

# Тромбопрофилактика в акушерстве и гинекологии



**Андамова Е.В.**  
**Москва 2013**

# 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  
Гестозы  
ПОНРП  
Тромбозы  
Тромбоэмболии

Макацария А.Д., 2004

# 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.**

**Повышает риск прерывистый прием.**

## **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.**

Rova K., Passmark H., Lindqvist P. «Венозный тромбоз в связи с ЭКО: подход к определению частоты встречаемости и повышение риска в успешных циклах», Fertil.Steril., т. 97, стр. 95-100, 2012

- 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.

## **DVT & Pulmonary Embolism**

**1 person every minute develops DVT or PE**

**1 person every 5 minutes dies from PE**

An analog clock with a white face and black numbers, showing the time as approximately 1:50. The clock is positioned on the right side of the slide, overlaid on a faint map of the United States. The background of the slide is a textured, light brown color.

# ТЭЛА

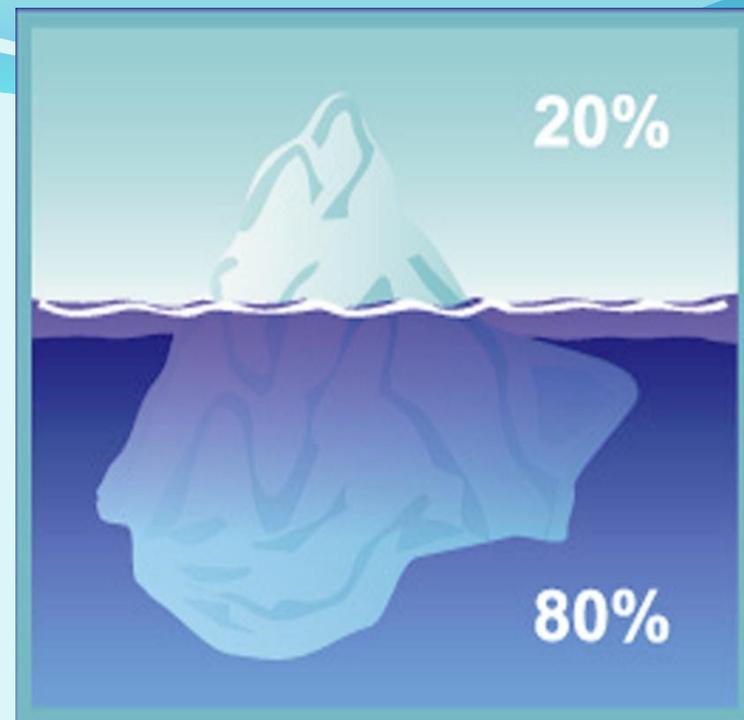
➤ **80%** случаев ТЭЛА не имеют «специфических» симптомов.

**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 .



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.



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Р

П Р И К А

09.06.2003

Москва

Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Профилактика тромбозов легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах»

В целях развития системы стандартов Российской Федерации и управления качеством

ПРИКАЗЫВАЮ:

Утвердить отраслевой стандарт «Профилактика тромбозов легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах» (ОСТ 915)

Министр



МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
НЕ НУЖДАЕТСЯ  
В ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ  
письмо Минюста России № 04/1338/03  
от 23.06.2003

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ПИСЬМО

27 ноября 2002 г. N 2510/11891-02-32

### ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет информационное письмо "Профилактика тромбозов легочной артерии в акушерской практике" для использования в работе. Информационное письмо предназначено для врачей акушеров - гинекологов учреждений родовспоможения, специалистов клинической лабораторной диагностики; преподавателей, студентов, ординаторов и аспирантов научно - исследовательских и высших образовательных медицинских учреждений.

*Минздрав России рекомендует растиражировать данное письмо в необходимом количестве и направить в акушерско - гинекологические, научно - исследовательские и образовательные медицинские учреждения административных территорий.*

Приложение: на 27 л. в 1 экз.

Заместитель Министра  
О.В.ШАРАПОВА

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ПРИКАЗ

4 сентября 2006 г.

