

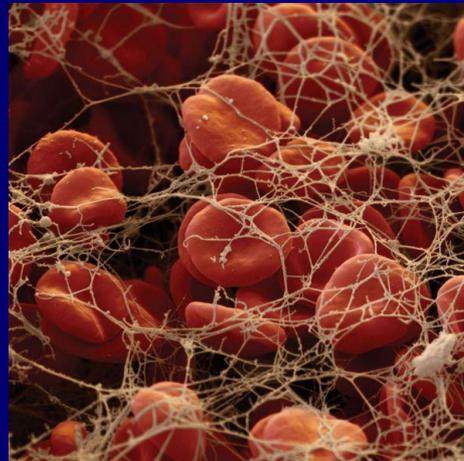
ГБОУ ВПО

Первый московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова

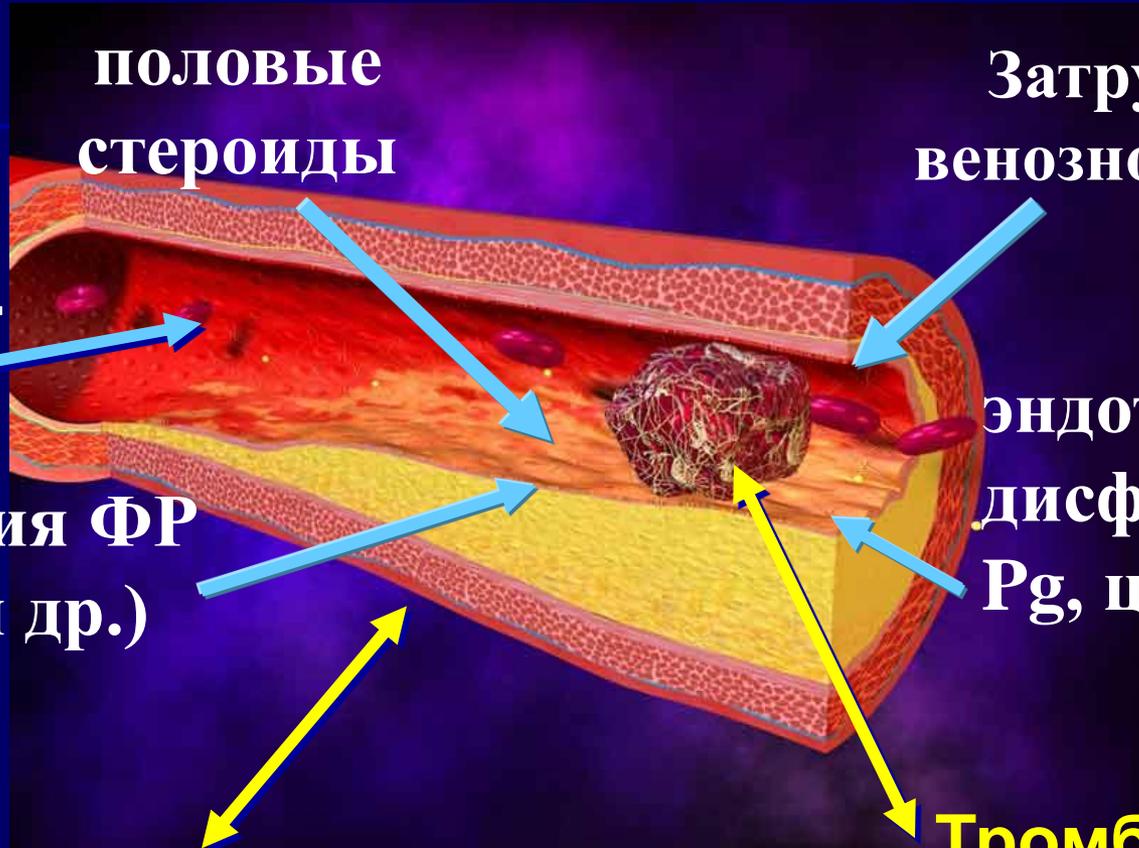
Кафедра акушерства и гинекологии №1
Зав. кафедрой – профессор А.И. Ищенко

Профилактика тромбозэмболических осложнений в акушерстве

Профессор, д.м.н. Мурашко А.В.



Влияние беременности на венозную систему



половые
стероиды

Затруднение
венозного оттока

Гиперкоа-
гуляция

активация ФР
(СЭФР и др.)

