



Синьков С.В.

**Тромбофилии в
акушерской практике.
Когда нужны
антикоагулянты?**

Краснодар, 3 апреля 2015 г.

Известно, что...

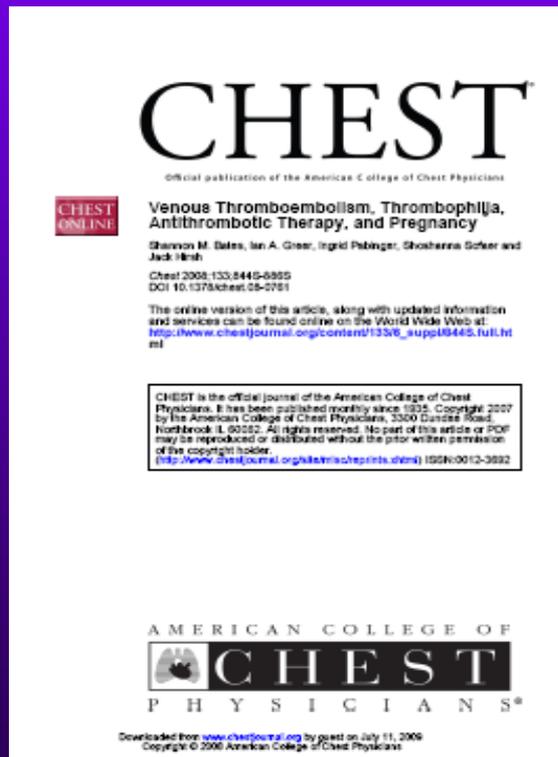
- ❑ Во время беременности риск тромбэмболических осложнений увеличивается в шесть раз по сравнению с небеременными женщинами.
- ❑ Наиболее высокий риск – в третьем триместре и в послеродовом периоде (особенно, после кесарева сечения)
- ❑ Тромбэмболические осложнения: венозные тромбэмболии, невынашивание беременности, отслойка плаценты, тяжелая преэклампсия.

...Но остаются вопросы

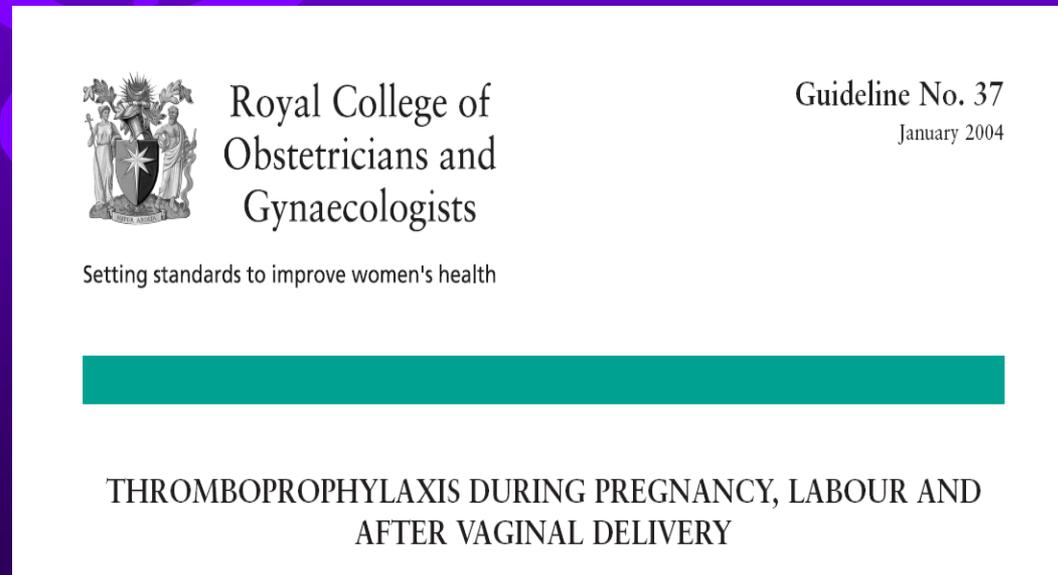
- ❑ У всех беременных женщин есть изменения в системе гемостаза, изменения сосудистой стенки и нарушения тока крови – почему же тромбоз развивается не всегда?
- ❑ Роль врожденных тромбофилий в генезе ВТЭО?
- ❑ Нужно ли проводить тромбопрофилактику во время беременности всем женщинам с тромбофилией или только отдельным группам?

