



АССОЦИАЦИЯ АКУШЕРСКИХ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ

Применение антикоагулянтов в лечении венозных тромбоэмболических осложнений

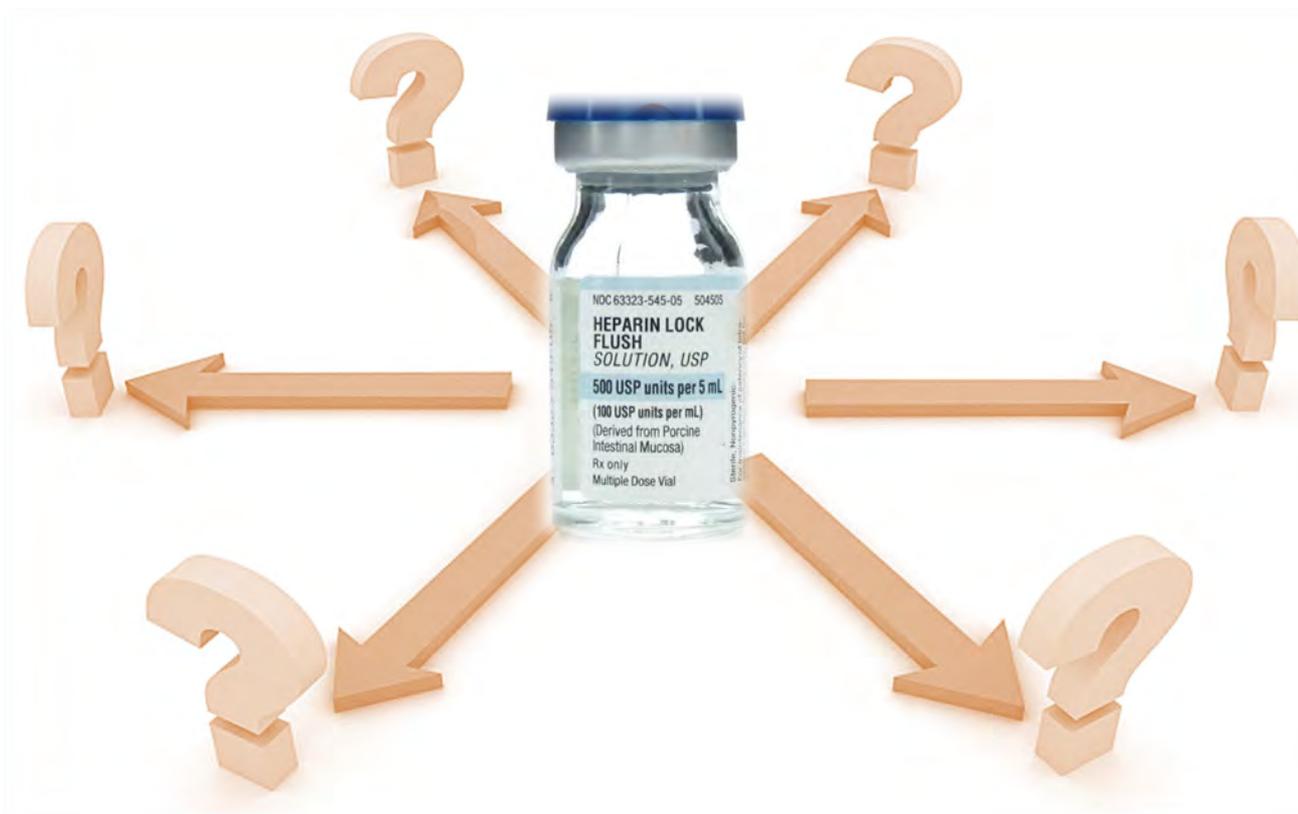
Куликов А.В

Уральский государственный медицинский университет
Кафедра анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии

**Презентация подготовлена при
поддержке компании Пфайзер**

Задумайтесь!

Зачем устранять физиологические изменения гемостаза во время беременности???



Туманная зона:

**Эффективность антикоагулянтов при
патологии беременности?**



Ослабить или устранить защитный эффект системы гемостаза во время беременности оправдано:

Одобрено и доказано!

Профилактика и лечение тромбозов

Не доказано!

Профилактика и лечение плацента-опосредованной патологии

Профилактика и лечение акушерской или соматической патологии

ВТЭО и беременность: 1,2 на 1000 родов

Летальность 0,68%

Рецидив: 4,27%

Сильное кровотечение 1,05%

Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniadakis N. A **systematic review and meta-analysis** of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. Int J Gynaecol Obstet. 2016 Jan;132(1):4-10.

В итоге:

