



АССОЦИАЦИЯ АКУШЕРСКИХ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ

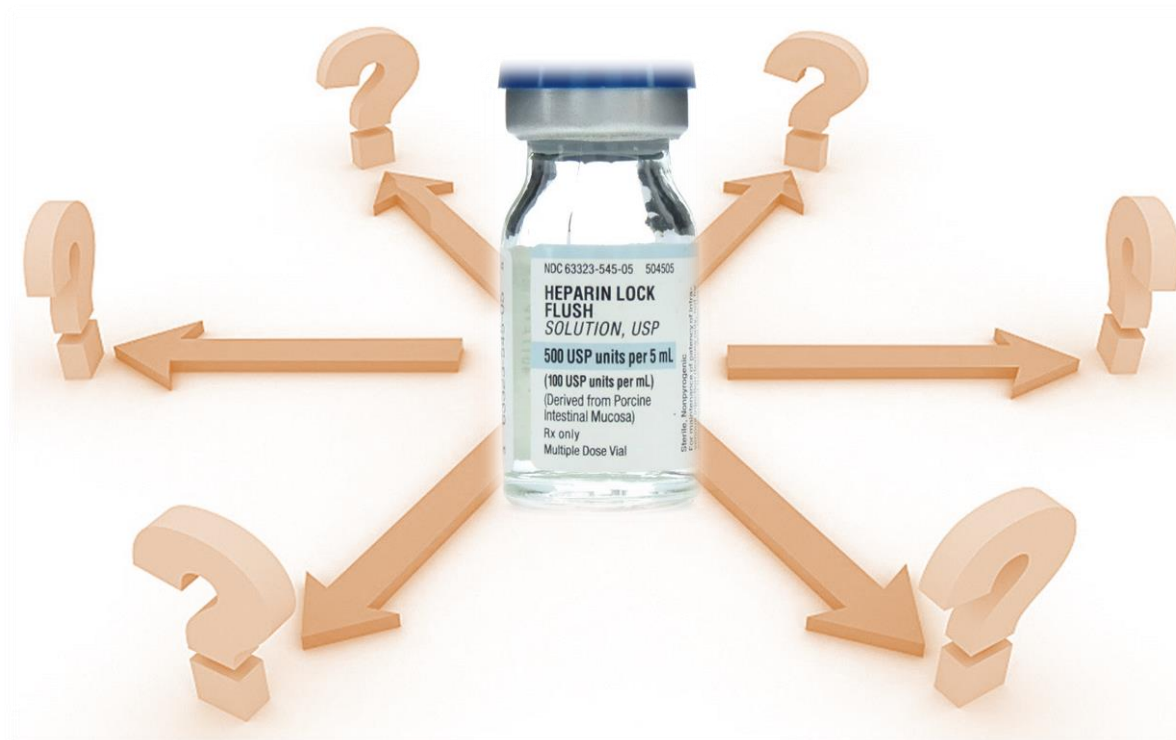
# **Клиническая фармакология антикоагулянтов в акушерстве. Тромбопрофилактика во время беременности, родов и послеродовом периоде**

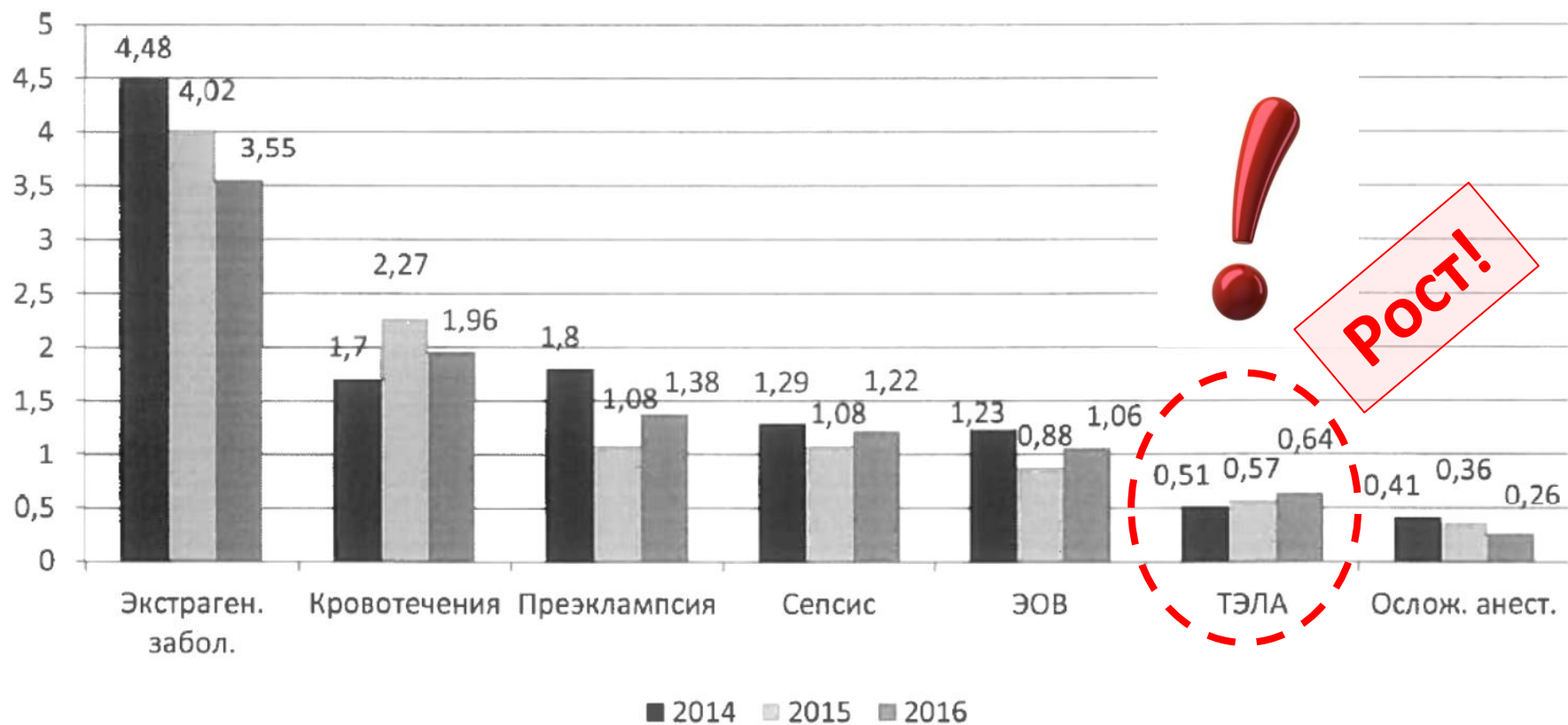
**Куликов А.В**

Уральский государственный медицинский университет  
Кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП

**Задумайтесь!**

**Зачем устранять физиологические изменения гемостаза во время беременности???**





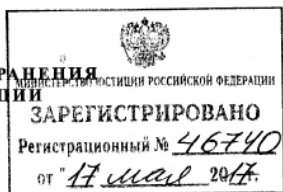
**Рис. № 3. Динамика показателей материнской смертности от основных причин в Российской Федерации, 2014–2016 гг.**



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(Минздрав России)

ПРИКАЗ

Москва



№ 2034



10 мая 2017г.

Об утверждении  
критериев оценки качества медицинской помощи

Отсутствие тромбозэмболических осложнений в период  
госпитализации

Да/Нет

**А что же далее???**

**А далее риск сохраняется в течение 180 суток  
после родов!**

№-чп: 30 IX-172

220869000160

Возраст 37 лет  
30.12.1979

Осложнения в родах, после родов Разрыв

Название операций и пособий Цезарское  
Выбыла: выписана, переведена, умерла: беременной

Рост 167 см. Вес 102,0 кг Т° 36,2

Которая беременность 3, роды 3

Последняя менструация 1.11.17

Первое шевеление плода

Диагноз

Заключительный: 034.2

Срочные 3 оперативные роды в сроке беременности 38-39 недель. Головное предлежание плода. ОАА ( рубец на матке). Многоводие. ВПР МВС ( высокое расположение правого мочеточника, пластика лоханочно-мочеточниковой системы в 2009 году ). Хр. холецисто- панкреатит ( ремиссия ). Травма левой стопы. НЖО 3 ст. "Незрелая" шейка матки. Чревосечение, плановое кесарево сечение в нижнем сегменте матки. Вакуум-экстракция плода. Хирургическая стерилизация. Спинальная анестезия.

