либо с приемом антикоагулянтов и дезагрегантов, либо с тромбоцитопенией и/или дефицитом факторов свертывания крови.

ПОЛОЖЕНИЕ 3

Анестезиолог-реаниматолог перед проведением анестезии должен обязательно оценить наличие исходной гипокоагуляции, связанной с врожденным или приобретенным дефицитом факторов свертывания крови и тромбоцитопенией. Нейроаксиальные методы аналгезии/анестезии противопоказаны:

- При количестве тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9$ – при катетеризации эпидурального пространства, менее $75 \cdot 10^9$ – при пункции субарахноидального пространства.
- При МНО и АПТВ в 1,5 раза выше нормы.
- Концентрации фибриногена менее 1,0 г/л.
- Гипокоагуляции на тромбоэластограмме.

ПОЛОЖЕНИЕ 4

Анестезиолог-реаниматолог уже при сборе анамнеза обязан выявить факт использования пациенткой препаратов, снижающих свертывающий потенциал крови и определить степень безопасности в отношении геморрагических осложнений во время любой инвазивной процедуры (операции) и/или нейроаксиальной аналгезии/анестезии. В первую очередь это касается временных интервалов от момента последнего приема/введения препарата до времени начала операции, родов или нейроаксиальной аналгезии/анестезии (таблица 2). При использовании катетеризации эпидурального пространства обязательно контролировать время введения препарата и время удаления катетера (таблица 2).

ПОЛОЖЕНИЕ 5

В случае плановой инвазивной манипуляции/операции для инактивации действия антикоагулянтов и дезагрегантов необходимо тщательно выдерживать временные интервалы (табл. 1). При экстренной ситуации обязательно инактивировать эффект антикоагулянтов следующими методами (табл. 3).

Табл. 2

Основные принципы проведения регионарной анестезии и применения антикоагулянтов*

Препараты	Доза	Отмена до операции	Начало после операции/удаления катетера	Удаление катетера после приема/введения препарата
Нефракционированный гепарин	Проф.	4 ч	4 ч	4 ч
	Леч.	4 ч	4 ч	4 ч
Низкомолекулярный гепарин	Проф.	12 ч	6–8 ч	10–12 ч
	Леч.	24 ч	24 ч	24 ч
Варфарин		5 суток	1 сутки	При МНО < 1,3
Аспирин	Можно не отменять			
Нестероидные противовоспалительные анальгетики	Можно не отменять			
Тиклопидин		14 суток	1 сутки	–
Клопидогрель		7 суток	1 сутки	–
Прасугрель		7–10 суток	6 ч	–
Ticagrelor		5 суток	6 ч	–
Cilostazol		42 ч	5 ч	–
Антагонисты рецепторов IIb/IIIa abciximab	2 недели, но в целом применение нежелательно			48 ч
Tirofiban, eptifibatide				8–10 ч
Фондапаринукс		36–42 ч	6–12 ч	–
Ривароксабан		22–24 ч	4–6 ч	
Апиксабан		24–26 ч	4–6 ч	
Дибигатран		Противопоказан	6 ч	
Прямые ингибиторы тромбина (desirudin (Revasc), lepirudin (Refludan), bivalirudin (Angiomax))		8–10 ч	2–4 ч	
Аргатробан		4 ч	2 ч	
Тромболитики	Противопоказаны	При экстренном применении тромболитиков необходим постоянный неврологический контроль и уровень фибриногена (более 1,0 г/л)		

* – в акушерстве можно использовать только гепарин и НМГ. Варфарин и дезагреганты противопоказаны по инструкции во время беременности и могут использоваться только при информированном согласии пациентки и специальных абсолютных показаниях, связанных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Табл. 3

