



Профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве

Куликов А.В

Уральский государственный медицинский университет
Кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП

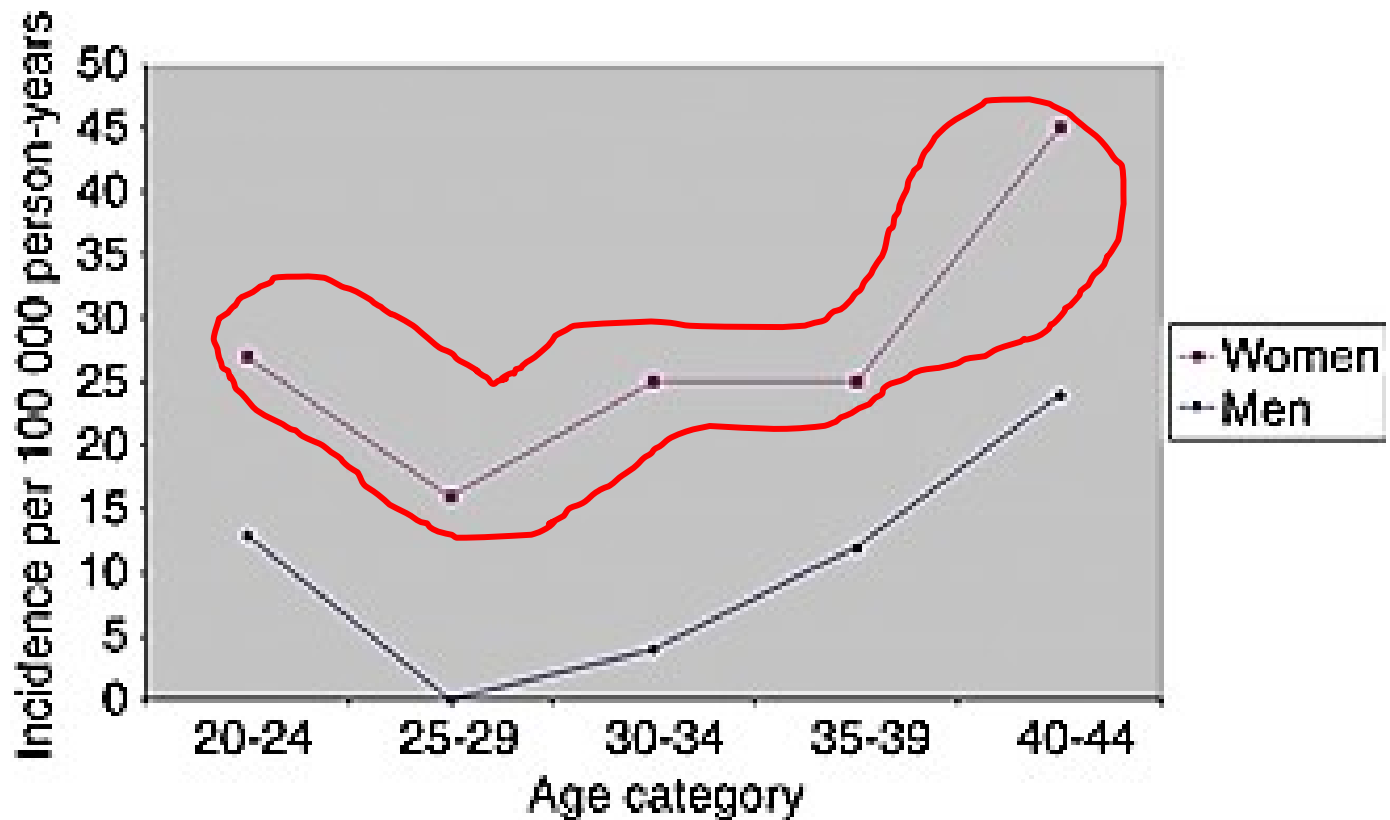


2014



Middeldorp S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013? *J Thromb Haemost.* 2013 Jun;11 Suppl 1:180-91.

Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013?



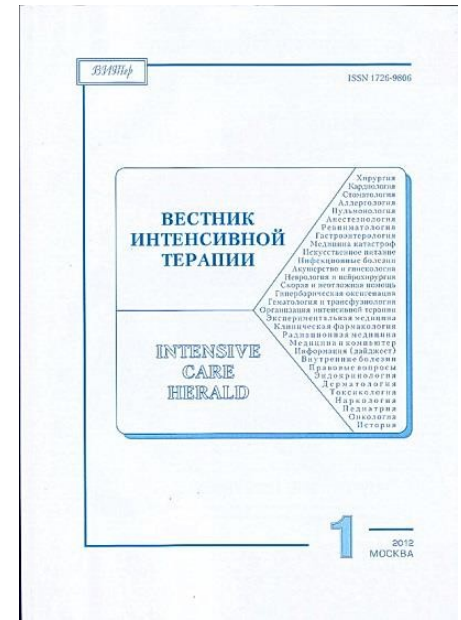


над пропастью: правила поведения

Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в акушерстве



Авторы: Александр Владимирович Куликов, врач акуш. гинек. спец. по беременности и родам, акушерство, гинекология, ФГБУ НИИ трансплантологии и искусственных органов Минздрава России, Москва; Сергей Павлович Беломестнов, старший научный сотрудник, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, ФГБУ НИИ трансплантологии и искусственных органов Минздрава России, Москва; Николай Николаевич Кузнецов, врач акуш. гинек. спец. по беременности и родам, ФГБУ НИИ трансплантологии и искусственных органов Минздрава России, Москва.
Копирайтер: Татьяна Рубинкина



1142. Особенности тромбопрофилактики в акушерстве
Куликов А.В., Беломестнов С.Р., Кузнецов Н.Н., Шифман Е.М.

02 октября 2013 г, № 23 **Акушерство. Гинекология**



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Setting standards to improve women's health

CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians



Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

Clive Kearon, Susan R. Kahn, Giancarlo Agnelli, Samuel Goldhaber, Gary E. Raskob and Anthony J. Comerota

CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Shannon M. Bates, Ian A. Greer, Saskia Middeldorp, David L. Veenstra, Anne-Marie Prabus and Per Olav Vandvik

Chest 2012;141:e691S-e736S
DOI 10.1378/chest.11-2300

ISSN 1997-6976

ФЛЕБОЛОГИЯ

Том 4 Выпуск 2 1'2010

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Координаторы проекта:

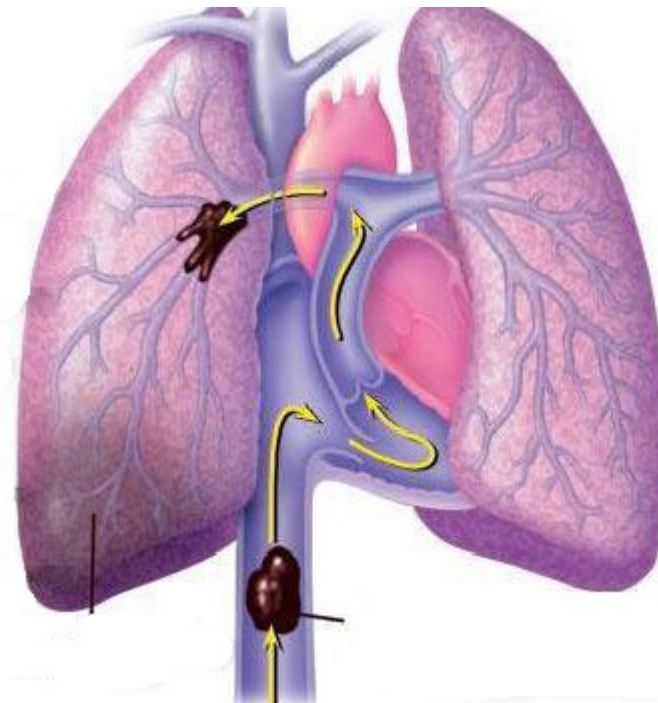
Академик РАН и РАМН В.С. Савельев
Академик РАН и РАМН Е.И. Чазов
Академик РАМН Е.И. Гусев
Член-корреспондент РАМН А.И. Кириенко

Эксперты, участвовавшие в разработке клинических рекомендаций:

Р.С. Акчурин	А.П. Момот
В.В. Андрияшкин	Н.А. Осипова
Г.П. Арутюнов	Е.В. Острикова
В.О. Бицалде	Е.П. Панченко
М.К. Бодыхов	С.Н. Переходов
А.Н. Бритов	М.А. Пирадов
А.В. Бутенко	И.В. Поддубная
Т.В. Вавилова	А.В. Покровский
Е.А. Войновский	М.И. Прудков
Н.А. Воробьева	С.И. Прядко
Ю.Э. Восканян	Т.М.-А. Решетняк
А.В. Гавриленко	Ю.В. Рябинкина
Г.М. Галстян	С.В. Сапелкин
Б.Р. Гельфанд	М.Н. Семенова
Г.Ш. Голубев	С.В. Смирнов
М.Н. Замятин	В.А. Соколов
И.И. Затевахин	Л.В. Стаховская
В.Н. Золкин	Ю.М. Стойко
И.А. Золотухин	В.А. Сулимов
Ж.Д. Кобалава	С.Н. Терещенко
С.С. Копенкин	А.А. Фокин
Н.А. Кузнецов	А.И. Шевела
Г.И. Кунцевич	А.И. Шиманко
С.Г. Леонтьев	А.М. Шулуток
А.Ю. Лубнин	И.С. Явелов
А.Д. Макацария	Д.И. Яхонтов
В.С. Моисеев	

