

Профілактика і лікування венозної тромбоемболії во время беременности и в послеродовом периоде

Рекомендации Королевской коллегии акушеров и гинекологов (Великобритания), 2015 г.

Тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА) остается ведущей непосредственной причиной материнской смертности. По данным Национального института качества медицинской помощи (NICE), низкомолекулярные гепарины (НМГ) снижают риск венозной тромбоемболии (ВТЭ) у пациентов терапевтического и хирургического профиля на 60 и 70% соответственно. Не менее значимым является профилактический эффект НМГ и в акушерско-гинекологической практике. Например, в скандинавском исследовании назначение НМГ беременным с одним тромботическим событием в анамнезе снижало относительный риск ВТЭ на 88%.

Относительный риск ВТЭ в период беременности повышается в 4-6 раз и еще больше в ближайшем послеродовом периоде. В таких странах, как Великобритания, Дания и Канада, абсолютная частота ВТЭ во время беременности и в послеродовом периоде составляет 107-175 на 100 тыс. беременностей в год. Значительная часть антенатальных тромботических событий происходят в I триместре, что обуславливает необходимость раннего начала тромбопрофилактики, особенно у женщин с ВТЭ в анамнезе. Риск ВТЭ повышается с гестационным возрастом, достигая максимума непосредственно после родов. Значимым фактором риска является кесарево сечение, однако вагинальные роды также ассоциируются с повышенным риском ВТЭ. Относительный риск ВТЭ в послеродовом периоде примерно в 5 раз выше такового во время беременности. Систематический обзор (E. Jackson et al., 2011) показал, что по сравнению с контролем (небеременными и не рожавшими недавно женщинами) у беременных и родильниц риск ВТЭ повышен в 21-84 раза, при этом абсолютный пик риска приходится на первые 3 недели после родов (421 на 100 тыс. пациенток в год).

Профілактика (www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf)

Оценка риска при планировании беременности и в антенатальном периоде (табл. 1, рис.)

- У всех женщин, начиная с ранних сроков беременности или еще до беременности, необходимо проводить документированную оценку факторов риска ВТЭ.
- Риск следует оценить повторно: в случае госпитализации по любым причинам; при значительном изменении состояния; в родах и непосредственно после родов.
- Всем женщинам с ≥ 4 факторами риска (кроме ВТЭ и тромбофилии в анамнезе) рекомендуется профилактика НМГ на протяжении всего антенатального периода и, как правило, в течение 6 недель после родов (необходима повторная оценка факторов риска) (новая рекомендация 2015 г.).
- Всем женщинам с 3 факторами риска (кроме ВТЭ и тромбофилии в анамнезе) рекомендуется профилактика НМГ, начиная с 28-й недели гестации и, как правило, в течение 6 недель после родов (необходима повторная оценка факторов риска) (новая рекомендация 2015 г.).

- Всем женщинам с 2 факторами риска (кроме ВТЭ и тромбофилии в анамнезе) рекомендуется профилактика НМГ на протяжении не менее 10 дней после родов (новая рекомендация 2015 г.).
- Женщинам, госпитализированным во время беременности (в том числе в гинекологическое отделение с hyperemesis gravidarum или синдромом гиперстимуляции яичников), рекомендуется тромбопрофилактика НМГ при отсутствии специфических противопоказаний, таких как роды или активное кровотечение (новая рекомендация 2015 г.).
- Женщинам с ВТЭ в анамнезе (кроме единичной ВТЭ, связанной с большим хирургическим вмешательством, при отсутствии других факторов риска) рекомендуется тромбопрофилактика НМГ на протяжении всего антенатального периода (новая рекомендация 2015 г.).

ВТЭ, ассоциированная с тромбофилией

- Женщинам с ВТЭ в анамнезе, связанной с дефицитом антитромбина (часто находится на длительной терапии оральными антикоагулянтами), рекомендуется тромбопрофилактика более высокими дозами НМГ (50 или 75% от полной терапевтической дозы) антенатально и затем в течение 6 недель после родов или до возобновления оральной антикоагулянтной терапии.
- При измерении уровня анти-Ха необходимо использовать тест без экзогенного антиромбина. Целевой уровень анти-Ха составляет 0,5-1,0 МЕ/мл через 4 ч после введения (новая рекомендация 2015 г.).
- Женщинам с ВТЭ, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом (АФС) (обычно находятся на терапии оральными антикоагулянтами), рекомендуется тромбопрофилактика более высокими дозами НМГ (50%, 75% или полная терапевтическая доза) антенатально и до 6 недель после родов либо до возобновления терапии оральными антикоагулянтами после родов (новая рекомендация 2015 г.).

