



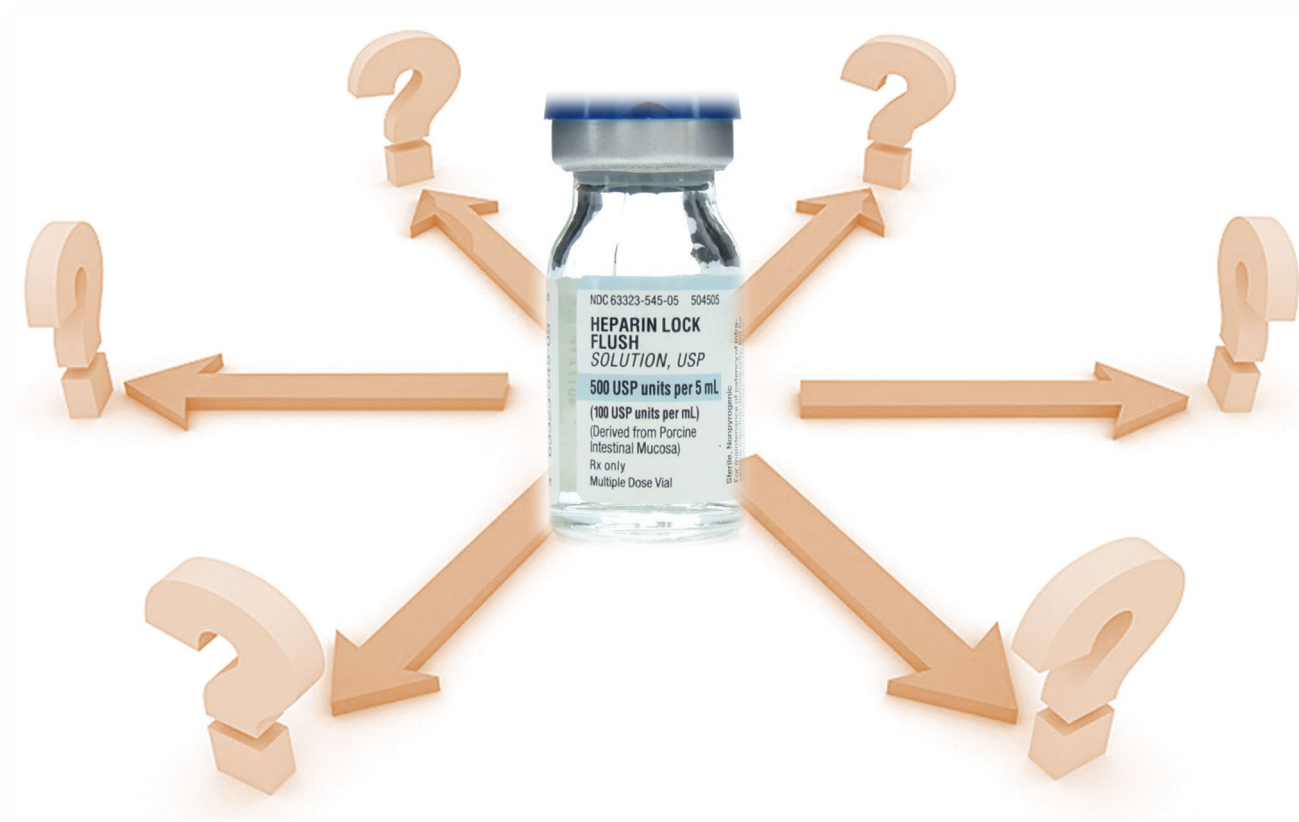
Клиническая фармакология антикоагулянтов в акушерстве. Тромбопрофилактика во время беременности, родов и послеродовом периоде