N 629

### ОБ УТВЕРЖДЕНИИ СТАНДАРТА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ЛЕГОЧНОЙ ЭМБОЛИЕЙ

В соответствии со ст. 39 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. N 5487-1 (Ведомости Съезда народных депутатов Российской Федерации и Верховного Совета Российской Федерации, 1993, N 33, ст. 1318; Собрание законодательства Российской Федерации, 2003, N 2, ст. 167; 2004, N 35, ст. 3607) приказываю:

1. Утвердить прилагаемый стандарт медицинской помощи больным с легочной эмболией.
2. Рекомендовать руководителям государственных и муниципальных учреждений здравоохранения использовать стандарт медицинской помощи больным с легочной эмболией при оказании скорой медицинской помощи.

Заместитель Министра  
В.СТАРОДУБОВ

УТВЕРЖДЕНО  
приказом Министерства  
здравоохранения и  
социального развития  
Российской Федерации  
от 4 сентября 2006 г. N 629

### СТАНДАРТ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ЛЕГОЧНОЙ ЭМБОЛИЕЙ

1. Модель пациента:  
Категория возрастная: взрослые  
Нозологическая форма: легочная эмболия  
Код по МКБ-10: I26  
Фаза: острое состояние  
Стадия: первое обращение  
Осложнения: вне зависимости от осложнений  
Условия оказания: скорая медицинская помощь

# Факторы риска развития тромбозов

<b>I Анамнестические данные:</b>	<b>баллы</b>
Семейный тромботический анамнез	<b>5</b>
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	

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

<b>III Акушерско-гинекологические осложнения:</b>	<b>баллы</b>
Несколько неудачных попыток ЭКО	<b>1</b>
Многоплодная беременность	<b>2</b>
Синдром гиперстимуляции яичников	
При планировании гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии	
Наличие в прошлом 2-х и более потерь беременности ранних сроков	<b>3</b>
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).	<b>4</b>

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

<b>IV. Генетические факторы риска</b>	<b>баллы</b>
Гетерозиготный полиморфизм I/D в гене PLAT	<b>0</b>
Гетерозиготный полиморфизм G/A в гене фибриногена	
Гетерозиготные полиморфизмы в генах GP IIIa, GP Ia и PAI-1	<b>1</b>
Гомозиготный полиморфизм I/I в гене PLAT	
Гомозиготный полиморфизм A/A в гене фибриногена	<b>2</b>
Гетерозиготный полиморфизм C677 – T в гене MTHFR	
Гомозиготный полиморфизм в генах GP IIIa, GP Ia и PAI-1	<b>3</b>
Гомозиготный полиморфизм C677 – T в гене MTHFR	
Гетерозиготный полиморфизм фактора V Лейден	<b>4</b>
Гетерозиготный полиморфизм G20210 – A в гене протромбина	
Гомозиготный полиморфизм фактора V Лейден	<b>4</b>
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 (ОР = 6,9)
- У женщин **носителей мутации Лейдена, использующих ОК** вероятность тромбозов **28,5 на 10 000** в год (ОР = 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.**

Rosendaal F. «Венозный тромбоз: заболевание со множественными причинами»,  
Lancet, т. 353, стр. 1167-73, 1993

## **Рекомендации по тромбопрофилактике в гинекологии:**

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

# Частота тромбоэмболических 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 comes first»

Девиз клиники «Mayo»

?



«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»