эндотелиальная
дисфункция
P_g, цитокинов

Тромбоз

дезорганизация соединительной ткани

варикозная болезнь

Факторы риска ВТЭ во время беременности

Фактор риска	OR	ДИ	Фактор риска	OR	ДИ
ВТЭ в анамнезе	24,8	17.1-36	ВРТ	4,3	2.0-9.4
Имобилизация	7,7	3.2-19	Многоплодие	2,6	1.1-6.2
- - сочетание с ИМТ >25	62		Дородовые кровотечения	2,3	1.8-2.8
ИМТ >30	5,3	2.1-13.5	П/родовые кровотечения	4,1	2.3-7.3
Курение	2,7	1.5-4.9	К/С	3,6	3.0-4.3
Прибавка массы > 21 кг	1,6	1.1-2.6	Фоновые з-ния (СКВ, з-ния сердца, анемия, острый инфекционный процесс, варикозные вены)	2,0-8,7	2.0-8.7
Повторнородящая	1,5	1.1-1.9	Переливание крови	7,6	6.2-9.4
Возраст >35 лет	1,3	1.0-1.7			
ПЭ	3,1	1.8-5.3			
ПЭ + СЗРП	5,8	2.1-16			

Наличие в анамнезе ВТЭО

Во время беременности

Частота ВТЭ	0,05-1,8%
Частота рецидива ВТЭ	1,4-11,1%

Brill-Edwards et al, 2000

Рецидив ВТЭ по всей группе (n=125) женщин 2,4%

Если ВТЭ было вызвано временной причиной (перелом, иммобилизация и т.д.) – рецидива не было 0% (n=44)

Если имелись признаки тромбофилии, рецидив – 5,9% (n=51)

Полиморфизм генов системы свертывания

Полиморфизмы генов системы свертывания крови

1	Протромбин (Коагуляционный фактор II)	F2	G20210A G>A	GG
2	Фактор Ляйдена (коагуляционный фактор V)	F5	R506Q G>A	GG
3	Ингибитор активатора плазминогена	(PAI-I)	-675 (5G del 1G)	4G/5G ✓
4	Фибриноген	FGB b	-455 G>A	GG
5	Тромбоцитарный рецептор фибриногена	GP IIIa	L33P T>C	TC ✓
6	Метилентетрагидрофолатредуктаза	MTHFR	A223V C677T C>T	CC
7	Метионин-синтаза редуктаза	MTRR	I22M A66G A>G	AG ✓
8	Метионин-синтаза	MTR	D919G 2756 A>G	AA
9	Коагуляционный фактор VII	F VII	R353Q G>A	GG
10	Интегрин Альфа-2	GP1A	F224F, C807T C>T	CC
11	Тромбоцитарный гликопротеин 1B	GP1BA	(-5) T>C	TT
12	Тромбоцитарный гликопротеин 1B	GP1BA	T145M 482 C>T	CC
13	P-селектин лиганд гликопротеина (CD162)	SELPLG	M62I G>A	GG
14	C-реактивный белок	CRP	C3872T	CT ✓
15	Янус киназа 2	JAK 2	V617F G>T	GG

Корреляция комбинации тромбофилических мутаций и неблагоприятных исходов беременности

Outcome	ID	GH	PE	Cases with double mutations				Abruptio	DIC
				Pearson correlation two-tailed significance					
MTHFR C677T & MTHFR A1298C	0	2	1	0	1	0	0		
	-0.015	-0.035	-0.018	-0.025	0.128	-0.027	-0.009		
MTHFR C677T & PAI	3	0	0	0	0	1	0		
	0.168	-0.042	-0.002	-0.031	0.016	-0.033	-0.012		
MTHFR C677T & factor V Leiden	0	4	2	1	2	0	1		
	0.003	0.461	0.705	0.588	0.777	0.561	0.841		
MTHFR C677T & factor VIII	0	4	0	0	1	3	0		
	-0.007	-0.017	-0.009	-0.013	-0.022	0.244	-0.005		
Factors II & V	1	2	0	1	0	4	0		
	-0.013	0.03	-0.015	-0.022	0.061	0.125	-0.008		
Factor II & PAI	1	0	1	0	1	0	1		
	-0.015	-0.035	-0.018	-0.025	-0.044	-0.027	-0.009		
Factors VIII & X	0	3	1	5	0	0	0		
	0.795	0.548	0.758	0.659	0.442	0.636	0.870		
	0	3	1	5	0	0	0		
	-0.007	-0.017	-0.009	0.261	-0.022	-0.014	-0.005		
	0.897	0.765	0.878	0.000	0.702	0.814	0.935		

DIC, disseminated intravascular coagulopathy; FGR, fetal growth restriction; GH, gestational hypertension; HELLP, hemolytic anemia elevated liver enzymes and low platelet count; ID, intrauterine demise; MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; PAI, plasminogen activator inhibitor; PE, preeclampsia.

Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Fashion or science? G Larciprete, F Rossi, T Deaibess, L Brienza, G Barbati, E Romanini, S Gioia and E Cirese Journal of Obstetrics and Gynaecology Research Volume 36, Issue 5, pages 996–1002, October 2010

Наследственная тромбофилия	Частота в популяции	ВТЭ/ВТЭО	ВТЭ/ВТЭО во время беременности и п/родов
дефицит АТ	0.02-0.17% 1% у пациентов с ВТЭО	50% вероятность ВТЭО	50% вероятность ВТЭО при б-ти
Устойчивость к протеину С или Лейденовская мутация	5-9% европейской популяции	20-30%	APCR - 78% Фактор V Leiden - 46%
Протеин S или C дефицит	0.14-0.5%	3.2%	Протеин S 0-6% Протеин C 3-10% После родов: Протеин S 7-22% Протеин C 7-19%
V Leiden и G20210A			Predictive value 4.6:100 9.3% по сравнению с 0 в контрольной группе
MTHFR (C677T/A1298C)	8-10%	повышен	Не достаточно данных

СКРИНИНГ НА ТРОМБОФИЛИЮ

У пациенток с анамнезом ТГВ или ВТЭ, необъяснимой потери плода до 20 недель беременности, тяжелой преэклампсией/HELLP синдромом, выраженной ВЗРП или семейным анамнезом тромбозов

Базовый тромбофилический скрининг включает исследования:
мутацию фактор V Leiden

Мутацию гена протромбина

Определение дефицита протеинов C и S (в т.ч., функционального)

Определение АТ-III

ВА

Антикардиолипиновые антитела

Уровень гомоцистеина

Уровень IIIС

Фармакологическая профилактика и лечение ВТЭО при беременности

Антикоагулянты

Прямые и непрямые (АВК)

Ингибиторы тромбина

непрямые

прямые

**Варфарин,
Фенилин и др.**

Нефракционированный гепарин
Низкомолекулярные гепарины (фраксипарин, клексан, фрагмин и др.)
Фондапаринукс,
Гепариноиды

Гирудин и его производные,
Олигопептиды
ксимелагатран

Запрещены?! к использованию во время беременности

Проникают через плаценту, потенциально могут оказывать гипокоагуляционный эффект у плода

Выкидыши, эмбриопатия, задержка умств. развития, атрофия зрительного нерва, микрофтальмия, катаракта, пороки мозга, дисплазия хрящей

Не проникают через плаценту

Осложнения

Особенности профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в связи с беременностью и родами

- Беременность является фактором риска ВТЭО, однако в пределах 4—6 нед после родов опасность развития ТГВ выше, чем во время беременности.
- Для профилактики ВТЭО во время беременности следует использовать НМГ или НФГ, средством выбора являются НМГ.
- Принимать АВК во время беременности не рекомендуется, однако их можно назначить после родов; целевое МНО при этом составляет 2,5 (2,0—3,0).



2. Материнские последствия использования антикоагулянтной терапии

2.2.1. Беременным **рекомендуют НМГ** для профилактики и лечения ВТЭ вместо НФГ (1В)





3. Фетальные последствия использования антикоагулянтной терапии



3.0.1. Женщинам, которые забеременели на фоне приема антикоагулянтной терапии для лечения ВТЭО, **рекомендуют НМГ** вместо **АВК** в 1 триместре (1А), во 2 и 3 триместре (1В), и в конце беременности перед рдоразрешением (1А)



3.0.2. Женщины, получающие АВК и планирующие беременность: **контролировать наступление беременности**, как только подтвердиться, перейти на НМГ (2С)

3.0.3. Использование **фондапаринукса и прямых ингибиторов тромбина** должно быть ограничено только беременными с аллергическими реакциями на гепарин, которые не могут получать данапароид (2С)

