

**Общероссийская общественная организация  
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»  
Ассоциация акушерских анестезиологов и  
реаниматологов**

**Анестезия и интенсивная терапия у пациенток,  
получающих антикоагулянты для профилактики  
и лечения венозных тромбозмболических  
осложнений в акушерстве  
Клинические рекомендации  
(протоколы лечения)**

**Куликов А.В., Шифман Е.М., Заболотских И.Б., Синьков С.В.,  
Шулутко Е.М., Беломестнов С.Р.**

**2015**

## **Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозомболических осложнений в акушерстве. Клинические рекомендации (протоколы лечения)**

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

Мочанов И.В. (г. Москва), Петрова М.В. (г.Москва), Гридчик И.Е. (г.Москва), Абазова И.С. (Кабардино-Балкарская Республика), Абдулаев Р.Б. (Чеченская Республика), Асланукова А.Н. (Карачаево-Черкесская Республика), Астайкин Ф.Н. (Республика Мордовия) , Бабаев Р.М. (Республика Дагестан), Баялиева А. Ж.(Республика Татарстан), Бунятян А. А. (г. Москва), Бугров А. В. (г. Москва), Бухтин А. А. (Волгоградская обл.), Волков А.П. (Псковская обл.), Гельфанд Б. Р. (г. Москва), Гончаревич А. Ю. (Республика Хакасия), Григорьев В.Л. (Чувашская Республика), Грицаи А. И. (Красноярский край), Губкин И. М. (Воронежская обл.), Дадар-оол Д.К. (Республика Тыва), Данилов А. В. (Омская обл.), Демченков В.С. (Брянская обл.), Дударев И.В. (Ростовская обл.), Духин В.А. (Челябинская обл.), Евдокимов Е.А. (г. Москва), Егин А.И. (Еврейская автономная обл.), Жбанников П.С. (Ярославская обл.) Заболотских И.Б. (Краснодарский край), Залесный А.С. (Липецкая обл.)Зильбер А.П. (Республика Карелия), Исправников И.В. (Владимирская обл.), Калачёв С.А. (Нижегородская обл.), Карачевцев М.Д. (Вологодская обл.), Китиашвили И.З. (Астраханская обл.) Козий М.Р. (Белгородская обл.), Кон Е.М. (Пермский край), Костюкович С.А. (Магаданская обл.), Кохно В.Н. (Новосибирская область), Кудряшов К.А., (Республика Марий Эл), Щеголев А.В. (г. Санкт-Петербург), Левит А.Л. (Свердловская область), Макаревич А.Н. (Калининградская обл.), Марков О.В. (Амурская обл.), Мекулов А.Х. (Республика Адыгея), Меренков В.Г. (Курганская обл.), Мизиков В.М. (г.Москва), Митрошина С.Ю. (Пензенская обл.), Мороз В.В. (г. Москва), Музыченко Л.М. (Орловская обл.), Надирадзе З.З. (Иркутская обл.), Назаров А.М. (Оренбургская обл.), Недашковский Э.В. (Архангельская обл.), Неймарк М.И. (Республика Алтай), Никанорова Е.В. (Псковская обл.), Новиков Ю.А. (Ивановская обл.), Овчинников С.Г. (Сахалинская обл.), Овсянников А.Н. (Тамбовская обл.), Осканова М.Ю. (Республика Ингушетия), Онтоев А.Н. (Республика Бурятия), Петрова М.М. (Смоленская обл.), Петров А.С. (Мурманская обл.), Почетный В.М. (ХМАО), Речкалов В.А. (Камчатский край), Савенко Ю.Г. (Ульяновская обл.), Савин О.В. (ЯНАО), Садчиков Д.В. (Саратовская обл.), Семенов Е.Г. (Республика Калмыкия), Ситкин С.И. (Тверская обл.), Скворцов Э.К. (Республика Коми), Скопец А.А. (Краснодарский край), Слепушкин В.Д. (Республика Северная Осетия-Алания), Золотухин К.Н. (Республика Башкортостан), Сливин О.А. (Ленинградская обл), Спасова А.П. (Республика Карелия),

Степаненко С.М. (г. Москва), Сумин С.А. (Курская обл), Сухотин С.К. (Хабаровский край), Тачкулиева Д.К. (г. Москва), Тверитнев П.М. (Республика Удмуртия), Тимофеев С.П. (Республика Саха), Толмачев В.С. (Курская обл.), Толченников В.И. (Чукотский АО), Тузиков Ю.А. (Калужская обл.), Фишер В.В. (Ставропольский край), Стадлер В.В. (Самарская обл.), Христофоров А.А. (Новгородская обл.), Шень Н.П. (Тюменская обл.), Шильников В.А. (Забайкальский край), Шписман М.Н. (Томская обл.), Шукевич Л.Е. (Кемеровская обл.), Южанин А.А., Лебединский К.М. (г. Санкт-Петербург)

Утверждены решением Президиума «Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов» «20» января 2015 г.