1

Беременность



Умеренный

2

Родоразрешение и
послеродовый период



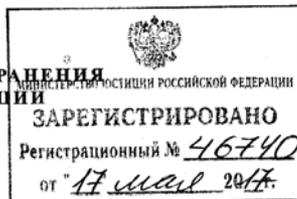
Очень
высокий



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

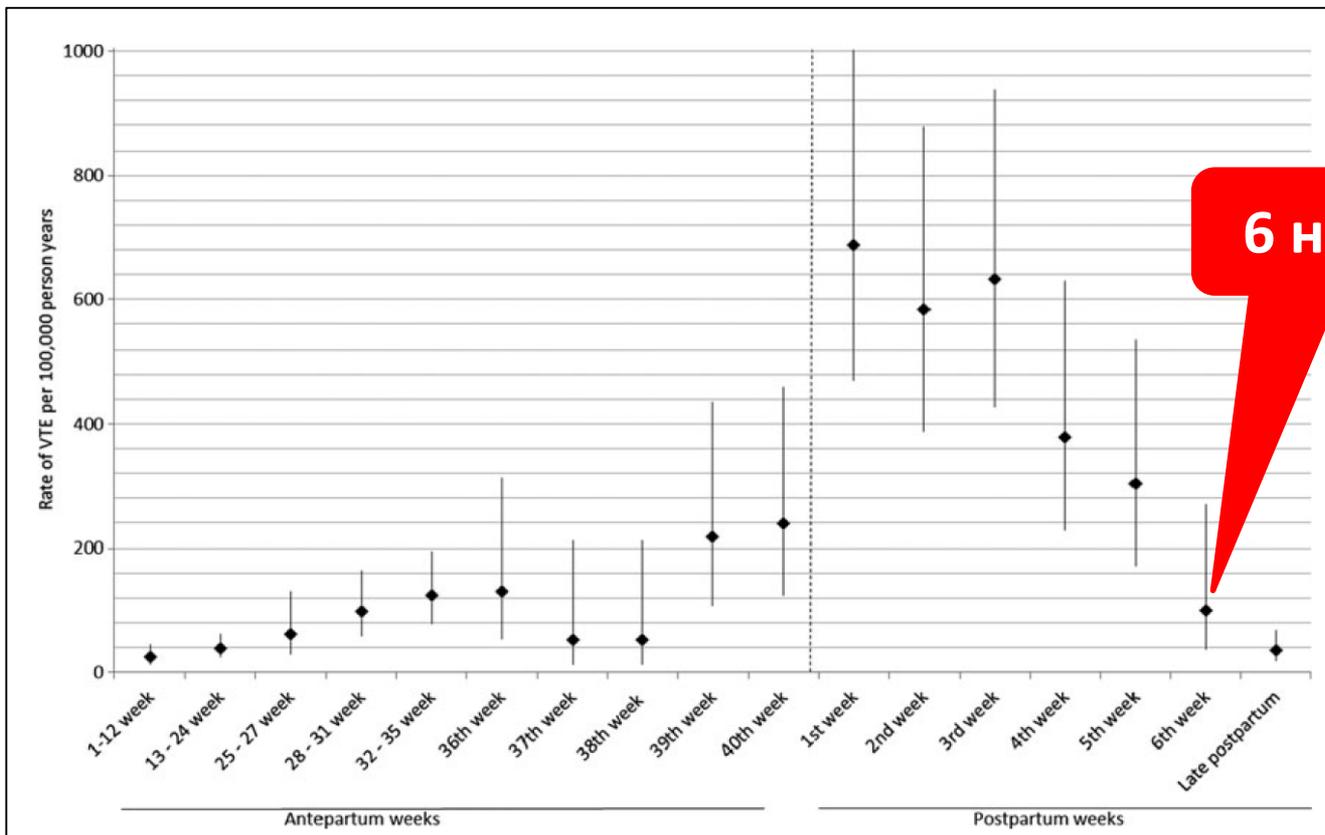
Да/Нет

А что же далее???

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

Postpartum venous thromboembolism prophylaxis may cause more harm than benefit: a critical analysis of international guidelines through an evidence-based lens

A Kotaska^{a,b,c,d}



6 недель

Во время беременности

Послеродовой период

Postpartum venous thromboembolism readmissions in the United States

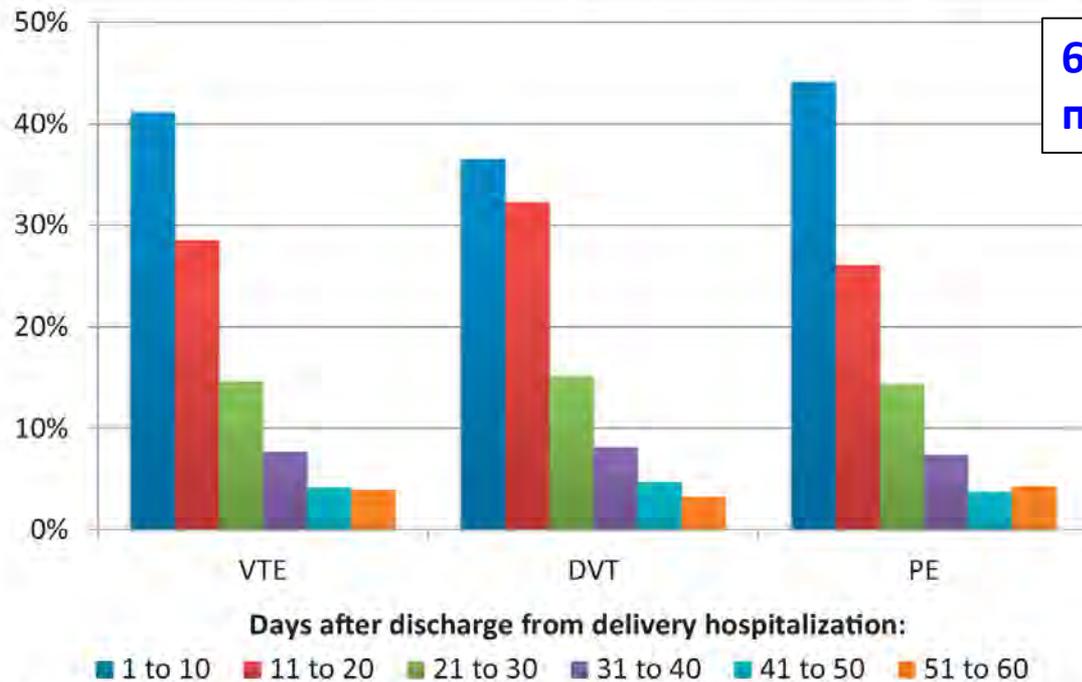
 Check for updates

Timothy Wen, MD, MPH; Jason D. Wright, MD; Dena Goffman, MD; Mary E. D'Alton, MD; William J. Mack, MD, MS; Frank J. Attenello, MD, MS; Alexander M. Friedman, MD, MPH

OCTOBER 2018 American Journal of Obstetrics & Gynecology

FIGURE

VTE readmissions by days from delivery hospitalization discharge



69,9% - в первые 20 суток после родоразрешения

Proportion of admissions for VTE, DVT, and PE occurring within 60 days of discharge from delivery hospitalization by 10-day periods (1–10, 11–20, 21–30, 31–40, 41–50, or 51–60 days).