3.0.4. Стараться **избегать приема беременными оральных прямых ингибиторов тромбина** (т.е., дабигатрана) и анти-Ха (т.е., ривароксабан, апиксабан)



4. Применение антитромботической терапии в послеродовом периоде

4.0.1. Во время лактации может быть **продолжен прием варфарина, аценокумарола** или **НФГ** (1А)

4.0.2. Лактирующие женщины, принимающие **НМГ, данапароид или р-гирудин**, могут **продолжить их прием** (1В)

4.0.3. Для кормящих грудью женщин **не рекомендуют фондапаринукс** (2С)

4.0.4. Для кормящих грудью женщин **не рекомендуют** оральные прямые ингибиторы тромбина (т.е., дабигатран) и Ха (т.е., ривароксабан, апиксабан)

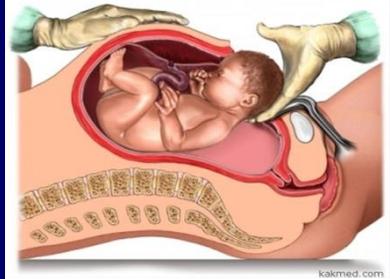
4.0.5. Лактирующие женщины, принимающие низкие дозы аспирина по сосудистым показаниям, могут продолжить прием (2С)



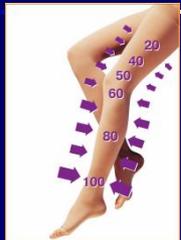
5. ВТЭО и ВРТ

5.1.1. Женщинам, которым предстоят процедуры ВРТ, не рекомендуют рутинную тромбопрофилактику (1В)

5.1.2. Женщины, у которых процедуры ВРТ осложнились синдромом гиперстимуляции яичников, нуждаются в профилактике тромбозов (профилактические НМГ) длительностью 3 мес после разрешения (2С)



6. ВТЭО и кесарево сечение

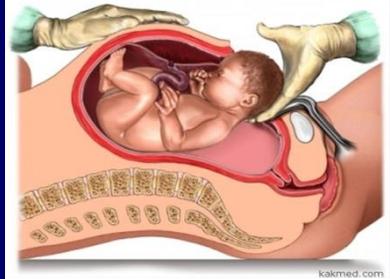


6.2.1. Женщинам, которым предстоит **кесарево сечение** без дополнительных факторов риска тромбоза, **не рекомендуют тромбопрофилактику** за исключением ранней мобилизации (1В)



6.2.2. Женщинам, имеющим **повышенный риск ВТЭО** после кесарева сечения вследствие присутствия одного большого или двух малых факторов риска, рекомендуют медикаментозную профилактику (**профилактические дозы НМГ**) или механическую профилактику (**компрессионный трикотаж или перемежающаяся пневмокомпрессия**), в тех случаях где есть противопоказания к антикоагулянтам на все время пребывания в госпитале (2В)

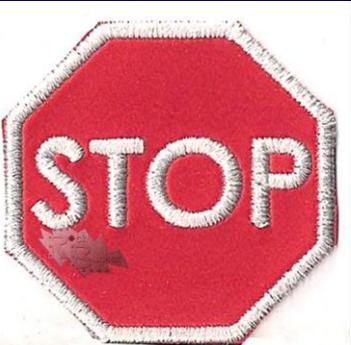




6. ВТЭО и кесарево сечение

6.2.3. Женщинам, которые имеют **очень высокий риск ВТЭ** и **множественные факторы риска ТЭ**, сохраняющиеся в послеродовом периоде, предлагают **профилактическое назначение НМГ** совместно с **компрессионной терапией** и/или **перемежающейся пневмокомпрессией** (2С)

6.2.4. Для беременных высокого риска, у которых значимые факторы риска будут персистировать после родов, предлагают продленную профилактику (до 6 нед после родов) после выписки из стационара (2 С)



8.0 Предотвращение рецидива ВТЭО



8.2.1. Для всех **беременных с анамнезом ВТЭО** – **послеродовая профилактика 6 нед** с профилактическими или средними дозами НМГ или АВК с МНО 2.0-3.0, по сравнению с отсутствием профилактики (2В)

8.2.2. Беременным с **низким риском рецидива ВТЭО** (единичный эпизод ВТЭО вследствие транзиторного фактора риска не связанного с беременностью или приемом эстрогенов) предлагают **клиническое наблюдение до родов**, а не профилактику (2С)



