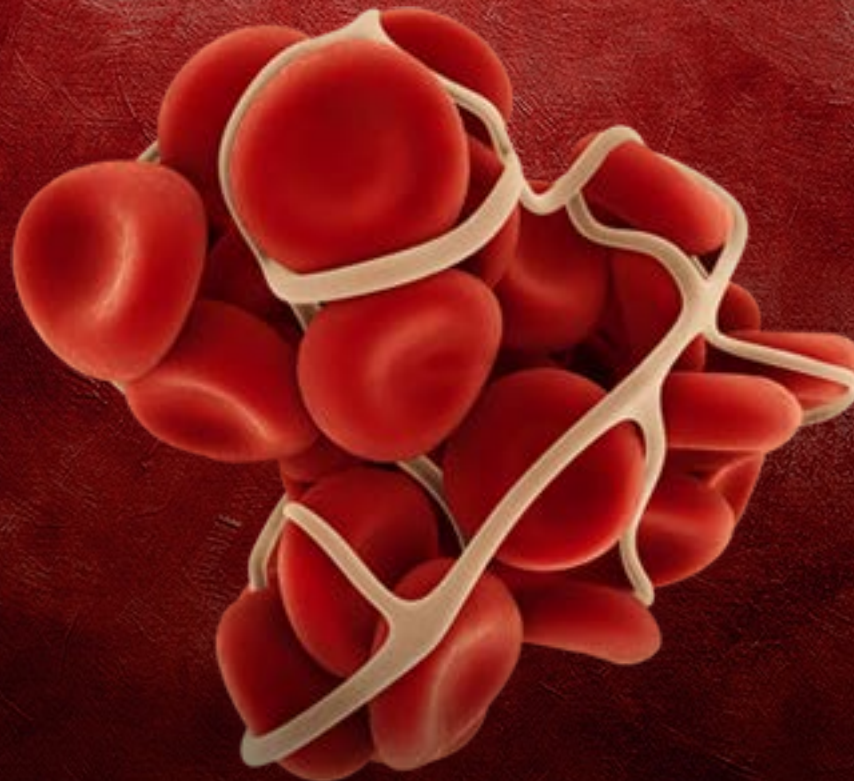


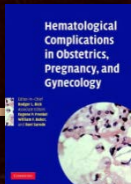
# Тромбопрофилактика в периоперационном периоде операции кесарево сечение

*д. м. н. профессор Е. М. Шифман*



# Актуальность проблемы ВТЭО в акушерстве и гинекологии

- В развитых ТЭЛА является одной из основных причин с структуре материнской смертности
- Частота ВТЭО во время беременности составляет 2–5 на 1000 родов\*, что в 5–6 раз больше, чем в общей популяции
- Истинная частота тромбоэмболических осложнений, связанных с беременностью еще больше, так как до 40% случаев они развиваются уже после выписки пациентки из акушерского стационара



\* Bick R.L., Frenkel E.P., Backer W.F., Sarode R.

*Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. UK, 2006.*



## Материнская смертность (на 100 тыс. родившихся живыми)

### Динамика материнской смертности в Российской Федерации



### Материнская смертность в 2013г:

**Дания – 7,12**

**Финляндия – 1,72**

**Германия – 4,25**

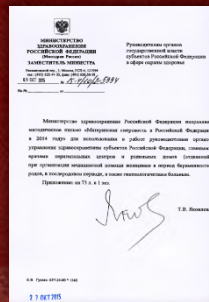
**Израиль – 4,67**

**Швеция – 6,16**

**Европейский регион – 11,68**

**ЕС – 5,93**

# Показатели материнской смертности в Российской Федерации в 2012–2014 гг. (на 100 000 родившихся живыми)



Основные причины материнской смертности	2012		2013		2014	
	Всего умерло (n)	Показатель*	Всего умерло (n)	Показатель*	Всего умерло (n)	Показатель*
Кровотечения	48	2,52	49	2,59	33	1,70
Отеки, протеинурия, гипертензивные расстройства	24	1,26	23	1,21	35	1,80
Септические осложнения	28	1,47	23	1,21	25	1,29
Осложнения анестезии	14	0,74	10	0,53	8	0,41
Эмболия околоплодными водами	21	1,10	30	1,58	24	1,23
<b>Тромбоэмболия легочной артерии</b>	<b>14</b>	<b>0,74</b>	<b>12</b>	<b>0,63</b>	<b>10</b>	<b>0,51</b>
Воздушная эмболия	1	0,05	–	–	1	0,05
Разрыв матки	3	0,16	9	0,48	5	0,26
Прочие акушерские причины	4	0,21	3	0,16	4	0,21
Экстрагенитальные заболевания	95	5,00	85	4,48	87	4,48
Все причины	252	13,25	244	12,87	232	11,94

\* На 100 000 родившихся живыми

Основной вклад в эту категорию смертности вносит ТЭЛА, которая является причиной гибели приблизительно **20%** родильниц



Helt J. A., Kobbervig C. E., James A. H., Petterson T. M., Baailey K. R., Melton L. J. Trends in the incidence of venous thromboembolism and pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Annals of internal Medicine*. 2005; 143(10): 697–706.