Состав Президиума «Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов»:  
проф. Шифман Е.М., проф. Куликов А.В., проф. В.Е. Радзинский, Братищев И. В.,  
д.м.н. С. И. Ситкин, д.м.н. А. Ж. Баялиева, к.м.н. А. Н. Дробинская.

## ОГЛАВЛЕНИЕ:

Список сокращений	3
Введение	4
Нозологии по МКБ X, которые относятся к венозным тромбозам и тромбоэмболическим осложнениям во время беременности	5
Методология	5
Изменения системы гемостаза во время беременности	10
Основные принципы применения антикоагулянтов и проведения нейроаксиальной анестезии	11
Методы инактивации антикоагулянтов и дезагрегантов в экстренной ситуации	13
Оценка риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений во время беременности	14
Применение нефракционированного и низкомолекулярного гепарина во время беременности	17
Противопоказания для фармакологической тромбопрофилактики во время беременности	19
Тромбопрофилактика после предыдущего эпизода тромбоза у пациенток группы высокого риска	20
Оценка риска ВТЭО после родоразрешения	21

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЛПУ	Лечебно-профилактическое учреждение
ФАР	Федерация анестезиологов-реаниматологов
РКИ	Рандомизированные контролируемые исследования
СЗП	Свежезамороженная плазма
ВТЭО	Венозные тромбоэмболические осложнения
НГ	Нефракционированный гепарин
НМГ	Низкомолекулярный гепарин
МНО	Международное нормализованное отношение
АПТВ	Активированное парциальное тромбопластиновое время
КФ	Клубочковая фильтрация
FVL	Фактор Лейдена
ИМТ	Индекс массы тела
ВЭ	Вакуум-экстракция
СКВ	Системная красная волчанка
ТЭЛА	Тромбоэмболия легочной артерии
ТГВ	Тромбоз глубоких вен
СГЯ	Синдром гиперстимуляции яичников
ВРТ	Вспомогательные репродуктивные технологии
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
АССР	American College of Chest Physicians

## Введение

В настоящее время круг пациенток, получающих дезагреганты и антикоагулянты во время беременности и послеродовом периоде, значительно расширился и это связано с успехами вынашивания беременности женщинами с различными соматическими заболеваниями, генетическими и приобретенными тромбофилиями. Одни пациентки получают препараты, снижающие свертывающий потенциал крови до наступления беременности в связи с перенесенными артериальными или венозными тромбозами, другие для профилактики невынашивания беременности на ранних сроках, третьи для профилактики и лечения тромбозов уже во время беременности и в послеродовом периоде. Спектр антикоагулянтов постоянно растет, уже широко используются новые пероральные антикоагулянты, тромболитики, дезагреганты, расширяются показания к применению низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в акушерстве. Активно изучается проблема генетических тромбофилий и их роль в репродуктивной медицине и вынашивании беременности, что также ведет к расширению показаний для применения антикоагулянтов в акушерстве.

На этом фоне неизбежно встает вопрос о безопасности применения препаратов, снижающих свертывающий потенциал крови в акушерстве, и в первую очередь это касается геморрагических осложнений.

Анестезиолог-реаниматолог может столкнуться с пациенткой, принимающей дезагреганты и/или антикоагулянты на любом этапе - от вспомогательных репродуктивных технологий до родоразрешения и должен знать особенности применения этих препаратов во время беременности, как безопасно провести анестезиологическое пособие и как продолжить адекватную терапию в послеродовом периоде.

С точки зрения безопасности пациентки особое значение имеют показания к применению гепарина и НМГ во время беременности, особенно перед родоразрешением для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений.

**Нозологии по МКБ X, которые относятся к венозным тромбоэмболическим осложнениям во время беременности:**

O22 (022.0-022.9), 087 (087.0-087.9) 088 (088.0- 088.8)

**База для разработки клинических рекомендаций**

– Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н

– Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.

**При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций**

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Société française d'anesthésie et de réanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, **European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anaesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA)**, European Resuscitation Council, материалы форумов «Мать и дитя», «Репродуктивный потенциал России», стандарты оказания медицинской помощи по данной проблеме, утвержденные МЗ РФ,

**Методы для сбора/селекции доказательств**

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Cochrane Reviews, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

### Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

### Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств,

присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций. Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Методы, используемые для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

#### Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
А	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	Группа исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства

	из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+.

### **Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points –GPPs)**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

#### **Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

#### **Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

#### **Описание метода валидации рекомендаций:**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

#### **Консультация и экспертная оценка:**

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ФАР ([www.far.org.ru](http://www.far.org.ru)) и на сайте «Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов» ([www.arfpointr.ru](http://www.arfpointr.ru)), для того, чтобы лица, не участвующие в

форумах имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

#### **Рабочая группа:**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

**ПОЛОЖЕНИЕ 1.**

Изменения в системе гемостаза при физиологически протекающей беременности в виде гиперкоагуляции необходимы для адекватной остановки кровотечения в третьем периоде родов наряду с механизмом сокращения матки и являются нормой беременности. При отсутствии абсолютных показаний (в связи с соматическими заболеваниями) эти изменения в виде гиперкоагуляции не являются основанием для применения антикоагулянтов и дезагрегантов.