Куликов А.В

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

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

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!**

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**

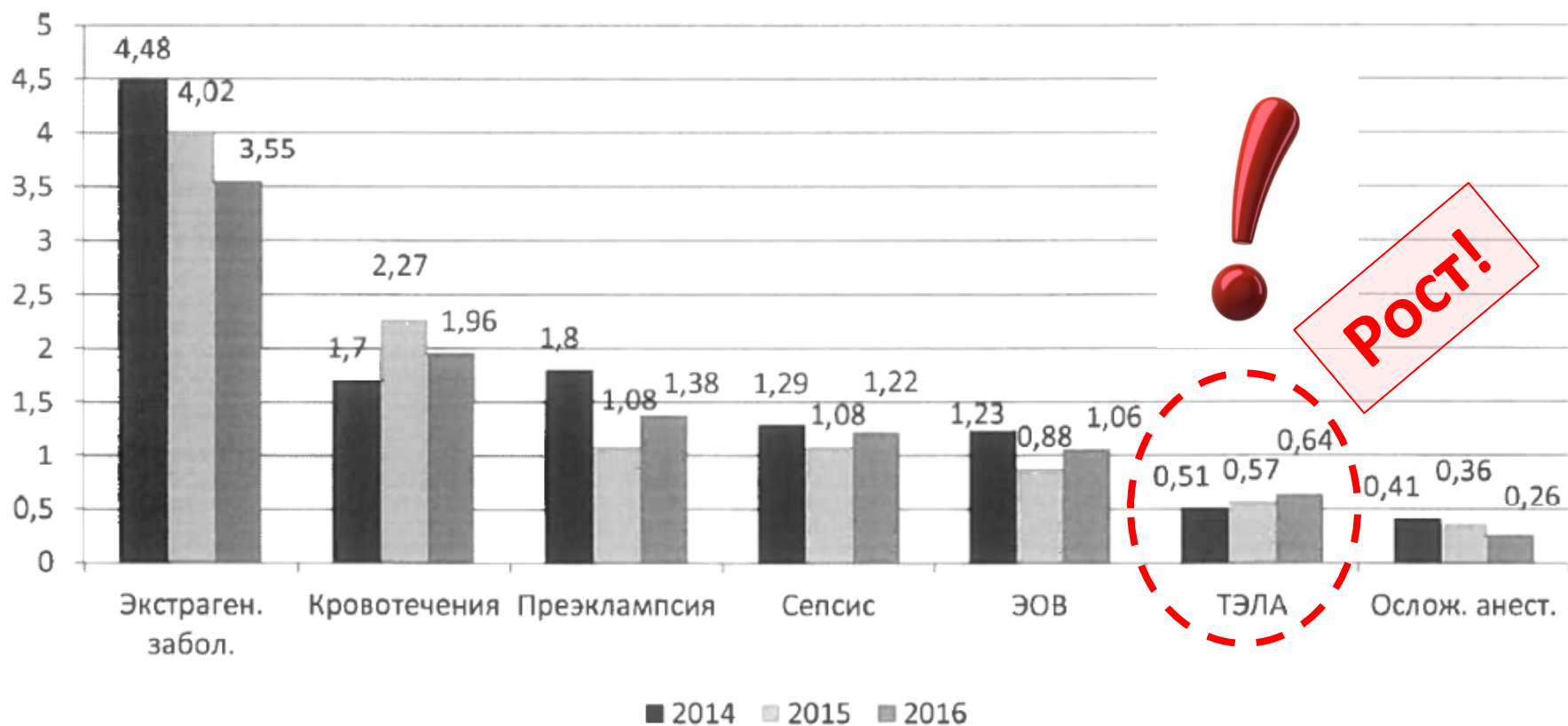
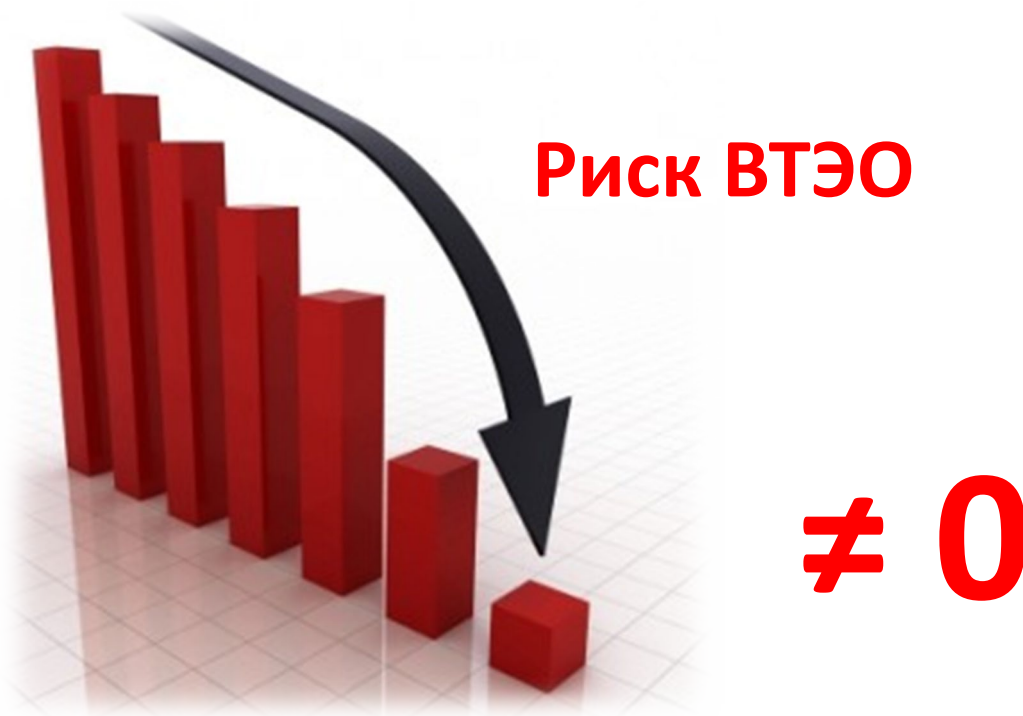


