



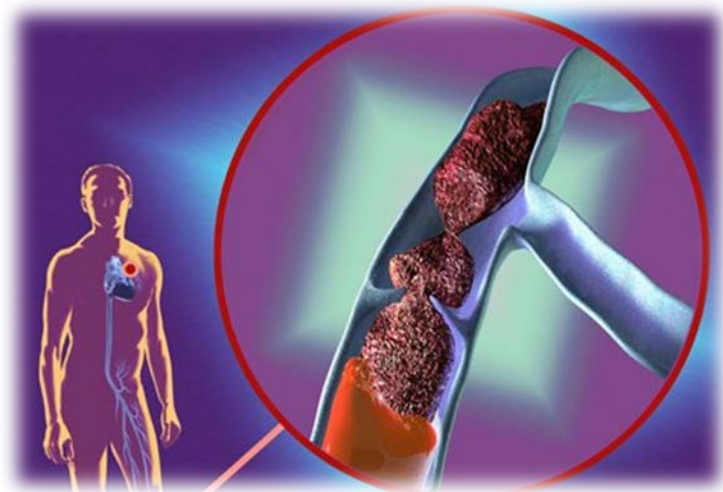
АССОЦИАЦИЯ АКУШЕРСКИХ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ

Гепарину 100 лет!

Роль антикоагулянтов в акушерстве

Куликов А.В

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



**DEEP VEIN
THROMBOSIS**

Проблема ВТЭО

ВТЭО – 100 - 200 на 100 000 родов

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

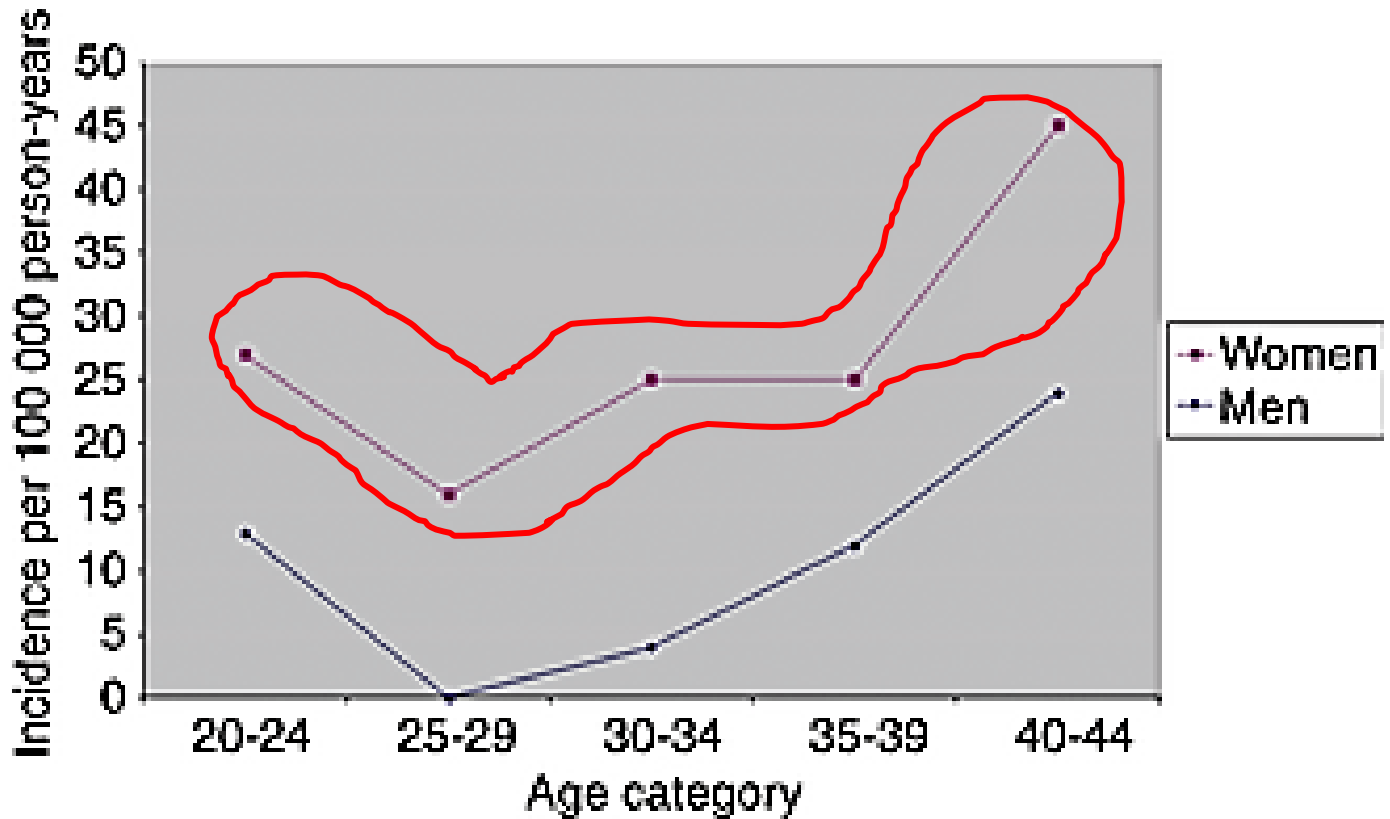
Бессимптомное течение!





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

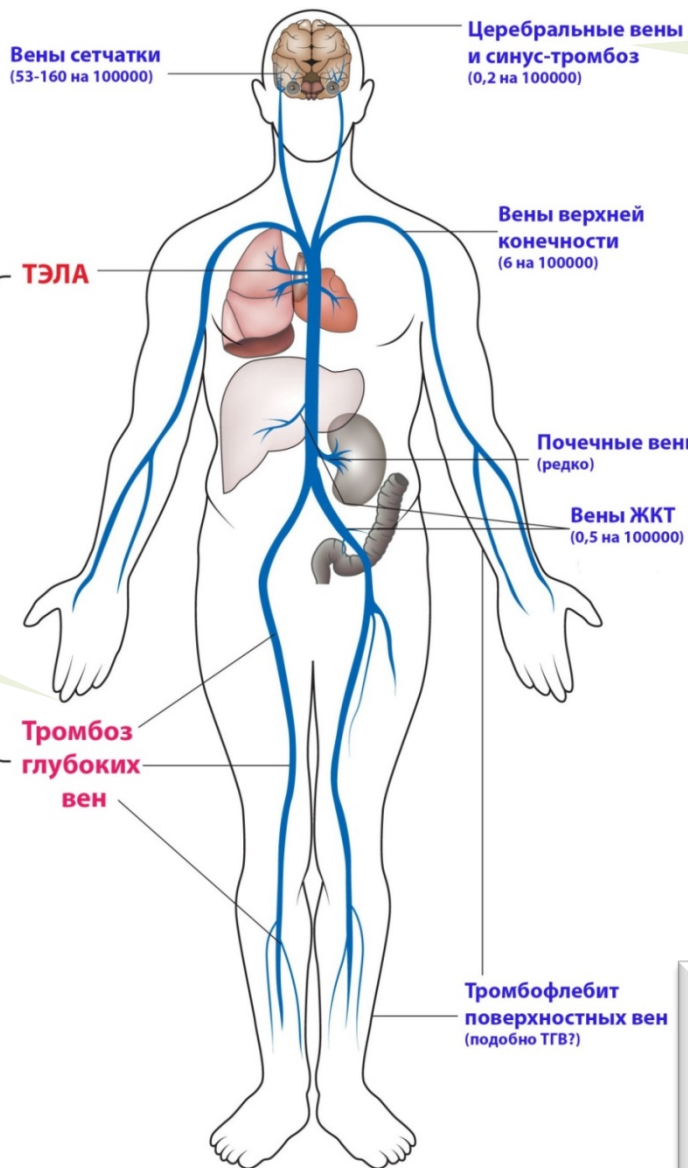
Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013?



Основные причины материнской смерти в 2015 году с учетом умерших вне стационара (по данным Минздрава России)

Основные причины материнской смерти	Внематочная беременность	После прерывания беременности в сроке до 22 недель (после аборта)	Беременные в сроке до 22 недель	Беременные в сроке с 22 недель, роженицы и родильницы	Всего	
					п	%
Умерло от всех причин, в т.ч.:	7	31	6	163	207	100,0
- кровотечение	7	10		27	44	21,3
- отеки, протеннурия, гипертензивные расстройства				21	21	10,1
- септические осложнения		8		13	21	10,1
- осложнения анестезии				7	7	3,4
- эмболия околоплодными водами		1		16	17	8,2
- тромбоэмболия легочной артерии		1		10	11	5,3
- разрыв матки				5	5	2,4
- прочие акушерские причины		1		2	3	1,5
- экстрагенитальные заболевания		10	6	62	78	37,7

Клинические рекомендации



Клинические рекомендации

Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»
Российская общественная организация "Ассоциация акушерских анестезиологов и реаниматологов"

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

Клинические рекомендации

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

Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»
Российская общественная организация "Ассоциация акушерских анестезиологов и реаниматологов"

Клинические рекомендации (протоколы лечения)

Тромбоз венозных синусов мозга (синус-тромбоз) у беременных, рожениц и родильниц

Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников

Клинические рекомендации (протоколы лечения)

