

Тромбофилия. Гемостаз.
Противотромботическая терапия во
время беременности и послеродовом
периоде.



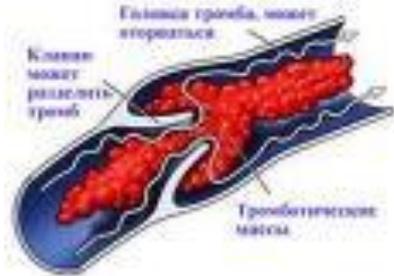
Шмаков Р.Г.

Гипердиагностика и полипрагмазия

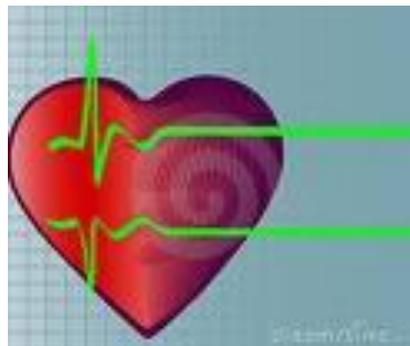
- Исследование тромбофилических мутаций без показаний и тромбогенно незначимых;
- Избыточно частое исследование системы гемостаза;
- Назначение НМГ без обоснованных показаний;
- Назначение НМГ по результату D-димера.
- Гиперкоагуляционный синдром



7 000 000 000 население планеты



**7 000 000 ежегодно страдает от ТЭО*
(100 человек 100,000 ежегодно)**



**1 000 000 фатальных
ТЭЛА случается
каждый год (15%)****

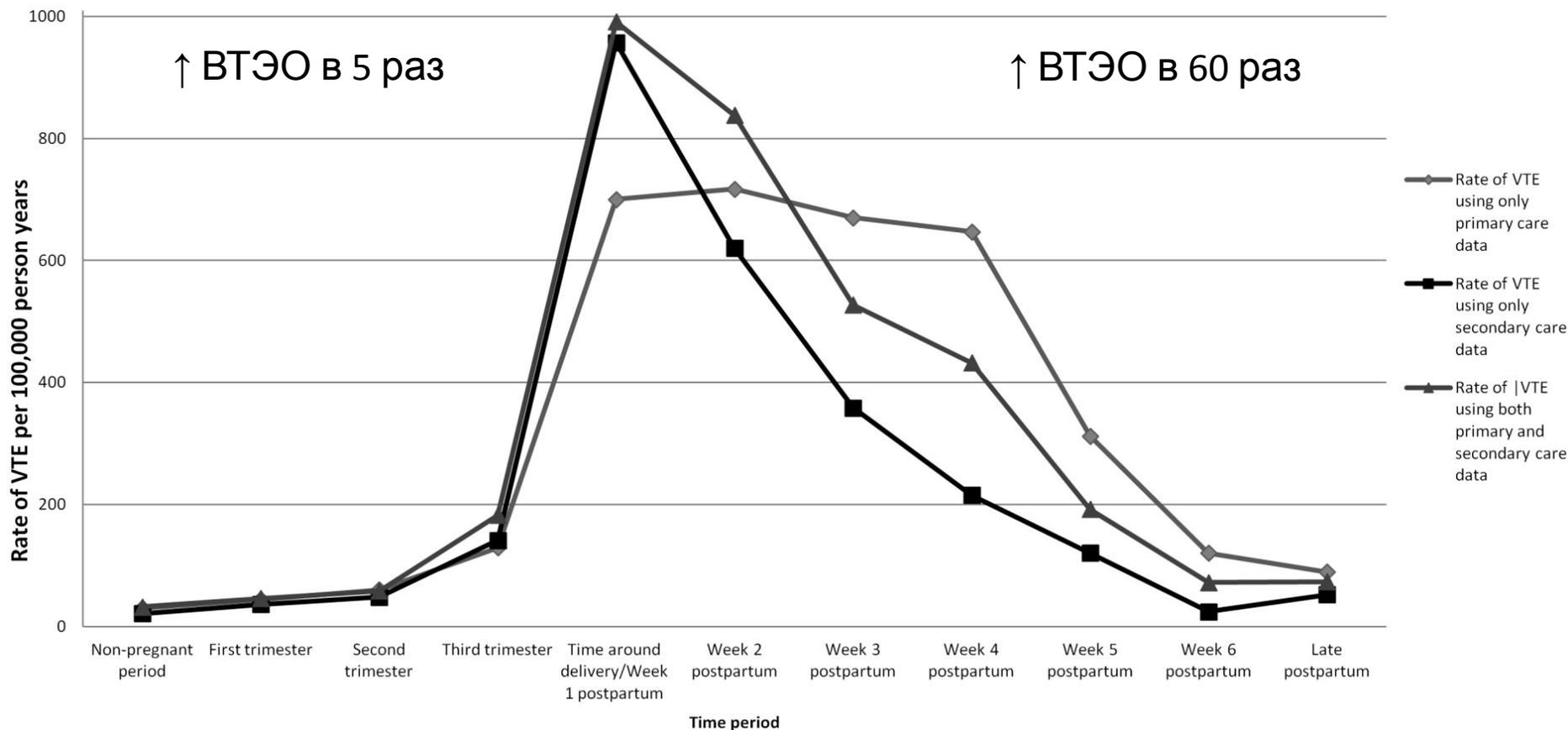
*Richard H. White. *The Epidemiology of Venous Thromboembolism*. *Circulation*. 2003;107:1-4-1-8.

** Kroegel C, Reissig A. *Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis*. *Respiration*. 2003 Jan-Feb;70(1):7-30

Немного статистики

- ВТЭО во время беременности 1:1000 беременностей;
- Частота в 6-10 раз выше чем вне беременности;
- ТЭЛА - вторая по частоте причина материнской смертности (20%);
- Тромбоз глубоких вен голени – важнейшая причина материнской заболеваемости.

Частота ВТЭО на протяжении беременности





Два основных вопроса

- Можем ли мы адекватно диагностировать, лечить и предотвращать ВТЭО, связанные с беременностью?
- Можем ли мы выделить группу женщин, у которых можем предотвратить осложнения беременности антитромботической терапией?

Диагностика, предикция и
лечение ВТЭО, связанных
с беременностью.

Три функционально-структурных компонента гемостаза

- стенки кровеносных сосудов (эндотелий)
- клетки крови (тромбоциты, эритроциты, система мононуклеарных фагоцитов)
- плазменные ферментные системы (свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой и др.).

Гемостаз во время беременности

Параметры системы свертывания

Факторы: X, VIII, Von willebrand

Fibrinogen

Antithrombin and protein C

Protien S activity

Plasminogen & Antiplasmin

PAI types 1 and 2

Plasminogen activator (t-PA)

Скорость венозного кровотока

Изменения

Прогрессивно повышаются на протяжении беременности

Повышается в 2 раза по сравнению с небеременными

Не изменяется

Снижается

Повышается в 2 раза по сравнению с небеременными

Возрастает

Снижается

Снижается максимально к 30 неделе беременности, восстанавливается к 6 неделе после родов

Причины увеличения ВТЭО у беременных

- Тромбофилии;
- Возраст;
- Накопленный груз соматических заболеваний;
- Ятрогения.

Факторы риска

- **Преходящие**

(хирургические, беременность, иммобилизация, контрацептивы, гормонотерапия, авиаперелеты)

- **Постоянные**

(возраст, наследственная тромбофилия)

- **Прогрессирующие**

(онкологические заболевания, АФС, ожирение, колиты, нефротический синдром, хронические воспалительные заболевания, ХМПЗ)

Предикция?

