



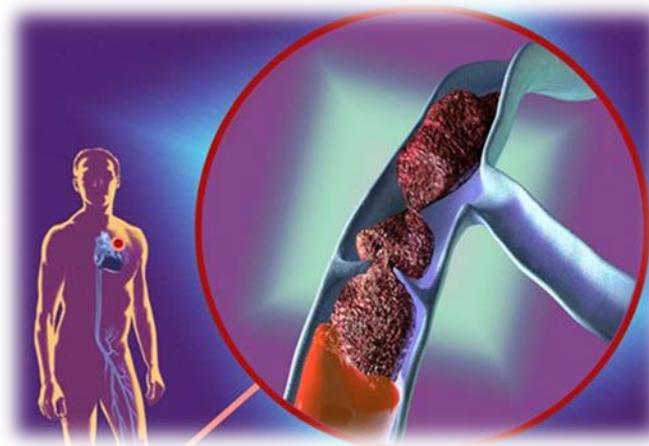
АССОЦИАЦИЯ АКУШЕРСКИХ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ

Современные антикоагулянты и тромбопрофилактика в акушерстве

Куликов А.В

Уральский государственный медицинский университет

Кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП





АССОЦИАЦИЯ АКУШЕРСКИХ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ

Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозных осложнений в акушерстве

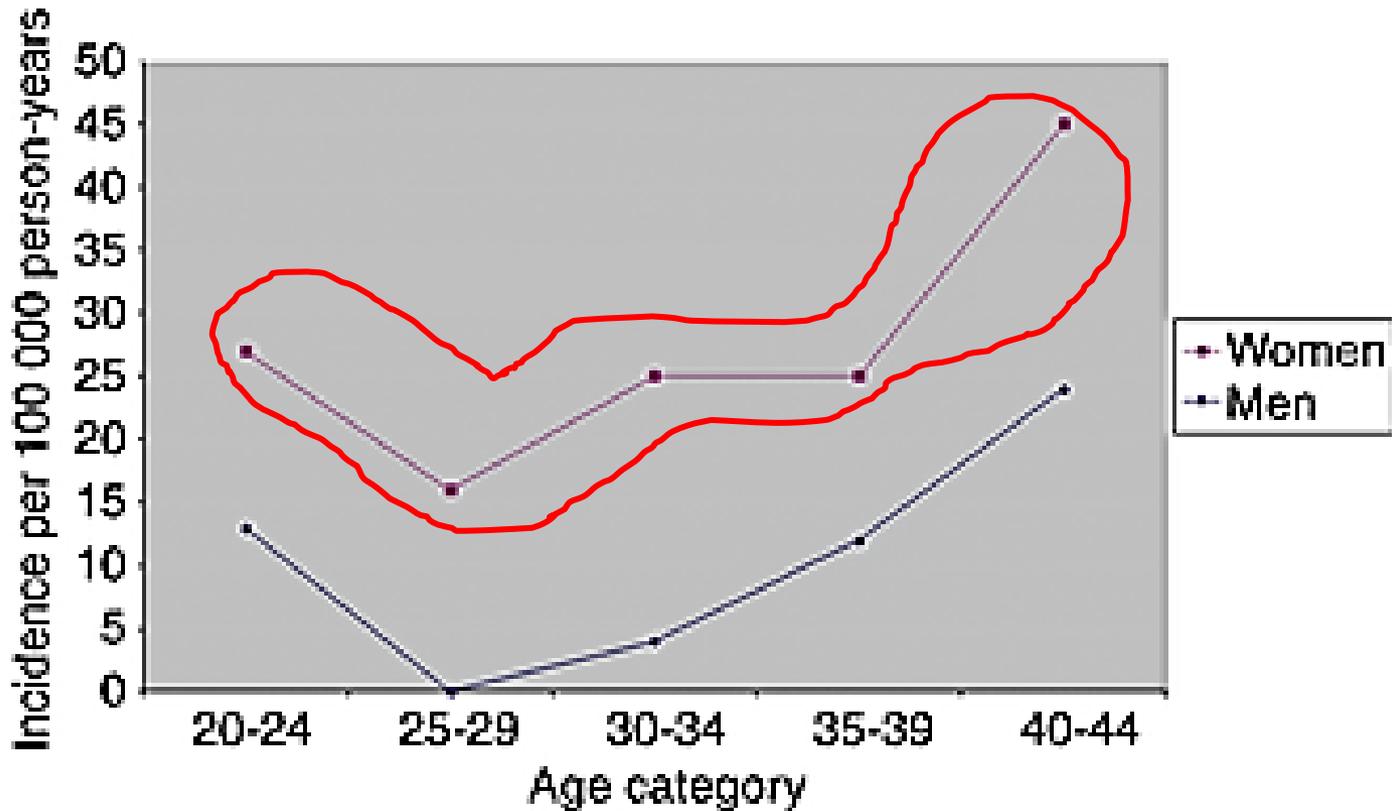
Клинические рекомендации

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



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?



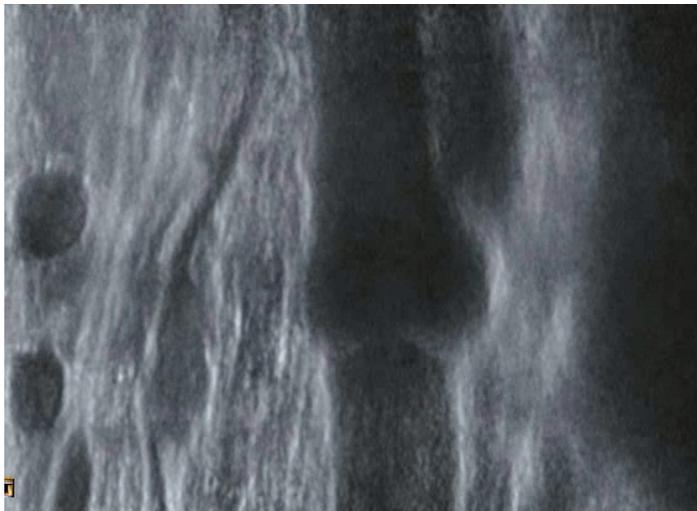
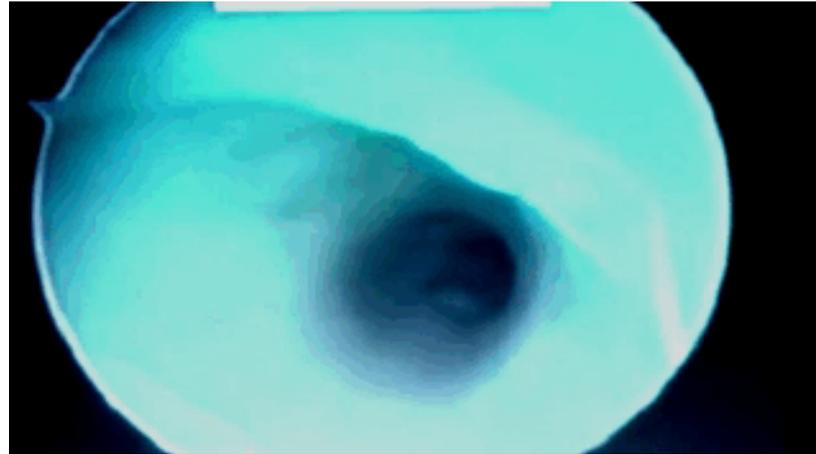
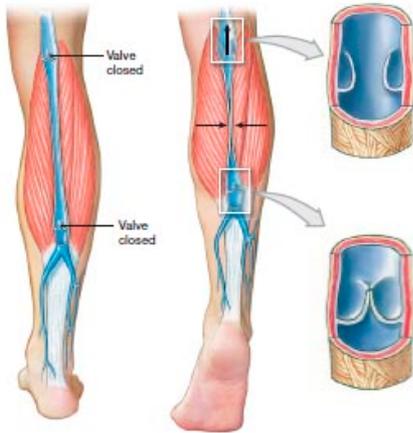
Проблема ВТЭО