Современные рекомендации

Руководящие клинические
принципы Американской
Коллегии Врачей (АССР)
(9 издание, 2012 г.)



Руководящие клинические
принципы Английской
Коллегии Акушеров и
Гинекологов (2009 г.)



VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Table 7—[Section 9.2.1-9.2.4] Risk of Pregnancy-Related VTE in Women With Thrombophilia Stratified by Family History for VTE

Thrombophilic Defect, n/No. Women With Thrombophilia	Estimated Relative Risk, OR (95% CI) ^a	Observed or Estimated Absolute Risk of VTE Antepartum and Postpartum Combined, % Pregnancies (95% CI) ^{b,c}
Antithrombin/protein C/protein S deficiency combined		
Family studies, 7/169 ²¹⁹	...	4.1 (1.6-8.3)
Antithrombin deficiency		
Family studies, 1/33 ²¹⁹	...	3.0 (0.08-15.8)
Nonfamily studies, 8/11 ¹⁵¹	4.7 (1.3-17.0)	0.7 (0.2-2.4)
Protein C deficiency		
Family studies, 1/60 ²¹⁹	...	1.7 (0.4-8.9)
Nonfamily studies, 23/32 ¹⁵¹	4.8 (2.2-10.6)	0.7 (0.3-1.5)
Protein S deficiency		
Family studies, 5/76 ²¹⁹	...	6.6 (2.2-14.7)
Nonfamily studies, 16/28 ¹⁵¹	3.2 (1.5-6.9)	0.5 (0.2-1.0)
Factor V Leiden, heterozygous		
Family studies, 26/828 ^{220-222, 223}	...	3.1 (2.1-4.6)
Nonfamily studies, 96/226 ¹⁵¹	8.3 (5.4-12.7)	1.2 (0.8-1.8)
Factor V Leiden, homozygous		
Family studies, 8/57 ²²⁴⁻²²⁶	...	14.0 (6.3-25.8)
Nonfamily studies, 29/91 ¹⁵³	34.4 (9.9-120.1)	4.8 (1.4-16.8)
Prothrombin G20201A mutation, heterozygous		
Family studies, 6/228 ^{227,228}	...	2.6 (0.9-5.6)
Nonfamily studies, 42/61 ¹⁵¹	6.8 (2.5-18.8)	1.0 (0.3-2.6)
Prothrombin G20201A mutation, homozygous		
Family studies, n/a
Nonfamily studies, 2/2 ¹⁵¹	26.4 (1.2-559.3)	3.7 (0.2-78.3)

Скорректированное отношение шансов ВТЭО с уровнем доказательности 2 составляет:

- ✓ 10 – 40 для гомозиготной мутации V фактора;
- ✓ 26 для гомозиготной мутации протромбина G20210A;
- ✓ 9-107 для сочетания гетерозиготных мутаций факторов V и протромбина;
- ✓ 15-50 для дефицита АТ-III.