Рис. № 3. Динамика показателей материнской смертности от основных причин в Российской Федерации, 2014–2016 гг.

Что реально снижает риск венозных тромбозов:

Только применение антикоагулянтов

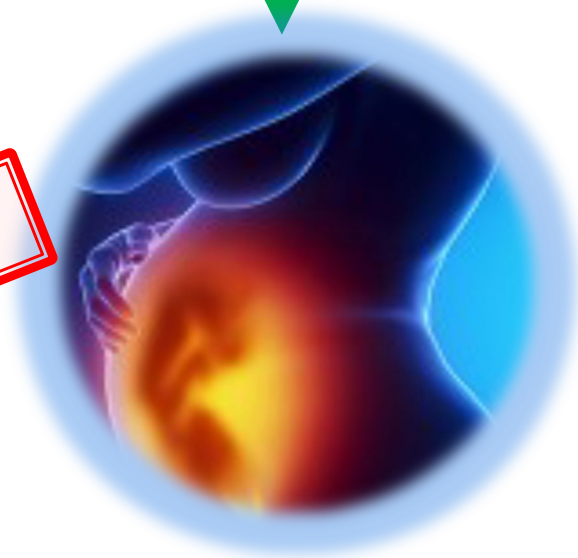




Гепарин (НМГ)

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 тромбоемболий (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 тромбоемболией 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, тромбоемболия 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 тромботических 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, тромбоемболия 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.

ИВ!

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="305 491 529 539">Гепарин</p> 	<p data-bbox="1251 491 1522 539">Уровень 1А</p>
<p data-bbox="305 731 653 779">Надропарин</p> 	<p data-bbox="1251 731 1522 779">Уровень 1А</p>
<p data-bbox="305 959 641 1008">Далтепарин</p> 	<p data-bbox="1251 959 1522 1008">Уровень 1А</p>
<p data-bbox="305 1173 672 1222">Эноксапарин</p> 	<p data-bbox="1251 1173 1522 1222">Уровень 1А</p>

