

Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозных осложнений в акушерстве (2018)

[письмо Минздрава РФ от 6.12.2019 №15-4/10/2-7862]

Профессиональные ассоциации:

- Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»
- Российская общественная организация «Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов»

Утверждены:

Решением Российской общественной организации «Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов» 24 августа 2018 г.

Решением президиума правления Общероссийской общественной организации «Российское общество акушеров-гинекологов» 4 сентября 2018 г.

Решением президиума Общероссийской общественной организации анестезиологов-реаниматологов «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 18 октября 2018 г.

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению:

Профильной комиссией Минздрава России по анестезиологии и реаниматологии и профильной комиссией Минздрава России по акушерству и гинекологии на заседании 29 ноября 2018 г.

Ключевые слова

- антикоагулянты
- дезагреганты
- беременность
- родоразрешение
- нейроаксиальная анестезия
- послеродовой период

Список сокращений

ЛПУ	—	лечебно-профилактическое учреждение
ФАР	—	Федерация анестезиологов-реаниматологов
РКИ	—	рандомизированные контролируемые исследования
СЗП	—	свежезамороженная плазма
ВТЭО	—	венозные тромбоэмболические осложнения
НГ	—	нефракционированный гепарин
НМГ	—	низкомолекулярный гепарин
МНО	—	международное нормализованное отношение
АПТВ	—	активированное парциальное тромбопластиновое время
КФ	—	клубочковая фильтрация

FVL	—	фактор Лейдена
ИМТ	—	индекс массы тела
ВЭ	—	вакуум-экстракция
СКВ	—	системная красная волчанка
ТЭЛА	—	тромбоэмболия легочной артерии
ТГВ	—	тромбоз глубоких вен
СГЯ	—	синдром гиперстимуляции яичников
ВРТ	—	вспомогательные репродуктивные технологии
RCOG	—	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
ACOG	—	American College of Obstetricians and Gynaecologists
ACCP	—	American College of Chest Physicians

Термины и определения

Тромбоз (новолат. thrombosis — «свёртывание» от др.-греч. θρόμβος — «сгусток») — прижизненное формирование внутри кровеносных сосудов свёртков крови, препятствующих свободному потоку крови по кровеносной системе.

Тромбофилия — это патологическое состояние, характеризующееся нарушением системы свёртываемости крови, при котором увеличивается риск развития тромбоза.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) — патологическое состояние, характеризующееся образованием тромбов в глубоких венах, чаще всего нижних конечностей. |

Тромбоэмболия — острая закупорка (эмболия) кровеносного сосуда тромбом, оторвавшимся от места своего образования (на стенке сердца, сосуда) и попавшим в циркулирующую кровь. В результате тромбоэмболии кровотоки в сосуде прекращаются, возникает ишемия ткани в бассейне окклюзированного сосуда, часто завершающаяся ишемическим инфарктом.

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) — закупорка лёгочной артерии или её ветвей тромбами, которые образуются чаще в крупных венах нижних конечностей или таза (эмболия).

Антитромботический агент — препарат, который снижает образование тромбов.

1. Краткая информация

1.1. Определение

Профилактика и лечение осложнений при инвазивных процедурах (операциях) и нейроаксиальной анестезии у пациенток, получающих антикоагулянты и дезагреганты для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве.

1.2. Этиология и патогенез

В настоящее время круг пациенток, получающих дезагреганты и антикоагулянты во время беременности и послеродовом периоде, значительно расширился, и это связано с успехами вынашивания беременности женщинами с различными соматическими заболеваниями — генетическими и приобретёнными тромбофилиями^{1, 2, 3, 4, 5, 6}.

Одни пациентки получают препараты, снижающие свёртывающий потенциал крови до наступления беременности в связи с перенесёнными артериальными или венозными тромбозами, другие — для профилактики невынашивания беременности на ранних сроках, третьи — для профилактики и лечения тромбозов уже во время беременности и в послеродовом периоде. Спектр антикоагулянтов постоянно растёт, уже широко используются новые пероральные антикоагулянты, тромболитики, дезагреганты, расширяются показания к применению низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в акушерстве^{2, 7, 8, 9, 10}.

Активно изучается проблема генетических тромбофилий и их роли в репродуктивной медицине и плацентоопосредованной патологии, что также ведёт к расширению показаний для применения антикоагулянтов в акушерстве, несмотря на отсутствие доказательств эффективности^{11, 12, 13, 14, 15, 16}.