ВТЭО - 200 на 100 000 родов

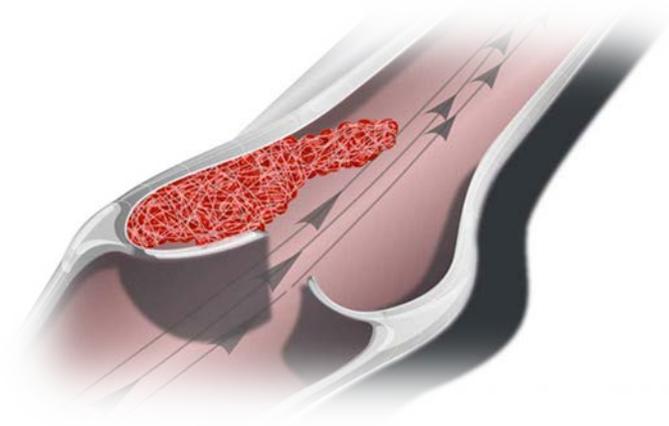
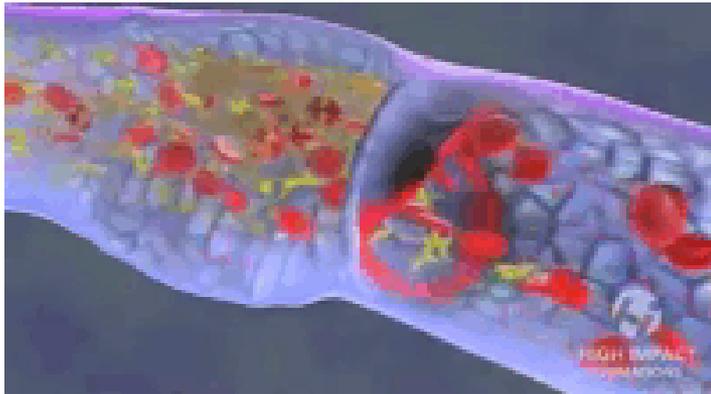
Фатальная ТЭЛА – 1,2-4,7 на 100 000 родов



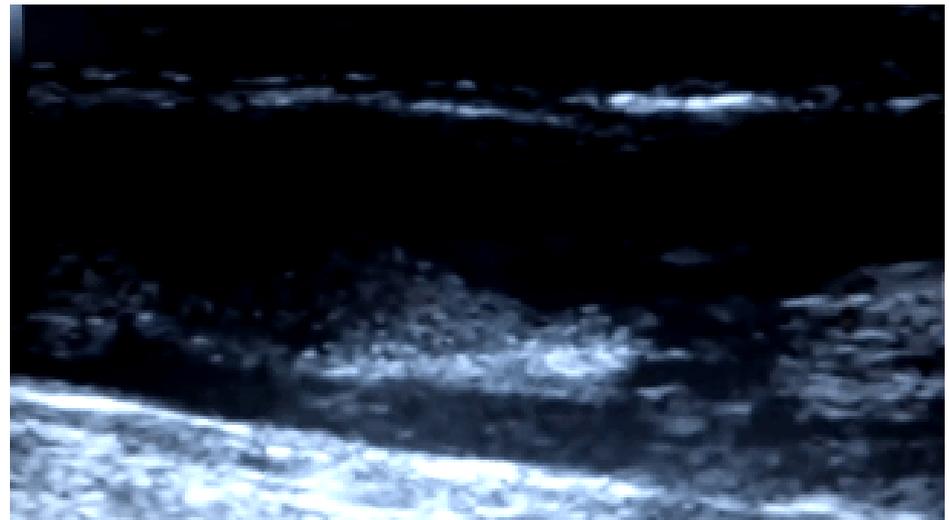
Венозный клапан

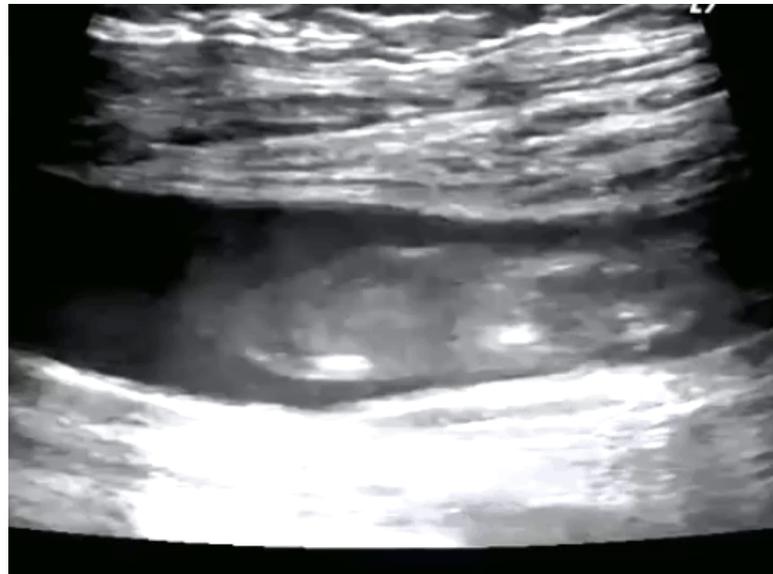
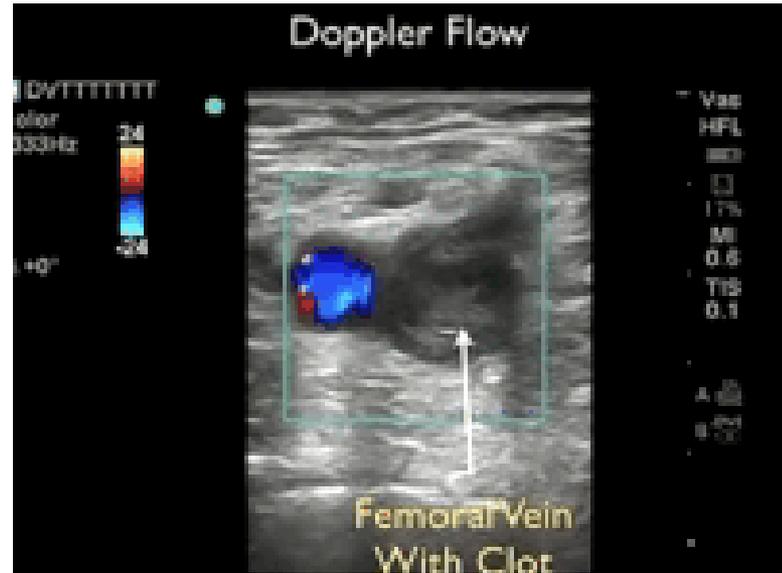
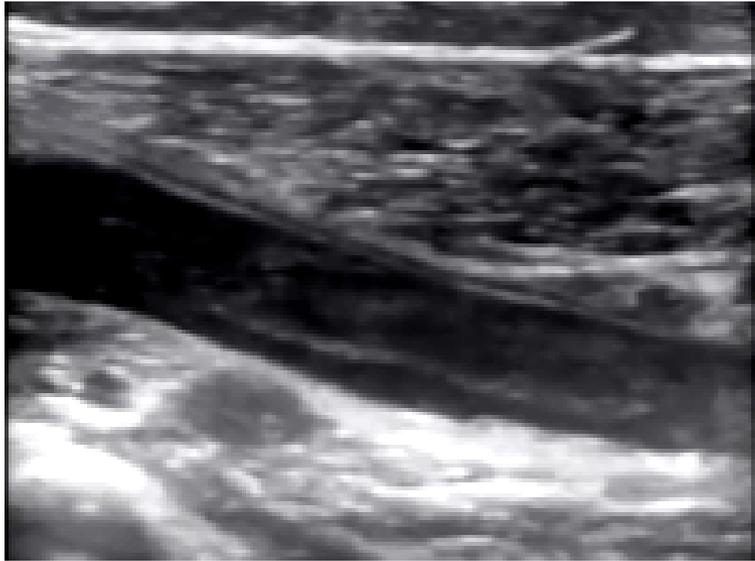


