

Тромбопрофилактика в акушерстве и гинекологии

**Андамова Е.В.
Москва**



**Владивосток
28 февраля – 1 марта
2014 года**

АКТУАЛЬНОСТЬ

- **Решенные проблемы в мире** – снижение материнской смертности от всех причин, кроме тромбозов и эмболий.
- ВТЭ остаются одной из основных причин материнской смертности в развитых странах
- ТЭЛА является причиной смерти 20 % рожениц
- Риск тромбозов и тромбоэмболий при беременности **в 5 раз выше**, чем вне беременности.
- **Особенно высокий риск после родов и кесарева сечения!**
- Частота венозных тромбозов в общей популяции беременных женщин составляет – 0,42%, в **послеродовом периоде – 3,5%**.
-
- **Возрастание тромбогенного риска на фоне эстроген-гестагенной терапии**
- **30 -50 -80 % ТГВ протекает бессимптомно**
- **Важнейшей проблемой является недооценка риска тромбозов на фоне переоценки риска кровотечений !!!!!!!!**

Бесплодие,
Неудачи ЭКО,
Ранние
преэмбрионические потери

Осложнения ЗГТ

Ранние выкидыши,
Поздние выкидыши
Аntenатальная гибель плода
Преждевременные роды
Мертворождение

Тромбофилия

универсальный
патогенетический процесс

Осложнения
гормональной
контрацепции

СЗРП
г ПЭ, Экл
ПОНРП
Тромбозы
Тромбоэмболии



Тромбогенные риски на фоне эстроген-гестагенной терапии

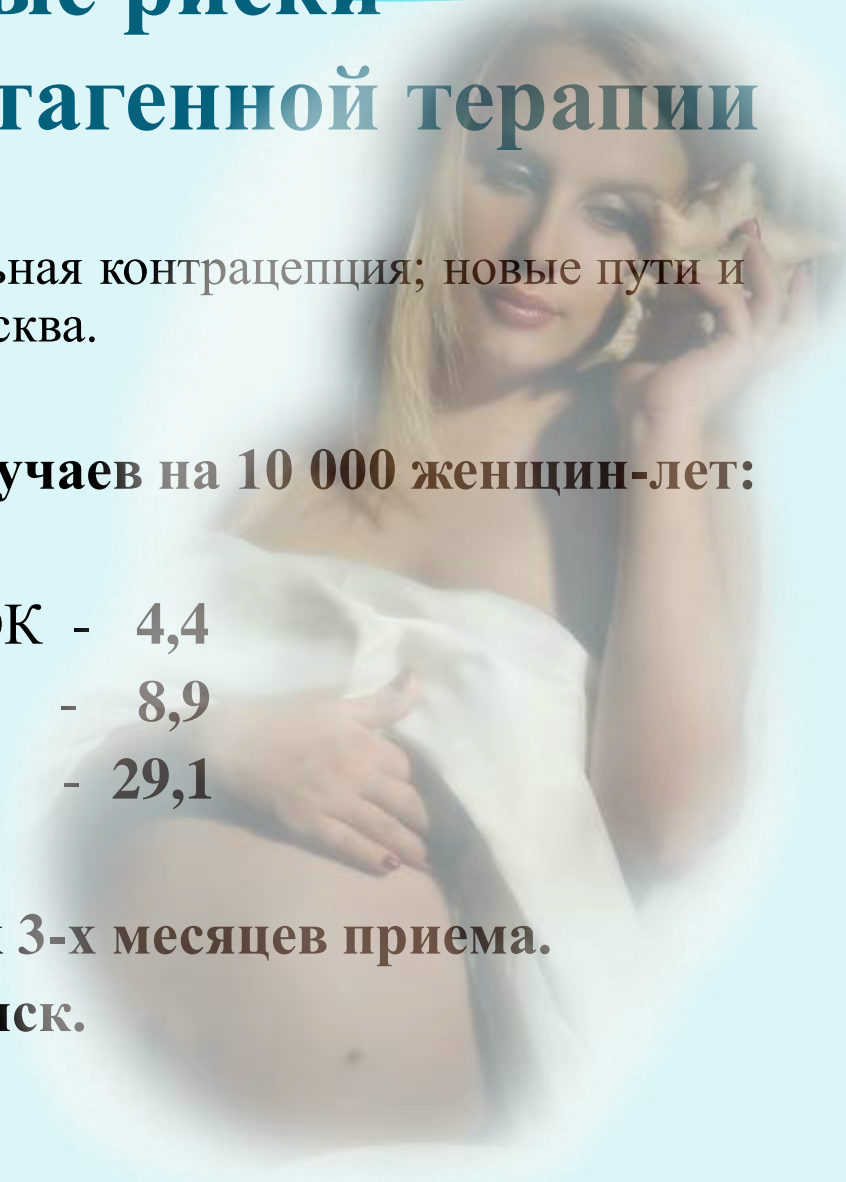
По материалам симпозиума «Гормональная контрацепция; новые пути и новые возможности» март 2013г. Москва.

Риск развития тромбозов – случаев на 10 000 женщин-лет:

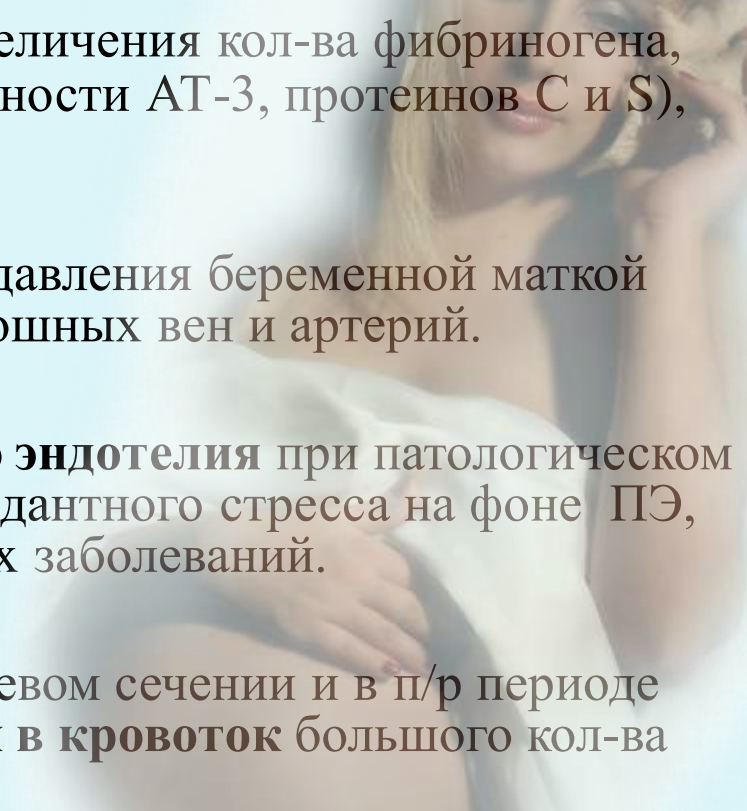
- не принимающие ОК - 4,4
- принимающие ОК - 8,9
- беременные - 29,1

Тромбозы характерны для первых 3-х месяцев приема.

Прерывистый прием повышает риск.



Риск тромботических и ТЭО при беременности обусловлен:

1. **Нарастанием общего КПК** за счет увеличения кол-ва фибриногена, ФСК, снижения ЕАА (снижение активности АТ-3, протеинов С и S), уменьшения ФАК.
 2. **Нарушением гемодинамики** за счет сдавления беременной маткой бассейна нижней полой вены и подвздошных вен и артерий.
 3. **Функциональной неполноценностью эндотелия** при патологическом течении беременности, развитием оксидантного стресса на фоне ПЭ, ПОНРП, инфекционно-воспалительных заболеваний.
 4. **Риск тромботических и ТЭО при кесаревом сечении и в п/р периоде** увеличивается в связи с **поступлением в кровоток большого кол-ва тромбопластина.**
- 

Частота встречаемости венозного тромбоза у пациенток с беременностью после ВРТ (анализ регистра Швеции)

- При анализе частоты встречаемости **венозного тромбоза**, в первом триместре, выяснилось, что он встречается в **0,2%** всех случаев беременности **после ВРТ**.
- Эта частота превышает встречаемость этого осложнения в **10 раз** по сравнению с общей популяцией беременных.
- **Развитие СГЯ увеличивает вероятность тромбоза в 100 раз.**
- **Средний срок развития венозного тромбоза составил 62 дня гестации.**