Осложнения:

**Дополнительные пособия и операции:** Вакуум-экстракция плода; Кесарево сечение в нижнем сегменте матки поперечным разрезом; Хирургическая стерилизация

**Вид обезболивания:** Спинальная анестезия

**Кровопотеря в родах:** 610мл

Результаты обследования

RW: 27.10.2017; отрицательно;

HbsAg: 27.10.2017; отрицательно

НСV: 30.10.2017; отрицательно

ОАК: 30.10.2017; эрит:  $3,77 \cdot 10^{12}/л$ ; Hb: 111 г/л; Ht: 32,6 %; тромб:  $213 \cdot 10^9/л$ ; лейко:  $7,2 \cdot 10^9/л$ ;

нейтрофилы сегм.: 76,9 %; лимфоциты: 21,2 %; моноциты: 1,9 %; СОЭ: 36 мм/ч;

ОАМ: 30.10.2017; цвет: светло-желтая; реакция: 5,5; уд.вес: 1020; прозрачность: прозрачная;

белок: нет; сахар: нет; лейко: нет ед.в п/зр; эритро: 1 ед.в п/зр; билирубин: нет мкмоль/л; кетоны:

нет мкмоль/л; уробилиноген: норм мкмоль/л;

Кесарево сечение: 31.10.2017; фибриноген: 2,4 г/л; ПТИ: 91,0 %; АПТВ: 36,2 сек; МНО: 1,2;

анестезиологическое пособие. спинномозговых анестезия,

Операционно-анестезиологический риск 27

Анестезиологический перинатальный риск (по Кулико

риск ТЭЛА Улльр, индекс Mallampati

К обследованию

О возможных осложнениях информирована, согласие на ан

Рекомендовано: Эластическое бинтование нижних конечностей

группы донорская кровь, кровь во время операции, подготовлена в плановом порядке одно-

Соматические заболевания

Сер. коронарные заболевания

Э. Д. М. М. / гипертоническая болезнь

И. М. П. С. / Артериальная гипертония

Аллергоanamnez не осложнен

Не тромбоопасна, планируется профилактика прямыми, не прямыми антикоагулянтами после операции

И. М. П. С. / Артериальная гипертония

Согласие на операцию получено.

Анализ № \_\_\_\_\_  
 «31» 10 2017 г. Дата взятия материала  
 Дамидия, И. О. Соболева И. П.  
 Возраст 37 Диагноз Ангионевроз  
 палата \_\_\_\_\_ История болезни № \_\_\_\_\_  
 участок \_\_\_\_\_

XN 01406429

### Анализ крови на Коагулограмму

Показатель	Результат	Ед. Измерения	Норма
МНО	1,2		0,8-1,2
ПТИ по Квику	91,0	%	70-120%
АЧТВ	36,2	сек.	22,0-36,5 сек.
Фибриноген	2,4	г/л	2-4 г/л
Тромбиновое время		сек.	14-21 сек.

Анализ произвел \_\_\_\_\_ 31 ОКТ 2017 г.  
 «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_\_\_ г. Дата выдачи анализа  
 \_\_\_\_\_

**Норма**





Секция № 1

2018 - 2019

(+)

Классическая физика

Векторы, скаляры

(+)

(+)

Оптика, акустика

(+)

(+)

(+)

Система координат

(+)

(+)

Движение, скорость

(+)

Кинематика, динамика

(+)

(+)

(+)

(+)

(+)

Классическая физика

(+)

(+)

(+)

(+)

(+)

Ограничение физической нагрузки в течении 6 месяцев.

Нельзя принимать горячие ванны, ходить в баню, сауну, бассейн, солярий 2 месяца, рекомендован только теплый гигиенический душ.

Эластическая компрессия правой нижней конечности 2 месяца.

Транспортировка ребёнка в автолюльке.



**На 16 сутки после операции кесарева сечения – клиника массивной ТЭЛА с остановкой сердечной деятельности**

кровенаполнение полостей сердца – в левой половине жидкая кровь, в правой половине жидкая кровь и тромб, уходящий в правую легочную артерию и далее в долевые артерии, тромбы в долевых артериях левого легкого, толщина стенки желудочка левого 1,5 см, правого – 0,3 см, межжелудочковой перегородки 1,0 см, полости желудочков не расширены. Эндокард не утолщен, эластичный, блестящий, с единичными точечными кровоизлияниями. Миокард неравномерного кровенаполнения, достаточно плотный. Клапаны без патологии. Верхняя, нижняя полые вены – жидкая кровь. В сосудах малого таза жидкая кровь. В левой подвздошной вене обтурирующий тромб на протяжении 5 см, темно-красного цвета, эластичный, в артерии жидкая кровь. В левой бедренной вене и артерии жидкая кровь, интима чистая. В правой подвздошной и бедренной вене и артерии жидкая кровь. Вскрыта левая голень – в сосудах жидкая кровь, мышцы без патологии.

#### **24. Органы дыхания:**

Надгортанник – ткани надгортанника умеренно отечные. Вход в гортань без патологии, голосовая щель без патологии, просвет чистый. Слизистая трахеи и бронхов розовая, с единичными точечными кровоизлияниями, в просвете следы слизи. Легкие тестоватой консистенции, на разрезе ткань полнокровная, темно красная в нижних долях, в других сегментах пестрая, бледно розовая, во 2 сегменте правого легкого формирующийся красный инфаркт в диаметре 2,5 см, расположенный субплеврально, в мелких сосудах жидкая кровь, в крупных артериях обтурирующие тромбы, темно-красного цвета, эластичные, просветы мелких бронхов чистые. . Бифуркационные лимфоузлы серо-черные, эластичные, 1-0,5 см.

Сопутствующая патология:

- Перелом клиновидной кости левой стопы от 10.10.17г.
- Состояние после кесарева сечения от 17.11.17г.
- Ожирение 2ст.
- Хронический панкреатит.

ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ: Код по МКБ – X\* O87.1

ОСНОВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ:

Глубокий флеботромбоз в послеродовом периоде. Роды в сроке 38- 39 нед. 27.10.17г. в 8.55 путем планового кесарева сечения в нижнем маточном сегменте, плод женского пола, массой 3380гр. длиной 53 см, с оценкой по шкале 8/9 баллов.

ОСЛОЖНЕНИЯ:

Тромбоз легочных артерий, формирующий красный инфаркт во втором сегменте правого легкого в диаметре 2.5 см. Шоковые почки. Гиперплазия селезенки, масса 350гр. Неравномерное кровенаполнение миокарда.

СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ:

- Ожирение 2ст. (рост 167см, масса 102 кг. От 25.10.17г.)
- Перелом клиновидной кости левой стопы от 10.10.2017г.
- Желчекаменная болезнь, вне обострения воспаления.

## **O22 Венозные осложнения во время беременности**

- O22.0 Варикозное расширение вен нижних конечностей во время беременности
- O22.1 Варикозное расширение вен половых органов во время беременности
- O22.2 Поверхностный тромбофлебит во время беременности
- O22.3 Глубокий флеботромбоз во время беременности
- O22.4 Геморрой во время беременности
- O22.5 Тромбоз церебральных вен во время беременности
- O22.8 Другие венозные осложнения во время беременности
- O22.9 Венозное осложнение во время беременности неуточненное

## **O88 Акушерская эмболия**

Включено: легочная эмболия во время беременности, родов или в послеродовом периоде

- O88.0 Акушерская воздушная эмболия
- O88.1 Эмболия амниотической жидкостью
- O88.2 Акушерская эмболия сгустками крови
- O88.3 Акушерская пиемическая и септическая эмболия
- O88.8 Другая акушерская эмболия

# Проблема ВТЭО

**ВТЭО – 100 - 200 на 100 000 родов**

**Фатальная ТЭЛА – 1,2-4,7 на 100 000 родов**

**Бессимптомное течение у 70% венозных тромбозов!**



# Почему нужно бояться

- **Неизвестно, у кого произойдет фатальная ТЭЛА**
- **Нет 100% методов профилактики**
- **Может развиваться внезапно и сразу с развития шока и остановки сердечной деятельности**
- **При угрожающем жизни состоянии невозможно верифицировать ТЭЛА в большинстве ЛПУ и ПЦ**
- **Большой риск кровотечения при использовании антикоагулянтов**
- **Эксперты всегда найдут «2 и более» факторов риска ВТЭО**

# Что реально снижает риск венозных тромбозов:

**Только применение антикоагулянтов**



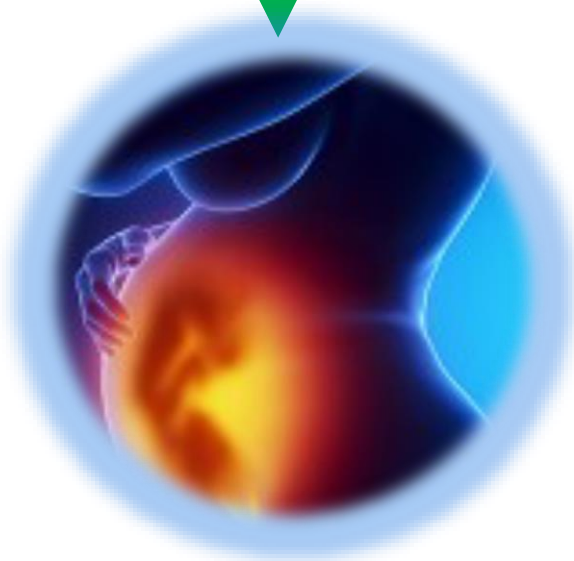




## Гепарин (НМГ)

Не проникают через плаценту  
(Мм более 1000 Da)  
Имеют антидот - протамина сульфат