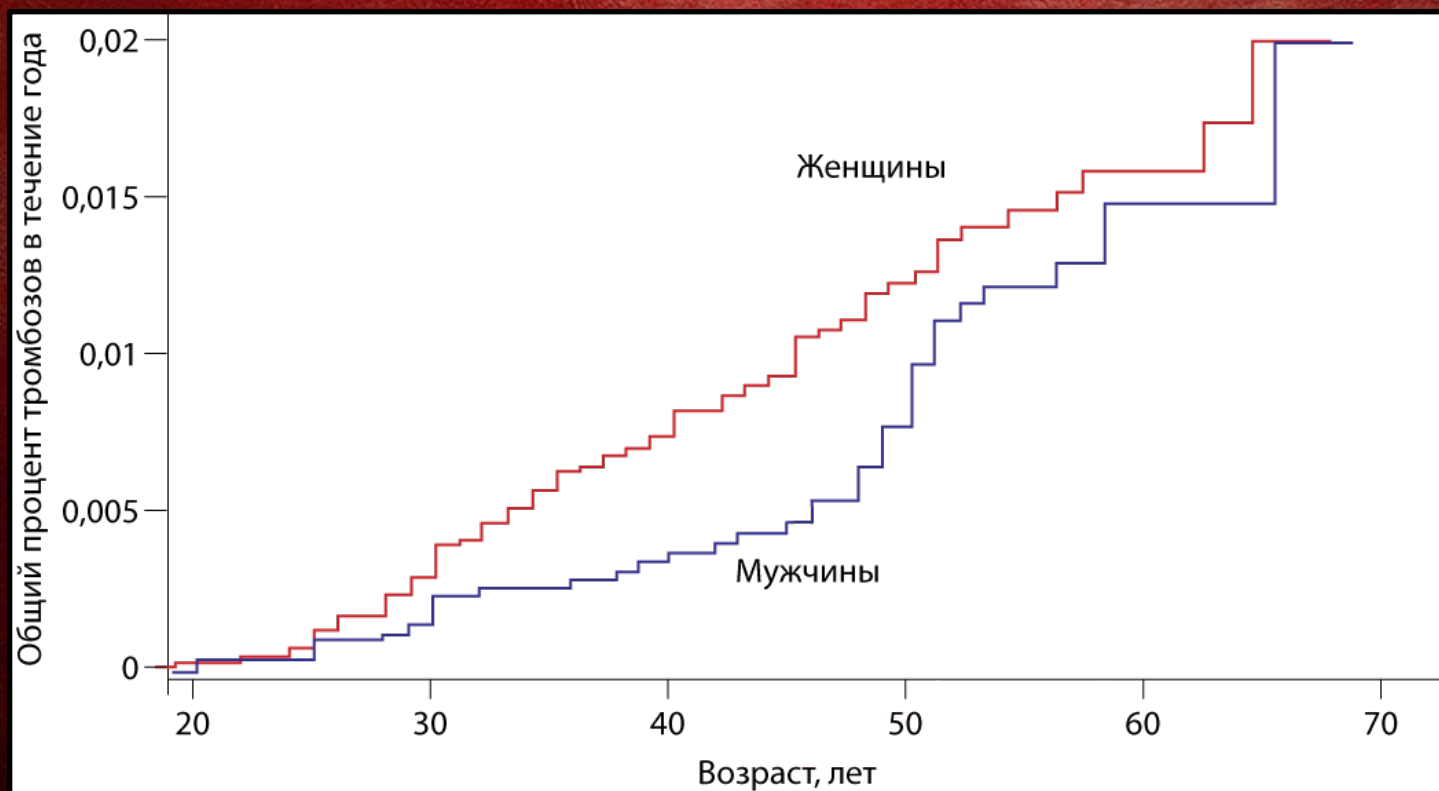
De Swiet M. Maternal mortality: confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 182(4): 760–766.

Gates S., Brocklehurst P., Davis I. J. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2002; 2:CD001689.

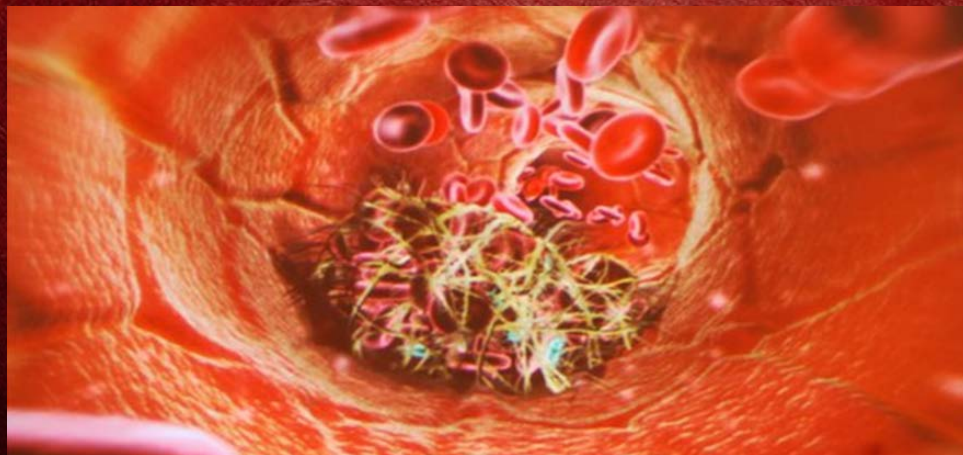
Chang J., Elam-Evans L. D., Berg C. J. et al. Pregnancy-related mortality surveillance – United States, 1991–1999. *MMWR Surveillance Summaries*. 2003; 52(2) :1–8.