К наследственной тромбофилии высокого риска относятся :

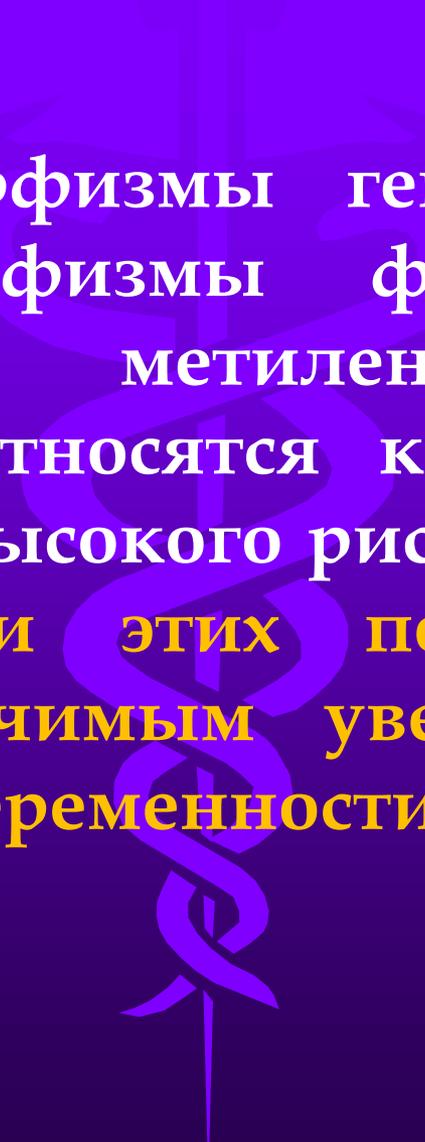
- ✓ гомозиготная мутация V фактора (мутация Лейден);
- ✓ гомозиготная мутация протромбина G20210A;
- ✓ сочетание гетерозиготных мутаций факторов V и протромбина;
- ✓ дефицит АТ-III;
- ✓ дефицит протеина C;
- ✓ дефицит протеина S.

Фактор V Лейден

- До 1993 наследственный дефицит редко идентифицировался
- Dahlback et al. (1993) идентифицировали пробанда и семейство, резистентное к АРС базируясь на исследовании АЧТВ
- Bertina et al. (1994) идентифицировал генотип, лежащий в основе большинства случаев резистентности к АРС как отдельную мутацию точки в гене фактора V, ведущий к замене аргинина 506 глутамином. Эта мутация на АРС участке раскола дает фактор Va, относительно стойкий к инактивации АРС (Kalafatis M et al., 1995; Comp PC, Esmon CT. 1984; Martinelli I et al., 1998; Gandrille S et al., 1997; Koster T et al., 1995; Schwarz HP et al., 1984; Comp PC, et al., 1986; Borgel D et al., 1997; Bertina RM et al., 1990; Zoller B et al., 1995; D'Angelo A et al., 1988; Stahl CP et al., 1993; Dahlback B et al., 1993; Bertina RM et al., 1994)

Мутация протромбина G20210A

- Протромбин (фактор II) - предшественник тромбина, конечный продукт каскада свертывания
- Отдельная мутация основной паре в гене протромбина - независимый фактор риска наследственной венозной тромбоэмболической болезни и второй самый частый наследственный тромбофилический дефект после фактора V Лейден
- Протромбин G20210A - функциональный полиморфизм, ответственный за повышение уровня антигена и активности протромбина (исследования 397 пациентов из 21 семьи (Soria J et al., 2000))



Другие полиморфизмы генов гемостаза, а также полиморфизмы фолатного цикла (мутации гена метилентетрагидрофолат-редуктазы) не относятся к наследственным тромбофилиям высокого риска. **Не существует данных о связи этих полиморфизмов с клинически значимым увеличением риска ВТЭО во время беременности.**

Рекомендации по ведению беременных с наследственными тромбофилиями

	До родов	После родов
Первичная профилактика – женщины без ВТЭ в анамнезе		
Тромбофилия невысокого риска и нет других факторов риска	Клиническое наблюдение	
<ul style="list-style-type: none">✓ Гомозиготная форма фактора V Лейдена или протромбина 20210✓ Дефицит антитромбина III✓ Комбинация гетерозиготной формы фактора V Лейдена и протромбина 20210	Профилактические дозы НМГ*	НМГ или Варфарин в течении 6 недель

* Профилактические дозы НМГ: эноксапарин 40 мг п/к через 24 часа или дальтепарин 5000 ЕД п/к через 24 часа