**Таблица 1.****Изменения в системе гемостаза во время беременности**

<b>Компоненты</b>	<b>Вне беременности</b>	<b>Во время беременности</b>
Фибриноген	2,0-4,5 г/л	4,0-6,5 г/л
Фактор II	75-125%	100-125%
Фактор V	75-125%	100-150%
Фактор VII	75-125%	150-250%
Фактор VIII	75-150%	200-500%
Фактор IX	75-125%	100-150%
Фактор X	75-125%	150-250%
Фактор XII	75-125%	100-200%
Фактор XIII	75-125%	35-75%
D-димер	Менее 0,5 мг/л	0,13-1,7 мг/л
Тканевой активатор плазминогена (ТРА)	1,6-13 мкг/л	3,3-9,2 мкг/л
Ингибиторы активатора плазминогена 1, 2 (РАI-1, РАI- 2)	100%	Увеличиваются
Фактор Виллебранда	100%	Увеличивается
Протеин S	100%	Уменьшается
Протеин С	100%	Не изменяется
Антитромбин III	80-130%	Не изменяется
Тромбоциты	150-350 * 10 <sup>9</sup>	Не изменяются
Международное нормализованное отношение (МНО)	0,9-1,1	0,9-1,1
Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ, АПТВ)	22-35 с	22-35 с
Тромбиновое время	11-13 с	11-13 с

**ПОЛОЖЕНИЕ 2.**

Нейроаксиальные методы аналгезии/анестезии среди других методов регионарной анестезии относятся к самому высокому классу риска по развитию геморрагических осложнений (эпидуральная гематома). Этот риск значительно возрастает при сходной гипокоагуляции, которая может быть связана либо с приемом антикоагулянтов и дезагрегантов, либо с тромбоцитопенией и/или дефицитом факторов свертывания крови.

**ПОЛОЖЕНИЕ 3.**

Анестезиолог-реаниматолог перед проведением анестезии должен обязательно оценить наличие исходной гипокоагуляции, связанной с врожденным или приобретенным дефицитом факторов свертывания крови и тромбоцитопенией. Нейроаксиальные методы аналгезии/анестезии противопоказаны:

– При количестве тромбоцитов менее  $100 \cdot 10^9$  – при катетеризации эпидурального пространства, менее  $75 \cdot 10^9$  – при пункции субарахноидального пространства.

- При МНО и АПТВ в 1,5 раза выше нормы.
- Концентрации фибриногена менее 1,0 г/л.
- Гипокоагуляции на тромбоэластограмме.

**ПОЛОЖЕНИЕ 4.**

Анестезиолог-реаниматолог уже при сборе анамнеза обязан выявить факт использования пациенткой препаратов, снижающих свертывающий потенциал крови и определить степень безопасности в отношении геморрагических осложнений во время любой инвазивной процедуры (операции) и/или нейроаксиальной аналгезии/анестезии. В первую очередь это касается временных интервалов от момента последнего приема/введения препарата до времени начала операции, родов или нейроаксиальной аналгезии/анестезии (табл.2). При использовании катетеризации эпидурального пространства обязательно контролировать время введения препарата и время удаления катетера (табл. 2).

**Основные принципы проведения регионарной анестезии и применения антикоагулянтов\***

Препараты	Доза	Отмена до операции	Начало после операции/ удаления катетера	Удаление катетера после приема/введения препарата
Нефракционированный гепарин	Проф.	4 ч	4 ч	4 ч
	Леч.	4 ч	4 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			
Нестероидные противовоспалительные анальгетики	Можно не отменять			
Тиклопидин		14 суток	1 сутки	-
Клопидогрель		7 суток	1 сутки	-
Прасугрель		7-10 суток	6 ч	-
Ticagrelor		5 суток	6 ч	-
Cilostazol		42 ч	5 ч	-
Антагонисты рецепторов Пв/Ша abciximab	2 недели, но в целом применение нежелательно			48 ч
Tirofiban, eptifibatide				8-10 ч
Фондапаринукс		36-42 ч	6-12 ч	-
Ривароксабан		22-24 ч	4-6 ч	
Апиксабан		24-26 ч	4-6 ч	
Дибигатран		Противопоказан	6 ч	
Прямые ингибиторы тромбина (desirudin (Revasc), lepirudin (Refludan), bivalirudin (Angiomax))		8-10 ч	2-4 ч	
Аргатробан		4 ч	2 ч	
Тромболитики	Противопоказаны. При экстренном применении тромболитиков необходим постоянный неврологический контроль и уровень фибриногена (более 1,0 г/л)			

\*- в акушерстве можно использовать только гепарин и НМГ. Варфарин и дезагреганты противопоказаны по инструкции во время беременности и могут использоваться только при

информированном согласии пациентки и специальных абсолютных показаниях, связанных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

### ПОЛОЖЕНИЕ 5.

В случае плановой инвазивной манипуляции/операции для инактивации действия антикоагулянтов и дезагрегантов необходимо тщательно выдерживать временные интервалы (табл.1). При экстренной ситуации обязательно инактивировать эффект антикоагулянтов следующими методами (табл.3).