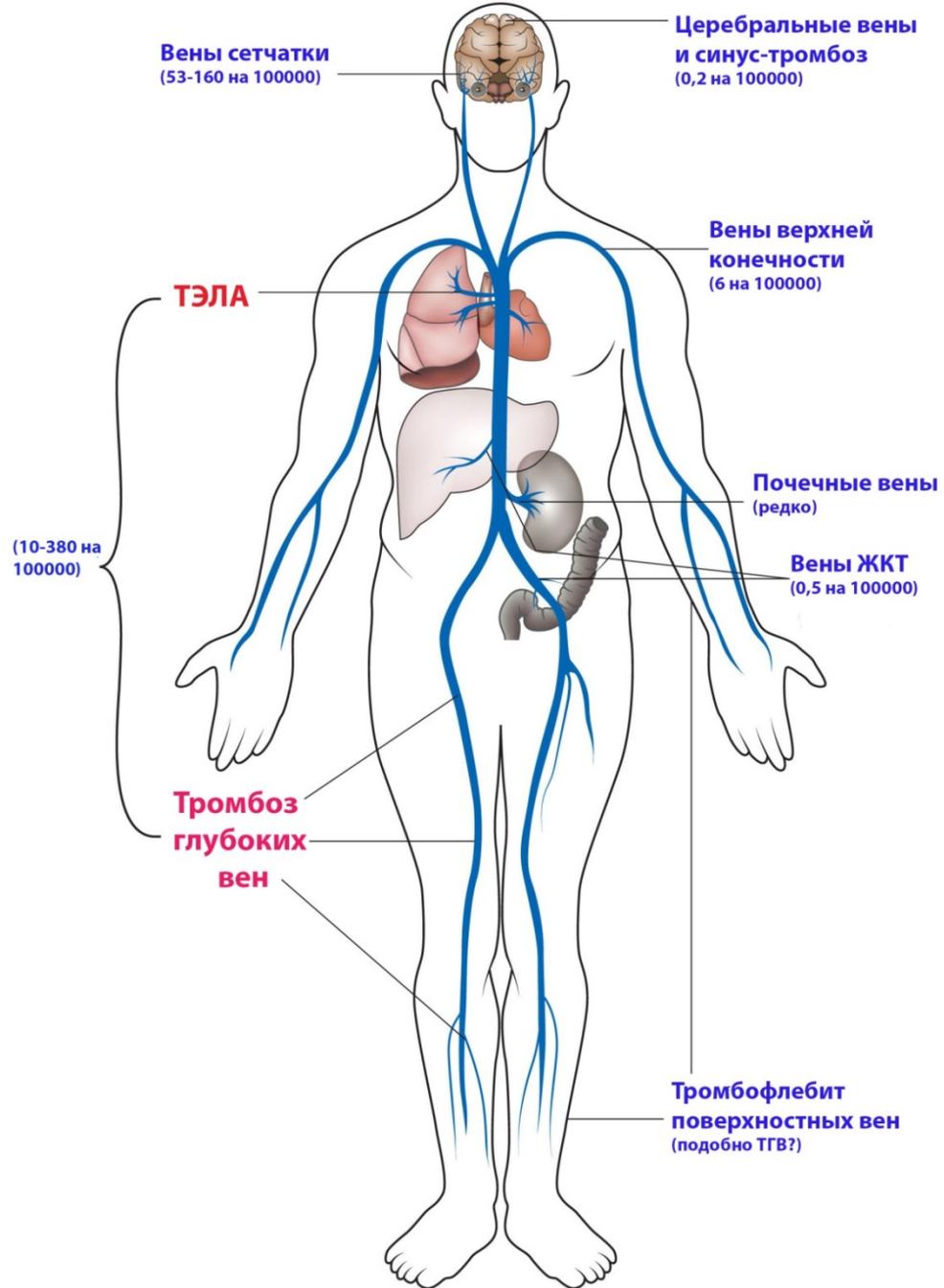
Венозный клапан

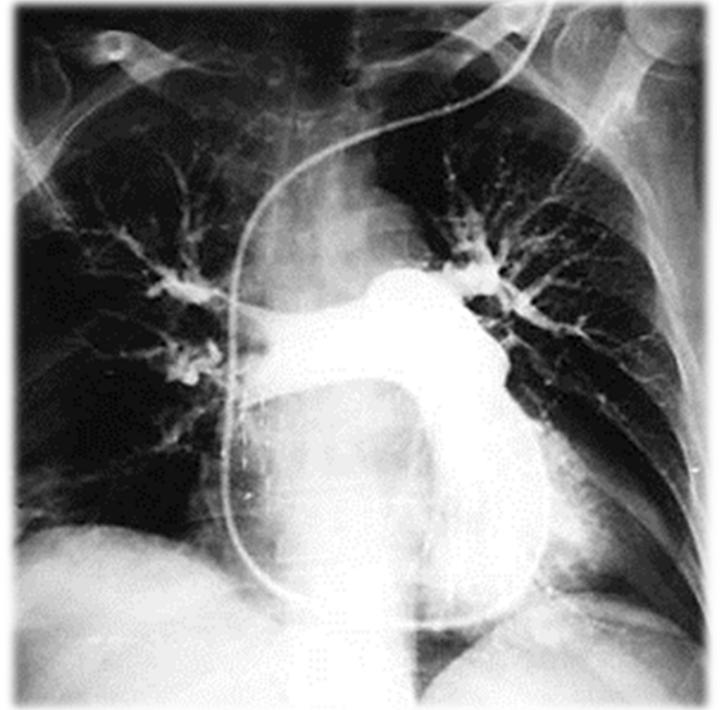
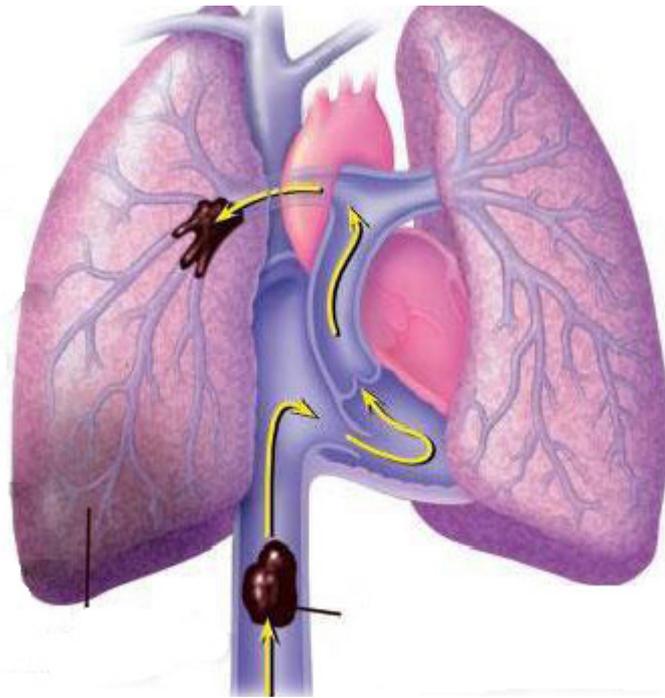