Wen et al. Postpartum venous thromboembolism readmissions. Am J Obstet Gynecol 2018.

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**

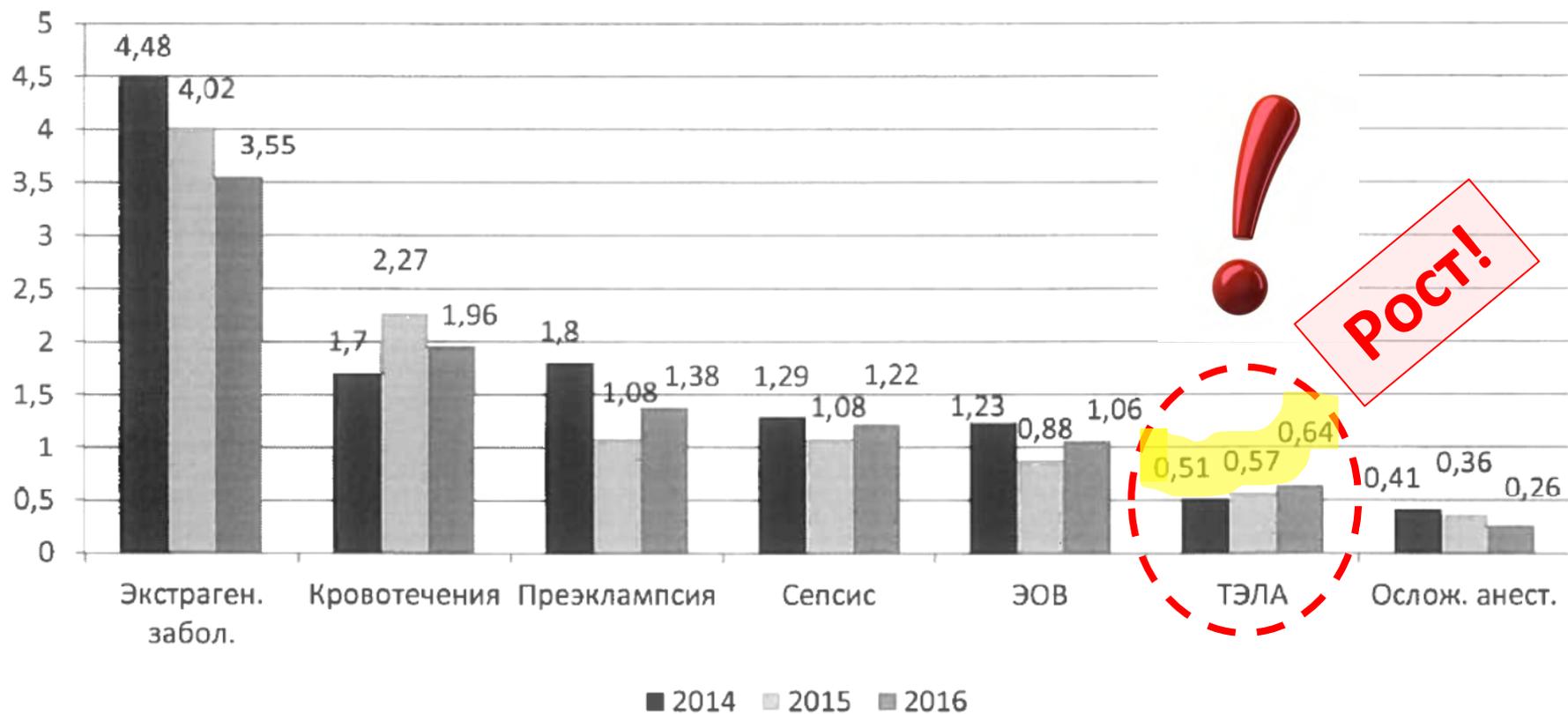


Рис. № 3. Динамика показателей материнской смертности от основных причин в Российской Федерации, 2014–2016 гг.

Что реально снижает риск венозных тромбозов:

Только применение антикоагулянтов

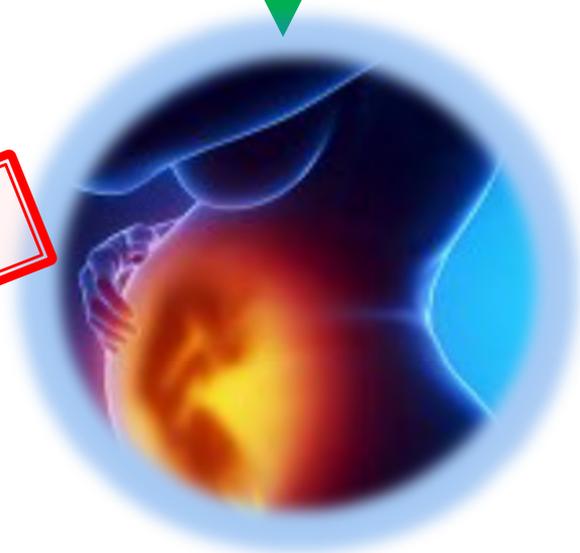




Гепарин (НМГ)

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

Безопасно!



Гепарин

VS

Низкомолекулярный гепарин



- Можно вводить в/в
- Более управляемый



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

- Не проникают через плаценту
- Есть антидот – протамина сульфат

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 тромбоземболий (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 тромбоземболией 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 тромбоз флебит
I82 Эмболия и тромбоз других вен
Z100* КЛАСС XXII Хирургическая практика

Применение вещества Дальтепарин натрия

Лечение: острый тромбоз глубоких вен, тромбоземболия 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 тромбоземболических 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, тромбоземболия 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.