Эра гепарина и варфарина

1916	J. MacLean выделил из печени собак гепарин
1924	Гепарин может предотвращать образование тромбов в эксперименте
1933	D.A. Scott A.F. Charle разработали промышленную технологию получения гепарина из легких крупного рогатого скота
1935	Применение гепарина для профилактики ТЭЛА
1941	Campbell и Link из сладкого клевера выделили дикумарин
1948	Синтезирован варфарин - WARFARIN (Wisconsin Alumni Research Foundation) и зарегистрирован в США как родентицид в 1952 г.
1954	Первое применение гепарина у детей
1956	Варфарин был назначен президенту Эйзенхауэру
1971	Джон Вейн установил, что аспирин блокирует синтез простагландинов
1975	Изучается низкомолекулярный гепарин
1976	Применение варфарина у детей
1985	Применение низкомолекулярного гепарина - надропарина

Эра новых пероральных антикоагулянтов

Эра гепарина с ультранизкой молекулярной массой



Jay McClean

1916, at Johns Hopkins Medical School, Baltimore, USA
извлек фосфатиды из печени собак

Термин 'гепарин' от
греческого 'hepar'



William Henry Howell

TWO NEW FACTORS IN BLOOD COAGULATION—HEPARIN
AND PRO-ANTITHROMBIN

W. H. HOWELL AND EMMETT HOLT

From the Physiological Laboratory of the Johns Hopkins University

Received for publication October 17, 1918

A survey of the results of recent work indicates that at least six different substances are concerned in one way or another in the process of blood coagulation; namely, fibrinogen, thrombin, prothrombin, calcium, antithrombin and the so-called zymoplastic or thromboplastic substances furnished by the body cells in general, including the blood corpuscles. With regard to the last mentioned factor satisfactory

THE PURIFICATION OF HEPARIN AND ITS PRESENCE
IN BLOOD

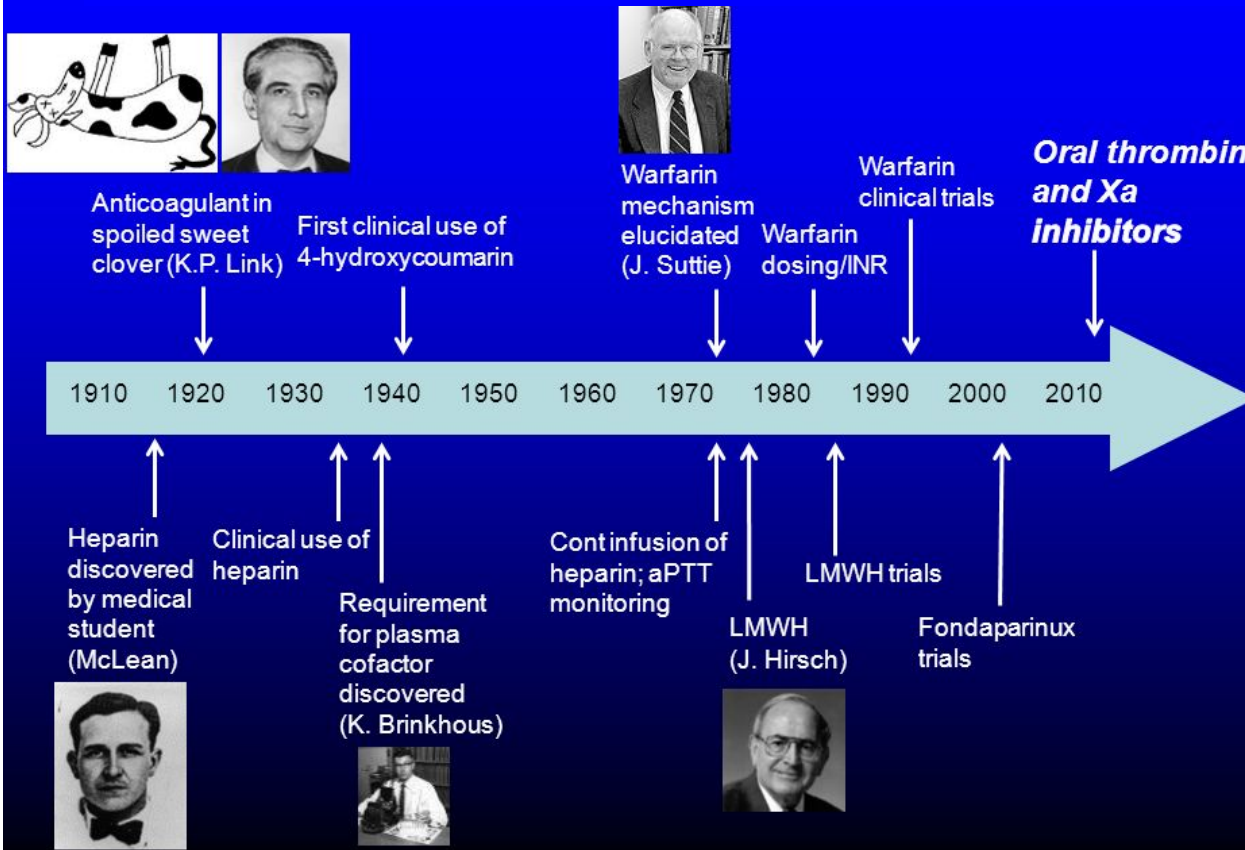
W. H. HOWELL

From the School of Hygiene and Public Health, Johns Hopkins University

Received for publication November 28, 1924

In 1918 in a paper by Howell and Holt (1) a substance was described under the name of heparin which has a marked effect in preventing the coagulation of blood. The nature of its effect upon the processes of coagulation was investigated in some detail. Subsequently in a brief com-

История антикоагулянтов



А в акушерстве – только гепарин и НМГ!!!



Вероятность наступления беременности



Длина юбки

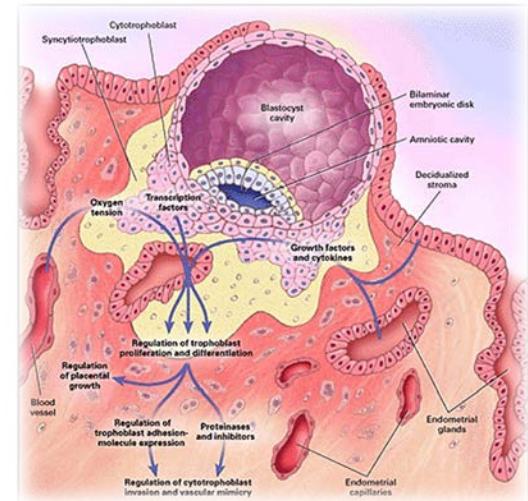
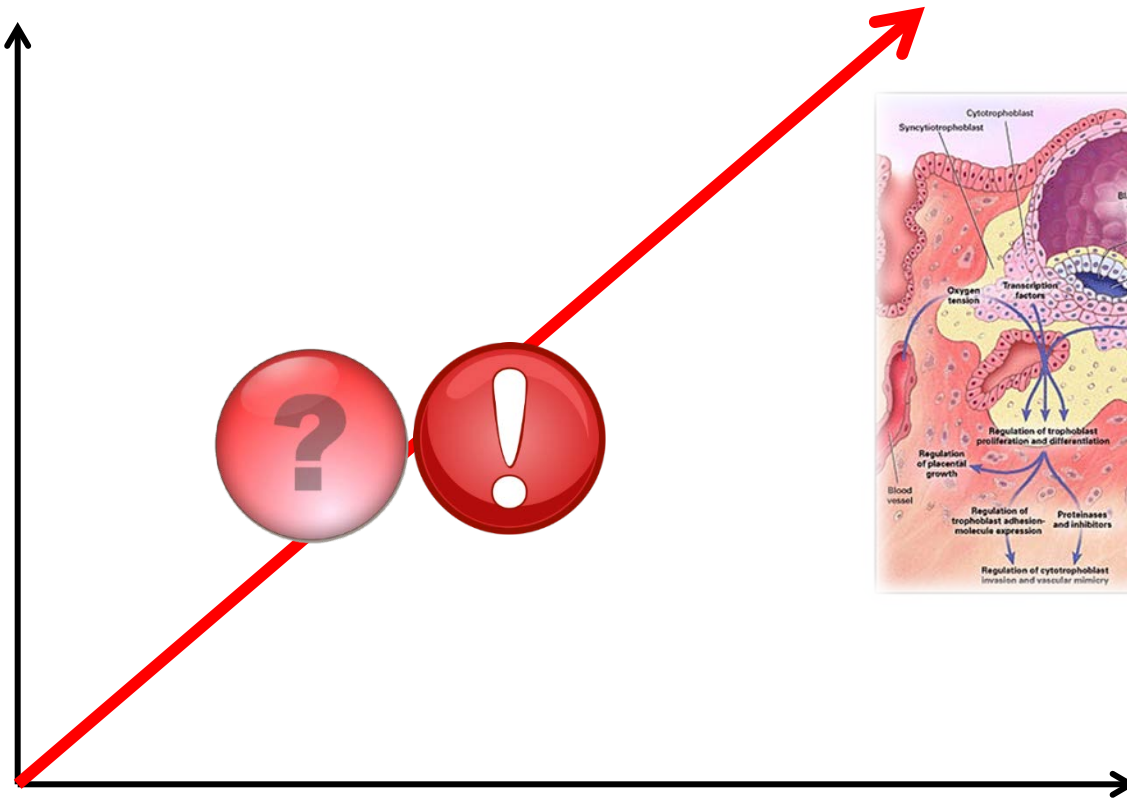


Но антикоагулянты???