Беременные с ВТЭ в анамнезе

- Выбор дозировок НМГ во время беременности должен осуществлять врач, имеющий соответствующие знания и навыки в гемостазиологии и ведении беременных (новая рекомендация 2015 г.).
- Некоторые женщины с повторной ВТЭ в анамнезе нуждаются в назначении более высоких доз НМГ (новая рекомендация 2015 г.).

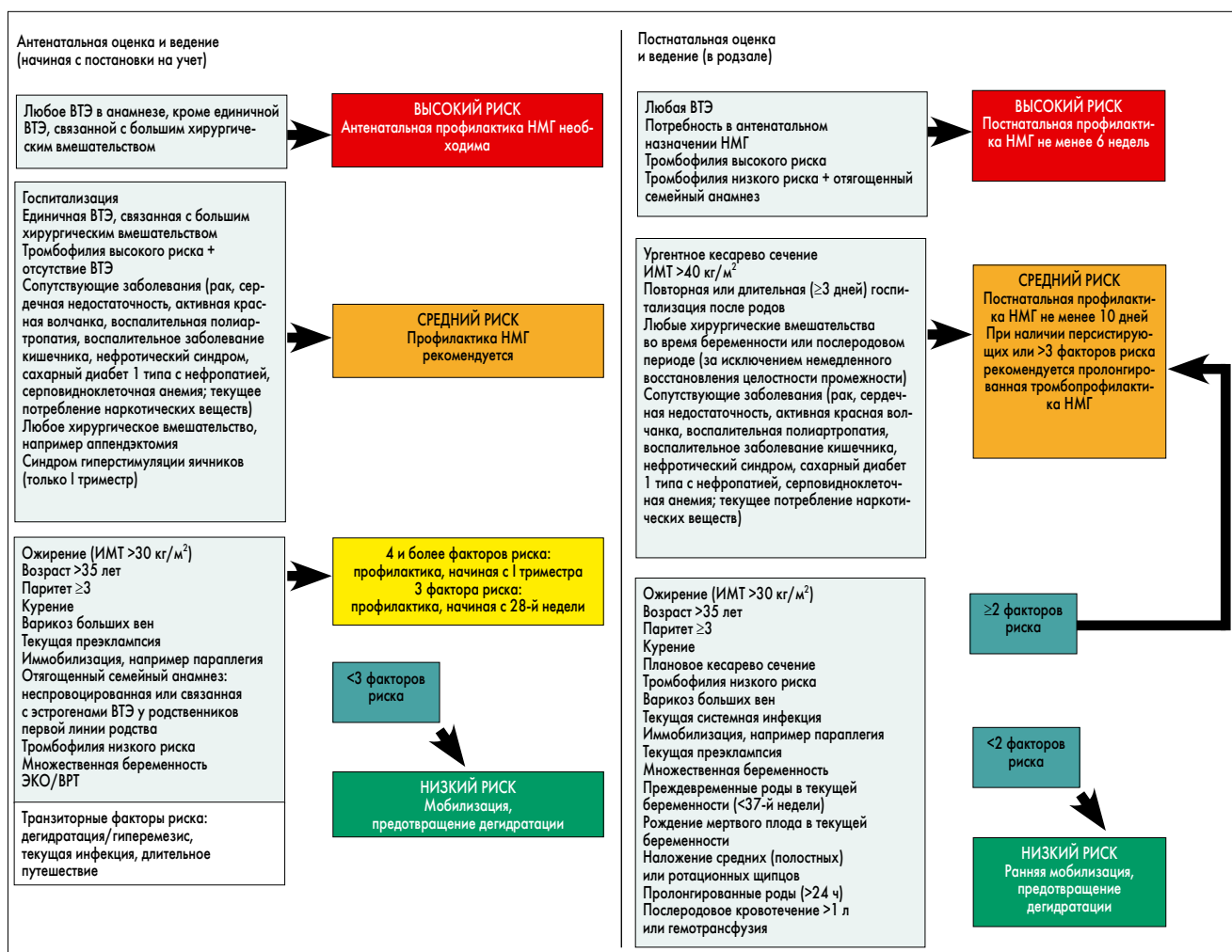


Рис. Оценка и ведение риска ВТЭ в акушерстве

Таблица 1. Факторы риска ВТЭ	
Фактор	Баллы
Ранее существующие факторы риска	
ВТЭ в анамнезе (кроме единичного случая, связанного с большим хирургическим вмешательством)	4
ВТЭ в анамнезе, спровоцированная большим хирургическим вмешательством	3
Тромбофилия высокого риска	3
Сопутствующие заболевания, такие как рак, сердечная недостаточность, активная красная волчанка, воспалительная полиартропатия, воспалительное заболевание кишечника, нефротический синдром, сахарный диабет 1 типа с нефропатией, серповидноклеточная анемия; текущее потребление наркотических веществ	3
Отягощенный семейный анамнез: неспровоцированная или связанная с эстрогенами ВТЭ у родственников первой линии родства	1
Возраст (>35 лет)	1
Тромбофилия низкого риска (без ВТЭ)	1
Ожирение	1 (ИМТ 30-40 кг/м ²) или 2 (ИМТ ≥ 40 кг/м ²)
Паритет ≥ 3	1
Курение	1
Варикоз больших вен	1
Акушерские факторы риска	
Преэклампсия в текущей беременности	1
ВРТ/ЭКО (только антенатально)	1
Множественная беременность	1
Кесарево сечение в родах	2
Плановое кесарево сечение	1
Наложение средних (полостных) или ротационных щипцов	1
Пролонгированные роды (>24 ч)	1
Послеродовое кровотечение >1 л или гемотрансфузия	1
Преждевременные роды до 37-й недели в текущей беременности	1
Рождение мертвого плода в текущей беременности	1
Транзиторные факторы риска	
Любые хирургические вмешательства во время беременности или в послеродовом периоде (за исключением немедленного восстановления целостности промежности): аппендэктомия, стерилизация и т.п.	3
Hyperemesis gravidarum	3
Синдром гиперстимуляции яичников (только I триместр)	4
Текущая системная инфекция	1
Имобилизация, дегидратация	1

Продолжение на стр. 27.

ФЛЕНОКС®

Оптимальний НМГ за рахунок
ідеального поєднання
ефективності та безпеки



Фармак

ПАТ «Фармак», Україна,
04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63,