Методы инактивации антикоагулянтов и дезагрегантов в экстренной ситуации

Препараты	Методы инактивации в экстренной ситуации
Нефракционированный гепарин	Протамина сульфат (100 ЕД гепарина инактивируется 1 мг протамина сульфата). Максимальная доза 50 мг внутривенно
Низкомолекулярный гепарин	Протамина сульфат инактивирует 60% активности (анти-Ха) НМГ и может использоваться для этой цели. При кровотечении на фоне НМГ показаны СЗП и фактор VIIa
Антагонисты витамина К – варфарин	концентрат протромбинового комплекса, а при его отсутствии – СЗП 10–15 мл/кг. Витамин К
Дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиеноперидины, ингибиторы гликопротеидов IIb-IIIa)	У всех групп дезагрегантов специфических ингибиторов нет и уменьшить эффект можно только экстренной трансфузией тромбоцитов, при невозможности применить неспецифическую терапию – СЗП, фактор VIIa
Ингибиторы Ха фактора (фондапаринукс, ривароксбан, апиксабан)	Прямых антагонистов нет. Неспецифическая нейтрализация эффекта СЗП, фактор VIIa, концентрат протромбинового комплекса
Прямые ингибиторы тромбина (дибигатран, аргатробан)	Прямых антагонистов нет. Неспецифическая нейтрализация эффекта: гемодиализ, СЗП, фактор VIIa, концентрат протромбинового комплекса
Тромболитики	Антифибринолитики (апротинин, транексамовая и аминокапроновая кислота)

ПОЛОЖЕНИЕ 6

Оценка риска венозных тромбозных осложнений (табл. 4, 5, 6) проводится на следующих этапах:

- До беременности (выявление факторов риска, диагностика тромбофилии, учет пациенток постоянно принимающих антикоагулянты или дезагреганты (протезированные клапаны сердца, сосудистые протезы, после перенесенных артериальных или венозных тромбозов). Выявление тромбозов у родственников первого и второго поколений – на глубину до 60 лет).
- При наступлении беременности (в первом триместре развивается до 40-50% эпизодов ВТЭО, 2/3 фатальных ТЭЛА). Если не было проведено ранее, проводится оценка факторов риска (табл. 4, 5, 6) и в случае решения вопроса о необходимости фармакологической тромбопрофилактики, НМГ на-

значаются и применяются в течение всей беременности и не менее 6 недель в послеродовом периоде.

- При госпитализациях в стационар.
- Перед родоразрешением. В послеродовом периоде.

Следует учитывать, что во время беременности реальные факторы риска ВТЭО оцениваются только в 60% случаев, а в послеродовом периоде – в 68%.

Табл. 4

Оценка риска ВТЭО во время беременности, RCOG, 2009

Степень риска	Факторы	Тактика
Высокий	Единственный предыдущий ВТЭО+ Тромбофилия или семейная история ВТЭО Не связан с эстрогенами Предыдущий или текущий ВТЭО (> 1)	Обязательна тромбопрофилактика НМГ в течение всей беременности Эластическая компрессия
Умеренный	Единственный предыдущий ВТЭО без семейной истории или тромбофилии Тромбофилия без ВТЭО Экстрагенитальная патология: болезни сердца или заболевание легких, СКВ, воспалительные заболевания, нефротический синдром, серповидно-клеточная анемия, рак Хирургические операции во время беременности	Возможна тромбопрофилактика НМГ во время беременности по согласованию со специалистами Эластическая компрессия
Низкий	Возраст > 35 лет Тучность (ИМТ > 30 кг/м ²) Паритет ≥ 3 Варикозная болезнь вен Курение Длительная иммобилизация, например, параплегия, дальний авиаперелет Преэклампсия Дегидратация, чрезмерная рвота, СГЯ Многоплодная беременность или ВРТ	3 и более или 2 при госпитализации Умеренный риск Возможна тромбопрофилактика НМГ Эластическая компрессия
		Меньше 3-х Низкий риск Мобилизация и предупреждение дегидратации Эластическая компрессия

Шкала оценки риска тромбозных осложнений во время беременности и тактика тромбопрофилактики (Schoenbeck D., 2011)

Фактор риска	Баллы
Возраст > 35 лет	0,5
Вес > 120 кг	0,5
Эпизод ВТЭО у родственников первой и второй степени	0,5
Предыдущий неакушерский спровоцированный эпизод ВТЭО	1,0
Предыдущий неакушерский неспровоцированный эпизод ВТЭО	2,0
Предыдущий эпизод ВТЭО на фоне приема пероральных контрацептивов	2,0
Предыдущий акушерский эпизод ВТЭО	2,0
Дефицит антитромбина	3,0
Дефицит протеина С	1,5
Дефицит протеина S	1,0
Мутация фактора V Лейдена	1,0
Мутация протромбина (G20210A)	1,0
Антифосфолипидные антитела	1,0
Сумма баллов	

Менее 1,0 бала – без фармакологической тромбопрофилактики.