Эффекты:

- Антикоагулянтный
- Иммуномодулирующий
- Противовоспалительный
- Улучшает гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста (HB-EGF)

Гепарин



Невынашивание беременности аспирин + гепарин - нет эффекта или не уверены

- Haddad B, Winer N, Chitrit Y, Houfflin-Debargе V, Chauleur C, Bages K, Tsatsaris V, Benachi A, Bretelle F, Gris JC, Bastuji-Garin S; Heparin-Preeclampsia (HEPEPE) Trial Investigators.. Enoxaparin and Aspirin Compared With Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2016 Oct 6.
- Rodger MA, Gris JC, de Vries JI, Martinelli I, Rey É, Schleussner E, Middeldorp S, Kaaja R, Langlois NJ, Ramsay T, Mallick R, Bates SM, Abheiden CN, Perna A, Petroff D, de Jong P, van Hoorn ME, Bezemer PD, Mayhew AD; 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 Oct 6.
- Ormesher L, Simcox L, Tower C, Greer IA. Management of inherited thrombophilia in pregnancy. *Womens Health (Lond).* 2016 Jul;12(4):433-41.
- Abheiden CN, Blomjous BS, Kroese SJ, Bultink IE, Fritsch-Stork RD, Lely AT, de Boer MA, de Vries JI. Low-molecular-weight heparin and aspirin use in relation to pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A cohort study. *Hypertens Pregnancy.* 2016 Sep 6:1-12.
- Ruffatti A, Hoxha A, Favaro M, Tonello M, Colpo A, Cucchini U, Banzato A, Pengo V. Additional Treatments for High-Risk Obstetric Antiphospholipid Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 Jun 25.
- Stanciakova L, Dobrotova M, Jedinakova Z, Duraj L, Skornova I, Korinkova L, Holly P, Danko J, Stasko J, Kubisz P. Monitoring of Hemostasis and Management of Anticoagulant Thromboprophylaxis in Pregnant Women with Increased Risk of Fetal Loss. *Semin Thromb Hemost.* 2016 Sep;42(6):612-21.
- Katsi V, Kanellopoulou T, Makris T, Nihoyannopoulos P, Nomikou E, Tousoulis D. Aspirin vs Heparin for the Prevention of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2016 Jul;18(7):57.
- Ghesquière L, Clouqueur E, Garabedian C, Tsatsaris V, Houfflin-Debargе V. [Can we prevent preeclampsia?]. *Presse Med.* 2016 Apr;45(4 Pt 1):403-13.
- Masuda EM, Lee RW, Okazaki IJ, Benyamini P, Kistner RL. Thrombophilia testing has limited usefulness in clinical decision-making and should be used selectively. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015 Apr;3(2):228-35.
- Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleußner E, Laskin CA, Rodger MA. 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.
- van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, Bezemer D, de Vries JI; FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Feb;197:168-73.
- Leaf RK, Connors JM. The Role of Anticoagulants in the Prevention of Pregnancy Complications. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015 Nov 12.
- Zhang T, Ye X, Zhu T, Xiao X, Liu Y, Wei X, Liu Y, Wu C, Guan R, Li X, Guo X, Hu H, He J. Antithrombotic Treatment for Recurrent Miscarriage: Bayesian Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov;94(45):e1732.
- Hamdi K, Danaii S, Farzadi L, Abdollahi S, Chalabizadeh A, Abdollahi Sabet S. The Role of Heparin in Embryo Implantation in Women with Recurrent Implantation Failure in the Cycles of Assisted Reproductive Techniques (Without History of Thrombophilia). *J Family Reprod Health.* 2015 Jun;9(2):59-64.

Невынашивание беременности: аспирин + гепарин - есть эффект

Shaaban OM, Abbas AM, Zahran KM, Fathalla MM, Anan MA, Salman SA. Low-Molecular-Weight Heparin for the Treatment of Unexplained Recurrent Miscarriage With Negative Antiphospholipid Antibodies: A Randomized Controlled Trial. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016 Aug 29.

Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2016 Sep 21.

Wijeyaratne CN, Galappaththi S, Palipane E, Jayawardane D, Dodampahala SH, Tudawe MN, Gooneratne LV, de Silva R, Ratnayake D, Seneviratne SL. Pregnancy outcomes of antiphospholipid syndrome: In a low resource South Asian setting. *Obstet Med.* 2016 Jun;9(2):83-9.

Neykova K, Dimitrova V, Dimitrov R, Vakrilova L. [ANTITHROMBOTIC MEDICATION IN PREGNANT WOMEN WITH PREVIOUS INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION]. *Akush Ginekol (Sofia).* 2016;55(2):3-9.

Maged AM, Abdelhafiz A, Mostafa WA, El-Nassery N, Fouad M, Salah E, Kotb A. The role of prophylactic use of low dose aspirin and calheparin in patients with unexplained recurrent abortion. *Gynecol Endocrinol.* 2016 Jul 16:1-3.

Aracic N, Roje D, Jakus IA, Bakotin M, Stefanovic V. The Impact of Inherited Thrombophilia Types and Low Molecular Weight Heparin Treatment on Pregnancy Complications in Women with Previous Adverse Outcome. *Yonsei Med J.* 2016 Sep;57(5):1230-5.

Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Capmas P, Carcopino X, Costedoat-Chalumeau N, Delabaere A, Gallot V, Iraola E, Lavoue V, Legendre G, Lejeune-Saada V, Leveque J, Nedellec S, Nizard J, Quibel T, Subtil D, Vialard F, Lemery D; Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Jun;201:18-26.

Darmochwal-Kolarz D, Kolarz B, Korzeniewski M, Kimber-Trojnar Z, Patro-Malysza J, Mierzynski R, Przegalinska-Kałamucka M, Oleszczuk J. A Prevention of Pre-eclampsia with the Use of Acetylsalicylic Acid and Low-molecular Weight Heparin - Molecular Mechanisms. *Curr Pharm Biotechnol.* 2016;17(7):624-8.

Michela Quaranta¹, Offer Erez², Salvatore Andrea Mastroli³,
Arie Koifman², Elad Leron², Tamar Eshkoli², Moshe Mazor² and
Gershon Holcberg²

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Università degli Studi di Verona, Verona, Italy

² Department of Obstetrics and Gynecology, Soroka University Medical Center, School of Medicine, Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel

³ Department of Obstetrics and Gynecology, Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico di Bari, School of Medicine, University of Bari "Aldo Moro", Bari, Italy

Submitted 3 September 2014
Accepted 19 November 2014
Published 6 January 2015

Гепарины играют важную роль в эмбриональной имплантации и плацентации, способствуют развитию нормальной беременности

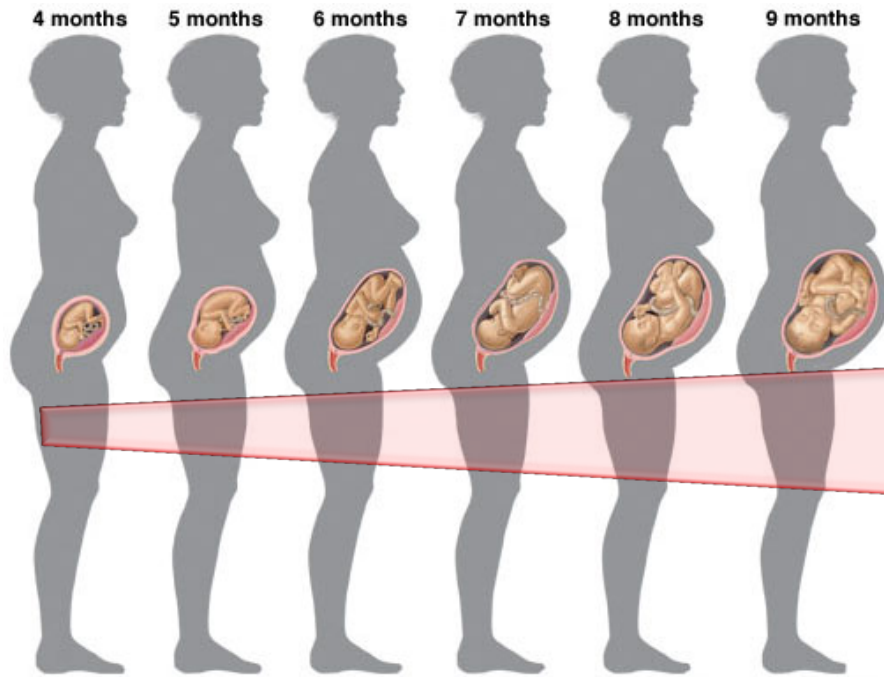
CONCLUSION

Heparins play a role in embryonic implantation and placentation, and contribute to the development of a normal pregnancy. This effect is gained through the interaction of heparins with coagulation factors, anticoagulation proteins, their effect on the expression of adhesion molecules, matrix degrading enzymes and trophoblast phenotype and apoptosis: all important components in the process of embryonic implantation and placentation.