Принцип назначения НМГ

Профилактические дозы



Фиксированная доза
1 раз в сутки п/к

Лечебные дозы



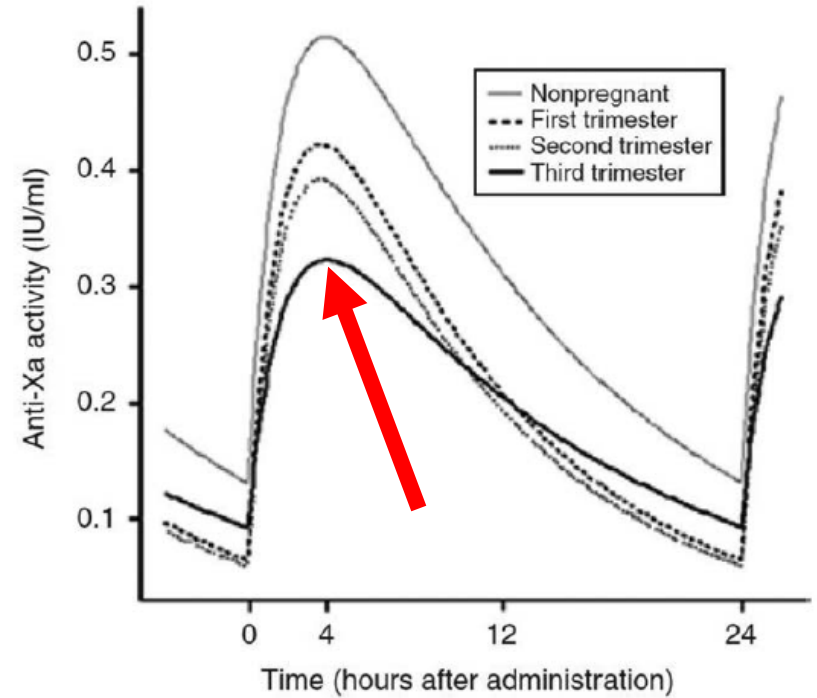
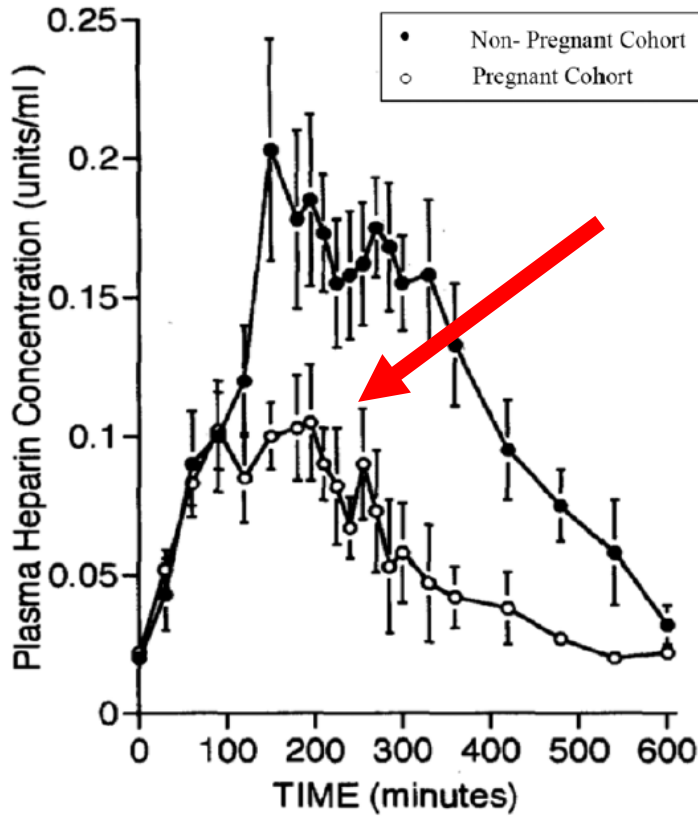
расчет (ЕД, мг)
только на кг массы тела
и лучше 2 раза в сутки п/к



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

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

(Anesth Analg 2017;XXX:00–00)



Проникают через плаценту
Тератогенность
Риск кровотечения у матери и плода

Дезагреганты

Аспирин

Тиеноперидины

Ингибиторы фХа

Фондапаринукс

Ривароксабан

Гепариноиды:

Сулодексид

Прямые ингибиторы

тромбина:

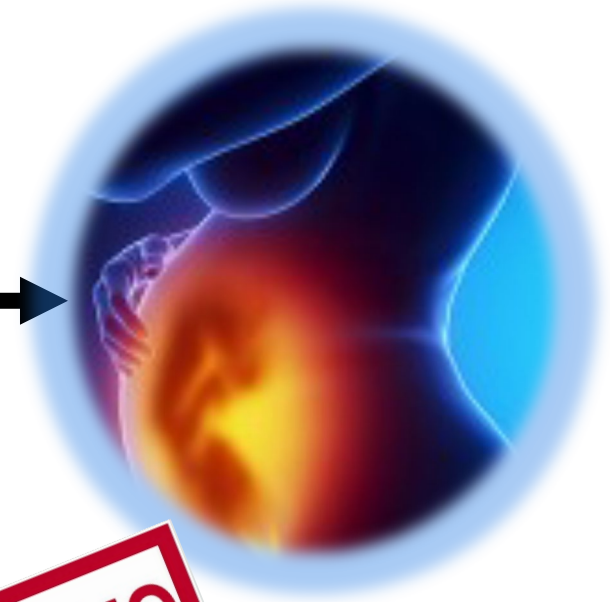
Дибигатран

Апиксабан

Антагонисты витамина К:

Варфарин

Тромболитики



ОПАСНО

Главный вопрос:

Кому нужны антикоагулянты во время беременности?



**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)



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**

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

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



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

Comments



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 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)



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 Tomi D. Metz, 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.

Inherited Thrombophilias in Pregnancy

VOL. 132, NO. 1, JULY 2018

Оценка риска
индивидуализирована

Table 3. Recommended Thromboprophylaxis for Pregnancies Complicated by Inherited Thrombophilias*

Clinical Scenario	Antepartum Management	Postpartum Management
Low-risk thrombophilia [†] without previous VTE	Surveillance without anticoagulation therapy	Surveillance without anticoagulation therapy or postpartum prophylactic anticoagulation therapy if the patient has additional risks factors [‡]
Low-risk thrombophilia [†] with a family history (first-degree relative) of VTE	Surveillance without anticoagulation therapy or prophylactic LMWH/UFH	Postpartum prophylactic anticoagulation therapy or intermediate-dose LMWH/UFH
Low-risk thrombophilia [†] with a single previous episode of VTE—Not receiving long-term anticoagulation therapy	Prophylactic or intermediate-dose LMWH/UFH	Postpartum prophylactic anticoagulation therapy or intermediate-dose LMWH/UFH
High-risk thrombophilia [§] without previous VTE	Prophylactic or intermediate-dose LMWH/UFH	Postpartum prophylactic anticoagulation therapy or intermediate-dose LMWH/UFH
High-risk thrombophilia [§] with a single previous episode of VTE or an affected first-degree relative—Not receiving long-term anticoagulation therapy	Prophylactic, intermediate-dose, or adjusted-dose LMWH/UFH	Postpartum prophylactic anticoagulation therapy, or intermediate or adjusted-dose LMWH/UFH for 6 weeks (therapy level should be equal to the selected antepartum treatment)
Thrombophilia with two or more episodes of VTE—Not receiving long-term anticoagulation therapy	Intermediate-dose or adjusted-dose LMWH/UFH	Postpartum anticoagulation therapy with intermediate-dose or adjusted-dose LMWH/UFH for 6 weeks (therapy level should be equal to the selected antepartum treatment)
Thrombophilia with two or more episodes of VTE—Receiving long-term anticoagulation therapy	Adjusted-dose LMWH/UFH	Resumption of long-term anticoagulation therapy. Oral anticoagulants may be considered postpartum based upon planned duration of therapy, lactation, and patient preference.

Abbreviations: LMWH, low-molecular-weight heparin; UFH, unfractionated heparin; VTE, venous thromboembolism.