Рекомендации по ведению беременных с наследственными тромбофилиями

	До родов	После родов
Вторичная профилактика – женщины с ВТЭ		
Предшествующая ВТЭ и тромбофилия (без длительной терапии варфарином)	Профилактические или промежуточные дозы* НМГ	НМГ или Варфарин в течении 6 недель
Предшествующая ВТЭ и тромбофилия (с длительной терапией варфарином)	Терапевтические дозы** НМГ	Варфарин в течении длительного времени

* Промежуточные дозы НМГ: эноксапарин 40 мг п/к через 12 часов или дальтепарин 5000 ЕД п/к через 12 часов

** Терапевтическая доза НМГ: эноксапарин 1 мг/кг п/к через 12 часов или дальтепарин 100 ЕД/кг п/к через 12 часов

VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

9.2.2. Беременным со всеми другими формами тромбофилии и отсутствием ВТЭО, но имеющим позитивный семейный анамнез ВТЭО, предлагают клиническое наблюдение до родов и послеродовую профилактику профилактическими или средними дозами НМГ или ОАК с целевым МНО 2.0-3.0

9.2.4. Беременным с другими тромбофилиями и отсутствием ВТЭО в собственном и семейном анамнезе – дородовое и послеродовое клиническое наблюдение, по сравнению с фармакологической профилактикой (2C)

Антифосфолипидный синдром

- Аутоиммунное состояние, которое может быть первичным (чаще у женщин) или вторичным (при болезнях соединительной ткани, таких как системная красная волчанка) и связано с присутствием антифосфолипидных антител (IgG, IgAA или IgA антитела, направленные против белков типа протромбина или $\beta 2$ - гликопротеина I ($\beta 2$ -GPI), которые связываются с фосфолипидами).

- Клинические проявления во время беременности:
 - привычное невынашивание беременности
 - артериальные и венозные тромбозы
 - тяжелая преэклампсия.

Антифосфолипидный синдром

Лабораторное подтверждение АФС*

- Положительный титр антикардиолипидных антител (АСА IgG или IgM) или
 - Наличие волчаночных антикоагулянтов
- * Эти тесты должны быть положительны в двух исследованиях, разделенных, по крайней мере, 6 неделями.

Рекомендации Американской коллегии врачей по диагностике антифосфолипидного синдрома (2012)

- Женщины с рекуррентным прерыванием беременности (три и более случаев)
- Женщины с тяжелой преэклампсией

Рекомендации по ведению беременных женщин с антифосфолипидным синдромом

До родов	После родов
Первичная профилактика – бессимптомные женщины с антифосфолипидными антителами	
Клиническое наблюдение <u>или</u> аспирин в низкой дозе (80-100 мг/день) <u>и/или</u> профилактическая доза НМГ*	НМГ или Варфарин в течении 6 недель
Вторичная профилактика - женщины с антифосфолипидным синдромом и привычным невынашиванием беременности	
Аспирин в низкой дозе (80-100 мг/день) + профилактическая доза НМГ*	НМГ или Варфарин в течении 6 недель

* Профилактические дозы НМГ: эноксапарин 40 мг п/к через 24 часа или дальтепарин 5000 ЕД п/к через 24 часа

Рекомендации по ведению беременных женщин с антифосфолипидным синдромом

	До родов	После родов
Вторичная профилактика – женщины с антифосфолипидным синдромом и предшествующим тромбозом		
Не получавшие длительной терапии варфарином	Профилактическая или промежуточная доза* НМГ ± аспирин в низкой дозе (80-100 мг/день)	НМГ или Варфарин в течении 6 недель или дольше
Получавшие длительную терапию варфарином	Терапевтическая доза** НМГ ± аспирин в низкой дозе (80-100 мг/день)	Варфарин в течении длительного времени

* Промежуточные дозы НМГ: эноксапарин 40 мг п/к через 12 часов или дальтепарин 5000 ЕД п/к через 12 часов

** Терапевтическая доза НМГ: эноксапарин 1 мг/кг п/к через 12 часов или дальтепарин 100 ЕД/кг п/к через 12 часов

Особенности применения препаратов для тромبوпрофилактики у беременных

Антагонисты витамина К

- ❑ Проникают через плаценту и могут потенциально вызвать повреждение и кровоточивость эмбриона, являются тератогенными. Врожденные аномалии выявлены в 6,4% случаев применения ОАК (Chan W.S., Anand S., Ginsberg J.S., 2000).