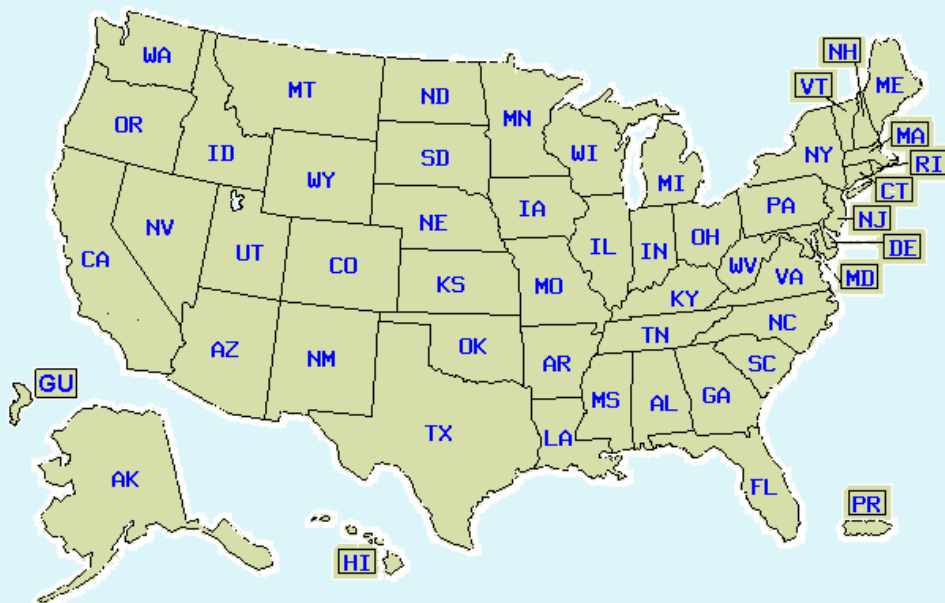




В США:



Каждую минуту один пациент манифестирует симптомы тромбоза глубоких вен, либо ТЭЛА

Каждые 5 минут один пациент умирает от ТЭЛА



- От ТЭЛА ежегодно умирает 0.1% населения Земли (Яковлев В.Н.1998) 
- Госпитальная летальность от ТЭЛА 15.6% (Котельников М.В.2006) 
- Хирургическая летальность в 5% связана с ТЭЛА.

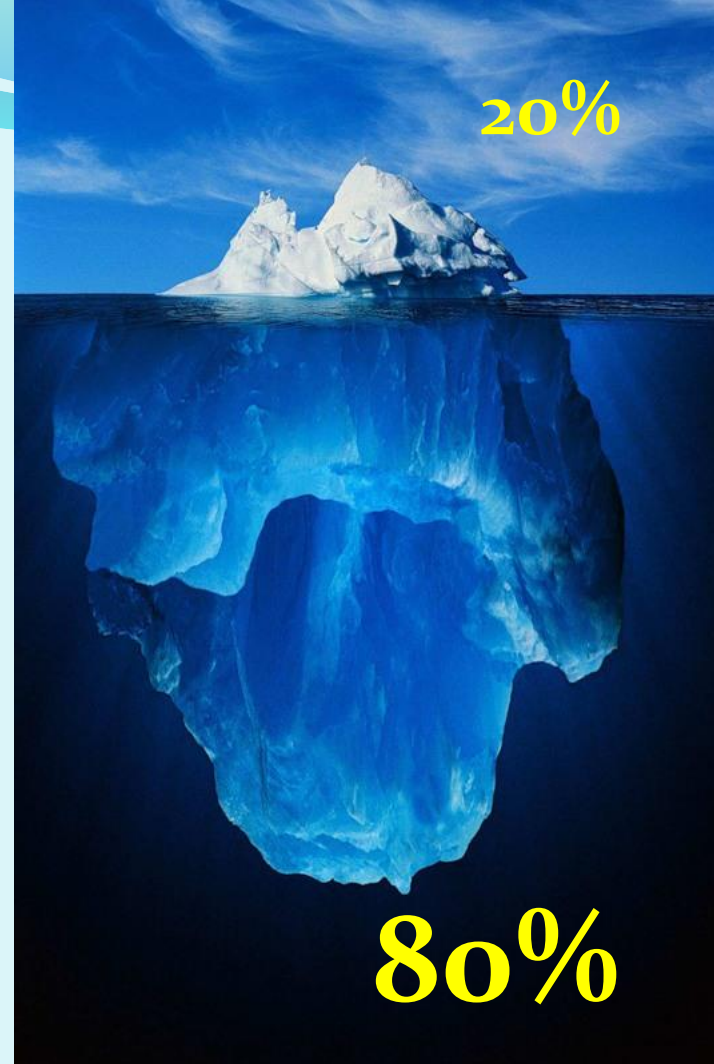


Клинические симптомы ТЭЛА

➤ **80%** случаев ТЭЛА не имеют «специфических» симптомов.

Возможно поэтому :

- на догоспитальном этапе диагноз установлен был только у **ОДНОГО** из 12 больных.
- только 10% случаев диагноз устанавливается в течение первого часа
- у около 30% погибших больных с ТЭЛА диагноз не рассматривался, но были документированы ее признаки .



.Stein PD, et al. Chest 1995;108(4):978–81
Lethen H, et al. Am J Cardiol 1997;80(8):1066–9.
Sandler DA, et al. J R Soc Med 1989;82(4):203–5.

Frederick A. Anderson, Jr, Preventing Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism A Practical Guide to Evaluation and Improvement. 2002

Ошибки оказания медицинской помощи, вызванные недооценкой степени риска, недостаточным объемом и качеством профилактических мероприятий.

№1

**У 62 (58.4%) больных -
ошибки оценки степени риска
развития ТВ и ТЭО.**

- а) в медицинских картах не отмечена степень риска.
- б) профилактика ВТ и ТЭЛА не проводилась.

Факторы риска развития тромбозов

I Анамнестические данные:	Баллы
Семейный тромботический анамнез	5
Развитие первого эпизода тромбоза в возрасте до 40 лет	
Нетипичная локализация тромбоза (в мезентериальных, почечных, портальных, церебральных венах)	
Тромботические осложнения после травм и операций	
Тромбозы и рецидивирующие тромбофлебиты во время беременности и после родов	
Рецидивирующие венозные тромбозы при лечении антикоагулянтами, терапии эстраген-гестагенными препаратами	

II Соматические факторы:	Баллы
Возраст более 35 лет	1
Курение	
Многократные внутривенные манипуляции	
Артериальная гипертензия	2
Нефротический синдром	
Метаболический синдром	
Дегидратация	
Ожирение	
Варикозное расширение вен ног	3
Объемные оперативные вмешательства	
Сахарный диабет I типа	
Длительная иммобилизация	4
Злокачественные заболевания	
Инфекционно-воспалительные состояния в активной фазе	

III Акушерско-гинекологические осложнения	Баллы
Несколько неудачных попыток ЭКО	1
Многоплодная беременность	2
Синдром гиперстимуляции яичников	
При планировании гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии	
Наличие в прошлом 2-х и более потерь беременности ранних сроков	3
Миома матки больших размеров. Множественная миома матки, дегенеративные изменения	
Повторные оперативные вмешательства	
Наличие в прошлом тяжелых осложнений беременности (тяжёлая эклампсия, HELLP-синдром, внутриутробной гибель плода, отслойка плаценты).	4

Наличие 5-и и более баллов следует расценивать как риск развития тромботических осложнений

IV. Генетические факторы риска	Баллы
Гетерозиготный полиморфизм I/D в гене PLAT	0
Гетерозиготный полиморфизм G/A в гене фибриногена	
Гетерозиготные полиморфизмы в генах GP IIIa, GP Ia и PAI-1	1
Гомозиготный полиморфизм I/I в гене PLAT	
Гомозиготный полиморфизм A/A в гене фибриногена	2
Гетерозиготный полиморфизм C677 – T в гене MTHFR	
Гомозиготный полиморфизм в генах GP IIIa, GP Ia и PAI-1	3
Гомозиготный полиморфизм C677 – T в гене MTHFR	
Гетерозиготный полиморфизм фактора V Лейден	3
Гетерозиготный полиморфизм G20210 – A в гене протромбина	
Гомозиготный полиморфизм фактора V Лейден	4
Гомозиготный полиморфизм G20210 – A в гене протромбина	

Высокий риск - 4 балла и более

Умеренный риск - 2–3 балла

Низкий риск - 0–1 балл

Главный фактор риска – сочетание мутаций !

Включение триггерных механизмов !

- Частота тромбозов у пациенток без врожденной тромбофилии, использующих **ОК 0,8 на 10 000 в год**
- У женщин **носителей мутации Лейдена 5,7 на 10 000** в год (OR = 6,9)
- У женщин **носителей мутации Лейдена, использующих ОК** вероятность тромбозов **28,5 на 10 000** в год (OR = 34,7)

Комбинация дефицита протеина С и мутации Лейдена или протромбина приводит к 30 кратному увеличению риска тромбоза в случае отсутствия приема ОК и 150 кратному риску при приеме ОК.





**Не повторяйте это!
Не надо!**

© Д.Э.Э.Э.Э.Э.