1,0–1,5 бала – применение НМГ до 6 недель после родов.

2,0–2,5 бала – применение НМГ с 28 недель беременности до 6 недель после родов.

3,0 и более баллов – применение НМГ в течение всей беременности 6 недель после родов.

ПОЛОЖЕНИЕ 7

Оценка риска ВТЭО во время беременности проводится акушером-гинекологом. Анестезиолог-реаниматолог обязан оценить риск ВТЭО (низкий, умеренный и высокий) и зафиксировать его в истории болезни с указанием проведенных мероприятий:

- На любом этапе беременности в случае проведения анестезиологического пособия при акушерских и неакушерских манипуляциях и процедурах.
- При поступлении беременных женщин в отделение анестезиологии и реанимации любого ЛПУ для проведения интенсивной терапии в связи с акушерской или соматической патологией.
- Перед и после оперативного родоразрешения.

**Шкала оценки риска тромбозных осложнений во время беременности
и тактика тромбопрофилактики (Lindqvist P.G.,2008)**

Риск 1 балл (5-кратное увеличение риска)	Мутация Лейдена (гетерозиготная) Мутация протромбина (гетерозиготная) Избыточный вес (ИМТ > 28 в начале беременности) Кесарево сечение Семейный анамнез тромбоза (более 60 лет) Возраст более 40 лет Презклампсия Отслойка плаценты	Ранняя мобилизация, эластическая компрессия
Риск 2 балла (25-кратное увеличение риска)	Дефицит протеина С Дефицит протеина S Иммобилизация более 1 недели Синдром гиперстимуляции яичников Волчаночный антикоагулянт Кардиолипидные антитела	НМГ в течение 7 суток после родов
Риск 3 балла (125-кратное увеличение риска)	Мутация Лейдена (гомозиготная) Мутация протромбина (гомозиготная)	НМГ или варфарин 6 недель после родов
Риск более 4 баллов (до 10% риск венозного тромбоза)	Предшествующий венозный тромбоз Антифосфолипидный синдром без ВТЭО	НМГ во время беременности, НМГ или варфарин 6 недель после родов
Очень высокий риск (>15% риск венозного тромбоза)	Протезированные клапаны сердца Постоянный прием варфарина Дефицит антитромбина Рецидивирующие тромбозы Антифосфолипидный синдром с предшествующим ВТЭО	НМГ + аспирин во время беременности, НМГ или варфарин 12 недель после родов

ПОЛОЖЕНИЕ 8

Традиционные параметры коагулограммы (тромбоциты, фибриноген, МНО, АПТВ, продукты паракоагуляции) не имеют информационной ценности в отношении прогнозирования развития тромбоза и могут служить только для оценки эффективности проводимой терапии антикоагулянтами (варфарин – МНО, гепарин – АПТВ, НМГ- анти Ха активность), а ряде случаев – при выявлении гипокоагуляции и противопоказанием для применения антикоагулянтов.

Обоснование использования антикоагулянтов и дезагрегантов во время беременности для профилактики и лечения ВТЭО

Препарат	Руководства	Доказательность
Гепарин	American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009, 2010, 2015); American College of Chest Physicians (ACCP, 2008, 2012), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2014, American Heart Association (AHA, 2014)	Уровень 1А
Эноксапарин	American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009, 2010; 2015); American College of Chest Physicians (ACCP, 2008, 2012), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2014, American Heart Association (AHA, 2014)	Уровень 1А
Дальтепарин	American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009, 2010; 2015); American College of Chest Physicians (ACCP, 2008, 2012), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2014, American Heart Association (AHA, 2014)	Уровень 1А
Надропарин	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2014	Уровень 1С
Бемипарин	Нет данных	Нет данных
Дезагреганты	Нет	Противопоказаны
Ингибиторы X фактора	Нет	
Прямые ингибиторы тромбина	Нет	Противопоказаны
Гепариноиды (сулодексид)	Нет	Противопоказаны в первом триместре
Тромболитики	Отдельные рекомендации для лечения массивного венозного или артериального тромбоза	Относительные противопоказания
Антагонисты витамина К (варфарин)	American Heart Association (AHA, 2014)	Уровень 2С

ПОЛОЖЕНИЕ 9

Вопрос о том, кто из пациенток должен получать фармакологическую тромбопрофилактику (антикоагулянты) во время беременности требует тщательного анализа реального риска венозных тромбозных осложнений, акушерской ситуации риска развития геморрагических осложнений (средняя частота развития 0,43–1,8%) и наличия противопоказаний. Особенно важно при выборе препарата руководствоваться ведущими международными рекомендациями по применению антикоагулянтов во время беременности для профилактики и лечения ВТЭО (таблица 7).