Индивидуальный оценочный риск ВТЭО

- должен быть проведен всем беременным;
- при первом обращении, новой клинической ситуации, после родоразрешения

Тромбофилии

ОЦЕНОЧНЫЙ ЛИСТ РИСКА ВТЭО ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ.

I Анамнестические данные:	баллы
Длительный прием антикоагулянтов, используемый до беременности для постоянных показаний.	2
Предшествующие рецидивирующие ВТЭО	2
Предшествующее ВТЭО в сочетании с тромбофилией высокого риска (АТ III, АФС), без лечения антикоагулянтами до беременности	2
Предшествующие ВТЭО, ничем не спровоцированные или связанные с приемом эстрогенов или беременностью	1
Предшествующие спровоцированные ВТЭО в сочетании с тромбофилией низкого риска	1
II. Тромбофилии	
Асимптоматическая гомозиготная V Leiden	1
Асимптоматическая гомозиготная протромбина G20210A	1
Асимптоматический дефицит АТIII	1
III. Преходящие факторы во время беременности.	1
Строгий постельный режим ≥ 7 дней у женщин с ИМТ $>25^*$	1
Неакушерское хирургическое вмешательство во время беременности*	1

1 балл – профилактические дозы НМГ в течении всей беременности и 6 нед после родов ;

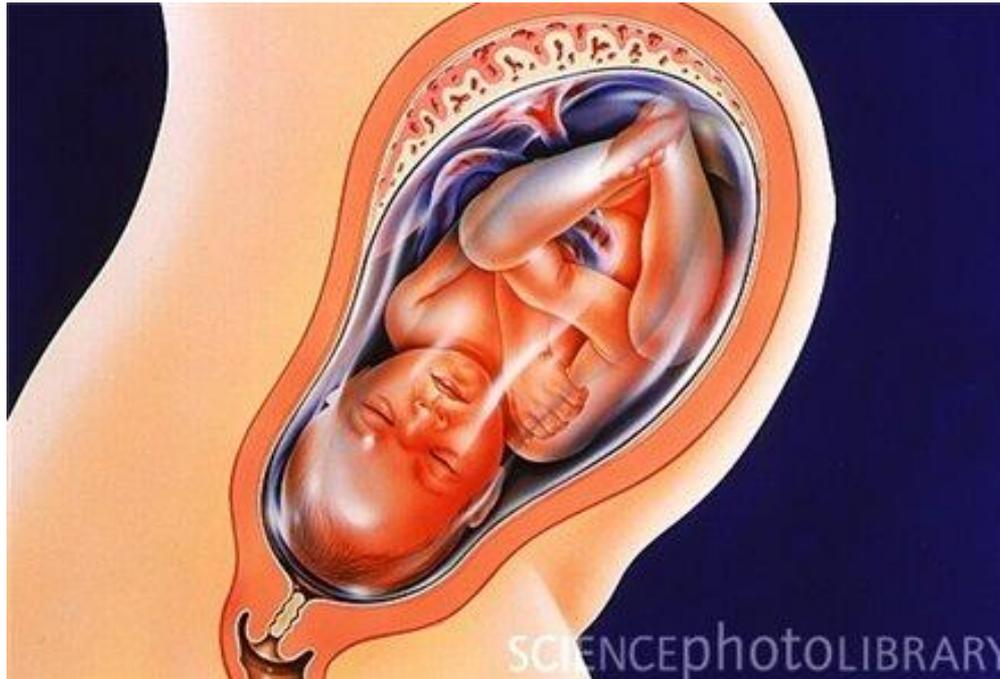
2балла – терапевтическая доза НМГ в течении всей беременности и 6 нед после родов

* - длительность определяется длительностью события

Тромбозы у беременных

Диагностика

Гемостаз периферии=гемостаз в МПК



Bonnar J., Prentice C.R.M., McNicol G.P., Douglas A.S. BMJ 1970

D-dimer как маркер ТГВ и ТЭЛА

- Доказанный маркер при тромбозах вне беременности (высокая чувствительность и специфичность);
- Во время беременности при ТГВ чувствительность 100%, специфичность 60%, ложноположительные результаты 51%.
- Повышение D-димера было в 0% (CI, 0% to 60%), 24% (CI, 14% to 37%), и 51% (CI, 40% to 61%) у женщин в I, II и III триместрах соответственно среди беременных женщин у которых ТГВ не был подтвержден.
- D-димер не рекомендован для исключения венозного тромбоза у беременных женщин без объективного тестирования. (III-D)

Маркеры в/с как предикторы тромбоза во время беременности

- 261 женщина (305 беременностей) – группы высокого и низкого риска по ВТЭО (тромбозы в анамнезе, врожденные и приобретенные тромбофилии), НМГ±
- ТАТ и D-димер.
- Не было корреляции уровня маркеров со стратификационным риском оцененным по клиническим критериям.
- Тромбопрофилактика будет не адекватной если основываться на маркерах

коагуляции.

D-dimer для диагностики ТГВ

- 12 случаев ТГВ
- Уровень D-dimer выше 286нг/мл в I триместре, 457 нг/мл во 2 триместре и 644 нг/мл в 3 триместре может быть использован как диагностический критерий ВТЭО.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Jan;148(1):27-30

The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy.

[Kovac M¹](#), [Mikovic Z](#), [Rakicevic L](#), [Srzentic S](#), [Mandic V](#), [Djordjevic V](#), [Radojkovic D](#), [Elezovic I](#).

Тромбоз глубоких вен н/конечностей

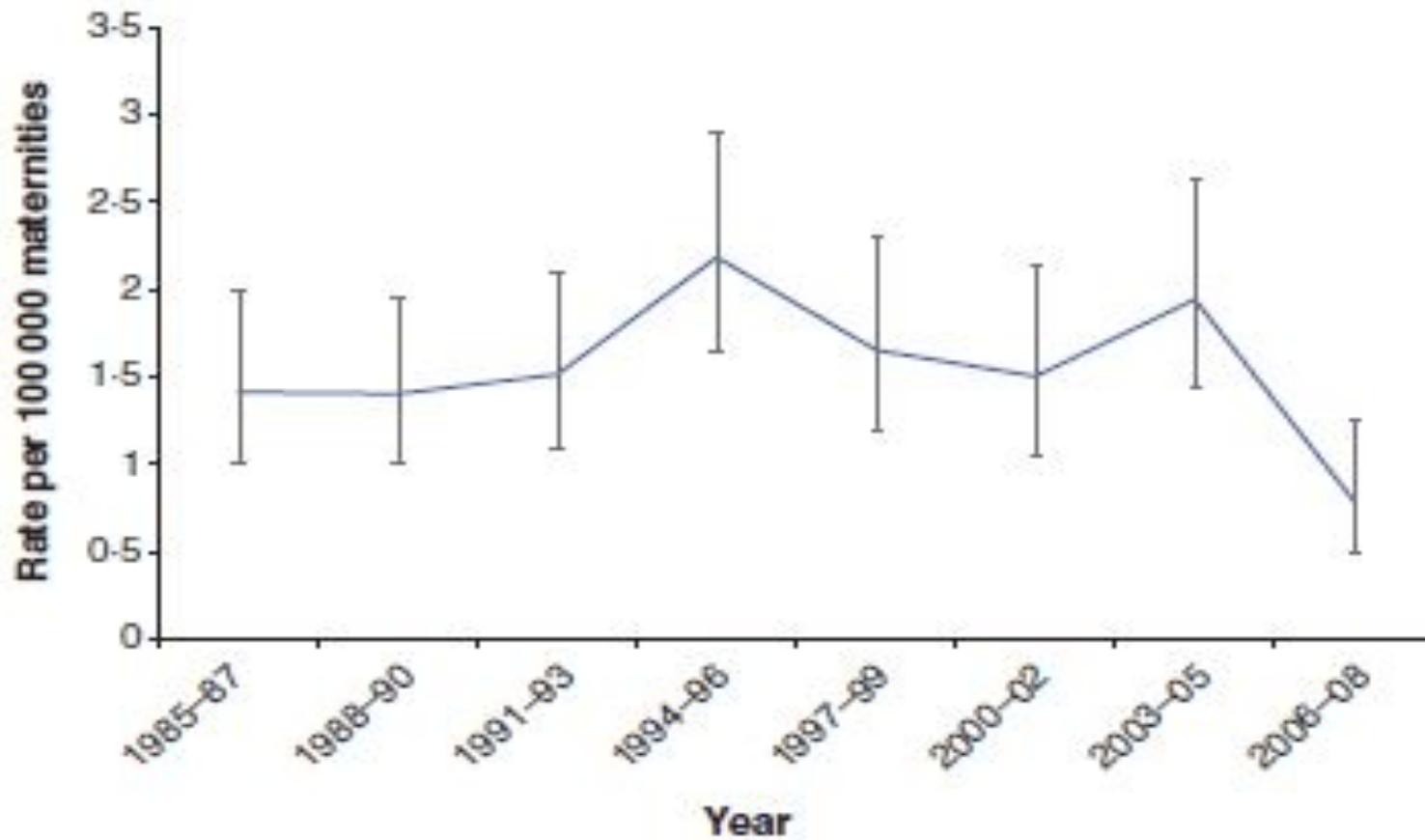
- УЗ доплерометрия - первая линия диагностики ТГВ у беременных женщин.
- Замедление кровотока и наружная компрессия беременной маткой может приводит к ложно(+) диагностике.
- Неокклюзивный тромб и коллатерали к ложно(-) диагностике
- Оно должно быть повторено по крайней мере один раз в течение 7 дней, если предыдущее исследование оказались неинформативными.

