

Профилактика тромбоэмболических осложнений в акушерстве



**Шейна Ирина Петровна,
гематолог ПККБ, к.м.н.**

**Беременность
характеризуется
естественной ЗАЩИТНОЙ
гиперкоагуляцией,
нарастающей с**

? Зачем устранять?

**увеличением срока
беременности
физиологические
изменения гемостаза
во время
беременности?**

Нормативные документы

- **Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"**
- **Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). 2015 г.**
- **Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2014 г.**
- **Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2018 г.**



Какова эффективность антикоагулянтов при патологии беременности ?

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

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

ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy.
Obstet Gynecol. 2018 Jul;132(1):e18-e34.

Когда оправдано вмешательство в физиологический гомеостаз во время беременности с целью его угнетения?

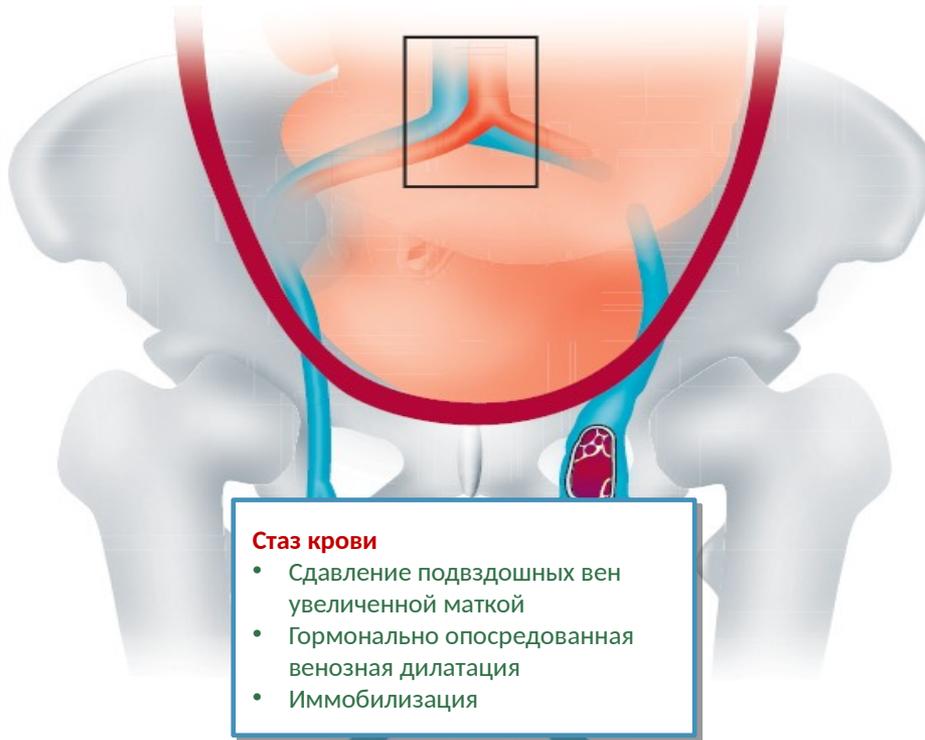
ОДОБРЕНО И ДОКАЗАНО

- **Профилактика и лечение тромбозов**

НЕ ДОКАЗАНО

- Профилактика и лечение плацентопосредованной патологии
- Профилактика и лечение акушерской или соматической патологии

ПАТОГЕНЕЗ ТРОМБОЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ¹



Стаз крови

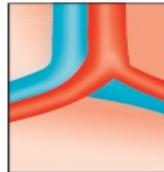
- Сдавление подвздошных вен увеличенной маткой
- Гормонально опосредованная венозная дилатация
- Иммобилизация



Rudolph Virchow

Повреждение сосудов

- Сдавление сосудов во время родов
- Ассистированные или оперативные роды



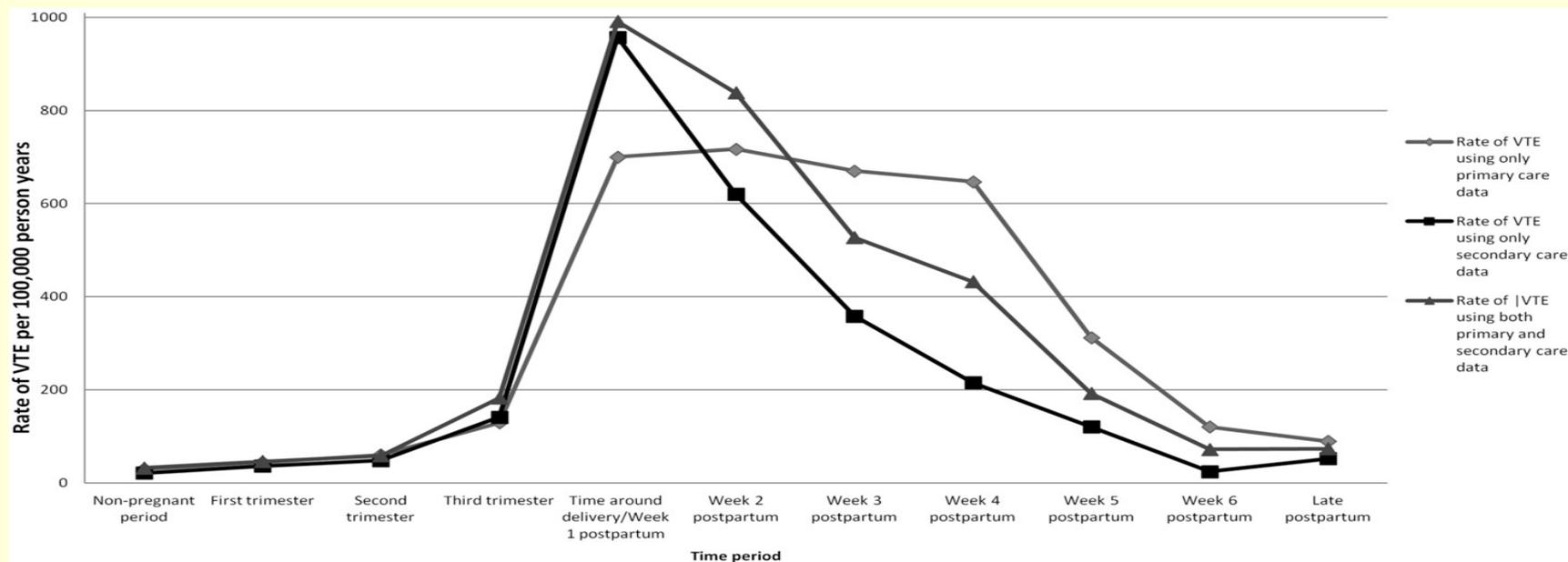
Гиперкоагуляция крови

- ☐ ↑ прокоагулянтных факторов: ↑ фибриногена, ↑ факторов V, IX, X и VIII.
- ☐ ↓ антикоагулянтной активности:
 - ↓ концентрации протеина S и ↑ резистентности к активированному протеину C
- ☐ ↓ фибринолитической активности: ↑ активности PAI 1 и PAI 2 и ↓ активности tPA

=
Это приводит к ↑ образованию тромбина + ↓ растворению тромбов

ВТЭО и беременность

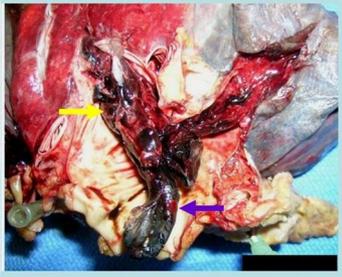
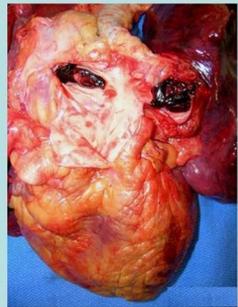
- Беременность — фактор риска венозного тромбоза, у всех беременных есть изменения в системе гемостаза и сосудистой стенки, нарушения тока крови.
- Послеродовой период — в первую неделю в 100 раз в сравнении с беременностью; к концу 6 недели после родов риск тромбоза снижается до состояния вне беременности