ПОЛОЖЕНИЕ 10

Во время беременности гепарин (НМГ) нужно использовать с высоким уровнем доказательности только в следующих ситуациях:

- Применение антикоагулянтов до беременности (протезированные клапаны сердца, тромбофилии, перенесенные ТГВ, ТЭЛА, инфаркт миокарда, ишемический инсульт).
- Развитие ТГВ, ТЭЛА во время беременности.
- Тромбофилии с высоким риском тромбоза:
 - Врожденный и приобретенный дефицит антитромбина III.
 - Комбинация гетерозиготной мутации протромбина G20210A и фактора V Лейдена.
 - Гомозиготная мутация фактора V Лейдена.
 - Гомозиготная мутация протромбина G20210A.
 - Антифосфолипидный синдром.

При наличии показаний для антикоагулянтов во время беременности НМГ применяются в течение всей беременности и в послеродовом периоде, отдельными курсами НМГ не проводятся.

ПОЛОЖЕНИЕ 11

НМГ в профилактических дозах (табл. 8, 9) можно назначать амбулаторно. При назначении НМГ в профилактических дозах АПТВ не изменяется. Для контроля за эффективностью лечебных доз НМГ (табл. 10) используется анти-Ха активность.

Табл. 8

Профилактические дозы нефракционированного гепарина и НМГ

Препарат	Профилактические дозы
Нефракционированный гепарин	5000 ЕД подкожно через 8–12 ч
Эноксапарин	20–40 мг 1 раз в сутки
Дальтепарин	2500–5000 МЕ 1–2 раза /сут
Надропарин	0,3–0,6 мл (2850–5700 МЕ) 1 раз /сут
Бемипарин	2500–3500 ЕД п/к

Табл. 9

Профилактические дозы эноксапарина и дальтепарина в зависимости от массы тела (RCOG,2009;2015)

Вес	Доза эноксапарина	Доза дальтепарина
Менее 50	20 мг	2500 ЕД
51–90	40 мг	5000 ЕД
91–130	60 мг	7500 ЕД
130–170	80 мг	10000 ЕД
Более 170	0,6 мг/кг/сутки	75 ЕД/кг/сутки
Промежуточная доза (при весе 50–90 кг)	40 мг 2 раза в сутки	5000 ЕД 2 раза в сутки
Лечебная доза	1,0 мг/кг 2 раза в сутки – во время беременности 1,5 мг/кг в сутки – после родов	100 ЕД/кг 2 раза в сутки 200 ЕД/кг в сутки после родов

Табл. 10

Лечебные дозы нефракционированного гепарина и НМГ

Препарат	Лечебная доза
Нефракционированный гепарин (1С) внутривенно	Старт: 80 ЕД/кг или 5000 ЕД поддерживающая доза: 18 ЕД/кг/ч
Нефракционированный гепарин (1С) подкожно	Старт: в/в болюс 5000 ЕД, поддерживающая доза: 17500–18000 ЕД, или 250 ЕД/кг п/к через 12 ч
Эноксапарин	1 мг/кг каждые 12 ч, 1,5 мг/кг 1 раз в сут (1С)
Дальтепарин	120 ЕД/кг каждые 12 ч, 200 ЕД/кг в сут (1С)
Надропарин	225 ЕД/кг (100 МЕ/кг 2 раза в сутки, что соответствует 45-55 кг – 0,4-0,5 мл, 55-70 кг – 0,5-0,6 мл, 70-80 кг – 0,6-0,7 мл, 80-100 кг – 0,8 мл, более 100 кг – 0,9 мл

ПОЛОЖЕНИЕ 12

Антагонисты витамина К – варфарин могут быть назначены во время беременности только в сроке от 13 до 34 недель в дозе не более 5 мг/сутки и только у пациенток с протезированными клапанами сердца. Этой же категории пациенток во время беременности может быть назначена ацетилсалициловая кислота (аспирин) для вторичной профилактики в дозе не более 75 мг/сутки. При назначении заведомо тератогенных и небезопасных препаратов по жизненным показаниям необходимо получить письменное информированное согласие пациентки.