Заказ № 8011400601

Заказчик: ООО "ЭКО центр"

Ф.И.О.: ЖИТНИК ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА

Студение: ЭКО

Дата рождения: 30.06.1983 Пол: Ж

Направляющий врач: Елисеева И Ю

Материал: Плазма цитратная

Дата взятия биоматериала: 08.01.2014

Коагуляционное звено гемостаза

Показатель	Результат	Комментарии	Норма	Единицы
АЧТВ	30,9		24,0 35,0	сек.
Протромбиновое отношение	101		80 120	%
Протромбиновый индекс по Квику	101		70 130	%
МНО	0,99		0,80 1,20	
Фибриноген	460		Беременные: 1й триместр: 180 400 2й триместр: 330 640 3й триместр: 380 670 По умолчанию: 180 350	мг/дл
Тромбиновое время	14,7		14 21	сек.

Антикоагуляционное звено гемостаза

Показатель	Результат	Комментарии	Норма	Единицы
Антитромбин III (АТ III)	102		80 120	%

Фибринолитическое звено гемостаза

Показатель	Результат	Комментарии	Норма	Единицы
Хагеман-зависимый фибринолиз	12		4 12	мин.

Показатели системы гемостаза

Показатель	Результат	Комментарии	Норма	Единицы
Д-димер	1366	повышено	1й триместр: 0 525 2й триместр: 438 1200 3й триместр: 888 2085 По умолчанию: 0 495	нг/мл
Волчаночный антикоагулянт	6,4	отсутствует	<9 отрицательно; 9-12 сомнительно; >12 положительно	
Агрегация тромбоцитов	10		8-12	сек.
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК)	11		0 12	г/л

Комментарии к пробе: Фибриноемия.

Дата выполнения анализа **08.01.2014**

Дата выдачи анализа **21.02.2014**

Подпись

Самойликов Р. В.



Заявка №: 1111300612

Ф.И.О.: ЖИТНИК ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА

Дата рождения: 30.06.1983 Пол: Ж

Биоматериал: Плазма цитратная

Дата взятия биоматериала: 01.11.2013

Заказчик: ООО "ЭКО центр"

Отделение: ЭКО

Направляющий врач: Елисеева М Ю

Коагуляционное звено гемостаза

Показатель	Результат	Комментарии	Норма	Единицы
АЧТВ	32,3		28,5 - 40,0	сек.
Протромбиновое отношение	103		80 - 120	%
Протромбиновый индекс по Квику	106		70 - 130	%
МНО	0,97		0,80 - 1,20	
Фибриноген	610	повышено	Беременные: 1й триместр: 180 - 400 2й триместр: 330 - 640 3й триместр: 380 - 670 По умолчанию: 180 - 350	мг/дл
Тромбиновое время	18,1		14 - 21	сек.

Антикоагуляционное звено гемостаза

Показатель	Результат	Комментарии	Норма	Единицы
Антитромбин III (АТ III)	100		80 - 120	%

Фибринолитическое звено гемостаза

Показатель	Результат	Комментарии	Норма	Единицы
Хагеман-зависимый фибринолиз	7,5		4 - 12	мин.

Показатели системы гемостаза

Показатель	Результат	Комментарии	Норма	Единицы
Д-димер	465		1й триместр: 0 - 525 2й триместр: 438 - 1200 3й триместр: 888 - 2085 По умолчанию: 0 - 495	нг/мл
Волчаночный антикоагулянт	8,3	отсутствует	<9 отрицательно; 9-12 сомнительно; >12 положительно	
Агрегация тромбоцитов	10		8-12	сек.
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК)	5		0 - 12	г/л

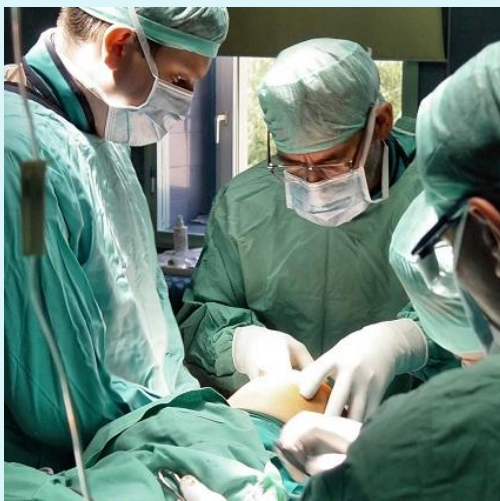
Комментарии к пробе: Гиперфибриногенемия.

Дата выполнения анализа 01.11.2013

Дата выдачи анализа 21.02.2014

Подпись

Самойлов Р.В.





КЛИНИКА НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
АрхиМед

Лицензия № 50-01-000893



Заявка №: **5121300617**

Ф.И.О.: **ЖИТНИК ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА** №
И/Б: **28656**

Дата рождения: **30.06.1983** Пол:

Биоматериал: **Плазма цитратная**

Дата взятия биоматериала: **05.12.2013**

Заказчик: **ООО "ЭКО центр"**

Отделение: **ЭКО**

Направивший врач: **Елисеева М Ю**

Показатели системы гемостаза

Показатель	Результат	Комментарии	Норма	Единицы
Д-димер	710	повышено	1й триместр: 0 525 2й триместр: 438 1200 3й триместр: 888 2085 По умолчанию: 0 495	нг/мл

Дата выполнения анализа **05.12.2013**

Дата выдачи анализа **21.02.2014**

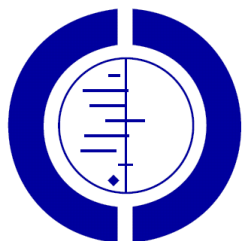
Подпись

Самойликов Р.В.



Рекомендации по тромбопрофилактике в гинекологии:

- Гинекологические операции с доброкачественными заболеваниями – раннее прекращение постельного режима (уровень доказательств – IA)
- Крупные гинекологические операции с доброкачественными заболеваниями без доп. факторов – низкие дозы гепаринов НФГ, НМГ несколько дней перед операцией и после (уровень доказательств – IA)
- Обширные операции по поводу злокачественных опухолей – гепаринопрофилактика НФГ, НМГ, ЭК или ППК (уровень доказательств – IA)



Частота тромбозэмболических осложнений и время начала проведения фармакологической профилактики

Послеоперационные тромботические осложнения	Фармакопрофилактика (низкомолекулярные гепарины)				Контрольная группа	
	Основная группа (n= 134)					
	Профилактика за 2-12 часов до операции n=51		Профилактика в течение 6-12 часов после операции n=83		Без профилактики n=80	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тромбозы в системе НПВ	-	-	5,0	6,0	27	33,8
ТЭЛА	-		1 (1.2%)		2 (2,4%)	

Варданян А.В.
ГКБ им. С.П. Боткина, г. Москва

Антитромботическая терапия в акушерстве

«The needs of the patient come first»

Девиз клиники «Mayo»

?

Мать



Плод

Показания



Противопоказания

Польза



Риск

Выбор препарата,
доза



Контроль за проведением
терапии

«Если человек способен лучше, чем его сосед – написать книгу, прочесть проповедь или сделать мышеловку, - то люди протопчут к его дому торную дорогу, живи он хоть в лесу»

Ральф Уолдо Эмерсон

От молекулы к человеку

Nicholfs Fisk Австралия

За последние 30 лет нет прорыва в лечении беременных.
Кохрановский архив наградил акушеров деревянной ложкой за консерватизм.

Стандарт препаратов: прогестерон, магнезия, нифидипин, аспирин, гепарин.

Разработка нового препарата в акушерстве обходится в 800 – 1200 млн \$.

Из новых препаратов, только 2 могут окупить вложения.



Прага, февраль 2014

От молекулы к человеку

Nicholfs Fisk Австралия

Для акушерства на сегодня разрабатывается 17 препаратов, за последние 20 лет новых направлений вообще нет, (для онкологии) разработано 2300 препаратов.

Беременность – та зона, где фармфирмы ничего нового не разрабатывают.

За последние 15 лет выпущено только 5 препаратов («Засуха лекарств»).

Фармфирмы не хотят рисковать, маленький объем рынка: акушерство и гинекология – 6-10 % рынка фарм препаратов.

Возрастает использование препаратов не по назначению.

Почему вызывает дискуссию вопрос, назначать или не назначать НФГ и НМГ?

Мы не достаточно хорошо знаем и понимаем механизм действия антикоагулянтов на систему гемостаза, их фармакодинамику и фармакокинетику!