Тромбоз яичниковых вен

- КТ и МРТ (с или без ангиографии) – «золотой» стандарт диагностики. (II-2A)
- Парентеральные антибиотики широкого спектра минимум 48 часов после снижения температуры и клинического улучшения (II-2A)
- Терапевтическая доза НМГ должна быть назначена на период от 1 до 3 месяцев (III-C)

Материнская смертность от ВТЭ в Великобритании с 1985 по 2008 год.

Report of the Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE, 2011).



ДИАГНОСТИКА ТЭЛа

- Сложность (отдышка, тахикардия, отеки нижних конечностей свойственны и при нормально протекающей беременности)
- Критерии постановки диагноза ВТЭо при беременности не совпадают с таковыми вне беременности
- Д-димер – не является критерием прогнозирования развития ВТЭО при беременности (к более поздним срокам происходит физиологическое увеличение его концентрации)

Подозрение на ТЭЛа

Терапия НМГ

Билатеральное
компрессионное УЗИ

Продолжить НМГ

Ре-логическое исследование
грудной клетки

норма

патология

КТ с проведением ангиографии легочных сосудов/
Вентиляционно - перфузионная сцинтиграфия
легких

КТ с проведением
ангиографии легочных
сосудов

норма

Не выявлено
диагностических
критериев

Клиническое
наблюдение

Продолжить терапию
НМГ

Ангиография
легочных сосудов/
МРТ

Тромбофилии.



- 50% всех ВТЭО во время беременности ассоциированы с врожденной или приобретенной тромбофилией.



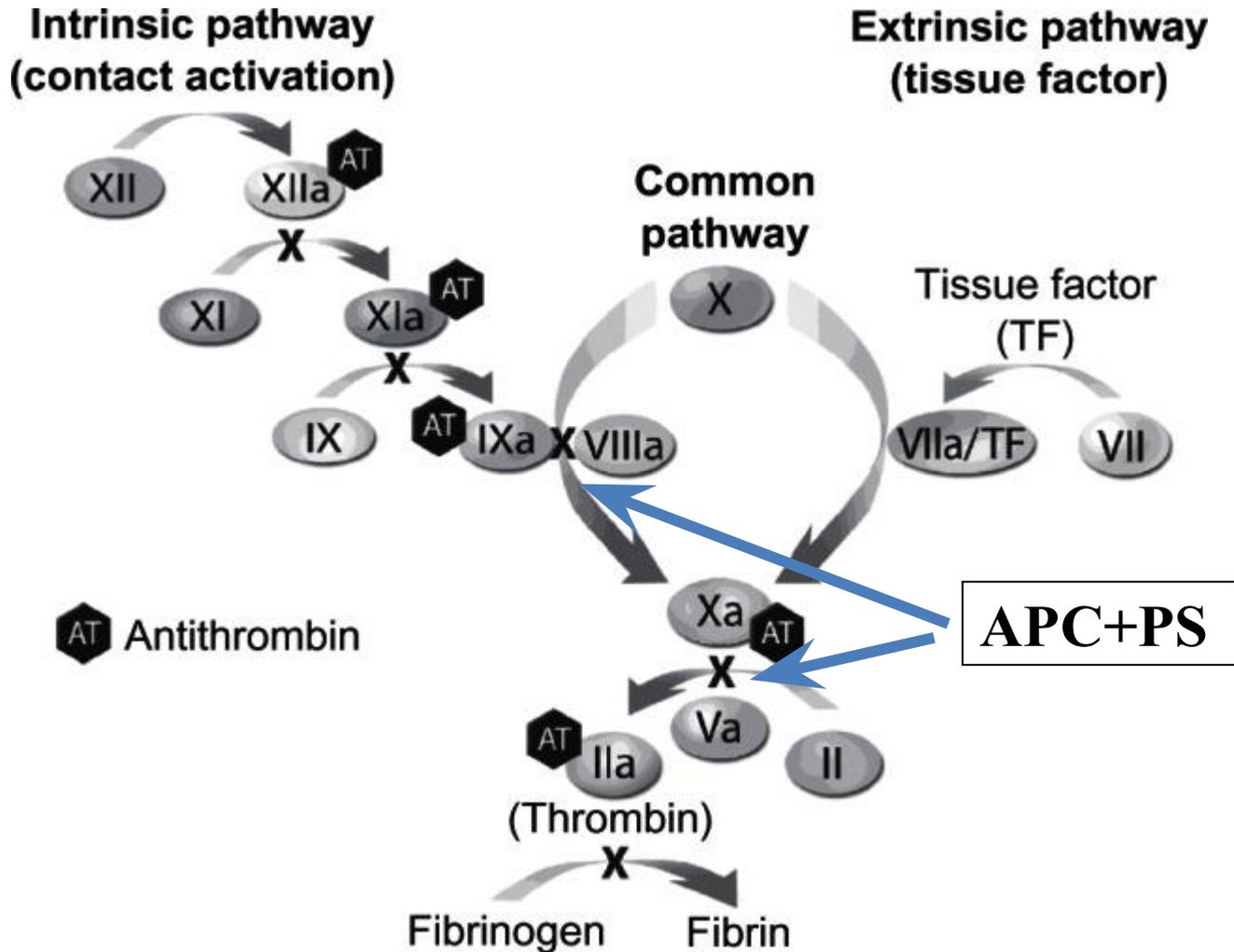
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ

Мутация	Частота в популяции, %	Беременные женщины с острыми ВТЭ %	Случаи ВТЭ за год у пациентов с выявленными тромбофилическими мутациями, %	Вероятность возникновения тромбозов во время беременности и послеродовом периоде у женщин с бессимптомным течением (без семейного тромботического анамнеза), %
Фактор V Лейдена	5-8	19-43	0.43	0.26
Протромбин G20210A	7.0-4	6-13	0.37	0.37
Фактор V Лейдена гомозиготный	0.3	-	0.5-1	1.5
Фактор V Лейдена + протромбин 20210A	0.01	7.6	0.42	4.7
Дефицит белка S	0.03- 0.13	-	0.7- 2.2	0.8
Дефицит белка C	0.2-0.5	8-33	1.0-2.5	0.18
Дефицит антитромбин III	0.02-0.4		1.7-4.0	0.19 (антитромбин III ниже 85%)-7.2 (антитромбин III ниже 60%)

Наследственный характер тромбофилии

- семейный тромботический анамнез, развитие первого тромбоза в возрасте до 40 лет;
- нетипичная локализация тромбоза (в мезентериальных, почечных, портальных или церебральных венах);
- тромбоэмболия легочной артерии;
- тромботические осложнения после травм и операций;
- тромбозы и рецидивирующие тромбофлебиты в ранние сроки беременности
- массивные тромбозы в неонатальном периоде.