Notice the reverse flow in a valve



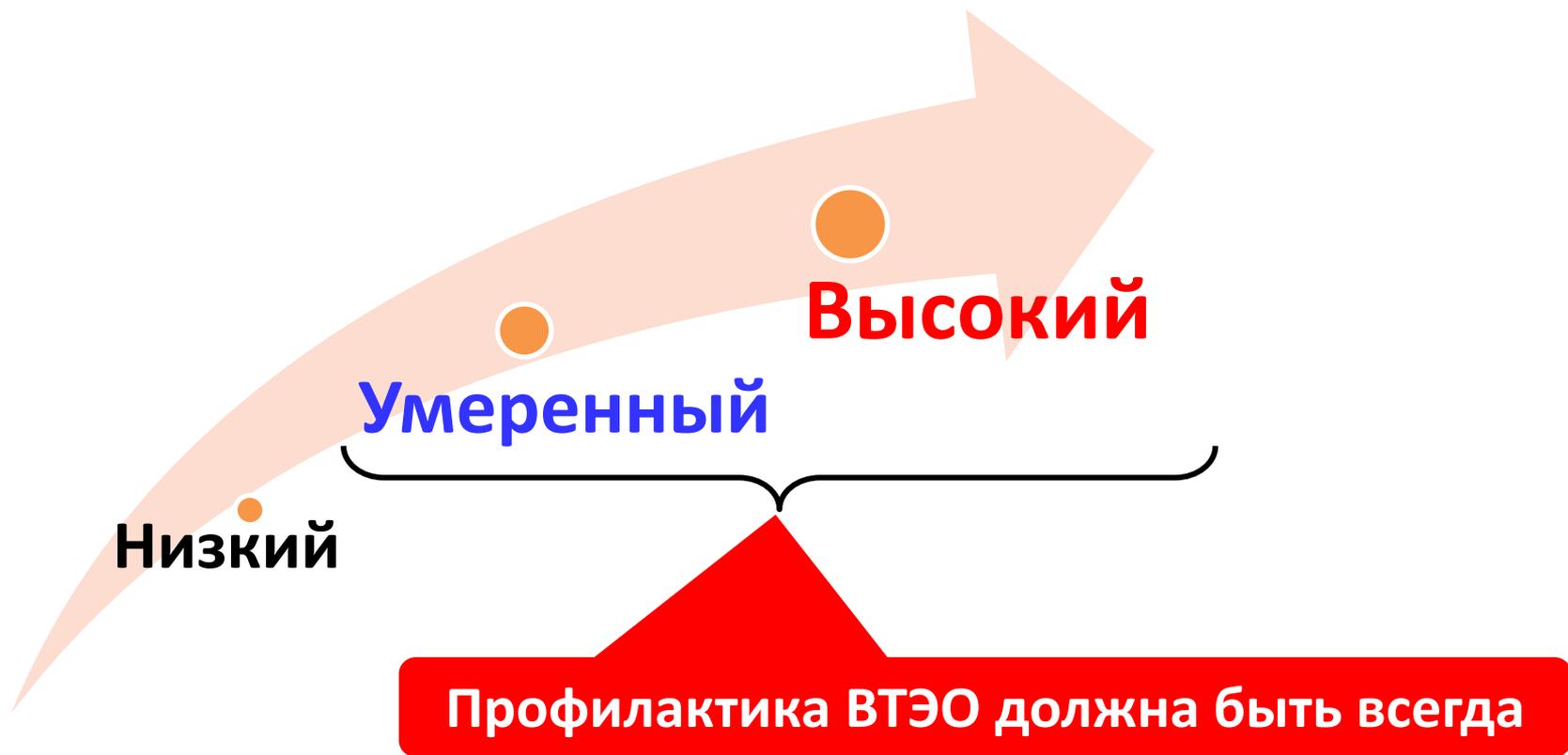






Оценка риска

Фиксировать риск и мероприятия в
медицинских документах



Акушер-гинеколог – это судьба!



Оценка риска тромбоэмболических осложнений для выбора метода профилактики

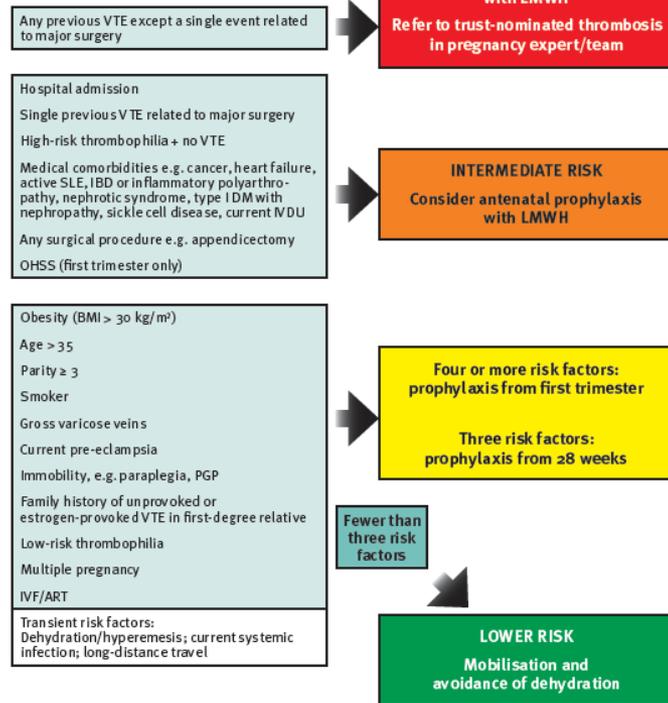
- Амбулаторно *акушером-гинекологом*:
 - При планировании беременности
 - При наступлении беременности
- В первый триместр беременности (40-50% эпизодов ВТЭ, 2/3 фатальных ТЭЛА)
- При госпитализациях в стационар – *акушер-гинеколог*
- Перед родами (в случае операции + *анестезиолог-реаниматолог*)
- После родов (совместно *акушер-гинеколог и анестезиолог-реаниматолог*) 80% ВТЭО – первые 3 недели

Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium

Green-top Guideline No. 37a
April 2015

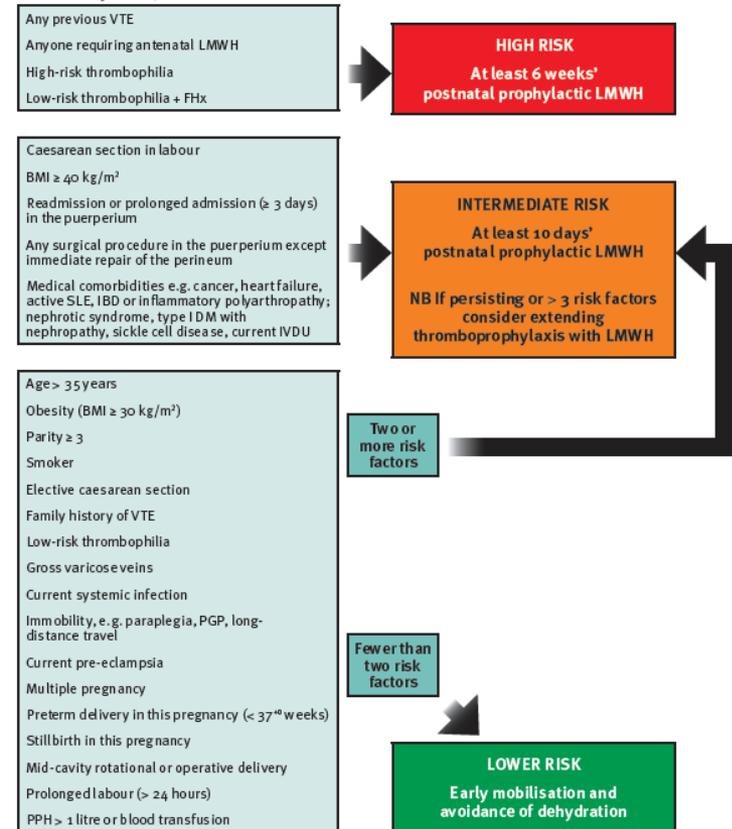
Appendix I: Obstetric thromboprophylaxis risk assessment and management