Афоризм Ральфа Уолдо Эмерсона

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!**

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

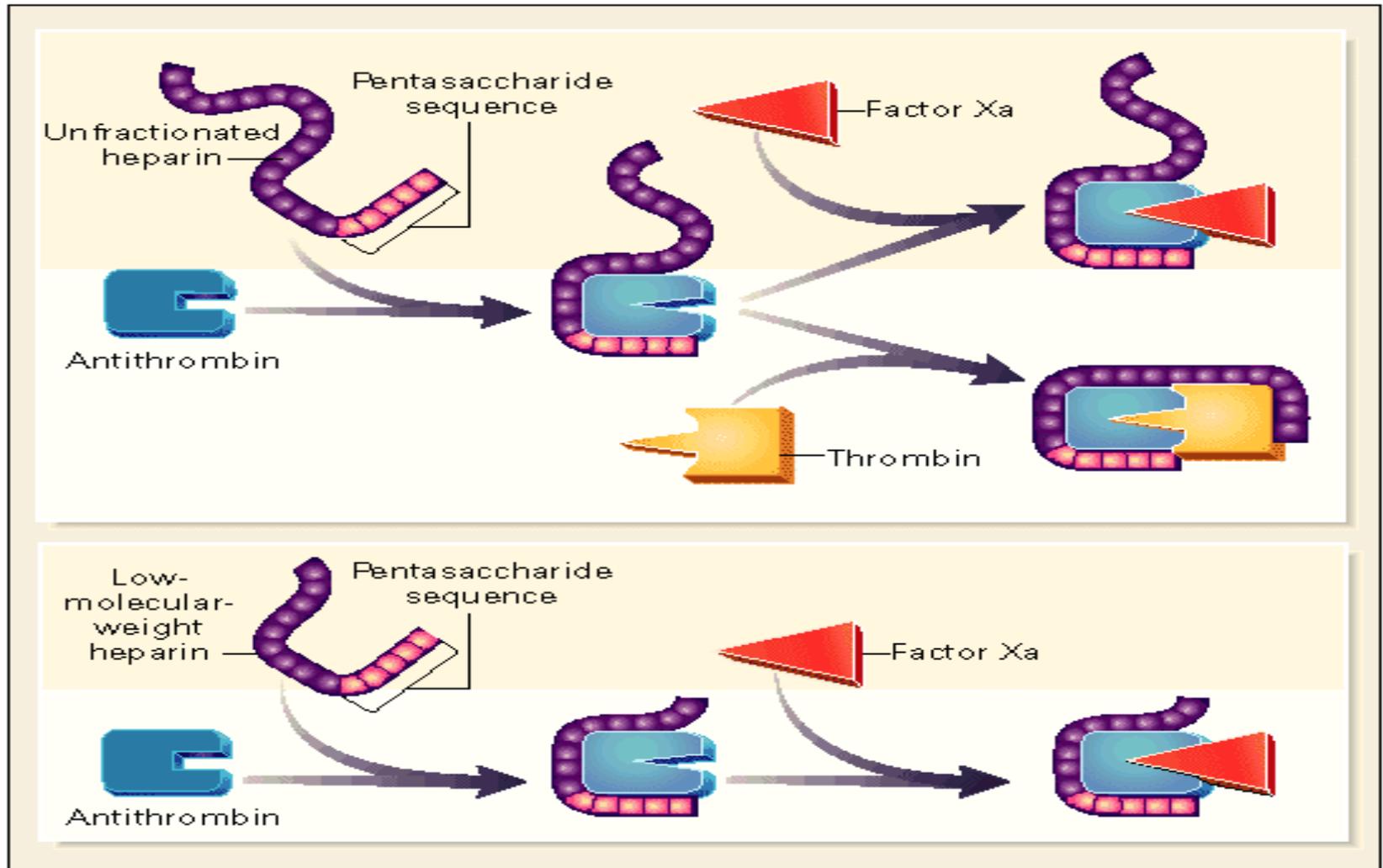
**Первое поколение НМГ: средний молекулярный вес более 3600 Да, менее 80% полисахаридных цепей имеют вес от 2000 до 8500 Да**

<b>Клексан</b>	<b>эноксапарин</b>	<b>Sanofi-Aventis</b>
<b>Фраксипарин</b>	<b>надропарин</b>	<b>GlaxoSmithKline</b>
<b>Фрагмин</b>	<b>дальтепарин</b>	<b>Pfizer</b>