**SAFE**



# Гепарин (НМГ)

+

# Антитромбин III

Внешний путь

TF

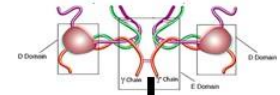
Внутренний путь

fXII

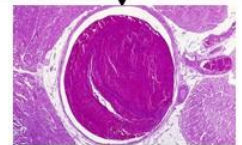
Xa

Тромбин

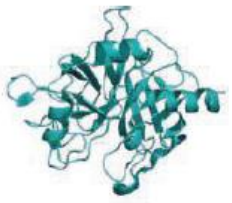
Фибриноген



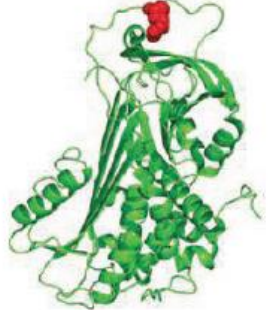
Фибрин



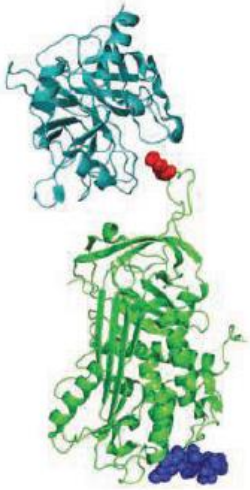
Protease



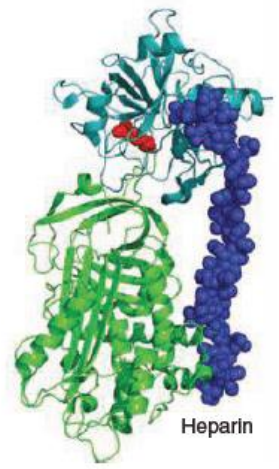
P1



Antithrombin



LMWH



Heparin

**Проникают через плаценту**  
**Тератогенность**  
**Риск кровотечения у матери и плода**

**Дезагреганты**

Аспирин

Тиеноперидины

**Ингибиторы фХа**

Фондапаринукс

Ривароксабан

**Гепариноиды:**

Сулодексид

**Прямые ингибиторы**

**тромбина:**

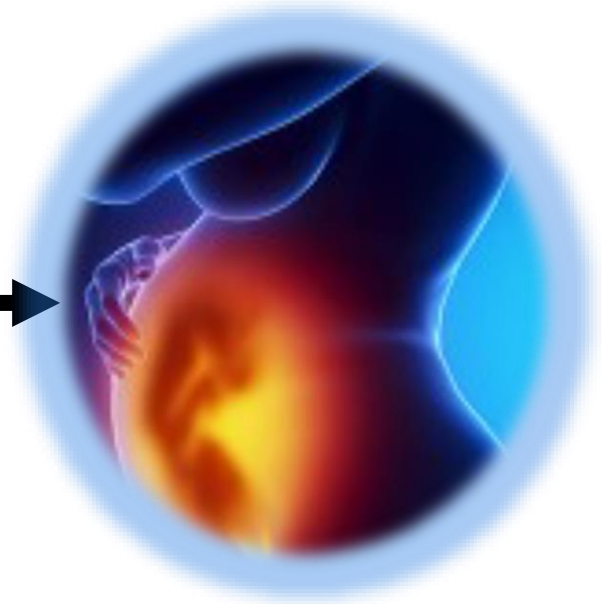
Дибигатран

Апиксабан

**Антагонисты витамина К:**

Варфарин

**Тромболитики**



## **Главный вопрос:**

**Кому нужны антикоагулянты во время беременности?**



# Антикоагулянты и беременность



**Профилактика и лечение  
тромбозов**



**Профилактика и лечение плацента-  
опосредованной патологии**



**Профилактика и лечение акушерской  
или соматической патологии**

## Эноксапарин

### Нозологическая классификация (МКБ-10)

I20.0 Нестабильная стенокардия  
I21 Острый инфаркт миокарда  
I26 Легочная эмболия  
I82.9 Эмболия и тромбоз неуточненной вены  
J96 Дыхательная недостаточность, не классифицированная в других рубриках  
Z100\* КЛАСС XXII Хирургическая практика  
Z49.1 Помощь, включающая экстракорпоральный диализ

### Применение вещества Эноксапарин натрия

Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий (особенно в ортопедической практике и общей хирургии), в т.ч. у больных с терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме (хроническая сердечная недостаточность III или IV класс NYHA, острая дыхательная недостаточность; острая инфекция; острые ревматические состояния в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования). Лечение тромбоза глубоких вен в сочетании с тромбоэмболией легочной артерии или без нее. Профилактика коагуляции в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой).

## Дальтепарин

### Нозологическая классификация (МКБ-10)

I20.0 Нестабильная стенокардия  
I21 Острый инфаркт миокарда  
I80 Флебит и тромбофлебит  
I82 Эмболия и тромбоз других вен  
Z100\* КЛАСС XXII Хирургическая практика

### Применение вещества Дальтепарин натрия

Лечение: острый тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q.  
Профилактика: тромбоза глубоких вен при проведении оперативных вмешательств, в т.ч. в брюшной полости у пациентов с риском развития тромбоэмболических осложнений (возраст старше 40 лет, тучность, продолжительность наркоза более 30 мин, наличие злокачественного новообразования, тромбоз глубоких вен или легочной артерии в анамнезе), свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при гемодиализе и гемофильтрации у пациентов с острой и хронической почечной недостаточностью.

## Надропарин

### Нозологическая классификация (МКБ-10)

I26 Легочная эмболия  
I82 Эмболия и тромбоз других вен  
Z100\* КЛАСС XXII Хирургическая практика

### Применение вещества Надропарин кальция

Тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, острый коронарный синдром, профилактика тромбозов у больных с высоким риском: а) при ортопедических, онкологических и общехирургических операциях, б) при гемодиализе и гемофильтрации у больных с хронической почечной недостаточностью.

**NB!**

**В показаниях – только профилактика и лечение тромбоза!**

# Назначение гепарина (НМГ) во время беременности

**В ИБ вы можете записать только одно:**

***«...гепарин (НМГ) назначен с целью профилактики (или лечения) тромбозов...»***

**Других показаний нет!**

Фармакологическую тромбопрофилактику (НМГ) во время беременности можно использовать **(с чистой совестью)** :

1

**Применение антикоагулянтов до беременности** (протезированные клапаны сердца, тромбофилии, **перенесенные тромбозы**, ТЭЛА, инфаркт миокарда, ишемический инсульт)





**Фармакологическую тромбопрофилактику (НМГ) во время беременности можно использовать (с чистой совестью) :**

**2**

**Тромбофилии с высоким риском тромбоза:**

1. Дефицит антитромбина
2. Комбинация гетерозиготной мутации протромбина *G20210A* и фактора V Лейдена
3. Гомозиготная мутация фактора V Лейдена
4. Гомозиготная мутация протромбина *G20210A*
5. Антифосфолипидный синдром



**При наличии анамнеза и/или клиники акушерской или соматической патологии и только коллегиально!**

**Антикоагулянты (НМГ) во время беременности  
нужно использовать (с чистой совестью) :**

**3**

**Развитие тромбоза (ТГВ, ТЭЛА и т.д.)  
во время беременности**



**Это уже лечение – дозы на кг массы  
тела и лабораторный контроль!**

# Препараты для тромбопрофилактики во время беременности

Препарат	Руководства	Доказательность
<b>Гепарин</b>	American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009, 2010); American College of Chest Physicians (ACCP, 2008, 2012), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2014, American Heart Association (AHA, 2014)	<b>Уровень 1А</b>
<b>Эноксапарин</b>	American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009, 2010); American College of Chest Physicians (ACCP, 2008, 2012), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2014, American Heart Association (AHA, 2014)	<b>Уровень 1А</b>
<b>Дальтепарин</b>	American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009, 2010); American College of Chest Physicians (ACCP, 2008, 2012), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2014, American Heart Association (AHA, 2014)	<b>Уровень 1А</b>
<b>Надропарин</b>	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2014	<b>Уровень 1А</b>

## Профилактические дозы гепарина

Препарат	Профилактические дозы
<b>Нефракционированный гепарин</b>	5000 ЕД подкожно через 8-12 ч
<b>Эноксапарин (клексан)</b>	20–40 мг 1 раз в сутки
<b>Дальтепарин (фрагмин)</b>	2500–5000 МЕ 1–2 раза /сут
<b>Надропарин (фраксипарин)</b>	0,3–0,6 мл (2850–5700 МЕ) 1 раз /сут
Бемипарин (цибор)	2500-3500 ЕД п/к
Парнапарин натрия (Флюксум)	0,3 (3200 анти -Ха МЕ) - 0,4 мл (4250 анти -Ха МЕ)