ПОЛОЖЕНИЕ 13

При умеренном и высоком риске венозных тромбозных осложнений и наличии противопоказаний для применения антикоагулянтов обязательно используются методы механической (эластическая компрессия) тромбопрофилактики. Этот вопрос согласованно решается акушером-гинекологом и сосудистым хирургом. В случае длительной иммобилизации пациентки показана перемежающаяся компрессия нижних конечностей. Противопоказания к применению антикоагулянтов во время беременности:

- ❶ Врожденная или приобретенная коагулопатия с повышенной кровоточивостью.
- ❷ Активное кровотечение во время беременности или после родов.
- ❸ Высокий риск кровотечения (предлежание, вращение плаценты).
- ❹ Тромбоцитопения (менее $75 \cdot 10^9$).
- ❺ Геморрагический инсульт в пределах 4 недель.
- ❻ Тяжелая почечная недостаточность (КФ менее 30 мл/мин/1,73 м²).
- ❼ Тяжелые заболевания печени (увеличение МНО, варикозно расширенные вены пищевода).
- ❽ Неконтролируемая артериальная гипертензия (более 200/120 мм рт.ст.)

ПОЛОЖЕНИЕ 14

При перенесенном ранее эпизоде ВТЭО профилактические мероприятия (табл. 11) проводятся после согласования с сосудистым хирургом и специалистом по гемостазу. Показания для госпитали-

зации в стационар на данном этапе связаны только с необходимостью проведения хирургических методов тромбопрофилактики (отделение сосудистой хирургии). При выявленном врожденном или приобретенном дефиците антитромбина III наряду с применением НМГ в течение всей беременности необходимо перед родоразрешением использовать концентрат антитромбина III для поддержания его уровня выше 80%.

Табл. 11

Тромбопрофилактика после предыдущего эпизода тромбоза у пациенток группы высокого риска

Риск	История	Профилактика
Очень высокий	Предыдущий ВТЭО с долгосрочным приемом варфарина Дефицит антитромбина III Антифосфолипидный синдром с ВТЭО	Лечебные дозы НМГ во время беременности и как минимум 6 недель после родов прием НМГ или варфарина
Высокий	Предыдущие или текущие неспровоцированные ВТЭО ВТЭО связанные с эстрогенами, ВТЭО и тромбофилия ВТЭО и семейный анамнез Бессимптомная тромбофилия (комбинированные факторы, гомозиготный FVL)	Профилактические дозы НМГ во время беременности и 6 недель после родов
Умеренный	Единственный предыдущий ВТЭО, связанный с преходящим фактором без тромбофилии, семейного анамнеза и других факторов Бессимптомная тромбофилия (исключая дефицит антитромбина, комбинированные факторы, гомозиготный FVL)	НМГ во время беременности по согласованию НМГ в профилактических дозах 6 недель после родов

ПОЛОЖЕНИЕ 15

Профилактические дозы НМГ отменяются за 12 ч до родоразрешения и могут быть возобновлены через 6-8 ч после родов при низком риске кровотечения.

Профилактические дозы нефракционированного гепарина могут быть отменены за 4 ч при внутривенном введении и за 6 ч при подкожном введении до родоразрешения при нормальном уровне АПТВ могут быть возобновлены через 6-8 ч после родов при низком риске кровотечения.

При любом явном кровотечении, высоком риске кровотечения, сомнении в надежности хирургического гемостаза, зафиксированном в истории болезни фармакологическая тромбопрофилактика противопоказана, должна проводиться механическая (эластическая компрессия, перемежающаяся компрессия) тромбопрофилактика.

ПОЛОЖЕНИЕ 16

При отсутствии факторов риска нет необходимости в проведении фармакологической тромбопрофилактики после операции кесарево сечение, достаточно ограничиться ранней мобилизацией пациенток (уровень 1В).