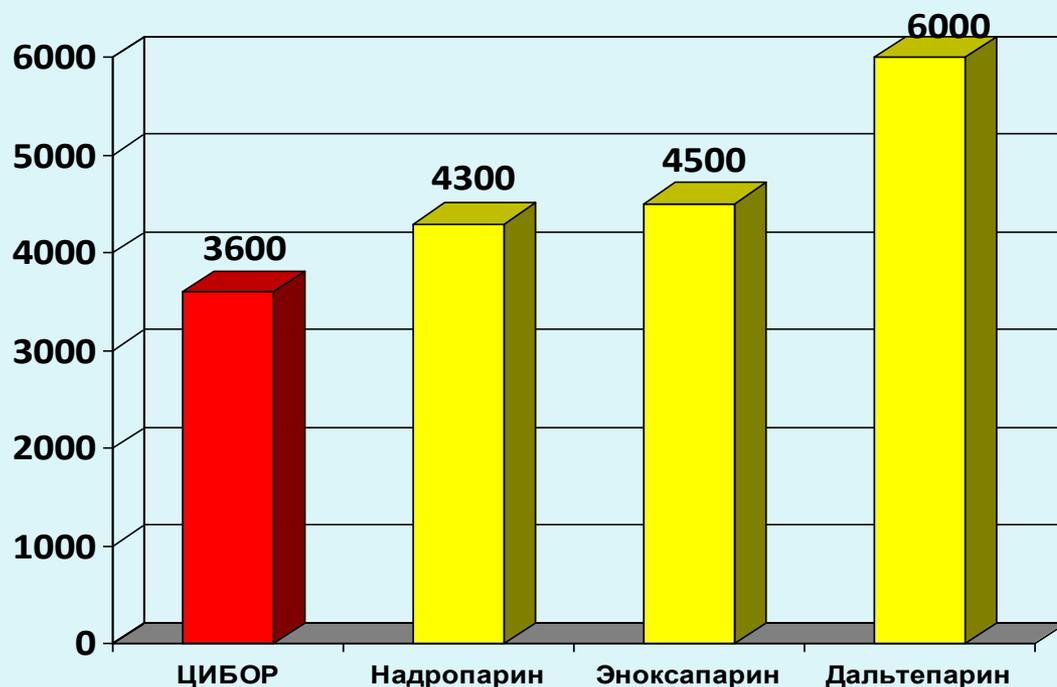
**Второе поколение НМГ: средний молекулярный вес 3600 Да, более 80% полисахаридных цепей имеют вес от 2000 до 8500 Да**

<b>Цибор</b>	<b>бемипарин</b>	<b>Berlin-Chemie/Menarini</b>
--------------	------------------	-------------------------------