ВБ!

В показаниях – только профилактика и лечение тромбоза!

ЛИСТ НАЗНАЧЕНИЙ

Ф.И.О. пациента: _____

Дата рождения: _____ И/б № _____ МКБ-10: _____

Дата назначения	Наименование лекарственного препарата, его дозировка, способ и продолжительность применения	Дата отмены	Подпись в виде Фамилии, инициалов	
			врач	м/сестра

**В ИБ вы можете записать только одно:
«...гепарин (НМГ) назначен с целью профилактики (или лечения) тромбозов...»**

Препараты для профилактики и лечения тромбоза во время беременности

Препарат	Доказательность
<p data-bbox="305 489 529 544">Гепарин</p> 	<p data-bbox="1251 489 1518 539">Уровень 1А</p>
<p data-bbox="305 729 641 783">Далтепарин</p> 	<p data-bbox="1251 729 1518 779">Уровень 1А</p>
<p data-bbox="305 972 653 1026">Надропарин</p> 	<p data-bbox="1251 972 1518 1022">Уровень 1А</p>
<p data-bbox="305 1200 668 1255">Эноксапарин</p> 	<p data-bbox="1251 1200 1518 1250">Уровень 1А</p>

Принцип назначения НМГ

Профилактические

ДОЗЫ



Фиксированная доза
1 раз в сутки п/к



Лабораторного контроля
эффективности нет
Отсутствие ВТЭО

Лечебные

ДОЗЫ



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



Лабораторный контроль:
АПТВ, анти-Ха активность
Отсутствие рецидива

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Фрагмин®

Фрагмин



Лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии

Фрагмин® вводится п/к 1-2 раза в день. При этом можно сразу же начинать терапию непрямыми антикоагулянтами (антагонистами витамина К). Комбинированную терапию следует продолжать до тех пор, пока протромбиновый индекс не достигнет терапевтического значения (обычно это отмечается не ранее, чем через 5 дней). Лечение пациентов в амбулаторных условиях можно проводить в тех же дозах, которые рекомендуются при лечении в условиях стационара.

- При введении **1 раз в сутки - 200 МЕ/кг массы тела п/к**. Разовая дневная доза не должна превышать **18000 МЕ**. Мониторинг противосвертывающей активности препарата проводить не обязательно.
- При введении **2 раза в сутки – по 100 МЕ/кг массы тела п/к 2 раза в сутки**. Мониторинг противосвертывающей активности можно не проводить, но следует иметь в виду, что он может потребоваться при лечении специальных групп пациентов (см. раздел «Особые указания»). Рекомендованная максимальная концентрация препарата в плазме крови должна составлять 0,5-1 МЕ анти-Ха/мл.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ФРАКСИПАРИН
(FRAXIPARINE)



Масса тела пациента (кг)	Дважды в день, продолжительность 10 дней	
	Объем (мл)	Анти-Ха МЕ
<50	0,4	3800
50-59	0,5	4750
60-69	0,6	5700
70-79	0,7	6650
80-89	0,8	7600
≥90	0,9	8550

МИНИСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Клексан®

Регистрационный номер: П N014462/01.

Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии

Препарат вводится подкожно из расчета **1,5 мг/кг массы тела один раз в сутки или 1 мг/кг массы тела два раза в сутки**. Режим дозирования должен выбираться врачом на основе оценки риска развития тромбоэмболии и риска развития кровотечений. У пациентов без тромбоэмболических осложнений и с низким риском развития венозной тромбоэмболии препарат рекомендуется вводить подкожно из расчета **1,5 мг/кг массы тела один раз в сутки**. У всех других пациентов, включая пациентов с ожирением, симптоматической тромбоэмболией легочных артерий, раком, повторной венозной тромбоэмболией и проксимальным тромбозом (в подвздошной вене) препарат рекомендуется применять в дозе 1 мг/кг два раза в сутки.

Проникают через плаценту
Тератогенность
Риск кровотечения у матери и плода

Дезагреганты

Аспирин

Тиеноперидины

Ингибиторы фХа

Фондапаринукс

Ривароксабан

Гепариноиды:

Сулодексид

Прямые ингибиторы

тромбина:

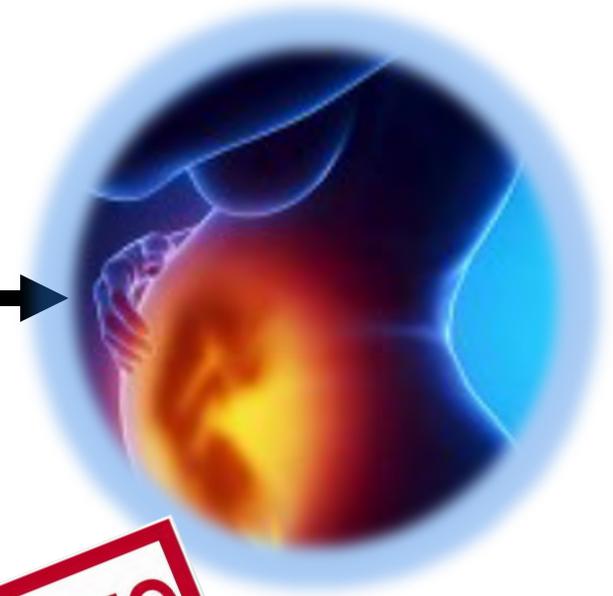
Дибигатран

Апиксабан

Антагонисты витамина К:

Варфарин

Тромболитики



ОПАСНО

Гепарин (НМГ) во время беременности можно использовать (с чистой совестью) :

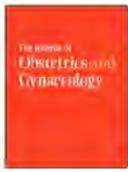
Применение антикоагулянтов до беременности
(протезированные клапаны сердца, тромбофилии, **перенесенные тромбозы**, ТЭЛА, инфаркт миокарда, ишемический инсульт)