ОСЛОЖНЕНИЯ (ВТЭО)



ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН



ЭЛА



Легочная гипертензия

Смерть

**ПОСТТРОМБОТИЧЕСКИЙ
СИНДРОМ**



ВТЭО при беременности



- **Основная причина материнской заболеваемости и смертности (0,8-4,7 на 100000 родившихся живыми)**
- **ВТЭО при беременности чаще в 5 раз**
- **Частота ВТЭО, ассоциированных с беременностью, 1:500 – 1:1000 беременностей**
- **Частота летальной ТЭЛА не снижается**
 - ✓ **в 2014 г. 0,51 на на 100000 родившихся живыми**
 - ✓ **в 2016 г. 0,64 на на 100000 родившихся живыми**
- **Точные данные о случаях ВТЭО во время беременности отсутствуют**
- **Случаи ВТЭО потенциально предотвратимы: тромбопрофилактика!!!**

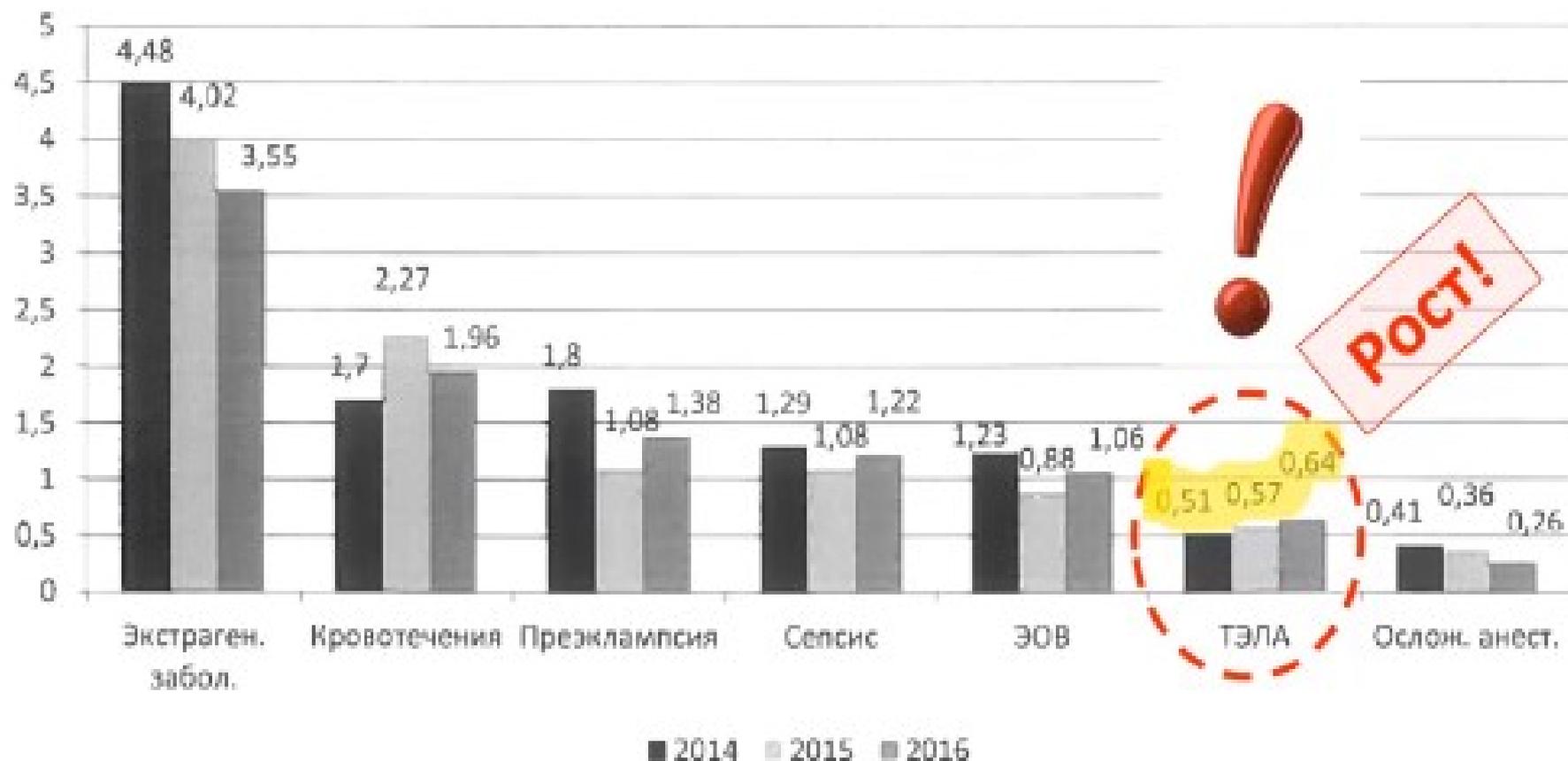
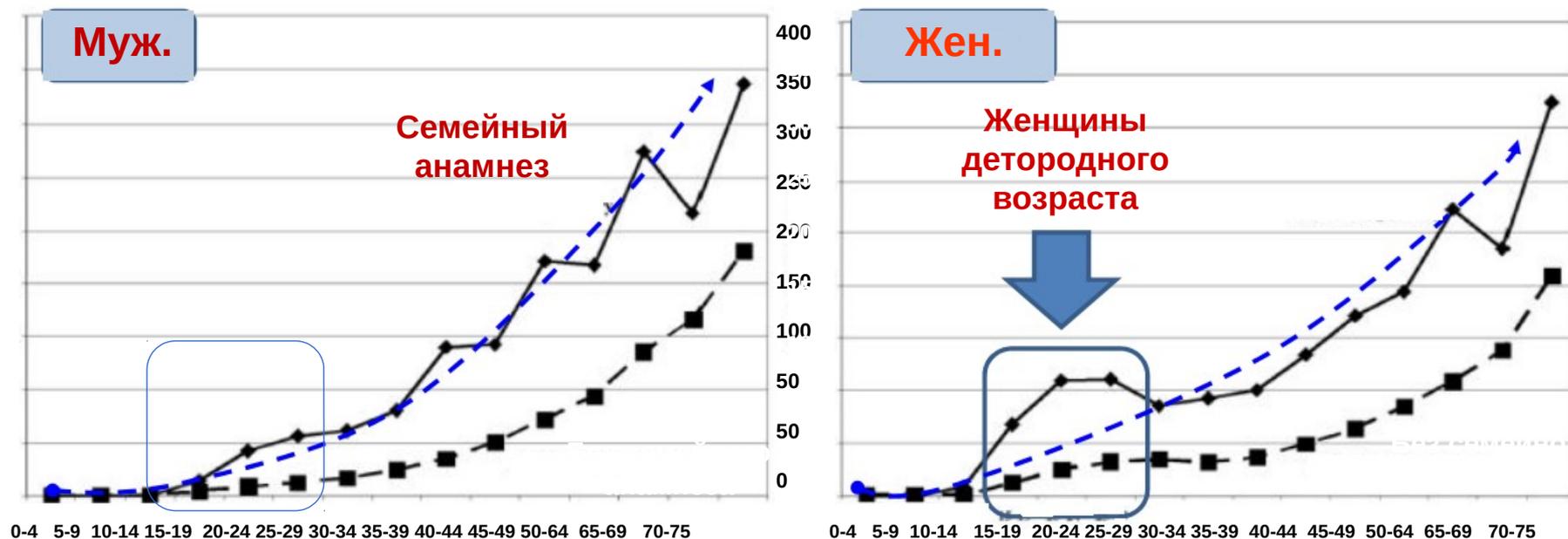


Рис. № 3. Динамика показателей материнской смертности от основных причин в Российской Федерации, 2014–2016 гг.