Ассоциация флебологов России
Всероссийское общество хирургов
Утверждено совещанием экспертов
27.11.2009, Москва

Актуальность







Проблема ВТЭО



Тромбоз и беременность

- Частота – США и Европа – 0,49-1,72 на 1000 родов
- Летальность – 1,1 на 100000 рожденных живыми
- Венозный тромбоз – 80%, артериальный -20%
- ТГВ- 75-80%, ТЭЛА -20-25%, тромбоз тазовых вен - 10-12%, тромбоз вен верхней конечности и шеи -2% (ВРТ, СГЯ)
- У 15-25% женщин с тромбозом во время беременности – тромбоз в анамнезе
- Рецидив тромбоза во время беременности у женщин не получавших антикоагулянты 2,4-12,2%, при применении антикоагулянтов – 0-2,4%
- Тромбофилия выявлена у 20-50% женщин с венозным тромбозом
- Первые 6 недель после родов риск тромбоза выше в 20-80 раз, а в первую неделю – в 100 раз по сравнению с беременностью

Вопросы

-  **Беременность – известный фактор риска венозного тромбоза**
-  **У всех беременных женщин есть изменения в системе гемостаза, изменения сосудистой стенки и нарушения тока крови – почему же тромбоз развивается не всегда?**
-  **Насколько точно мы знаем распространенность венозного тромбоза у беременных женщин?**
-  **Нужно ли проводить тромбопрофилактику во время беременности всем женщинам или только отдельным группам?**

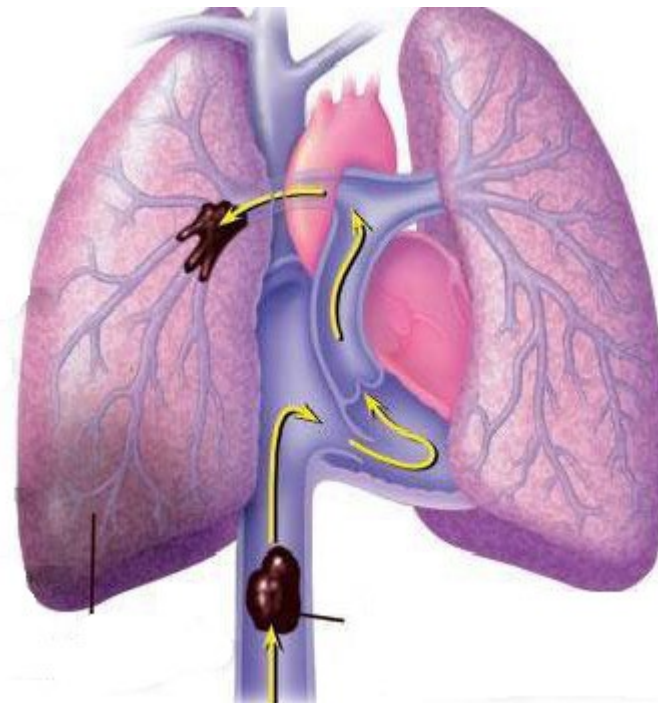


Риск тромбоза

**Риск
кровотечения**



Этиология





Триада Вирхова:

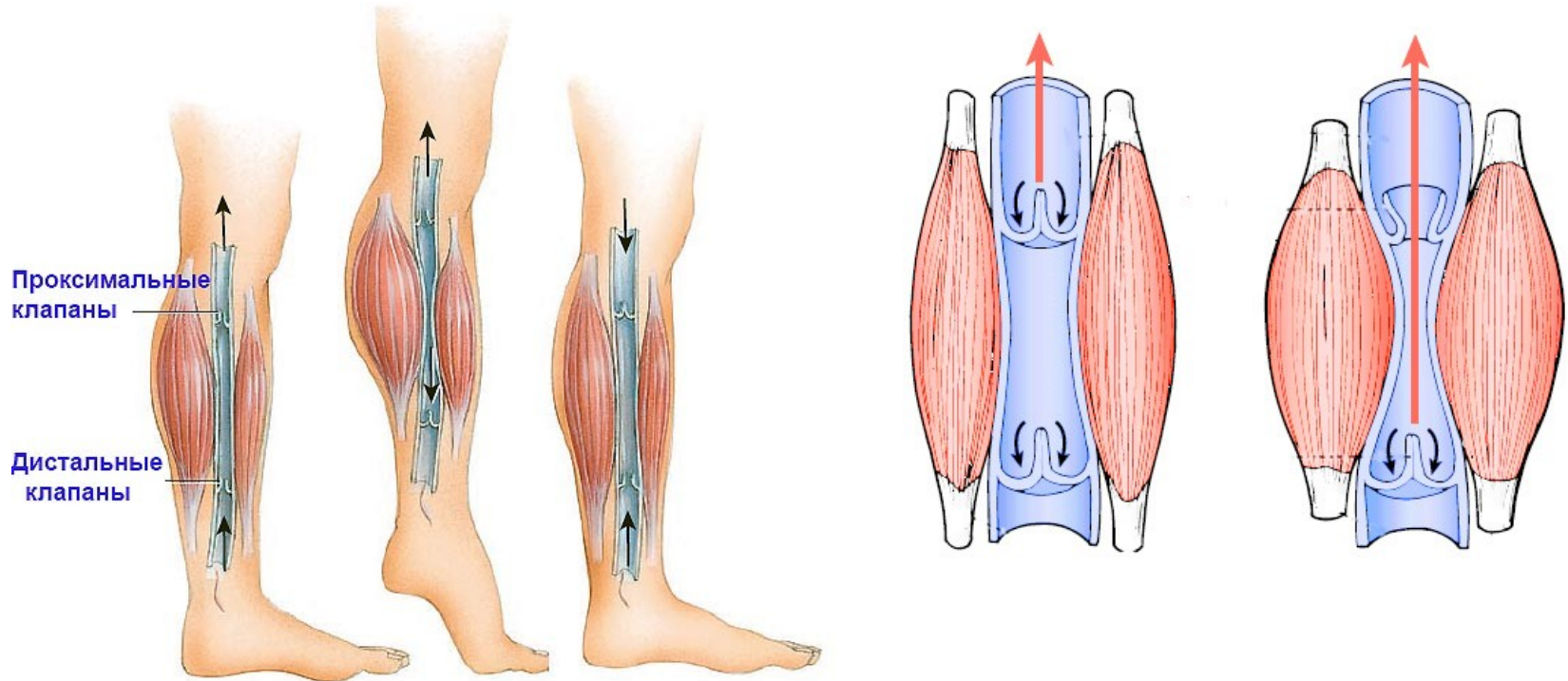
1. Застой крови
2. Нарушение целостности сосудистой стенки
3. Гиперкоагуляция

Rudolph Virchow, 1859

Virchow RLK. Matzdorff AC and Bell WR, trans. *Klassiker der Medizin* herausgegeben von Karl Sudhoff 1910 Leipzig *Thrombosis and Embolie 1846–1856* 1998; In Barth JA (Ed.). Canton Science History Publications.

Virchow RKL. *Gessamelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin von Rudolf Virchow* 1856; Frankfurt am Main Meidinger pp. 514–15.

Virchow RKL. *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre* 1858; Berlin A. Hirschwald.



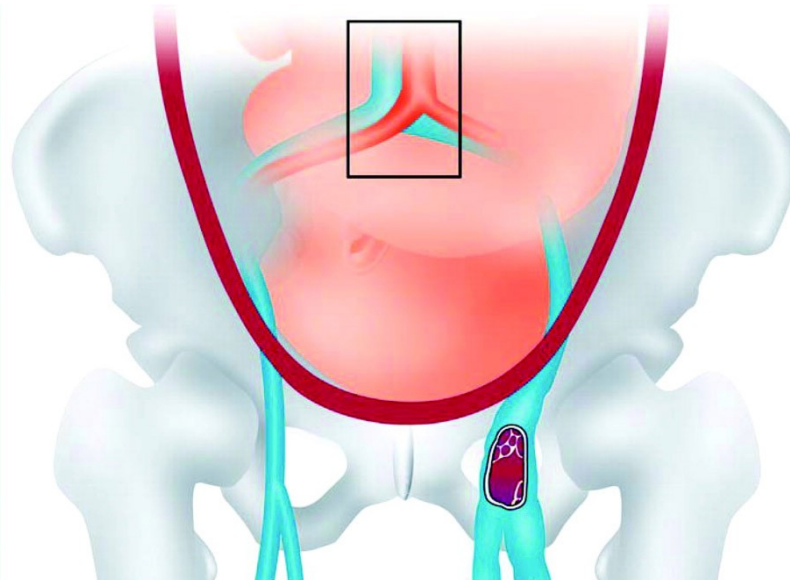
Со стороны системы гемостаза:

Рост ряда факторов свертывания (фибриноген, факторы VII, VIII, IX, XII), уровня D-димера.

Снижением уровня физиологических антикоагулянтов - протеина S

Снижением активности фибринолиза, увеличивается уровень ингибиторов активатора плазминогена (PAI-1 и PAI-2).

Состояние гиперкоагуляции сохраняется, как минимум, до 6 недель после родов.