Антикоагулянты

Гепарины:

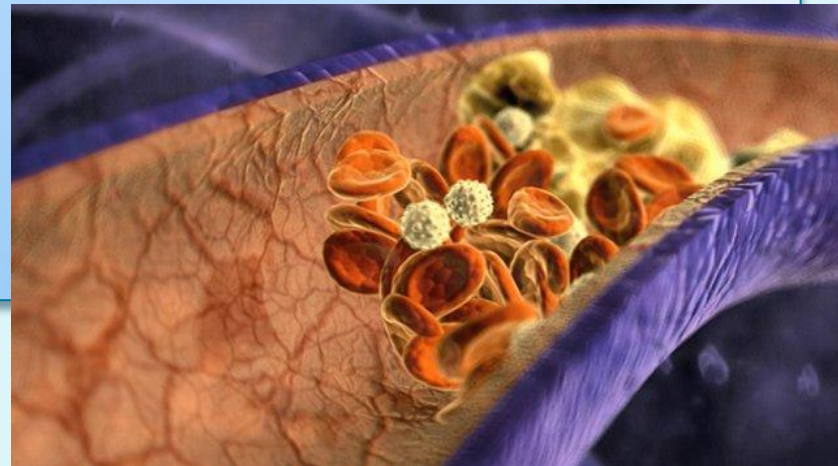
1. Нефракционированные гепарины (3.000-30.000 кДа)
2. Низкомолекулярные гепарины (2.000 –9.000 кДа)

Ингибиторы факторов свертывания:

1. Прямые (фХа- апиксабан, ривароксабан, ингибиторы тромбина – дабигатран)
2. Непрямые(фондапаринукс фХа)

Антагонисты витамина К:

1. 4-гидроксикумарин
2. 1,3-индандион



В настоящее время используется около 10 препаратов НМГ. Наиболее известные и зарегистрированные в России:

Первое поколение НМГ:

- средний молекулярный вес более 3600 Да,
- менее 80% полисахаридных цепей имеют вес от 2000 до 8500 Да

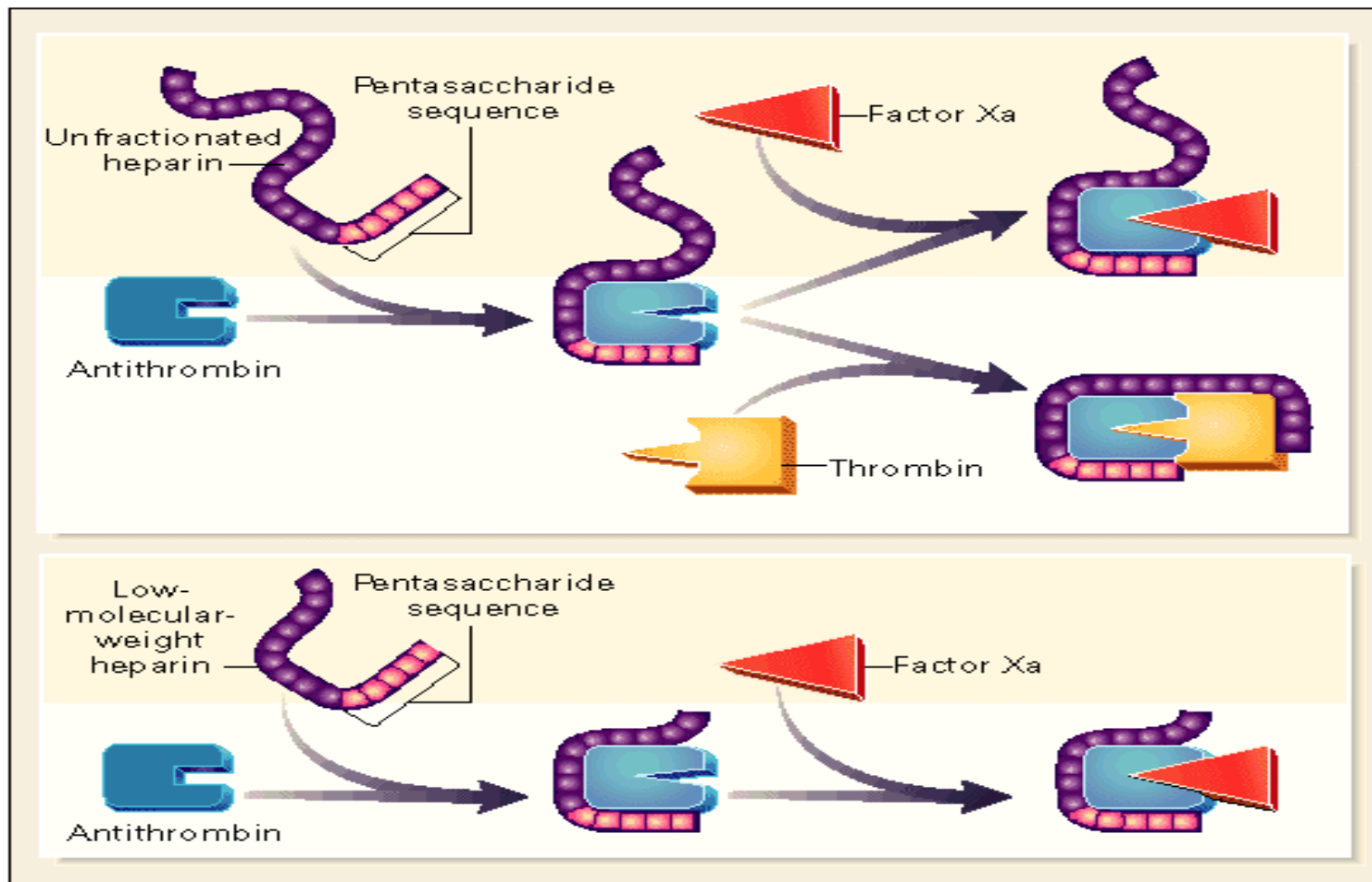
Клексан	эноксапарин	Sanofi-Aventis
Фраксипарин	надропарин	GlaxoSmithKline
Фрагмин	дальтепарин	Pfizer

Второе поколение НМГ:

- средний молекулярный вес 3600 Да,
- более 80% полисахаридных цепей имеют вес от 2000 до 8500 Да

Цибор	бемипарин	Berlin-Chemie/Menarini
-------	-----------	------------------------

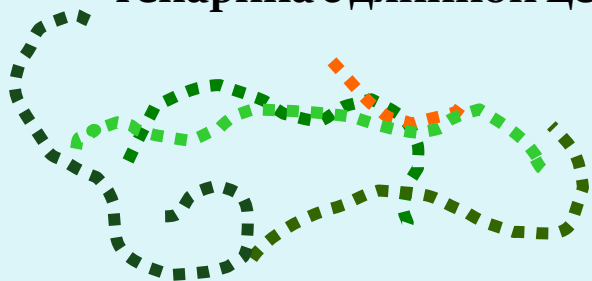
Механизм действия нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов



Механизм действия НФГ и НМГ

Нефракционированные гепарины

Высокий процент гепарина с длинной цепью



Ингибирование FXa

=

Ингибирование FIIa

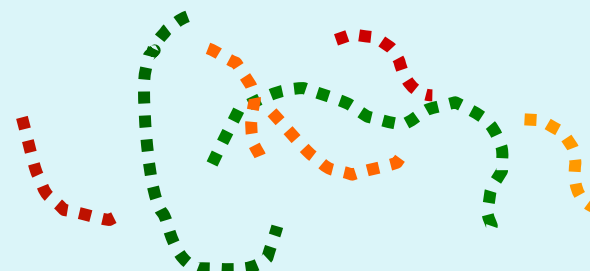


Антитромботический эффект

Геморрагический эффект

Низкомолекулярные гепарины

Высокий процент гепарина с короткой цепью



Ингибирование FXa

>

Ингибирование FIIa



Улучшенный антитромботический эффект

Снижение геморрагического эффекта

Низкомолекулярные гепарины в сравнении с нефракционированными

- имеют значительно больше возможностей блокировать фактор Ха, но меньше возможностей блокировать фактор Па (тромбин).
- не поглощаются макрофагами и меньше связываются с белками крови – предсказуемый и увеличенный клиренс.
- не связываются с эндотелием и фактором Виллебранда, что снижает риск кровотечений вследствие блокады тромбоцитарного звена гемостаза.
- нет необходимости лабораторного контроля.
- более дорогие.

Каскадная схема свертывания крови

Контакт с поверхностью

калликреин-кининовая система

XII → XII_A

XI → XI_A

IX → IX_A

VIII_A

тканевой фактор

VII_A ← VII

Ингибитор внешнего пути свертывания

VIII

X_A ← X

X_A

Ca²⁺
фосфолипид

V → V_A

V_A

II → II_A

тромбоциты

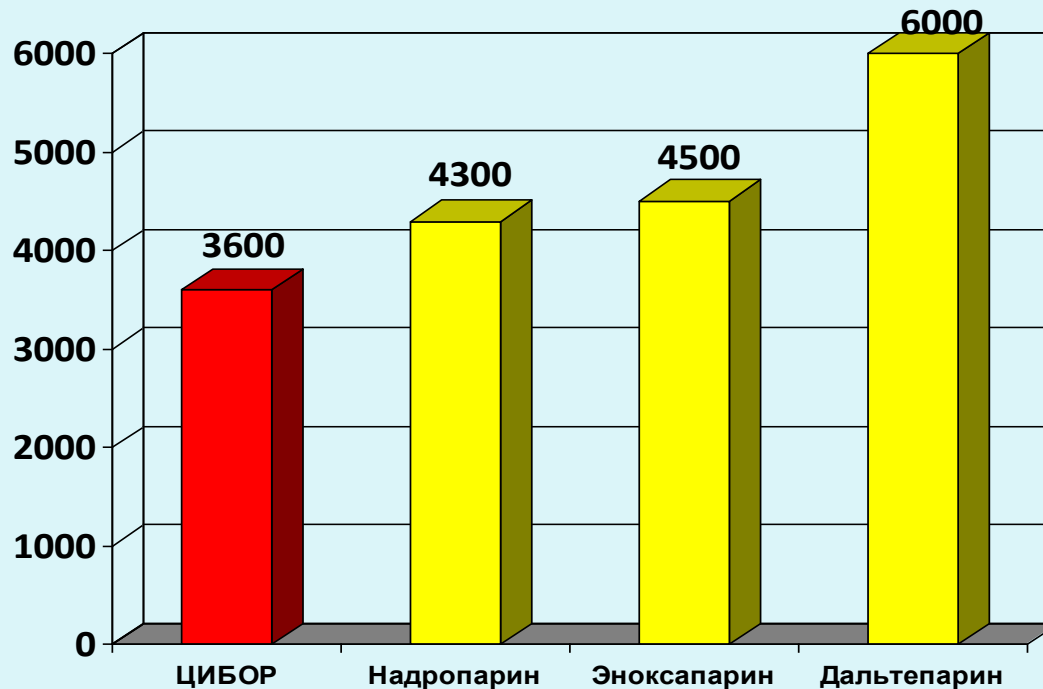
I_i ← I_S

РКМФ + фибринопептиды А и В

I

XIII

САМАЯ НИЗКАЯ МОЛЕКУЛЯРНАЯ МАССА- 3,6 кД (ИЗ ВСЕХ НМГ)