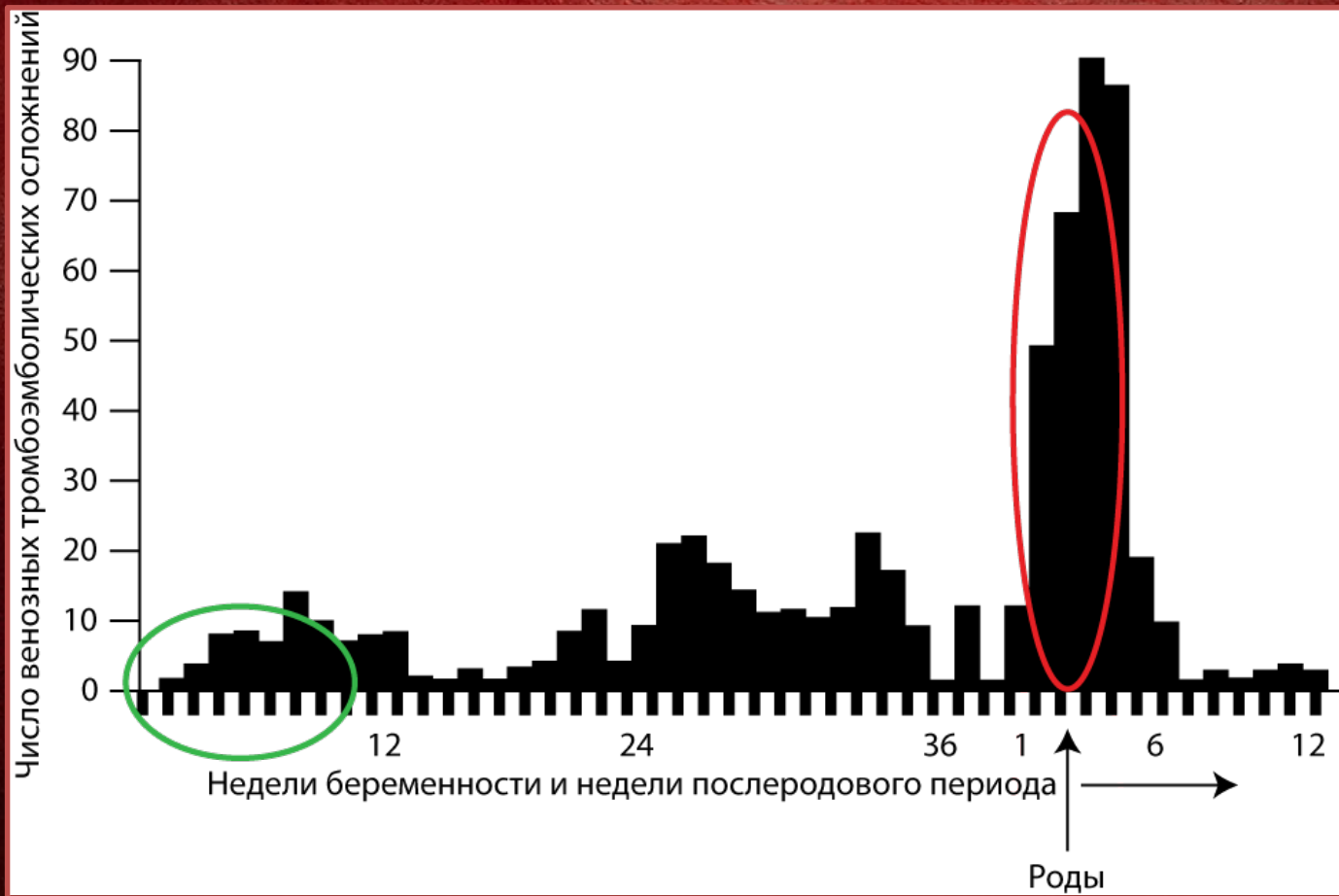
# Связь тромбоза и пола



Венозные тромбозы случаются в пять-десять раз чаще у беременных женщин, чем у небеременных того же возраста



# Частота и распределение венозных тромбоземболических осложнений в течение беременности и послеродового периода





# Снижение активности фибринолиза

Концентрация ингибитора активатора плазминогена 1 типа (РАІ-1) повышается в пять раз, а РАІ-2, который вырабатывается в плаценте – во много раз в третьем триместре беременности



# Беременность – состояние гиперкоагуляции

Эти изменения могут сохраняться в течение 8 недель после родов, начинаются с самого зачатия.



■ Риск тромбоза глубоких вен  
увеличивается  
при родоразрешении  
операцией кесарево сечение

Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology

Vol. 15, No. 4, pp. 583–603, 2001

doi:10.1053/beog.2001.2202, available online at <http://www.idealibrary.com> on IDEAL®



7

## Management of venous thromboembolism in pregnancy

I. A. Greer\* MD FRCP(Glas), FRCP (Ed), FRCOG

Regius Professor and Head of Department

A. J. Thomson MD, MRCOG

Honorary Senior Lecturer

Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Glasgow, Glasgow, Scotland, UK

Pulmonary thromboembolism (PTE) is the major cause of maternal death in the UK, with recent trends showing an increase in the numbers of deaths. Underlying PTE is the problem of deep venous thrombosis (DVT). An appreciation of risk factors, particularly, thrombophilia, and signs or symptoms suggestive of thromboembolism, coupled with objective diagnosis and treatment should reduce mortality and morbidity. There are particular considerations with regard to the management of thrombosis in pregnancy, especially the use of anticoagulants. Low-molecular-weight heparins are now replacing unfractionated heparin for the treatment of DVT and PTE in pregnancy.

**Key words:** pregnancy; thrombosis; thrombophilia; heparin; warfarin; low-molecular-weight heparin.

Pulmonary thromboembolism (PTE) remains a major cause of maternal mortality in Western obstetric practice and is the leading cause of maternal death in the United Kingdom.<sup>1</sup> Fatal PTE arises from deep venous thrombosis (DVT), many cases of which are not recognized clinically, being identified only at autopsy following a maternal death. As well as the acute morbidity and mortality of VTE, DVT is associated with a significant risk of further thrombosis and deep venous insufficiency. The UK Confidential Enquiries into Maternal Deaths have highlighted the need for adequate diagnosis and treatment of thromboembolic disease in pregnancy.<sup>1</sup> There have been significant developments in diagnosis and treatment of venous thromboembolism (VTE) in recent years, particularly with the use of low-molecular-weight heparins for treatment. This review will focus on the management of venous thromboembolism in pregnancy.

\*Address for correspondence: University of Glasgow, Department of Obstetrics and Gynaecology, Glasgow Royal Infirmary, 10 Alexandra Parade, Glasgow G31 2ER, Scotland, UK.

1521-6934(01)040583-21 \$35.00/00

© 2001 Harcourt Publishers Ltd.

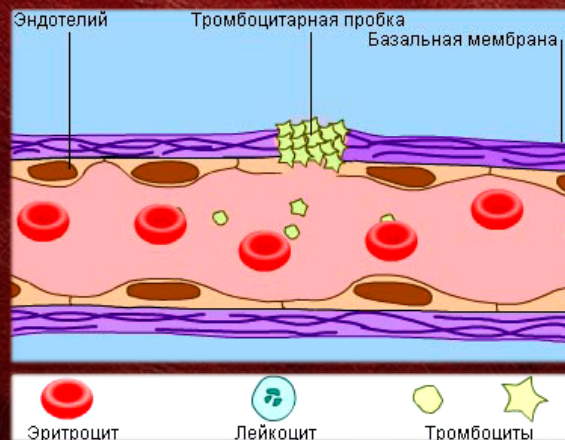
BEST  
PRACTICE  
& RESEARCH

I. A. Greer and A. J. Thomson, *Management of venous thromboembolism in pregnancy*,  
*Best Practice & Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 15 (2001), 583–603.

