



АССОЦИАЦИЯ АКУШЕРСКИХ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ

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

Куликов А.В

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

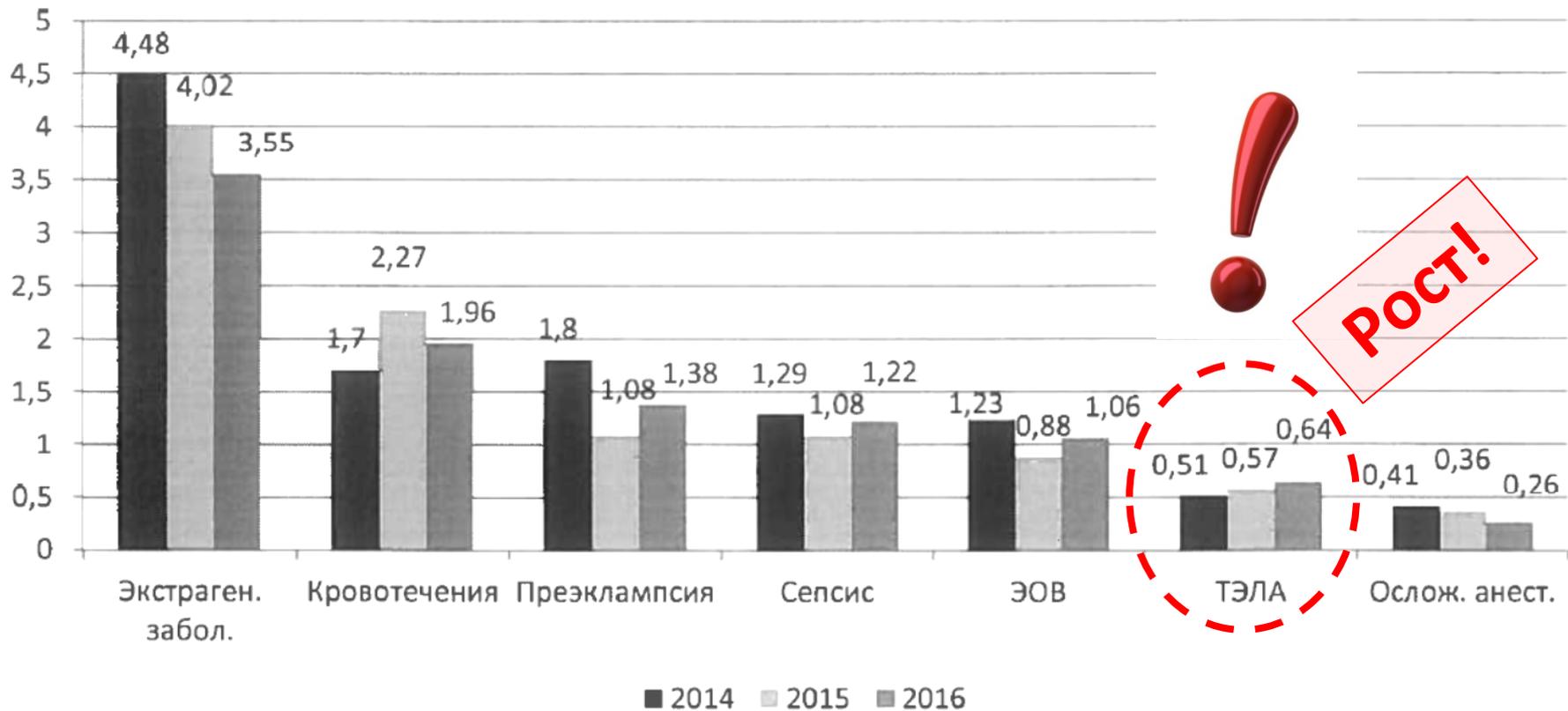


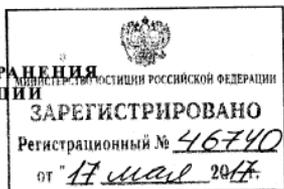
Рис. № 3. Динамика показателей материнской смертности от основных причин в Российской Федерации, 2014–2016 гг.



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

ПРИКАЗ

Москва



№ 2034



10 мая 2017г.

Об утверждении
критериев оценки качества медицинской помощи

Отсутствие тромбозэмболических осложнений в период
госпитализации

Да/Нет

А что же далее???

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

O22 Венозные осложнения во время беременности

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

O88 Акушерская эмболия

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

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

Проблема ВТЭО

ВТЭО – 100 - 200 на 100 000 родов

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

Бессимптомное течение у 70% венозных тромбозов!