ПОЛОЖЕНИЕ 17

Нельзя прерывать тромбопрофилактику в послеродовом периоде поскольку первые 6 недель после родов риск тромбоза выше в 20–80 раз, а в первую неделю – в 100 раз по сравнению с беременностью. Оценка венозных тромбозных осложнений и тактика тромбопрофилактики в послеродовом периоде представлены в табл. 12, 13.

ПОЛОЖЕНИЕ 18

Антагонисты витамина К (варфарин) безопасны в послеродовом периоде у кормящих матерей и при необходимости могут быть назначены уже с первых часов/суток после родоразрешения.

На данном этапе клинических исследований пероральных антикоагулянтов не рекомендуется использовать во время беременности и в послеродовом периоде, кормящим матерям прямые ингибиторы тромбина (дибигатран) и ингибиторы Ха фактора (ривароксабан, апиксабан), гепариноиды (сулодексид).

ПОЛОЖЕНИЕ 19

Независимо от метода родоразрешения пациентка с любыми факторами риска (табл. 12, 13) должна быть активизирована как можно раньше – через несколько часов после родов или операции. В случае невозможности ранней мобилизации (продленная ИВЛ) для тромбопрофилактики используется перемежающаяся компрессия нижних конечностей на весь период иммобилизации. Данная методика противопоказана только в остром периоде тромбоза глубоких вен.

Оценка риска ВТЭО после родов, RCOG,2009; 2015

Степень риска	Факторы	Тактика
Высокий	Любой предыдущий ВТЭО Применение НМГ во время беременности	Обязательна тромбопрофилактика НМГ не менее 6 недель Эластическая компрессия
Умеренный	Кесарево сечение в родах Ожирение ИМТ > 40 кг/м ² Длительная госпитализация Тромбофилия без ВТЭО Экстрагенитальная патология: болезни сердца или заболевание легких, СКВ, воспалительные заболевания, нефротический синдром, серповидно-клеточная анемия.	Тромбопрофилактика НМГ в течение 7 суток Эластическая компрессия
Низкий	Возраст > 35 лет Тучность (ИМТ > 30 кг/м ²) Паритет ≥ 3 Варикозная болезнь вен Курение Длительная иммобилизация, например, параплегия Преэклампсия Длительные роды более 24 ч Щипцы, ВЭ Любые хирургические операции после родов Послеродовое кровотечение более 1000 мл и гемотрансфузия	2 и более фактора: Умеренный риск Тромбопрофилактика НМГ в течение 7 суток Эластическая компрессия Меньше 2-х: Низкий риск Мобилизация и предупреждение дегидратации Эластическая компрессия

Заключение

Знание анестезиологом-реаниматологом особенностей применения антикоагулянтов и дезагрегантов во время беременности и в периоперационном периоде, тактики профилактики ВТЭО в акушерстве, безопасного применения нейроаксиальной аналгезии/анестезии на фоне антикоагулянтной терапии позволит избежать геморрагических осложнений при проведении инвазивных манипуляций и операций при сохранении эффективной антитромботической терапии.

Факторы риска для послеродовых ВТЭО (АССР, 2012)

Высокие факторы риска: присутствие, по крайней мере, одного фактора риска предлагает риск послеродовых ВТЭО до 3%:

- Неподвижность (строгий постельный режим в течение 1 недели)
- Послеродовое кровотечение 1000 мл и более с хирургическим вмешательством
- Предыдущие ВТЭО
- Преэклампсия с задержкой развития плода
- Тромбофилия:
 - Дефицит антитромбин
 - Фактор V Лейдена (гомозиготный или гетерозиготный)
 - Протромбин G20210A (гомозиготный или гетерозиготный)
- Медицинские условия
 - Системная красная волчанка
 - Заболевания сердца
 - Серповидноклеточная анемия
 - Переливание крови
 - Послеродовая инфекция

Незначительные факторы риска: присутствие, по крайней мере, двух факторов риска или одного фактора риска при экстренной операции кесарева сечения обуславливает риск послеродовых ВТЭО более 3%

- ИМТ 30 кг/м²
- Многоплодная беременность
- Послеродовое кровотечение более 1000 мл
- Курение более 10 сигарет в день
- Задержка развития плода
- Тромбофилия:
 - Дефицит протеина С
 - Дефицит протеина S
- Преэклампсия