## Эндотелий тазовых вен может повреждаться:

- Во время родов через естественные родовые пути
- При операции кесарева сечения, особенно по экстренным показаниям

### Риск тромбозмболии при этом удваивается



# Кесарево сечение

- Послеоперационные изменения характеризуются снижением гематокрита и увеличением агрегации эритроцитов, наряду с увеличением фибриногена и транзиторной гиперкоагуляцией



A. J. Dodds, P. M. Matthews, M. J. Bailey, P. T. Flute and J. A. Dormandy,  
*Changes in red cell deformability following surgery, Thromb. Research 18 (1980), 561–565.*

## THROMBOSIS RESEARCH

THROMBOSIS RESEARCH 18: 561-565  
(c) Pergamon Press Ltd. 1980. Printed in the U.S.A.  
0049-3848/80/100561-05\$02.00/0

### BRIEF COMMUNICATION

#### CHANGES IN RED CELL DEFORMABILITY FOLLOWING SURGERY

A.J. Dodds, P.N. Matthews, M.J. Bailey, P.T. Flute and  
J.A. Dormandy  
St. George's Hospital Medical School and St. James' Hospital,  
London

(Received 30.10.1979; in revised form 4.2.1980.  
Accepted by Editor C.R.M. Prentice.  
Received by Executive Editorial Office 21.3.1980)

### INTRODUCTION

The shape and deformability of the human red cell are its two most important physical characteristics. Alterations have been described in many haematological conditions and may contribute to accelerated red cell destruction in some of the haemolytic anaemias (1) or to small vessel thrombosis in sickle cell anaemia (2). Decreased red cell deformability (RCD) has also been described in a variety of other conditions including oral contraceptive therapy (3), peripheral vascular insufficiency (4) and diabetes mellitus (5). The significance of the change in these latter conditions is not as clear but may be related to poor perfusion in the microcirculation where the red cells have to deform in order to negotiate the capillary bed (2). In addition the red cells from stored blood are known to have markedly reduced deformability (6). The effect of surgery on RCD has not been finally resolved. In this study we investigated the perioperative changes in RCD and the possible influence of blood transfusion on these changes.

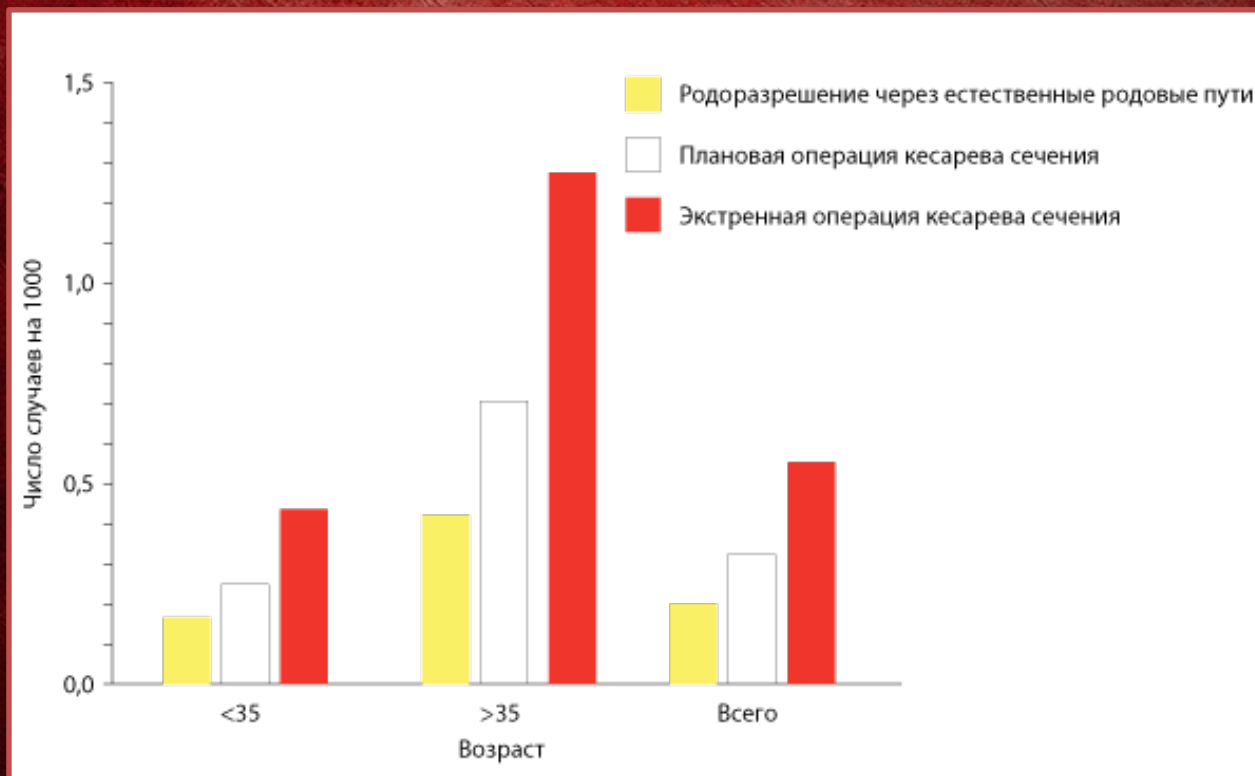
### SUBJECTS AND METHODS

Two groups of patients were studied. The first consisted of 6 patients aged 64 to 84 years undergoing major reconstructive arterial surgery. The mean volume of blood transfused in the perioperative period was 5.5 units. For comparison a second group of 10 patients, aged 34 to 54 years, undergoing

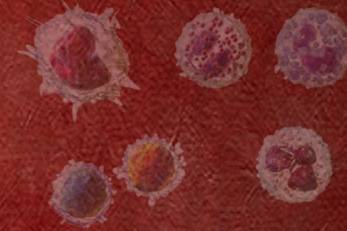
Key words: red cell deformability, surgery

Requests for reprints should be directed to Dr. J.A. Dormandy,  
St. James' Hospital, Sarsfield Road, London, SW12 8HW.