Почему нужно бояться

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

Что реально снижает риск венозных тромбозов:

Только применение антикоагулянтов





Гепарин (НМГ)

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

SAFE



Гепарин (НМГ)

+

Антитромбин III

Внешний путь

TF

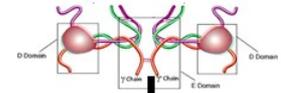
Внутренний путь

fXII

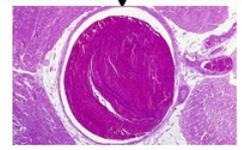
Xa

Тромбин

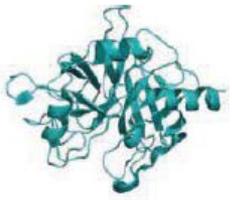
Фибриноген



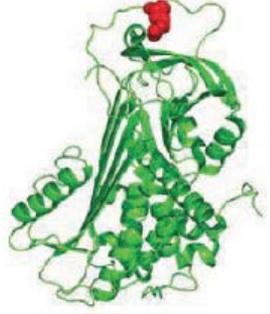
Фибрин



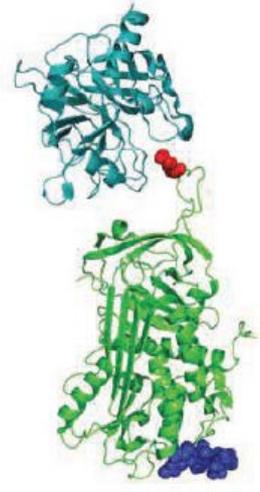
Protease



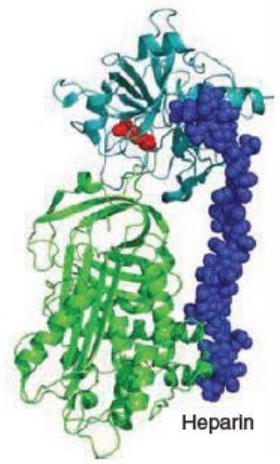
P1



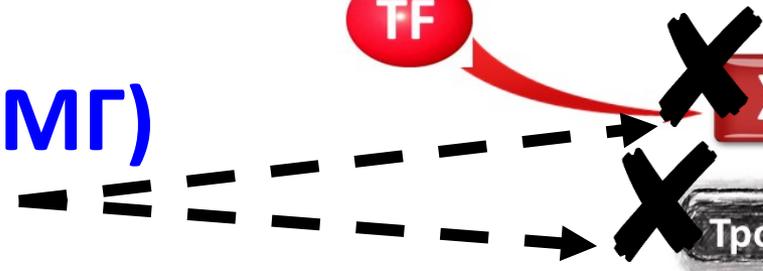
Antithrombin



LMWH



Heparin



Проникают через плаценту
Тератогенность
Риск кровотечения у матери и плода

Дезагреганты

Аспирин

Тиеноперидины

Ингибиторы фХа

Фондапаринукс

Ривароксабан

Гепариноиды:

Сулодексид

Прямые ингибиторы

тромбина:

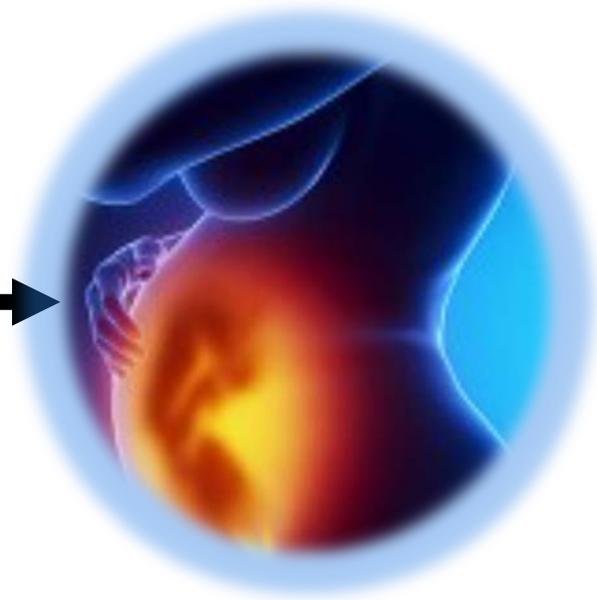
Дибигатран

Апиксабан

Антагонисты витамина К:

Варфарин

Тромболитики



Антикоагулянты и беременность



**Профилактика и лечение
тромбозов**



**Профилактика и лечение плацента-
опосредованной патологии**



**Профилактика и лечение акушерской
или соматической патологии**

Эноксапарин

Нозологическая классификация (МКБ-10)

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

Применение вещества Эноксапарин натрия

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

Дальтепарин

Нозологическая классификация (МКБ-10)

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

Применение вещества Дальтепарин натрия

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

Надропарин

Нозологическая классификация (МКБ-10)

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

Применение вещества Надропарин кальция

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

NB!

В показаниях – только профилактика и лечение тромбоза!