8.0 Предотвращение рецидива ВТЭО



8.2.3. Беременным, имеющим **средний-высокий риск рецидива ВТЭО** (единичный эпизод неспровоцированного ВТЭО, ВТЭО связанное с беременностью или приемом эстрогенов) предлагают **дородовую профилактику с профилактическими или средними дозами НМГ**, по сравнению с клиническим наблюдением (2С)

8.2.4. Беременным, **длительно получавшим АВК** (вне беременности) предлагают **индивидуально-подобранные** или 75% от терапевтической дозы на протяжении всей беременности с последующим длительным приемом антикоагулянтов после родов, по сравнению с профилактической дозой НМГ (2С)



9.0 Предотвращение ВТЭО у беременных с тромбофилией



9.2.1. Беременным **гомозиготным по мутации V фактора Лейдена** или **протромбина 20210A** и имеющим **позитивный семейный анамнез ВТЭО** предлагают дородовую профилактику с профилактическими или **средними дозами НМГ** и **послеродовую профилактику 6 нед** профилактическими или средними дозами НМГ или АВК с целевым МНО 2.0-3.0, (2В)

9.2.2. Беременным со всеми **другими формами тромбофилии и отсутствием ВТЭО**, но имеющим позитивный семейный анамнез ВТЭО, предлагают клиническое наблюдение до родов и **послеродовую профилактику** профилактическими или средними дозами НМГ или (за исключением С или S дефицитных женщин) АВК с целевым МНО 2.0-3.0



9.0 Предотвращение ВТЭО у беременных с тромбофилией



9.2.3. Беременным с отсутствием ВТЭО в анамнезе, но гомозиготным по мутации V фактора Лейдена или протромбина 20210А и не имеющим позитивного семейного анамнеза ВТЭО, предлагают дородовое клиническое наблюдение и послеродовую профилактику в течение 6 нед с профилактическими или средними дозами НМГ или АВК с МНО 2.0-3.0

9.2.4. Беременным с другими тромбофилиями и отсутствием ВТЭО в собственном и семейном анамнезе – дородовое и послеродовое клиническое наблюдение, по сравнению с фармакологической профилактикой (2С)



10.0 Предотвращение осложнений беременности у женщин с тромбофилиями

10.2.1. Женщинам с **привычной потерей беременности** раннего срока (3 и более выкидыша до 10 недель) рекомендуют **скрининг на антифосфолипидные антитела (АФА) (1В)**

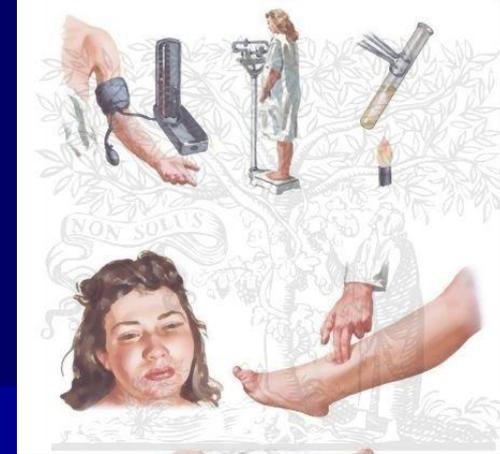
10.2.2. Женщинам с анамнезом осложнений беременности не рекомендуют скрининг на наследственные тромбофилии (2С)

10.2.3. Женщинам, отвечающим лабораторному критерию АФА и **клиническим проявлениям АФС** (потеря 3 или более беременностей) рекомендуют дородовое применение профилактических или средних доз НФГ или **профилактических доз НМГ совместно с низкими дозами аспирина (75-100 мг/день)**

10.2.4. Женщинам с **наследственной тромбофилией и анамнезом осложнений беременности** не рекомендуют использование **антитромботической профилактики (2С)**



11.0 Предотвращение рецидива преэклампсии

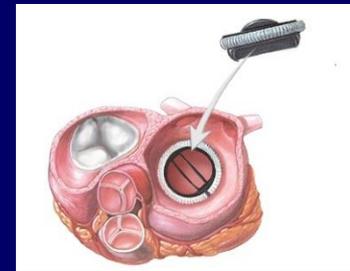


11.1.1. Женщинам группы риска по развитию преэклампсии рекомендуют низкие дозы аспирина на протяжении беременности, начиная со второго триместра, по сравнению с отсутствием лечения (1B)