Antenatal assessment and management (to be assessed at booking and repeated if admitted)



APL = antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, β_2 -glycoprotein 1 antibodies); ART = assisted reproductive technology; BMI based on booking weight; DM = diabetes mellitus; FHx = family history; gross varicose veins = symptomatic, above knee or associated with phlebitis/oedema/skin changes; high-risk thrombophilia = antithrombin deficiency, protein C or S deficiency, compound or homozygous for low-risk thrombophilias; IBD = inflammatory bowel disease; immobility = ≥ 3 days; IVDU = intravenous drug user; IVF = in vitro fertilisation; LMWH = low-molecular-weight heparin; long-distance travel = > 4 hours; low-risk thrombophilia = heterozygous for factor V Leiden or prothrombin G20210A mutations; OHSS = ovarian hyperstimulation syndrome; PGP = pelvic/irradiating pain with reduced mobility; PPH = postpartum haemorrhage; thrombophilia = inherited or acquired; VTE = venous thromboembolism.

Postnatal assessment and management (to be assessed on delivery suite)



Antenatal and postnatal prophylactic dose of LMWH

Weight < 50 kg = 20 mg enoxaparin/2500 units dalteparin/3500 units tinzaparin daily
Weight 50–90 kg = 40 mg enoxaparin/5000 units dalteparin/4500 units tinzaparin daily
Weight 91–130 kg = 60 mg enoxaparin/7500 units dalteparin/7000 units tinzaparin daily
Weight 131–170 kg = 80 mg enoxaparin/10000 units dalteparin/9000 units tinzaparin daily
Weight > 170 kg = 0.6 mg/kg/day enoxaparin/ 75 u/kg/day dalteparin/ 75 u/kg/day tinzaparin

Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium

Green-top Guideline No. 37a
April 2015

Risk factors for VTE

Pre-existing risk factors	Tick	Score
Previous VTE (except a single event related to major surgery)		4
Previous VTE provoked by major surgery		3
Known high-risk thrombophilia		3
Medical comorbidities e.g. cancer, heart failure; active systemic lupus erythematosus, inflammatory polyarthropathy or inflammatory bowel disease; nephrotic syndrome; type I diabetes mellitus with nephropathy; sickle cell disease; current intravenous drug user		3
Family history of unprovoked or estrogen-related VTE in first-degree relative		1
Known low-risk thrombophilia (no VTE)		1 ^a
Age (> 35 years)		1
Obesity		1 or 2 ^b
Parity ≥ 3		1
Smoker		1
Gross varicose veins		1
Obstetric risk factors		
Pre-eclampsia in current pregnancy		1
ART/IVF (antenatal only)		1
Multiple pregnancy		1
Caesarean section in labour		2
Elective caesarean section		1
Mid-cavity or rotational operative delivery		1
Prolonged labour (> 24 hours)		1
PPH (> 1 litre or transfusion)		1
Preterm birth < 37 ^{wo} weeks in current pregnancy		1
Stillbirth in current pregnancy		1
Transient risk factors		
Any surgical procedure in pregnancy or puerperium except immediate repair of the perineum, e.g. appendicectomy, postpartum sterilisation		3
Hyperemesis		3
OHSS (first trimester only)		4
Current systemic infection		1
Immobility, dehydration		1

- Если баллы ≥ 4 – тромбопрофилактика с с первого триместра.
- Если баллы = 3 - тромбопрофилактика с 28 недель.

Фармакологическую тромбопрофилактику (НМГ) во время беременности 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

При наличии клиники акушерской или соматической патологии

Показатели коагулограммы

Традиционные показатели коагулограммы

(тромбоциты, фибриноген, время свертывания цельной крови, АПТВ, МНО, ПДФФ, D-димер)

**и их сдвиг в сторону так называемой
«гиперкоагуляции»**

не являются

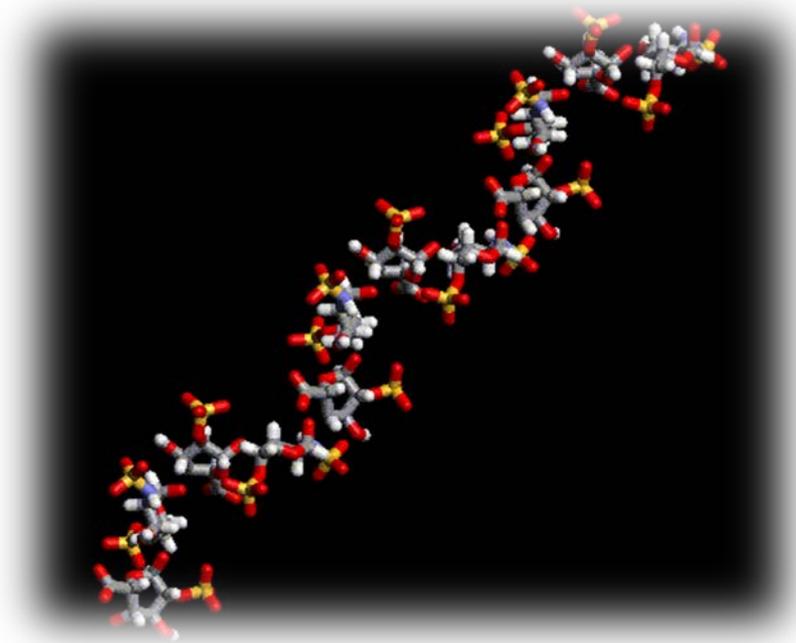
**основанием для проведения фармакологической
(гепарины) тромбопрофилактики!**

Гиперкоагуляция – норма беременности!