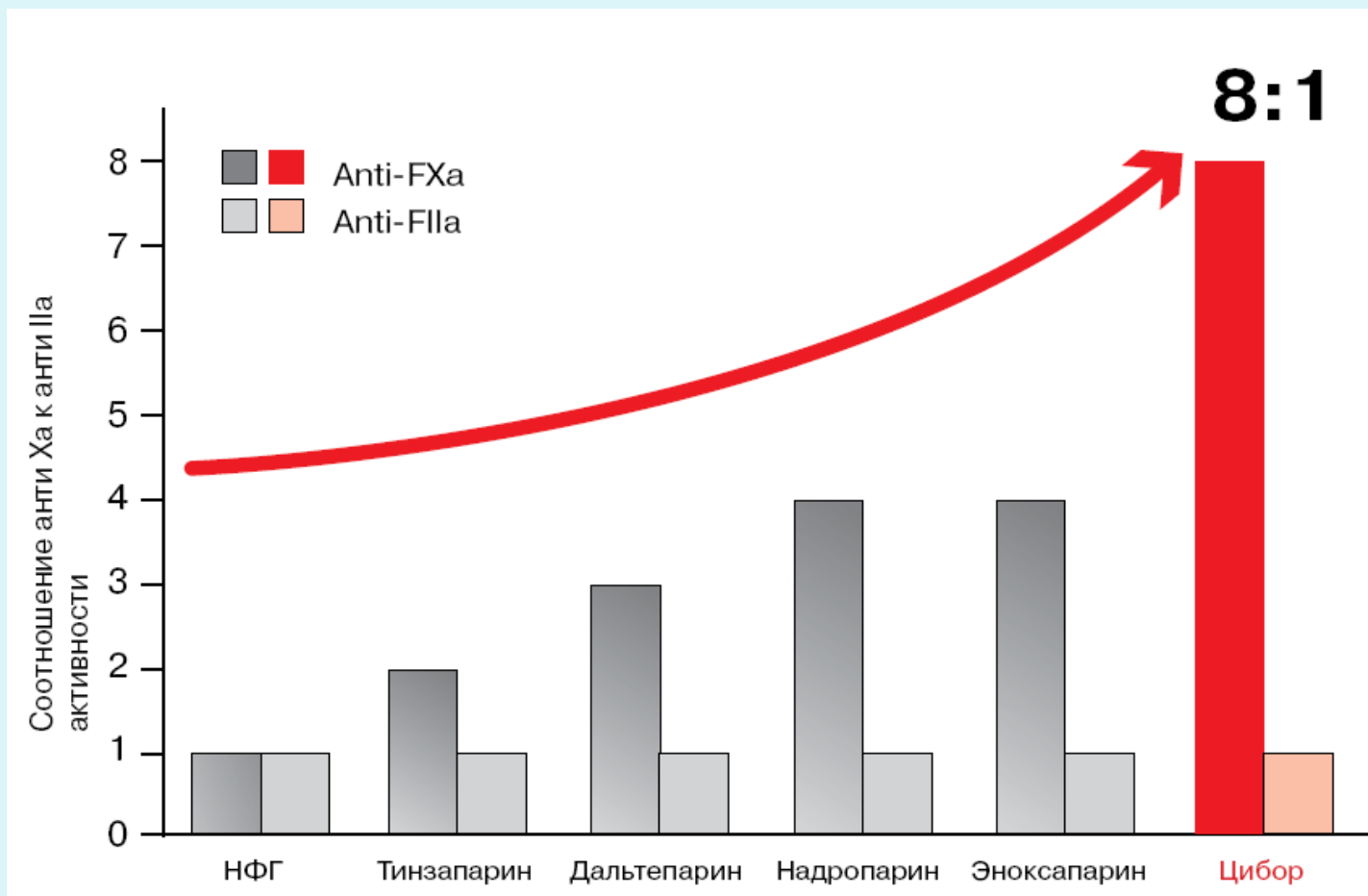


■ **Высокая эффективность в профилактике тромбозов - улучшенный антитромботический эффект**

■ **Высокая безопасность за счет снижения риска кровотечений**



У ЦИБОРа самое высокое соотношение анти Ха / Па факторной активности, самый низкий риск кровотечений!



САМЫЙ ДЛИТЕЛЬНЫЙ ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ (ИЗ ВСЕХ НМГ)



НМГ	Период полувыведения (ч.) <i>(время активности против фактора Ха)</i>
Бемипарин	5,2–5,4
Дальтепарин	2,3–2,8
Эноксапарин	4,0–4,4
Надропарин	3,7

- Возможность применения 1 раз в сутки
- Высокая комплаентность пациентов к лечению

Клинический случай

Больная М., 26 лет

Диагноз при поступлении:

- ✓ Беременность 29-30 недель.
- ✓ Головное предлежание.
- ✓ Умеренная преэклампсия.
- ✓ Неспецифический аорто-артериит, состояние после резекции грудного отдела аорты, аорто-аортального шунтирования от инфрадиафрагмального до интравенального отделов аорты с протезированием висцеральных ветвей и почечных артерий, протезированием грудных отделов аорты.
- ✓ Состояние после протезирования аортального и митрального клапанов, пластики трикуспидального (2009 г).
- ✓ Рубец на матке после 2-х операций кесарева сечения (2004, 2007 г).

Акушерский анамнез:

- Беременность 1-я в 2004 г. – прерывание по медицинским показаниям в связи с основным заболеванием в сроке 16 недель (малое кесарево сечение).
- Беременность 2-я - роды в 2007 г, оперативные роды в 31 неделю, в связи с ухудшением состояния женщины и фето-плацентарной недостаточностью, ребенок выжил.
- Данная беременность третья, наступила самопроизвольно (на протяжении всей беременности принимала по 1 таб. фенилина (МНО = 2,5 – 3,5)).

Предоперационный период

В сроке 30 недель произведен плавный переход с непрямы́х антикоагулянтов (фенилин) на нефракционированный гепарин (20 тыс. Ед в сутки, в/в с использованием инфузомата), достигнуто увеличение **АЧТВ до 60-80 сек.** Перед оперативным родоразрешением **гепаринотерапия прекращена за 12 ч**, гемостатический потенциал перед операцией соответствовал гестационным нормативам:

Фибриноген (г/л)	- 7,9
АЧТВ (сек)	- 35
МНО	- 1,00

Тромбоэластограмма:

Г + к (мм)	- 14+8
та (мм)	- 60
И.Т.П. (у.е.)	- 18,8
РКМФ - Слабо полож.	
D-dimer (мкг/л FEU)	- 1215
Антитромбин III (%)	- 99
Протеин С (%)	- 135

Родоразрешение

- В сроке 33 недели произведено родоразрешение путем операции кесарева сечения в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом.
- Стерилизация по Гентеру.
- Реинфузия аутоэритроцитов.
- Дренирование брюшной полости.
- Общая продолжительность операции: 1 час 18 мин.
- Извлечение плода на 8 мин.
- Обезболивание: общая анестезия – пропофол + фентанил; эсмерон;
ИВЛ - N₂O:O₂.
- Родилась живая недоношенная девочка массой 1620 г., длиной 41 см. 3/5 баллов по шкале Апгар.
- Кровопотеря – 600 мл.

Послеоперационный период

Лечение: **через 6 ч.** после родоразрешения начата гепаринопрофилактика **НФГ 30000 ЕД** в сутки. Учитывая наличие 2-х механических протезов через 24 часа после родоразрешения была возобновлена терапия **непрямыми антикоагулянтами (фенилин 1г/сутки)**.