Таблица 3

#### 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
Ингибиторы Ха фактора (фондапаринукс, ривароксобан, апиксабан)	Прямых антагонистов нет. Неспецифическая нейтрализация эффекта СЗП, фактор VIIa, концентрат протромбинового комплекса
Прямые ингибиторы тромбина (дибигатран, аргатробан)	Прямых антагонистов нет. Неспецифическая нейтрализация эффекта: гемодиализ, СЗП, фактор VIIa, концентрат протромбинового комплекса
Тромболитики	Антифибринолитики (апротинин, транексамовая и аминокапроновая кислота)

## ПОЛОЖЕНИЕ 6.

Оценка риска венозных тромбозомболических осложнений (табл.4,5,6) проводится 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).

– 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 (табл.4,5,6) 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.

– При госпитализациях в стационар.

– Перед родоразрешением.

– В послеродовом периоде.

Следует учитывать, что во время беременности реальные факторы риска ВТЭО оцениваются только в 60% случаев, а в послеродовом периоде – в 68%.

**Таблица 4**

### Оценка риска ВТЭО во время беременности, RCOG,2009

Степень риска	Факторы	Тактика
Высокий	Единственный предыдущий ВТЭО+ тромбофилия или семейная история ВТЭО не связан с эстрогенами Предыдущий или текущий ВТЭО (> 1)	Обязательна тромбопрофилактика 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 тромбопрофилактика НМГ во время беременности по согласованию со специалистами Эластическая компрессия

Низкий	Возраст > 35 лет Тучность (ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> ) Паритет $\geq 3$ Варикозная болезнь вен Курение	3 и более или 2 при госпитализации Умеренный риск Возможна тромбопрофилактика НМГ Эластическая компрессия
	Длительная иммобилизация, например, параплегия, дальний авиаперелет Преэклампсия Дегидратация, чрезмерная рвота, СГЯ Многоплодная беременность или ВРТ	Меньше 3-х Низкий риск Мобилизация и предупреждение дегидратации Эластическая компрессия

Таблица 5

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

Фактор 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	

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 баллов – применение НМГ в течение всей беременности 6 недель после родов.

Таблица 6

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

<b>Риск 1 балл (5-ти кратное увеличение риска)</b>	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	Ранняя мобилизация, эластическая компрессия
<b>Риск 2 балла (25-кратное увеличение риска)</b>	Дефицит протеина С Дефицит протеина S Иммобилизация более 1 недели Синдром гиперстимуляции яичников Волчаночный антикоагулянт Кардиолипидные антитела	НМГ в течение 7 суток после родов
<b>Риск 3 балла (125-ти кратное увеличение риска)</b>	Мутация Лейдена (гомозиготная) Мутация протромбина (гомозиготная)	НМГ или варфарин 6 недель после родов
<b>Риск более 4 баллов (до 10% риск венозного тромбозмболизма)</b>	Предшествующий венозный тромбоз Антифосфолипидный синдром без ВТЭО	НМГ во время беременности, НМГ или варфарин 6 недель после родов
<b>Очень высокий риск (&gt;15% риск венозного тромбозмболизма)</b>	Протезированные клапаны сердца Постоянный прием варфарина Дефицит антитромбина Рецидивирующие тромбозы Антифосфолипидный синдром с предшествующим ВТЭО	НМГ + аспирин во время беременности, НМГ или варфарин 12 недель после родов

## ПОЛОЖЕНИЕ 7

Оценка риска ВТЭО во время беременности проводится акушером-гинекологом. Анестезиолог-реаниматолог обязан оценить риск ВТЭО (низкий, умеренный и высокий) и зафиксировать его в истории болезни с указанием проведенных мероприятий:

– На любом этапе беременности в случае проведения анестезиологического пособия при акушерских и неакушерских манипуляциях и процедурах.

– При поступлении беременных женщин в отделение анестезиологии и реанимации любого ЛПУ для проведения интенсивной терапии в связи с

акушерской или соматической патологией.

- Перед и после оперативного родоразрешения

## **ПОЛОЖЕНИЕ 8**

Традиционные параметры коагулограммы (тромбоциты, фибриноген, МНО, АПТВ, продукты паракоагуляции) не имеют информационной ценности в отношении прогнозирования развития тромбоза и могут служить только для оценки эффективности проводимой терапии антикоагулянтами (варфарин – МНО, гепарин – АПТВ, НМГ- анти Ха активность), а ряде случаев – при выявлении гипокоагуляции и противопоказанием для применения антикоагулянтов.

## **ПОЛОЖЕНИЕ 9**

Вопрос о том, кто из пациенток должен получать фармакологическую тромбопрофилактику (антикоагулянты) во время беременности требует тщательного анализа реального риска венозных тромбозных осложнений, акушерской ситуации риска развития геморрагических осложнений (средняя частота развития 0,43-1,8%) и наличия противопоказаний. Особенно важно при выборе препарата руководствоваться ведущими международными рекомендациями по применению антикоагулянтов во время беременности для профилактики и лечения ВТЭО (табл.7).