Назначение гепарина (НМГ) во время беременности

В ИБ вы можете записать только одно:

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

Других показаний нет!

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

1

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



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

2

Тромбофилии с высоким риском тромбоза:

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



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

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

3

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



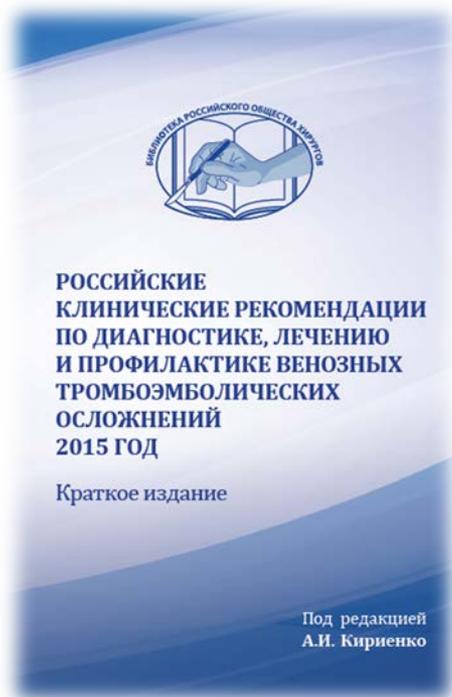
**Это уже лечение – дозы на кг массы
тела и лабораторный контроль!**

Препараты для тромбопрофилактики во время беременности

| Препарат | Руководства | Доказательность |
|--------------------|--|-------------------|
| 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 1А |

Профилактические дозы гепарина

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



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

Принцип назначения НМГ

Профилактические дозы

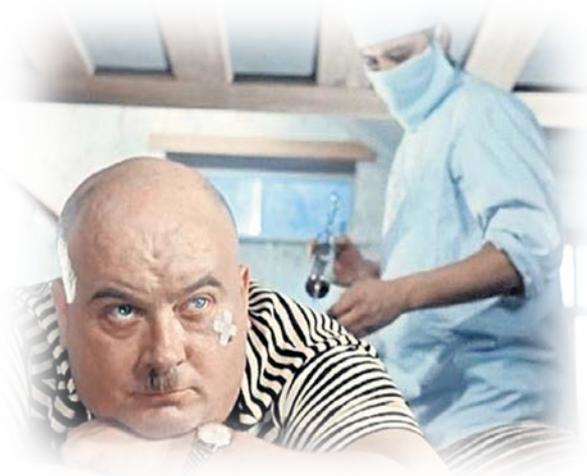


Фиксированная доза
1 раз в сутки п/к

Лечебные дозы



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



Гепарин и низкомолекулярный гепарин

- Не проникают через плаценту
- Есть антидот – протамина сульфат

+ Гепарин

- Можно вводить в/в
- Более управляемый



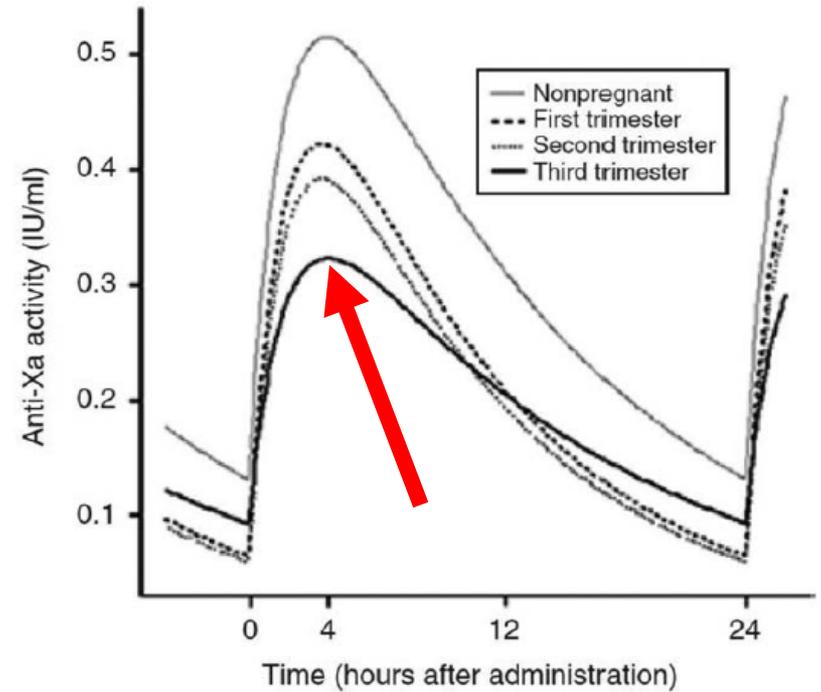
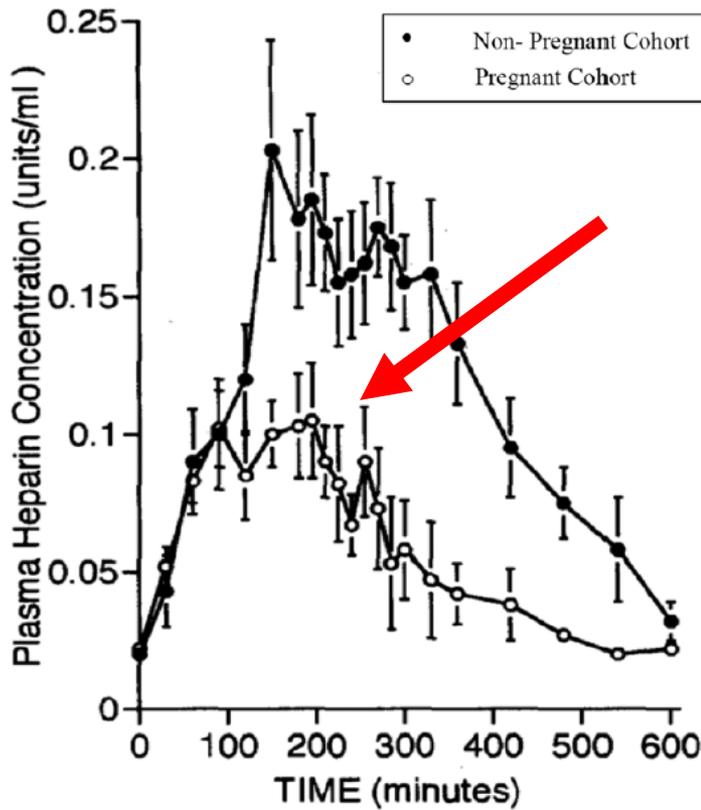
+ НМГ