тел.: (044) 531 9676, 239 1944,
www.farmak.ua

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ФЛЕНОКС®

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Група гепарину. Еноксапарини. Код АТС В01А В05. **Клінічні характеристики. Показання.** Профілактика венозного тромбозу та емболії при ортопедичних або загальнохірургічних операціях; профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень у терапевтичних хворих, які перебувають на ліжковому режимі у зв'язку з гострими захворюваннями (серцева недостатність III або IV класу за класифікацією NYHA, дихальна недостатність, тяжкий гострий інфекційний процес, ревматичні захворювання); попередження тромбоемболізації в екстракорпоральній системі кровообігу при гемодіалізі; лікування діагностованого тромбозу глибоких вен, який супроводжується або не супроводжується тромбоемболією легеневої артерії, крім випадків, які потребують проведення тромболітичної терапії чи хірургічного втручання; лікування нестабільної стенокардії і гострої фази інфаркту міокарда без зубця Q у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою; лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом/елевацією сегмента ST у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, яким можливе подальше застосування коронарної ангіопластики, а також у хворих, яким цю процедуру не проводять. **Побічні реакції.** Геморагічні прояви викликані переважно: супутніми факторами ризику (органічні ураження, при яких існує ймовірність виникнення кровотечі, вік, ниркова недостатність, мала маса тіла та деякі комбінації лікарських засобів); невиконанням терапевтичних рекомендацій, а саме — тривалості лікування та корекції дози з урахуванням маси тіла пацієнта. Повідомлялося про поодинокі випадки виникнення гематоми спинного мозку під час спинномозкової анестезії, аналгезії або епідуральної анестезії, що проводилися після застосування низькомолекулярного гепарину. Повідомлялося про випадки виникнення тромбоцитопенії. Можливе також безсимптомне та зворотне підвищення кількості тромбоцитів. Повідомлялося про виникнення гіперкаліємії та транзиторне підвищення рівнів трансаміназ. **Реєстраційне посвідчення** № UA/9353/01/01. Наказ МОЗ України № 711 від 10.09.2012.