The fact that heparins may play a role in implantation and placentation led to their use in the prevention of RIF and RPL. In RIF heparins demonstrated a beneficial effect that could be attributed to the effects of this molecule on enhancing endometrial receptivity and trophoblast invasion due to the regulation of heparin-binding factors, adhesion molecules or inhibition of complement activation. In contrast, the positive effect of heparin as a treatment for RPL is not that clear. One possible explanation for this lack of conclusive evidence is the syndromic nature of RPL which results from several underlying mechanisms of disease. Thus, heparins may have a role in improving pregnancy outcomes among a subset of patients with RPL regardless to the presence of thrombophilia, but a conclusive statement in this matter awaits further investigation.

...гепарины могут играть определенную роль в улучшении исходов беременности среди подгруппе пациенток с невынашиванием беременности, независимо от наличия тромбофилии

Риск назначения антикоагулянтов



Планирование
беременности

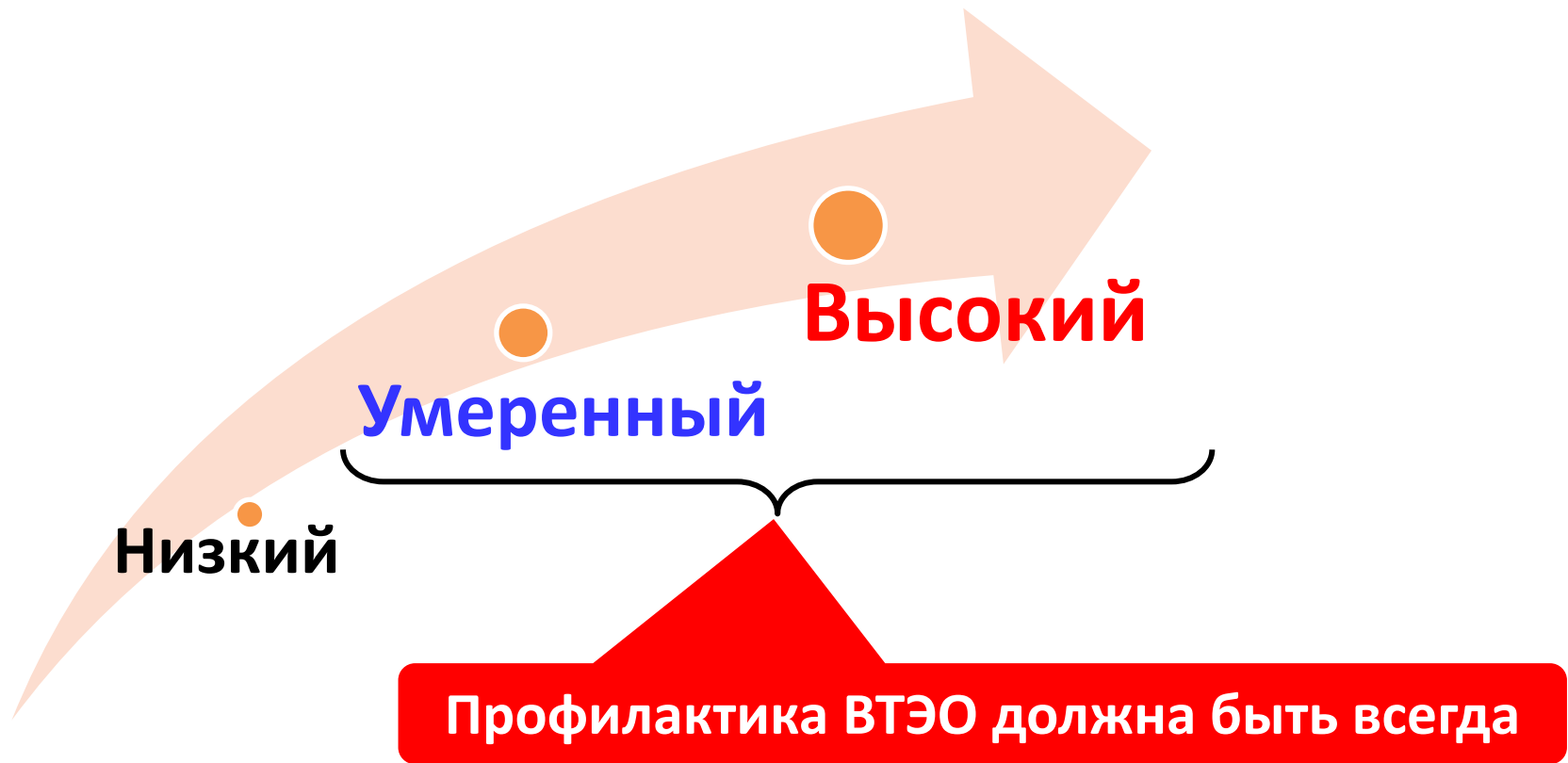
Бесплодие, ВРТ
Невынашивание
Тромбопрофилактика
Лечение тромбоза

Тромбопрофилактика
Лечение тромбоза

Кровотечение

Оценка риска

Фиксировать риск и мероприятия в
медицинских документах



Акушер-гинеколог – это судьба!



Оценка риска тромбоэмболических осложнений для выбора метода профилактики

- Амбулаторно *акушером-гинекологом*:

- При планировании беременности
- При наступлении беременности

- В первый триместр беременности эпизодов ВТЭ, 2/3 фатальных ТЭЛА)

Отменить все дезагреганты и антикоагулянты!!!
Только гепарин и НМГ
(40-50%)

- Перед родами (в случае операции + *анестезиолог-реаниматолог*)
- После родов (совместно *акушер-гинеколог и анестезиолог-реаниматолог*) 80% ВТЭО – первые 3 недели

Риск максимален в течение 3-6 недель после родов. Сохраняется до 12 недель после родов

Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium

Green-top Guideline No. 37a
April 2015

Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management

Green-top Guideline No. 37b
April 2015

Для решения вопроса о применении
антикоагулянтов во время беременности
проконсультируйтесь со
специалистом по гемостазу...



Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium

Green-top Guideline No. 37a
April 2015

Оценка риска ВТЭО во время беременности (RCOG, 2015)

Степень риска	Факторы	Тактика
Высокий	Любой предыдущий ВТЭО кроме единственного случая, который имел отношение к обширному оперативному вмешательству	требуется тромبوпрофилактика НМГ во время беременности Обратиться к специалисту по тромбозам во время беременности Эластическая компрессия
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> Госпитализация Единственный предыдущий ВТЭО, который имел отношение к обширному оперативному вмешательству Опасная тромбофилия без явлений ВТЭО Сопутствующая патология, например, рак, сердечная недостаточность, активная СКВ, воспалительные заболевания кишечника или воспалительная полиартропатия, нефротический синдром, сахарный диабет 1 типа с нефропатией, сердечно-легочная анемия, внутривенное употребление наркотиков Любая операция, например, удаление аппендикита СГМ (только первый триместр) Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) 	Возможна тромبوпрофилактика НМГ во время беременности по согласованию со специалистом
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> Возраст ≥ 35 Паритет ≥ 3 Курение Варикозная болезнь крупных вен Тошная преэклампсия Молодая женщина, например, параллелизм Самойная история непрозрачного или вызванного венозными ВТЭО в родственниках первой степени Тромбофилия с низким риском Многоплодная беременность ЭКО/Вспомогательные репродуктивные технологии Породовые факторы риска: додратация/инсулиновая резист; тошная общая инфекция; дальнее путешествие 	<p>Четыре или больше фактора риска: профилактика с первого триместра Три фактора риска: профилактика от 25 нед. Эластическая компрессия</p> <p>Менее 3-х Более низкий риск Мобилизация и предупреждение додратации Эластическая компрессия</p>

Только
тромбоз

Оценка риска ВТЭО после родов (RCOG, 2015)

Степень риска	Факторы	Тактика
Высокий	Любой предыдущий ВТЭО Применение НМГ во время беременности Тромбофилия высокого риска Тромбофилия с низким риском + семейный анамнез ВТЭО	Обязательна тромبوпрофилактика НМГ не менее 6 недель Эластическая компрессия
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> Кровяноеечение в родях ИМТ ≥ 40 кг/м² Резекция или операция (≥ 3 дня) в послеродовый период Любая операция в послеродовый период кроме неоперативного восстановления проходимости Сопутствующая патология, например, рак, сердечная недостаточность, активная СКВ, воспалительные заболевания кишечника или воспалительная полиартропатия, нефротический синдром, сахарный диабет 1 типа с нефропатией, сердечно-легочная анемия, внутривенное употребление наркотиков 	Тромбопрофилактика НМГ в течение 10 суток Или, при сохранении или ≥ 3 фактора риска – продолжить тромبوпрофилактику НМГ Эластическая компрессия
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> Возраст ≥ 35 лет Тяжелая (ИМТ ≥ 30 кг/м²) Паритет ≥ 3 Курение Длительная иммобилизация, например, параллелизм Самойная история ВТЭО Тромбофилия с низким риском Инфекция Преэклампсия Предродовые роды Мертворождение Многоплодная беременность Длительные роды более 24 ч Щипцы, вакуум-экстракция Любая хирургическая операция после родов Послеродовое кровоотечение более 1000 мл и гематрансфузия 	<p>2 и более фактора: Умеренный риск Тромбопрофилактика НМГ в течение 10 суток Эластическая компрессия</p> <p>Менее 2-х: Низкий риск Мобилизация и предупреждение додратации Эластическая компрессия</p>