У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА РИСКИ ВТЭО (СЕМЕЙНЫЕ И НЕСЕМЕЙНЫЕ) ВЫШЕ, ЧЕМ У МУЖЧИН

Популяционное исследование
Швеция (1987-2007 г.)

Заболеваемость ТГВ среди мужчин и женщин по возрастам
(на 100 000 пац./лет)



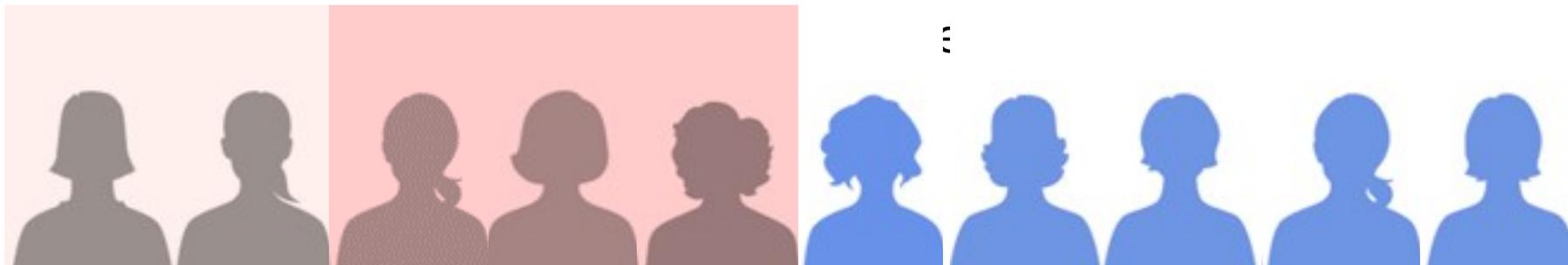
ТРОМБОФИЛИЯ – это патологическое состояние, характеризующееся нарушением системы свертывания крови, при котором

увеличивается риск развития тромбозов

Тромбофилия присутствует

у 20%-50% женщин,

которые испытывают ВТЭО во время беременности и в



20 - 50% женщин

Роль тромбофилии в акушерско-гинекологической практике¹



СЗРВП-Синдром задержки развития плода

Формы тромбофилии

Генетическая

Приобретенная

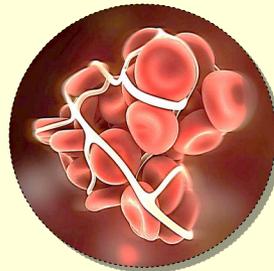
Приобретенная

Высокий риск:

- гомозигота FV проакцелерина G1691A (мутация Лейден)
- гомозигота FII протромбина G20210A
- сочетание гетерозиготы FV и FII
- дефицит АТ-III

Высокий риск:

- АФС
- механический клапан сердца



- гепарин-индуцированная тромбоцитопения и тромбоз
- ЗГТ
- ХТ
- злокачественные новообразования

Тромбофилии

- 54% пациенток с венозной тромбозом имели семейный анамнез по ВТЭО,
- 36,7% - осложнения беременности в анамнезе (синдром потери плода, преэклампсия и отслойка плаценты)

[Akinshina S¹](#), [Makatsariya A²](#), [Bitsadze V³](#), [Khizroeva J³](#), [Khamani N³](#). Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and a history of thrombosis. *J Perinat Med.* 2018 Oct 25;46(8):893-899. doi: 10.1515/jpm-2017-0329.



ТРОМБОФИЛИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА¹

Таблица 1. Распространенность и относительный риск венозного тромбоза во время беременности в связи с наследственной тромбофилией

Тромбофилия	Распространенность у беременных женщин с венозным тромбозом (%)	Относительный риск заболевания тромбозом
Фактор V Лейдена (гетерозиготный)	8-14	5-7
Фактор V Лейдена (гомозиготный)	9-17	10-41
Мутация гена протромбина (гетерозиготный)	3-17	3-10
Мутация гена протромбина (гомозиготный)	-	-
Гетерозиготное сочетание (фактор V Лейдена и мутация гена протромбина)	4-9	9-107
Дефицит антитромбина (<80% действия)	7-12	10 и более
Дефицит протеина C (<75% действия)	10	2 и более
Дефицит протеина S (<65% действия)	8	-

Распространенность зависит от этнических групп.

ЧТО ОТНОСИТСЯ К НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ

Наследственная тромбофилия

К наследственной тромбофилии высокого риска относится (Приложение 3):

- 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.

Другие полиморфизмы генов гемостаза, а также полиморфизмы фолатного цикла (мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы) не относятся к наследственным тромбофилиям высокого риска. Нет достаточной доказательной базы о связи этих полиморфизмов с клинически значимым увеличением риска ВТЭО во время беременности.



Дефицит антитромбина

Это аутосомно-доминантная наследственная недостаточность основного физиологического антикоагулянта - антитромбина III.

Референсные значения АТ: **менее 70%**.

- ▶ **Распространенность** дефицита АТ составляет 2-3%.
- ▶ **По уральскому региону** – 1,5%



Привычное невынашивание беременности



Преждевременные роды



Преэклампсия, эклампсия



Хроническая плацентарная недостаточность, СЗРП



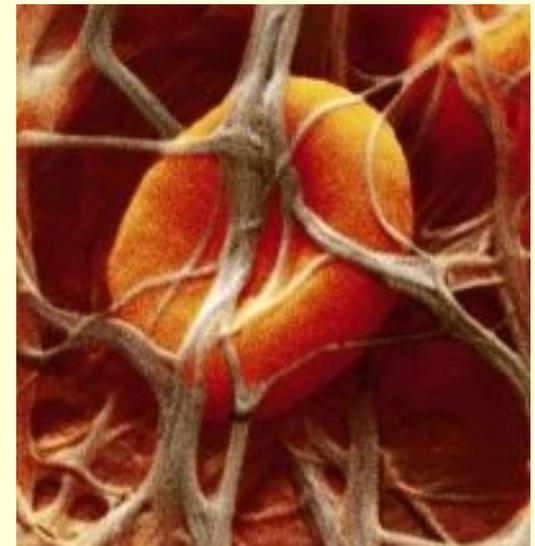
ВТЭО



ПОНРП



HELLP-синдром



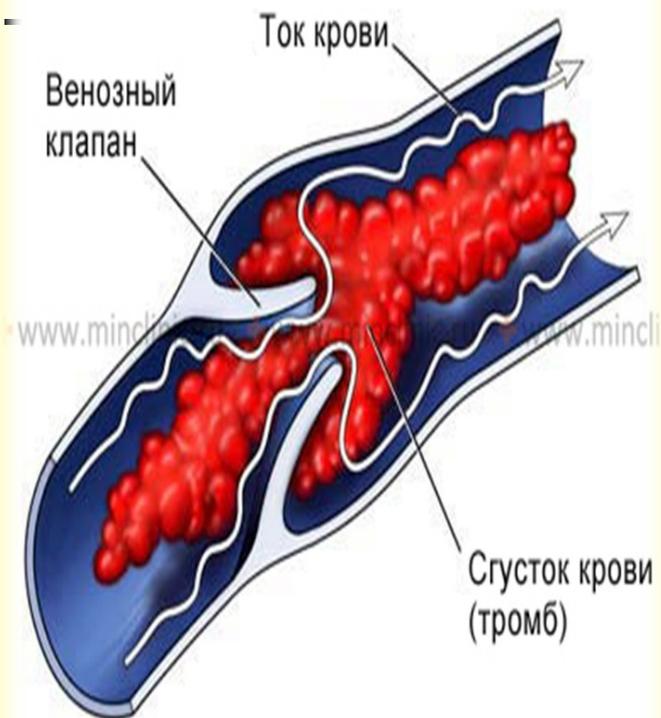
Мутация FII протромбина G20210A

- ▶ Аутосомно-доминантный тип наследования.
- ▶ Гетерозиготными носителями гена являются 2-3% представителей европейской расы.