RCOG, 2009, 2015



Дозы НМГ для профилактики ВТЭО во время беременности и после родов				
Масса тела, кг		Эноксапарин	Далтепарин	Надропарин
Профилактические дозы**	<50	20 мг ежедневно	2500 ЕД ежедневно	2850 МЕ ежедневно
	50-90	40 мг ежедневно	5000 ЕД ежедневно	3800 МЕ ежедневно
	91-130	60 мг ежедневно*	7500 ЕД ежедневно*	5700 МЕ ежедневно
	131-170	80 мг ежедневно*	10000 ЕД ежедневно*	7600 МЕ ежедневно
	>170	0,6 мг/кг/сут*	75 ЕД/кг/сут*	42 ЕД/кг/сут
Высокая профи- лактическая (про- межуточная) доза при массе тела 50-90кг		40 мг каждые 12ч	5000 ЕД каждые 12 ч	3800 МЕ каждые 12 ч
Терапевтическая доза***		1 мг/кг каждые 12 ч до родов; 1,5 мг/кг ежедневно после родов	100 ЕД/кг каждые 12 ч или 200 ЕД/кг ежедневно после родов	86 ЕД/кг каждые 12 ч или 172 МЕ/кг 1 раз в сутки****

# Принцип назначения НМГ

Профилактические дозы

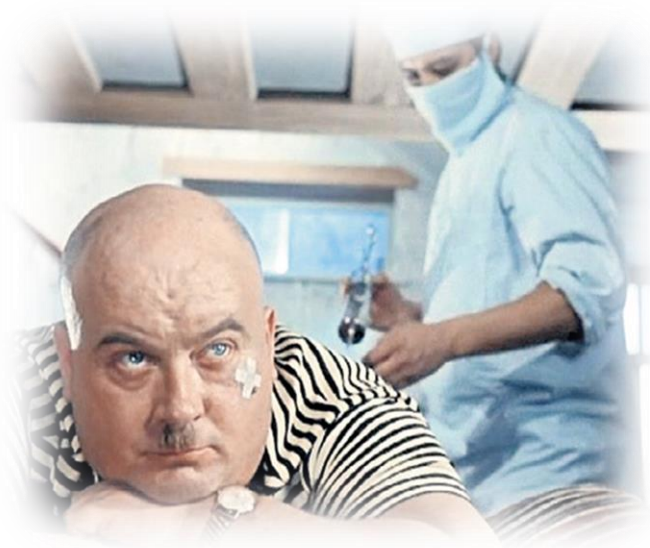


Фиксированная доза  
1 раз в сутки п/к

Лечебные дозы



расчет (ЕД, мг)  
*только на кг массы тела*  
и лучше 2 раза в сутки п/к



# Гепарин и низкомолекулярный гепарин

- Не проникают через плаценту
- Есть антидот – протамина сульфат

## **+** Гепарин

- Можно вводить в/в
- Более управляемый



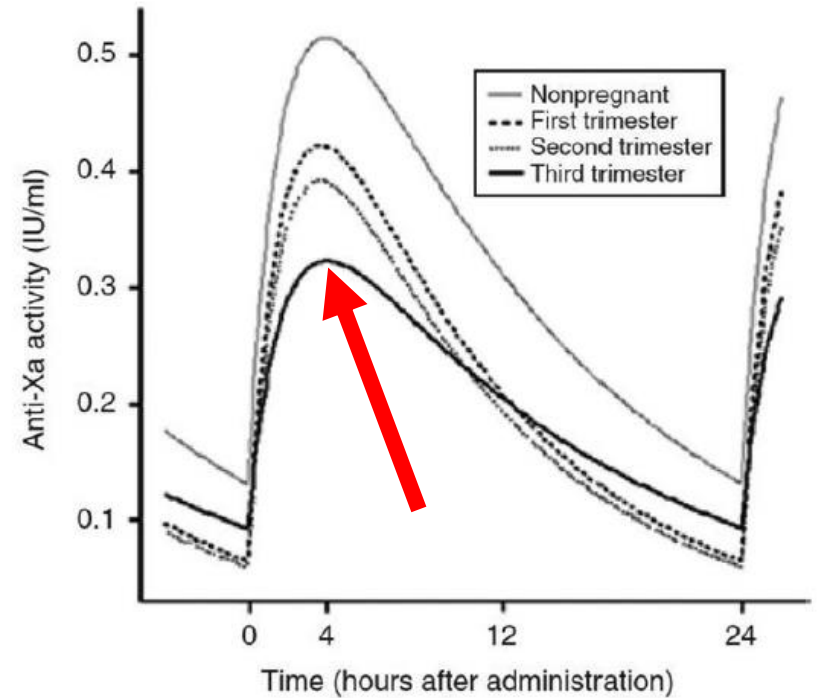
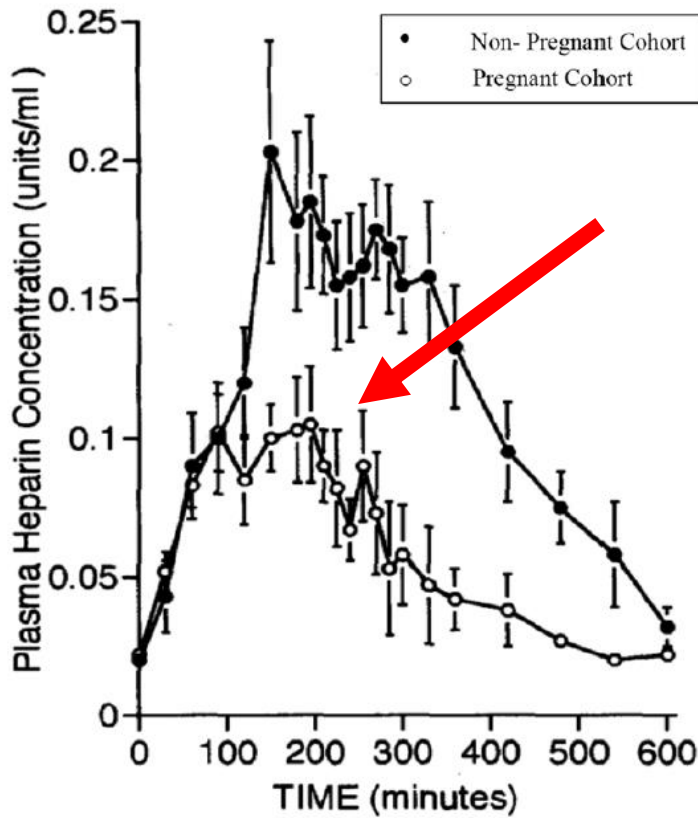
## **+** НМГ

- Прогнозируемый эффект
- Меньше риск кровотечения
- Можно амбулаторно
- Удобство использования

# The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the Anesthetic Management of Pregnant and Postpartum Women Receiving Thromboprophylaxis or Higher Dose Anticoagulants

(Anesth Analg 2017;XXX:00–00)

Lisa Leffert, MD,\* Alexander Butwick, MBBS, FRCA, MS,†  
Brendan Carvalho, MBBCh, FRCA, MDCH,‡ Katherine Arendt, MD,‡  
Shannon M. Bates, MDCM, MSc,§ Alex Friedman, MD,|| Terese Horlocker, MD,‡  
Timothy Houle, PhD,\* and Ruth Landau, MD,¶ the members of the SOAP VTE Taskforce





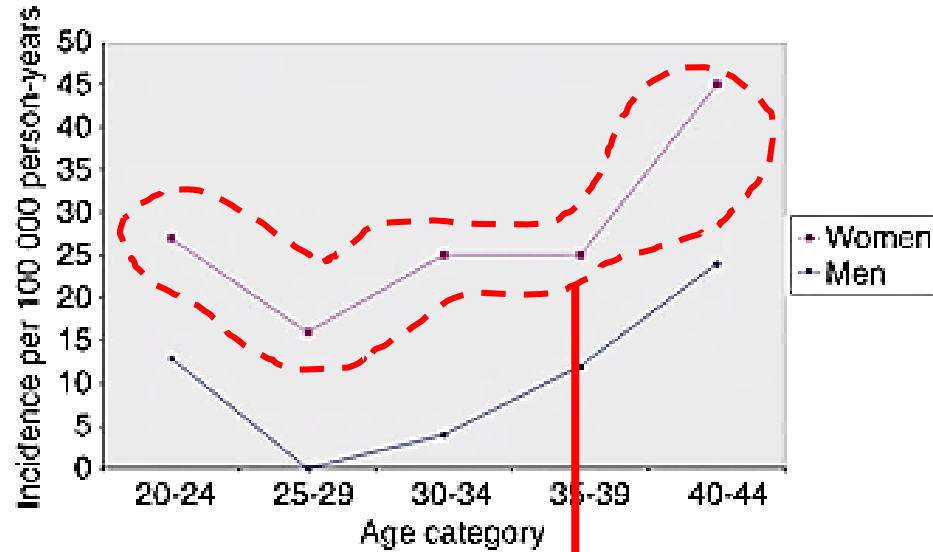
# Антикоагулянты и лактация

## Безопасен варфарин

Из актуальной инструкции для **далтепарина** (П N 014647/01-12.04.17): «...вероятность абсорбции низкомолекулярного гепарина при приеме внутрь с молоком матери очень мала, клиническое влияние небольшой антикоагулянтной активности на новорожденного неизвестно. Следует соблюдать осторожность при применении далтепарина натрия у кормящих матерей».

Из актуальной инструкции для **надропарина** (П N015872/01-25.01.18): «В настоящее время имеются лишь ограниченные данные по выделению надропарина в грудное молоко, хотя всасывание надропарина у новорожденного маловероятно. В связи с этим применение надропарина в период грудного вскармливания не противопоказано».