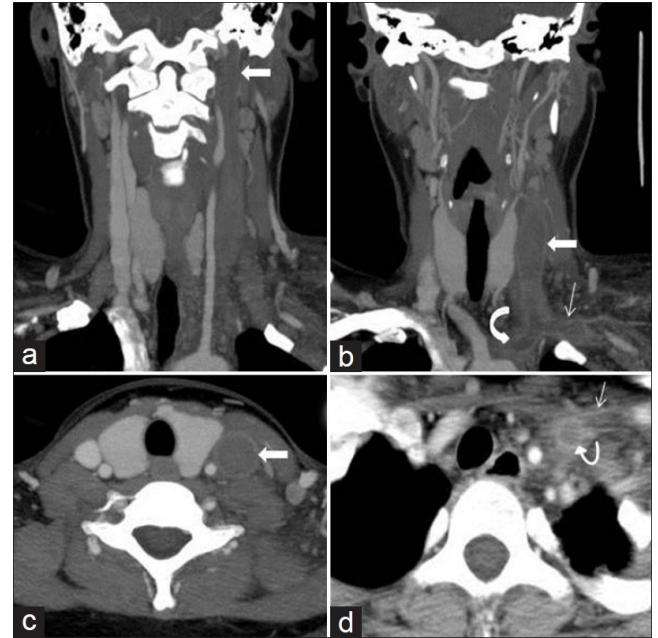
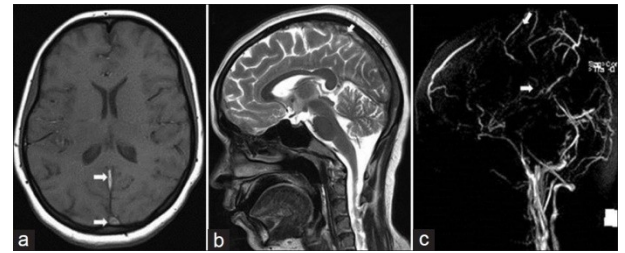
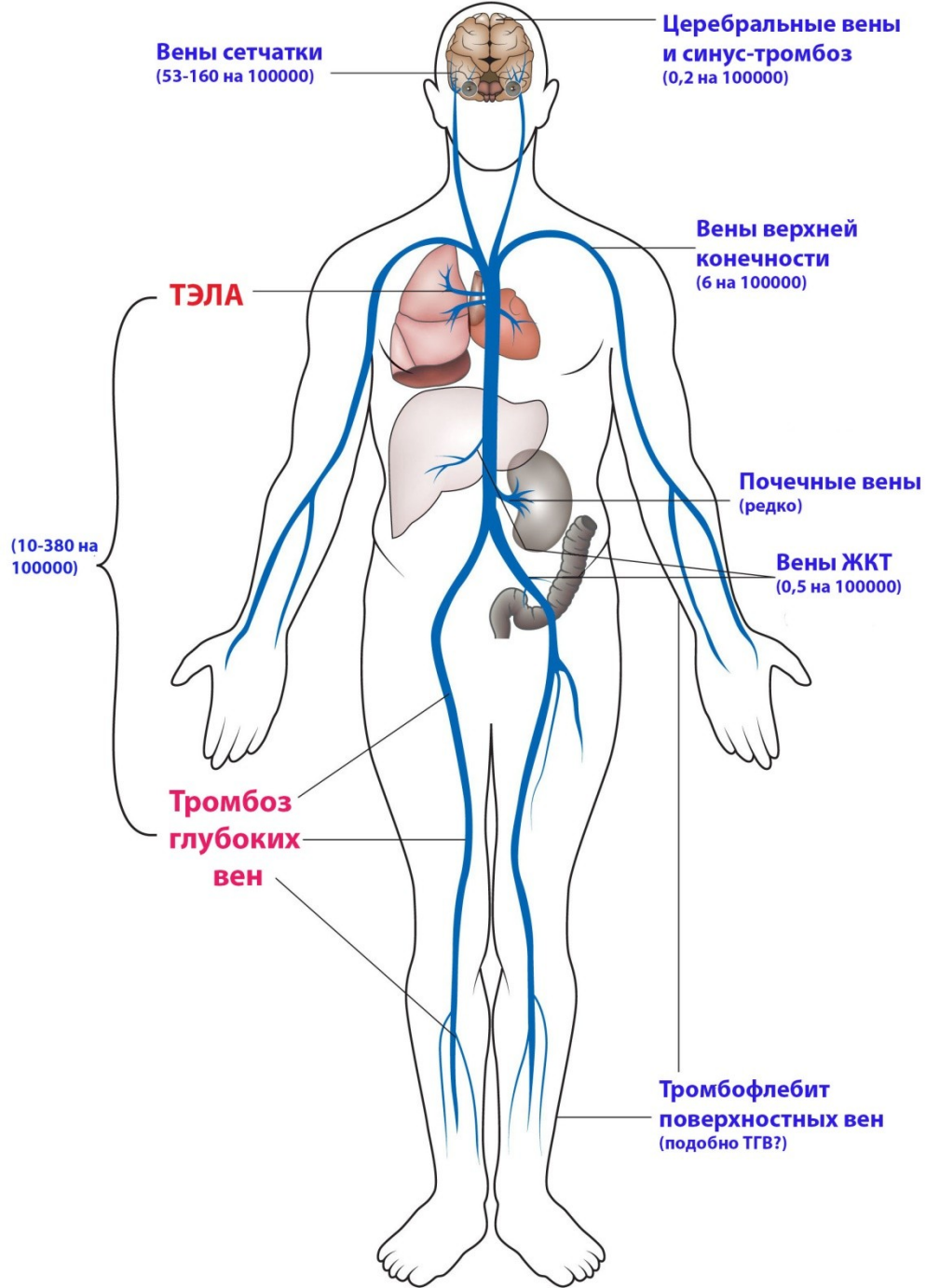
Со стороны тока крови:

Нарушается отток крови по венам в системе нижней полой вены ввиду развития синдрома аортокавальной компрессии.

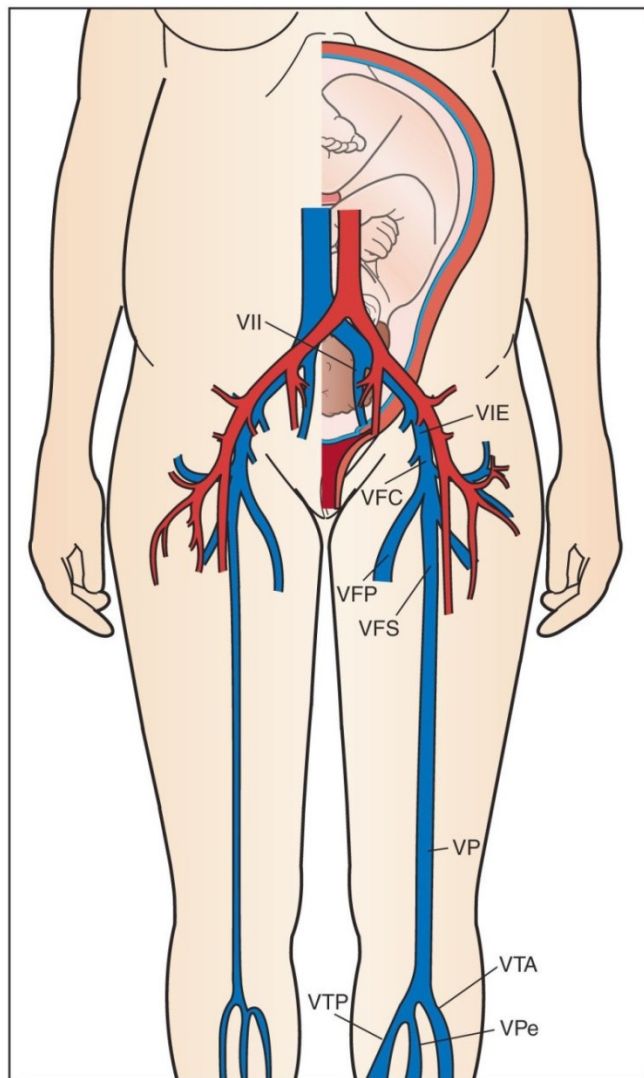
Со стороны сосудистой стенки:

Повышение концентрации прогестерона приводит к снижению тонуса мышц венозной стенки, снижению ее возбудимости, способствует ее растяжению.

Высокий уровень эстрогенов приводит к увеличению артериального кровотока к тазовым органам.



Изменения диаметра вен во время беременности

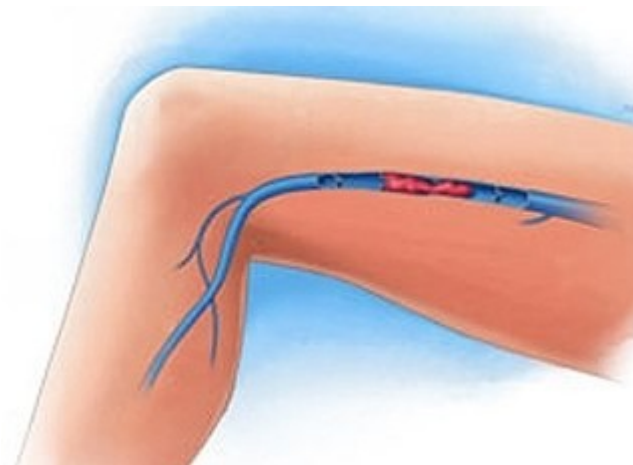


Не беременные **Беременные**

Локализация тромба – в 70% слева

Key:

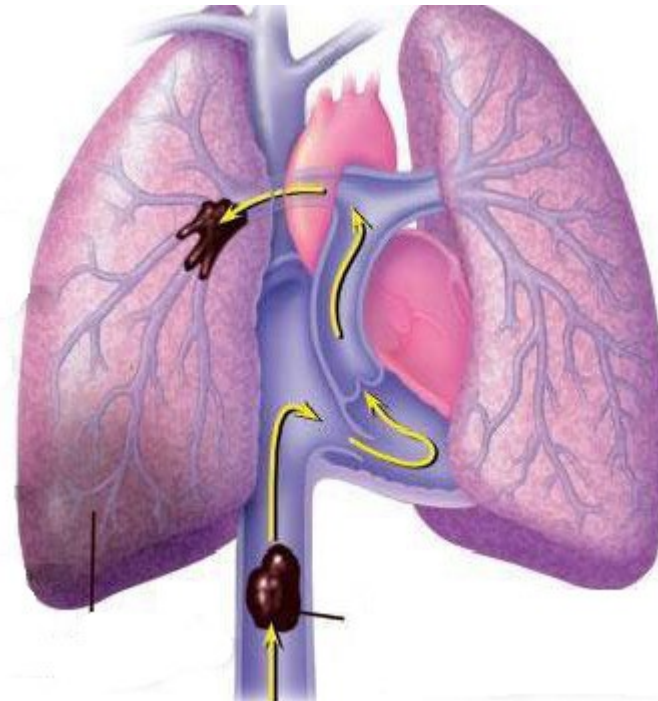
VII = Vena Iliaca Interna
VIE = Vena Iliaca Externa
VFC = Vena Femoralis Communis
VFS = Vena Femoralis Superficialis
VFP = Vena Femoralis Profunda
VP = Vena Poplitea
VTA = Vena Tibialis Anterior
VTP = Vena Tibialis Posterior
VPe = Vena Peronea





Fiengo L, Bucci F, Patrizi G, Giannotti D, Redler A. Postpartum deep vein thrombosis and pulmonary embolism in twin pregnancy: undertaking of clinical symptoms leading to massive complications. *Thromb J.* 2013 Feb 22;11(1):4.

Оценка риска



Оценка риска тромбоэмболических осложнений для выбора метода профилактики

Амбулаторно акушером-гинекологом:

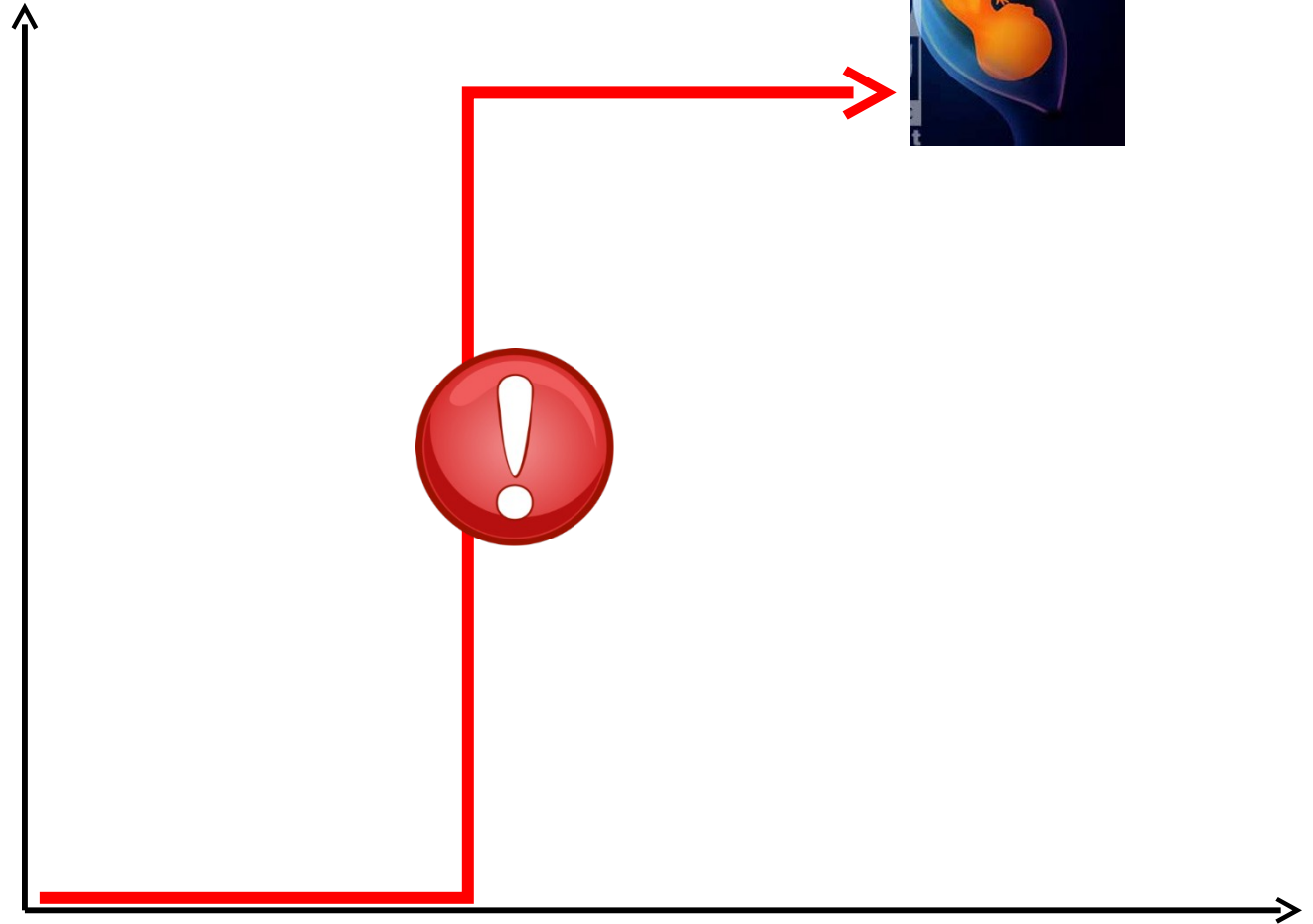
- При планировании беременности
- При наступлении беременности

**В первый триместр беременности (40-50% эпизодов
ВТЭ, 2/3 фатальных ТЭЛА)**

- При госпитализациях в стационар
- Перед родами
- После родов



Длина юбки

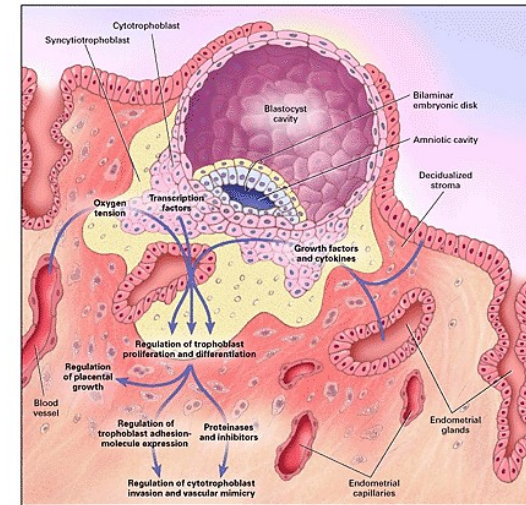
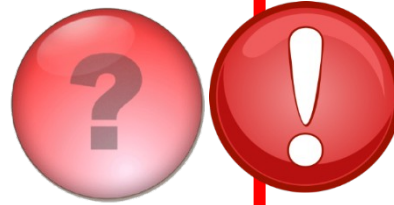


**Вероятность наступления
беременности**

Эффекты:

- Антикоагулянтный
- Иммуномодулирующий
- Противовоспалительный
- Улучшает гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста (HB-EGF)

Гепарин



Вероятность наступления беременности

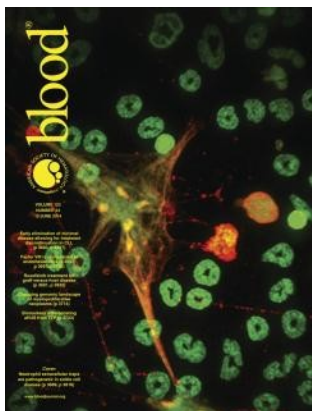
Fouda UM, Sayed AM, Abdou AM, Ramadan DI, Fouda IM, Zaki MM. Enoxaparin versus unfractionated heparin in the management of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 Mar;112(3):211-5.

Эноксапарин + аспирин снижает частоту абортс у женщин с АФС



Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, Whyte S, Greer IA; Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) collaborators. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood.* 2010 May 27;115(21):4162-7.

Эноксапарин + аспирин НЕ снижает частоту абортс у женщин, имеющих 2 потери в анамнезе



Гепарин и невынашивание беременности



Aracic N, Roje D, Drmic Hofman I, Capkun V, Stefanovic V. Low molecular weight heparin treatment and impact of inherited thrombophilia type in pregnancies with previous adverse outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 May 22:1-5.



Connors JM. Preventing pregnancy loss. Blood. 2014 Jan 16;123(3):308-10.

Применение НМГ у пациенток с тромбофилией снижает риск невынашивания беременности и антенатальной гибели плода

Akhtar MA, Sur S, Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, Thornton JG, Quenby S. Heparin for assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 17;8:CD009452.



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Улучшение рождения живыми по сравнению с плацебо или отсутствием НМГ (OR 1,77, 95% ДИ от 1,07 до 2,90)

Улучшение в наступлении клинической беременности с использованием НМГ (OR 1,61, 95% ДИ от 1,03 до 2,53)

Риск ВТЭО всегда:

- **Низкий**
 - **Умеренный**
 - **Высокий**

При умеренных и высоких факторах риска
тромбопрофилактика должна быть всегда!