Профилактика и лечение венозной тромбоземболии во время беременности и в послеродовом периоде

Продолжение. Начало на стр. 25.

- Женщинам, находящимся на долгосрочной терапии варфарином или другими оральными антикоагулянтами, следует разъяснить риски для плода, связанные с приемом этих препаратов. Кроме того, таким пациенткам рекомендуется прекратить терапию оральными антикоагулянтами и перейти на НМГ сразу после подтверждения беременности, в идеале — в пределах 2 недель после отсутствия менструации и до 6-й недели беременности (новая рекомендация 2015 г.).
- Женщинам, не получающим варфарин и другие оральные антикоагулянты, рекомендуется начинать профилактику НМГ сразу после получения положительных результатов теста на беременность (новая рекомендация 2015 г.).
- Женщинам, у которых предыдущий случай ВТЭ был неспровоцированным/идиопатическим либо был связан с эстрогенами (эстрогенсодержащие контрацептивы, беременность), или большими хирургическими вмешательствами (новая рекомендация 2015 г.), а также при сочетании ВТЭ с другими факторами риска, рекомендуется тромбпрофилактика НМГ в течение всего антенатального периода.

Когда начинать тромбпрофилактику?

- Антенатальная профилактика у пациенток с ВТЭ в анамнезе должна начинаться как можно раньше после верификации беременности (новая рекомендация 2015 г.).
- Пациенткам без ВТЭ в анамнезе, без специфических для I триместра факторов риска и без госпитализаций, но имеющим 4 других фактора риска, рекомендуется антенатальная профилактика на протяжении всей беременности (новая рекомендация 2015 г.).
- Пациенткам без ВТЭ в анамнезе, без специфических для I триместра факторов риска и без госпитализаций, но имеющим 3 других фактора риска, рекомендуется антенатальная профилактика, начиная с 28-й недели гестации (новая рекомендация 2015 г.).

Специфические для I триместра факторы риска

- Женщинам с hyperemesis gravidarum рекомендуется тромбпрофилактика НМГ; при разрешении hyperemesis gravidarum НМГ можно отменить (новая рекомендация 2015 г.).
- Женщинам с синдромом гиперстимуляции яичников рекомендуется тромбпрофилактика НМГ в течение I триместра (новая рекомендация 2015 г.).
- Женщинам, забеременевшим после оплодотворения *in vitro*, при наличии не менее 3 других факторов риска рекомендуется тромбпрофилактика НМГ, начиная с I триместра (новая рекомендация 2015 г.).

Когда перед родами следует приостановить тромбпрофилактику?

- Женщин, получающих НМГ антенатально, следует информировать о том, что при любом вагинальном кровотечении или при появлении схваток введение НМГ необходимо прекратить. Последующие дозы НМГ назначает врач после госпитализации и повторной оценки тромботического риска.
- Регионарную анестезию по возможности следует использовать не ранее чем через 12 ч после введения последней профилактической дозы НМГ (не ранее чем через 24 ч, если пациентка получала полную терапевтическую дозу НМГ).
- НМГ нельзя вводить в течение 4 ч после использования спинальной анестезии или после удаления эпидурального катетера. Катетер можно удалять не ранее чем через 12 ч после введения последней дозы НМГ.
- Женщины, получающие антенатально НМГ, которым планируется кесарево сечение, должны получить тромбпрофилактическую дозу НМГ за день до родов. В день родов утреннюю дозу не назначают, операция рекомендуется провести утром.

Тромбпрофилактика во время схваток и родов

- Первая профилактическая доза НМГ должна быть назначена как можно скорее после родов при условии отсутствия послеродового кровотечения и неиспользования регионарной анестезии (новая рекомендация 2015 г.).
- У женщин с высоким риском кровотечений и наличием факторов риска, таких как обильное дородовое кровотечение, коагулопатия, прогрессирующая гематома раны, подозреваемое внутрибрюшное и послеродовое кровотечение, рекомендуется использовать антиэмболические чулки и/или устройства для интермиттирующей компрессии.
- При развитии геморрагических осложнений на фоне терапии НМГ следует отменить лечение и проконсультироваться с гематологом. При снижении ближайшего риска кровотечений тромбпрофилактику рекомендуется начать или возобновить как можно скорее.