Тромбофилии с высоким риском тромбоза:

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

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





Journal of Obstetrics and Gynaecology



14 Nov 2018.

ISSN: 0144-3615 (Print) 1364-6893 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/jog20>

Obstetric venous thromboembolism: a systematic review of dalteparin and pregnancy

Margareta Hellgren & Oras Mistafa

Дальтепарин эффективен и безопасен в акушерстве



Conclusions

In conclusion, thromboprophylaxis in 'at-risk' pregnant women and treatment of VTE with dalteparin resulted in a low risk of VTE recurrence. The reported adverse events were minor, and there was no evidence of a significantly increased risk of HIT, allergy, local reactions or osteoporosis. Furthermore, there was no indication that dalteparin increases the risk for specific pregnancy complications affecting mother and/or child. Our findings show that disparity exists in the way that VTE in pregnancy is treated and how thromboprophylaxis is managed in clinical practice, with variety in the dosing regimens, treatment strategies and monitoring practices employed. Large, randomised controlled trials are warranted, but due to ethical reasons, and the rarity of VTE-associated obstetric complications, case-control, registry and large observational studies present more likely options of expanding knowledge within the field. In addition, the cost-effectiveness of treatment and prophylactic therapy has not been sufficiently examined. In the absence of such studies, an analytic model to compare efficacy and cost-effectiveness is warranted.

Акушер-гинеколог – это судьба!



Психолог на
больничном.
По всем вопросам
обращаться
к участковому
гинекологу.



**Пациентке, принимающей
дезагреганты и антикоагулянты:**

Акушер-гинеколог может (обязан):

- При планировании беременности
- При наступлении беременности



**Отменить все!!!
Только гепарин или НМГ**

Comments



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)

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)

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)

ACOG PRACTICE BULLETIN

Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists

NUMBER 197

(Replaces Practice Bulletin Number 138, September 2013)

Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. This Practice Bulletin was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins—Obstetrics with the assistance of Tom D. Meitz, MD, and Neil S. Silverman, MD.

Inherited Thrombophilias in Pregnancy

VOL. 132, NO. 1, JULY 2018

Table 1. Risk of Venous Thromboembolism With Different Inherited Thrombophilias

	Prevalence in General Population (%)	VTE Risk Per Pregnancy (No History) (%)	VTE Risk Per Pregnancy (Previous VTE) (%)	Percentage of All VTE	References
Factor V Leiden heterozygote	1–15	0.5–3.1	10	40	1–4, 11, 12
Factor V Leiden homozygote	<1	2.2–14.0	17	2	1–4, 11, 12
Prothrombin gene heterozygote	2–5	0.4–2.6	>10	17	1–4, 11, 12
Prothrombin gene homozygote	<1	2–4	>17	0.5	1–4, 11, 12
Factor V Leiden/prothrombin double heterozygote	0.01	4–8.2	>20	1–3	1–4, 12
Antithrombin deficiency	0.02	0.2–11.6	40	1	1, 5, 6, 11, 12
Protein C deficiency	0.2–0.4	0.1–1.7	4–17	14	1, 5, 7, 11, 12
Protein S deficiency	0.03–0.13	0.3–6.6	0–22	3	1, 8–12

Abbreviation: VTE, venous thromboembolism.

Наследственные тромбофилии связаны с повышенным риском венозной тромбоэмболии и связаны с неблагоприятными исходами во время беременности.

Тем не менее, имеются ограниченные данные для проведения скрининга и лечения этих состояний во время беременности.

ACOG PRACTICE BULLETIN

Clinical Management: Guidelines for Obstetrician–Gynecologists

NUMBER 197

(Replaces Practice Bulletin Number 138, September 2013)

Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. This Practice Bulletin was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins—Obstetrics with the assistance of Tori D. Metz, MD, and Neil S. Silverman, MD.

Inherited Thrombophilias in Pregnancy

Table 4. Anticoagulation Regimen Definitions

Anticoagulation Regimen	Anticoagulation Dosage
Prophylactic LMWH*	Enoxaparin, 40 mg SC once daily Dalteparin, 5,000 units SC once daily Tinzaparin, 4,500 units SC once daily Nadroparin 2,850 units SC once daily
Intermediate-dose LMWH	Enoxaparin 40 mg SC every 12 hours Dalteparin 5,000 units SC every 12 hours
Adjusted-dose (therapeutic) LMWH†	Enoxaparin, 1 mg/kg every 12 hours Dalteparin, 200 units/kg once daily Tinzaparin, 175 units/kg once daily Dalteparin, 100 units/kg every 12 hours Target an anti-Xa level in the therapeutic range of 0.6–1.0 units/mL 4 hours after last injection for twice-daily regimen; slightly higher doses may be needed for a once-daily regimen.
Prophylactic UFH	UFH, 5,000–7,500 units SC every 12 hours in first trimester UFH, 7,500–10,000 units SC every 12 hours in the second trimester UFH, 10,000 units SC every 12 hours in the third trimester, unless the aPTT is elevated
Adjusted-dose (therapeutic) UFH†	UFH, 10,000 units or more SC every 12 hours in doses adjusted to target aPTT in the therapeutic range (1.5–2.5 × control) 6 hours after injection
Postpartum anticoagulation	Prophylactic, intermediate, or adjusted dose LMWH for 6–8 weeks as indicated. Oral anticoagulants may be considered postpartum based upon planned duration of therapy, lactation, and patient preference.
Surveillance	Clinical vigilance and appropriate objective investigation of women with symptoms suspicious of deep vein thrombosis or pulmonary embolism. VTE risk assessment should be performed prepregnancy or early in pregnancy and repeated if complications develop, particularly those necessitating hospitalization/ prolonged immobility.