На этом фоне неизбежно встаёт вопрос о безопасности применения препаратов, снижающих свёртывающий потенциал крови, в акушерстве, и в первую очередь это касается гемorragических осложнений, включая и спинальную, и эпидуральную гематому^{17, 18, 19, 20}.

Анестезиолог-реаниматолог может столкнуться с пациенткой, принимающей дезагреганты и/или антикоагулянты на любом этапе — от вспомогательных репродуктивных технологий до

родоразрешения — и должен знать особенности применения этих препаратов во время беременности: как безопасно провести анестезиологическое пособие и как продолжить адекватную терапию в послеродовом периоде.

С точки зрения безопасности пациентки особое значение имеют показания к применению гепарина и НМГ во время беременности, особенно перед родоразрешением для профилактики и лечения ВТЭО^{17, 19, 21, 22, 23}.

Факторы риска развития эпидуральной/спинальной гематомы^{24, 25, 26, 27}

Факторы пациента:

- женский пол;
- увеличение возраста;
- анкилозирующий спондилоартрит или спинальный стеноз;
- почечная недостаточность.

Факторы, связанные с техникой анестезии:

- травматичная пункция/катетеризация;
- эпидуральная (по сравнению со спинальной) техника анестезии;
- сохранение эпидурального катетера во время использования антикоагулянтов.

Факторы, связанные с введением антикоагулянтов:

- непосредственно предоперационное (или во время операции) введение антикоагулянтов;
- раннее начало введения антикоагулянтов;
- сопутствующее использование дезагрегантов или комбинация антикоагулянтов;
- введение антикоагулянтов дважды в сутки.

1.3. Эпидемиология

Значительное увеличение частоты применения антикоагулянтов в акушерстве связано с тем, что венозные тромбозы являются важной причиной материнской заболеваемости и смертности (0,8–4,7 на 100 000 рождённых живыми) и относительный риск возникновения ВТЭО в 5 раз выше у беременных, чем у небеременных женщин аналогичного возраста. Частота случаев ВТЭО, ассоциированных с беременностью, составляет от 1:500 до 1:1000 беременностей^{28, 29, 30}.

В Российской Федерации отмечается рост показателя материнской смертности от ТЭЛА от 0,51 на 100 000 рождённых живыми в 2014 г. до 0,64 в 2016 г. Точные данные о случаях ВТЭО во время беременности в России в целом отсутствуют.

Частота эпидуральной гематомы при нейроаксиальной анестезии в акушерстве составляет в среднем 1:200 000 — 1:250 000^{17, 19, 31} и значительно чаще встречается при пункции и

катетеризации эпидурального пространства, а также при удалении катетера из эпидурального пространства. В подавляющем большинстве случаев (более 80%) развитие эпидуральной гематомы связано с нарушениями в системе гемостаза, в том числе и на фоне приёма дезагрегантов и/или антикоагулянтов.

1.4. Кодирование по МКБ-10

068.3 Геморрагические нарушения, обусловленные циркулирующими в крови антикоагулянтами.

У40–У59 Лекарственные средства, медикаменты и биологические вещества, являющиеся причиной неблагоприятных реакций при терапевтическом применении.

У44.2 Антикоагулянты.

У44.3 Антагонисты антикоагулянтов, витамин К и другие коагулянты.

У44.4 Противотромбические препараты (ингибиторы агрегации тромбоцитов).

У44.5 Тромболитические препараты.

У88 Последствия терапевтических и хирургических вмешательств как внешних причин заболеваемости и смертности.

У88.0 Последствия неблагоприятного воздействия лекарственных средств, медикаментов и биологических веществ, применённых в терапевтических целях.

У88.1 Последствия случайного нанесения вреда пациенту во время выполнения хирургических и терапевтических процедур.

У88.2 Последствия несчастных случаев, связанных с применением медицинского оборудования в диагностических и терапевтических целях.

У88.3 Последствия хирургических и терапевтических процедур как причин аномальной реакции или позднего осложнения у пациента без упоминания о случайном нанесении ему вреда во время их выполнения.

022 Венозные осложнения во время беременности.

022.0 Варикозное расширение вен нижних конечностей во время беременности.

022.1 Варикозное расширение вен половых органов во время беременности.

022.2 Поверхностный тромбофлебит во время беременности

022.3 Глубокий флеботромбоз во время беременности.

022.4 Геморрой во время беременности.

022.5 Тромбоз церебральных вен во время беременности.

022.8 Другие венозные осложнения во время беременности.

022.9 Венозное осложнение во время беременности неуточнённое.