Дефицит АТ III



АТ ингибирует в основном IIa (thrombin) и Xa в меньшей степени IXa, XIa, XIIa, and VIIa/TF.

Повышение резистентности фактора Va к активированному протеину С (мутация Лейдена)

- Риск тромбоза при гомозиготной мутации в 80 раз выше, чем в популяции (гомозиготная мутация антикоагулянтов = несовместимы с жизнью);
- Функция Va отщепление пептидных фрагментов от протромбина и превращение в тромбин;
- Диагностика: мутация гена методом ПЦР или определение АЧТВ без добавления и добавления АРС.

Антифосфолипидный синдром (АФС) может быть диагностирован, если у больного подтвержден одним клиническим и один лабораторным критериев заболевания ¹:

Клинические критерии

Описание и комментарии

Сосудистый тромбоз

Один или несколько эпизодов ³ артериального, венозного или тромбоза мелких сосудов ⁴ в любой ткани или органе.

Невынашивание беременности:

- (a) Одна или более смерть плода от 10 и более недель беременности, подтвержденная нормальной морфологией плода при ультразвуковом исследовании или морфологически; либо
- (b) одни или более преждевременные роды морфологически нормального новорожденного на сроке от 34 недель беременности в результате тяжелой пре-эклампсии, эклампсии или плацентарной недостаточности ⁵ либо
- (c) три или более необъяснимых спонтанных аборта на сроке до 10 недель беременности, при исключении анатомических, гормональных и генетических причин невынашивания.

Лабораторные критерии ⁶

Волчаночный антикоагулянт:

Положительный лабораторный тест на ВАК обнаруженный два или более раз, с промежутком между исследованиями не менее 12 недель

Антикардиолипидные антитела

Обнаружение АКЛА классов IgG и/или IgM в сыворотке или плазме в среднем или высоком титре

Антитела к бета-2 гликопротеину

Обнаружение классов IgG и/или IgM в сыворотке или плазме в титре более 99ого перцентиль здоровой популяции, выявленные с помощью стандартизованной ИФА- тест системы

Исследование тромбофилий. Рутинно или в группах риска

- Рутинный скрининг на тромбофилии не нужен.
- ВТЭО.
- Акушерские осложнения.

ВТЭО «+»

- Скрининг на тромбофилии – ДА!!!
- Но,
- Мнение Вашингтонского Университета (St Louis): скрининг на тромбофилии не нужен даже если в анамнезе ВТЭО*.

*Christina M. Scifres et al. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2008

Определение тромбофилий при свершившемся ВТЭО

- Определение дефицита protein S, protein C, и АТ III если есть семейный анамнез этих тромбофилий или нетипичный тромбоз (III-C)
- Определение АФА показано только в случае если результат будет влиять на длительность антикоагулянтной терапии (III-C)

Привычное невынашивание

АФА – ДА!

- Врожденные тромбофилии???
- Привычное невынашивание чаще ассоциировано с наличием ВТ (FVL, PS, PC, PT)*.
- Привычное невынашивание не ассоциировано с МТНFR, PC, АТIII)**.
- Привычное невынашивание до 10 недель беременности не ассоциировано с наследственными тромбофилиями!!!***

* Alfırevic Z. et. Al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2002;

**Rey E., et al. Lancet 2003; 361(9361):901-8.

***Lissalde-Lavigne G et al J. Thromb Haemost 2005.

Тяжелая преэклампсия

- Мета-анализы и проспективные исследования показали достоверную связь преэклампсии (в т.ч. тяжелой) с наличием тромбофилий (особенно с АФС).

Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Br J Haematol 2006; 132(2) 171-96.

ЗРП

- Диагностируется у 1/3 пациентов с АФА, несмотря на лечение. Риск выше при отсутствии лечения.
- Но, ЗРП наиболее часто встречается при преэклампсии.
- Врожденные тромбофилии???
- Нет рандомизированных исследований.

Отслойка плаценты

- Ассоциирована с гомо- и гетерозиготной мутацией FVL, гетеро- РТ, гипергомоцистеинемией, РС, АФА.

Скрининг на тромбофилии

Врожденные тромбофилии:

- ВТЭО в анамнезе;
- ВТЭО у родственников первой линии до 40 лет;
- Внутриутробная гибель плода (когда все другие причины исключены);
- Потеря плода после 10 недель беременности;
- Тяжелая ЗРП или плацентарная недостаточность

Приобретенные тромбофилии:

- ВТЭО в анамнезе;
- Привычное невынашивание;
- Внутриутробная гибель плода;
- Тяжелая преэклампсия в анамнезе (родоразрешение до 34 нед);
- Тяжелая ЗРП или плацентарная недостаточность

Исследование параметров гемостаза.

Показания:

- Однократно при первом обращении (до беременности или на ранних сроках);
- В послеоперационном периоде.
- Подозрение на ВТЭО любой локализации;
- Осложнения беременности (преэклампсия, ЗРП, плацентарная недостаточность, отслойка плаценты, антенатальная гибель плода).
- ДВС - синдром
- Тяжелая соматическая патология (онкологические, ревматологические и гематологические заболевания, трансплантированная почка, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и т.д.) один раз в триместр

Можем ли предотвратить осложнения?

- Привычное невынашивание + АФС – ДА
- Все остальные осложнения – нет консенсуса

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Риск ВТЭО и профилактика в ЛПУ: международное перекрестное исследование (Cohen, Lancet 2008)

- Анкетирование в 32 странах, 358 ЛПУ, 68193 пациента
- 51,8% пациентов с риском ТГВ
 - 64,4% среди хирургических пациентов
 - 41,5% среди терапевтических
- Получают профилактику в соответствии с международными стандартами:
 - 58,8% хирургических пациентов
 - 39,5% терапевтических пациентов

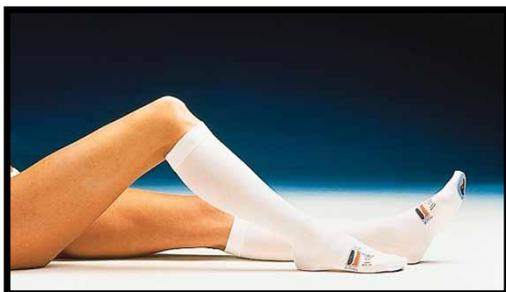
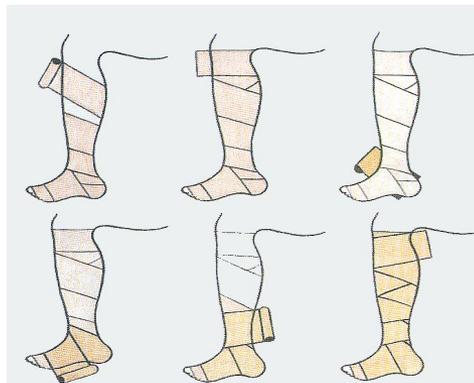
Профилактика тромбоэмболических осложнений