# Схема механизма действия нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов



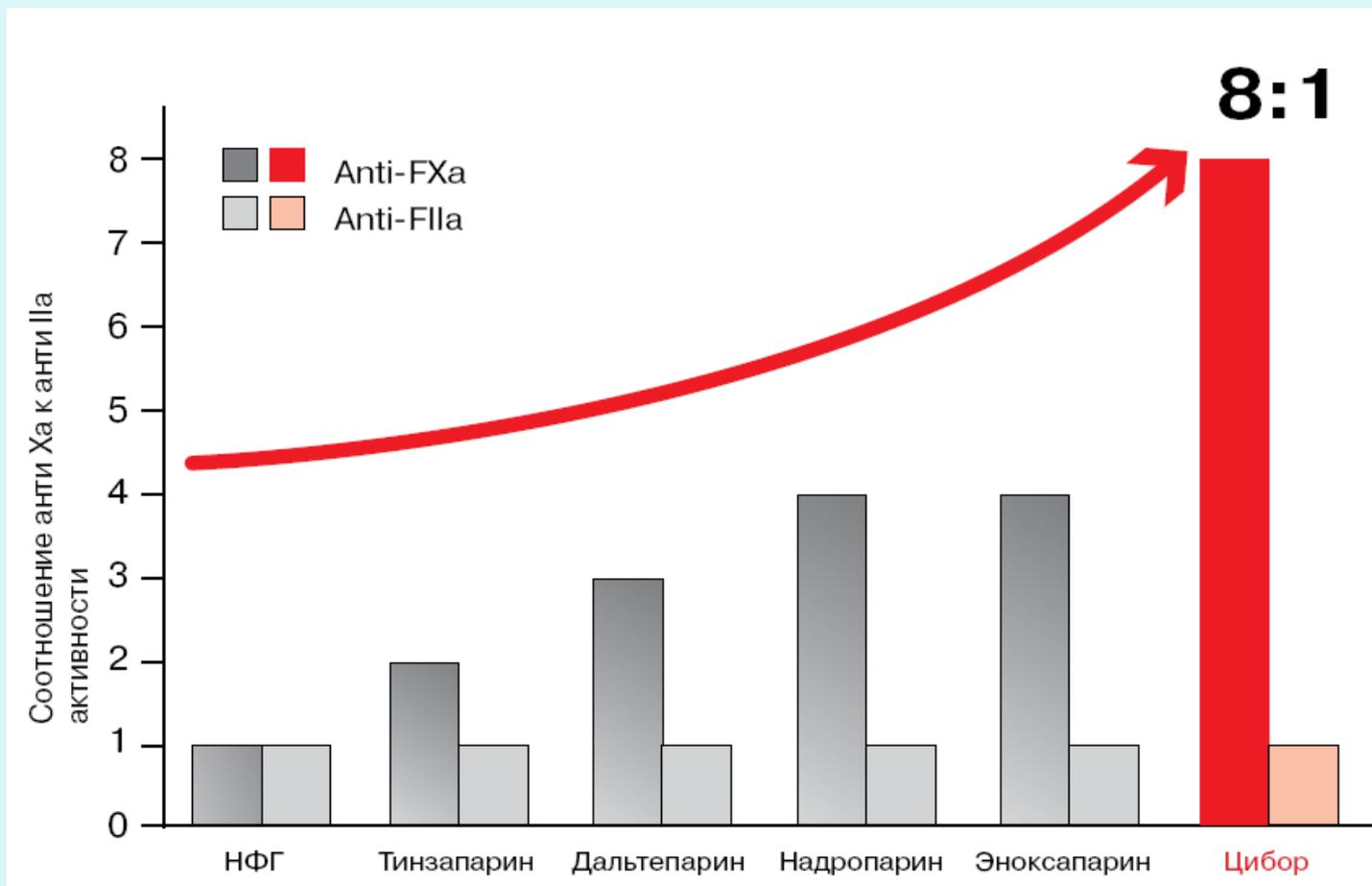
## САМАЯ НИЗКАЯ МОЛЕКУЛЯРНАЯ МАССА- 3,6 кД (ИЗ ВСЕХ НМГ)



■ Высокая эффективность в профилактике тромбоземболии - улучшенный антитромботический эффект

■ Высокая безопасность за счет снижения риска кровотечений

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



*Planès A.; Expert Opin Pharmacother. 2003; 4(9): 1551-61*

# Каскадная схема свертывания крови

Контакт с поверхностью

калликреин-кининовая система

Повреждение ткани

XII → XII<sub>A</sub>

XI → XI<sub>A</sub>

IX → IX<sub>A</sub>

VIII<sub>A</sub>

тканевой фактор

VII<sub>A</sub> ← VII

Ингибитор внешнего пути свертывания

VIII

X<sub>A</sub> ← X

X

X<sub>A</sub>

Ca<sup>2+</sup>  
фосфолипид

V → V<sub>A</sub>

V<sub>A</sub>

II → II<sub>A</sub>

тромбоциты

I<sub>i</sub> ← I<sub>S</sub>

РКМФ + фибринопептиды А и В

I

XIII

## 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

# Бемипарин в профилактике тромботических осложнений при привычном невынашивании беременности, обусловленном антифосфолипидным синдромом

Arch Gynecol Obstet  
DOI 10.1007/s00404-011-2055-y

MATERNAL-FETAL MEDICINE

## Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome

Shahla Alalaf

Received: 17 January 2011 / Accepted: 1 August 2011  
© The Author(s) 2011. This article is published with open access at Springerlink.com

Дизайн: 146 женщин с повторными выкидышами (2 и более) в первом триместре

66 женщин – Низкие дозы аспирина (НДА)  
-100мг с момента беременности

80 женщин – бемипарин 2500МЕ/сут с момента беременности до 36 недели

■ *Главной задачей исследования было сравнить частоту живорождений у женщин с привычным невынашиванием, вызванным АФС, при лечении НМГ или низкодозированным аспирином (НДА) в монотерапии.*