Антагонисты витамина К: рекомендации

- ✓ Рекомендуется при наступлении беременности заменить антогониты витамина К, используемые для профилактики ВТЭ, на НМГ (уровень 2С).

Особенности применения препаратов для тромбопрофилактики у беременных

Нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярный гепарин (НМГ)

□ НФГ и НМГ не проникают через плаценту, не вызывают тератогенного или геморрагического повреждения плода (Ginsberg J.S., Kowalchuk G., Hirsh J., 1989; Lepercq J., Conard J., Borel-Derlon A., 2001).

Рекомендации

✓ У беременных женщин предлагается использовать НМГ, как более безопасный для матери и плода, по сравнению с НФГ, препарат для профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболических осложнений (уровень 1B).

Особенности применения препаратов для тромбопрофилактики у беременных

Аспирин

- Аспирин в низкой дозе безопасен в течении второго и третьего триместра беременности (Coomarasamy A., Honest H., Papaioannou S., 2003), безопасность препарата для плода в течении первого триместра сомнительна (Kozler E., Nikfar S., Costei A., 2002). В первом триместре рекомендуется применять аспирин только при четких показаниях к нему и отсутствии альтернативы.



Особенности применения препаратов для тромбопрофилактики у беременных

Фондапарин (арикстра), прямые ингибиторы тромбина (дабигатран), анти-Ха ингибиторы (ривароксабан, апиксабан)

- ❑ Необходимо избегать применения фондапарина и прямых ингибиторов тромбина во время беременности, ограничившись лишь случаями гепарин-индуцированной тромбоцитопении (2С). Не рекомендуется использование анти-Ха ингибиторов (1С).

Тромболитические препараты

- ❑ Безопасность тромболитического лечения во время беременности для плода неясна, поэтому рекомендуется его применять только при опасных для жизни матери тромбозах (Leonhardt G., Gaul C., Nietsch H.H., 2006).

Использование антикоагулянтов у кормящих грудью женщин

- ❑ Варфарин (McKenna R., Cole E.R., Vasan V., 1983) и НФГ (O`Reilly R., 1980) не обнаружены в грудном молоке, НМГ выделен в очень незначительном количестве (Richter C., Sitzmann J., Lang P., 2001), четких данных по фондапарину нет.

✓ Рекомендации

- ✓ Для кормящих грудью женщин рекомендуется продолжать прием варфарина или НФГ (уровень 1А).
- ✓ Для кормящих грудью женщин мы рекомендуем продолжать прием НМГ, данапароида (уровень 1В).
- ✓ Предлагается использовать альтернативные фондапарину, прямым ингибиторам тромбина и анти-Ха ингибиторам антикоагулянты (уровень 1С).

Режимы применения НФГ и НМГ

Режим	НФГ	НМГ
Профилактический	5000 Ед п/к через 12 ч	Дальтепарин 5000 Ед п/к через 24 ч; Эноксапарин 40 мг п/к через 24 ч
Промежуточный	п/к через 12 ч в дозах, поддерживающих уровень анти-Ха в диапазоне 0,1-0,3 Ед/мл	Дальтепарин 5000 Ед п/к через 12 ч; Эноксапарин 40 мг п/к через 12 ч
Терапевтический	п/к через 12 ч в дозах, поддерживающих значения АЧТВ в середине терапевтического диапазона	Дальтепарин 200 Ед/кг п/к через 24 ч или 100 Ед/кг п/к через 12 ч; Эноксапарин 1 мг/кг п/к через 12 ч