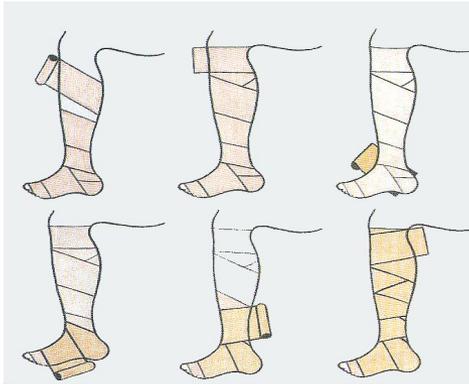
Доступные методы профилактики

- Механические
 - Раннее вставание после операции
 - Статическая компрессия
 - Перемежающаяся пневматическая компрессия (IPC)
- Фармакологические
 - Регионарная анестезия
 - Растворы гидроксиэтилированного крахмала
 - Уменьшение препаратов с тромботической активностью
 - Прямые и непрямые антикоагулянты

Компрессионная терапия



Отрицательные моменты использования эластичных бинтов



- Трудно правильно наложить эластичный бинт самостоятельно.
- Распределение давления зависит от умения пациента или врача.
- Требуется постороннего участия.
- При движении туры бинта смещаются, образуя «вензные жгуты».
- Не соответствует эстетическим требованиям

Интермиттирующая пневмокомпрессия

- Пневматическая последовательная компрессия нижних конечностей
- Волнообразная компрессия буквально «выдаивает» кровь из сосудов, очищая пространство за стенками венозных клапанов и предотвращая застой





Параметры компрессии

- Последовательная 45-40-30 мм рт ст
- По всей окружности конечности
- Градиентная
- До бедра
- Период компрессии - 11 сек
- Определение заполнения вены

VRD

(Определение заполнения вены)

ОСНОВНОЕ

- Индивидуальная профилактика
- Запатентованная технология
- Изменение объема конечности распознается путем изменения давления в отсеке на голени
- Более частые циклы компрессии->перегоняет больше крови
- Коррелирует с Дуплексом, аналогичен по механизму действия методу воздушной плетизмографии
- Настраивается автоматически

Принцип действия VRD

- Компрессия – 11 сек
- Манжета сдувается, поддерживая 6 мм рт.ст. на голени
- Давление поддерживается в течение 60 сек, оценивая изменения объема (обхвата) голени
- Момент, когда объем голени прекращает увеличиваться в течение 10 сек, указывает, что вены заполнились, и время заполнения подсчитывается
- Когда время заполнения вены определилось, система соответственно устанавливает время между циклами компрессии
- Повторная оценка у пациента происходит каждые 30 циклов

Показания для Пневмокомпрессии (Dr A. Caprini)

- Пациент с 2-3 факторами риска
- Пациенты с более 4 факторами риска в комбинации с антикоагулянтами
- Пациенты с нарушениями гемостаза (гемофилии, болезнь Виллебрандта, гепарининдуцированные тромбоцитопении, тромбоцитопении и т .д.)
- Пациенты с риском кровотечения, с кровотечением, с язвенными дефектами, колитами и илеитами, острым геморрагическим инфарктом.
- Пациенты нуждающиеся в краниотомии и операции на спинном мозге
- Онко пациенты нуждающиеся в обширной операции с прогнозируемой большой кровопотерей такие как ПДР, резекция печени, тазовая резекция и т.д.
- Пациенты с внутренними повреждениями головного мозга, тазовыми гематомами, и/или другими множественными травмами

Предостережения по перемежающейся пневмокомпрессии

Тяжелые поражения периферических артерий

Застойная сердечная недостаточность

Острый тромбоз поверхностных или глубоких вен

Если что-либо из вышеперечисленного имеется, пациенту не рекомендуется применять ППК

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)

- ***Prevention of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. ACOG Practice Bulletin No. 84.5***
- Начало профилактики до оперативного вмешательства и продолжение до амбулатории
- 50% тромбов образуется в первые 24 часа и 75% в первые 72 часа после абдоминального родоразрешения
- **Рекомендации и заключение**
 - Большинство пациенток нуждаются хотя бы в одном методе профилактики
 - Использование комплексной, мультимодальной профилактики при высоком риске
 - Перемежающаяся пневмокомпрессия безопасна, эффективна по соотношению цена/польза,
 - **СНИЖАЕТ ТЯЖЕСТЬ И ЧАСТОТУ ГИПОТЕНЗИИ ПРИ СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ!!!**