# Бемипарин в профилактике тромботических осложнений при привычном невынашивании беременности, обусловленном антифосфолипидным синдромом

**Таблица 1. Исходные характеристики пациенток**

Показатель	НДА	бемипарин	p
Средний возраст, лет	30,61±6,325	31,44±5,811	0,425
Возрастные группы			
≤ 30 лет	32 (52,45%)	34 (42,5%)	-
> 30 лет	29 (47,55%)	46 (57,5%)	-
Время, прошедшее после последнего выкидыша			0,650
≤ 3 лет	41 (67,21%)	58 (72,5%)	-
< 3 лет	20 (32,79%)	22 (27,5%)	-
Среднее количество выкидышей	3,41±1,76	3,28±1,72	-
Количество родов в анамнезе			0,271
≤ 1	35 (57,37%)	35 (43,75%)	-
≥ 2	26 (42,63%)	45 (56,25%)	-
Среднее количество родов в анамнезе	1,02±1,478	1,29±1,398	-

**Таблица 2. Распределение пациенток в зависимости от успешных родов в анамнезе**

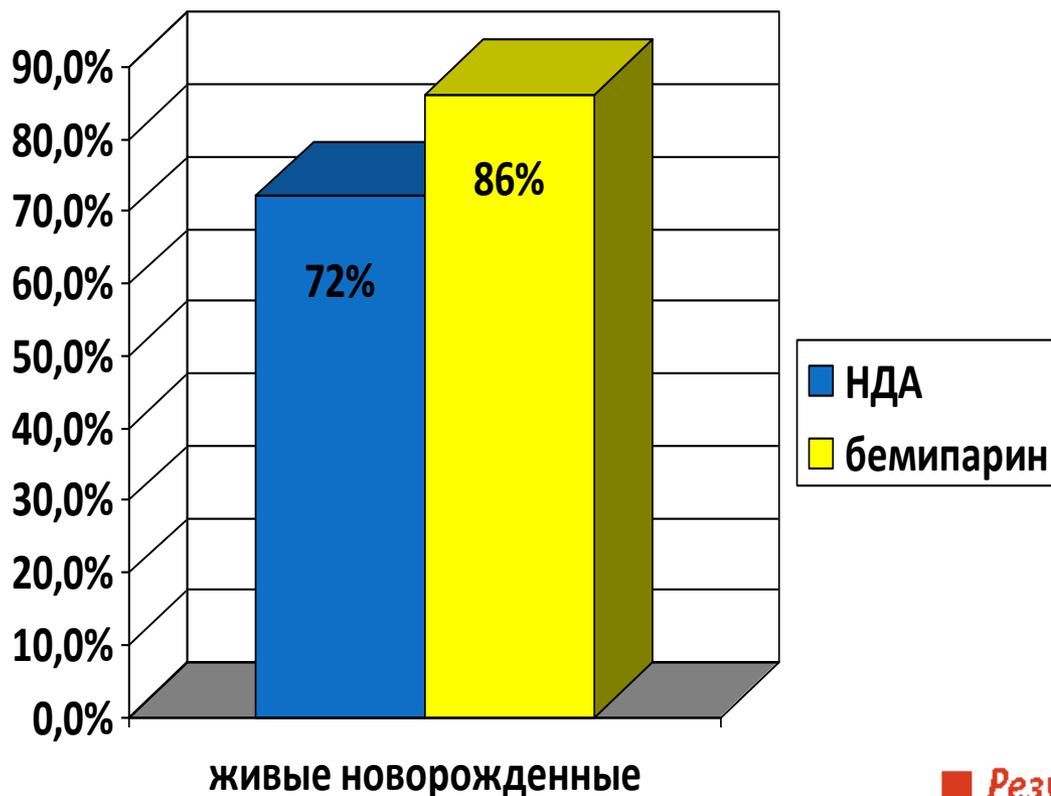
	НДА		Бемипарин		Всего	
	n	%	n	%	n	%
родов в анамнезе нет	35	57,4	35	43,8	70	49,6
≥ 1 родов в анамнезе	26	42,6	45	56,3	71	50,4
Всего	61	100,0	80	100,0	141	100,1