Middeldorp S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013? J Thromb Haemost. 2013 Jun;11 Suppl 1:180-91.



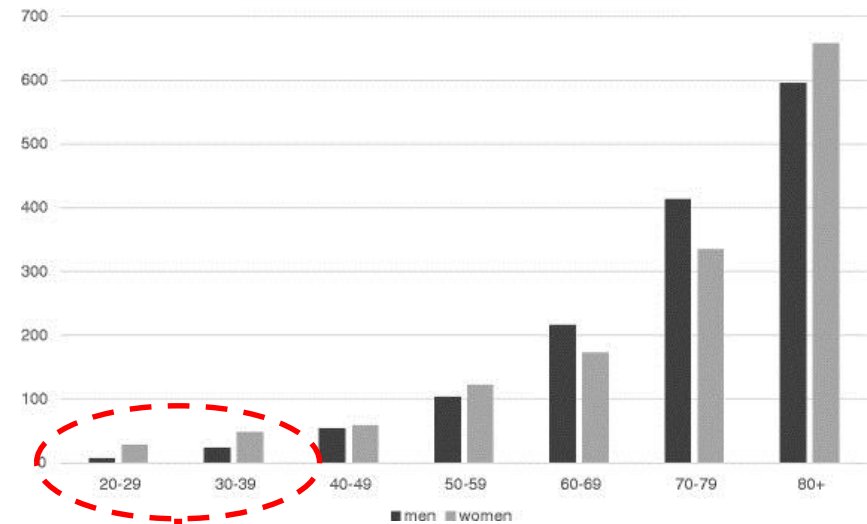
## Causes of venous thrombosis

F. R. Rosendaal

From The 9th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis  
 Taipei, Taiwan, 6-9 October 2016



### Incidence of venous thrombosis



**У женщин детородного возраста чаще!**

# Акушер-гинеколог – это судьба!



# Оценка риска ВТЭО для выбора метода профилактики

- Амбулаторно *акушером-гинекологом*:
  - При планировании беременности
  - При наступлении беременности

Отменить все дезагреганты и антикоагулянты!!!  
Только гепарин и НМГ
- В первый триместр беременности (40-50% эпизодов ВТЭ, 2/3 фатальных ТЭЛА)
- Перед родами (в случае операции + *анестезиолог-реаниматолог*)
- После родов (совместно *акушер-гинеколог и анестезиолог-реаниматолог*) 80% ВТЭО – первые 3 недели

Reducing the Risk of  
Venous Thromboembolism during  
Pregnancy and the Puerperium

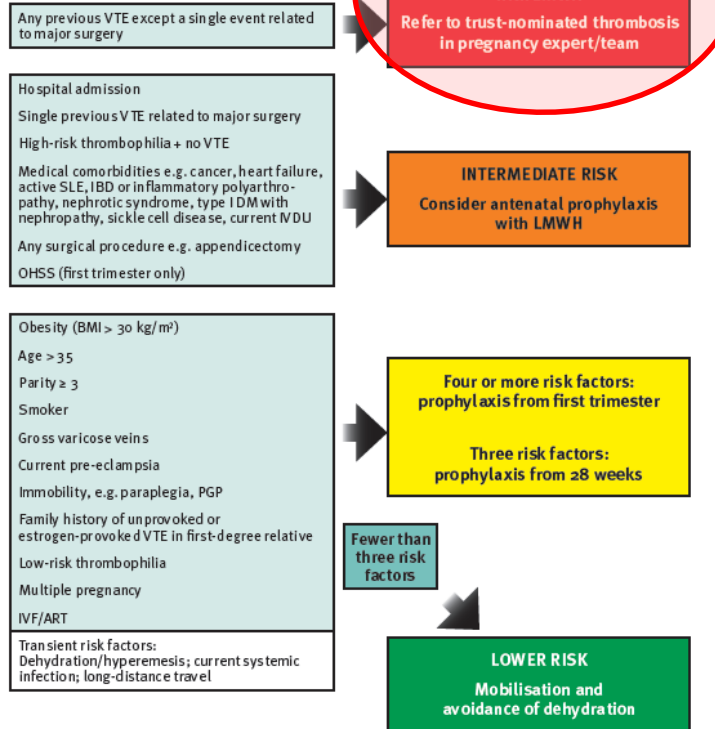
Green-top Guideline No. 37a  
April 2015

# Только тромбоз в анамнезе!

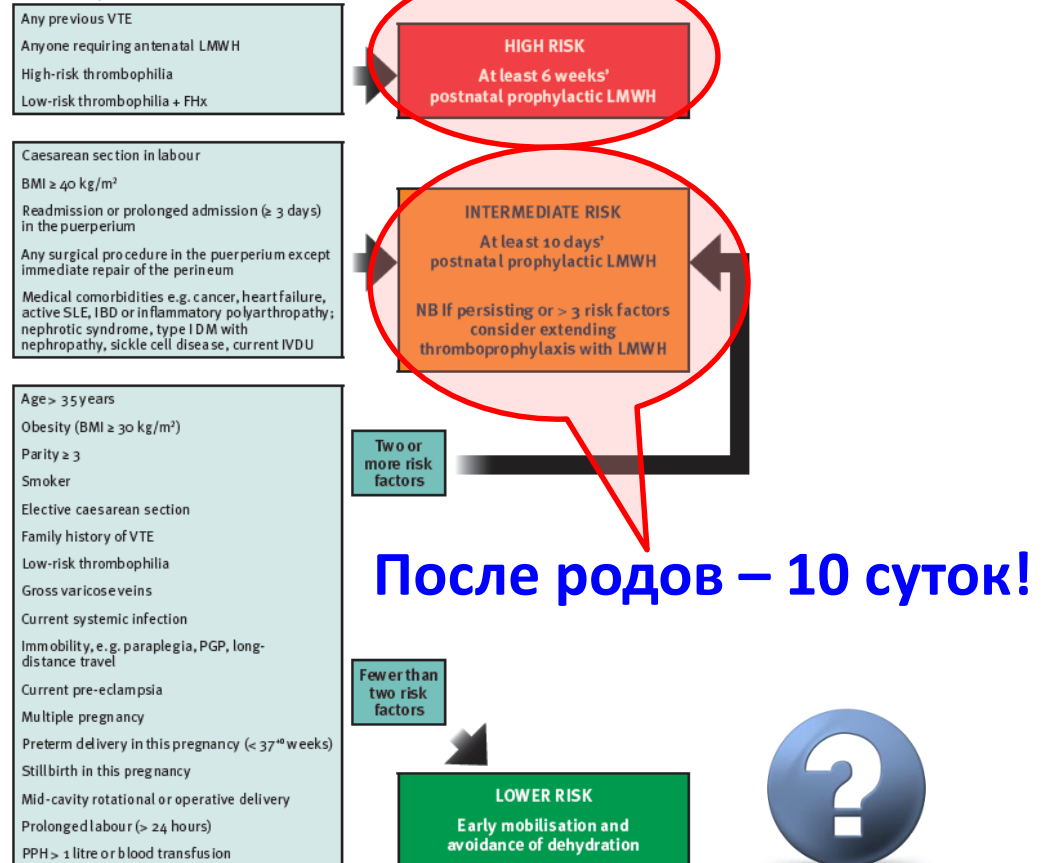
После родов – 6 недель!

## Appendix I: Obstetric thromboprophylaxis risk assessment and management

### Antenatal assessment and management (to be assessed at booking and repeated if admitted)



### Postnatal assessment and management (to be assessed on delivery suite)



APL = antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies,  $\beta_2$ -glycoprotein 1 antibodies); ART = assisted reproductive technology; BMI based on booking weight; DM = diabetes mellitus; FHx = family history; gross varicose veins = symptomatic, above knee or associated with phlebitis/oedema/skin changes; high-risk thrombophilia = antithrombin deficiency, protein C or S deficiency, compound or homozygous for low-risk thrombophilias; IBD = inflammatory bowel disease; immobility =  $\geq 3$  days; IVDU = intravenous drug user; IVF = in vitro fertilisation; LMWH = low-molecular-weight heparin; long-distance travel =  $> 4$  hours; low-risk thrombophilia = heterozygous for factor V Leiden or prothrombin G20210A mutations; OHSS = ovarian hyperstimulation syndrome; PGP = pelvic/girdle pain with reduced mobility; PPH = postpartum haemorrhage; thrombophilia = inherited or acquired; VTE = venous thromboembolism.