Рекомендованная литература

1. American College of Obstetricians and Gynecologists Thromboembolism in Pregnancy Practice Bulletin Number 123, September 2011.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Sep;122(3):706-17.
3. Armstrong EM, Bellone JM, Hornsby LB, Treadway S, Phillippe HM. Pregnancy-Related Venous Thromboembolism. *J Pharm Pract.* 2014 Apr. 17;27(3):243-252.
4. Babilonia K, Trujillo T. The role of prothrombin complex concentrates in reversal of target specific anticoagulants. *Thromb J.* 2014 Apr 17;12:8.
5. Bagaria SJ, Bagaria VB. Strategies for Diagnosis and Prevention of Venous Thromboembolism during Pregnancy. *J Pregnancy.* 2011;2011:206858. Epub 2011 Jul 21.
6. Bates SM. Pregnancy-associated venous thromboembolism: prevention and treatment. *Semin Hematol.* 2011 Oct;48(4):271-84.
7. Bain E, Wilson A, Toohar R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 11;2:CD001689.
8. Chan WS, Rey E, Kent NE; VTE in Pregnancy Guideline Working Group, Chan WS, Kent NE, Rey E, Corbett T, David M, Douglas MJ, Gibson PS, Magee L, Rodger M, Smith RE; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 Jun;36(6):527-53.
9. Chauleur C, Gris JC, Seffert P, Mismetti P. News on antithrombotic therapy and pregnancy. *Therapie.* 2011 Sep-Oct;66(5):437-43.
10. Chauleur C, Raia T, Gris JC. Antithrombotic therapy and pregnancy. *Presse Med.* 2013 Sep;42(9 Pt 1):1251-8.
11. Che Yaakob CA, Dzarr AA, Ismail AA, Zuky Nik Lah NA, Ho JJ. Anticoagulant therapy for deep vein thrombosis (DVT) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6): CD007801.
12. Conard J, Horellou MH, Samama MM; American College of Chest Physicians (ACCP). Pregnancy and venous thromboembolism. North-American and European guidelines. *American College of Chest Physicians. J Mal Vasc.* 2009 Nov;34(5):300-13.
13. Cregan A, Higgins JR, O'Shea S. Implementation of thromboprophylaxis guidelines. *Ir Med J.* 2013 Mar;106(3):80-2.
14. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost.* 2013 Oct;110(4):697-705
15. Dincq AS, Lessire S, Douxfils J, Dogné JM, Gourdin M, Mullier F. Management of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Perioperative Setting. *Biomed Res Int.* 2014;2014:385014.
16. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy. A Guide to Management edit. H.Cohen, P. O'Brien. – Springer – 2012-252 p.
17. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy /ed. Hanna Cohen, Patrik O'Brien. Springer-2012-252 p.
18. Eijgenraam P, ten Cate H, ten Cate-Hoek AJ. Practice of bridging anticoagulation: guideline adherence and risk factors for bleeding. *Neth J Med.* 2014 Apr;72(3):157-64.