Осложнения: на 2-е сутки после к/с осложнился развитием внутрибрюшного кровотечения, тяжелой постгеморрагической анемией (Hb 60 г/л). При УЗИ диагностирована подапоневротическая гематома объемом 40 мл, что послужило показанием для релапаротомии. Была выполнена ревизия послеоперационной раны и брюшной полости, санация и дренирование брюшной полости, реинфузия аутоэритроцитов. В брюшной полости определялось около 1000 мл темной жидкой крови со сгустками. Видимого источника кровотечения не выявлено.

Учитывая внутрибрюшное и подапоневротическое кровотечение, фенилин был отменен.

Клинический случай. Больная М.

С гемостатической целью интраоперационно введен **протромплекс 600** в дозе 2160 ЕД в пересчете на массу тела как антагонист К-зависимых ингибиторов свертывания, содержащий прокоагулянты (II, VII, IX, X факторы) и **протеин С**.

В течение 2 часов кровотечение полностью прекратилось.

Через 6 часов после релапаротомии начата гепаринопрофилактика **НФГ 30000 ЕД в сутки**.

На 2-е сутки после кесарева сечения (во время релапаротомии):

Фибриноген (г/л) - 7,8
АЧТВ (сек) - 69
МНО - 1,05

Тромбоэластограмма:

Г + к (мм)	- 10+34	РКМФ	- Слабо полож.
та (мм)	- 55	D-dimer (мкг/л FEU)	- 2928
И.Т.П. (у.е.)	- 3,6	Антитромбин III (%)	- 85
Протеин С (%)	- 55		

Клинический случай. Больная М.

На 2-е сутки после кесарева сечения и 1-е сутки после релапаротомии было отмечено **снижение антикоагулянтного потенциала**: уровень активности **PrC** прогрессивно снижался **до 39%**, АЧТВ поддерживалось на уровнях 64-67 сек.

Учитывая нарастающий дефицит активности PrC и риск развития септических осложнений на 3-е сутки после кесарева сечения и 2-е сутки после релапаротомии проведена инфузия **Антитромбином III 2000 МЕ** и **сепрогином (концентрат протеина С)** в дозе 3000 МЕ с учетом массы тела. После проведенной терапии было отмечено улучшение общего состояния больной.

Гемостазиограмма на 5-е сутки после кесарева сечения:

Фибриноген (г/л) – 9,4; МНО - 1,45;

АЧТВ (сек) – 50;

Тромбоэластограмма:

г + к (мм) – 10+8 РКМФ – Слабо полож.

та (мм) – 65 D-dimer (мкг/л FEU) – 1419;

И.Т.П. (у.е.) – 23,3; Антитромбин III (%) – 115;

Протеин С (%) – 71

Послеоперационное лечение

- До 7-х суток осуществлялась терапия НФГ 20 тыс ЕД;
- постепенный перевод на фенилин 1/4 табл 2 раза в сутки на фоне НФГ 20 тыс. ЕД;
- ¼ табл 3 раза и НФГ 15 тыс. ЕД;
- 1 табл фенилина и 10 тыс. ЕД НФГ.
- С 15 суток была переведена на непрямые антикоагулянты в сочетании с антиагрегантами (тромбоАсс 50 мг). МНО составлял – 2,86

На 16 сутки была выписана в удовлетворительном состоянии, состояние ребенка также удовлетворительное.

В качестве базисной продолжена терапия *фенилином 1 т/в сутки.*

Профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве

Проект клинических рекомендаций

А.В. Куликов, Е.М. Шифман

Уральская государственная медицинская академия

Российский Университет дружбы народов

Областной перинатальный центр г. Екатеринбург

Определение ВТЭО по МКБ X

О22 Венозные осложнения во время беременности

- О22.0 Варикозное расширение вен нижних конечностей во время беременности
- О22.1 Варикозное расширение вен половых органов во время беременности
- О22.2 Поверхностный тромбофлебит во время беременности
- О22.3 Глубокий флеботромбоз во время беременности
- О22.4 Геморрой во время беременности
- О22.5 Тромбоз церебральных вен во время беременности
- О22.8 Другие венозные осложнения во время беременности
- О22.9 Венозное осложнение во время беременности неуточненное

О87 Венозные осложнения в послеродовом периоде

Включено: во время родов, родоразрешения и в послеродовом периоде

О87.0 Поверхностный тромбофлебит в послеродовом периоде

О87.1 Глубокий флеботромбоз в послеродовом периоде

О87.2 Геморрой в послеродовом периоде

О87.3 Тромбоз церебральных вен в послеродовом периоде

О87.8 Другие венозные осложнения в послеродовом периоде

О87.9 Венозные осложнения в послеродовом периоде неуточненные

О88 Акушерская эмболия

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

О88.0 Акушерская воздушная эмболия

О88.1 Эмболия амниотической жидкостью

О88.2 Акушерская эмболия сгустками крови

О88.3 Акушерская пиемическая и септическая эмболия

О88.8 Другая акушерская эмболия

ПРОФИЛАКТИКА ЭПИЗОДОВ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

ПОЛОЖЕНИЕ 1.

Оценка риска венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве должна проводиться на следующих этапах:

До беременности: выявление факторов риска, диагностика тромбофилии, учет пациенток постоянно принимающих антикоагулянты или дезагреганты (протезированные клапаны сердца, сосудистые протезы, после перенесенных артериальных или венозных тромбозов). **Выявление тромбозов у родственников** первого и второго поколений – на глубину до 60 лет.

ПОЛОЖЕНИЕ 6

В истории болезни, амбулаторной карте, обменной карте обязательно фиксируются риск венозных тромбоэмболических осложнений (низкий, умеренный и высокий) и отмечаются соответствующие профилактические мероприятия.

ПОЛОЖЕНИЕ 7

При наступлении беременности (в первом триместре развивается до 40-50% эпизодов ВТЭО, 2/3 фатальных ТЭЛА). Если не было проведено ранее, проводится оценка факторов риска и в случае решения вопроса о необходимости фармакологической тромбопрофилактики, НМГ назначаются и применяются в течение всей беременности и не менее 6 недель в послеродовом периоде.

ПОЛОЖЕНИЕ 8

Вопрос о том, кто из пациенток должен получать фармакологическую тромбопрофилактику (гепарин, НМГ) во время беременности **требует тщательного анализа реального риска венозных тромбоэмболических осложнений, акушерской ситуации риска развития геморрагических осложнений (средняя частота развития 0,43-1,8%) и наличия противопоказаний..**

ПОЛОЖЕНИЕ 13

На этапе родоразрешения. При любом методе родоразрешения используется **эластическая компрессия нижних конечностей** до выписки из стационара, а лучше и до 6 недель после родов .

ПОЛОЖЕНИЕ 14

Профилактические дозы **НМГ** отменяются за **12 ч** до родоразрешения и могут быть возобновлены **через 6-8 ч после родов при низком риске кровотечения.**

Профилактические дозы **нефракционированного гепарина** могут быть отменены **за 4 ч до родоразрешения** при нормальном уровне АПТВ.

ПОЛОЖЕНИЕ 15

При оперативном родоразрешении в настоящее время в 70-90% случаев применяется регионарная анестезия (эпидуральная, спинальная, комбинированная спинально-эпидуральная) и для профилактики такого серьезного осложнения, как эпидуральная гематома **необходимо тщательно соблюдать временные интервалы между введением антикоагулянтов и выполнением регионарной анестезии и удалением катетера из эпидурального пространства.** Частота развития эпидуральной гематомы при эпидуральной анестезии - 1:220000, при спинальной анестезии – 1:150000. **Развитие эпидуральной гематомы связано с коагулопатией в т.ч. и с применением антикоагулянтов в 60-80% случаев.** Образование гематом после удаления катетера наблюдается в 30-60% случаев. Полное неврологическое восстановление отмечается только в 38%, но шансов больше, если декомпрессия проведена в первые 8 ч после диагностики сдавления спинного мозга.

ПОЛОЖЕНИЕ 17

Антагонисты витамина К (варфарин) безопасны в послеродовом периоде у кормящих матерей и при необходимости могут быть назначены уже с первых суток после родоразрешения. Схема приема варфарина после родов указана в Приложении 9.