#### Antenatal and postnatal prophylactic dose of LMWH

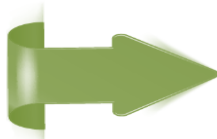
Weight < 50 kg = 20 mg enoxaparin/2500 units dalteparin/3500 units tinzaparin daily  
Weight 50–90 kg = 40 mg enoxaparin/5000 units dalteparin/4500 units tinzaparin daily  
Weight 91–130 kg = 60 mg enoxaparin/7500 units dalteparin/7000 units tinzaparin daily  
Weight 131–170 kg = 80 mg enoxaparin/10000 units dalteparin/9000 units tinzaparin daily  
Weight > 170 kg = 0.6 mg/kg/day enoxaparin/ 75 u/kg/day dalteparin/ 75 u/kg/day tinzaparin



# Антикоагулянты во время беременности

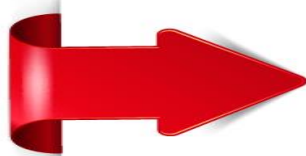
Фиксировать риск и мероприятия в медицинских документах

Низкий



Без специфической профилактики

Умеренный



Высокий



Низкомолекулярный гепарин  
Эластическая компрессия  
Перемежающаяся компрессия



## GUIDELINES

**European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis**

*Surgery during pregnancy and the immediate postpartum period*

**Surgery during pregnancy and the immediate post-partum period****Non-obstetric surgery during pregnancy**

We recommend thromboprophylaxis following surgery during pregnancy or the post-partum period, when they imply, as a consequence, bed-rest, until full mobility is recovered (Grade 1C).

We suggest that thromboprophylaxis should be used in cases of perioperative infection during pregnancy or the postpartum period (Grade 2C).

**Caesarean section**

Thromboprophylaxis is recommended after caesarean section in all cases, except elective caesarean section in **low-risk patients** (Grade 1C), **but there is no clear consensus on the definition of this population.**

The duration of thromboprophylaxis following caesarean section should be at least **6 weeks** for high-risk patients, and at least **7 days** for other patients requiring anticoagulation (Grade 1C).



**«Тромбопрофилактика рекомендуется после всех операций кесарева, кроме плановых операций у пациенток низкого риска (Уровень 1C),  
НО НЕТ СОГЛАСИЯ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ЭТОЙ ГРУППЫ»**

## В итоге:

1

Беременность



Умеренный

2

Родоразрешение и  
послеродовый период



Очень  
высокий





## A comparison of recommendations for pharmacologic thromboembolism prophylaxis after caesarean delivery from three major guidelines

KL Palmerola, ME D'Alton, CO Brock, AM Friedman

Department of Obstetrics & Gynecology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA  
Correspondence: A Friedman, Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, 622 West  
168th Street, PH 16-66, New York, NY 10032, USA. Email amf2104@cumc.columbia.edu

### **ACOG**

**Периоперационная механическая тромбопрофилактика  
рекомендована для всех пациенток после кесарева сечения**

**Фармакологическая тромбопрофилактика (НМГ или НГ)  
рекомендована:**

- ✓ **Тромбофилии высокого риска**
- ✓ **Любое предшествующее ВТЭО**
- ✓ **Семейная история ВТЭО и тромбофилии**

## Chest

**Фармакологическая профилактика (НМГ) рекомендована для одного значительного или двух и более незначительных факторов риска**  
**Механическая профилактика рекомендована при противопоказаниях к фармакологической профилактике**

### **Значительные факторы риска (одно необходимо для профилактики НМГ)**

- ✓ **Неподвижность (строгий постельный режим  $\geq 1$  неделя во время беременности)**
- ✓ **Послеродовое кровотечение  $\geq 1000$  мл с хирургией**
- ✓ **Предыдущий ВТЭО**
- ✓ **Презклампсия с задержкой развития плода**
- ✓ **Тромбофилия**
  - Дефицит антитромбина
  - Фактор V Лейдена (гомозиготный или гетерозиготный)
  - Протромбин G20210A (гомозиготный и гетерозиготный)
- ✓ **Заболевания**
  - Системная красная волчанка
  - Болезни сердца
  - Серповидно-клеточная анемия
  - Переливание крови
  - Послеродовая инфекция

### **Незначительные факторы риска (два необходимо для профилактики)**

- ✓ **BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>**
- ✓ **Многоплодная беременность**
- ✓ **Экстренное кесарево сечение**
- ✓ **Курение > 10 сигарет/день**
- ✓ **Задержка развития плода**
- ✓ **Тромбофилия**
  - Белок C дефицит
  - Белок S дефицит
- ✓ **Презклампсия**

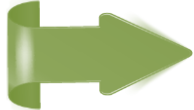
## **RCOG**

### **Факторы риска (НМГ рекомендован для любого следующего фактора риска)**

- ✓ Предыдущий ВТЭО
- ✓ Дородовая антикоагуляция
- ✓ Кесарево сечение в родах
- ✓ Бессимптомная тромбофилия
- ✓ Серьезные медицинские сопутствующие заболевания (например, болезнь сердца или заболевание легких, системная Красная волчанка, рак, воспалительные заболевания, нефротический синдром, серповидно-клеточная анемия, пользователь внутривенного наркотика)
- ✓ Возраст > 35
- ✓ BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>
- ✓ Паритет ≥ 3
- ✓ Курильщик
- ✓ Любая операция
- ✓ Грубые варикозные вены
- ✓ Текущая системная инфекция
- ✓ Неподвижность
- ✓ Преэклампсия
- ✓ Оперативные роды
- ✓ Роды > 24 часа
- ✓ РРН > 1 литр или трансфузия

# Антикоагулянты после родоразрешения

Низкий



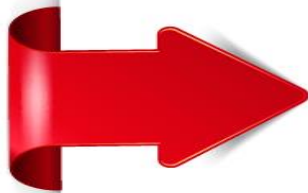
Ранняя активизация  
Предупреждение дегидратации

Умеренный



Низкомолекулярный гепарин –  
**10 суток**  
Эластическая компрессия

Высокий



Низкомолекулярный гепарин –  
**6 недель** или более  
Эластическая компрессия  
Антагонисты витамина К





ВАЖНАЯ  
ИНФОРМАЦИЯ!

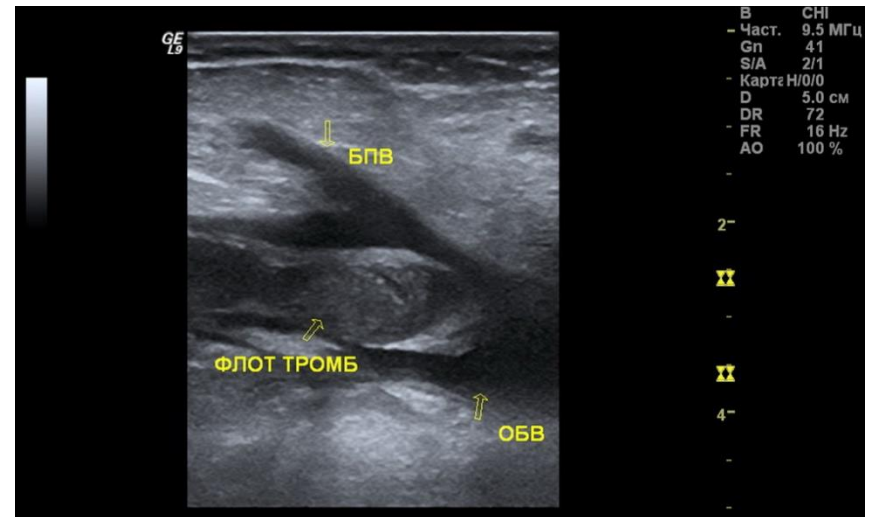
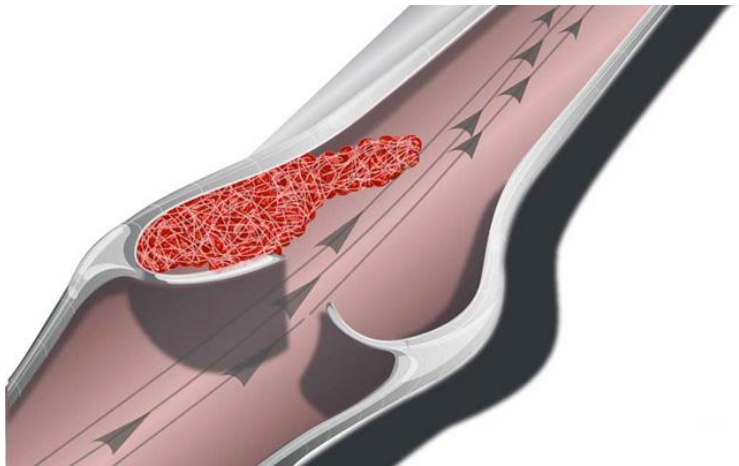
**Традиционные показатели коагулограммы  
и их сдвиг в сторону так называемой «гиперкоагуляции»**

**НИКОГДА! НИГДЕ!**

**НЕ УПОМИНАЛИСЬ КАК ОСНОВАНИЕ  
для проведения фармакологической (гепарины)  
тромбопрофилактики!**

# «Гиперкоагуляция» – норма беременности

И устраняется только при лечении тромбоза  
(увеличение МНО, АПТВ, анти-Ха)