Факторы риска ВТЭО во время беременности и послеродовом периоде (RCOG, 2015)

Существовавшие ранее	
Предыдущий эпизод венозного тромбоза/тромбоза	
Тромбофилия	<p>Наследственная Дефицит антитромбина Дефицит протеина С Дефицит протеина S Фактор V Лейдена Мутация протромбина</p> <p>Приобретенная Антитела антифосфолипидов Постоянный волчаночный антикоагулянт и/или постоянные умеренные/высокие титры антител антикардиолипина и/или антител β_2-glycoprotein 1</p>
<p>Медицинские сопутствующие патологии, например, рак; сердечная недостаточность; активная СКВ, воспалительная полиартропатия или IBD; нефротический синдром; сахарный диабет типа 1 с нефропатией; серповидно-клеточная анемия; употребление внутривенных наркотиков</p> <p>Возраст > 35 лет</p> <p>Ожирение (BMI более 30 кг/м²) до беременности или на ранних сроках</p> <p>Паритет более 3</p> <p>Курение</p> <p>Грубые варикозные вены (выше колена, симптомы флебита, изменениями кожи, отеки)</p> <p>Параплегия</p>	



Факторы риска ВТЭО во время беременности и послеродовом периоде (RCOG, 2015)

Существующие ранее факторы риска	Счет
Предыдущий эпизод ВТЭО (кроме единственного события связанного с обширным оперативным вмешательством),	4
Предыдущий эпизод ВТЭО связанный с обширным оперативным вмешательством	3
Известная тромбофилия высокого риска	3
Медицинские сопутствующие патологии, например, рак, сердечная недостаточность; активная системная красная волчанка, воспалительная полиартропатия или воспалительное заболевание кишечника; нефротический синдром; сахарный диабет типа 1 с нефропатией; серповидно-клеточная анемия; использование внутривенных наркотиков	3
Семейная история неспровоцированного или связанного с астрогоном ВТЭО в родственнике первой степени	1
Известная тромбофилия с низким риском (без эпизодов ВТЭО)	1a
Возраст (> 35 лет)	1
Ожирение	1 – ИМТ < 30, 2 – ИМТ более 40
Паритет более (равно) 3	1
Курение	1
Грубые варикозные вены	1

Факторы риска ВТЭО во время беременности и послеродовом периоде (RCOG, 2015)

Факторы риска ВТЭО во время беременности и послеродовом периоде (RCOG, 2015)

Акушерские факторы риска	
<p>Многоплодная беременность</p> <p>Текущая преэклампсия</p> <p>Кесарево сечение</p> <p>Длительные роды (более 24 ч)</p> <p>Оперативное родоразрешение</p> <p>Мертворождение</p> <p>Преждевременные роды</p> <p>Послеродовое кровотечение (более 1 л/необходимость гемотрансфузии)</p>	
Вновь возникающие/преходящие	
<p>Эти факторы риска потенциально обратимы и могут развиваться на более поздних сроках беременности, чем начальная оценка степени риска или могут меняться и поэтому важна индивидуальная оценка степени риска</p> <p>Любая операция во время беременности или послеродовом периоде кроме непосредственного восстановления промжности, например, удаление аппендицита, послеродовая стерилизация</p> <p>Перелом костей</p> <p>Неукротимая рвота, обезвоживание</p> <p>Синдром гиперстимуляции яичников (только первый триместр)</p> <p>Госпитализация или неподвижность (постельный режим более 3 дней)</p> <p>Системная инфекция (требующая внутривенных антибиотиков или госпитализации)</p> <p>Дальнее путешествие (> 4 часа)</p>	
Вспомогательные репродуктивные технологии, (ВРТ), экстракорпоральное оплодотворение (IVF)	
например, ограничение мобильности из-за тазовых болей	
например, пневмония, пиелонефрит, послеродовая раневая инфекция	

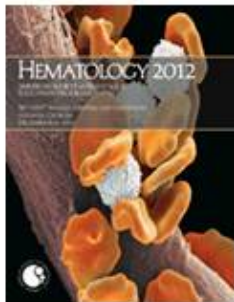


Акушерские факторы риска	Счет
Преэклампсия во время текущей беременности	1
ВРТ/ЭКО	1
Многоплодная беременность	1
Кесарево сечение в родах	2
Кесарево сечение плановое	1
Оперативное родоразрешение	1
Длительные роды (более 24 ч)	1
Послеродовое кровотечение (более 1 л или необходимость гемотрансфузии)	1
Преждевременные роды менее 37+0 нед. (текущая беременность)	1
Мертворождение во время текущей беременности	1

Факторы риска ВТЭО во время беременности и послеродовом периоде (RCOG, 2015)

Преходящие факторы риска	
Любая операция во время беременности или послеродовой период кроме непосредственного восстановления промжности, например, удаление аппендицита, послеродовая стерилизация	3
Неукротимая рвота	3
Синдром гиперстимуляции яичников (только первый триместр)	4
Текущая системная инфекция	1
Неподвижность, обезвоживание	1
ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО	
<ul style="list-style-type: none"> • Если общее количество более или равно 4 рассматривают тромбопрофилактику с первого триместра. • Если общее количество 3 , рассматривают тромбопрофилактику с 28 недели. • Если общее количество более или равно 2 после родов, рассматривают тромбопрофилактику в течение по крайней мере 10 дней. • При дородовых госпитализациях рассматривают тромбопрофилактику. • Если длительная госпитализация (более 3 дней) или повторная госпитализация в больницу в течение послеродового периода рассматривают тромбопрофилактику. • Для пациентов с идентифицированным риском кровотечения баланс рисков кровотечения и тромбоза должен быть обсужден после консультаций с гематологом с экспертными знаниями по вопросам тромбоза и кровотечений во время беременности. 	

СГЯ



Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management

Ian A. Greer¹

¹Faculty of Health and Life Sciences, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

Table 1. Risk factors and their odds ratios for risk of VTE in pregnancy³⁻⁶

Risk factor for VTE	Adjusted OR	95% CI
Previous VTE	24.8	17.1-36
Immobility	7.7	3.2-19
If combined with BMI \geq 25	62	
BMI $>$ 30	5.3	2.1-13.5
Smoking	2.7	1.5-4.9
Weight gain $>$ 21 kg (vs 7-21 kg)	1.6	1.1-2.6
Parity $>$ 1	1.5	1.1-1.9
Age $>$ 35 y	1.3	1.0-1.7
Preeclampsia	3.1	1.8-5.3
Preeclampsia with fetal growth restriction	5.8	2.1-16
Assisted reproductive techniques	4.3	2.0-9.4
Twin pregnancy	2.6	1.1-6.2
Antepartum hemorrhage	2.3	1.8-2.8
Postpartum hemorrhage	4.1	2.3-7.3
Caesarean section	3.6	3.0-4.3
Medical condition such as systemic lupus erythematosus, heart disease, anemia, active infection, or varicose veins	2.0-8.7	
Blood transfusion	7.6	6.2-9.4

Предыдущий ТГВ



Иммобилизация и её сочетание с ИМТ более 25



Преэклампсия и ЗРП



Кровопотеря и переливание крови



BMI indicates body mass index; CI, confidence interval; and OR, odds ratio.



Table 1. Risk factors for pregnancy-associated VTE in a case-control study⁷

Risk Factor	Adjusted* Odds Ratios (OR) (95% Confidence Intervals)
Post-partum VTE	
Non-emergency cesarean birth (vaginal delivery= reference)	1.3 (CI 0.7-2.2)
Postpartum infection (clinical signs/symptoms + fever + elevated WBC)	
-after vaginal delivery	20.2 (CI 6.4-63.5)
-after cesarean delivery	6.2 (CI 2.4-16.2)
Immobilization (strict bed rest for a week or more in the antepartum period)	
- BMI <25 kg/m ²	10.8 (CI 4.0-28.8)
- BMI ≥25 kg/m ²	40.1 (CI 8.0-201.5)
Postpartum hemorrhage (≥1000 ml)	4.1 (CI 2.3-7.3)
Postpartum hemorrhage (≥1000 ml) with surgery [†]	12.0 (CI 3.9-36.9)
Fetal growth restriction (GA + sex adjusted BW <2.5 th percentile)	3.8 (CI 1.4-10.2)
Preeclampsia (blood pressure ≥ 140/90 mmHg and proteinuria)	3.1 (CI 1.8-5.3)
Emergency cesarean birth	2.7 (CI 1.8-4.1)
Pre-pregnancy BMI ≥25 kg/m ²	2.4 (CI 1.7-3.3)
Smoking (10-30 cigarettes/day prior to or during pregnancy)	3.4 (CI 2.0-5.5)
Smoking (5-9 cigarettes/day prior to or during pregnancy)	2.0 (CI 1.1-3.7)
Ante-partum VTE	
Immobilization (strict bed rest for a week or more in the antepartum period)	
- BMI <25 kg/m ²	7.7 (CI 3.2-19.0)
- BMI ≥25 kg/m ²	62.3 (CI 11.5-337)
Weight gain < 7.0 kg	1.7 (CI 1.1-2.6)
Pre-pregnancy BMI ≥25 kg/m ²	1.8 (CI 1.3-2.4)
Smoking (10-30 cigarettes/day prior to or during pregnancy)	2.1 (CI 1.3-3.4)
Spontaneous Twins	2.6 (CI 1.1-6.2)
Assisted reproductive technology (IVF or Intra-cytoplasmic sperm injectn)	4.3 (CI 2.0-9.4)