По Уральскому региону - 0,7-

Осложнения:

1. ВТЭО
2. Невынашивание беременности
3. Плацентарная недостаточность с НМПК, СЗРП
4. Преэклампсия, эклампсия
5. ПОНРП



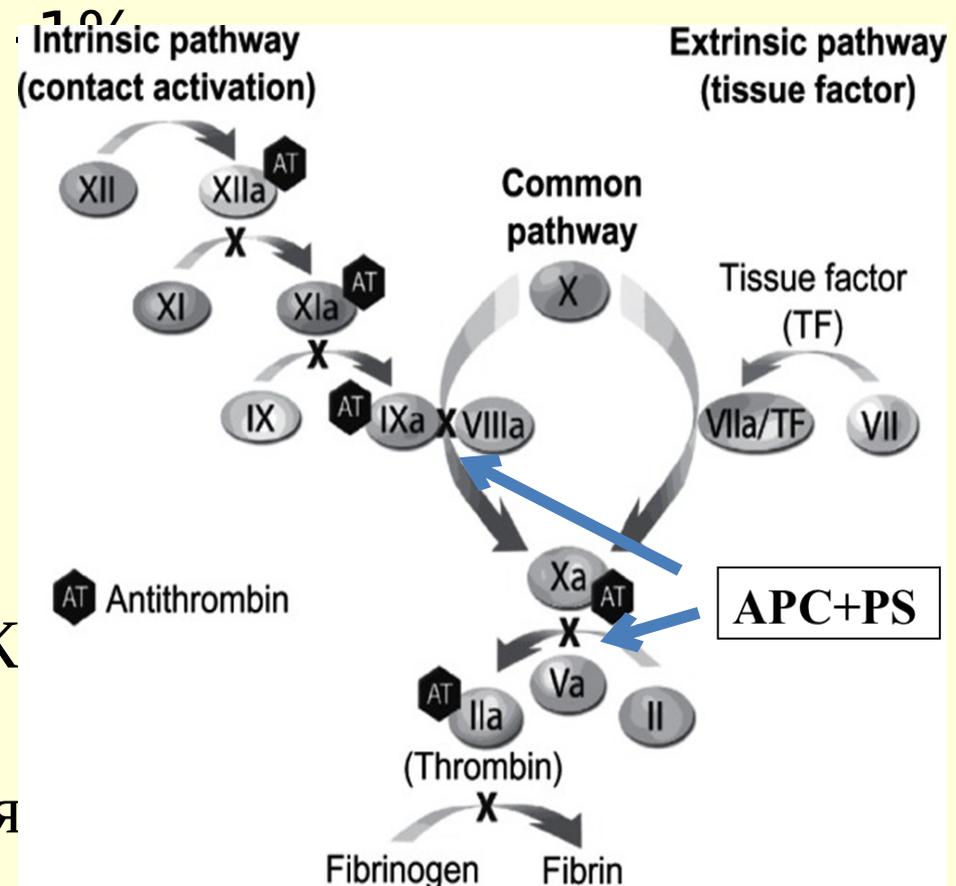
Мутация V фактора (мутация Лейден)

Распространенность гетерозиготной мутации в популяциях европейского типа - 2-6%.

По Уральскому региону

Осложнения:

1. ВТЭО
2. Невынашивание беременности
3. Плацентарная недостаточность с НМПК СЗРП
4. Преэклампсия, эклампсия
5. ПОНРП



Дефицит протеина C, S

менее 70%

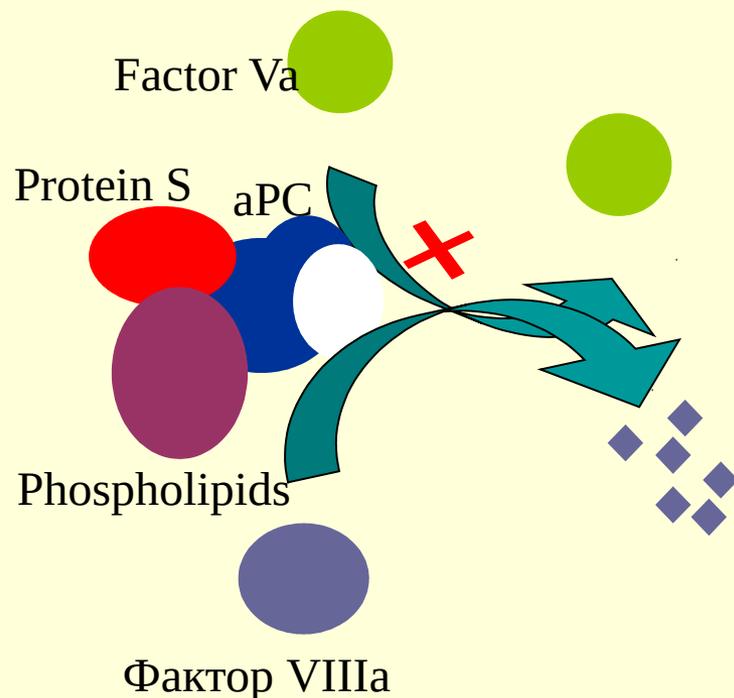
- ▶ **Протеин C** – расщепляет и инактивирует факторы свёртывания VIIIa и Va (витамин K – зависимый белок).
- ▶ **Протеин S** – кофактор протеина C, усиливающий его антикоагулянтное и профибринолитическое действие.

Осложнения:

1. ВТЭО
2. Невынашивание беременности
3. Плацентарная недостаточность с НМПК, СЗРП
4. Преэклампсия, эклампсия
5. ПОНРП

менее 40%

Определение вне беременности



Нарушение способности protein C к инактивации V

ЕСЛИ У ПАЦИЕНТКИ ВЫЯВЛЕНА НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ ЕЙ СЛЕДУЕТ РЕКОМЕНДОВАТЬ:

Пациенткам с выявленной наследственной тромбофилией следует рекомендовать (RCOG Green-top Guideline No.37a):

Оценку и стратификацию факторов риска в соответствии с видом тромбофилии, наличием или отсутствием семейного анамнеза или других факторов риска.	C
В случае наличия наследственной тромбофилии высокого риска развития ВТЭО вне зависимости от наличия клинической симптоматики, а также других видов бессимптомной наследственной тромбофилии при наличии других факторов риска (Приложение 2), начать профилактику НМГ как можно раньше при подтверждении факта наступления беременности.	B
В случае наличия наследственной тромбофилии высокого риска развития ВТЭО вне зависимости от наличия клинической симптоматики, а также других видов бессимптомной наследственной тромбофилии при наличии других факторов риска (Приложение 2), проводить профилактику НМГ на протяжении всей беременности, родов и 6 недель послеродового периода.	C
В случае других видов бессимптомной наследственной тромбофилии при отсутствии других факторов риска возможно ведение беременности без рутинного назначения НМГ. Однако профилактика НМГ должна быть обязательно назначена в послеродовом периоде.	C

НМГ на протяжении всей беременности + 6 недель после родов

Критерии АФС

1. Сосудистый тромбоз

Один или более клинических эпизодов артериального, венозного или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе.