*Postpartum treatment levels should be equal to antepartum treatment.

[†]Low-risk thrombophilia: factor V Leiden heterozygous; prothrombin G20210A heterozygous; protein C or protein S deficiency.

[‡]First-degree relative with a history of a thrombotic episode or other major thrombotic risk factors (eg, obesity, prolonged immobility, cesarean delivery).

[§]High-risk thrombophilias include factor V Leiden homozygosity, prothrombin gene G20210A mutation homozygosity, heterozygosity for factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation, or antithrombin deficiency.

**Только гепарин (UFH) и
низкомолекулярный
гепарин (LMWH)**

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.



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

ACOG PRACTICE BULLETIN

VOL. 132, NO. 1, JULY 2018

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. Metz, MD, and Neil S. Silverman, MD.

Inherited Thrombophilias in Pregnancy

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

Inherited Thrombophilias in Pregnancy

«В целом, низкомолекулярный гепарин **не снижал частоту** рецидивирующих осложнений беременности, опосредованных плацентой:

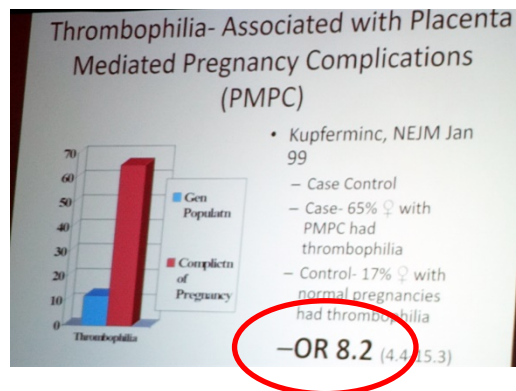
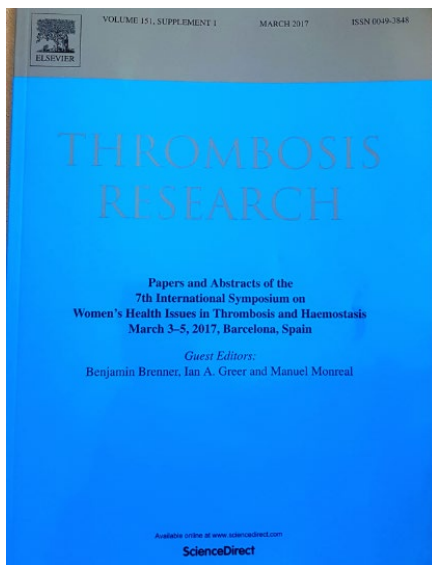
- задержку развития плода,
- потерю беременности в течение или после 20 недель,
- раннее начало (менее 34 недель) преэклампсии или тяжелую преэклампсию,
- отслойку плаценты по сравнению с плацебо»

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.

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...**

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

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



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

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».

Риск назначения низкомолекулярных гепаринов



Кровотечение

Профилактические дозы:

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

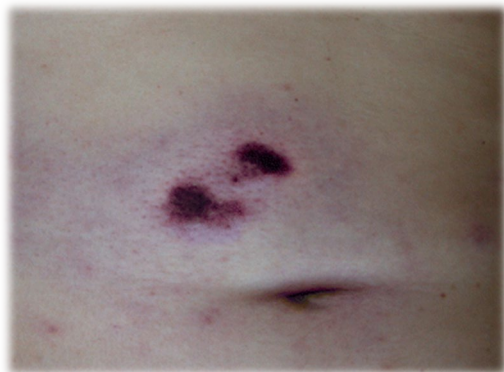
Лечебные дозы:

- 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!