Механизм действия нефракционированного гепарина

Контакт с поверхностью

калликреин-киновая система

XII → XII_A

XI → XI_A

IX → IX_A

VIII → VIII_A

X → X_A

Повреждение ткани

тканевой фактор

VII_A ← VII

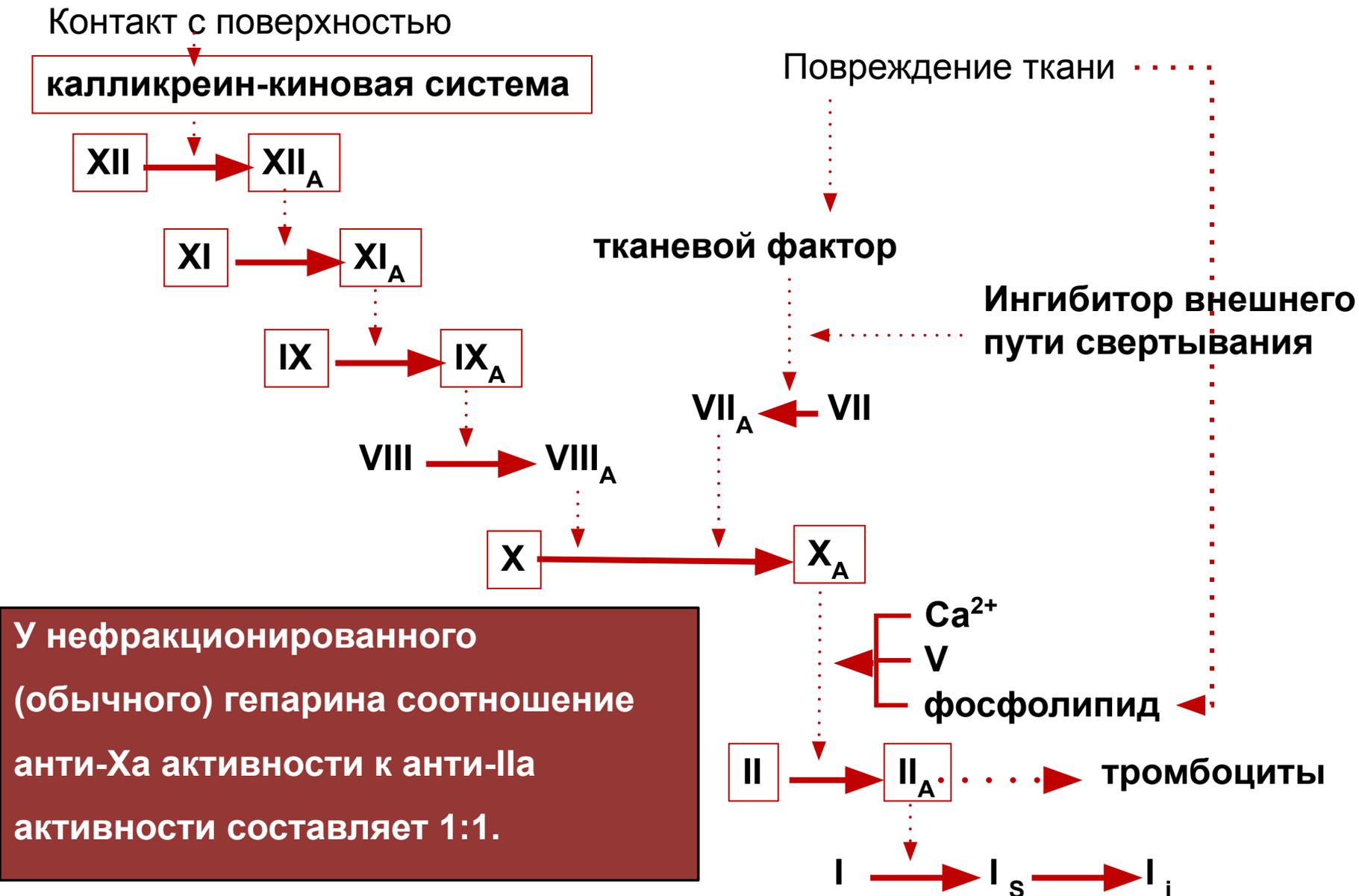
Ингибитор внешнего пути свертывания

Ca²⁺
V
фосфолипид

II → II_A → тромбоциты

I → I_s → I_i

У нефракционированного (обычного) гепарина соотношение анти-Xa активности к анти-IIa активности составляет 1:1.



Механизм действия низкомолекулярного гепарина

Контакт с поверхностью

калликреин-киновая система

XII → XII_A

XI → XI_A

IX → IX_A

VIII → VIII_A

X → X_A

Повреждение ткани

тканевой фактор

VII_A ← VII

Ингибитор внешнего пути свертывания

Ca²⁺
V
фосфолипид

II → II_A → тромбоциты

I → I_s → I_i

У низкомолекулярных гепаринов соотношение анти-X_A активности к анти-II_A активности составляет в среднем около 3:1.



НМГ	Средняя ММ, дальтон	Соотношение анти- Ха:анти-IIa	Время полувыведения, ч
Дальтепарин	6000	1,9 - 3,2	2,3 - 2,8
Эноксапарин	4500	3,3 - 5,3	4,0 - 4,4
Надропарин	4300	2,5 - 4,0	3,7

Рекомендуемые дозы антикоагулянтов

Профилактические дозы НФГ	НФГ 5 000 МЕ п/к через 12 ч
Терапевтические дозы НФГ	НФГ через 8-12 ч в дозе необходимой для достижения значений АЧТВ, АВР, r+k, ИТП близких к верхней границе нормы
Профилактические дозы НМГ	надропарин кальция 0,3 мл через 24 ч п/к дальтепарин 5000 МЕ через 24 ч п/к эноксапарин 40 мг через 24 ч п/к
Терапевтические дозы НМГ	надропарин кальция 0,3 мл через 12 ч п/к дальтепарин 5000 - 7500 МЕ через 24 ч п/к эноксапарин 40-60 мг через 24 ч п/к
Подобранные по весу дозы НМГ	надропарин кальция 86 МЕ/кг через 12 ч п/к дальтепарин 120 МЕ/кг через 24 ч п/к эноксапарин 1 мг/кг через 24 ч п/к

Преимущества низкомолекулярных гепаринов
по сравнению с нефракционированным гепарином

ПРЕИМУЩЕСТВА	РЕЗУЛЬТАТ
Более выраженное влияние на фактор Ха, чем на фактор IIa (тромбин)	Более выраженное подавление образования тромбина (инактивация одной молекулы фактора Ха может предотвратить образование примерно 50 молекул тромбина)
Угнетение высвобождения фактора фон Виллебранда	Способность предупредить острофазовое увеличение фактора фон Виллебранда
Меньшее связывание с тромбоцитами и тромбоцитарным фактором 4	Меньшая вероятность развития иммунной тромбоцитопении
Меньшее связывание с остеобластами	Меньшая активация остеокластов, более редкое возникновение остеопороза на фоне лечения

Лечение ВТЭО во время беременности

- Назначение НМГ по весу (до беременности)?
- Мониторинг анти-Ха или дозы НМГ с прогрессированием беременности и ростом массы тела?
- Кратность назначения: однократное или двукратное назначение НМГ в связи с ростом ОЦК и увеличением уровня гломерулярной фильтрации.
- Необходимость мониторинга количества тромбоцитов (НТ)?

Лечение ВТЭО

- Для лечения острых ВТЭО при беременности рекомендуется придерживаться дозы НМГ, подобранной индивидуально, исходя из веса женщины (II-1A)
- После первоначального лечения, интенсивность антикоагулянтной терапии может быть снижена до средней или профилактической дозы в течение оставшегося периода беременности и в течение по крайней мере 6 недель после родов (III-C)
- НМГ можно вводить один раз или два раза в день, в зависимости от выбранного препарата (III-C)
- Для беременных находящихся на терапии НМГ, должен быть посчитан базовый уровень тромбоцитов, и необходимо повторить его неделю спустя для исключения ГИТ (III-C)
- Для беременных женщин с острой ВТЭ рекомендуется терапевтические дозы антикоагулянтов в течение не менее 3 месяцев (I-A)
- НМГ является препаратом выбора в лечении ВТЭО (II-2A)

J Obstet Gynaecol Can. 2014 Jun;36(6):527-53. **Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy.** [Chan WS¹](#), [Rey E²](#), [Kent NE¹](#); [ACF in Pregnancy Guideline Working Group](#), [Chan WS¹](#), [Kent NE¹](#), [Rey E²](#), [Corbett T³](#), [David M²](#), [Douglas MJ¹](#), [Gibson PS⁴](#), [Magee L⁴](#), [Rodger M⁵](#)

Преимущества НМГ в акушерстве

- НМГ не проходят через плаценту.
- Высокая эффективность – биодоступность 90%. Увеличение содержания ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) - 70% антикоагулянтного эффекта
- Более предсказуемый антикоагулянтный эффект по сравнению с нефракционированным гепарином.
- Возможность применения амбулаторно, в большинстве случаев 1 раз в сутки.
- Меньшая частота гепарин – индуцированной тромбоцитопении типа II.
- НМГ практически не вызывает остеопороза при длительном применении
- Отсутствие необходимости в контроле анти-Ха-активности в большинстве случаев (профилактические дозы).

Группа НМГ является неоднородной и не следует заменять один препарат другим

7th ACCP, 2004

Все хирургические(акушерство-гинекология)/ортопедические пациенты и пациенты отделений реанимации должны быть оценены по риску венозного тромбоза

Все хирургические пациенты/отделений реанимации с умеренным/высоким риском должны получать медикаментозную тромбопрофилактику

Применение одного аспирина больше не рекомендовано для профилактики любой группы пациентов (1A)

Фармакологические преимущества эноксапарина

- Действует 24 часа в сутки после однократной инъекции (*n/n 4 часа после однократного введения и 7 часов после повторных*)

Инструкция по препарату

- Быстрый и предсказуемый эффект (быстрое всасывание при п/к введении) Collignon F, et al. *Thromb Haemost* 1995;73 (4) 630-640
- Высокая антикоагуляционная активность без увеличения риска осложнений (анти Ха-активность выше по сравнению с надропарном, фрагмином)

Collignon F, et al. *Thromb Haemost* 1995;73:2-12, Eriksson BI, et al. *Thromb Haemost* 1995;73:398-401

- Простота подбора дозы, не зависит от массы тела пациента

Инструкция по препарату

- Эффективен при продленной профилактике*

Наиболее изученный и используемый
НМГ в мире** (Sanofi-aventis. Data on file)

*Planes et al. *Lancet* 1996;348:224-228, Bergqvist et al. *N Engl J Med* 1996;335:696-700, Bergqvist B et al. *N Eng J Med* 2002, 346:975-980

** GAZZANIGA G.M., *International Surgery* 1993; 78: 271-275, ENOXACAN Study Group, Bergqvist D., *British J.of Surgery*, 1997, 84, 1099-1103, Planes A et al. *Thromb Haemostasis*, 1988, 60(3):407-410

Эноксапарин – улучшение микроциркуляции, системное противовоспалительное действие?