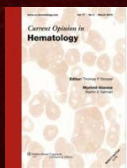
# Частота тромбоза глубоких вен в послеродовом периоде



# Current Opinion in Hematology



- Тот факт, что причиной сниженной пластичности эритроцитов могут служить области замедленного кровотока – достаточно умозрительное заключение.



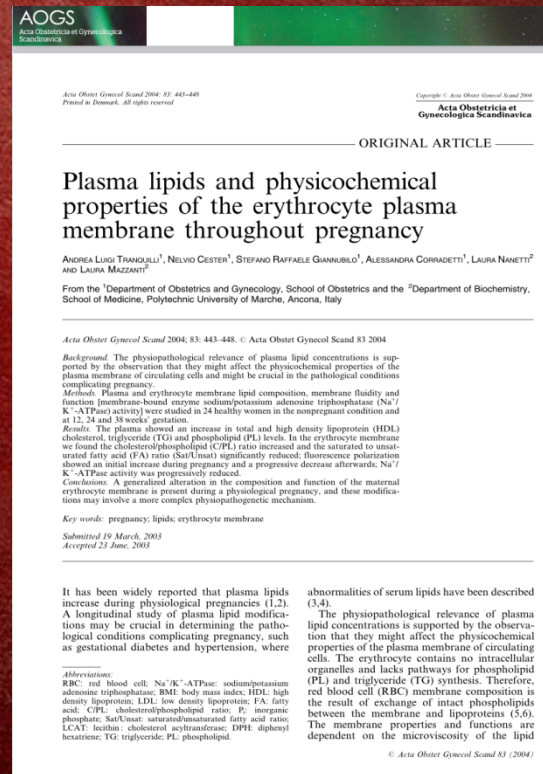
*D.E.Discher, New insights into erythrocyte membrane organization and microelasticity, Curr. Opinion. Hematol. (2000), 7.*



*L.Heilmann, W.Rath and K.Pollow, Hemorheological changes in women with severe preeclampsia. Clin. Hemorheol. Microcirc. 31 (2004), 49–58.*

- Увеличение концентрации холестерина в клеточной мембране прогрессивно снижает пластичность красных клеток крови.

- Возрастает после операции кесарево сечение, в особенности у беременных с тяжелой преэклампсией



A.L. Tranquilli, N. Chester, S.R. Giannubilo, A. Corradetti, L. Nanetti and L. Mazzanti, Plasma lipids and physicochemical properties of the erythrocyte plasma membrane throughout pregnancy, Acta Obstet. Gynecol. Scand. 83 (2004), 443–448.





Volume 1 Number 1 October 2010 ISSN 2210-7789



# PREGNANCY HYPERTENSION

An International Journal of Women's Cardiovascular Health

Abstracts of the XVII ISSHP World Congress  
Melbourne, Australia, 3-6 October 2010





о преэклампсия о эклампсия о HELLP-синдром

Е. М. Шифман



пре ЭКЛАМПСИЯ  
ЭКЛАМПСИЯ  
HELLP-синдром

Таблица 17. Оценка риска и профилактика ВТЭО во время родов и в послеродовом периоде

Фактор риска	Количество баллов
<b>I. Данные анамнеза</b>	
Предшествующие рецидивирующие ВТЭО	3
Предшествующие ВТЭО, ничем не спровоцированные или связанные с приемом эстрогенов	3
Предшествующие спровоцированные ВТЭО	2
Семейный тромботический анамнез	1
<b>II. Соматические факторы</b>	
Возраст более 35 лет	1
Курение	1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> )	1
Варикозное расширение вен нижних конечностей	1
Соматические заболевания (артериальная гипертензия, нефротический синдром, злокачественные заболевания, сахарный диабет 1-го типа, инфекционно-воспалительные заболевания в активной фазе, СКВ, заболевания легких и сердца, серповидно-клеточная анемия)	2
<b>III. Акушерско-гинекологические факторы</b>	
Три и более родов в анамнезе	1
Многоплодная беременность	1
Дегидратация	1
Затяжные роды (>24 ч)	1
Полостные или ротационные щипцы	1
Экстренное кесарево сечение	1
Длительная иммобилизация (>4 сут)	1
Хирургические вмешательства во время беременности или в послеродовом периоде	2
Послеродовое кровотечение более 1 л, требующее гемотрансфузии	1
Преэклампсия	1
Тяжелая форма преэклампсии, внутриутробная гибель плода во время данной беременности	2
<b>IV. Тромбофилии</b>	
Гомозиготы по фактору V Лейдена, гомозиготы по протромбину G20210A, антифосфолипидный синдром, дефицит антитромбина, дефицит протеинов S или C	3
<b>Способ профилактики ВТЭО</b>	
Эластичная компрессия нижних конечностей	0—1
Переменяющаяся пневматическая компрессия нижних конечностей, НМГ в течение 6—7 дней после родов	2
Переменяющаяся пневматическая компрессия нижних конечностей, НМГ в течение 6 нед после родов	>3
<b>Сумма баллов</b>	

Ассоциация флебологов России  
Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России  
Всероссийское общество хирургов  
Российское научное медицинское общество терапевтов  
Общество специалистов по неотложной кардиологии

Утверждено совещанием экспертов  
20.05.2015, Москва

## РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ВТЭО)

### Координаторы проекта

Академик РАН Л.А. Бокерия  
Академик РАН И.И. Затевахин  
Академик РАН А.И. Кириенко