**Таблица 7**

### **Обоснование использования антикоагулянтов и дезагрегантов во время беременности для профилактики и лечения ВТЭО**

<b>Препарат</b>	<b>Руководства</b>	<b>Доказательность</b>
Гепарин	American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009, 2010, 2015); American College of Chest Physicians (ACCP,2008, 2012), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2014, American Heart Association (AHA, 2014)	Уровень 1А
Эноксапарин	American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009, 2010;2015); American College of Chest Physicians (ACCP,2008, 2012), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2014, American Heart Association (AHA, 2014)	Уровень 1А
Дальтепарин	American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009, 2010; 2015); American College of Chest Physicians (ACCP,2008, 2012), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2014, American Heart	Уровень 1А

	Association (АНА, 2014)	
Надропарин	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2014	Уровень 1С
Бемипарин	Нет данных	Нет данных
Дезагреганты	Нет	Противопоказаны
Ингибиторы фактора X	Нет	
Прямые ингибиторы тромбина	Нет	Противопоказаны
Гепариноиды (сулодексид)	Нет	Противопоказаны в первом триместре
Тромболитики	Отдельные рекомендации для лечения массивного венозного или артериального тромбоза	Относительные противопоказания
Антагонисты витамина К (варфарин)	American Heart Association (АНА, 2014)	Уровень 2С

### ПОЛОЖЕНИЕ 10.

Во время беременности гепарин (НМГ) нужно использовать с высоким уровнем доказательности только в следующих ситуациях:

- Применение антикоагулянтов до беременности (протезированные клапаны сердца, тромбофилии, перенесенные ТГВ, ТЭЛА, инфаркт миокарда, ишемический инсульт)
- Развитие ТГВ, ТЭЛА во время беременности
- Тромбофилии с высоким риском тромбоза:
  - Врожденный и приобретенный дефицит антитромбина III.
  - Комбинация гетерозиготной мутации протромбина *G20210A* и фактора V Лейдена
  - Гомозиготная мутация фактора V Лейдена
  - Гомозиготная мутация протромбина *G20210A*
  - Антифосфолипидный синдром

При наличии показаний для антикоагулянтов во время беременности НМГ применяются в течение всей беременности и в послеродовом периоде, отдельными курсами НМГ не проводятся

### ПОЛОЖЕНИЕ 11

НМГ в профилактических дозах (табл.8,9) можно назначать амбулаторно. При назначении НМГ в профилактических дозах АПТВ не изменяется. Для контроля за эффективность лечебных доз НМГ (табл.10) используется анти-Ха активность.

Таблица 8

## Профилактические дозы нефракционированного гепарина и НМГ

Препарат	Профилактические дозы
Нефракционированный гепарин	5000 ЕД подкожно через 8-12 ч
Эноксапарин	20–40 мг 1 раз в сутки
Дальтепарин	2500–5000 МЕ 1–2 раза /сут
Надропарин	0,3–0,6 мл (2850–5700 МЕ) 1 раз /сут
Бемипарин	2500-3500 ЕД п/к

Таблица 9

## Профилактические дозы эноксапарина и дальтепарина в зависимости от массы тела (RCOG,2009;2015)

Вес	Доза эноксапарина	Доза дальтепарина
Менее 50	20 мг	2500 ЕД
51-90	40 мг	5000 ЕД
91-130	60 мг	7500 ЕД
130-170	80 мг	10000 ЕД
Более 170	0,6 мг/кг/сутки	75 ЕД/кг/сутки
Промежуточная доза (при весе 50-90 кг)	40 мг 2 раза в сутки	5000 ЕД 2 раза в сутки
Лечебная доза	1,0 мг/кг 2 раза в сутки – во время беременности 1,5 мг/кг в сутки – после родов	100 ЕД/кг 2 раза в сутки 200 ЕД/кг в сутки после родов

Таблица 10

## Лечебные дозы нефракционированного гепарина и НМГ

Препарат	Лечебная доза
Нефракционированный гепарин (1С) внутривенно	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)
Надропарин	225 ЕД/кг (100 МЕ/кг 2 раза в сутки, что соответствует 45-55 кг – 0,4-0,5 мл, 55-70 кг – 0,5-0,6 мл, 70-80 кг – 0,6-0,7 мл, 80-100 кг – 0,8 мл, более 100 кг – 0,9 мл

## ПОЛОЖЕНИЕ 12

Антагонисты витамина К – варфарин могут быть назначены во время беременности

только в сроке от 13 до 34 недель в дозе не более 5 мг/сутки и только у пациенток с протезированными клапанами сердца. Этой же категории пациенток во время беременности может быть назначена ацетилсалициловая кислота (аспирин) для вторичной профилактики в дозе не более 75 мг/сутки. При назначении заведомо тератогенных и небезопасных препаратов по жизненным показаниям необходимо получить письменное информированное согласие пациентки.