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

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

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)



Особенности применения гепаринов у беременных

- Увеличение объема распределения
- Увеличение скорости клубочковой фильтрации
- Больше связывание гепарина с белками плазмы
- У гепаринов более короткий период полужизни
- Более низкие пиковые концентрации в плазме

Может требоваться либо большая доза, либо более частое введение

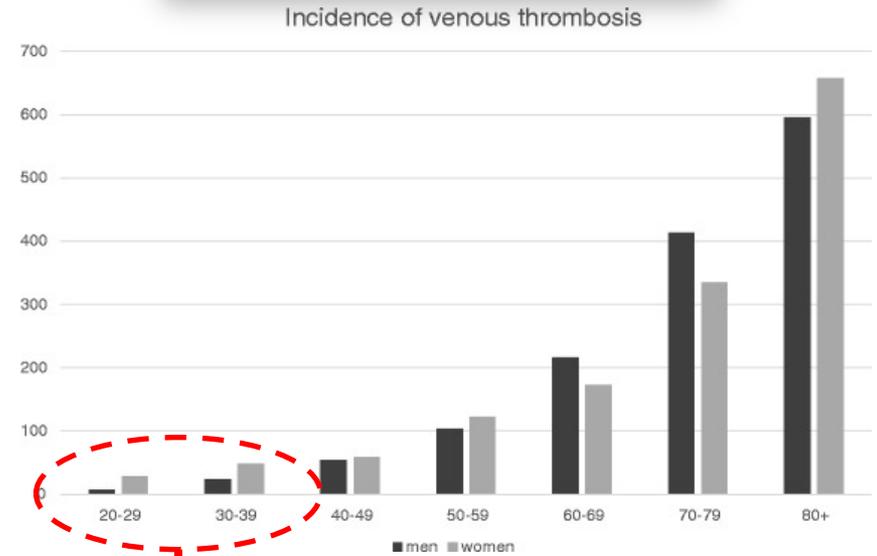
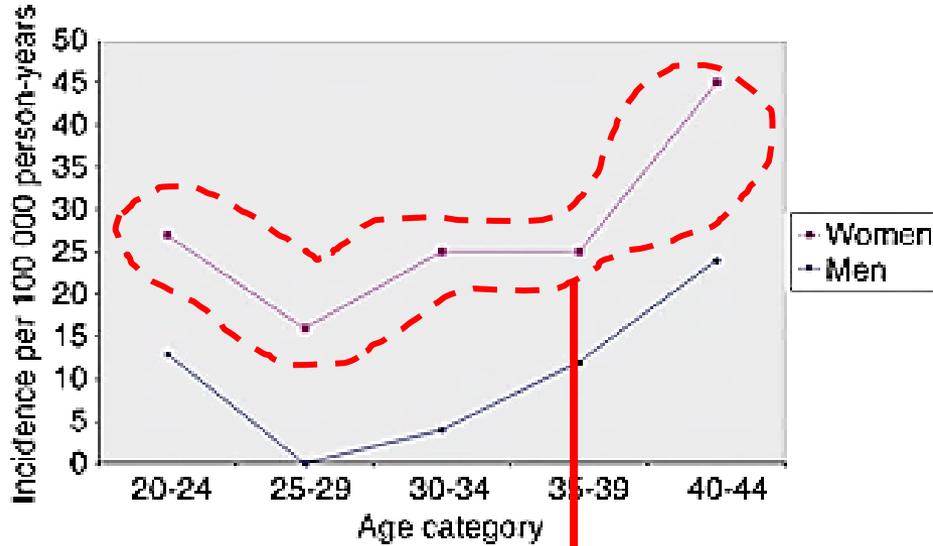
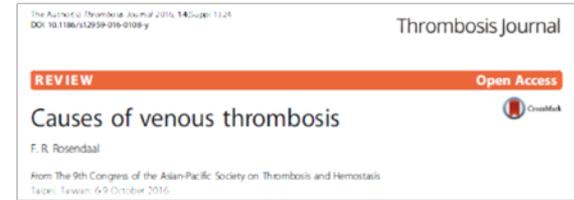
Введены «промежуточные» дозы гепаринов:

НГ каждые 12 ч для достижения анти-Ха уровня 0,1 к 0,3 ЕД/мл

НМГ: дальтепарин 5 000 ЕД подкожно каждые 12 ч или эноксапарин 40 мг подкожно каждые 12 ч, надропарин – 3800 ЕД каждые 12 ч

анти-Ха уровень – 0,2-0,6 ЕД/мл

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



У женщин детородного возраста чаще!

Акушер-гинеколог – это судьба!



Оценка риска ВТЭО для выбора метода профилактики

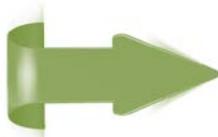
- Амбулаторно *акушером-гинекологом*:
 - При планировании беременности
 - При наступлении беременности

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

Антикоагулянты во время беременности

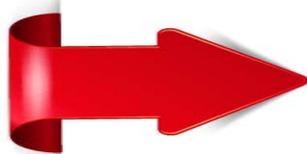
Фиксировать риск и мероприятия в медицинских документах

Низкий

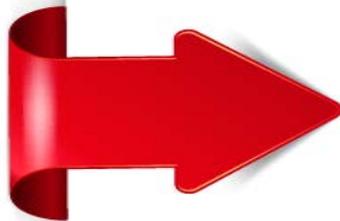


Без специфической профилактики

Умеренный



Высокий



Низкомолекулярный гепарин
Эластическая компрессия
Перемежающаяся компрессия



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
Immobilty, e.g. paraplegia, PGP
Family history of unprovoked or estrogen-provoked VTE in first-degree relative
Low-risk thrombophilia
Multiple pregnancy
IVF/ART

Four or more risk factors:
prophylaxis from first trimester

Three risk factors:
prophylaxis from 28 weeks

Fewer than three risk factors

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

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

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
Immobilty, e.g. paraplegia, PGP, long-distance travel
Current pre-eclampsia
Multiple pregnancy
Preterm delivery in this pregnancy (< 37th weeks)
Stillbirth in this pregnancy
Mid-cavity rotational or operative delivery
Prolonged labour (> 24 hours)
PPH > 1 litre or blood transfusion

Two or more risk factors

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; immobilty = ≥ 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

GUIDELINES

European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis

Surgery during pregnancy and the immediate postpartum period

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

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

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

Caesarean section

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

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



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

В итоге:

1

Беременность



Умеренный

2

Родоразрешение и
послеродовый период



Очень
высокий

Incidence and risk factors of venous thromboembolism during postpartum period: a population-based cohort-studyPAIVI J. GALAMBOSI^{1,*}, MIKA GISSLER^{2,3,4}, RISTO J. KAAJA⁵ & VELI-MATTI ULANDER¹¹Department of Obstetrics and Gynecology, Helsinki University Hospital, University of Helsinki, Helsinki, ²Information Services Department, THL, National Institute for Health and Welfare, Helsinki, ³Research Center for Child Psychiatry, University of Turku, Turku, Finland, ⁴Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Division of Family Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, and ⁵University of Turku and Turku University Hospital, Turku, Finland

- **634 292** родивших женщин
- **1169** – эпизоды ВТЭО в течение 0-180 дней после родов.
- Частота венозных тромбоэмболических осложнений была самой высокой в течение **первой недели после родов: в 37 раз** по сравнению с небеременными женщинами, далее в **2 раза**.
- половина ВТЭО произошли **между 43 и 180 днем** после родов.
- Частота ВТЭО была **в четыре раза выше** по сравнению с небеременными женщинами.