Инфекция

Иммобилизация

Ожирение

Кровопотеря

Преэклампсия и ЗРП

Курение

ВРТ

Risk Factors for Venous Thromboembolism in 1.3 Million Pregnancies: A Nationwide Prospective Cohort



Rie Adser Virkus¹, Ellen Løkkegaard^{1*}, Øjvind Lidegaard², Jens Langhoff-Roos³, Anne Kristine Nielsen², Kenneth J. Rothman⁴, Thomas Bergholt¹

¹ Department of Obstetrics & Gynecology, Hillerød Hospital, University of Copenhagen, Hillerød, Denmark, ² Gynecological Clinic, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, ³ Obstetrical Clinic, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, ⁴ Research Triangle Institute, Research Triangle Park, North Carolina, United States of America

May 2014 | Volume 9 | Issue 5 | e96495

- Неукротимая рвота
- ИМТ более 20-30
- Многоплодная беременность
- Инфекция и применение антибактериальных препаратов
- Госпитализация более 3-7 суток

Фармакологическую тромбопрофилактику (НМГ) во время беременности нужно использовать (с чистой совестью) только в следующих ситуациях:

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

– Тромбофилии с высоким риском тромбоза:

- Дефицит антитромбина
- Комбинация гетерозиготной мутации протромбина *G20210A* и фактора V Лейдена
- Гомозиготная мутация фактора V Лейдена
- Гомозиготная мутация протромбина *G20210A*
- Антифосфолипидный синдром

При наличии клиники акушерской или соматической патологии

– Развитие ТГВ, ТЭЛА во время беременности

Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia

Scott M. Stevens^{1,2} · Scott C. Woller^{1,2} · Kenneth A. Bauer³ · Raj Kasthuri⁴ · Mary Cushman⁵ · Michael Streiff⁶ · Wendy Lim⁷ · James D. Douketis⁷

Table 2 Prevalence and thrombosis risk for selected thrombophilias

Thrombophilia	Prevalence	Relative (<i>absolute annualized</i>) risk of Initial VTE ^a	Relative risk of recurrent VTE	Relative (<i>absolute annualized</i>) risk of initial VTE, OCP users ^{a,b}	Relative (<i>absolute annualized</i>) risk of initial VTE, HRT users ^{a,b,c}	Relative (<i>absolute</i>) risk of initial VTE, pregnancy ^a
FVL	2–7 %	3.48–5.51	1.1–1.8	2.47–15.04	1.4–13.16 (1.6–5.97 %)	8.3
Heterozygous		(0.05–0.2 %)		(0.1–0.6 %)		(0.8–4.6 %)
FVL	0.06–0.25 %	6.79–19.29	1.8	Uncertain	Uncertain	34.4
Homozygous		(0.8 %)				(1.4–25.8 %)
PGM	1–2 %	2.25–3.48	0.7–2.3	3.60–8.63	(2.85 %)	6.8
Heterozygous		(0.13 %)				(0.3–5.6 %)
PGM	Rare	2.19–20.72	Uncertain	Uncertain	Uncertain	26
Homozygous						(0.2–78.3 %)
Compound	0.1 %	1.13–5.04	2.7	3.79–76.47	Uncertain	(4 %)
FVL & PGM		(0.42 %)		(0.17 %)		
Heterozygosity						
PC deficiency	0.2–0.5 %	10	1.8	1.7–23.9	(2.96 %)	4.8
		(0.4–2.3 %)		(1.7–7.1 %)		(0.4–8.9 %)
PS deficiency	0.1–0.7 %	9.6	1.0	1.4–17.1	(2.3 %)	3.2
		(0.7–3.2 %)		(1.3–2.4 %)		(0.2–14.7 %)
AT deficiency	0.02 %	10–30	2.6	1.4–115.8	(5.73 %)	4.7
		(1.2–4.4 %)		(2.5–5.1 %)		(0.08–15.8 %)
APS	2 %	7	1.5–6.8	0.3–3.1	(1.05–2.63 %)	15.8



Recommended Thromboprophylaxis for Pregnancies Complicated by Inherited Thrombophilias, 2013

Clinical Scenario	Antepartum Management	Postpartum Management
Low-risk thrombophilia† without previous VTE	Наблюдение без антикоагулянтной терапии	Surveillance without anticoagulation therapy or postpartum anticoagulation therapy if the patient has additional risks factors‡
Low-risk thrombophilia with a family history (first-degree relative) of VTE	Наблюдение без антикоагулянтной терапии	Postpartum anticoagulation therapy or intermediate-dose LMWH/UFH
Low-risk thrombophilia† with a single previous episode of VTE—Not receiving long-term anticoagulation	Наблюдение без антикоагулянтной терапии	Postpartum anticoagulation therapy or intermediate-dose LMWH/UFH
High-risk thrombophilia§ without previous VTE	Наблюдение без антикоагулянтной терапии	Postpartum anticoagulation therapy
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 regimen	Postpartum anticoagulation therapy or intermediate or adjusted-dose LMWH/UFH for 6 weeks (therapy level should be at least as high as antepartum treatment)
No thrombophilia with previous single episode of VTE associated with transient risk factor that is no longer present—Excludes pregnancy- or estrogen-related risk factor	Наблюдение без антикоагулянтной терапии	Postpartum anticoagulation therapy
No thrombophilia with previous single episode of VTE associated with transient risk factor that was pregnancy or estrogen related	Prophylactic-dose LMWH or UFH	Postpartum anticoagulation therapy
No thrombophilia with previous single episode of VTE without an associated risk factor (idiopathic)—Not receiving long-term anticoagulation therapy	Prophylactic LMWH or UFH	Postpartum anticoagulation therapy
Thrombophilia or no thrombophilia with two or more episodes of VTE—Not receiving long-term anticoagulation therapy	Prophylactic or therapeutic-dose LMWH or Prophylactic or therapeutic-dose UFH	Postpartum anticoagulation therapy or Therapeutic-dose LMWH/UFH for 6 weeks
Thrombophilia or no thrombophilia with two or more episodes of VTE—Receiving long-term anticoagulation therapy	Therapeutic-dose LMWH/UFH	Resumption of long-term anticoagulation therapy

High-risk thrombophilia: antithrombin deficiency; double heterozygous for prothrombin *G20210A* mutation and factor V Leiden; factor V Leiden homozygous or prothrombin *G20210A* mutation homozygous.

Показатели коагулограммы

Традиционные показатели коагулограммы

(тромбоциты, фибриноген, время свертывания цельной крови, АПТВ, МНО, ПДФФ, D-димер)

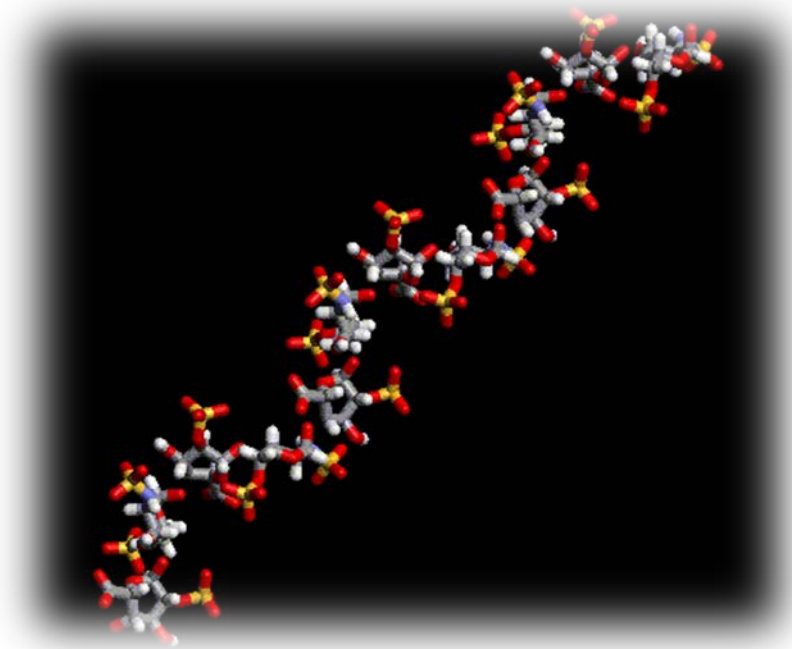
**и их сдвиг в сторону так называемой
«гиперкоагуляции»**

не являются

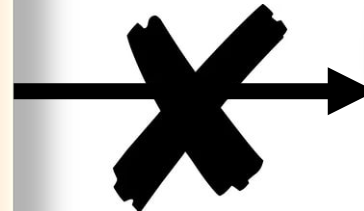
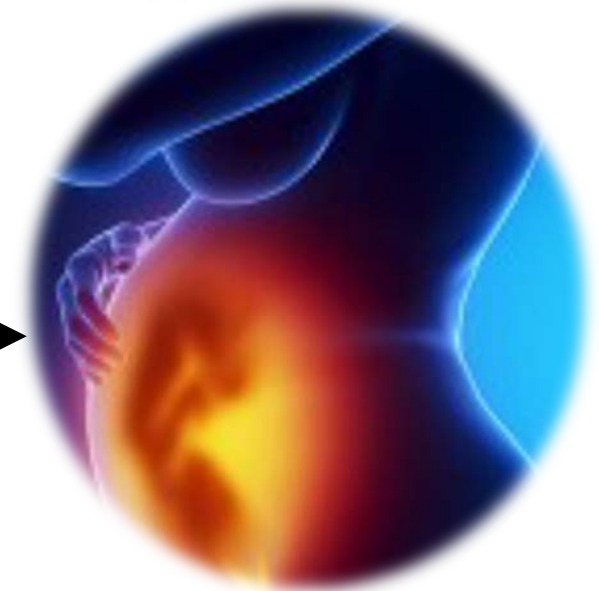
**основанием для проведения фармакологической
(гепарины) тромбопрофилактики!**

Гиперкоагуляция – норма беременности!