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.**

Препараты для тромбопрофилактики



Низкомолекулярный гепарин НМГ

Ингибиторы фактора X

Дезагреганты

нельзя



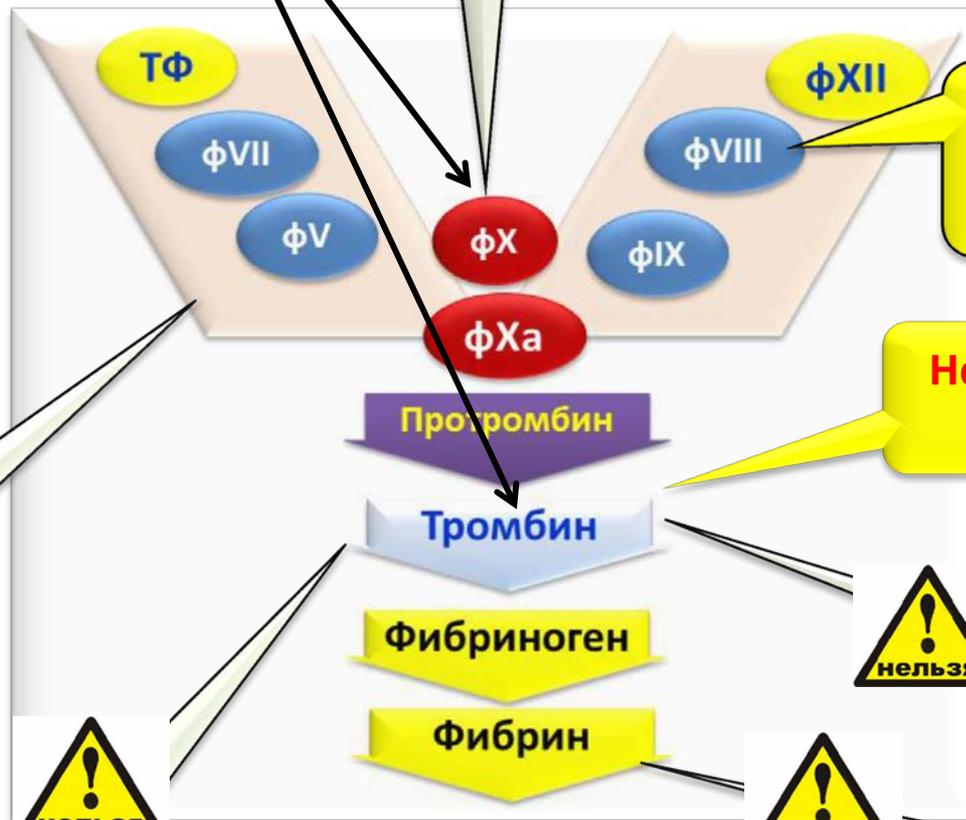
нельзя

Антагонисты витамина K:
варфарин

нельзя

Гепариноиды

нельзя



Протеин С

Антитромбин III
Тромбомодулин

Нефракционированный гепарин

Прямые ингибиторы тромбина

нельзя

Тромболитики

нельзя

Профилактические дозы гепаринов

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



Если тромбопрофилактика нужна – она проводится всю беременность и в послеродовом периоде!!!

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

Нефракционированный гепарин

Низкомолекулярный гепарин

При планировании беременности	Нужно понимать кому: пациенткам с опасной тромбофилией. Риски не более, чем в общей популяции
Во время беременности	Риск кровотечения!!!
Послеродовый период	Риск тромбоза увеличивается в 100 раз! Риск кровотечения не более, чем в общей популяции

Без сомнения – только при перенесенном или текущем тромбозе!!!

П Е Р Е Ч Е Н Ь

жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2015

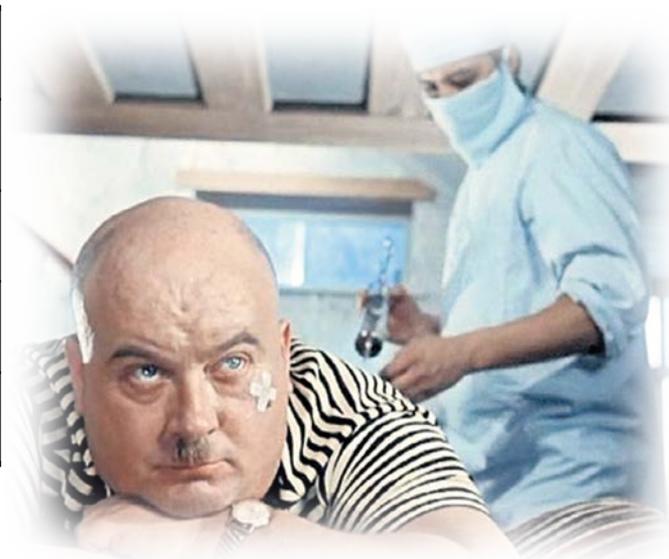
- В Кровь и система кроветворения
 - B01 антитромботические средства
 - B01A антитромботические средства
 - B01AA антагонисты витамина К
 - Варфарин таблетки
 - **B01AB группа гепарина**
 - **гепарин натрия**
 - **эноксапарин натрия,**
 - B01AC антиагреганты
 - Клопидогрел,
 - B01AD ферментные препараты
 - Алтеплаза, Проурокиназа,
 - B01AE прямые ингибиторы тромбина
 - дабигатрана этексилат,
 - B01AX прочие антикоагулянты
 - Ривароксабан,
- Только группу гепарина можно во время беременности**

Лечебные дозы клексана

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

Контроль эффективности –уровень анти-Ха активности – 0,6-1,2 ЕД/мл

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



NCBI Resources How To

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed enoxaparin pregnancy |
RSS Save search Advanced

Article types Summary 20 per page Sorted by Recently Added

Clinical Trial
Review
Customize ...

Results: 1 to 20 of 270

NCBI Resources How To

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed dalteparin pregnancy |
RSS Save search Advanced

Article types Summary 20 per page Sorted by Recently Added

Clinical Trial
Review
Customize ...

Results: 1 to 20 of 99 << First

NCBI Resources How To

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed nadroparin pregnancy |
RSS Save search Advanced

Article types Summary 20 per page Sorted by Recently Added

Clinical Trial
Review
Customize ...

Results: 1 to 20 of 47 << First

NCBI Resources How To

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed heparin pregnancy |
RSS Save search Advanced

Article types Summary 20 per page Sorted by Recently Added

Clinical Trial
Review
Customize ...

Results: 1 to 20 of 4257

NCBI Resources How To

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed bemiparin pregnancy |
RSS Save search Advanced

Article types Summary Sorted by Recently Added

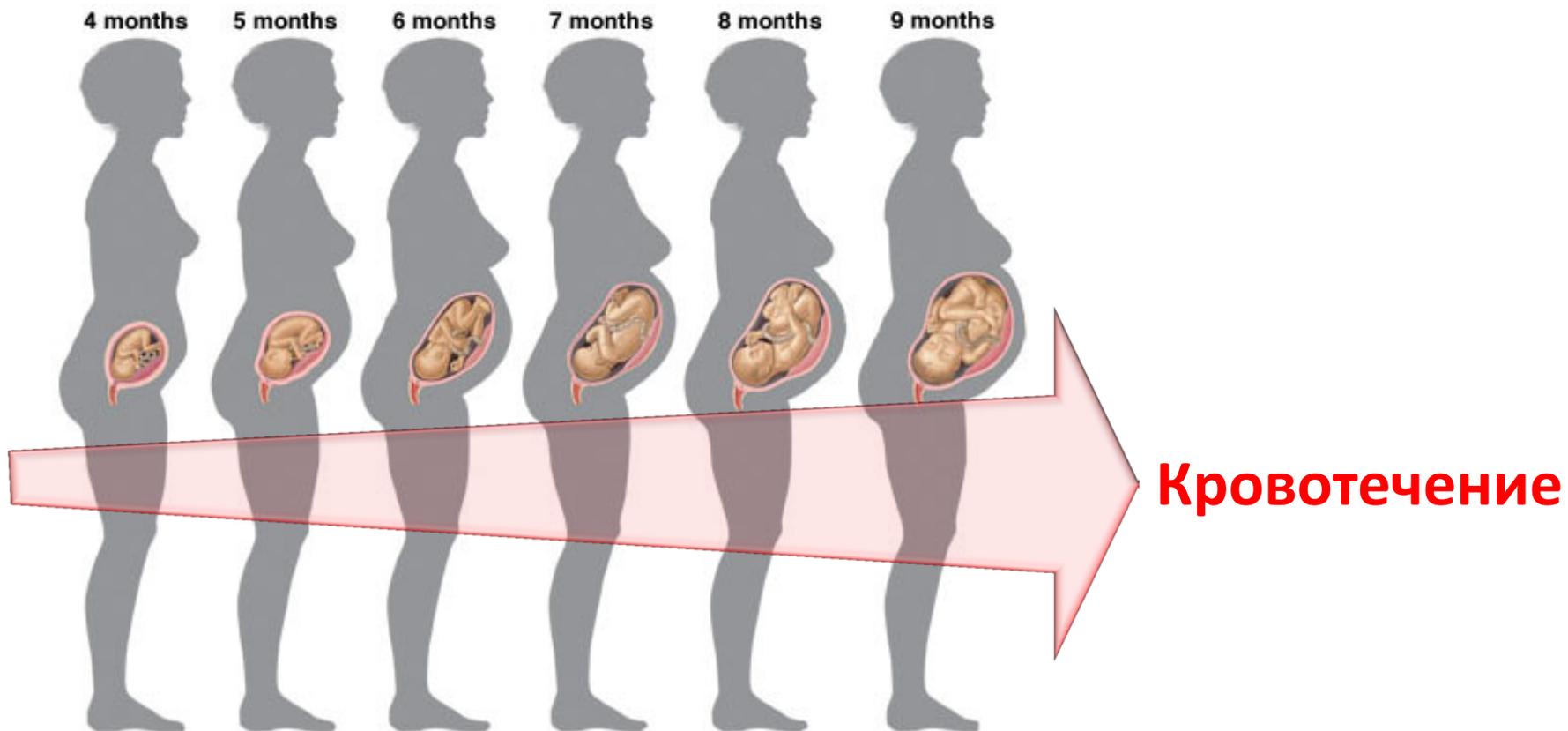
Clinical Trial
Review
Customize ...