Фармакологическая:

Антикоагулянты

Механическая:

Тромбопрофилактика:
Эластическая компрессия

Пережимающаяся компрессия

Хирургическая:

Кава-фильтр, операции на венах

**При высоком риске
кровотечений или при
противопоказаниях к
антикоагулянтам**

Вторичная тромбопрофилактика:

Антагонисты витамина К – варфарин

Дезагреганты (аспирин, антагонисты АДФ)

Применение фармакологической тромбопрофилактики во время беременности

Во время беременности гепарин (НМГ) нужно использовать **(с чистой совестью)** 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:
 - Дефицит антитромбина
 - Комбинация гетерозиготной мутации протромбина G20210A и фактора V Лейдена
 - Гомозиготная мутация фактора V Лейдена
 - Гомозиготная мутация протромбина G20210A
 - Антифосфолипидный синдром

Единственный предыдущий ВТЭО+

- Тромбофилия или семейная история ВТЭ
- Не связан с эстрогенами

Высокий риск
Обязательна
тромбопрофилактика НМГ
в течение всей
беременности

Предыдущий или текущий ВТЭО (> 1)

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

Умеренный риск
Возможна
тромбопрофилактика НМГ

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

Меньше 3-х

Низкий риск
Мобилизация и
предупреждение дегидратации

Оценка риска ВТЭ после родов, RCOG, 2009



Шкала риска тромбоэмболических осложнений во время беременности

Фактор риска	Баллы
Возраст > 35 лет	0,5
Вес > 120 кг	0,5
Эпизод ВТЭ у родственников первой и второй степени	0,5
Предыдущий неакушерский спровоцированный эпизод ВТЭ	1,0
Предыдущий неакушерский неспровоцированный эпизод ВТЭ	2,0
Предыдущий эпизод ВТЭ на фоне приема пероральных контрацептивов	2,0
Предыдущий акушерский эпизод ВТЭ	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

Менее 1,0 балла – без фармакологической тромбопрофилактики

1,0-1,5 балла – до 6 недель после родов

2,0-2,5 балла – с 28 недель беременности до 6 недель после родов

3,0 и более баллов – в течение всей беременности 6 недель после родов

Факторы риска для послеродовых ВТЭО (АССР, 2012)

- **Высокие факторы риска:** присутствие, по крайней мере, одного фактора риска предлагает риск послеродовых ВТЭО более 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 антитромбина
 - Фактор V Лейдена (гомозиготный или гетерозиготный)
 - Протромбин G20210A (гомозиготный или гетерозиготный)
 - Медицинские условия
 - Системная красная волчанка
 - Заболевания сердца
 - Серповидноклеточная анемия
 - Переливание крови
 - Послеродовая инфекция

Факторы риска для послеродовых ВТЭО (АССР, 2012)

·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/м²
- » Многоплодная беременность
- » Послеродовое кровотечение более 1000 мл
- » Курение более 10 сигарет в день
- » Задержка развития плода
- » Тромбофилия:
 - » Дефицит протеина С
 - » Дефицит протеина S
- » Преэклампсия



Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. Hum Reprod. 2014 Mar;29(3):611-7

**Беременность после ЭКО по сравнению с
обычной – риск ВТЭО увеличен
в 3,0 раза (95% ДИ 2.1-4.3)**



Nelson SM. Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies. Thromb Res. 2013 Jan;131 Suppl 1:S1-3.

**Синдром гиперстимуляции яичников
увеличивает риск венозного тромбоза в
100 раз!**



Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management

Ian A. Greer¹

¹Faculty of Health and Life Sciences, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

Table 1. Risk factors and their odds ratios for risk of VTE in pregnancy³⁻⁸

Risk factor for VTE	Adjusted OR	95% CI
Previous VTE	24.8	17.1-36
Immobility	7.7	3.2-19
If combined with BMI \geq 25	62	
BMI > 30	5.3	2.1-13.5
Smoking	2.7	1.5-4.9
Weight gain > 21 kg (vs 7-21 kg)	1.6	1.1-2.6
Parity > 1	1.5	1.1-1.9
Age > 35 y	1.3	1.0-1.7
Preeclampsia	3.1	1.8-5.3
Preeclampsia with fetal growth restriction	5.8	2.1-16
Assisted reproductive techniques	4.3	2.0-9.4
Twin pregnancy	2.6	1.1-6.2
Antepartum hemorrhage	2.3	1.8-2.8
Postpartum hemorrhage	4.1	2.3-7.3
Caesarean section	3.6	3.0-4.3
Medical condition such as systemic lupus erythematosus, heart disease, anemia, active infection, or varicose veins	2.0-8.7	
Blood transfusion	7.6	6.2-9.4

Предыдущий ТГВ

Иммобилизация и её сочетание с ИМТ более 25

Преэклампсия и ЗРП

Кровопотеря и переливание крови

BMI indicates body mass index; CI, confidence interval; and OR, odds ratio.



Table 1. Risk factors for pregnancy-associated VTE in a case-control study⁷

Risk Factor	Adjusted* Odds Ratios (OR) (95% Confidence Intervals)
Post-partum VTE	
Non-emergency cesarean birth (vaginal delivery= reference)	1.3 (CI 0.7-2.2)
Postpartum infection (clinical signs/symptoms + fever + elevated WBC)	
-after vaginal delivery	20.2 (CI 6.4-63.5)
-after cesarean delivery	6.2 (CI 2.4-16.2)
Immobilization (strict bed rest for a week or more in the antepartum period)	
- BMI <25 kg/m ²	10.8 (CI 4.0-28.8)
- BMI ≥25 kg/m ²	40.1 (CI 8.0-201.5)
Postpartum hemorrhage (≥1000 ml)	4.1 (CI 2.3-7.3)
Postpartum hemorrhage (≥1000 ml) with surgery [†]	12.0 (CI 3.9-36.9)
Fetal growth restriction (GA + sex adjusted BW <2.5 th percentile)	3.8 (CI 1.4-10.2)
Preeclampsia (blood pressure ≥ 140/90 mmHg and proteinuria)	3.1 (CI 1.8-5.3)
Emergency cesarean birth	2.7 (CI 1.8-4.1)
Pre-pregnancy BMI ≥25 kg/m ²	2.4 (CI 1.7-3.3)
Smoking (10-30 cigarettes/day prior to or during pregnancy)	3.4 (CI 2.0-5.5)
Smoking (5-9 cigarettes/day prior to or during pregnancy)	2.0 (CI 1.1-3.7)
Ante-partum VTE	
Immobilization (strict bed rest for a week or more in the antepartum period)	
- BMI <25 kg/m ²	7.7 (CI 3.2-19.0)
- BMI ≥25 kg/m ²	62.3 (CI 11.5-337)
Weight gain < 7.0 kg	1.7 (CI 1.1-2.6)
Pre-pregnancy BMI ≥25 kg/m ²	1.8 (CI 1.3-2.4)
Smoking (10-30 cigarettes/day prior to or during pregnancy)	2.1 (CI 1.3-3.4)
Spontaneous Twins	2.6 (CI 1.1-6.2)
Assisted reproductive technology (IVF or Intra-cytoplasmic sperm injectn)	4.3 (CI 2.0-9.4)

Инфекция

Иммобилизация

Ожирение

Кровопотеря

Преэклампсия и ЗРП

Курение

ВРТ

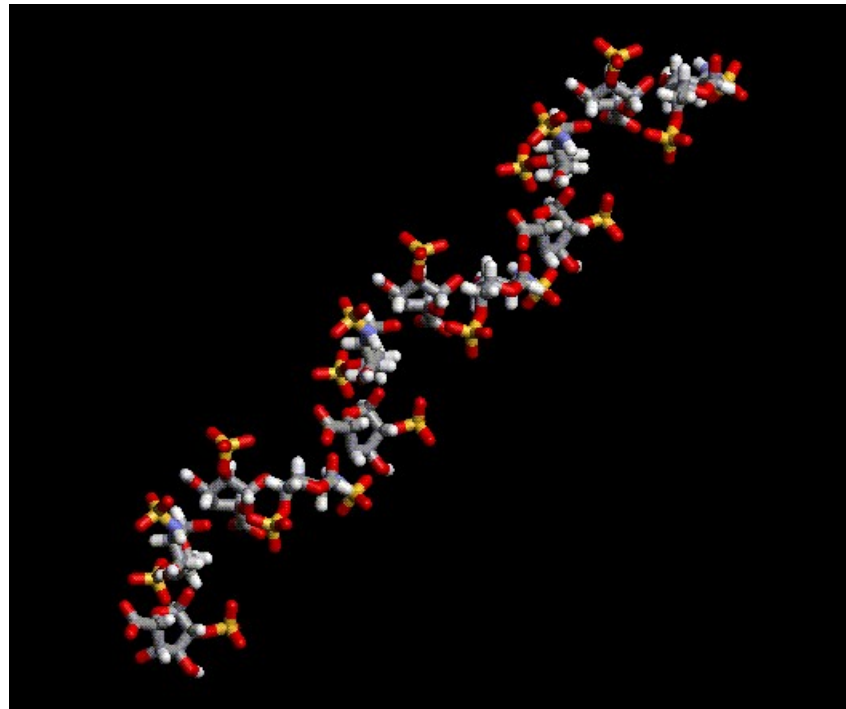
**Table 2** Risk of pregnancy-related VTE in thrombophilic women stratified by family history for VTE