Тромбпрофилактика после родов

- Всем женщинам с ожирением 3 степени (ИМТ ≥ 40 кг/м²) рекомендуется профилактика НМГ в дозах, скорректированных по массе тела, в течение 10 дней после родов (новая рекомендация 2015 г.).

- Женщинам с ≥ 2 персистирующими факторами риска рекомендуется назначение НМГ в профилактических дозах, скорректированных по массе тела, в течение 10 дней после родов (новая рекомендация 2015 г.).
- Всем женщинам с верифицированной ВТЭ в анамнезе рекомендуется тромбпрофилактика НМГ или варфарином в течение не менее 6 недель после родов независимо от способа родоразрешения.
- Всем женщинам, родоразрешаемым путем кесарева сечения, рекомендуется тромбпрофилактика НМГ в течение 10 дней после родов (кроме пациенток, у которых кесарево сечение было плановым; в таких случаях 10-дневная тромбпрофилактика НМГ рекомендуется при наличии дополнительных факторов риска) (новая рекомендация 2015 г.).

Какие препараты рекомендуется использовать для тромбпрофилактики?

- НМГ — препараты выбора для антенатальной и постнатальной тромбпрофилактики.

В профилактике ВТЭ во время беременности НМГ обеспечивают такую же эффективность, как и нефракционированный гепарин (НФГ), но значительно безопасней последнего. Систематический обзор, включивший 2777 беременностей, не выявил ни одного случая гепарин-индуцированной тромбоцитопении при использовании НМГ (I.A. Greer, C. Nelson-Piercy, 2005). Кроме того, пролонгированное применение НФГ во время беременности может приводить к остеопорозу и переломам. В исследовании P.J. Galambosi и соавт. (2012) были получены новые доказательства эффективности и безопасности эноксапарина в тромбпрофилактике в период беременности. В таблице 2 представлены рекомендованные дозы эноксапарина, назначаемого с целью профилактики ВТЭ во время беременности и в послеродовом периоде.

Масса тела пациентки	Доза эноксапарина
<50 кг	20 мг/сут
50-90 кг	40 мг/сут
91-130 кг	60 мг/сут*
131-170 кг	80 мг/сут*
>170 кг	0,6 мг/кг/сут*
Высокая профилактическая доза у женщин с массой тела 50-90 кг	40 мг каждые 12 ч

* Можно назначать в двух отдельных дозах.

- Дозировка НМГ основывается на массе тела. Дозу для тромбпрофилактики можно рассчитывать на основании массы тела пациентки на момент постановки на учет или результатов последнего взвешивания (новая рекомендация 2015 г.).
- Содержание тромбоцитов в крови необходимо мониторить только у женщин, ранее получавших НФГ.
- При использовании НМГ для тромбпрофилактики мониторинг уровня анти-Ха не требуется.
- НМГ безопасны в период грудного вскармливания.
- У женщин с очень высоким риском тромбоза вместо НМГ в окolorодовом периоде может применяться НФГ в случаях, когда повышен геморрагический риск или необходимо использование регионарной анестезии.
- Если после кесарева сечения или другого хирургического вмешательства вводился НФГ, содержание тромбоцитов в крови следует контролировать каждые 2-3 дня, начиная с 4-го по 14-й день или до прекращения введения гепарина.
- Фондапаринукс может использоваться только у женщин с непереносимостью гепаринов (новая рекомендация 2015 г.).
- Аспирин не рекомендуется для тромбпрофилактики в акушерстве (новая рекомендация 2015 г.).
- Использование варфарина во время беременности ограничено редкими случаями, когда гепарины не рекомендуются (например, у пациенток с механическими клапанами сердца). Женщин, находящихся на долгосрочной антикоагуляции варфарином, можно переводить с НМГ на варфарин после родов при снижении риска кровотечений, обычно на 5-7-й день. Варфарин может применяться во время грудного вскармливания.
- Декстран противопоказан антенатально и во время родов из-за риска анафилактической реакции.
- Оральные ингибиторы тромбина и фактора Ха противопоказаны при беременности и не рекомендуются в период грудного вскармливания (новая рекомендация 2015 г.).