Руководство 9th ed: American College of Chest Physicians, 2012 **не рекомендует** использовать кормящим матерям **прямые ингибиторы тромбина** (дибигатран) и **ингибиторы Ха фактора** (ривароксабан, апиксабан)

Оценка риска ВТЭО во время беременности, RCOG, 2009

Степень риска	Факторы	Тактика
Высокий	Единственный предыдущий ВТЭО+ <ul style="list-style-type: none"> • тромбофилия или семейная история ВТЭО • не связан с эстрогенами Предыдущий или текущий ВТЭО (> 1)	Обязательна тромبوпрофилактика НМГ в течение всей беременности Эластическая компрессия
Умеренный	Единственный предыдущий ВТЭО без семейной истории или тромбофилии Тромбофилия без ВТЭО Экстрагенитальная патология: болезни сердца или заболевание легких, СКВ, воспалительные заболевания, нефротический синдром, серповидно-клеточная анемия., рак Хирургические операции во время беременности	Возможна тромبوпрофилактика НМГ во время беременности по согласованию со специалистами Эластическая компрессия
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст > 35 лет • Тучность (BMI > 30 кг/м²) • Паритет ≥ 3 • Варикозная болезнь вен • Курение • Длительная иммобилизация, например, параплегия, SPD, дальний авиаперелет • Преэклампсия • Дегидратация, hyperemesis/OHSS • Многоплодная беременность или ВРТ 	3 и более или 2 при госпитализации Умеренный риск Возможна тромبوпрофилактика НМГ Эластическая компрессия Менее 3-х Низкий риск Мобилизация и предупреждение дегидратации Эластическая компрессия

Шкала оценки риска тромбэмболических осложнений во время беременности и тактика тромбопрофилактики (Schoenbeck D.,2011)

Факторы риска	Баллы
Возраст > 35 лет	0,5
Вес > 120 кг	0,5
Эпизод ВТЭО у родственников первой и второй степени	0,5
Предыдущий неакушерский спровоцированный эпизод ВТЭО	1,0
Предыдущий неакушерский неспровоцированный эпизод ВТЭО	2,0
Предыдущий эпизод ВТЭО на фоне приема пероральных контрацептивов	2,0
Предыдущий акушерский эпизод ВТЭО	2,0
Дефицит антитромбина	3,0
Дефицит протеина С	1,5
Дефицит протеина S	1,0
Мутация фактора V Лейдена	1,0
Мутация протромбина (G20210A)	1,0
Антифосфолипидные антитела	1,0
Сумма баллов	

Выбор тактики тромбопрофилактики

- Менее 1,0 балла** – без фармакологической тромбопрофилактики
- 1,0-1,5 балла** – применение НМГ до 6 недель после родов
- 2,0-2,5 балла** – применение НМГ с 28 недель беременности до 6 недель после родов
- 3,0 и более** – применение НМГ в течение всей беременности 6 недель после родов



Шкала оценки риска тромбэмболических осложнений во время беременности и тактика тромбопрофилактики (Lindqvist P.G.,2008)

Риск 1 балл (5-ти кратное увеличение риска)

Мутация Лейдена (гетерозиготная)

Мутация протромбина (гетерозиготная)

Избыточный вес (ИМТ > 28 в начале беременности)

Кесарево сечение

Семейный анамнез тромбоза (более 60 лет)

Возраст более 40 лет

Преэклампсия

Отслойка плаценты

Риск 2 балла (25-кратное увеличение риска)

Дефицит протеина С

Дефицит протеина S

Иммобилизация более 1 недели

Синдром гиперстимуляции яичников

Волчаночный антикоагулянт

Кардиолипидные антитела



Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений во время беременности и тактика тромбопрофилактики (Lindqvist P.G.,2008) (продолжение)

Риск 3 балла (125-ти кратное увеличение риска)

Мутация Лейдена (гомозиготная)

Мутация протромбина (гомозиготная)

Риск более 4 баллов (до 10% риск венозного тромбоэмболизма)

Предшествующий венозный тромбоз

Антифосфолипидный синдром без ВТЭО

Очень высокий риск (>15% риск венозного тромбоэмболизма)

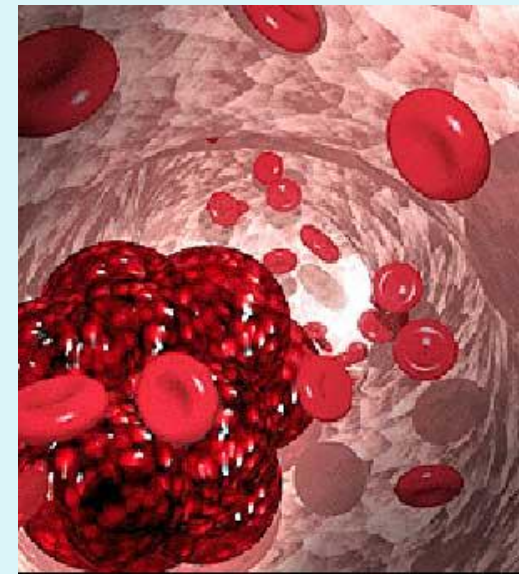
Протезированные клапаны сердца

Постоянный прием варфарина

Дефицит антитромбина

Рецидивирующие тромбозы

Антифосфолипидный синдром с предшествующим ВТЭО



Выбор метода тромбопрофилактики (Lindqvist P.G.,2008)

Риск	Профилактика
0	Ранняя мобилизация, эластическая компрессия
1	Ранняя мобилизация, эластическая компрессия
2	НМГ в течение 7 суток после родов
3	НМГ или варфарин 6 недель после родов
4	НМГ во время беременности, НМГ или варфарин 6 недель после родов
Очень высокий	НМГ + аспирин во время беременности, НМГ или варфарин 12 недель после родов

Тактика ведения женщин с тромбофилией во время беременности и после родоразрешения (ACOG, 2010)

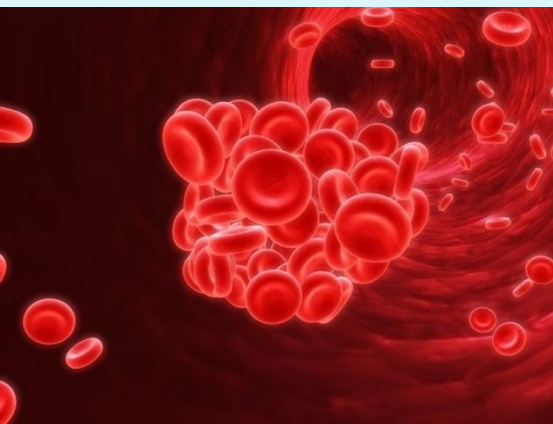
Клинический сценарий	Во время беременности	После родоразрешения
Тромбофилия низкого риска без эпизода ВТЭО	Наблюдение без антикоагулянтов	Наблюдение без антикоагулянтов или послеродовая тромбопрофилактика при дополнительных факторах риска
Тромбофилия низкого риска с единственным эпизодом ВТЭО без долгосрочной антикоагуляции	Профилактическая или промежуточная доза НГ/НМГ или наблюдение без антикоагулянтов	Послеродовая тромбопрофилактика НМГ
Тромбофилия высокого риска без эпизода ВТЭО	Профилактические дозы НГ или НМГ	Послеродовая тромбопрофилактика НМГ
Тромбофилия высокого риска с единственным эпизодом ВТЭО без долгосрочной антикоагуляции	Профилактическая или промежуточная доза НГ или НМГ	Послеродовая тромбопрофилактика 6 нед.
Единственный предыдущий эпизод ВТЭО, связанный с преходящим фактором (беременность, эстрогены) без тромбофилии	Наблюдение без антикоагулянтов	Послеродовая тромбопрофилактика
Единственный эпизод ВТЭО, связанный с непреходящим фактором без тромбофилии	Наблюдение без антикоагулянтов или профилактическая или промежуточная доза НГ/НМГ	Послеродовая тромбопрофилактика промежуточными дозами НМГ
Два или более эпизода ВТЭО с тромбофилией или без тромбофилии без долгосрочной антикоагуляции	Профилактическая или, промежуточная доза НГ или НМГ	Лечебная или промежуточная доза НГ/НМГ течение 6 нед.
Два или более эпизода ВТЭО с тромбофилией или без тромбофилии с долгосрочной антикоагуляцией	Отрегулированная доза НМГ или НГ	Возобновление долгосрочной антикоагуляции

Тромбопрофилактика после предыдущего эпизода тромбоза у пациенток группы высокого риска

Риск	История	Профилактика
Очень высокий	Предыдущий ВТЭО с долгосрочным приемом варфарина Дефицит антитромбина III Антифосфолипидный синдром с ВТЭО	Лечебные дозы НМГ во время беременности и как минимум 6 недель после родов прием НМГ или варфарина
Высокий	Предыдущие или текущие неспровоцированные ВТЭО ВТЭО связанные с эстрогенами, ВТЭО и тромбофилия ВТЭО и семейный анамнез Бессимптомная тромбофилия (комбинированные факторы, гомозиготный FVL)	Профилактические дозы НМГ во время беременности и 6 недель после родов
Умеренный	Единственный предыдущий ВТЭО, связанный с преходящим фактором без тромбофилии, семейного анамнеза и других факторов Бессимптомная тромбофилия (исключая дефицит антитромбина, комбинированные факторы, гомозиготный FVL)	НМГ во время беременности по согласованию НМГ в профилактических дозах 6 недель после родов

Факторы, существенно влияющие на эффективность гепарина и НМГ во время беременности

- увеличение объема распределения;
- увеличение скорости клубочковой фильтрации;
- большее связывание гепарина с белками плазмы;
- у гепаринов короче период полу-жизни и ниже пиковые концентрации в плазме



«Промежуточные дозы» гепаринов:

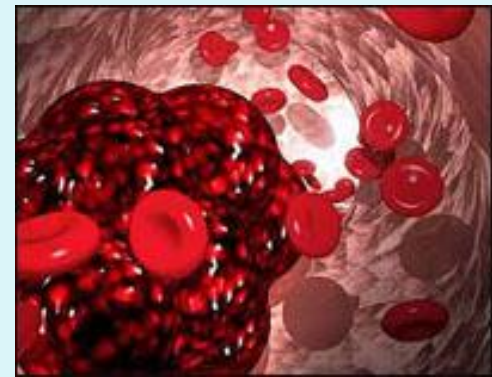
Нефракционированный гепарин:

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

Низкомолекулярные гепарины:

дальтепарин 5 000 ЕД подкожно каждые 12 ч
или

эноксапарин 40 мг подкожно каждые 12 ч,
уровень анти-Ха – 0,2-0,6 ЕД/мл



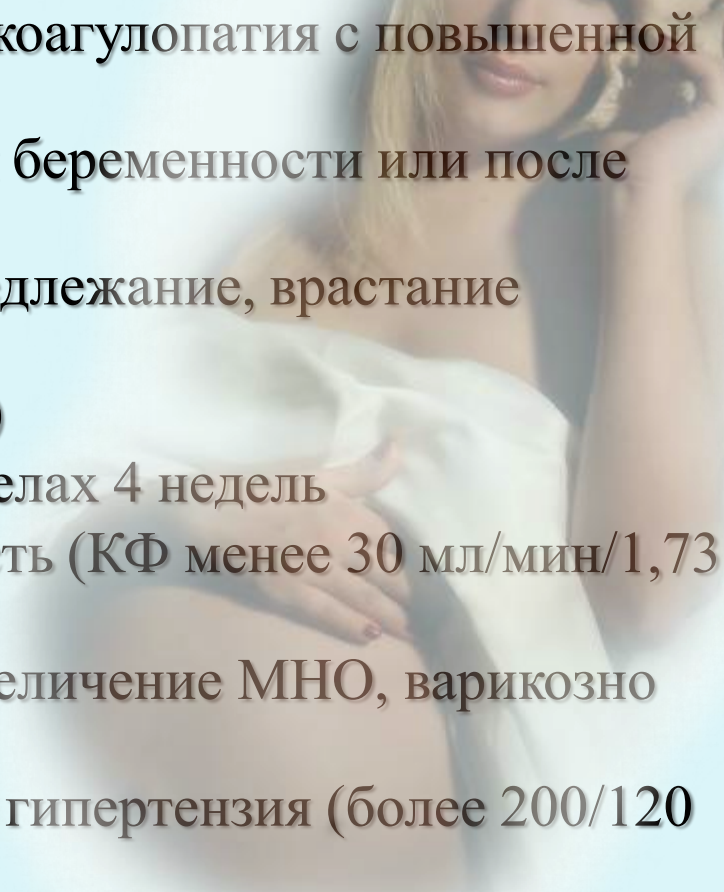
Лечебные дозы нефракционированного гепарина и НМГ

Препарат	Лечебная доза
Нефракционированный гепарин (1С) в/в	Старт: 80 ЕД/кг или 5000 ЕД поддерживающая доза: 18 ЕД/кг/ч
Нефракционированный гепарин (1С) подкожно	Старт: в/в болюс 5000 ЕД, поддерживающая доза: 17500-18000 ЕД, или 250 ЕД/кг п/к через 12 ч
Эноксапарин	1 мг/кг каждые 12 ч, 1,5 мг/кг 1 раз в сут (1С)
Дальтепарин	120 ЕД/кг каждые 12 ч, 200 ЕД/кг в сут (1С)
Фондапаринукс	п/к при массе тела < 50 кг - 5,0 мг, 50-100 кг – 7,5 мг, > 100 кг – 10 мг в сутки (1С)

Схема применения варфарина и НМГ в послеродовом периоде

Дни перед процедурой	Варфарин	Лечебные дозы НГ или НМГ
24 ч до родоразрешения	Во время беременности не применяется	Лечебная доза однократно – не менее, чем за 18 ч до процедуры
Родоразрешение	Не применяется	После процедуры лечебная доза вводится не менее через 12 ч
Спустя 24 ч после родоразрешения	Лечебная доза	Лечебная доза два раза в сутки
Спустя 48 ч после родоразрешения	Лечебная доза	Лечебная доза два раза в сутки
Спустя 72 ч после родоразрешения и далее	Лечебная доза	Сочетанное применение варфарина и НМГ продолжается до достижения терапевтического уровня МНО (от 2,0 до 3,0) в течение 2 дней после чего НМГ отменяются

Противопоказания к применению антикоагулянтов во время беременности

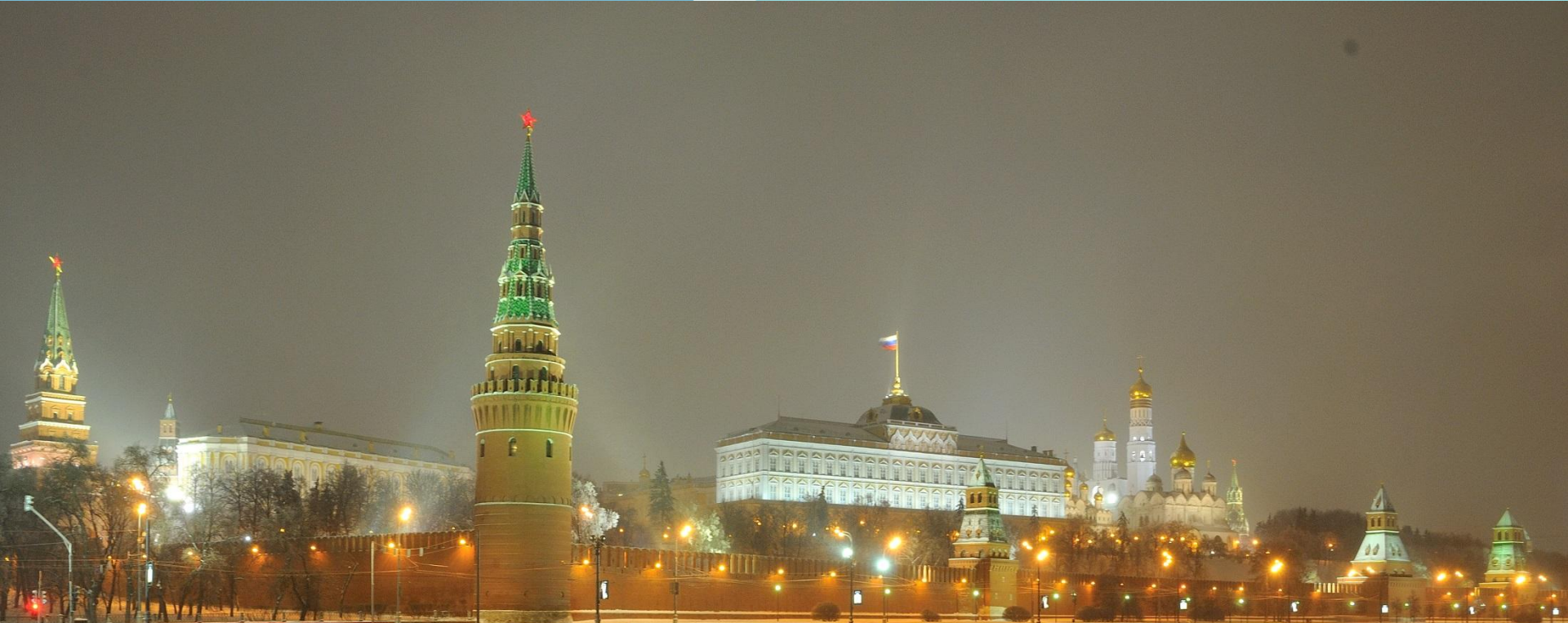
1. Врожденная или приобретенная коагулопатия с повышенной кровоточивостью
 2. Активное кровотечение во время беременности или после родов
 3. Высокий риск кровотечения (предлежание, вращение плаценты)
 4. Тромбоцитопения (менее $75 \cdot 10^9$)
 5. Геморрагический инсульт в пределах 4 недель
 6. Тяжелая почечная недостаточность (КФ менее 30 мл/мин/1,73 м²)
 7. Тяжелые заболевания печени (увеличение МНО, варикозно расширенные вены пищевода)
 8. Неконтролируемая артериальная гипертензия (более 200/120 мм)
- 

Лабораторные тесты, необходимые при проведении тромбопрофилактики и использования антикоагулянтов

Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АПТВ, АЧТВ, аРРТ)	Оценка эффективности применения нефракционированного гепарина.
Анти-Ха активность	Оценка эффективности применения НМГ, фондапаринукса. При использовании НМГ даже в лечебных дозах и достаточном антикоагулянтном эффекте АПТВ может не увеличиваться в 1,5-2 раза от нормы.
Международное нормализованное отношение (МНО, INR)	Оценка эффективности терапии антагонистами витамина К (варфарин).
D-димер.	Маркер острого тромбоза
Количество тромбоцитов	Контроль развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

*Каждое лечебное учреждение
должно выработать свою стратегию
профилактики ТЭ осложнений!!!*





БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!