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



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)

Any previous VTE except a single event related to major surgery

HIGH RISK
Requires antenatal prophylaxis with LMWH
Refer to trust-nominated thrombosis in pregnancy expert/team

Hospital admission
Single previous VTE related to major surgery
High-risk thrombophilia + no VTE

Medical comorbidities e.g. cancer, heart failure, active SLE, IBD or inflammatory polyarthropathy, nephrotic syndrome, type 1 DM with nephropathy, sickle cell disease, current IVDU

Any surgical procedure e.g. appendectomy
OHSS (first trimester only)

INTERMEDIATE RISK
Consider antenatal prophylaxis with LMWH

Obesity (BMI > 30 kg/m²)

Age > 35

Parity ≥ 3

Smoker

Gross varicose veins

Current pre-eclampsia

Immobility, e.g. paraplegia, PGP

Family history of unprovoked or estrogen-provoked VTE in first-degree relative

Low-risk thrombophilia

Multiple pregnancy

IVF/ART

Transient risk factors:
Dehydration/hyperemesis; current systemic infection; long-distance travel

Fewer than three risk factors

**Four or more risk factors:
prophylaxis from first trimester**

**Three risk factors:
prophylaxis from 28 weeks**

LOWER RISK
Mobilisation and avoidance of dehydration

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

Any previous VTE
Anyone requiring antenatal LMWH
High-risk thrombophilia
Low-risk thrombophilia + FHx

HIGH RISK
At least 6 weeks' postnatal prophylactic LMWH

Caesarean section in labour
BMI ≥ 40 kg/m²
Readmission or prolonged admission (≥ 3 days) in the puerperium
Any surgical procedure in the puerperium except immediate repair of the perineum

Medical comorbidities e.g. cancer, heart failure, active SLE, IBD or inflammatory polyarthropathy, nephrotic syndrome, type 1 DM with nephropathy, sickle cell disease, current IVDU

INTERMEDIATE RISK
At least 10 days' postnatal prophylactic LMWH
NB If persisting or > 3 risk factors consider extending thromboprophylaxis with LMWH

Two or more risk factors

Age > 35 years
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m²)
Parity ≥ 3
Smoker
Elective caesarean section
Family history of VTE
Low-risk thrombophilia
Gross varicose veins
Current systemic infection
Immobility, e.g. paraplegia, PGP, long-distance travel
Current pre-eclampsia
Multiple pregnancy
Preterm delivery in this pregnancy (< 37^{wk} weeks)
Stillbirth in this pregnancy
Mid-cavity rotational or operative delivery
Prolonged labour (> 24 hours)
PPH > 1 litre or blood transfusion

Fewer than two risk factors

LOWER RISK
Early mobilisation and avoidance of dehydration

После родов – 10 суток!



APL = antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, β₂-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 = ≥ 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.

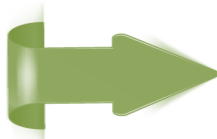
Antenatal and postnatal prophylactic dose of LMWH

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

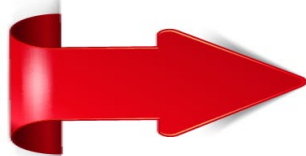
Фиксировать риск и мероприятия в медицинских документах

Низкий

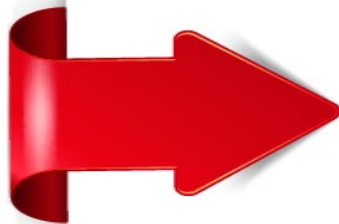


Без специфической профилактики

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»**



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

Незначительные факторы риска (два необходимо для профилактики)

- ✓ **BMI > 30 kg/m²**
- ✓ **Многоплодная беременность**
- ✓ **Экстренное кесарево сечение**
- ✓ **Курение > 10 сигарет/день**
- ✓ **Задержка развития плода**
- ✓ **Тромбофилия**
 - Белок C дефицит
 - Белок S дефицит
- ✓ **Презклампися**

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/m²
- ✓ Паритет ≥ 3
- ✓ Курильщик
- ✓ Любая операция
- ✓ Грубые варикозные вены
- ✓ Текущая системная инфекция
- ✓ Неподвижность
- ✓ Преэклампсия
- ✓ Оперативные роды
- ✓ Роды > 24 часа
- ✓ РРН > 1 литр или трансфузия