Препараты для тромбопрофилактики



**Гепарин (НМГ)
Антитромбин III**



Дезагреганты

Аспирин

Тиеноперидины

Ингибиторы фХа

Фондапаринукс

Ривароксабан

Гепариноиды:

Сулодексид

Прямые ингибиторы тромбина:

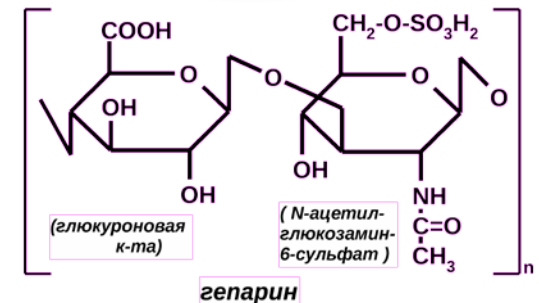
Дибигатран

Апиксабан

Антагонисты витамина К:

Варфарин

Тромболитики



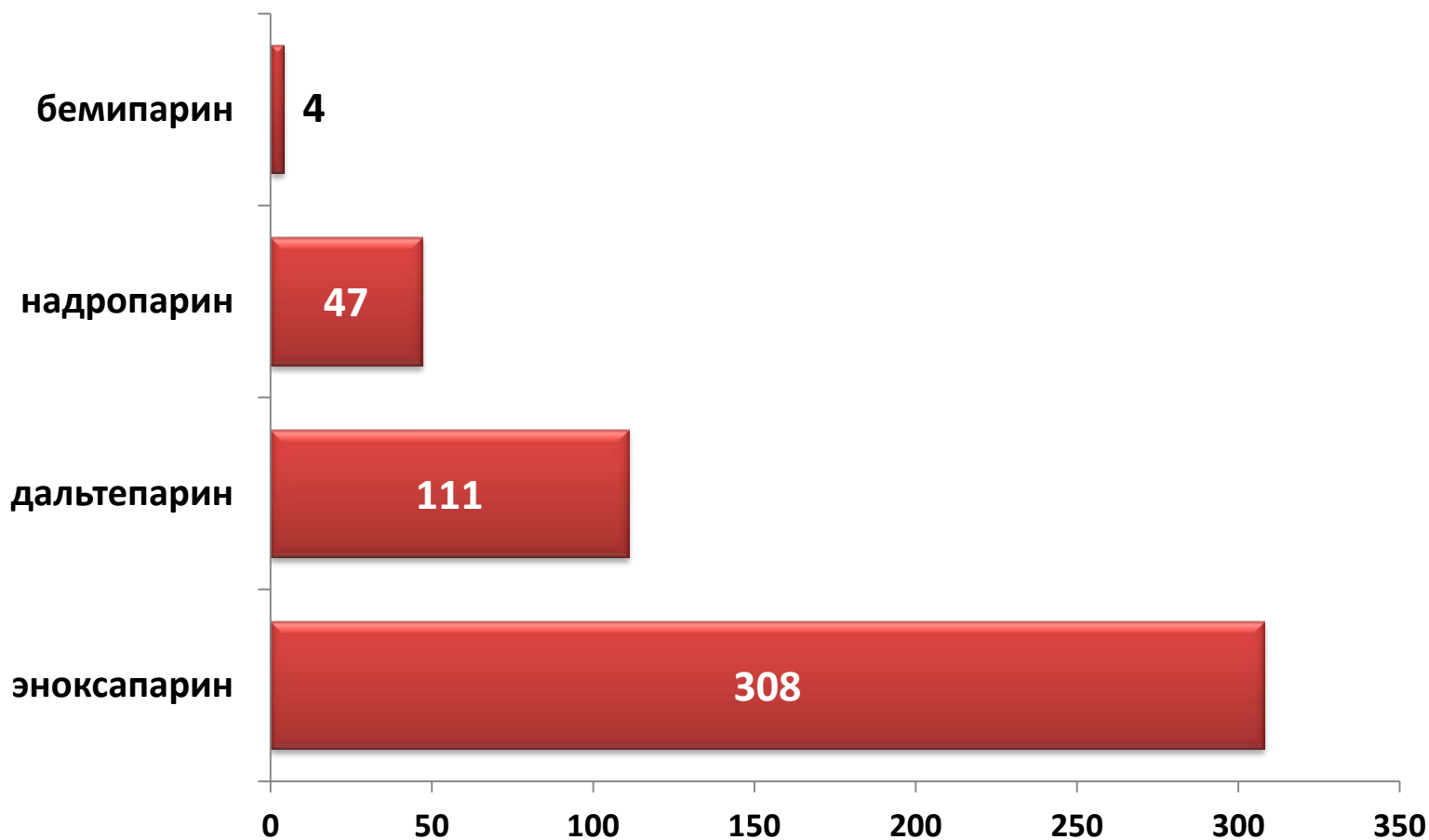
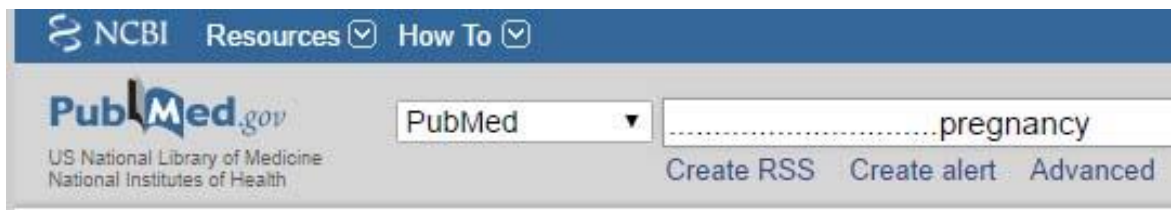
Профилактические дозы гепарина

Препарат	Профилактические дозы
Нефракционированный гепарин	5000 ЕД подкожно через 8-12 ч
Эноксапарин (клексан)	20–40 мг 1 раз в сутки
Дальтепарин (фрагмин)	2500–5000 МЕ 1–2 раза /сут
Надропарин (фраксипарин)	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)

Низкомолекулярный гепарин можно использовать амбулаторно!



Количество публикаций «НМГ и беременность»



Препарат	Руководства	Доказательность
Гепарин	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)	Уровень 1А
Эноксапарин	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)	Уровень 1А
Дальтепарин	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)	Уровень 1А
Надропарин	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2014	Уровень 1С
Бемипарин	Нет данных	Нет данных
Дезагреганты	Нет	Противопоказаны
Ингибиторы X фактора	Нет	
Прямые ингибиторы тромбина	Нет	Противопоказаны
Гепариноиды (сулодексид)	Нет	Противопоказаны в первом триместре
Тромболитики	Отдельные рекомендации для лечения массивного венозного или артериального тромбоза	Относительные противопоказания
Антагонисты витамина К (варфарин)	American Heart Association (AHA, 2014)	Уровень 2С

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

Вес	Доза эноксапарина	Доза дальтепарина
Менее 50	20 мг	2500 ЕД
51-90	40 мг	5000 ЕД
91-130	60 мг	7500 ЕД
130-170	80 мг	10000 ЕД
Более 170	0,6 мг/кг/сутки	75 ЕД/кг/сутки
Промежуточная доза (при весе 50-90 кг)	40 мг 2 раза в сутки	5000 ЕД 2 раза в сутки



Лечебная доза

1,0 мг/кг 2 раза в сутки – во время беременности
1,5 мг/кг в сутки – после родов

100 ЕД/кг 2 раза в сутки
200 ЕД/кг в сутки после родов

Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management

Green-top Guideline No. 37b
April 2015

Лечебные дозы эноксапарина

Table 1a. Initial dose of enoxaparin is determined as follows:

Booking or early pregnancy weight	Initial dose of enoxaparin
< 50 kg	40 mg twice daily or 60 mg once daily
50–69 kg	60 mg twice daily or 90 mg once daily
70–89 kg	80 mg twice daily or 120 mg once daily
90–109 kg	100 mg twice daily or 150 mg once daily
110–125 kg	120 mg twice daily or 180 mg once daily
> 125 kg	Discuss with haematologist

Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management

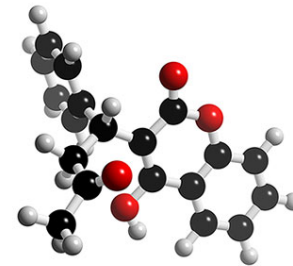
Green-top Guideline No. 37b
April 2015

Лечебные дозы дальтепарина

Table 1b. Initial dose of dalteparin is determined as follows:

Booking or early pregnancy weight	Initial dose of dalteparin
< 50 kg	5000 iu twice daily or 10 000 iu once daily
50–69 kg	6000 iu twice daily or 12 000 iu once daily
70–89 kg	8000 iu twice daily or 16 000 iu once daily
90–109 kg	10 000 iu twice daily or 20 000 iu once daily
110–125 kg	12 000 iu twice daily or 24 000 iu daily
> 125 kg	Discuss with haematologist

Антагонисты витамина К -варфарин



Риск эмбриональных аномалий до 4,6- 8,2% - «Fetal Warfarin Syndrome»

Потеря плода до 24-33%

Кровотечения у матери и плода

Только у пациенток с протезированным клапаном сердца!