### Эксперты, участвовавшие в разработке клинических рекомендаций

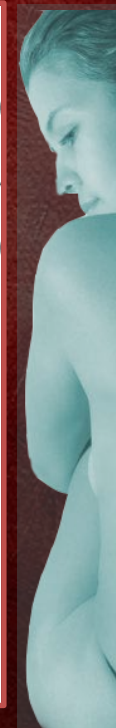
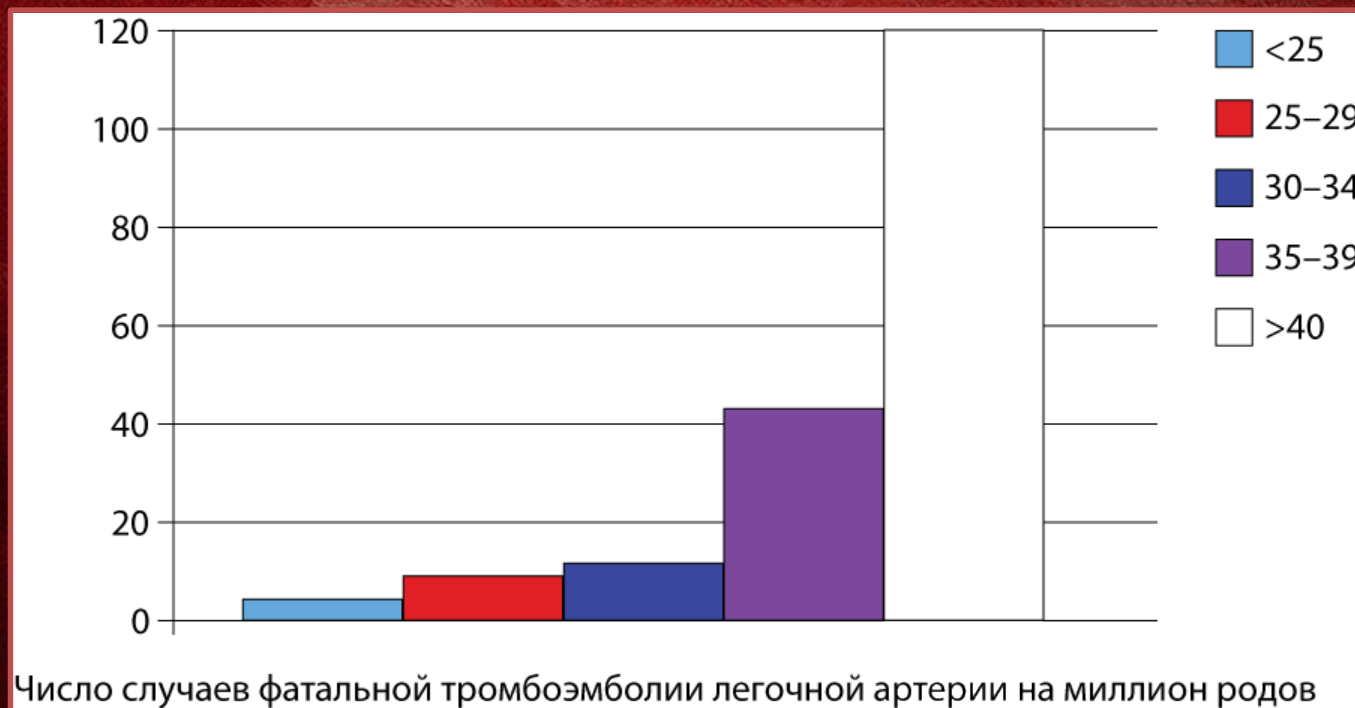
А.В. Андрияшкин	Е.В. Острикова
В.В. Андрияшкин	Е.П. Паченко
Г.П. Арутюнов	С.Н. Переходов
В.Е. Барinov	М.А. Пирадов
В.О. Бицадзе	И.В. Поддубная
М.К. Большов	А.В. Покровский
А.Н. Бритов	Д.Н. Проценко
А.В. Бутенко	М.И. Прудков
Т.В. Вавилова	С.И. Прядко
Н.А. Воробьева	А.В. Пырегов
Ю.Э. Восканян	Т.М. Решетняк
А.В. Гавриленко	Ю.В. Рябинкина
Г.М. Галстян	С.В. Сапелкин
Б.Р. Гельфанд	М.Н. Семёнова
М.Ю. Гизаров	С.В. Смирнов
Г.Ш. Голубев	В.А. Соколов
М.Н. Замятин	Л.В. Стаховская
И.А. Золотухин	Ю.М. Стойко
Ж.Д. Кобалава	В.А. Сулимов
И.И. Катальницкий	Г.Т. Сухих
С.С. Копенкин	С.Н. Терещенко
М.Р. Кузнецов	А.А. Фокин
С.Г. Леонтьев	М.В. Хруслов
К.В. Лобастов	А.И. Шевела
А.Ю. Лубнин	А.И. Шиманко
А.Д. Макацария	А.М. Шулушко
В.С. Моисеев	И.С. Явлов
А.П. Момот	Д.И. Яхонтов



В действительности у **98,53%** прооперированных женщин по данным Cruz с соавт. фиксирован по крайней мере один дополнительный фактор риска



# Возраст и риск тромбоза глубоких вен при беременности )



# Методы профилактики венозных тромбозэмболических осложнений

Механические



Медикаментозные



Анестезиолог  
и Хирург



Дополняют друг друга, но не исключают

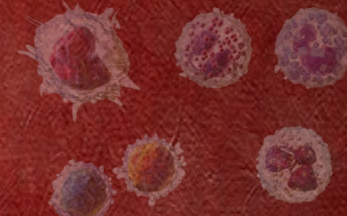
# Физические методы профилактики тромбозов

Раннее прекращение постельного режима

Чулки с градуированной компрессией

Компрессионные устройства для ног





- **В послеродовом периоде рекомендуется длительная лекарственная тромбопрофилактика.**

**Например, женщинам с многократными эпизодами ВТЭ, ВТЭ с тромбофилией высокого риска или ВТЭ с приобретённой тромбофилией следует назначать лечебные дозы низкомолекулярного или нефракционированного гепарина в течение 6 недель после родов.**





# Рекомендации по диагностике и лечению тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии во время беременности и в послеродовом периоде



The Australian and  
New Zealand Journal  
of Obstetrics and  
Gynaecology

# ANZJOG

*Opinion*

## Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period

Claire MCLINTOCK<sup>1</sup>, Tim BRIGHTON<sup>2</sup>,  
Sanjeev CHUNILAL<sup>3,4</sup>, Gus DEKKER<sup>5,6</sup>,  
Nolan MCDONNELL<sup>7</sup>, Simon MCRAE<sup>8</sup>,  
Peter MULLER<sup>9</sup>, Huyen TRAN<sup>3,4,10</sup>, Barry  
N.J. WALTERS<sup>11</sup>, Laura YOUNG<sup>12,13</sup>

Article first published online: 6 OCT 2011

DOI: 10.1111/j.1479-828X.2011.01361.x

© 2011 The Authors. ANZJOG © 2011 The Royal  
Australian and New Zealand College of  
Obstetricians and Gynaecologists

*Issue*



Australian and New Zealand  
Journal of Obstetrics and  
Gynaecology

Volume 52, Issue 1, pages  
14–22, February 2012

Не рекомендуется ориентироваться только на показатели D-димера как показателя тромбоза глубоких вен, так как, не смотря на его специфичность, его значения увеличиваются во время беременности и в отсутствии тромбоза глубоких вен.





## Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium

Green-top Guideline No. 37a  
April 2015

### **7.4**

***Всем женщинам после операции кесарево сечение необходимо проводить профилактику НМГ до 10 дней послеоперационного периода, если у них нет дополнительных факторов риска***





Кроме стандартного антикоагулянтного действия НМГ оказывают ряд положительных плеiotропных эффектов на тканевой активатор плазминогена и его ингибитор, фактора Виллебранда, систему активированного протеина С, эндотелиальные факторы роста, и обеспечивают противовоспалительное, антипролиферативное и иммунологическое действие.

Сидельникова В. М., Кирющенко П. А. Гемостаз и беременность. М. Триада-Х, 2004. С. 43–46, 126–135.





## Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium

Green-top Guideline No. 37a  
April 2015

### **6.0**

**Дополнительные значимые  
факторы риска ВТО  
включают  
в себя продолжительные  
роды, иммобилизацию,  
инфекции, кровотечения,  
трансфузию препаратов  
крови**



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

# Антикоагулянтная терапия гепаринами у беременных и родильниц

- Объем циркулирующей крови у матери увеличивается на 40–50% от исходного
- Повышается объем распределения препарата
- Связывание гепаринов с белками плазмы крови увеличивается

Следовательно, время полужизни гепаринов уменьшается, равно как и их пиковые концентрации в плазме крови, поэтому при беременности обычно требуются более высокие дозы гепаринов, и их приходится вводить чаще, чтобы поддерживать адекватные пиковые концентрации





# Дозы НМГ для профилактики ВТЭО в дородовом и послеродовом периоде

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	5700 МЕ ежедневно
	91-130	60 мг ежедневно*	7500 ЕД ежедневно*	7600 МЕ ежедневно
	131-170	80 мг ежедневно*	10000 ЕД ежедневно*	9500 МЕ ежедневно
	>170	0.6 мг/кг/сутки*	75 ЕД/кг/сутки*	86 ЕД/кг/сутки
Высокая профилактическая (промежуточная) доза при массе тела 50-90 кг	40 мг каждые 12 часов	5000 ЕД каждые 12 часов	5700 МЕ каждые 12 часов	
Терапевтическая доза***	1 мг/кг/каждые 12 часов до родов; 1.5 мг/кг/ежедневно после родов	100 ЕД/кг/каждые 12 часов или 200 ЕД/кг/ежедневно после родов	86 ЕД/кг/каждые 12 часов	



## **Риск кровотечения (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 м<sup>2</sup>)**
- **Тяжелые заболевания печени (увеличение МНО, варикозно расширенные вены пищевода)**
- **Неконтролируемая артериальная гипертензия (более 200/120 мм рт.ст.)**

NCBI Resources How To

PubMed.gov  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed enoxaparin pregnancy |  
RSS Save search Advanced

Article types Summary 20 per page Sorted by Recently Added

Clinical Trial  
Review  
Customize ...

**Results: 1 to 20 of 270**

NCBI Resources How To

PubMed.gov  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed dalteparin pregnancy |  
RSS Save search Advanced

Article types Summary 20 per page Sorted by Recently Added

Clinical Trial  
Review  
Customize ...

**Results: 1 to 20 of 99** << First

NCBI Resources How To

PubMed.gov  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed nadroparin pregnancy |  
RSS Save search Advanced

Article types Summary 20 per page Sorted by Recently Added

Clinical Trial  
Review  
Customize ...

**Results: 1 to 20 of 47** << First

NCBI Resources How To

PubMed.gov  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed bemiparin pregnancy |  
RSS Save search Advanced

Article types Summary Sorted by Recently Added

Clinical Trial  
Review  
Customize ...

**Results: 3**

NCBI Resources How To

PubMed.gov  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed heparin pregnancy |  
RSS Save search Advanced

Article types Summary 20 per page Sorted by Recently Added

Clinical Trial  
Review  
Customize ...

**Results: 1 to 20 of 4257**



# Низкомолекулярный гепарин

- В отличие от низкомолекулярных лекарственных веществ, точно скопировать биологический препарат невозможно, что связано со сложностью его строения и процесса производства, поэтому в Европе воспроизведенные биологические лекарственные средства называют не дженериками, а биоаналогами (biosimilar drugs, в США – follow-on biological products). Этот термин предполагает, что воспроизведенный препарат похож на оригинальный, но не является его точной копией.



КЛИНИЧЕСКАЯ  
ФАРМАКОЛОГИЯ  
И ТЕРАПИЯ

*Биоаналоги. низкомолекулярных гепаринов: сходство в обмен на эффективность?*

*От редакции. Клиническая фармакология и терапия, 2012,21(3)*

# Биологические препараты и биоаналоги

## Клинический пример

### Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis

<http://cat.sagepub.com/>

#### Recurrent Life-Threatening Deep Tissue Hematomas After Switching to Generic Enoxaparin : A Report and Perspective on the Approval Process for Biological Compounds

Benjamin H. Kaffenberger and Tanius Bekaii-Saab  
*CLIN APPL THROMB HEMOST* published online 25 August 2011  
DOI: 10.1177/1076029611416641

The online version of this article can be found at:  
<http://cat.sagepub.com/content/early/2011/08/04/1076029611416641>

#### Recurrent Life-Threatening Deep Tissue Hematomas After Switching to Generic Enoxaparin: A Report and Perspective on the Approval Process for Biological Compounds