Results: 3

Профилактические дозы низкомолекулярного гепарина можно амбулаторно!



Риск назначения антикоагулянтов



The physiologic and therapeutic role of heparin in implantation and placentation

Michela Quaranta¹, Offer Erez², Salvatore Andrea Mastroia³,
Arie Koifman², Elad Leron², Tamar Eshkoli², Moshe Mazar² and
Gershon Holcberg²

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Università degli Studi di Verona, Verona, Italy

² Department of Obstetrics and Gynecology, Soroka University Medical Center, School of Medicine, Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel

³ Department of Obstetrics and Gynecology, Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico di Bari, School of Medicine, University of Bari "Aldo Moro", Bari, Italy

Submitted 3 September 2014

Accepted 19 November 2014

Published 6 January 2015

Table 2 Overview of molecules involved in the process of implantation, trophoblast development and placentation, and effect of heparin on these molecules.

Molecule	Site of expression	Activity	Effect of heparin
Anti-thrombin III	Maternal circulation Trophoblast	Inactivation of coagulation factors, including mainly thrombin (factor IIa), factor Xa, and factor IXa	Conformational change in AT-III that accelerates its ability to inactivate the coagulation factors
Selectins (E- P- and L-selectins)	E-selectin endothelium, P-selectin platelets, L-selectin leucocytes and blastocyst surface	Cell adhesion and homing	Interference with inflammatory cells adhesion and homing but probable interference with blastocyst decidual adhesion
Cadherins	Trophoblast, placenta, decidua	Cell adhesion (invasive phenotype acquired in case of reduction of expression)	Reduction of expression
Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF)	Trophoblast and placenta	(1) Potent mitogen and chemoattractant in its soluble form (2) Promotion of adhesion of the blastocyst to the uterine wall in a mouse <i>in-vitro</i> -system (3) Regulation of the conversion of human cytotrophoblast into invasive phenotype and influence on the motility of these cells (4) Prevention of hypoxic induced apoptosis	Increased decidual expression and secretion of HB-EGF
Matrix metalloproteinases (MMPs)	Soluble form	Involvement in trophoblast invasion into endometrial tissue	Increased expression
Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs)	Soluble form	Inhibition of metalloproteinases and their function	Reduction of expression
Macrophage antigen 1 (Mac1)	Surface of myeloid cells	Coordination of adhesive functions of leukocyte and their migration	Interference with myeloid cell adhesion and transmigration
Platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM1)	Surface of platelets, endothelia, monocytes, neutrophils, T-cell subsets and granulocyte/macrophage precursors	Transmigration of inflammatory cells through the endothelial wall	Interference with inflammatory cells transmigration

Michela Quaranta¹, Offer Erez², Salvatore Andrea Mastrolia³,
Arie Koifman², Elad Leron², Tamar Eshkoli², Moshe Mazor² and
Gershon Holcberg²

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Università degli Studi di Verona, Verona, Italy

² Department of Obstetrics and Gynecology, Soroka University Medical Center, School of Medicine, Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel

³ Department of Obstetrics and Gynecology, Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico di Bari, School of Medicine, University of Bari "Aldo Moro", Bari, Italy

Submitted 3 September 2014

Accepted 19 November 2014

Published 6 January 2015

Гепарины играют важную роль в эмбриональной имплантации и плацентации, способствуют развитию нормальной беременности

CONCLUSION

Heparins play a role in embryonic implantation and placentation, and contribute to the development of a normal pregnancy. This effect is gained through the interaction of heparins with coagulation factors, anticoagulation proteins, their effect on the expression of adhesion molecules, matrix degrading enzymes and trophoblast phenotype and apoptosis: all important components in the process of embryonic implantation and placentation.

The fact that heparins may play a role in implantation and placentation led to their use in the prevention of RIF and RPL. In RIF heparins demonstrated a beneficial effect that could be attributed to the effects of this molecule on enhancing endometrial receptivity and trophoblast invasion due to the regulation of heparin-binding factors, adhesion molecules or inhibition of complement activation. In contrast, the positive effect of heparin as a treatment for RPL is not that clear. One possible explanation for this lack of conclusive evidence is the syndromic nature of RPL which results from several underlying mechanisms of disease. Thus, heparins may have a role in improving pregnancy outcomes among a subset of patients with RPL regardless to the presence of thrombophilia, but a conclusive statement in this matter awaits further investigation.

...гепарины могут играть определенную роль в улучшении исходов беременности среди подгруппе пациенток с невынашиванием беременности, независимо от наличия тромбофилии

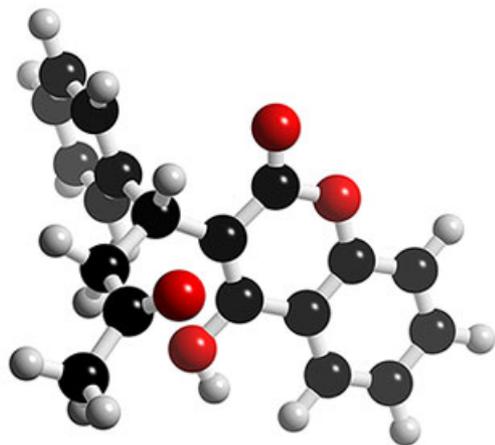
Контроль эффективности



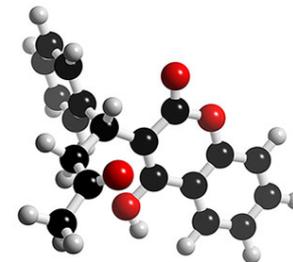
Лабораторные тесты при профилактике и лечении тромбозов

Показатель	Цель
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.

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 – теноперидины
- Ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa
- Ацетилсалициловая кислота

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

The screenshot shows the PubMed search interface. At the top, there are navigation links for 'NCBI Resources' and 'How To'. The search bar contains the text 'antiplatelet pregnancy' and a dropdown menu set to 'PubMed'. Below the search bar, there are links for 'RSS', 'Save search', and 'Advanced'. The search results section shows 'Display Settings' set to 'Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added'. The number of results is displayed as 'Results: 1 to 20 of 57', with '1 to 20 of 57' circled in red. Below this, there is a filter indicator: 'Filters activated: 1. published in the last 5 years.' with '1' circled in red. Navigation controls include '<< First' and '< Pre'. On the left side, there are links for 'Show additional filters', 'Clear all', and 'Article types' with 'Clinical Trial' listed below it.