- **Prevention of Maternal and Perinatal Complications by Enoxaparin in Women With Previous Severe Preeclampsia (HEPEPE)**

First Received: September 29, 2009

- **Condition** Preeclampsia
Intervention Drug: Lovenox® (енoхapарин)
Phase Phase III

Рандомизированное проспективное исследование показало снижение осложнений при применении НМГ у беременных с анамнезом тяжелой преэклампсии/эклампсии

ЛЕЧЕНИЕ:

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЙ ГЕПАРИН (НМГ):

- Основа лечения ВТЭ во время беременности
- Эффективность - низкий риск рецидива ВТЭ на лечение
- Не проникает через плаценту
- Очень низкий риск развития остеопороза и гепарин-индуцированной тромбоцитопении
- Расчет дозы производится по весу
- Частота приема: один раз в день(эноксапарин, дальтепарин) или два раза в день(тинзапарин)
- Отсутствует необходимость строгого контроля
- сроки и дозирование НМГ: на протяжении всей беременности и в течение 6 недель после родов. Общая продолжительность: 3-6 месяцев (Bates и др, 2008).
- Безопасен при грудном вскармливании

Нефракционированный гепарин

- *Резерв для лечения массивной ТЭЛА во время беременности и при остром ВТЭ после родов*
- *эффективность*
- *Не проникает через плаценту*
- *Риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении и остеопороза*
- *Требуется тщательного мониторинга за уровнем антикоагулянтов в крови*
- *Учитывая короткий период полураспада выгодно использовать в родах*
- *Действие устраняется приемом протамина, но редко требуется на практике*
- *Безопасен для грудного вскармливания*

ВАРФАРИН

- Избегать применения во время беременности - можно использовать в послеродовом периоде
- Проникает через плаценту и связан с риском развития эмбриопатий и кровотечения у плода!
- Безопасен для грудного вскармливания

фибринолиз

- Резерв для лечения массивной ТЭЛА во время беременности
- Тканевой активатор плазминогена, проникает через плаценту, но не было никаких сообщений о неблагоприятных эффектах на плод
- Высокий риск кровотечения, аналогичный для небеременных пациенток, что требует строгого подхода при послеродовых ВТЭ.

Лечение ТЭЛа при беременности

- Вне беременности лечение ВТЭО – НМГ в острую фазу в сочетании с варфарином на 3-6 мес.
- При беременности группой выбора является группа НМГ (по данным Guideline RCOG, ACOG, ACCP)
- Эффективны и безопасны НМГ у беременных в качестве профилактики и лечения ВТЭО (при сравнении с нефракционированными гепаринами нет таких осложнений как гепарин-индуцированный остеопороз и гепарин-индуцированная тромбоцитопения)
- При массивной угрожающей для жизни ТЭЛа в/в введение нефракционированных гепаринов как препаратов выбора для быстрого эффекта.

Препарат / Вес женщины	Эноксапарин	Дальтепарин	Тинзапарин
Менее 50 кг	20 мг в день	2500 Ед\д	3500 Ед\д
50-90 кг	40 мг в день	5000Ед\д	4500Ед\д
91-130 кг	60 мг/день	7500Ед\д	7000Ед\д
131-170 кг	80 мг в день	10000Ед\д	9000 Ед\д
Более 170 кг	0,6 мг/кг/день	75 Ед\кг\д	75 Ед\кг\д
Средняя доза	40 мг в 12 часов	5000 Ед за 12 часов	4500 Ед за 12 ч
До родов	1 мг/кг/ 12 часов	100 Ед\кг\12 часов	175 Ед\кг\д
После родов	1,5 мг/кг/день	200 Ед\ кг\день	175 Ед\кг\д

	Нефракционированные гепарины	Варфарин (после родов)
1 триместр	5000-7500 Ед в течении 12 часов	-
2 триместр	7500-10,000 Ед в течении 12 часов	-
3 триместр	10,000 Ед в течении 12 часов	-

Массивная ТЭЛа □ нестабильная
гемодинамика □ недостаточность правого
желудочка □ гипоксемия



экстракорпоральная
мембранная оксигенация как
этап стабилизации перед
эмболэктомией

Лечение наследственного дефицита АТIII

- Антикоагулянтная терапия при небольшом снижении АТ до 60%.
- Доза АТ (в МЕ) = АТ III (норма) – АТ III (пациентки) x масса (кг) / 1,4

Лечение АФС во время беременности

- Рекомендуется назначение профилактических доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ) с или без ацетилсалициловой кислоты от 75 до 100 мг в сутки, что демонстрирует достоверную эффективность по сравнению с отсутствием лечения (уровень доказательности 1В).
- У беременных для профилактики и лечения венозных тромбозов рекомендуются НМГ вместо нефракционированного гепарина.
- Женщины с АФС, получавшие варфарин до беременности для лечения венозных тромбозов должны быть переведены на прием НМГ в течение всей беременности.
- Терапия кортикостероидами рутинно не используется и показана в следующих клинических ситуациях:
 - ✓ у женщин с вторичным АФС на фоне системных заболеваний соединительной ткани,
 - ✓ при аутоиммунной тромбоцитопении
 - ✓ в случаях неэффективности терапии в течение предыдущей беременности при использовании только антикоагулянтов и антиагрегантов;
- Лечебный плазмаферез показан при высокой активности аутоиммунного процесса.

Тромбофилия и беременность

Тромбофилия	Тромбоз в анамнезе	Семейный анамнез тромбозов	Рекомендация		Доказательность
			беременность	После родов	
Гомозиготная мутация Vф (Лейдена) или гомозиготная мутация протромбина 20210А	-	+	Профилактические или средние дозы НМГ	6 нед. то же или варфарин с МНО 2.0- 3.0	2В (в сравнении с отсутствием профилактики)
	-	-	Бдительное наблюдение	6 нед. НМГ или варфарин с МНО 2.0- 3.	2В
Другие тромбофилии	-	+	Бдительное наблюдение	6 нед НМГ, или если не дефицит протеина С, s – варфарин	2С
	-	-		Бдительное наблюдение	2С

Антикоагулянтная терапия во время беременности

ТРОМБОФИЛИЯ БЕЗ КЛИНИКИ.

- **SPIN и ALIVE 2013** исследования: нет данных доказывающих необходимость терапии при тромбофилии без клинических проявлений;
- J Obstet Gynaecol Can 2014. Jun;36(6) Профилактические дозы НМГ при гомозиготной тромбофилии Лейдена, протромбина, АТIII.

ТРОМБОФИЛИЯ + ОДИН ПОЗДНИЙ ВЫКИДЫШ

- **BLOOD 2004** Гетерозиготная мутация V (Leiden), протромбин и дефицит протеина S: применение эноксапарина достоверно повышало число живорождений по сравнению с аспирином (86% и 29% соответственно OR 15.5, 95%CI 7-34).

ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ

- **SPIN и ALIVE** исследования: 364 женщин (надропарин, аспирин, плацебо) Частота живорождений не отличалась в группах.