Abbreviations: aPTT, activated partial thromboplastin time; INR, international normalized ratio; LMWH, low-molecular-weight heparin; SC, subcutaneously; UFH, unfractionated heparin; VTE, venous thromboembolism.

*Although at extremes of body weight, modification of dose may be required.

†Also referred to as weight-adjusted, full treatment dose.

Только гепарин (UFH) и
низкомолекулярный
гепарин (LMWH)

Inherited Thrombophilias in Pregnancy

«Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать антикоагуляцию в качестве вмешательства для предотвращения неблагоприятных исходов беременности среди женщин с наследственными тромбофилиями»



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.

...время убрать иглы?



Tong L, Wei X. of aspirin-heparin therapy for un-explained recurrent miscarriage. Chin Med Sci J. 2016 Nov 20;31(4):239-246. Meta-analysis

Mastrolia SA, Novack L, Thachil J, Rabinovich A, Pikovsky O, Klaitman V, Loverro G, Erez O. LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia. A systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost. 2016 Oct 28;116(5):868-878.

Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, 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 randomized controlled trials. Lancet. 2016 Nov 26;388(10060):2629-2641.

Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. Blood. 2016 Mar 31;127(13):1650-5



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...

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».

Из актуальной инструкции для **Клексана®** (П №014462/01): «Клексан® может применяться в период грудного вскармливания»

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 ⁹ /л)	0,11 (0,02–0,32)
Подтвержденная гепарин-индуцированная тромбоцитопения	0,00 (0,00–0,11)



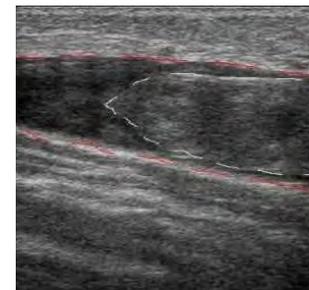
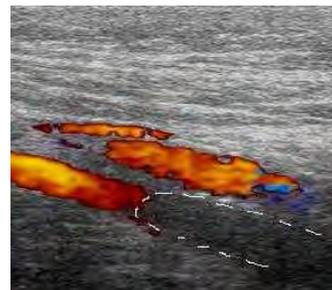
Противопоказания к тромбопрофилактике антикоагулянтами

- 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 м²)
- Тяжелые заболевания печени (увеличение МНО, варикозно расширенные вены пищевода)
- Неконтролируемая артериальная гипертензия (более 200/120 мм рт.ст.)

Проводите нефармакологическую!

ТГВ и ТЭЛА: диагностика

- Дуплексное УЗИ
- ЭКГ
- Эхокардиография
- Ангиография легочной артерии
- Компьютерная томография
- Магнитно-резонансная томография
- Вентиляционно-перфузионное сканирование



Биомаркеры:

- **D-димер** (активация фибринолиза в ответ на тромбоз – высокая негативная диагностическая ценность (95 %), но низкая специфичность (положительный результат не означает ТГВ/ТЭЛА). У беременных как диагностический тест не используется!)
- Тропонины Т и I
- Предсердный натрийуретический пептид типа В (BNP)
- Миоглобин
- HTFABP - heart type fatty acid binding protein
- GFD-15 - Growth differentiation factor-15

Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism

J.L.M. van der Pol, C. Tromeur, J.M. Bistervels, F. Ni Ainle, T. van Bommel, L. Bertoletti, F. Couturaud, Y.P.A. van Dooren, A. Elias, L.M. Faber, H.M.A. Hofstee, T. van der Hulle, M.J.H.A. Kruij, M. Maignani, A.T.A. Mairuhu, S. Middeldorp, M. Nijkeuter, P.-M. Roy, O. Sanchez, J. Schmidt, M. ten Wolde, F.A. Klok, and M.V. Huisman, for the Artemis Study Investigators²⁶

N Engl J Med 2019;380:1139-49.