Безопасность



Риск тромбоза

**Риск
кровотечения**

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)



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. При использовании катетеризации эпидурального пространства обязательно контролировать время введения препарата и время удаления катетера.

В мире ежегодно от терапевтических доз антикоагулянтов умирает 50000 пациентов



	Block category	Examples of blocks in category
<p>Higher risk</p>  <p>Normal risk</p>	Epidural with catheter Single-shot epidural Spinal Paravertebral blocks	Paravertebral block Lumbar plexus block Lumbar sympathectomy Deep cervical plexus block
	Deep blocks	Coeliac plexus block Stellate ganglion block Proximal sciatic block (Labat, Raj, sub-glu) Obturator block Infraclavicular brachial plexus block Vertical infraclavicular block Supradavicular brachial plexus block
	Superficial perivascular blocks	Popliteal sciatic block Femoral nerve block Intercostal nerve blocks Interscalene brachial plexus block Axillary brachial plexus block
	Fascial blocks	Ilio-inguinal block Ilio-hypogastric block Transversus abdominis plane block Fascia lata block
	Superficial blocks	Forearm nerve blocks Saphenous nerve block at the knee Nerve blocks at the ankle Superficial cervical plexus block Wrist block Digital nerve block Bier's block
	Local infiltration	

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
Варфарин		5 суток	1 сутки	При МНО < 1,3
Аспирин	Можно не отменять			
NSAIDs	Можно не отменять			

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



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.)**

Механическая тромбопрофилактика



Не рекомендуется (или противопоказаны) во время беременности для профилактики ВТЭО:

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

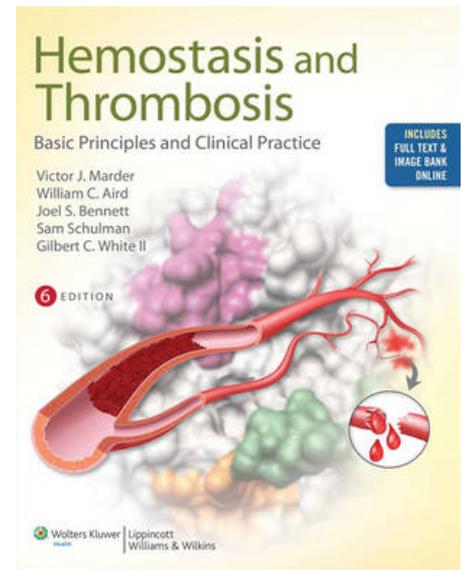
CHEST

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



Ultra-low-molecular-weight heparin: semuloparin

Drug Discoveries & Therapeutics, 2014; 8(1):1-10.

1

Review

DOI: 10.5582/ddt.8.1

Pharmacological effects and clinical applications of ultra low molecular weight heparins

Zhang Liu^{1,2}, Shengli Ji¹, Juzheng Sheng¹, Fengshan Wang^{1,2,*}



Critical Reviews in Oncology/Hematology 88 (2013) 1–18

CRITICAL REVIEWS IN
**Oncology
Hematology**
Incorporating Geriatric Oncology
www.elsevier.com/locate/critrevonc

Evolution of heparin anticoagulants to ultra-low-molecular-weight heparins: A review of pharmacologic and clinical differences and applications in patients with cancer

Jeanine M. Walenga^{a,*}, Gary H. Lyman^b

^a Thoracic & Cardiovascular Surgery and Pathology, Cardiovascular Institute, Loyola University Medical Center, Maywood, IL, USA
^b Comparative Effectiveness and Outcomes Research, Duke University School of Medicine and the Duke Cancer Institute, Durham, NC, USA
Accepted 14 June 2013

Table 1. Comparison of AVE5026, RO-14, fondaparinux, enoxaparin, and UFH

	MeanMW (Da)	Anti-FXa (U mg ⁻¹)	Anti-FIIa (U mg ⁻¹)	t _{1/2} (h)	Route	Clearance (primary)	Antidote
UFH	15,000	193	193	0.5-2.5	IV/SC	Cellular metabolism and renal clearance	Protamine
Enoxaparin	4,500	105	27	4.0-4.7	SC	Renal clearance	Protamine may have partial neutralizing effects
AVE5026	2,400	150-200	< 5	16-20	SC	Renal clearance	Protamine may have partial neutralizing effects
RO-14	2,200	80-140	≤ 10	8.1	SC	Renal clearance	Protamine may have partial neutralizing effects
Fondaparinux	1,728	850 ± 27	< 0.1	17	SC	Renal clearance	Recombinant factor VIIa may be effective

Table 1
Comparison of UFH, LMWH, and ULMWH agents [18–28,45,87].

Agent (class)	Depolymerization method/synthesis	Mean molecular weight, Da (range)	Anti-Xa to anti-IIa activity ratio	Elimination ¹ half-life, h	Time to peak activity	Usual dosing route; frequency	Routine laboratory monitoring requirement	Antidote
Heparin (UFH)	Not applicable	15,000 (3000–30,000)	1.1:1	0.5–2.5; dose-dependent	Varies with dose and route of administration	IV/SC; BID–TID	aPTT	Protamine
Enoxaparin (LMWH)	β-Eliminative cleavage of benzy ester of heparin by alkaline treatment	4500 (3000–8000)	2.8:1	4.5	~3–5 h	SC; QD–BID	None ^b	Protamine may have partial neutralizing effects
Dalteparin (LMWH)	Deaminative cleavage with nitrous acid	5000 (2000–9000)	2.3:1	2.0–2.3	~3–5 h	SC; QD–BID	None ^b	Protamine may have partial neutralizing effects
Tinzaparin (LMWH)	β-Eliminative cleavage by heparinase	6500 (5500–7500)	2.8:1	3.4	~3–5 h	SC; QD	None ^b	Protamine may have partial neutralizing effects
Nadroparin (LMWH)	Depolymerization with nitrous acid	4300 (2000–8000)	3.5:1	3.5	~3–5 h	SC; QD–BID	None ^b	Protamine may have partial neutralizing effects
Certoparin (LMWH)	Isoamyl nitrite depolymerization	5600 (3000–10,000)	2.0–2.2:1	4.6–4.7	~3–5 h	SC; QD	None ^b	Protamine may have partial neutralizing effects
Fondaparinux (pentasaccharide)	Structurally modified synthetic analog of the AT-binding pentasaccharide in heparin and LMWH	1728 ^c	NA ^d	17	~3 h	SC; QD	None ^b	Recombinant factor VIIa may be effective
Semuloparin (ULMWH) ^e	β-Eliminative cleavage by selective depolymerization with phosphazene base	2400 (2000–3000)	80:1	16–20	~1–2 h	SC; QD	None ^b	Protamine may have partial neutralizing effects
Bemiparin (ULMWH)	β-Eliminative cleavage by alkaline depolymerization	3600 ^e	8:1	5.3	~2–3 h	SC; QD	None ^b	Protamine may have partial neutralizing effects
RO-14 (ULMWH)	β-Eliminative cleavage by selective chemical depolymerization in a nonaqueous medium	2200 (1800–3000)	>20:1	8.1	~2–3 h	SC; QD	None ^b	Protamine may have partial neutralizing effects

Благодарю за внимание!

kulikov1905@yandex.ru

8 9122471023