Антикоагулянтная терапия у пациентов с почечной недостаточностью

$$\begin{aligned} \text{Клиренс креатинина (мл/мин)} &= \frac{(140 - \text{возраст (в годах)}) \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{сывороточный креатинин (мг/100 мл)}} \\ & \text{(для мужчин)} \\ \text{Клиренс креатинина (мл/мин)} &= \frac{0,85 \times (140 - \text{возраст (в годах)}) \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{сывороточный креатинин (мг/100 мл)}} \\ & \text{(для женщин)} \end{aligned}$$



[Ann Intern Med.](#) 2006 May 2;144(9):673-84.

Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency.

[Lim W¹](#), [Dentali F](#), [Eikelboom JW](#), [Crowther MA](#).

Abstract

BACKGROUND:

Dose adjustment or laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin (LMWH) is commonly recommended for patients with severe renal insufficiency (creatinine clearance < or =30 mL/min), but the basis for this recommendation is unclear.

PURPOSE:

To compare levels of anti-Xa heparin and risk for major bleeding in LMWH-treated patients with a creatinine clearance of 30 mL/min or less versus those with a creatinine clearance greater than 30 mL/min by using standard weight-adjusted therapeutic doses, empirically adjusted doses, or prophylactic doses of LMWH.

DATA SOURCES:

Electronic databases (MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library) searched to December 2005 with no language restrictions. The authors also searched reference lists and contacted experts.

STUDY SELECTION:

Observational or subgroups of randomized studies that included non-dialysis-dependent patients with varying degrees of renal function who were treated with LMWH and reported creatinine clearance and anti-Xa levels or major bleeding.

DATA EXTRACTION:

Two reviewers independently selected studies and extracted data on patient characteristics, renal function, LMWH treatment, anti-Xa levels, and major bleeding. The pooled odds ratio of major bleeding in patients with a creatinine clearance of 30 mL/min or less was calculated by using the Peto method.

DATA SYNTHESIS:

Eighteen studies using 3 preparations of LMWH (15 studies using enoxaparin, 2 using tinzaparin, and 1 using dalteparin) were included. Peak anti-Xa levels measured 4 hours after a subcutaneous injection were statistically significantly higher in patients with a creatinine clearance of 30 mL/min or less compared with those with a creatinine clearance greater than 30 mL/min in studies that used a standard therapeutic dose of enoxaparin (4 studies) but not in studies of empirically dose-adjusted enoxaparin (3 studies). Data were insufficient to assess the relationship between anti-Xa and renal function for prophylactic doses of enoxaparin and therapeutic doses of tinzaparin or dalteparin. In 12 studies involving 4971 patients, LMWH was associated with a statistically significant increase in the risk for major bleeding in patients with a creatinine clearance of 30 mL/min or less compared with those with a creatinine clearance greater than 30 mL/min (5.0% vs. 2.4%; odds ratio, 2.25 [95% CI, 1.19 to 4.27]; P = 0.013). When analyzed according to LMWH preparation, major bleeding was increased when a standard therapeutic dose of enoxaparin was used (8.3% vs. 2.4%; odds ratio, 3.88 [CI, 1.78 to 8.45]) but may not be increased when an empirically adjusted dose of enoxaparin is used (0.9% vs. 1.9%; odds ratio, 0.58 [CI, 0.09 to 3.78]; P = 0.23 for heterogeneity). There were insufficient studies to assess the risk for major bleeding with tinzaparin, dalteparin, and prophylactic doses of enoxaparin.

LIMITATIONS:

The data for tinzaparin and dalteparin were limited. Data are observational, and the potential for confounding cannot be excluded.

CONCLUSIONS:

Non-dialysis-dependent patients with a creatinine clearance of 30 mL/min or less who are treated with standard therapeutic doses of enoxaparin have elevated levels of anti-Xa and an increased risk for major bleeding. Empirical dose adjustment of enoxaparin may reduce the risk for bleeding and merits additional evaluation. No conclusions can be made regarding other LMWHs.