**В первом триместре избежали КТ ангиографии в 65%
В третьем триместре избежали КТ ангиографии – 32%**

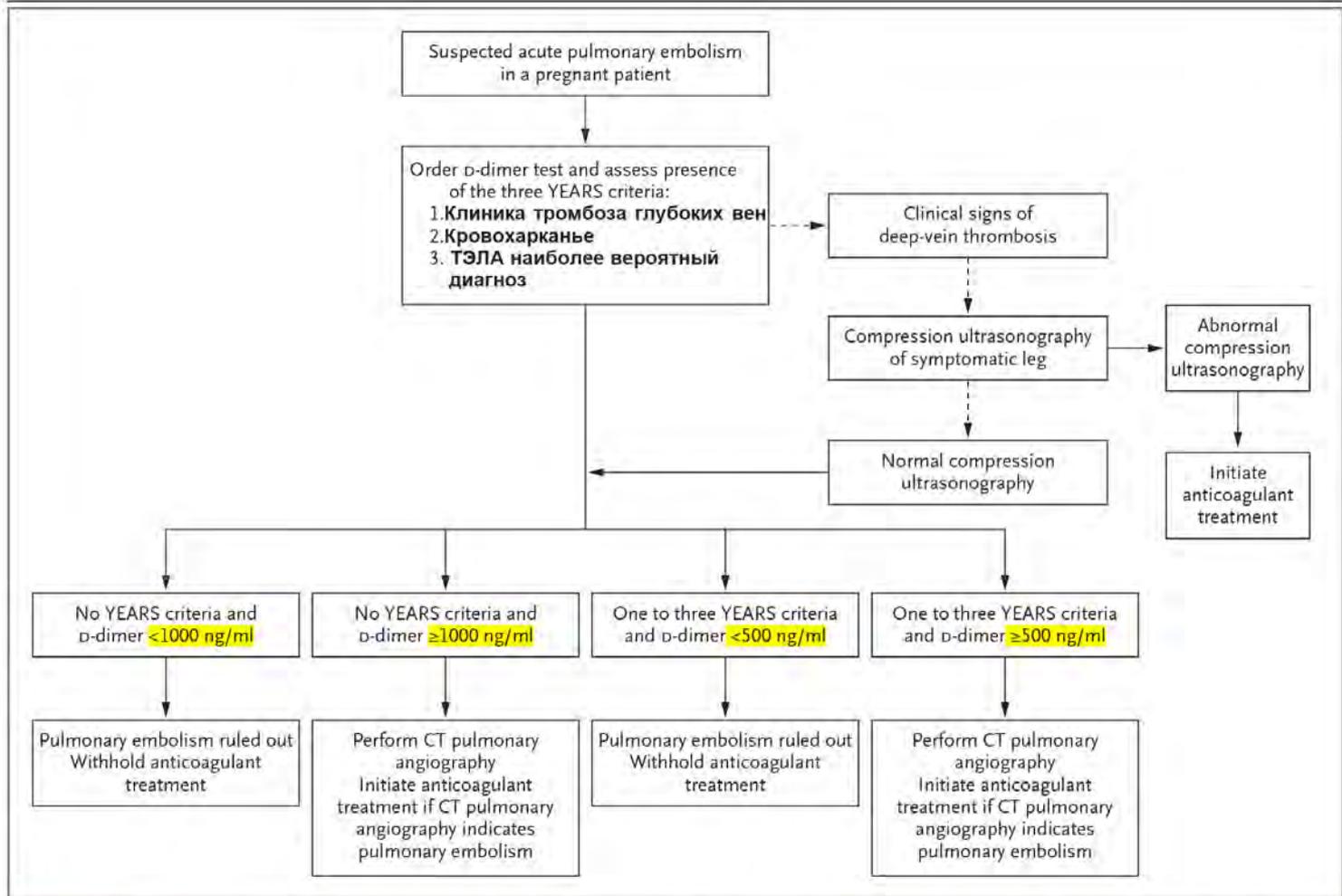
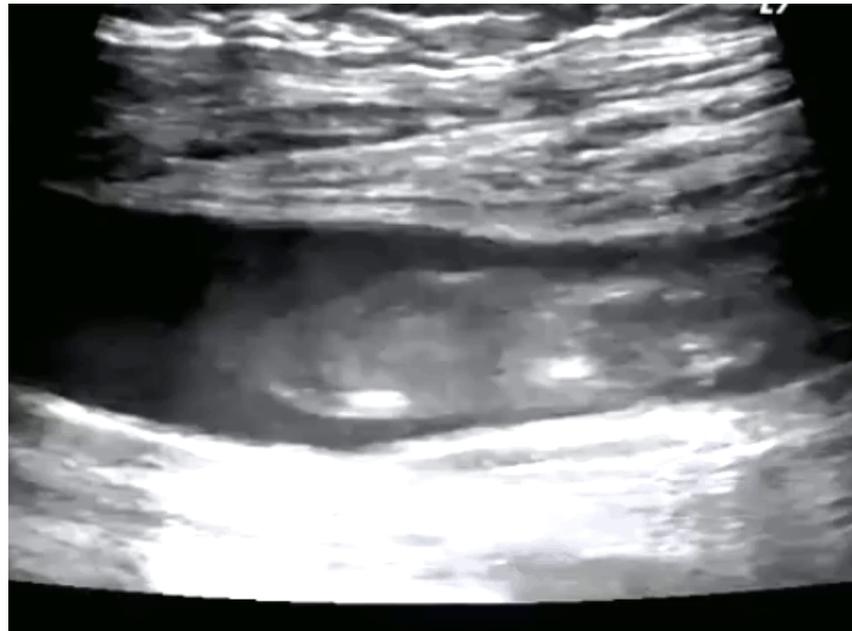
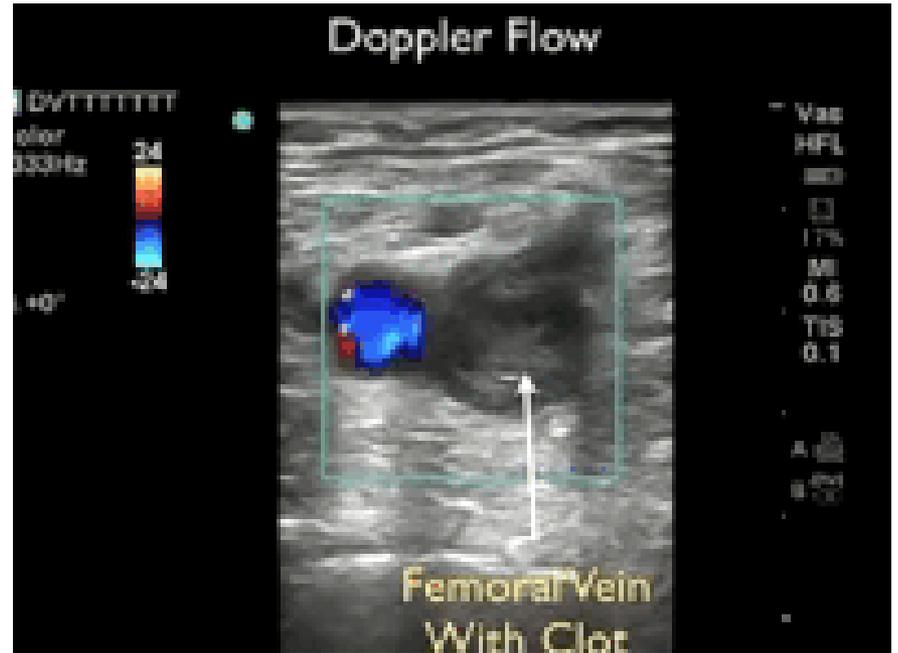
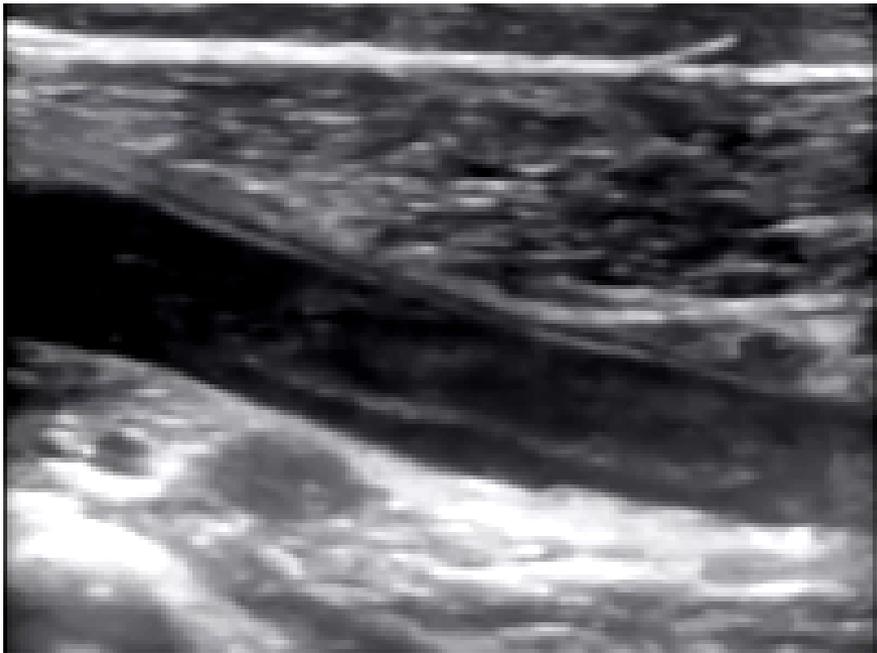