Лечение (www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf)

Диагностика острой ВТЭ во время беременности

- Всем женщинам с симптомами и/или признаками ВТЭ рекомендуются объективное обследование и терапия НМГ до исключения диагноза, кроме случаев с наличием строгих противопоказаний.
- При клиническом подозрении на тромбоз глубоких вен (ТГВ) рекомендуется компрессионная дуплексная ультрасонография.
- Женщинам с симптомами и признаками острой ТЭЛА должны быть проведены электрокардиография и рентгенография грудной клетки (новая рекомендация 2015 г.). Дополнительными методами являются вентилиционно-перфузионное сканирование и КТ-ангиография легких.
- Определение уровня D-димера при подозрении на острую ТЭЛА во время беременности не рекомендуется.
- До начала антикоагулянтной терапии следует выполнить общий анализ крови, печеночные пробы, скрининг коагуляции, определить уровни мочевины и электролитов в крови. Скрининг на тромбофилию не рекомендуется.

Стартовая антикоагулянтная терапия при ВТЭ во время беременности

- При клиническом подозрении на ТГВ или ТЭЛА необходимо немедленно начать лечение НМГ и продолжать его до исключения диагноза, кроме случаев с наличием строгих противопоказаний (новая рекомендация 2015 г.).
- НМГ рекомендуется назначать в дозах, скорректированных по массе тела, которую женщины имели на момент постановки на учет или в раннем периоде беременности (табл. 3). В настоящее время не установлено, как лучше назначать суточную дозу НМГ: однократно и в двух отдельных дозах (новая рекомендация 2015 г.).

Таблица 3. Рекомендованная стартовая доза эноксапарина для лечения ВТЭ

Масса тела пациентки на момент постановки на учет или в раннем периоде беременности	Стартовая доза эноксапарина
<50 кг	40 мг 2 р/сут или 60 мг 1 р/сут
50-69 кг	60 мг 2 р/сут или 90 мг 1 р/сут
70-89 кг	80 мг 2 р/сут или 120 мг 1 р/сут
90-109 кг	100 мг 2 р/сут или 150 мг 1 р/сут
110-125 кг	120 мг 2 р/сут или 180 мг 1 р/сут
>125 кг	Дозу следует обсудить с гематологом

- У пациенток, получающих НМГ по поводу острой ВТЭ во время беременности или в послеродовом периоде, рутинное определение пиковой анти-Ха активности не рекомендуется, за исключением женщин с массой тела <50 или >90 кг либо наличием других отягощающих факторов (например, почечной недостаточности или повторной ВТЭ).
- Рутинный мониторинг уровня тромбоцитов не рекомендуется.
- У пациенток, получающих после операции НФГ, рекомендуется контролировать уровень тромбоцитов каждые 2-3 дня, начиная с 4-го по 14-й день или до прекращения введения гепарина.
- Ведение беременных и родильниц с тяжелой/угрожающей жизни ТЭЛА с коллапсом или шоком должно осуществляться мультидисциплинарной командой с участием терапевта, акушера-гинеколога и радиолога. Лечение должно проводиться на индивидуальной основе (НФГ внутривенно, тромболитическая терапия, торакалотомия с эмболэктомией).

Поддерживающая терапия ВТЭ

- У беременных, перенесших ВТЭ, лечение терапевтическими дозами НМГ для подкожного введения должно продолжаться до конца беременности и по крайней мере в течение 6 недель после родов (общая длительность лечения НМГ должна составлять не менее 3 мес).
- Женщинам необходимо предоставить рекомендации относительно самостоятельного введения НМГ.
- Вследствие доказанных фетотоксических эффектов, антагонисты витамина К, такие как варфарин, не должны использоваться для антенатальной терапии ВТЭ.

Профилактика посттромботического синдрома

- Женщинам следует разъяснить, что пролонгированное использование НМГ (более 12 недель) ассоциируется со значительно более низким риском посттромботического синдрома (новая рекомендация 2015 г.).
- В фармакокинетическом исследовании, включившем 123 беременных, было установлено, что период полужизни эноксапарина увеличивается с течением беременности. Авторы пришли к выводу, что полученные ими данные подтверждают целесообразность назначения эноксапарина 1 р/сут для лечения ВТЭ в период беременности.