19. Fogerty AE, Connors JM. Treating venous thromboembolism in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011 Apr;25(2):379-91.
20. Gonzalez-Fiol A, Eisenberger A. Anesthesia implications of coagulation and anticoagulation during pregnancy. *Semin Perinatol.* 2014 Oct;38(6):370-7.
21. Gray G, Nelson-Piercy C. Thromboembolic disorders in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012 Feb;26(1):53-64. Epub 2011 Nov 23.
22. Grottke O, Fries D, Nascimento B. Perioperatively acquired disorders of coagulation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015 Apr;28(2):113-22.
23. Harrington D. Preventing and recognizing venous thromboembolism after obstetric and gynecologic surgery. *Nurs Womens Health.* 2013 Aug-Sep;17(4):325-9
24. High risk pregnancy. Management options/edition D.K. James, P.J. Steer et al. 4th-ed.-Mosby Elsevier Inc. – 2011-1475 s.
25. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, Brown DL, Heit JA, Mulroy MF, Rosenquist RW, Tryba M, Yuan CS. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med.* 2010 Jan-Feb;35(1):64-101.
26. James A; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no.123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011 Sep;118(3):718-29.
27. James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med.* 2010 Feb;38 (2 Suppl):S57-63.
28. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:277-85.
29. Jensen TB, Gerds TA, Grøn R, Bretler DM, Schmiegelow MD, Andersson C, Azimi A, Gislason G, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Risk factors for venous thromboembolism during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013 Dec;22 (12):1283-91.
30. Jurus D, Duhl A, Ural SH. A review of thromboembolic complications in pregnancy. *Minerva Ginecol.* 2010 Apr;62(2):121-8.
31. Kesteven P, Hanley J, Loughney AD. Pregnancy-associated venous thrombosis. *Phlebology.* 2012;27 Suppl 2:73-80.
32. Kevane B, Donnelly J, D'Alton M, Cooley S, Preston RJ, Ní Ainle F. Risk factors for pregnancy-associated venous thromboembolism: a review. *J Perinat Med.* 2014 Jul;42(4):417-25.
33. Kostrubiec M, Niewęgłowska N, Pruszczyk P. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism in pregnancy. *Ginekol Pol.* 2010 Apr;81(4):283-6.
34. Lenchus JD. Strategies for venous thromboembolism prophylaxis programs. *Postgrad Med.* 2011 Nov;123(6):91-101.
35. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Periprocedural reversal and bridging of anticoagulant treatment. *Neth J Med.* 2011 Jun;69(6):268-73.
36. Lindqvist PG, Rova K, Thurn L, Wegnelius G, Nord E, Hellgren M. Venous thrombosis in pregnancy and assisted reproduction. Updated recommendations on risk assessment and indications for thromboprophylaxis. *Lakartidningen.* 2014 Aug. 6-19;111(32-33):1305-8.
37. Lockwood C, Wendel G; Committee on Practice Bulletins— Obstetrics. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011 Sep;118(3):730-40.

38. Lussana F, Coppens M, Cattaneo M, Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: Risk and the effect of thromboprophylaxis. *Thromb Res.* 2012 Jun;129(6):673-80.
39. Marik PE. Venous thromboembolism in pregnancy. *Clin Chest Med.* 2010 Dec;31(4):731-40.
40. Martineau M, Nelson-Piercy C. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *Postgrad Med J.* 2009 Sep;85(1007):489-94.
41. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, Muller P, Tran H, Walters BN, Young L; Councils of the Society of Obstetric medicine of Australia and New Zealand; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012 Feb;52(1):14-22.
42. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, Muller P, Tran H, Walters BN, Young L; Councils of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012 Feb;52(1):3-13.
43. Pajor A. Thromboembolism and antithrombotic management in pregnancy. *Orv Hetil.* 2011 May 22;152(21):815-21.
44. Rodger M. Evidence base for the management of venous thromboembolism in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:173-80.
45. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Ageno W. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost.* 2013 Feb;11(2):270-81.
46. Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice/ edition J.A. Marx, R.S. Hockberger, R.M. Walls, J.G. Adams et al.-7th-ed.-Mosby Elsevier Inc/-2010-2604 s.
47. Selby R, Geerts W. Prevention of venous thromboembolism: consensus, controversies, and challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:286-92.
48. Shannon M, Bates I, Greer S, Saskia Middeldorp, David L. Veenstra, Anne-Marie Prabalos, and Per Olav Vandvik VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest* February 2012 141:2 suppl e691S-e736S; doi:10.1378/chest.11-2300
49. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2012 Feb;156(3):366-73.
50. *Therapeutic Advances in Thrombosis*/edit. D.J. Moliterno [et al.]-Wiley – 2nd Ed. – 2013-388 p.
51. Tooher R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 May 12;(5):CD001689.
52. Touqmatchi D, Cotzias C, Girling J. Venous thromboprophylaxis in pregnancy: the implications of changing to the 2010 RCOG guidelines. *J Obstet Gynaecol.* 2012 Nov;32(8):743-6.

53. Toyoda K. Antithrombotic therapy for pregnant women. *Neurol Med Chir* – 2013;53(8):526-30.
54. Vílchez JA, Gallego P, Lip GY. Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective. *Ther Adv Drug Saf.* 2014 Feb;5(1):8-20.
55. Wu P, Poole TC, Pickett JA, Bhat A, Lees CC. Current obstetric guidelines on thromboprophylaxis in the United Kingdom: evidence based medicine? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 May;168(1):7-11
56. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. М., – «Медицинское информационное агентство» – 2007.
57. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений – *Флебология-2010* – т.4 №2 – с.6-27.