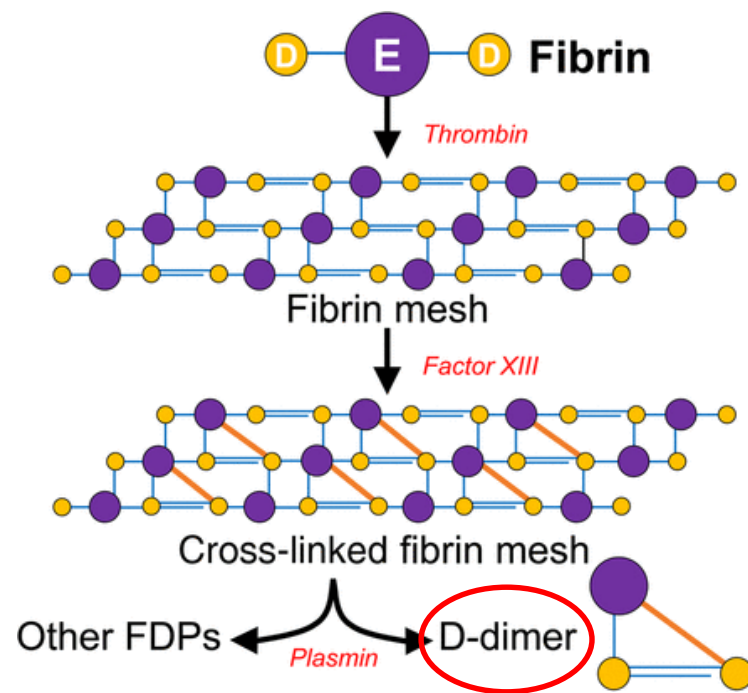


# Лабораторные тесты при профилактике и лечении тромбозов

Показатель	Цель
Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АПТВ, АЧТВ, аРРТ)	оценка эффективности применения <b>нефракционированного гепарина</b>
Анти-Ха активность	оценка эффективности применения <b>НМГ, фондапаринукса.</b>
Международное нормализованное отношение (МНО, INR)	оценка эффективности терапии антагонистами витамина К (варфарин).
D-димер.	активность фибринолиза
Количество тромбоцитов	- контроль развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

# Причины повышения уровня Д-димера

- Пожилой возраст
- Инсульт
- Периферическая артериопатия
- Новорожденные
- Аневризмы
- Беременность
- Застойная сердечная недостаточность
- Гемолиз (серповидноклеточная анемия)
- Инфекции
- Кровотечения
- Опухоли
- Острый респираторный дистресс-синдром
- Недавние операции
- Заболевания печени и/или почек
- Травма
- Ожоги
- Воспалительное заболевание кишечника
- ДВС-синдром
- Тромболитическая терапия
- Венозный тромбоз
- Аневризма аорты
- ИБС





## «D-димер увеличивается во время беременности»

## «Измерение D-димера не имеет клинического значения при оценке тромбоэмболических событий во время беременности...»

- Tromeur C, van der Pol LM, Klok FA, Couturaud F, Huisman MV. Pitfalls in the diagnostic management of pulmonary embolism in pregnancy. *Thromb Res.* 2017 Mar;151 Suppl 1:S86-S91
- Kearon C. Diagnosis of suspected venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):397-403.
- Van der Pol LM, Mairuhu AT, Tromeur C, Couturaud F, Huisman MV, Klok FA. Use of clinical prediction rules and D-dimer tests in the diagnostic management of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism. *Blood Rev.* 2017 Mar;31(2):31-36.
- Xu D, Cai SP, Xu JW, Liang C, He J.[Study on the dynamic changes of D-dimer during pregnancy and early puerperium. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2016 Sep25;51(9):666-671.
- Thammishetti V, Dharanipragada S, Basu D, Ananthakrishnan R, Surendiran D. A Prospective Study of the Clinical Profile, Outcome and Evaluation of D-dimer in Cerebral Venous Thrombosis. *J Clin Diagn Res.* 2016 Jun;10(6):OC07-10.
- Wang Y, Gao J, Du J. D-dimer concentration outliers are not rare in at-term pregnant women. *Clin Biochem.* 2016 Jun;49(9):688-91.
- Osunkalu VO, Adeoye FA, Akinsola OJ, Makwe CC. Plasma D-dimer reference ranges in pregnant Nigerians. *Afr J Med Med Sci.* 2014 Sep;43(3):273-8
- Özsu S, Uzun O. Treatment and diagnosis of pulmonary embolism in pregnancy. *Tuberk Toraks.* 2015 Jun;63(2):132-9
- Parent F, Jovan R, Colas des Francs V. Venous thromboembolism during pregnancy. *Rev Prat.* 2015 Feb;65(2):188-92
- Nijkeuter M. Lack of evidence to support use of D-dimer in pregnant women with a suspicion of pulmonary embolism. *Emerg Med J.* 2015 Jun;32(6):501
- Pulivarthi S, Gurram MK. Effectiveness of d-dimer as a screening test for venous thromboembolism: an update. *N Am J Med Sci.* 2014 Oct;6(10):491-9
- Bergmann F, Pingel N, Czwalinna A, Koch M. D-Dimer in normal pregnancy: determination of reference values for three commercially available assays. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Nov;52(11):e257-9..

# Риск назначения низкомолекулярных гепаринов



## Кровотечение

### Профилактические дозы:

- До родов - 0,5%
- После родов до 1,0%

### Лечебные дозы:

- До родов - 1,5%
- После родов до 2%

Lu E, Shatzel JJ, Salati J, DeLoughery TG. The Safety of Low-Molecular-Weight Heparin During and After Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2017 Dec;72(12):721-729.

## Безопасность применения низкомолекулярных гепаринов во время беременности

Осложнения	Частота, % (95% CI)
Аntenатальное кровотечение	0,43 (0,22–0,75)
Кожные аллергические реакции	1,80 (1,34–2,37)
Остеопороз – перелом	0,04 (<0,01–0,20)
Тромбоцитопения (<100 x 10 <sup>9</sup> /л)	0,11 (0,02–0,32)
Подтвержденная гепарин-индуцированная тромбоцитопения	0,00 (0,00–0,11)



## Противопоказания к тромбопрофилактике антикоагулянтами

- Врожденная или приобретенная коагулопатия с повышенной кровоточивостью
- Активное кровотечение во время беременности или после родов
- Высокий риск кровотечения (предлежание плаценты)
- Тромбоцитопения (менее  $75 \cdot 10^9$ )
- Геморрагический инсульт в пределах 4 недель
- Тяжелая почечная недостаточность (КФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)
- Тяжелые заболевания печени (увеличение МНО, варикозно расширенные вены пищевода)
- Неконтролируемая артериальная гипертензия (более 200/120 мм рт.ст.)

**Проводите нефармакологическую!**

**При умеренных или высоких факторах  
риска проведение тромбопрофилактики  
обязательно!**

**Пишете в ИБ:**

*«Поскольку применение антикоагулянтов  
противопоказано (кровотечение и/или  
тромбоцитопения и т.д...) проводится  
нефармакологическая тромбопрофилактика  
– эластическая компрессия и/или ПКНК...»*

# Нефармакологические методы

- **Эластическая компрессия**
- **Перебежающая компрессия нижних конечностей**



**Максимальная эффективность при сочетании с антикоагулянтами**

**Обязательно использование при противопоказаниях к антикоагулянтам и факторах риска ВТЭО**

# Механическая тромбопрофилактика



### European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis

#### Mechanical prophylaxis

Arash Afshari, Christian Fenger-Eriksen, Manuel Monreal and Peter Verhamme, for the ESA VTE Guidelines Task Force

#### Mechanical prophylaxis

- We recommend an institution-wide protocol for the prevention of VTE that integrates early ambulation, pharmacological thromboprophylaxis with anticoagulants and mechanical thromboprophylaxis (Grade IB).<sup>10</sup>
- We recommend against the routine use of graduated compression stockings (GCS) without pharmacological thromboprophylaxis to prevent VTE in patients at intermediate and high risk (Grade IB).
- In patients with contra-indications to pharmacological thromboprophylaxis, we recommend the use of mechanical prophylaxis with IPC or GCS (Grade IB) and suggest the use of IPC over GCS (Grade 2B).
- In patients with contra-indications for pharmacological thromboprophylaxis who are not at high risk for VTE, we suggest no prophylaxis over GCS alone (Grade 2C).
- In patients receiving pharmacological thromboprophylaxis who are not at very high risk for VTE, we recommend against the routine use of mechanical thromboprophylaxis with GCS or IPC (Grade IB).
- We suggest combined mechanical and pharmacological prophylaxis in selected patients at very high risk for VTE (grade 2B). We suggest the use of IPC rather than GCS in selected high-risk patients in addition to pharmacological thromboprophylaxis (Grade 2B).