Варфарин 5 мг используется с **первых суток** после операции или родов.

Применяется совместно с НГ или НМГ в течение 3-5 суток для достижения МНО более 2,0-3,0 в течение 2-х сут., после чего гепарин отменяется

Профилактика артериального тромбоза

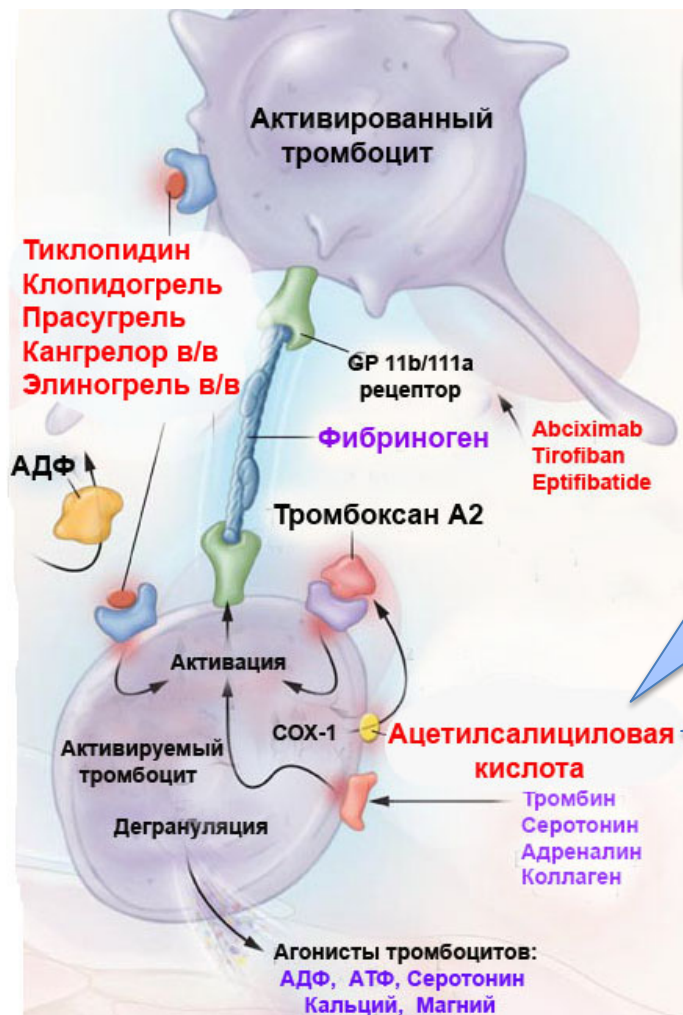
Все дезагреганты:

- Антагонисты АДФ – тиеноперидины
- Ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa
- Ацетилсалициловая кислота



**Противопоказаны во время беременности
(смотри инструкции)**

Профилактика артериального тромбоза



Только **аспирин** 60-75 мг/сутки:

- Протезированные клапаны сердца
- АФС
- После инфаркта миокарда
- После ишемического инсульта

Обязательно информированное согласие

В мире ежегодно от терапевтических доз антикоагулянтов умирает 50000 пациентов





Диагноз основан на: *Беременность 33-36 недель. 0111. Последовательная тромбофилия (РАI-1)*

Сопутствующим заболеванием:

Лекарственная терапия: *Фрагмин в дозе 2500 МЕ/сутки (98%)*

ГЕМОСТАЗИОГРАММА

Показатель	Результат	Референс-значения	
Протромбиновый показатель по Owren, %	100	70 – 100	
Терапевтический диапазон, %		15-30	
МНО		1,00-1,08	
Терапевтический диапазон	1,00	1,47-2,1	
Тромбоэластография (ТЭГ):			
Неактивированное время свертывания крови	r, с	896	780-1280
	k, с	242	280-480
Активированное время свертывания крови	r, с	231	100-200
Прокоагулянтная активность тромбоцитов	%	78	50-70
Фибринолиз	%	68	80-100

Заключение:

12 ч. 00м. Нормокоагуляция крови. Незначительная активация прокоагулянтной функции тромбоцитов. Незначительное угнетение фибринолиза.

Рекомендации:

Нет ни риска тромбоза, ни риска кровотечения.

Дозу фрагмина оставить прежней.

В случае появления признаков родовой деятельности (или за 12 часов до оперативного родоразрешения) отменить фрагмин. Через 12 часов после родов назначить фрагмин в дозе МЕ x 2 раза/сутки (не менее чем на 10 дней).

Дата 26.08.2015



«Нет ни риска тромбоза, ни риска кровотечения»

Умеренные или высокие факторы риска ВТЭО

Показана тромбопрофилактика

Механическая тромбопрофилактика

- Компрессионный трикотаж
- Перемежающая компрессия нижних конечностей

Фармакологическая тромбопрофилактика

НМГ

Эноксапарин
Дальтепарин
Надропарин
Бемипарин

п/к 1 раз в сутки

Отменяется за 12 ч
до операции (родов)

Гепарин

п/к 2-4 раза в сутки

Отменяется за 4-6 ч
до операции (родов)

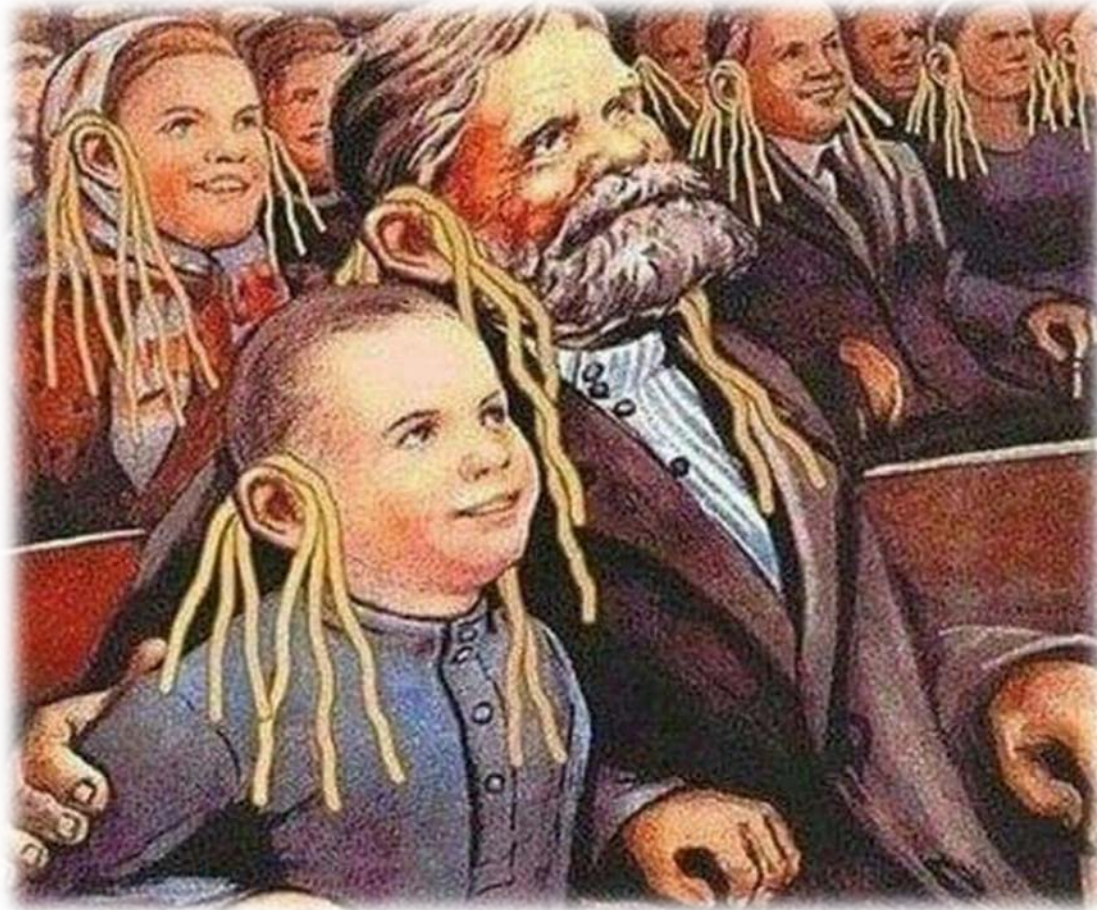
Хирургическая тромбопрофилактика

Вторичная



Дезагреганты (аспирин, дипиридамол)
Гепариноиды (сулодексид)
Пероральные антикоагулянты
(ривароксбан, дибигатран, апиксабан)

Какой препарат лучше?



Благодарю за внимание!

kulikov1905@yandex.ru

8 9122471023