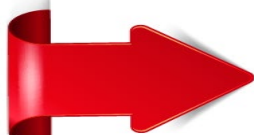
Антикоагулянты после родоразрешения

Низкий



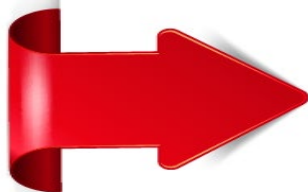
Ранняя активизация
Предупреждение дегидратации

Умеренный



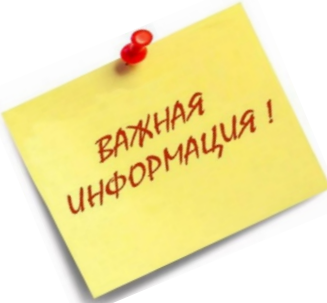
Низкомолекулярный гепарин –
10 суток
Эластическая компрессия

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!**

Анализ № 31 10 2017
 Дата взятия материала
 Фамилия, И. О. Соболева М.В.
 Возраст 37 Диагноз Инфаркт
 палата Интенсивная
 История болезни № XV 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

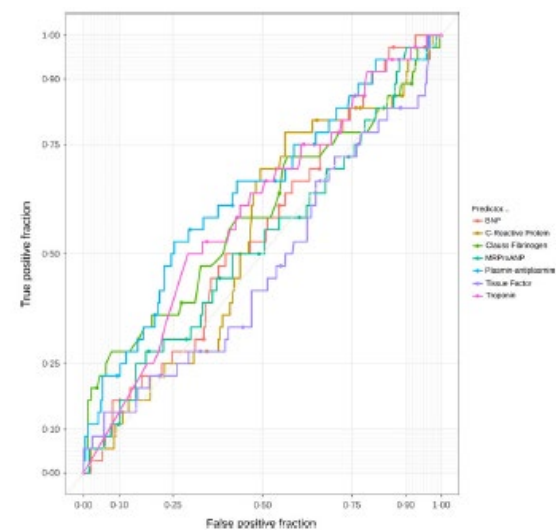
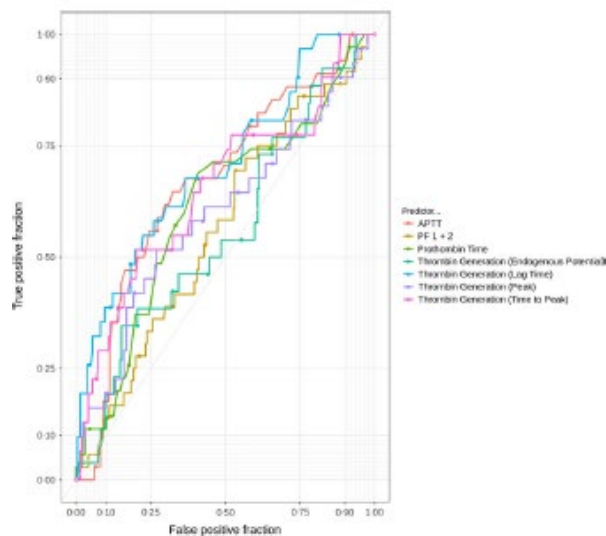
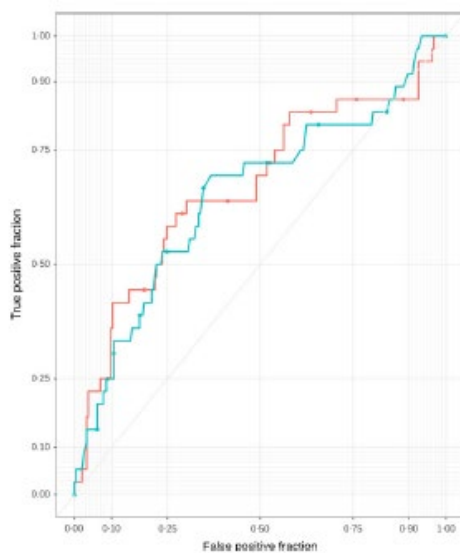
М.В.

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



Д-димер – нет! Биомаркеры - 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!

Благодарю за внимание!

kulikov1905@yandex.ru

8 9122471023