2. Патология беременности

- а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации
- б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации
- в) три или более последовательных случаев спонтанных аборт до 10 недель гестации

3. Лабораторные критерии (положительные 2-жды с интервалом 12 нед)

- а) Антитела к кардиолипину IgG и/или IgM изотипов, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах
- б) Антитела к β 2-гликопротеину I IgG и/или IgM изотип, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах.
- в) Волчаночный антикоагулянт в плазме

ПАЦИЕНТКАМ С АФС РЕКОМЕНДУЮТ:

Пациенткам с АФС следует рекомендовать (RCOG Green-top Guideline No.37a):

В случае клинических проявлений АФС в анамнезе начать профилактику НМГ как можно раньше при подтверждении факта наступления беременности.	В
В случае клинических проявлений АФС в анамнезе проводить профилактику НМГ на протяжении всей беременности, родов и 6 недель послеродового периода.	С
В случае отсутствия клинических проявлений АФС при наличии персистенции антифосфолипидных антител возможно ведение беременности без рутинного назначения НМГ. Однако профилактика НМГ должна быть обязательно назначена в послеродовом периоде.	С

**НМГ на протяжении всей беременности + 6 недель после родов
(при симптомном АФС)**

*АФС-антифосфолипидный синдром

ВТЭО И БЕРЕМЕННОСТЬ



Исследование тромбофилий

- **Рутинный скрининг на тромбофилии не нужен**
- **ВТЭО (Протокол: «Пациенткам с однократным ВТЭО в анамнезе следует рекомендовать исследование на наличие наследственной и приобретенной тромбофилии высокого риска», 2014)**
- **? Акушерские осложнения в анамнезе или во время настоящей беременности**

Индивидуальный оценочный риск ВТЭО

- **Назначение антикоагулянтов во время беременности основано на оценке риска ВТЭО**
- **Оценка факторов риска ВТЭО проводится акушером-гинекологом** (возможно привлечение гематолога и сосудистого хирурга):
 - ✓ до беременности (прегравидарный этап), в том числе обследование на тромбофилии наследственные и приобретенные
 - ✓ при наступлении беременности
 - ✓ при госпитализации в стационар
 - ✓ перед родоразрешением
 - ✓ в послеродовом периоде

Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2018 г.

ОЦЕНОЧНЫЙ ЛИСТ РИСКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ.

(RCOG Green-top Guideline № 37a, 2015)	баллы
Перенесенное ранее ВТЭО (исключая крупные хирургические операции)	4
Перенесенное ранее ВТЭО на фоне крупной хирургической операции	3
Известная тромбофилия высокого риска	3
Соматические заболевания: злокачественная опухоль, сердечная недостаточность, СКВ, воспалительная полиартропатия или воспалительные заболевания кишечника, нефротический синдром, сахарный диабет I типа с нефропатией, серповидно-клеточная анемия, употребление в/в наркотиков в настоящее время.	3
Семейный тромботический анамнез неспровоцированных или связанных с эстрогенами ВТЭО у ближайших родственников	1
Известная тромбофилия низкого риска	1
Возраст более 35 лет	1
Ожирение ИМТ >30	1 / 2
Курение	1
Роды в анамнезе ≥ 3	1
Варикозное расширение крупных вен	1

Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2018 г.

Акушерские факторы риска:	
Преэклампсия во время текущей беременности	1
ВРТ/ЭКО (только в дородовом периоде)	1
Многоплодная беременность	1
Кесарево сечение в родах	2
Плановое кесарево сечение	1
Полостные или ротационные щипцы	1
Затяжные роды (>24 часов)	1
Послеродовое кровотечение >1 литра, требующее гемотрансфузии	1
Преждевременные роды < 37 недель при текущей беременности	1
Мертворождение при текущей беременности	1
Транзиторные факторы риска:	
Хирургические вмешательства во время беременности или в послеродовом периоде (аппендэктомия, послеродовая стерилизация)	3
Неостановимая рвота	3
СГЯ (только в 1 триместре)	4
Текущая системная инфекция	1
Иммобилизация, дегидратация (течение 6 недель после родов).	1

3 балла - тромбопрофилактика с 3 триместра (в течение 6 недель после родов).

≥ 2 балла - тромбопрофилактика в послеродовом периоде в течение не менее 10 дней.

Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2018 г.

Необходимо знать!

Традиционные параметры коагулограммы (фибриноген, МНО, АПТВ, ПТВ, РФМК, Д-димер)

- **не имеют информативной ценности в отношении прогнозирования развития тромбоза**
- **могут служить только для оценки эффективности проводимой терапии антикоагулянтами,**
- **а в ряде случаев (~при выявлении гипокоагуляции) позволяют выявить**

противопоказания для антикоагулянтной терапии

Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозов и эмболий. Клинические рекомендации (протокол лечения) 2018 г.

Для контроля за эффективностью и безопасностью применения антикоагулянтов используются следующие лабораторные тесты [46, 47, 48, 49, 50, 51]:

- Определение активированного парциального (частичного) тромбопластинового времени (АПТВ, АЧТВ, aPPT) – оценка эффективности применения нефракционированного гепарина

- Определение анти-Ха активности – оценка эффективности применения низкомолекулярного гепарина

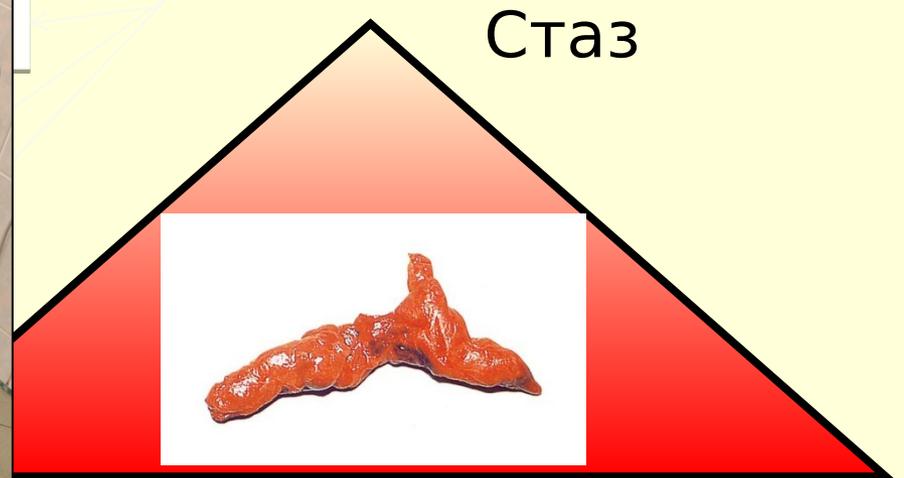
- Определение международного нормализованного отношения (МНО, INR) – оценка эффективности терапии антагонистами витамина К (варфарин)

- Уровень D-димера для дифференциальной диагностики венозного тромбоза и другой патологии при низкой клинической вероятности

- Определение количества тромбоцитов – контроль развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении

Профилактика тромбоэмболических осложнений

МЕХАНИЧЕСКИЕ



Повреждение эндотелия
сосудов

Изменения
гемостаза

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ

Антикоагулянты

• Согласно инструкции к препаратам, во время беременности можно использовать гепарин (НМГ). В отдельных ситуациях (протезированные клапаны сердца) по согласованию с кардиологом допустимо применение варфарина в условиях информированного согласия пациентки в соответствии с инструкцией к препарату. Все остальные дезагреганты и антикоагулянты противопоказаны! (уровень А-І).

Во время беременности противопоказаны:

- антиагреганты
- остальные антикоагулянты (кроме НМГ и в отдельных ситуациях варфарина): в т.ч. новые оральные антикоагулянты, сулодексид

При назначении варфарина и ацетилсалициловой кислоты во время беременности в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы необходимо информированное согласие пациентки!

Кто назначает антитромботическую терапию в акушерстве и гинекологии?