Clinical and Applied  
Thrombosis/Hemostasis  
000(00) 1-3  
© The Author(s) 2011  
Reprints and permission:  
[sagepub.com/journalsPermissions.nav](http://sagepub.com/journalsPermissions.nav)  
DOI: 10.1177/1076029611416641  
<http://cat.sagepub.com>



Benjamin H. Kaffenberger, MD<sup>1,2</sup> and Tanius Bekaii-Saab, MD<sup>1,2</sup>

#### Abstract

In the United States, the Food and Drug Administration (FDA) has allowed makers of biologic therapies to use the abbreviated new drug application, which does not require safety and efficacy studies. Instead this relies on proving equivalency with the original compound and demonstrating in vitro activity and similar pharmacodynamics. In the United States, a low-molecular-weight heparin, enoxaparin, was recently approved in a generic format through the abbreviated new drug application. We present a patient treated with branded enoxaparin for 4 years with no complications. After the switch to the generic enoxaparin, the patient developed 2 life-threatening hemorrhages within 4 months of the initiation of the compound. This case suggests that the FDA should follow the European Medicine Administration (EMA) guidance by tightening its approval process for generic bioequivalents and requiring studies demonstrating similar safety and efficacy as the parent compound, prior to approval of a generic biologically active compound.

### Замена Клексана на биоаналог

Пациент принимал 4 года Клексан без осложнений. После перехода на биоаналог эноксапарина, у пациента было **2 угрожающих жизни кровотечения в течение 4 месяцев** после начала использования.

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.,  
Шулутко Е.М., Беломестнов С.Р.**

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по анестезиологии и реаниматологии на заседании 25 февраля 2015 г. в составе:

# Методы инактивации антикоагулянтов и дезагрегантов в экстренной ситуации

Препараты	Методы инактивации в экстренной ситуации
Нефракционированный гепарин	Протамина сульфат (100 ЕД гепарина инактивируется 1 мг протамина сульфата). Максимальная доза 50 мг внутривенно
Низкомолекулярный гепарин	Протамина сульфат инактивирует 60% активности (анти-Ха) НМГ и может использоваться для этой цели. При кровотечении на фоне НМГ показаны СЗП и фактор VIIa
Антагонисты витамина К – варфарин	концентрат протромбинового комплекса, а при его отсутствии – СЗП 10-15 мл/кг. Витамин К
Дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиеноперидины, ингибиторы гликопротеидов IIb-IIIa)	У всех групп дезагрегантов специфических ингибиторов нет и уменьшить эффект можно только экстренной трансфузией тромбоцитов, при невозможности применить неспецифическую терапию – СЗП, фактор VIIa

# Основные принципы проведения регионарной анестезии и применения антикоагулянтов

American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, European Society of Anaesthesiology, 2010, 9th ed:  
American College of Chest Physicians, 2012

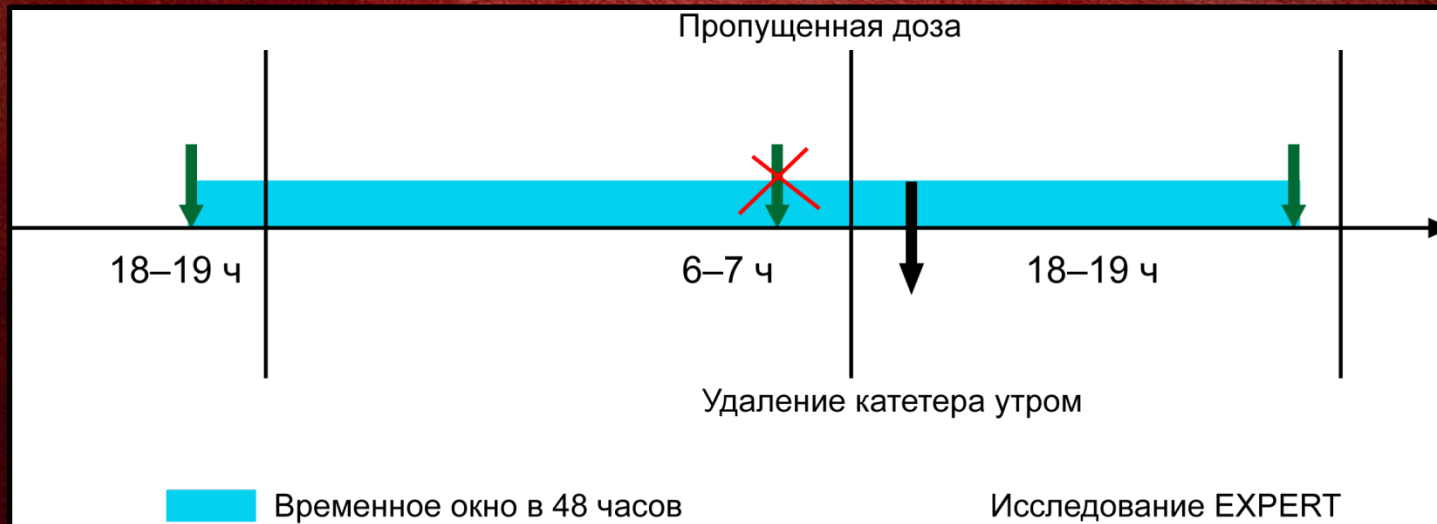
Препараты	Доза	Отмена до операции	Начало после операции/ удаления катетера	Удаление катетера после приема/введения препарата
Нефракционированный гепарин	Проф.	в/в 4 ч	в/в 4 ч	4 ч
	Леч.	п/к 6 ч	п/к 6 ч	4 ч
Низкомолекулярный гепарин	Проф.	12 ч	6-8 ч	10-12 ч
	Леч.	24 ч	24 ч	24 ч
Варфарин		5 суток	1 сутки	При МНО < 1,3
Аспирин	Можно не отменять			
NSAIDs	Можно не отменять			



# Рекомендации по удалению эпидурального катетера

## Пропуск вечерней инъекции препарата

Пропустите вечернее введение препарата перед днем удаления катетера.  
Удалите катетер утром. Следующая инъекция низкомолекулярного гепарина, как обычно, вечером.





**Спасибо за внимание!**

---