Примечание: p=0,109

**Таблица 3. Распределение пациенток в зависимости от способа родоразрешения**

Способ родоразрешения	НДА	бемипарин	p
Вагинальные роды	27 (61,36%)	44 (62,85%)	0,99
Кесарево сечение	17 (38,64%)	26 (37,15%)	
Разность средних	1±0,752	1,20±0,644	

# Результаты исследования



**Живые новорожденные:**

Группа НДА - 44 (72.13%)

Группа бемипарина - 69 (86.25%)

**■ Результаты настоящего исследования показали, что использование НМГ второго поколения (бемипарина) у пациенток с ПН вследствие АФС улучшает частоту живорождений по сравнению с таковой в случае применения НДА.**

# Классификация антиагрегантов, применяемых в акушерстве

- Ингибиторы простагландинсинтетазы
- Активаторы аденилатциклазы и ингибиторы фосфодиэстеразы
- Мембраностабилизаторы

## Ацетилсалициловая кислота

Механизм действия	Ингибирует простагландинсинтетазу, необратимо нарушает синтез $\text{TxA}_2$ и обратимо $\text{Pgl}_2$ , <b>ингибирует высвобождение тромбоцитов, снижает адгезию</b> тромбоцитов.
Показания	Противовоспалительное, жаропонижающее, болеутоляющее действие. Лихорадочные состояния, невралгии, головная боль, профилактика тромботических состояний различного генеза, ревматизм.
Противопоказания	Язвенная болезнь желудка, кровоточивость, заболевания почек, портальная гипертензия, повышенная чувствительность к аспирину. Использование в 1 триместре беременности. <b>Прием противопоказан менее чем за 6—10 дней до родов.</b>
Безопасность	<b>Не рекомендован</b> прием больших доз <b>в I триместре</b> беременности ( <b>тератогенное действие</b> ). В терапевтических дозах этот эффект не наблюдается. В связи с особенностями накопления аспирина в организме следует прекращать его прием за 6—10 дней до родов, так как он переходит через плаценту и может вызывать геморрагические осложнения у матери и плода, в терапевтических дозах допустим при кормлении грудью.
Побочные эффекты	Тошнота, анорексия, боли в эпигастральной области при длительном применении, эрозивно-язвенные поражения желудка, аллергические реакции (осторожное применение при бронхообструктивном синдроме), кровоточивость, тромбоцитопения, тенденция к перенашиванию в связи с торможением синтеза простагландинов $\text{E}_2$ и $\text{F}_{2\alpha}$
Способ использования	Профилактические дозы 60 мг/сут, лечебные — 375—500 мг через 36—48 ч внутрь

## Курантил (дипиридамо́л)

Механизм действия	Уменьшает агрегацию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию, тормозит тромбообразование, нормализует гемостаз, снижает общее периферическое сопротивление сосудов и артериальное давление, улучшает снабжение миокарда кислородом, увеличивает сердечный выброс и частоту сердечных сокращений, устраняет гипоксию плода, усиливает плацентарный кровоток, нормализует венозный отток, нормализует КОС—КОР, стимулирует иммунную систему.
Показания	Плацентарная недостаточность, гестоз, поражение почек, геморрагические васкулиты, асфиксия новорожденных, склонность к тромбообразованию, системный и церебральный атеросклероз, острое нарушение мозгового кровообращения, стабильная стенокардия напряжения, скрытая коронарная недостаточность, артериальная гипертензия, кардиомиопатия.
Противопоказания	Острый инфаркт миокарда, распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, нестабильная стенокардия, субаортальный стеноз аорты, декомпенсированная сердечная недостаточность, выраженная артериальная гипотензия, тяжелый геморрагический синдром.
Безопасность	<b>Возможно применение в течение всей беременности, положительно влияет на гемодинамику плода.</b>
Побочные эффекты	Тошнота, рвота, головная боль, тахикардия, диарея, снижение артериального давления, общая слабость.
Способ использования	Внутрь в таблетках по 25 мг 3—4 раза в сутки. Исключить из рациона кофе, крепкий чай, ксантинсодержащие продукты.

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

***БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!***