- Профилактику ВТЭО должен проводить **лечащий врач акушер-гинеколог**, который может назначать низкие профилактические дозы НМГ или выполнять назначения др.специалистов
- **Консультация гематолога** нужна:
 - 1) при врожденной тромбофилии высокого риска
 - 2) гематологическом заболевании
 - 3) при АФС
 - 4) при тромбоцитопении (< 100 тыс.)
- **Консультация ангиохирурга** нужна:
 - 1) Подозрение на ВТЭО
 - 2) ВТЭО в анамнезе
- **Консультация терапевта (кардиолога)** нужна:
 - 1) Мерцательная аритмия (больная получает антикоагулянты)
 - 2) Протезированные клапаны
 - 3) Инфаркт миокарда, ИБС в анамнезе



Оценка риска ВТЭО во время беременности (RCOG, 2015)

Степень риска	Факторы	Тактика
Высокий	Любой предыдущий ВТЭО кроме единственного случая, который имел отношение к обширному оперативному вмешательству	Требуется тромбопрофилактика НМГ во время беременности Обратитесь к эксперту по тромбозам во время беременности Эластическая компрессия
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> • Госпитализация • Единственный предыдущий ВТЭО, который имел отношение к обширному оперативному вмешательству • Опасная тромбофилия без эпизодов ВТЭО • Сопутствующая патология, например, рак, сердечная недостаточность, активная СКВ, воспалительные заболевания кишечника или воспалительная полиартропатия, нефротический синдром, сахарный диабет I типа с нефропатией, серповидно-клеточная анемия, внутривенное употребление наркотиков • Любая операция, например, удаление аппендицита • СГЯ (только первый триместр) • Ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) 	Возможна тромбопрофилактика НМГ во время беременности по согласованию со специалистами Эластическая компрессия
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст > 35 • Паритет ≥ 3 • Курение • Варикозная болезнь крупных вен • Текущая преэклампсия • Неподвижность, например, параплегия, • Семейная история неспровоцированного или вызванного эстрогенами ВТЭО в родственниках первой степени • Тромбофилия с низким риском • Многоплодная беременность • ЭКО/Вспомогательные репродуктивные технологии • Переходные факторы риска: дегидратация/неукротимая рвота; текущая общая инфекция; дальнее путешествие 	<p>Четыре или больше фактора риска: профилактика с первого триместра Три фактора риска: профилактика от 28 нед. Эластическая компрессия</p> <p>Меньше 3-х Более низкий риск Мобилизация и предупреждение дегидратации Эластическая компрессия</p>

Оценка риска ВТЭО после родов (RCOG, 2015)

Степень риска	Факторы	Тактика
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> • Любой предыдущий ВТЭО • Применение НМГ во время беременности • Тромбофилия высокого риска • Тромбофилия с низким риском + семейный анамнез ВТЭО 	<p>Обязательна тромбопрофилактика НМГ не менее 6 недель Эластическая компрессия</p>
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> • Кесарево сечение в родах • ИМТ ≥ 40 кг/м² • Релапаротомия или операция (≥ 3 дня) в послеродовом периоде • Любая операция в послеродовой период кроме непосредственного восстановления промежности • Сопутствующая патология, например, рак, сердечная недостаточность, активная СКВ, воспалительные заболевания кишечника или воспалительная полиартропатия, нефротический синдром, сахарный диабет I типа с нефропатией, серповидно-клеточная анемия, внутривенное употребление наркотиков 	<p>Тромбопрофилактика НМГ в течение 10 суток NB, при сохранении или > 3 факторов риска – продолжить тромбопрофилактику НМГ Эластическая компрессия</p>
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст > 35 лет • Тучность (ИМТ > 30 кг/м²) • Паритет ≥ 3 • Варикозная болезнь крупных вен • Курение • Длительная иммобилизация, например, параплегия • Семейная история ВТЭО • Тромбофилия с низким риском • Инфекция • Презклампсия • Преждевременные роды • Мертворождение • Многоплодная беременность • Длительные роды более 24 ч • Щипцы, вакуум-экстракция • Любые хирургические операции после родов • Послеродовое кровотечение более 1000 мл и гемотранфузия 	<p>2 и более фактора: Умеренный риск Тромбопрофилактика НМГ в течение 10 суток Эластическая компрессия</p> <hr/> <p>Меньше 2-х: Низкий риск Мобилизация и предупреждение дегидратации Эластическая компрессия</p>

Оценка риска ВТЭО во время беременности, RCOG, 2015 [8]

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

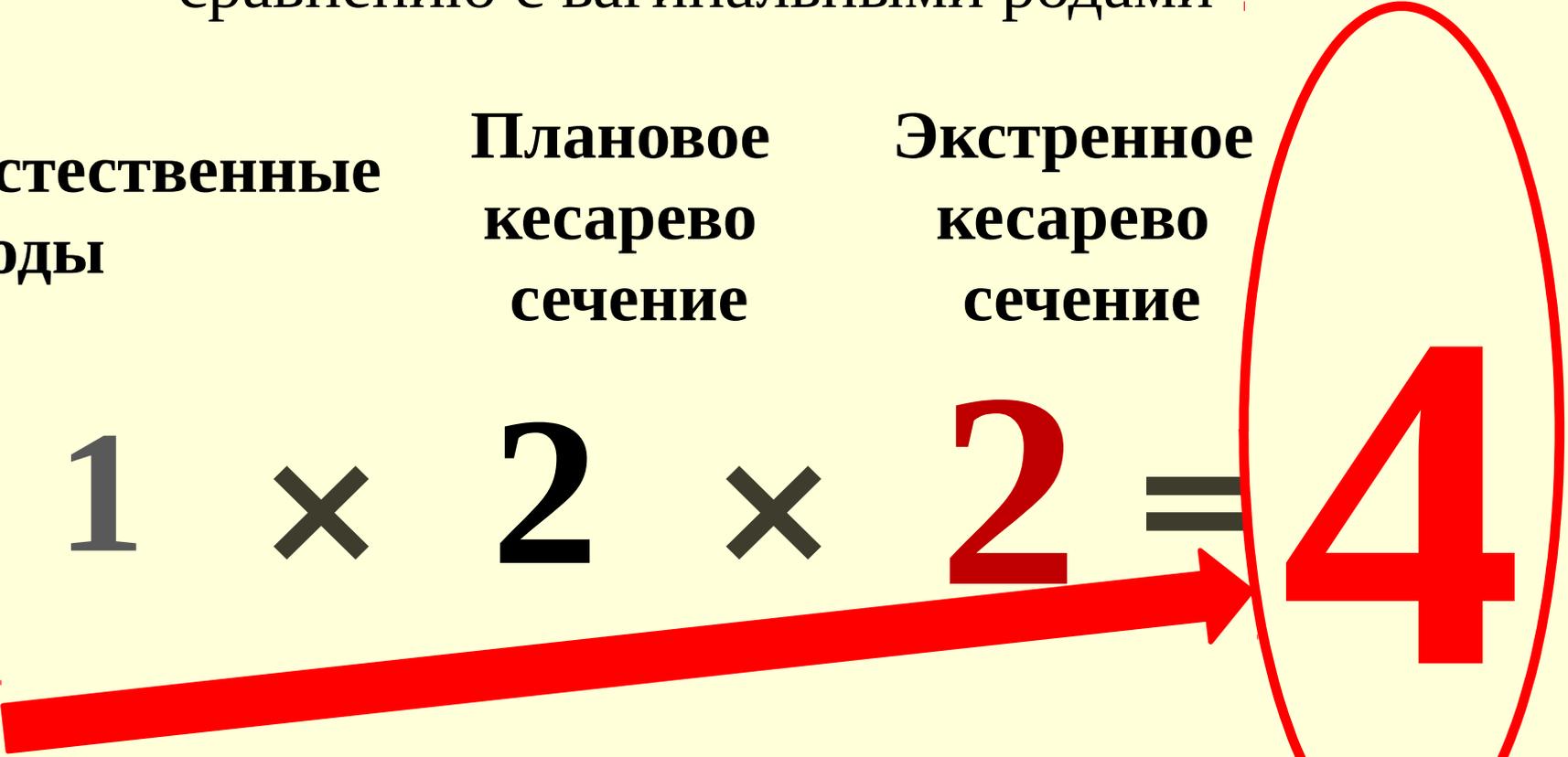
Акушерские факторы риска	Счет
Презклампсия во время текущей беременности	1
ВРТ/ЭКО	1
Многоплодная беременность	1
Кесарево сечение в родах	2
Кесарево сечение плановое	1
Оперативное родоразрешение	1
Длительные роды (более 24 ч)	1
Послеродовое кровотечение (более 1 л или необходимость гемотрансфузии)	1
Преждевременные роды менее 37+0 нед. (текущая беременность)	1
Мертворождение во время текущей беременности	1
Преходящие факторы риска	
Любая операция во время беременности или послеродовой период кроме непосредственного восстановления промежности, например, удаление аппендицита, послеродовая стерилизация	3
Неукротимая рвота	3
Синдром гиперстимуляции яичников (только первый триместр)	4
Текущая системная инфекция	1
Неподвижность, обезвоживание	1
ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО	