Thrombophilic defect	Incidence in population, % [113–117]	Estimated RR OR (95%CI)	Absolute Risk of VTE*, % of pregnancies (95% CI)	
			Family studies	Non-family studies
Factor (F)V Leiden, heterozygous	2.0–7.0	8.3 (5.4–12.7) [84]	3.1 (2.1–4.6) [17,18]	1.2 (0.8–1.8)
Factor (F)V Leiden, homozygous	0.2–0.5	34.4 (9.0–120) [84]	14.0 (6.3–25.8) [118,119]	4.8 (1.4–16.8)
Prothrombin heterozygous	2.0	6.8 (2.5–18.8) [84]	2.6 (0.9–5.6) [15,120]	1.0 (0.3–2.6)
Prothrombin homozygous	Very rare	26.4 (1.2–559) [84]	–	3.7 (0.2–78.3)
Antithrombin deficiency	< 0.1–0.6	4.7 (1.3–17.0) [84]	3.0 (0.08–15.8) [61]	0.7 (0.2–2.4)
Protein C deficiency	0.2–0.3	4.8 (2.2–10.6) [84]	1.7 (0.4–8.9) [61]	0.7 (0.3–1.5)
Protein S deficiency	< 0.1–0.1	3.2 (1.5–6.9) [84]	6.6 (2.2–14.7) [61]	0.5 (0.2–1.0)
Lupus anticoagulants (persistent)†	No consistent data	2–10 (wide CI) [121,122]	–	0.3–1.4 (95%CI uncertain)

Основные принципы применения антикоагулянтов у беременных женщин (ACOG, 2010)

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

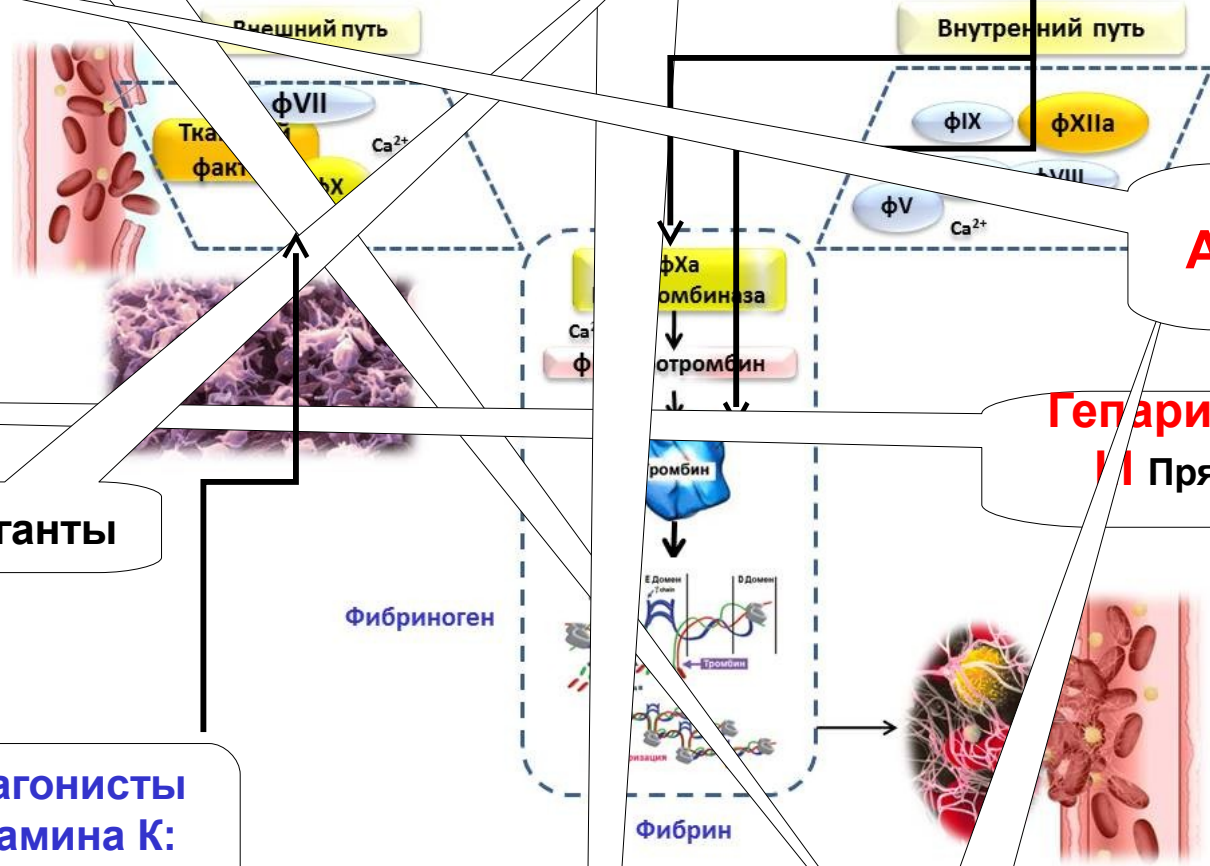
Препараты для тромбопрофилактики



Ингибитор пути
тканевого
фактора

**Низкомолекулярный
гепарин НМГ**

Ингибиторы
фактора X



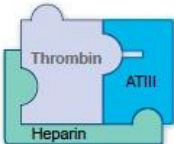
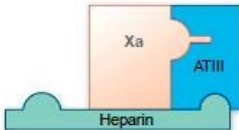



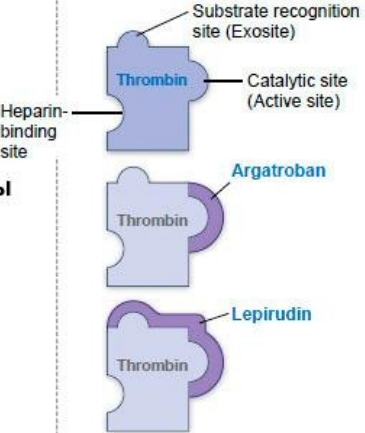
Дезагреганты

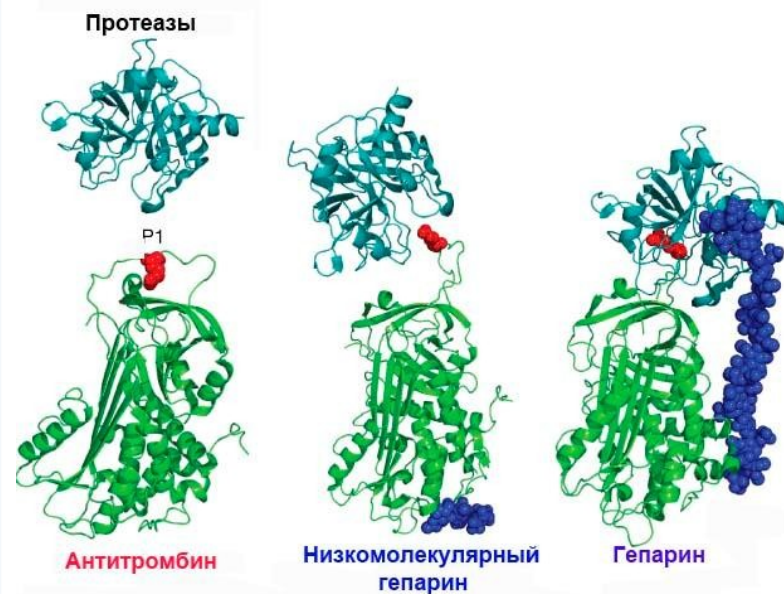
Протеин С
Антитромбин III
Тромбомодулин

Гепарин+антитромбин III
Прямые ингибиторы
тромбина

Антагонисты
витамина К:
варфарин

Плазмин

Класс антикоагулянтов	Эффект на тромбин	Эффект на фактор Ха
Нефракционированный гепарин	 <p>Binds to antithrombin III (ATIII) and thrombin (inactivates thrombin)</p>	 <p>Binds to antithrombin III (ATIII) via pentasaccharide (sufficient to inactivate Xa)</p>
Низкомолекулярный гепарин	 <p>Binds to antithrombin III (ATIII) but not to thrombin (poorly inactivates thrombin)</p>	 <p>Binds to antithrombin III (ATIII) via pentasaccharide (sufficient to inactivate Xa)</p>
Селективный ингибитор фактора Ха	No effect on thrombin	 <p>Fondaparinux Binds to antithrombin III (ATIII) via pentasaccharide (sufficient to inactivate Xa)</p>
Прямые ингибиторы тромбина	 <p>Substrate recognition site (Exosite) Catalytic site (Active site) Heparin-binding site Argatroban Lepirudin</p> <p>Selectively inactivate thrombin</p>	No effect on Xa



ПЕРЕЧЕНЬ жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов

- **В Кровь и система кроветворения**

- **V01 антитромботические средства**

- **V01A антитромботические средства**

- **V01AA антагонисты витамина K**

- **Варфарин таблетки**

- **V01AB группа гепарина**

- **гепарин натрия**

- **эноксапарин натрия,**

- **V01AC антиагреганты**

- **Клопидогрел,**

- **V01AD ферментные препараты**

- **Алтеплаза, Проурокиназа,**

- **V01AE прямые ингибиторы тромбина**

- **дабигатрана этексилат,**

- **V01AX прочие антикоагулянты**

- **Ривароксабан,**

Только группу гепарина можно во время беременности



Гепарин и низкомолекулярный гепарин

- Не проникают через плаценту
- Есть антидот – протамина сульфат



Гепарин

- Можно вводить в/в
- Более управляемый



НМГ

- Прогнозируемый эффект
- Меньше риск кровотечения
- Можно амбулаторно
- Удобство использования

Профилактические дозы гепарина

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

Во время беременности оптимально применять низкомолекулярный гепарин

Низкомолекулярный гепарин можно использовать амбулаторно!