## Механическая тромбопрофилактика

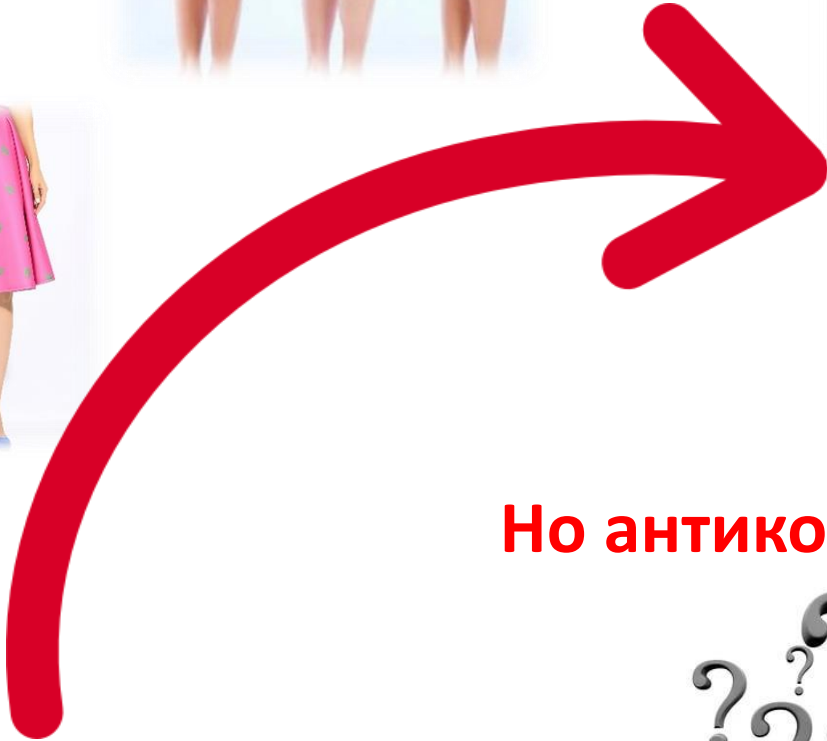
**Не рекомендовано** использовать ЭКНК без фармакологической тромбопрофилактики у пациентов с умеренным и высоким риском ВТЭО.

**Не рекомендовано** использовать только ЭКНК у пациентов без факторов риска ВТЭО

**Рекомендована** механическая тромбопрофилактика ЭКНК и ПКНК у пациентов с противопоказаниями к фармакологической тромбопрофилактике.

**Рекомендована** механическая (ЭКНК и ПКНК) и фармакологическая тромбопрофилактика у пациентов высокого риска ВТЭО





**Вероятность  
наступления  
беременности**

**Но антикоагулянты?**

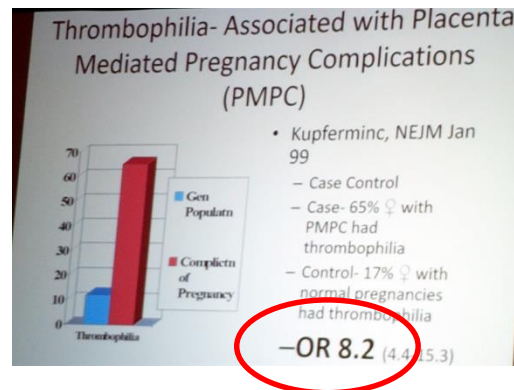
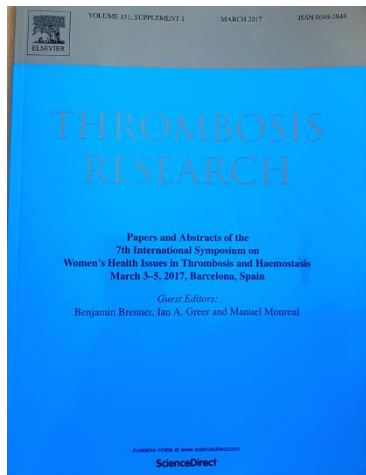


# Опосредованные плацентой осложнения беременности (Placenta-mediated Pregnancy Complications) суммарно влияют на более чем 25% беременностей

- Самопроизвольный аборт
- Задержка развития плода
- Преэклампсия
- Отслойка плаценты

**Эффект гепаринов на результат сомнительный и «рекомендуется продолжить исследования...»**

Rodger MA, Gris JC, de Vries JI, Martinelli I, et al. Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Lancet. 2016 Nov 26;388(10060):2629-2641.



### Conclusion

- LMWH does not appear to reduce the risk of recurrent placenta mediated pregnancy complications (PMPC) in women with prior PMPC

## Антикоагулянты для предотвращения рецидивирующих осложнений беременности, опосредованных плацентой : пора ли убрать иглы?

**...we recommend against the use of LMWH to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications in women with and without inherited thrombophilia.**

Skeith L, Rodger M. Anticoagulants to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications: Is it time to put the needles away? Thromb Res. 2017 Mar;151 Suppl 1:S38-S42.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 октября 2012 г. N 556н "Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий"



## **Антикоагулянтов нет**

- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. N 1273н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при привычном невынашивании беременности"
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 ноября 2012 г. N 592н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при преждевременных родах"
- МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПРИКАЗ от 7 ноября 2012 г. N 596н ОБ УТВЕРЖДЕНИИ СТАНДАРТА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОТЕКАХ, ПРОТЕИНУРИИ И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 ноября 2012 г. N 600н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты"



**Только гепарин и эноксапарин натрия -  
с кратностью 0,4-0,9**



ВО ВСЁМ ВИНОВАТЫ  
ГЕНЫ

Whole-exome sequencing in evaluation of patients with venous thromboembolism

© 2017 by The American Society of Hematology

## Genes with established roles in coagulation

*CPB2* (Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor)

*FII* (Coagulation Factor II; prothrombin)

*FIII* (Tissue Factor)

*FV* (Coagulation Factor V)

*FVII* (Coagulation Factor VII)

*FVIII* (Coagulation Factor VIII)

*FIX* (Coagulation Factor IX)

*FX* (Coagulation Factor X)

*FXI* (Coagulation Factor XI)

*FXII* (Coagulation Factor XII)

*FXIII* (Coagulation Factor XIII)

*FGA* (Fibrinogen, A Alpha Polypeptide)

*FGB* (Fibrinogen, B Beta Polypeptide)

*FGG* (Fibrinogen, G Gamma Polypeptide)

*HABP2* (Factor VII-Activating Protease)

*HRG* (Histidine-Rich Glycoprotein)

*PLAT* (Tissue Plasminogen Activator)

*PLAU* (Urinary Plasminogen Activator)

*PLG* (Plasminogen)

*PROC* (Protein C)

*PROCR* (Protein C Receptor)

*PROS1* (Protein S)

*SERPINA10* (Protein Z-dependent Protease Inhibitor)

*SERPINC1* (Antithrombin)

*SERPIND1* (Heparin Cofactor II)

*SERPINE1* (Plasminogen Activator Inhibitor-1)

*SERPINF2* (Alpha-2-Antiplasmin)

*THBD* (Thrombomodulin)

*TFPI* (Tissue Factor Pathway Inhibitor)

*vWF* (von Willebrand Factor)



Whole-exome sequencing in evaluation of patients with venous thromboembolism

## **Genes without established roles in coagulation**

*ACE* (Angiotensin I-Converting Enzyme)

*C4BPA* (C4b Receptor)

*CYP4V2* (Cytochrome P450, Family 4, Subfamily V, Polypeptide 2)

*HIVEP1* (Human Immunodeficiency Virus Type 1 Enhancer-Binding Protein 1)

*KLKB1* (Prekallikrein)

*KNG1* (Kininogen 1)

*NAT8B* (N-Acetyltransferase 8B)

*NR1I2* (Pregnane X Receptor)

*RGS7* (Regulator of G Protein Signaling 7)

*SH2B3/LNK* (SH2B Adaptor Protein 3)

*SLC44A2* (Choline Transporter-Like Protein 2)

*STAB2* (Stabilin 2)

*TSPAN15* (Tetraspanin 15)



Whole-exome sequencing in evaluation of patients with venous thromboembolism

### **Genes with roles in platelet function**

*CALR* (Calreticulin)

*GP6* (Platelet Glycoprotein VI)

*JAK2* (Janus Kinase 2)

*MPL* (Thrombopoietin Receptor)

### **Genes associated with low protein C**

*BAZ1B* (Bromodomain Adjacent to Zinc Finger Domain, 1B)

*CADM1* (Immunoglobulin Superfamily, Member 4)

*GCKR* (Glucokinase Regulatory Protein)

*EDEM2* (Endoplasmic Reticulum Degradation-Enhancing Alpha-Mannosidase-Like Protein 2)

### **Genes associated with elevated von Willebrand factor and/or factor VIII levels**

*ADAMTS13* (von Willebrand Factor-Cleaving Protease)

*ABO* (ABO Glycosyltransferase)

*STXBP5* (Syntaxin-Binding Protein 5)

*TC2N* (Transcobalamin II)





REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

## Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis

Jean M. Connors, M.D.

### Когда можно решить вопрос о тестировании тромбофилии

- **Тромбоз** в молодом возрасте (<50 лет), особенно при слабых факторах риска (малая хирургия, неподвижность) или неспровоцированные **ВТЭО**
- Сильная семейная история **ВТЭО** (члены семьи первой степени, заболевшие в молодом возрасте)
- Текущие **ВТЭО**, особенно в молодом возрасте (особенно антифосфолипидный синдром)
- **ВТЭО** в необычных местах, таких как мезентериальные или мозговые вены

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

Thrombophilia Testing and Venous  
Thrombosis

Jean M. Connors, M.D.

**...Венозные тромбозэмболические осложнения так же вероятны развиваться в женщинах без наследственной тромбофилии, как и у женщин с наследственной тромбофилией...**

**Благодарю за внимание!**

[kulikov1905@yandex.ru](mailto:kulikov1905@yandex.ru)

**8 9122471023**