- Если общее количество более или равно 4 рассматривают тромбопрофилактику с первого триместра.
- Если общее количество 3 , рассматривают тромбопрофилактику с 28 недель.
- Если общее количество более или равно 2 после родов, рассматривают тромбопрофилактику в течение по крайней мере 10 дней.
- При дородовых госпитализациях рассматривают тромбопрофилактику.
- Если длительная госпитализация (более 3 дней) или повторная госпитализация в больницу в течение послеродового периода рассматривают тромбопрофилактику.
- Для пациентов с идентифицированным риском кровотечения баланс рисков кровотечения и тромбоза должен быть обсужден после консультаций с гематологом с экспертными знаниями по вопросам тромбоза и кровотечений во время беременности.

Риски при операции кесарево сечение

Операция кесарево сечение является фактором риска ВТЭО, в 4 раза повышающим вероятность ВТЭО по сравнению с вагинальными родами

Естественные роды	Плановое кесарево сечение	Экстренное кесарево сечение
-------------------	---------------------------	-----------------------------

$$1 \times 2 \times 2 = 4$$


Профилактика ВТЭО препаратами гепарина (НМГ) проводится после всех операций операции кесарева сечения при отсутствии противопоказаний, за исключением плановых операций у пациенток низкого риска (уровень А-IIa) [3,5,8]

Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозмболических осложнений в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2018 г.

Лечение/профилактика ВТЭО во время беременности

- **НМГ являются препаратами выбора при антенатальной и послеродовой тромбопрофилактике.**
- **Дозы НМГ зависят от массы тела. При тромбопрофилактике для дозирования может использоваться зарегистрированный в медицинской документации или последний показатель массы тела. (Новое 2015 г.)**
- **В случае если женщина ранее получала нефракционированный гепарин (НФГ), необходимо только следить за количеством тромбоцитов.**
- **При применении для тромбопрофилактики НМГ мониторинг уровня анти-Ха не требуется.**
- **У женщин с почечной недостаточностью дозы НМГ необходимо уменьшить.**
- **НМГ безопасен при грудном вскармливании.**

Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2018 г.

Уменьшение риска венозной тромбоэмболии во время беременности и в послеродовом периоде. Королевский колледж акушеров и гинекологов. Практические рекомендации № 37а. Апрель 2015 г.

Российские рекомендации

Масса тела (кг)	Эноксапарин	Дальтепарин	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*	10 000 ЕД ежедневно*	9500 МЕ ежедневно
	> 170	0.6 мг/кг/сутки*	75 ЕД/ кг/сутки *	86 ЕД/кг/сут
Высокая профилактическая (промежуточная) доза при массе тела 50-90 кг	40 мг каждые 12 часов	5000 ЕД каждые 12 часов	5700 МЕ каждые 12 ч	
Терапевтическая доза***	1мг/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	Каждые 12 часов При массе тела 45 кг- 0,4 мл 55 кг - 0,5 мл 70 кг - 0,6 мл 80 кг - 0,7 мл; 90 кг - 0,8 мл; 100 кг и более - 0,9мл.	

*

**Если клиренс креатинина менее 30 мл/мин, следует применять более низкие дозы Эноксапарина и Дальтепарина. Это эквивалентно сывороточной концентрации креатинина 200 мкмоль/л у 30-летней женщины с массой тела 70 кг. Для Тинзапина снижение дозы необходимо при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин.

***При дефиците АТ-III могут оказаться необходимыми более высокие дозы НМГ (скорректированные по массе тела: 75% или 100% от терапевтической дозы) исходя из уровней анти-Ха активности.

Самая большая доказательная база среди всех низкомолекулярных гепаринов²

**у
эноксапарин
а**



Анализ фармакокинетических параметров НМГ

	эноксапарин 4000 МЕ	надропарин 3075 МЕ	дальтепарин 2500 МЕ
СМВ (дальтон) ¹	4,206	4,519	5,900 – 6,070
Анти-Ха/Анти-IIa ²	3,9	3,5	2,2
Amax (МЕ/мл) ¹	0,57 ± 0,14	0,32 ± 0,09	0,22 ± 0,07
Cl/F (мл/мин) ¹	13,83 ± 3,17	21,50 ± 7,0	33,33 ± 11,83
T _½ (ч) ¹	4,37 ± 0,47	3,74 ± 0,68	2,81 ± 0,84
AUC (0-t) ¹ (1000МЕ антиХа/мл)	1,14 ± 0,26	0,77 ± 0,21	0,50 ± 0,16

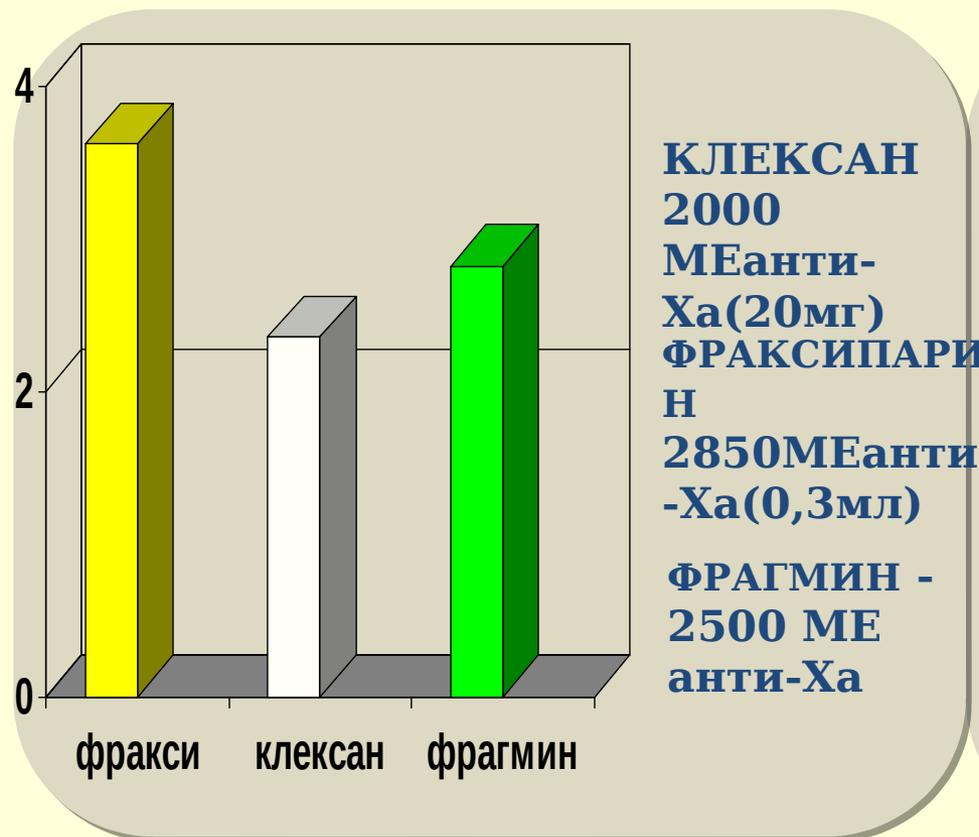
СМВ – средний молекулярный вес; **Amax** – максимальная активность плазмы ; **AUC** – площадь под кривой;
Cl/F – общий клиренс