### **ПОЛОЖЕНИЕ 13**

При умеренном и высоком риске венозных тромбозмболических осложнений и наличии противопоказаний для применения антикоагулянтов обязательно используются методы механической (эластическая компрессия) тромбопрофилактики. Этот вопрос согласованно решается акушером-гинекологом и сосудистым хирургом. В случае длительной иммобилизации пациентки показана перемежающаяся компрессия нижних конечностей. 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 м<sup>2</sup>)
7. Тяжелые заболевания печени (увеличение МНО, варикозно расширенные вены пищевода)
8. Неконтролируемая артериальная гипертензия (более 200/120 мм рт.ст.)

### **ПОЛОЖЕНИЕ 14**

При перенесенном ранее эпизоде ВТЭО профилактические мероприятия (табл. 11) проводятся после согласования с сосудистым хирургом и специалистом по гемостазу. Показания для госпитализации в стационар на данном этапе связаны только с необходимостью проведения хирургических методов тромбопрофилактики (отделение сосудистой хирургии). При выявленном

врожденном или приобретенном дефиците антитромбина III наряду с применением НМГ в течение всей беременности необходимо перед родоразрешением использовать концентрат антитромбина III для поддержания его уровня выше 80%.

Таблица 11

**Тромбопрофилактика после предыдущего эпизода тромбоза у пациенток группы высокого риска**

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

### ПОЛОЖЕНИЕ 15

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 при внутривенном введении и за 6 ч при подкожном введении до родоразрешения при нормальном уровне АПТВ могут быть возобновлены через 6-8 ч после родов при низком риске кровотечения.

При любом явном кровотечении, высоком риске кровотечения, сомнениях в надежности хирургического гемостаза, зафиксированном в истории болезни

фармакологическая тромбoproфилактика противопоказана, должна проводиться механическая (эластическая компрессия, перемежающаяся компрессия) тромбoproфилактика.

#### **ПОЛОЖЕНИЕ 16**

При отсутствии факторов риска нет необходимости в проведении фармакологической тромбoproфилактики после операции кесарева сечения, достаточно ограничиться ранней мобилизацией пациенток (уровень 1B)

#### **ПОЛОЖЕНИЕ 17**

Нельзя прерывать тромбoproфилактику в послеродовом периоде поскольку первые 6 недель после родов риск тромбоза выше в 20-80 раз, а в первую неделю – в 100 раз по сравнению с беременностью. Оценка венозных тромбoэмболических осложнений и тактика тромбoproфилактики в послеродовом периоде представлены в табл.12, 13.

#### **ПОЛОЖЕНИЕ 18**

Антагонисты витамина К (варфарин) безопасны в послеродовом периоде у кормящих матерей и при необходимости могут быть назначены уже с первых часов/суток после родоразрешения.

На данном этапе клинических исследований пероральных антикоагулянтов не рекомендуется использовать во время беременности и в послеродовом периоде, кормящим матерям прямые ингибиторы тромбина (дибигатран) и ингибиторы Ха фактора (ривароксабан, апиксабан), гепариноиды (сулодексид).

#### **ПОЛОЖЕНИЕ 19**

Независимо от метода родоразрешения пациентка с любыми факторами риска (табл.12,13) должна быть активизирована как можно раньше – через несколько часов после родов или операции. В случае невозможности ранней мобилизации (продленная ИВЛ) для тромбoproфилактики используется перемежающаяся компрессия нижних конечностей на весь период иммобилизации. Данная методика противопоказана только в остром периоде тромбоза глубоких вен.

**Таблица 12**

**Оценка риска ВТЭО после родов, RCOG,2009; 2015**

Степень риска	Факторы	Тактика
Высокий	Любой предыдущий ВТЭО Применение НМГ во время беременности	Обязательна тромбопрофилактика НМГ не менее 6 недель Эластическая компрессия
Умеренный	Кесарево сечение в родах Ожирение ИМТ > 40 кг/м <sup>2</sup> Длительная госпитализация Тромбофилия без ВТЭО Экстрагенитальная патология: болезни сердца или заболевание легких, СКВ, воспалительные заболевания, нефротический синдром, серповидно-клеточная анемия.	Тромбопрофилактика НМГ в течение 7 суток Эластическая компрессия
Низкий	Возраст > 35 лет Тучность (ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> ) Паритет ≥ 3 Варикозная болезнь вен Курение Длительная иммобилизация, например, параплегия Преэклампсия Длительные роды более 24 ч Щипцы, ВЭ Любые хирургические операции после родов Послеродовое кровотечение более 1000 мл и гемотранфузия	2 и более фактора: Умеренный риск Тромбопрофилактика НМГ в течение 7 суток Эластическая компрессия
		Меньше 2-х: Низкий риск Мобилизация и предупреждение дегидратации Эластическая компрессия

Таблица 13

### Факторы риска для послеродовых ВТЭО (АССР, 2012)

Высокие факторы риска: присутствие, по крайней мере, одного фактора риска предлагает риск послеродовых ВТЭО до 3 %:

- Неподвижность (строгий постельный режим в течение 1 недели)
- Послеродовое кровотечение 1000 мл и более с хирургическим вмешательством
- Предыдущие ВТЭО
- Преэклампсия с задержкой развития плода
- Тромбофилия:
  - Дефицит антитромбин
  - Фактор V Лейдена (гомозиготный или гетерозиготный)
  - Протромбин G20210A (гомозиготный или гетерозиготный)

- Медицинские условия
  - Системная красная волчанка
  - Заболевания сердца
  - Серповидноклеточная анемия
  - Переливание крови
  - Послеродовая инфекция

Незначительные факторы риска: присутствие, по крайней мере, двух факторов риска или одного фактора риска при экстренной операции кесарева сечения обуславливает риск послеродовых ВТЭО более 3%

- ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup>
- Многоплодная беременность
- Послеродовое кровотечение более 1000 мл
- Курение более 10 сигарет в день
- Задержка развития плода
- Тромбофилия:
  - Дефицит протеина С
  - Дефицит протеина S
- Преэклампсия

**Заключение.** Знание анестезиологом-реаниматологом особенностей применения антикоагулянтов и дезагрегантов во время беременности и в периоперационном периоде, тактики профилактики ВТЭО в акушерстве, безопасного применения нейроаксиальной аналгезии/анестезии на фоне антикоагулянтной терапии позволит избежать геморрагических осложнений при проведении инвазивных манипуляций и операций при сохранении эффективной антитромботической терапии.

## РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. American College of Obstetricians and Gynecologists Thromboembolism in Pregnancy Practice Bulletin Number 123, September 2011
2. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Sep;122(3):706-17.
3. Armstrong EM, Bellone JM, Hornsby LB, Treadway S, Phillippe HM. Pregnancy-Related Venous Thromboembolism. *J Pharm Pract.* 2014 Apr. 17;27(3):243-252.
4. Babilonia K, Trujillo T. The role of prothrombin complex concentrates in reversal of target specific anticoagulants. *Thromb J.* 2014 Apr 17;12:8.
5. Bagaria SJ, Bagaria VB. Strategies for Diagnosis and Prevention of Venous Thromboembolism during Pregnancy. *J Pregnancy.* 2011;2011:206858. Epub 2011 Jul 21.
6. Bates SM. Pregnancy-associated venous thromboembolism: prevention and treatment. *Semin Hematol.* 2011 Oct;48(4):271-84.
7. Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 11;2:CD001689.
8. Chan WS, Rey E, Kent NE; VTE in Pregnancy Guideline Working Group, Chan WS, Kent NE, Rey E, Corbett T, David M, Douglas MJ, Gibson PS, Magee L, Rodger M, Smith RE; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 Jun;36(6):527-53.
9. Chauleur C, Gris JC, Seffert P, Mismetti P. News on antithrombotic therapy and pregnancy. *Therapie.* 2011 Sep-Oct;66(5):437-43.
10. Chauleur C, Raia T, Gris JC. Antithrombotic therapy and pregnancy. *Presse Med.* 2013 Sep;42(9 Pt 1):1251-8
11. Che Yaakob CA, Dzarr AA, Ismail AA, Zuky Nik Lah NA, Ho JJ. Anticoagulant therapy for deep vein thrombosis (DVT) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD007801.
12. Conard J, Horellou MH, Samama MM; American College of Chest Physicians (ACCP). Pregnancy and venous thromboembolism. North-American and European guidelines. American College of Chest Physicians. *J Mal Vasc.* 2009 Nov;34(5):300-13.
13. Cregan A, Higgins JR, O'Shea S. Implementation of thromboprophylaxis guidelines. *Ir Med J.* 2013 Mar;106(3):80-2.
14. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost.* 2013 Oct;110(4):697-705
15. Dincq AS, Lessire S, Douxfils J, Dogné JM, Gourdin M, Mullier F. Management of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Perioperative Setting. *Biomed Res Int.*