Haematologica. 2006 Jul;91(7):976-9. Epub 2006 Jun 1.

Safety of dalteparin for the prophylaxis of venous thromboembolism in elderly medical patients with renal insufficiency: a pilot study.

Tincani E¹, Mannucci C, Casolari B, Turrini F, Crowther MA, Prisco D, Cenci AM, Bondi M.

Abstract

The aim of this prospective cohort study was to determine the incidence of dalteparin bioaccumulation (measured using anti-Xa levels), and bleeding during thromboprophylaxis in elderly patients with renal failure who were admitted to hospital with an acute medical illness. Patients who met the criteria for being at high thromboembolic risk received dalteparin 5,000 IU subcutaneously once daily while the other patients (low risk) received 2,500 IU daily. Thromboprophylaxis was administered for at least 6 days. Anti-Xa activity was determined before the first dalteparin dose and again on day 6, 4 hours after the administration of the dalteparin dose. Bleeding was assessed daily. Compression ultrasonography was performed to identify any deep vein thromboses. There was no evidence of bioaccumulation on day 6 of therapy, irrespective of renal function. No episodes of major bleeding or venous thromboembolism occurred. Larger, randomized studies are warranted to confirm the safety of dalteparin in this patient population.



Dalteparin thromboprophylaxis for critically ill medical-surgical patients with renal insufficiency.

Rabbat CG¹, Cook DJ, Crowther MA, McDonald E, Clarke F, Meade MO, Lee KA, Cook RJ.

Abstract

PURPOSE:

Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin (LMWH) may be more effective than unfractionated heparin but also more likely to bioaccumulate and potentially cause bleeding in patients with renal insufficiency. The objectives of this study were to assess, among medical-surgical patients in the intensive care unit receiving dalteparin 5,000 IU daily for thromboprophylaxis, (1) the relationship between renal dysfunction and LMWH bioaccumulation as measured by trough anti-Xa levels, (2) the relationship between renal dysfunction and risk of bleeding as measured by a surrogate marker (peak anti-Xa levels), and (3) the relationship between anti-Xa levels, bleeding events, and thrombotic events.

MATERIALS AND METHODS:

In this prospective single-center cohort study, we enrolled patients 18 years or older, expected to stay 72 hours or longer, and with a creatinine clearance 30 mL/min or higher at intensive care unit admission. We administered 5,000 IU dalteparin subcutaneously each day. The main phase 1 objective was to detect bioaccumulation of dalteparin by measuring trough anti-Xa levels (22-23 hours post dalteparin). The main phase 2 objective was to examine the relationship between renal dysfunction and peak anti-Xa levels (4 hours post dalteparin). We recorded creatinine clearance daily and bleeding and thrombotic events, blinded to anti-Xa levels.

RESULTS:

We enrolled 19 patients aged 62.7 (13.2) years with an APACHE II score of 23.5 (9.4). We measured trough anti-Xa levels on 185 occasions in 19 patients; we measured peak anti-Xa levels on 113 occasions in 11 patients. We identified no bioaccumulation of LMWH in this study, as detected by trough anti-Xa levels. Most peak anti-Xa levels were in the conventional prophylactic range.

CONCLUSIONS:

When administered in prophylactic doses to critically ill patients with a wide range of calculated creatinine clearances, we found no evidence of bioaccumulation of dalteparin. If dalteparin does not bioaccumulate, it may be an attractive alternative agent for thromboprophylaxis.