Факторы риска для послеродовых ВТЭО (АССР, 2012)



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

Shannon M. Bates, Ian A. Greer, Saskia Middeldorp, David L. Veenstra, Anne-Marie Prabalos and Per Olav Vandvik

Chest 2012;141:e691S-e736S
DOI 10.1378/chest.11-2300

- **Высокие факторы риска:** присутствие, по крайней мере, **одного фактора риска** предлагает риск послеродовых ВТЭО более 3 %
 - Неподвижность (строгий постельный режим в течение 1 недели)
 - Послеродовое кровотечение 1000 мл и более с хирургическим вмешательством
 - Предыдущие ВТЭО
 - Преэклампсия с задержкой развития плода
 - Тромбофилия:
 - Дефицит антитромбина
 - Фактор V Лейдена (гомозиготный или гетерозиготный)
 - Протромбин G20210A (гомозиготный или гетерозиготный)
 - Медицинские условия
 - Системная красная волчанка
 - Заболевания сердца
 - Серповидноклеточная анемия
 - Переливание крови
 - Послеродовая инфекция

Факторы риска для послеродовых ВТЭО (АССР, 2012)

- **Незначительные факторы риска:** присутствие, по крайней мере, **двух факторов риска** или одного фактора риска при экстренной операции кесарева сечения обуславливает риск послеродовых ВТЭО более 3%
 - ИМТ 30 кг/м²
 - Многоплодная беременность
 - Послеродовое кровотечение более 1000 мл
 - Курение более 10 сигарет в день
 - Задержка развития плода
 - Тромбофилия:
 - Дефицит протеина С
 - Дефицит протеина S
 - Преэклампсия

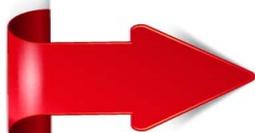
Антикоагулянты после родоразрешения

Низкий



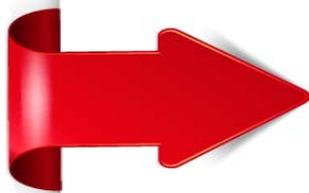
Ранняя активизация
Предупреждение дегидратации

Умеренный



Низкомолекулярный гепарин –
10 суток
Эластическая компрессия

Высокий



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





ВАЖНАЯ
ИНФОРМАЦИЯ!

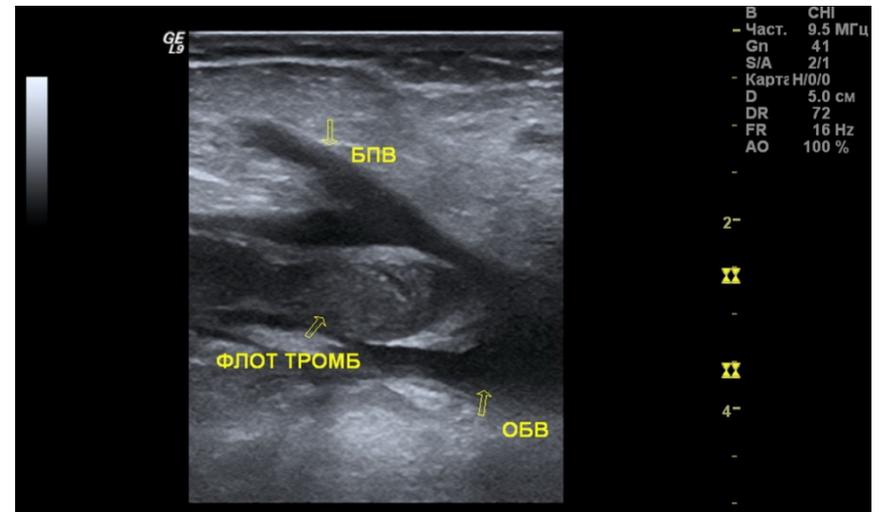
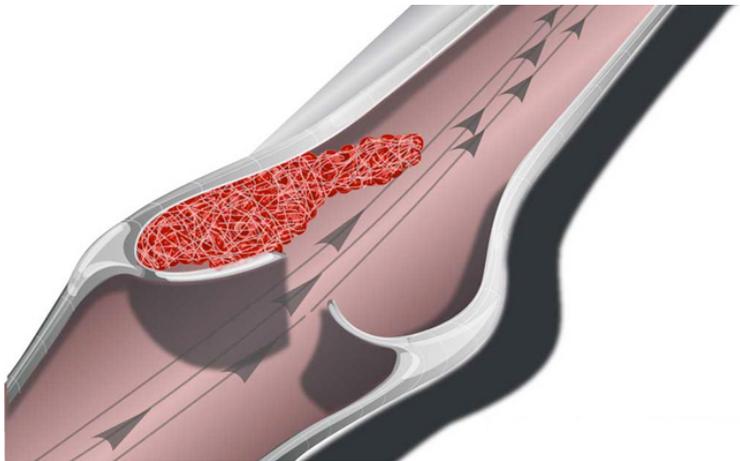
**Традиционные показатели коагулограммы
и их сдвиг в сторону так называемой «гиперкоагуляции»**

НИКОГДА! НИГДЕ!