11.2.1. Женщинам с 2 или более выкидышами, но при отсутствии АФС или тромбофилии не рекомендуют антитромботическую профилактику (1B)



12.0 Предотвращение тромбоза у беременных с искусственными клапанами сердца



12.1.1. Беременным с искусственными клапанами сердца рекомендуют один из следующих режимов (1А)

А) **индивидуально-подобранная доза НМГ** дважды в день на протяжении беременности. Предлагают подбирать дозу до достижения пика анти Ха через 4 ч после п/к инъекции

Б) **индивидуально-подобранная доза НФГ** на протяжении беременности вводимого п/к каждые 12 ч, подобранная так, чтобы поддерживать средние значения АЧТВ примерно в 2 раза выше контроля или достижения анти Ха 0,35-0,7 Ед/мл

В) **НМГ или НГФГ (как описано выше) до 13 недель с последующим переходом на АВК почти до родоразрешения**, когда НМГ или НФГ начинают снова

Прим.: У беременных с искусственными клапанами сердца риск ТЭО настолько высок, что решение должно приниматься в каждом конкретном случае индивидуально (риск тромбоза против риска аномалий у плода)
После родов продолжают антикоагулянты длительно

РЕКОМЕНДАЦИИ ОТНОСИТЕЛЬНО РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ РОДОРАЗРЕШЕНИИ У ПАЦИЕНТОК, ПОЛУЧАЮЩИХ А/К

Отмена НМГ за 12-24 ч до родоразрешения (родовозбуждения или планового кесарева сечения)
(Уровень II-1A)

Начинать терапию а/к не ранее, чем через 10-12 ч после удаления эпидурального катетера, учитывая гемостазиологические тесты и общее состояние пациентки *(Уровень II-1A)*

Использование общего интубационного наркоза в случае экстренного абдоминального родоразрешения беременных, получивших профилактическую дозу НМГ менее, чем за 12 ч до операции и лечебную менее, чем за 24 ч *(Уровень IIIС)*

Сокращения дозировок антикоагулянтов

Профилактическая доза НФГ: НФГ 5000 Ед п/к
x 2 р/д

Средняя доза НФГ: НФГ п/к x 2 р/д в дозе
подобранной до целевого анти-Ха уровня 0,1-
0,3 Ед/мл

Индивидуально-подобранная доза НФГ: НФГ
п/к x 2р/д в дозе, необходимой для достижения
средних значений АЧТВ терапевтического
диапазона

Сокращения дозировок антикоагулянтов

Профилактическая доза НМГ:
далтепарин 5000 Ед п/к х 1 р/д
Тинзапарин 4500 Ед п/к х 1 р/д
Эноксопарин 40 мг п/к х 1 р/д
Надропарин 0,3 мл п/к х 1 р/д
(избыточный вес пациентки может потребовать корректировки дозы)

Сокращения дозировок антикоагулянтов

Средняя доза НМГ: далтепарин 5000 Ед
п/к x 2 р/д

Эноксопарин 40 мг п/к x 2 р/д

Надропарин 0,3 мл (2850 МЕд п/к x 2 р/д

(избыточный вес пациентки может
потребовать корректировки дозы)

Сокращения дозировок антикоагулянтов

Индивидуально подобранная доза НМГ:
подобранная по весу полная лечебная доза НМГ,
назначаемая 1 или 2 раза в сутки:

далтепарин 200 Ед/кг п/к x 1 р/д

Тинзапарин 175 Ед/кг п/к x 1 р/д

Далтепарин 100 Ед/кг п/к x 2 р/д

Эноксапарин 1 мг/кг п/к x 2 р/д

Надропарин 86 МЕ/кг п/к x 2 р/д

Послеродовые антикоагулянты

АВК в течение 4-6 нед с целевым МНО 2,0-3,0, вначале НФГ или НМГ до достижения МНО 2,0 или профилактические дозы НМГ 4-6 нед



АРХИВ
**АКУШЕРСТВА
И
ГИНЕКОЛОГИИ**

ИМ.
В. Ф. СНЕГИРЕВА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1

2014

Новый журнал

Спасибо за внимание!



ОАО "Издательство
«МЕДИЦИНА»"

Спасибо за внимание!