- 2014;2014:385014.
16. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy. A Guide to Management edit. H.Cohen, P. O'Brien.- Springer -2012-252 p.
  17. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy / ed. Hanna Cohen,Patrik O'Brien. Springer-2012-252 p.
  18. Eijgenraam P, ten Cate H, ten Cate-Hoek AJ. Practice of bridging anticoagulation: guideline adherence and risk factors for bleeding. *Neth J Med.* 2014 Apr;72(3):157-64.
  19. Fogerty AE, Connors JM. Treating venous thromboembolism in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011 Apr;25(2):379-91,
  20. Gonzalez-Fiol A, Eisenberger A. Anesthesia implications of coagulation and anticoagulation during pregnancy. *Semin Perinatol.* 2014 Oct;38(6):370-7.
  21. Gray G, Nelson-Piercy C. Thromboembolic disorders in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012 Feb;26(1):53-64. Epub 2011 Nov 23.
  22. Grottke O, Fries D, Nascimento B. Perioperatively acquired disorders of coagulation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015 Apr;28(2):113-22.
  23. Harrington D. Preventing and recognizing venous thromboembolism after obstetric and gynecologic surgery. *Nurs Womens Health.* 2013 Aug-Sep;17(4):325-9
  24. High risk pregnancy. Management options/edition D.K. James, P.J. Steer et al.4<sup>th</sup>-ed.-Mosby Elsevier Inc.- 2011-1475 s.
  25. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, Brown DL, Heit JA, Mulroy MF, Rosenquist RW, Tryba M, Yuan CS. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med.* 2010 Jan-Feb;35(1):64-101.
  26. James A; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no.123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011 Sep;118(3):718-29.
  27. James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med.* 2010 Feb;38(2 Suppl):S57-63.
  28. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:277-85.
  29. Jensen TB, Gerds TA, Grøn R, Bretler DM, Schmiegelow MD, Andersson C, Azimi A, Gislason G, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Risk factors for venous thromboembolism during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013 Dec;22 (12):1283-91.
  30. Jurus D, Duhl A, Ural SH. A review of thromboembolic complications in pregnancy. *Minerva Ginecol.* 2010 Apr;62(2):121-8.
  31. Kesteven P, Hanley J, Loughney AD. Pregnancy-associated venous thrombosis. *Phlebology.* 2012;27 Suppl 2:73-80.
  32. Kevane B, Donnelly J, D'Alton M, Cooley S, Preston RJ, Ní Ainle F. Risk factors for pregnancy-associated venous thromboembolism: a review. *J Perinat Med.* 2014 Jul;42(4):417-25.
  33. Kostrubiec M, Niewęgłowska N, Pruszczyk P. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism

- in pregnancy. *Ginekol Pol.* 2010 Apr;81(4):283-6.
34. Lenchus JD. Strategies for venous thromboembolism prophylaxis programs. *Postgrad Med.* 2011 Nov;123(6):91-101.
  35. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Periprocedural reversal and bridging of anticoagulant treatment. *Neth J Med.* 2011 Jun;69(6):268-73.
  36. Lindqvist PG, Rova K, Thurn L, Wegnelius G, Nord E, Hellgren M. Venous thrombosis in pregnancy and assisted reproduction. Updated recommendations on risk assessment and indications for thromboprophylaxis. *Lakartidningen.* 2014 Aug. 6-19;111(32-33):1305-8.
  37. Lockwood C, Wendel G; Committee on Practice Bulletins— Obstetrics. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011 Sep;118(3):730-40.
  38. Lussana F, Coppens M, Cattaneo M, Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: Risk and the effect of thromboprophylaxis. *Thromb Res.* 2012 Jun;129(6):673-80.
  39. Marik PE. Venous thromboembolism in pregnancy. *Clin Chest Med.* 2010 Dec;31 (4) : 731-40.
  40. Martineau M, Nelson-Piercy C. Venous thromboembolic disease and pregnancy . *Postgrad Med J.* 2009 Sep;85(1007):489-94.
  41. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, Muller P, Tran H, Walters BN, Young L; Councils of the Society of Obstetric medicine of Australia and New Zealand; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012 Feb;52(1):14-22.
  42. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, Muller P, Tran H, Walters BN, Young L; Councils of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012 Feb;52(1):3-13.
  43. Pajor A. Thromboembolism and antithrombotic management in pregnancy. *Orv Hetil.* 2011 May 22;152(21):815-21.
  44. Rodger M. Evidence base for the management of venous thromboembolism in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:173-80.
  45. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Ageno W. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost.* 2013 Feb;11(2):270-81.
  46. Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice/ edition J.A. Marx, R.S. Hockberger, R.M. Walls, J.G. Adams et al.-7<sup>th</sup>-ed.-Mosby Elsevier Inc/-2010-2604 s.
  47. Selby R, Geerts W. Prevention of venous thromboembolism: consensus, controversies, and challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:286-92.
  48. Shannon M, Bates, Ian A, Greer, Saskia Middeldorp, David L. Veenstra, Anne-Marie Prabalos, and Per Olav Vandvik VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest February 2012 141:2 suppl e691S-e736S; doi:10.1378/chest.11-2300

49. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2012 Feb;156(3):366-73.
50. *Therapeutic Advances in Thrombosis*/edit. D.J. Moliterno [et al.]-Wiley- 2nd Ed. -2013-388 p.
51. Toohar R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.*2010 May 12;(5):CD001689.
52. Touqmatchi D, Cotzias C, Girling J. Venous thromboprophylaxis in pregnancy: the implications of changing to the 2010 RCOG guidelines. *J Obstet Gynaecol.* 2012 Nov;32(8):743-6.
53. Toyoda K. Antithrombotic therapy for pregnant women. *Neurol Med Chir* - 2013;53(8):526-30.
54. Vilchez JA, Gallego P, Lip GY. Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective. *Ther Adv Drug Saf.* 2014 Feb;5(1):8-20.
55. Wu P, Poole TC, Pickett JA, Bhat A, Lees CC. Current obstetric guidelines on thromboprophylaxis in the United Kingdom: evidence based medicine? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 May;168(1):7-11
56. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Тромбозы и тромбоземболии в акушерско-гинекологической клинике. М.,- «Медицинское информационное агентство»-2007
57. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоземболических осложнений – *Флебология*-2010-т.4-№ 2-С.6-27