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

«Гиперкоагуляция» – норма беременности

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

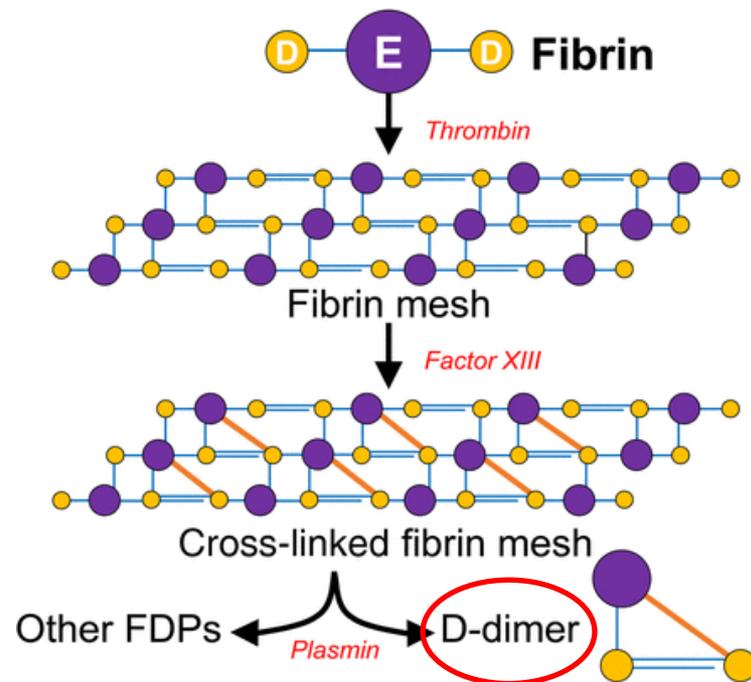


Лабораторные тесты при профилактике и лечении тромбозов

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

Причины повышения уровня Д-димера

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



«D-димер увеличивается во время беременности»

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

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

Риск назначения низкомолекулярных гепаринов



Кровотечение

Профилактические дозы:

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

Лечебные дозы:

- До родов - 1,5%
- После родов до 2%

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

Безопасность применения низкомолекулярных гепаринов во время беременности

| Осложнения | Частота, % (95% CI) |
|---|---------------------|
| Аntenатальное кровотечение | 0,43 (0,22–0,75) |
| Кожные аллергические реакции | 1,80 (1,34–2,37) |
| Остеопороз – перелом | 0,04 (<0,01–0,20) |
| Тромбоцитопения (<100 x 10 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**
- **Пережимающаяся компрессия нижних конечностей**



Максимальная эффективность при сочетании с антикоагулянтами

Обязательно использование при противопоказаниях к антикоагулянтам и факторах риска ВТЭО

Механическая тромбопрофилактика



European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis*Mechanical prophylaxis*

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

Mechanical prophylaxis

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

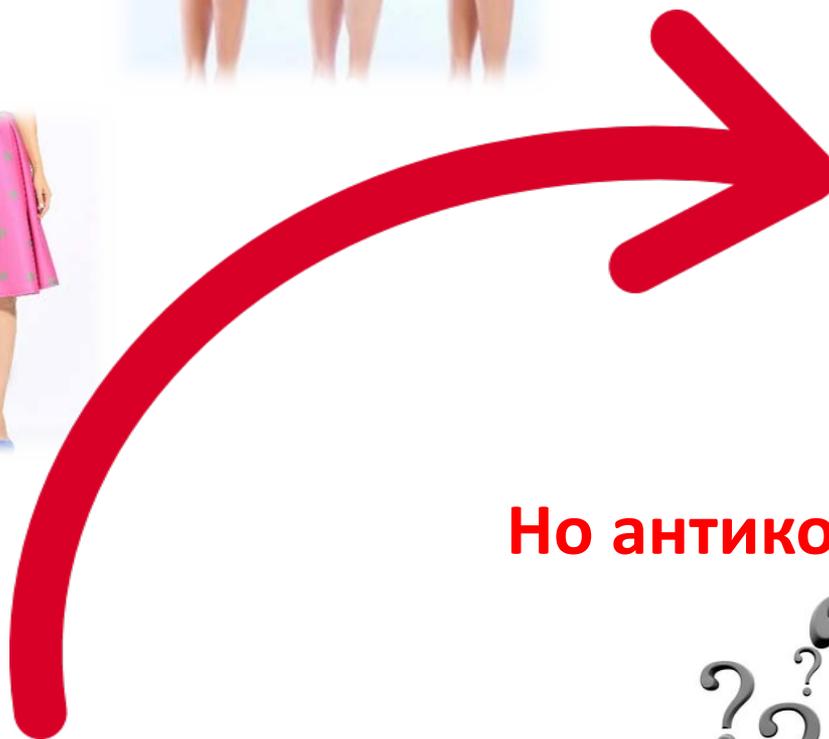
Механическая тромбопрофилактика

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

Не рекомендовано использовать только ЭКНК у пациентов без факторов риска ВТЭО

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

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



**Вероятность
наступления
беременности**

Но антикоагулянты?