Особенности применения гепаринов у беременных

- Увеличение объема распределения
- Увеличение скорости клубочковой фильтрации
- Большее связывание гепарина с белками плазмы
- У гепаринов более короткий период полужизни
- Более низкие пиковые концентрации в плазме

Введены «промежуточные» дозы гепаринов:

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

НМГ: дальтепарин 5 000 ЕД подкожно каждые 12 ч или эноксапарин (Клексан) 40 мг подкожно каждые 12 ч

анти-Ха уровень – 0,2-0,6 ЕД/мл

Профилактические дозы эноксапарина в зависимости от массы тела (RCOG,2009)

Вес	Доза эноксапарина
Менее 50	20 мг
51-90	40 мг
91-130	60 мг
130-170	80 мг
Более 170	0,6 мг/кг/сутки
Промежуточная доза (при весе 50-90 кг)	40 мг 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

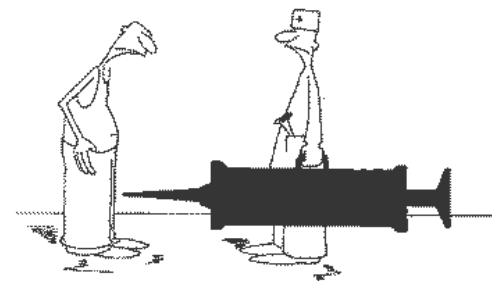
Лечение ТГВ и ТЭЛА

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines
(8th Edition), 2008

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 Клексан	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)
Тинзапарин	175 ЕД/кг (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)

АПТВ > 1,5-2,0 раза от нормы, анти Ха – 0,6-1,2 ЕД/мл

Низкомолекулярный гепарин



При лечении венозного тромбоза: доза НМГ рассчитывается только на **кг массы тела** и вводится **дважды** в сутки п/к

Вес, кг	Лечебная доза клексана
Менее 50	40 мг два раза в сутки
50-69	60 мг два раза в сутки
70-89	80 мг два раза в сутки
Более 90	100 мг два раза в сутки

Контроль эффективности – увеличение АПТВ в 1,5-2 раза больше нормы или уровень анти-Ха активности – 0,6-1,2 ЕД/мл

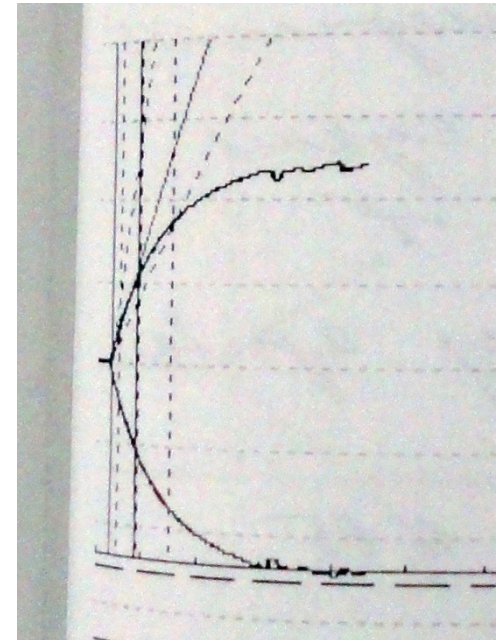
Контроль эффективности



Вопрос знатокам:

У женщины в сроке беременности 29 недель без акушерской и экстрагенитальной патологии:

- Фибриноген 6 г/л
- Время свертывания крови - 2 мин
- АПТВ - 25 с
- МНО - 0,9
- Тромбоциты - $215 \cdot 10^9$



Нужна ли тромбопрофилактика НМГ?

Показатели коагулограммы

Традиционные показатели коагулограммы
(тромбоциты, фибриноген, время свертывания цельной крови, АПТВ, МНО, ПДФФ) **и их сдвиг в сторону так называемой «гиперкоагуляции»**

не являются

**основанием для проведения
фармакологической (гепарины)
тромбопрофилактики!**

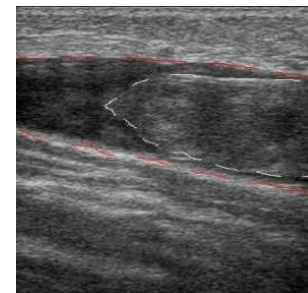
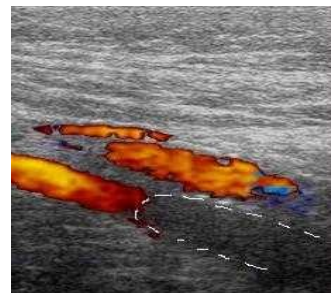
Показатели коагулограммы

Фармакологическая тромбопрофилактика назначается по клинической ситуации или при известной тромбофилии с высоким риском ВТЭО

Показатели коагулограммы могут определять противопоказания для фармакологической тромбопрофилактики (тромбоциты менее $75 \cdot 10^9$, АПТВ, МНО более 1,5 от нормы, фибриноген менее 1 г/л) при выявлении гипокоагуляции особенно в сочетании с геморрагическим синдромом

ТГВ и ТЭЛА: диагностика

- Дуплексное УЗИ
- ЭКГ
- Эхокардиография
- Ангиография легочной артерии
- Компьютерная томография
- Магнитно-резонансная томография
- Вентиляционно-перфузионное сканирование



Биомаркеры:

- **D-димер** (активация фибринолиза в ответ на тромбоз – высокая негативная диагностическая ценность (95 %), но низкая специфичность (положительный результат не означает ТГВ/ТЭЛА). У беременных как диагностический тест не используется!
- Тропонины Т и I
- Предсердный натрийуретический пептид типа В (BNP)
- Миоглобин
- HTFABP - heart type fatty acid binding protein
- GFD-15 - Growth differentiation factor-15

Лабораторные тесты

При проведении профилактики и лечения венозного тромбоза, контроля за эффективностью антикоагулянтов необходимы:

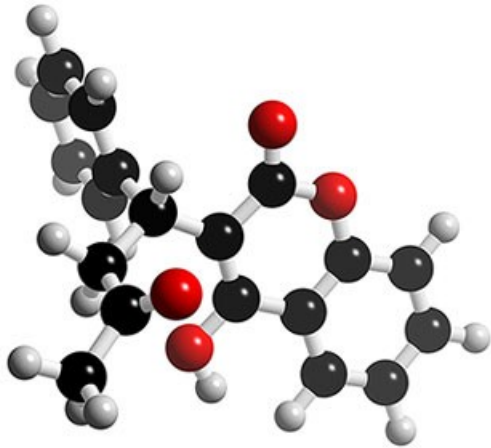
Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АПТВ, АЧТВ, аРРТ)	оценка эффективности применения гепаринов (НФ, НМГ).
Анти-Ха активность	оценка эффективности применения НМГ, фондапаринукса.
Международное нормализованное отношение (МНО, INR)	оценка эффективности терапии антагонистами витамина К (варфарин).
D-димер.	активность фибринолиза
Количество тромбоцитов	- контроль развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Лечение ТГВ и ТЭЛА

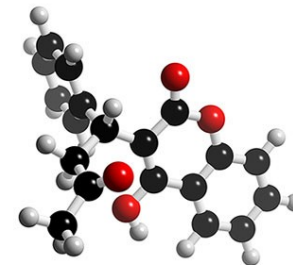
American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), 2008

- Подтвержденный ТГВ: **НГ** в/в или п/к, **НМГ** п/к для достижения терапевтического уровня (по АПТВ) за 6 ч и поддерживать АПТВ в этом диапазоне в течение 5 суток (уровень 1А)
- Высокая клиническая вероятность ТГВ: терапия антикоагулянтами проводится до уточнения диагноза (уровень 1С)
- **Антагонисты вит. К** применяются в первые сутки после операции и их сочетанное применение **НГ, НМГ** продолжается до 5 сут. для достижения $MNO > 2,0$ в течение 24 ч (уровень 1С)

Длительная, вторичная тромбопрофилактика



Антагонисты витамина К -варфарин



Риск эмбриональных аномалий до 4,6- 8,2% - «Fetal Warfarin Syndrome»

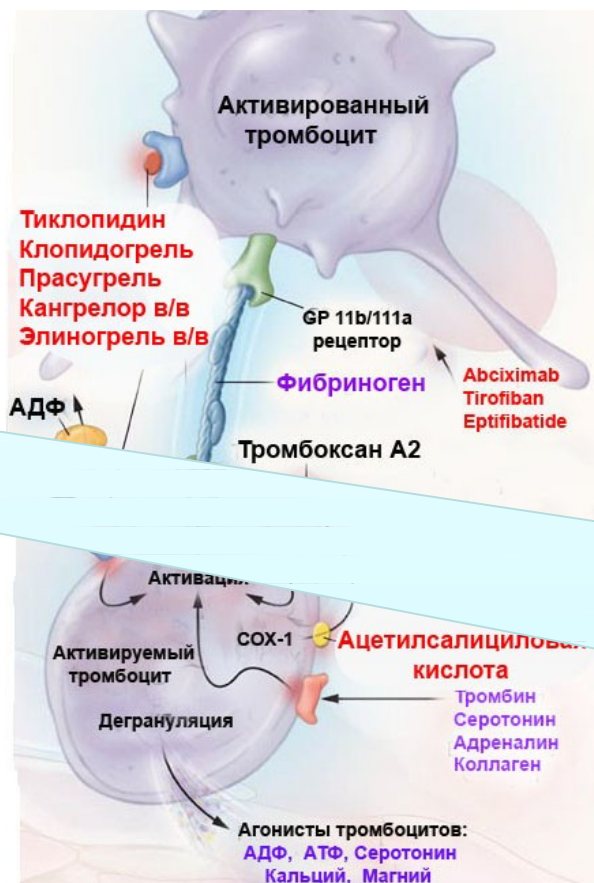
Потеря плода до 24-33%

Кровотечения у матери и плода

Варфарин 5-10 мг используется с **первых суток после** операции или родов.