Эноксапарин (Клексан®) обладает лучшими фармакокинетическими параметрами в сравнении с другими НМГ

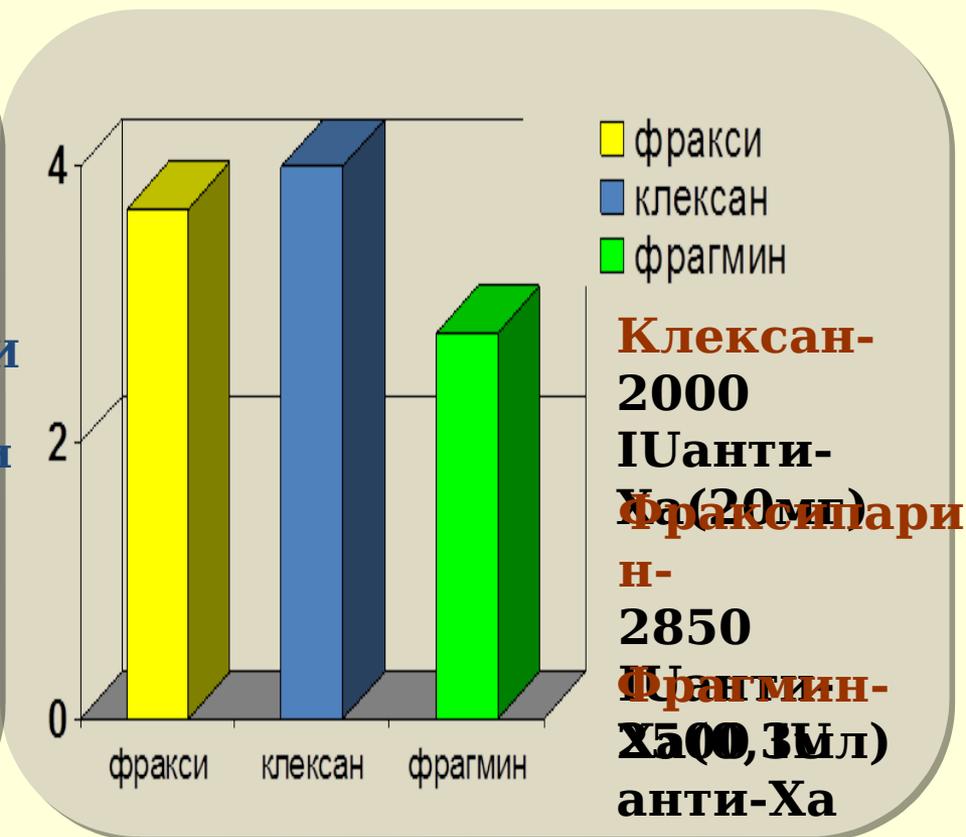
1. Collignon F et al. Thromb Haemost. 1995 Apr;73(4):630-40.

2. Padilla A et al. Br J Haematol. 1992 Oct;82(2):406-13.

Анализ фармакокинетических параметров НМГ



Время всасывания КЛЕКСАНА при подкожном введении короче, чем у других НМГ



Период полувыведения Клексана больше в сравнении с дальтепарином и надропарином

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ЭНОКСАПАРИНА

- **Действует 24 часа в сутки после однократной инъекции**
- **Быстрый и предсказуемый эффект**
(быстрое всасывание при п/к введении)
- **Высокая антикоагуляционная активность без увеличения риска осложнений**
(анти Ха/анти IIa-активность выше по сравнению с надропарином, дальтепарином)
- **Простота подбора дозы**

ШПРИЦЫ КЛЕКСАНА С СИСТЕМОЙ ЗАЩИТЫ ИГЛЫ - ЗАЩИТА ОТ УКОЛА ИГЛОЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИНЪЕКЦИИ

- Опасность инфицирования при случайном уколе иглой
 - До 40% гепатита В среди работников здравоохранения- результат укола иглой
 - Низкий процент вакцинации от гепатита В
 - Другие инфекции, вакцинация невозможна (HCV, HIV, др.)

Использование шприцев Клексана с системой защиты иглы позволяет предотвратить случайный укол иглой после проведения инъекции!

1. Инфекционная безопасность пациентов и медицинских работников в российских ЛПУ: оценка существующей практики. Открытый Институт Здоровья. ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.
2. Комплект методических материалов по безопасности инъекций и сопутствующим процедурам. Всемирная организация здравоохранения, 2011 г.
3. Роль современных безопасных устройств для инъекционного введения лекарственных средств в системе обеспечения безопасности медицинских работников. Бевз Ю.А. Медицинский алфавит. Больница - все для ЛПУ 2/2013.

Нейтрализация при передозировке эноксапарина

- < 8 часов от введения: протамин-сульфат 1мг на 1мг эноксапарина
- > 8 часов от введения: протамин-сульфат 0,5мг на 1 мг эноксапарина
- > 12 часов от введения: протамин-сульфат не требуется

Инструкции к НМГ (VIDAL, 2018)

www.vidal.ru



Противопоказания /предосторожности для применения НМГ

- Известные нарушения свертываемости крови (например, гемофилия, болезнь фон Виллебранда или приобретенная коагулопатия)
- Активное дородовое или послеродовое кровотечение
- Женщины, расцениваемые, как имеющие повышенный риск развития массивного кровотечения (например, предлежание плаценты)
- Тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 75 \times 10^9/\text{л}$)
- Острый инсульт в предшествующие 4 недели (геморрагический или ишемический)
- Тяжелое заболевание почек (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] $< 30 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$)
- Тяжелое заболевание печени (протромбиновое время выше нормальных пределов или установленное варикозное расширение вен)
- Неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное систолическое давление $> 200 \text{ мм рт. ст.}$)

Лактация при антикоагулянтной терапии

- НФГ, варфарин – продолжать
Уровень 1А
- **НМГ** – **продолжать**
Уровень 1В

Новые антикоагулянты:

- Фондапаринукс – перейти на НФГ, НМГ или варфарин
Уровень 2С
- Дабигатран, ривароксабан – перейти на НФГ, НМГ или варфарин
Уровень 1С

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол) Москва, 2014г.

Беременность

Сведений о том, что эноксапарин натрия проникает через плацентарный барьер во время беременности, нет. Так как отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин, а исследования на животных не всегда прогнозируют реакцию на введение эноксапарина натрия во время беременности у человека, применять его во время беременности следует только в исключительных случаях, когда имеется настоятельная необходимость его применения, установленная врачом.

Клексан[®]

Период грудного вскармливания

Неизвестно, экскретируется ли неизмененный эноксапарин натрия в грудное молоко.

Всасывание эноксапарина натрия в ЖКТ у новорожденного маловероятно. Препарат

Клексан[®] может применяться в период грудного вскармливания.

**Благодарю за
внимание!**