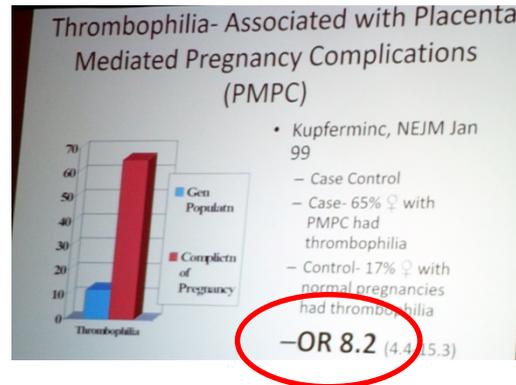


Опосредованные плацентой осложнения беременности (Placenta-mediated Pregnancy Complications) суммарно влияют на более чем 25% беременностей

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

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

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



Conclusion

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

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

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

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

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



Антикоагулянтов нет

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



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



**ВО ВСЁМ ВИНОВАТЫ
ГЕНЫ**

Whole-exome sequencing in evaluation of patients with venous thromboembolism

© 2017 by The American Society of Hematology

Genes with established roles in coagulation

CPB2 (Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor)

FII (Coagulation Factor II; prothrombin)

FIII (Tissue Factor)

FV (Coagulation Factor V)

FVII (Coagulation Factor VII)

FVIII (Coagulation Factor VIII)

FIX (Coagulation Factor IX)

FX (Coagulation Factor X)

FXI (Coagulation Factor XI)

FXII (Coagulation Factor XII)

FXIII (Coagulation Factor XIII)

FGA (Fibrinogen, A Alpha Polypeptide)

FGB (Fibrinogen, B Beta Polypeptide)

FGG (Fibrinogen, G Gamma Polypeptide)

HABP2 (Factor VII-Activating Protease)

HRG (Histidine-Rich Glycoprotein)

PLAT (Tissue Plasminogen Activator)

PLAU (Urinary Plasminogen Activator)

PLG (Plasminogen)

PROC (Protein C)

PROCR (Protein C Receptor)

PROS1 (Protein S)

SERPINA10 (Protein Z-dependent Protease Inhibitor)

SERPINC1 (Antithrombin)

SERPIND1 (Heparin Cofactor II)

SERPINE1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1)

SERPINF2 (Alpha-2-Antiplasmin)

THBD (Thrombomodulin)

TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor)

vWF (von Willebrand Factor)



Whole-exome sequencing in evaluation of patients with venous thromboembolism

Genes without established roles in coagulation

ACE (Angiotensin I-Converting Enzyme)

C4BPA (C4b Receptor)

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

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

KLKB1 (Prekallikrein)

KNG1 (Kininogen 1)

NAT8B (N-Acetyltransferase 8B)

NR1I2 (Pregnane X Receptor)

RGS7 (Regulator of G Protein Signaling 7)

SH2B3/LNK (SH2B Adaptor Protein 3)

SLC44A2 (Choline Transporter-Like Protein 2)

STAB2 (Stabilin 2)

TSPAN15 (Tetraspanin 15)



Whole-exome sequencing in evaluation of patients with venous thromboembolism

Genes with roles in platelet function

CALR (Calreticulin)

GP6 (Platelet Glycoprotein VI)

JAK2 (Janus Kinase 2)

MPL (Thrombopoietin Receptor)

Genes associated with low protein C

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

CADM1 (Immunoglobulin Superfamily, Member 4)

GCKR (Glucokinase Regulatory Protein)

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

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

ADAMTS13 (von Willebrand Factor-Cleaving Protease)

ABO (ABO Glycosyltransferase)

STXBP5 (Syntaxin-Binding Protein 5)

TC2N (Transcobalamin II)



REVIEW ARTICLE

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

Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis

Jean M. Connors, M.D.

Когда можно решить вопрос о тестировании тромбофилии

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

REVIEW ARTICLE

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

Thrombophilia Testing and Venous
Thrombosis

Jean M. Connors, M.D.

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

Благодарю за внимание!

kulikov1905@yandex.ru

8 9122471023