ПРЕЭКЛАМПСИЯ, ЗРП, ОТСЛОЙКА ПЛАЦЕНТЫ

- Нет рандомизированных исследований, нет консенсуса.

Невынашивание беременности

- 3 и более выкидышей на сроке до 10 недель – исключить АФС 1В
- 2 и более выкидыша, но результаты обследования на АФС и тромбофилии отрицательные – не назначается профилактика 1В
- Наличие лабораторных и/или клинических критериев АФС во время беременности – профилактические дозы НМГ + аспирин 75-100мг/сут 1В
- Риск преэклампсии – низкие дозы аспирина в течение всей беременности со 2 триместра 1В



Дозы НМГ для профилактики ВТЭО в дородовом и послеродовом периоде

Масса тела (кг)	Эноксапарин	Дальтепарин	Надропарин
Профилактический период	20 мг ежедневно	2500 ЕД ежедневно	2850 МЕ ежедневно
50-90	40 мг ежедневно	5000 ЕД ежедневно	5700 МЕ ежедневно
91-130	60 мг ежедневно*	7500 ЕД ежедневно*	7600 МЕ ежедневно
131-170	80 мг ежедневно*	10 000 ЕД ежедневно*	9500 МЕ ежедневно
> 170	0.6 мг/кг/сутки*	75 ЕД/ кг/сутки *	86 ЕД/кг/сутки
Высокая профилактическая (промежуточная) доза при массе тела 50-90 кг	40 мг каждые 12 часов	5000 ЕД каждые 12 часов	5700 МЕ каждые 12 часов
Терапевтическая доза	1 мг/кг/каждые 12 часов до родов; 1.5 мг/кг/ежедневно после родов	100 ЕД/кг/каждые 12 часов или 200 ЕД/кг/ежедневно после родов	86 ЕД/кг/каждые 12 часов

* доза может быть разделена на две

Профилактика ВТЭО после родов



Кесарево сечение

- Родоразрешение путем планового кесарева сечения удваивает риск ВТЭО по сравнению с родами через естественные родовые пути.
- Родоразрешение путем экстренного кесарева сечения удваивает риск ВТЭО по сравнению с плановым кесаревым сечением.
- Таким образом, риск ВТЭО у женщин, родоразрешенных путем кесарева сечения в экстренном порядке, в четыре раза превышает риск ВТЭО у женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути.

ОЦЕНОЧНЫЙ ЛИСТ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ.

Ф.И.О. _____

Дата операции _____ Возраст _____ Вес _____ Рост _____

Факторы риска развития тромбозов

I. Анамнестические данные:	баллы
Предшествующие рецидивирующие ВТЭО	3
Предшествующие ВТЭО, ничем не спровоцированные или связанные с приемом эстрогенов	3
Предшествующие спровоцированные ВТЭО	2
Семейный тромботический анамнез	1
II. Соматические факторы:	
Возраст более 35 лет	1
Курение	1
Ожирение ИМТ>30	1
Варикозное расширение вен ног	1
Соматические заболевания (артериальная гипертензия, нефротический синдром, злокачественные заболевания, сахарный диабет I типа, инфекционно-воспалительные заболевания в активной фазе, СКВ, заболевания легких и сердца, серповидно-клеточная анемия).	2

III Акушерско-гинекологические факторы:	баллы
Роды в анамнезе ≥ 3	1
Многоплодная беременность	1
Дегидратация	1
Затяжные роды (>24 часов)	1
Полостные или ротационные щипцы	1
Экстренное кесарево сечение	1
Длительная иммобилизация (более 4 суток)	1
Хирургические вмешательства во время беременности или в послеродовом периоде	2
Послеродовое кровотечение >1 литра, требующее гемотрансфузии	1
Преэклампсия	1
Тяжёлая форма преэклампсии, внутриутробная гибель плода во время данной беременности	2
IV Тромбофилии (гомозиготная мутация фактора V Leiden, протромбина G20210A, антифосфолипидный синдром, дефицит АТIII, протеина S и C)	3
ИТОГО	

Низкий фактор риска развития ВТЭО (0-1 балл) - эластическая компрессия нижних конечностей.

Средний (2 балла) - перемежающаяся пневмокомпрессия (ППК), низкомолекулярные гепарины (НМГ) в течение 6-7 дней.

Высокий (более 3 и > баллов) - ППК, НМГ (в течение 6 недель после родов).

Назначенная профилактика:

• Ранняя активизация	• НМГ _____ в дозе _____ дней _____
• Эластическая компрессия	• НФГ _____ в дозе _____ дней _____
• ППК	• Варфарин

Лактация при антикоагулянтной терапии

- Варфарин, асепосимарол, НФГ – продолжать 1А
- НМГ, данарароид, r-hirudin – продолжать 1В
- Аспирин – продолжать 2С
- Fondaparinux – найти альтернативу 2С
- Dabigatran, rivoraxoban – альтернатива 1С

Профилактика ВТЭО в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)



Исследований с высоким уровнем доказательности относительно негативного влияния ВРТ на риск ВТЭО не существует. Все допущения и выводы относительно риска ВТЭО в программах ВРТ базируются на данных исследований низкого качества

Рекомендоват

- Не применять рутинную профилактику ВТЭО. В
- При наличии высокого риска развития ВТЭО назначить консультацию и совместное ведение пациентки с гематологом для правильного выбора вида, режима и длительности профилактики ВТЭО. V B
- При развитии СГЯ средней и тяжелой степени проводить профилактику ВТЭО НМГ в профилактических дозах в течение 3 месяцев после разрешения СГЯ. V
- При развитии СГЯ легкой степени не применять рутинную профилактику ВТЭО.

Стратификация риска ВТЭО в гинекологии



Модель оценки риска Caprini

1 балл	2 балла	3 балла	5 баллов
Возраст 41-60 лет Малая хирургия	Возраст 61-74 лет Артроскопическая хирургия	Возраст > 75 лет ВТЭ	Инсульт (<1 мес) Элективная артропластика
ИМТ 25 кг/м ²	Крупная открытая хирургия (> 45 мин)	Семейный анамнез ВТЭ	Перелом бедра, таза или ноги
Отеки ног	Лапароскопическая хирургия (> 45 мин)	Мутация фактора V Лейдена	Острая травма спинного мозга (<1 мес)
Варикозные вены	Злокачественные опухоли	Мутация протромбина 20210A	
Беременность или после родов	Постельный режим (>72 ч)	Волчаночный антикоагулянт	
Рецидивирующий спонтанный аборт в анамнезе	Иммобилизация гипсовой повязкой	Антикардиолипиновые антитела	
КОК или ЗГТ	Катетеризация центральной вены	Повышенный уровень гомоцистеина	
Сепсис (<1 мес)		ГИТ	
Болезни легких, включая пневмонию (за <1 мес)		Другие врожденные или приобретенные тромбофилии	
	Заболевания легких Острый инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность (за <1 мес) Воспалительные заболевания кишечника в анамнезе Пациент на постельном режиме		

Вопросы

- Гиперкоагуляционный синдром;
- Применение дипиридамола с НМГ;
- С салицилатами системного действия, ацетилсалициловой кислотой, НПВС (включая кеторолак), декстраном с молекулярной массой 40 кДа, тиклопидином и клопидогрелом, системными ГКС, тромболитиками или антикоагулянтами, другими антитромбоцитарными препаратами (включая антагонисты гликопротеина IIb/IIIa) — возрастание риска развития кровотечения
- Применение Вессел Дуэ Ф
- **Взаимодействие**
- Не рекомендуется одновременное использование с препаратами, влияющими на систему гемостаза (прямые и непрямые антикоагулянты, антиагреганты).
- Ксарелто (антикоагулянт прямого действия)