Figure 1. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for the Management of Suspected Acute Pulmonary Embolism in Pregnant Patients. CT denotes computed tomography.





ВАЖНАЯ
ИНФОРМАЦИЯ!

Традиционные показатели коагулограммы

(время свертывания крови, МНО, АПТВ, фибриноген, Д-димер,
тромбоциты, ТЭГ, ROTEM и т.д.)

и их сдвиг в сторону так называемой
«гиперкоагуляции»

НИКОГДА! НИГДЕ!

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

Анализ № 31
 «31» 10 2017
 Дата взятия материала
 Фамилия, И. О. Соболева М. В.
 Возраст 37 Диагноз Инфаркт
 палата А
 Участок _____ История болезни № _____
 XN 01406429

Анализ крови на Коагулограмму

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

Анализ произвел _____ 31 ОКТ 2017
 «_____» _____ 20__ г. _____
 Дата выдачи анализа

Норма



**Фатальная ТЭЛА на
16 сутки после КС**

The DiPEP (Diagnosis of PE in Pregnancy) biomarker study: An observational cohort study augmented with additional cases to determine the diagnostic utility of biomarkers for suspected venous thromboembolism during pregnancy and puerperium

Conclusion

Biomarkers cannot currently be recommended as a way of selecting women with suspected PE in pregnancy or postpartum for imaging. In particular, D-dimer should not be recommended for use in the diagnostic work-up of PE in pregnancy.

Biomarker

APTT
Prothombin time
Clauss fibrinogen
D-Dimer (ELISA)
D-Dimer (Innovance)
Thrombin Generation (Lag Time)
Thrombin Generation (Endogenous Potential)
Thrombin Generation (Time to Peak)
Thrombin Generation (Peak)
Plasmin –antiplasmin complexes
BNP
MRproANP
Soluble Tissue Factor
Prothrombin fragment 1 + 2
Troponin
C-reactive protein

**Биомаркеры – нет
Д-димер – нет!**

«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..



The DiPEP study: an observational study of the diagnostic accuracy of clinical assessment, D-dimer and chest x-ray for suspected pulmonary embolism in pregnancy and postpartum

S Goodacre,^a K Horspool,^a C Nelson-Piercy,^b M Knight,^c N Shephard,^a F Lecky,^a S Thomas,^d BJ Hunt,^b G Fuller^a on behalf of the DiPEP research group

Setting Emergency departments and maternity units at eleven prospectively recruiting sites and maternity units in the United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS)

Population 324 pregnant/postpartum women with suspected PE and 198 pregnant/postpartum women with diagnosed PE

Conclusion

Clinical features, existing clinical decision rules and D-dimer have little diagnostic value and should not be used to select pregnant or postpartum women with suspected PE for diagnostic imaging. Chest x-ray abnormality, even if not considered to be PE-related, increases the likelihood of PE diagnosis.

Д-димер – нет!

Diagnosis and Management of VTE in Pregnancy

CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
Volume 61, Number 2, 206–218
Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

KELLEY C. McLEAN, MD,* and ANDRA H. JAMES, MD, MPH†

*Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Vermont Larner College of Medicine, Burlington, Vermont; and †Department of Obstetrics and Gynecology, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina

For now, most major guidelines, including the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (**RCOG**), the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (**SOGC**), the American College of Obstetricians and Gynecologists (**ACOG**), and the American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology (**ATS/STR**) recommend **against the use of D-dimer** to rule out PE in pregnant women

Д-димер – нет!



Conclusion

- **Беременность, оперативные роды и послеродовый период – значимые факторы риска ВТЭО**
- **Во время беременности из антикоагулянтов можно использовать только гепарин и НМГ**
- **Гепарин и НМГ назначаются во время беременности только для профилактики и лечения ВТЭО**
- **При умеренных факторах риска тромбопрофилактика НМГ продолжается после родоразрешения 10 суток, при высоких – не менее 6 недель**
- **При лечении ВТЭО – тщательно рассчитывать дозу НМГ**

Благодарю за внимание!

kulikov1905@yandex.ru

8 9122471023