Применяется совместно с НГ или НМГ в течение 3-5 суток для достижения МНО более 2,0-3,0 в течение 2-х сут., после чего гепарин отменяется

Профилактика артериального тромбоза



Все дезагреганты:

- Антагонисты АДФ – тиеноперидины
- Ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa
- Ацетилсалициловая кислота

**Противопоказаны во время беременности
(смотри инструкции)**

Во время беременности
используется только **аспирин** 60-75
мг/сутки:

- Протезированные клапаны сердца
- АФС
- После инфаркта миокарда
- После ишемического инсульта

Безопасность



Безопасность применения низкомолекулярных гепаринов во время беременности

Осложнения	Частота, % (95% CI)
Аntenатальное кровотечение	0,43 (0,22–0,75)
Кожные аллергические реакции	1,80 (1,34–2,37)
Остеопороз – перелом	0,04 (<0,01–0,20)
Тромбоцитопения (<100 x 10 ⁹ /л)	0,11 (0,02–0,32)
Подтвержденная гепарин-индуцированная тромбоцитопения	0,00 (0,00–0,11)





Риск кровотечения (противопоказания к тромбопрофилактике антикоагулянтами)

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

Не рекомендуется во время беременности для профилактики ВТЭО:

- **Дезагреганты (аспирин, дипиридамо́л)**
- **Гепариноиды (сулодексид)**
- **Пероральные антикоагулянты (ривароксобан, дибигатран, апиксабан)**

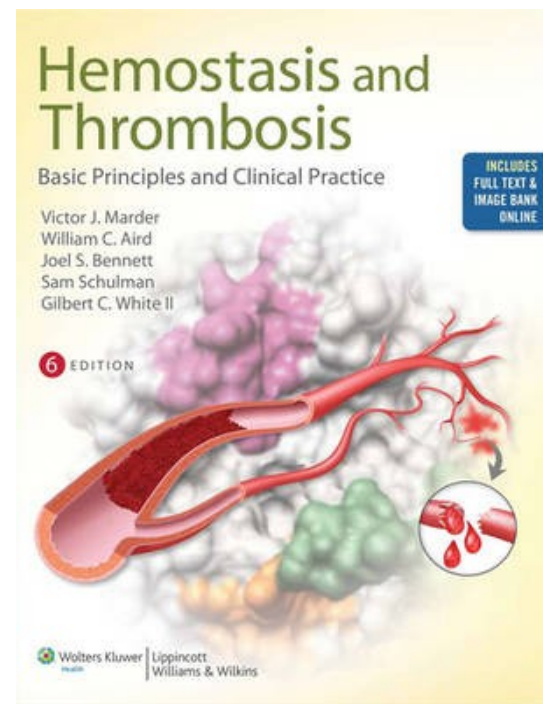
CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

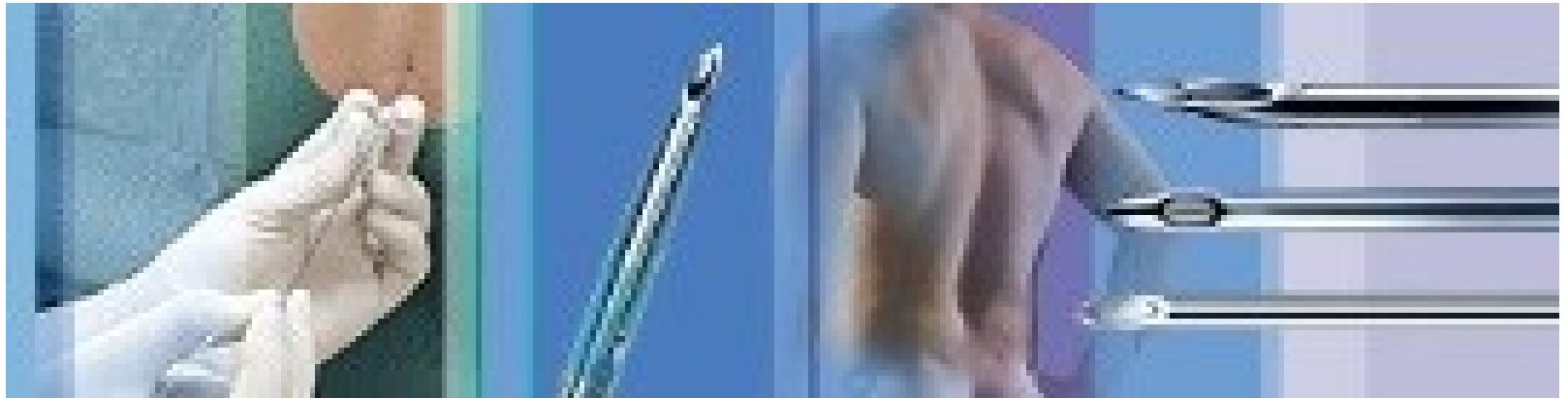
VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Shannon M. Bates, Ian A. Greer, Saskia Middeldorp, David L. Veenstra, Anne-Marie Prabalos and Per Olav Vandvik

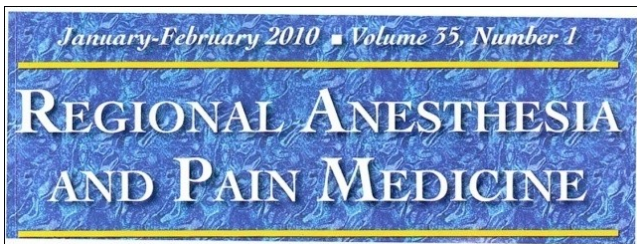
Chest 2012;141:e691S-e736S
DOI 10.1378/chest.11-2300



Регионарная анестезия и антикоагулянты



Регионарная анестезия и анти тромботические



CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

James D. Douketis, Peter B. Berger, Andrew S. Dunn, Amir K. Jaffer, Alex C. Spyropoulos, Richard C. Becker and Jack Ansell

Chest 2008;133:299-339
DOI 10.1378/chest.08-0675

British Journal of Anaesthesia 107 (S1): i96-i106 (2011)
doi:10.1093/bja/aer381

Regional anaesthesia in the patient receiving antithrombotic and antiplatelet therapy

T. T. Horlocker

Department of Anesthesiology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA

European Society of Anaesthesiology **ESA**

06RC1

Neuraxial anaesthesia and anticoagulant and antiplatelet agents: the ESA guidelines

Sibylle A. Kozek-Langenecker

Department of Anesthesiology and Intensive Care, Evangelisches Krankenhaus, Vienna, Austria

Saturday, June 12, 2010 15:00-15:45 Room: 101ab

ПРОБЛЕМЫ

ASRA PRACTICE ADVISORY

Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy

American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition)

Terese T. Horlocker, MD,* Denise J. Wedel, MD,* John C. Rowlingson, MD,† F. Kayser Enneking, MD,‡ Sandra L. Kopp, MD,* Honorio T. Benzon, MD,§ David L. Brown, MD,|| John A. Heit, MD,* Michael F. Mulroy, MD,¶ Richard W. Rosenquist, MD,# Michael Tryba, MD,** and Chun-Su Yuan, MD, PhD††

Regional Anesthesia and Pain Medicine • Volume 35, Number 1, January-February 2010

Guidelines on anticoagulants and the use of locoregional anesthesia

E. VANDERMEULEN

MINERVA ANESTESIOLOGIA 2003;69:407-11



BJA

Anaesthesia 2013, 68, 966-972

doi:10.1111/anae.12359

Guidelines

Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation

The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland
The Obstetric Anaesthetists' Association
Regional Anaesthesia UK

Membership of the Working Party: W. Harrop-Griffiths, T. Cook,¹ H. Gill, D. Hill,² M. Ingram, M. Makris, S. Malhotra, B. Nicholls,³ M. Popat, H. Swales² and P. Wood

Эпидуральная гематома

- 1996 г. - США на фоне введения НМГ для тромбопрофилактики дважды в сутки: спинальная анестезия 1: 40 800 пункционная эпидуральная анестезия 1: 6600, катетеризация эпидурального пространства 1: 3100
- Швеция на фоне однократного введения НМГ для тромбопрофилактики: спинальная анестезия 1:159000, эпидуральная анестезия 1:18000. В акушерстве более редко: 1:200000
- **Связано с коагулопатией – 60-80%**
- Полное неврологическое восстановление только 38%, но шансов больше если декомпрессия проведена **в первые 8 ч**
- **Образование гематом после удаления катетера - 30-60%**
- Чувствительные и двигательные расстройства, дисфункция органов брюшной полости, тазовых органов

В мире ежегодно от терапевтических доз антикоагулянтов умирает 50000 пациентов



Основные принципы проведения регионарной анестезии и применения антикоагулянтов

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

Препараты	Доза	Отмена до операции	Начало после операции/ удаления катетера	Удаление катетера после приема/введения препарата
Нефракционированный гепарин	Проф.	в/в 4 ч	в/в 4 ч	4 ч
	Леч.	п/к 6 ч	п/к 6 ч	4 ч
Низкомолекулярный гепарин	Проф.	12 ч	6-8 ч	10-12 ч
	Леч.	24 ч	24 ч	24 ч

Благодарю за внимание!

kulikov1905@yandex.ru
8 9122471023