From: **Prophylaxis Against Deep Vein Thrombosis in Critically Ill Patients With Severe Renal Insufficiency With the Low-Molecular-Weight Heparin Dalteparin: An Assessment of Safety and Pharmacodynamics: The DIRECT Study**

Arch Intern Med. 2008;168(16):1805-1812. doi:10.1001/archinte.168.16.1805

Table 2. Trough Anti-Xa Levels According to the Duration of Dalteparin Treatment

Variable	Study Day (From Date of Study Enrollment) of Trough Anti-Xa Measurements				
	1-3	4-6	7-9	10-12	>12
Proportion of all trough anti-Xa levels ≥ 0.10 IU/mL, No./total No. (%)	13/67 (19.4)	26/149 (17.4)	19/55 (34.6)	11/63 (17.5)	24/93 (25.8)
Proportion of patients with at least 1 trough anti-Xa level ≥ 0.10 IU/mL, No./total No. (%)	13/63 (20.6)	25/103 (24.3)	19/54 (35.2)	11/48 (22.9)	16/37 (43.2)
Trough anti-Xa levels ≥ 0.10 IU/mL, median (IQR)	0.10 (0.10-0.13)	0.10 (0.10-0.14)	0.10 (0.10-0.13)	0.10 (0.10-0.12)	0.11 (0.10-0.13)

Abbreviation: IQR, interquartile range.



From: Prophylaxis Against Deep Vein Thrombosis in Critically Ill Patients With Severe Renal Insufficiency With the Low-Molecular-Weight Heparin Dalteparin: An Assessment of Safety and Pharmacodynamics: The DIRECT Study

Arch Intern Med. 2008;168(16):1805-1812. doi:10.1001/archinte.168.16.1805

Table 3. Serial Anti-Xa Levels at 0, 1, 2, 4, 8, 12, 20, and 24 Hours After a Targeted 3, 10, and 17 Days of Dalteparin Treatment^a

Hours After Dalteparin Administration	Median (IQR) Anti-Factor Xa Levels		
	After 3 Days of Dalteparin Prophylaxis (n=102)	After 10 Days of Dalteparin Prophylaxis (n=46)	After 17 Days of Dalteparin Prophylaxis (n=15)
0 (Before treatment)	<0.06 (<0.06-<0.06)	<0.06 (<0.06-<0.06)	<0.06 (<0.06-0.08)
1	0.16 (0.10-0.26)	0.20 (0.11-0.29)	0.23 (0.19-0.25)
2	0.28 (0.19-0.40)	0.29 (0.18-0.39)	0.32 (0.25-0.38)
4	0.29 (0.20-0.42)	0.35 (0.24-0.43)	0.34 (0.27-0.45)
8	0.19 (0.11-0.30)	0.23 (0.09-0.31)	0.17 (0.10-0.27)
12	0.09 (<0.06-0.15)	0.11 (<0.06-0.18)	0.10 (<0.06-0.29)
20	<0.06 (<0.06-0.06)	<0.06 (<0.06-0.06)	<0.06 (<0.06-0.11)
24	<0.06 (<0.06-<0.06)	<0.06 (<0.06-<0.06)	<0.06 (<0.06-0.06)

Abbreviation: IQR, interquartile range.

^aThe lower limit of detection was an anti-Xa level lower than 0.06 IU/mL.

НМГ	Клиренс креатинина	Фармако- кинетика	Рекомендации
Энокса- парин	<u><30 мл/мин</u>	40-50% накопительного эффекта	уменьшение дозы на 40% - 50% (для профилактики – п/к 30 мг один раз/сутки; для лечения - п/к 1 мг/кг один раз/сутки) и последующий контроль активности анти-фХа.
	<u>30-50 мл/мин</u>	15-20% накопительного эффекта	уменьшение дозы на 15-20% при длительном использовании (> 10-14 дней) и последующий контроль активности анти-фХа.



НМГ	Клиренс креатинина	Фармако- кинетика	Рекомендации
Далте- парин	<u><30 мл/мин</u>	нет накопительного эффекта до 1 недели терапии	регулирования дозы для профилактики до 1 недели не требуется; при применении > 1 недели рассчитывают активность анти-фХа с подбором дозы, если отмечено накопление.
	<u>30-50 мл/мин</u>	нет накопительного эффекта	не требуется никакое регулирование дозы



Спасибо за внимание!