126 Лёгочная эмболия.

Включено: лёгочный(ая) (артерии/вены):

- инфаркт;
- тромбоз;
- тромбоэмболия.

1.5. Классификация

Осложнения, связанные с нейроаксиальной анестезией при применении дезагрегантов и /или антикоагулянтов^{22, 24, 32, 33}, можно разделить на следующие.

1. Геморрагические: - интрамедуллярное кровоизлияние (ветающтуейа); - субарахноидальное кровоизлияние (САК); - субдуральное кровоизлияние; - эпидуральное кровоизлияние; - другая локализация (внутрибрюшное, маточное и др.).

2. Аллергические: - гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

Анестезиолог-реаниматолог и акушер-гинеколог уже при сборе анамнеза обязаны выявить у пациентки факт известного наследственного дефекта в системе гемостаза (дефицит отдельных факторов свёртывания крови, болезнь Виллебранда и др.). Следует обязательно установить, есть ли в анамнезе эпизоды повышенной кровоточивости, образования гематом, геморрагической сыпи, особенно возникающих без очевидных причин (травма). Необходимо установить факт использования пациенткой препаратов, снижающих свёртывающий потенциал крови (антикоагулянты, дезагреганты), и определить степень безопасности в отношении геморрагических осложнений во время любой инвазивной процедуры (операции) и/или нейроаксиальной анальгезии/анестезии.

Назначение антикоагулянтов во время беременности основано на оценке риска венозных тромбоэмболических осложнений (приложение Г1–Гб), и, соответственно, анестезиолог-реаниматолог должен знать эти особенности. Оценка риска ВТЭО во время беременности проводится акушером-гинекологом (возможно привлечение гематолога и сосудистого хирурга).

- до беременности. Выявление факторов риска, диагностика тромбофилии, учёт пациенток, постоянно принимающих антикоагулянты или дезагреганты (протезированные клапаны

сердца, сосудистые протезы, после перенесённых артериальных или венозных тромбозов). Выявление тромбозов у родственников первого и второго поколений (по глубине до 60 лет);

- при наступлении беременности (в первом триместре развивается до 40–50% эпизодов ВТЭО, 2/3 фатальных ТЭЛА). Если не была проведена ранее, проводится оценка факторов риска, и в случае решения вопроса о необходимости фармакологической тромбопрофилактики НМГ назначаются и применяются в течение всей беременности и не менее 6 недель в послеродовом периоде;
- при госпитализациях в стационар;
- перед родоразрешением;
- в послеродовом периоде.

Оценка факторов риска ВТЭО должна проводиться на всех этапах (при подготовке к беременности, на ранних сроках, перед родоразрешением и в послеродовом периоде) (**уровень А-1**)^{2,3,4,5,6,7,8,9}.

Анестезиолог-реаниматолог обязан оценить риск ВТЭО (низкий, умеренный и высокий) и зафиксировать его в истории болезни с указанием проведённых мероприятий (**уровень В-Па**)^{1,4,5,8,19,34,35}.

- при любых инвазивных процедурах (операциях) при подготовке к беременности (особенно в программах ВРТ);
- на любом этапе беременности в случае проведения анестезиологического пособия при акушерских и неакушерских манипуляциях и процедурах;
- при поступлении беременных женщин в отделение анестезиологии и реанимации любой медицинской организации для проведения интенсивной терапии в связи с акушерской или соматической патологией;
- до и после оперативного родоразрешения.

Профилактика ВТЭО препаратами гепарина (НМГ) проводится после всех операций, операции кесарева сечения при отсутствии противопоказаний, за исключением плановых операций у пациенток низкого риска (уровень А-1/А)^{3,5,8}.

При решении вопроса о применении фармакологической тромбопрофилактики (гепарин, НМГ) после операции кесарева сечения врач анестезиолог-реаниматолог и врач акушер-гинеколог должны учитывать, что, безусловно, не все пациентки нуждаются в применении гепарина (НМГ) для тромбопрофилактики ВТЭО, **но выделить пациентку низкой группы риска — а это менее 2 факторов риска — чрезвычайно сложно**(приложения Г4, Г5; рис. 4).

Необходимо помнить: операция кесарева сечения уже является фактором риска, в 4 раза повышающим вероятность ВТЭО по сравнению с вагинальными родами⁸. В истории родов для каждой пациентки должен быть обоснован персонализированный выбор метода тромбопрофилактики.

Традиционные параметры коагулограммы (тромбоциты, фибриноген, МНО, АПТВ, продукты паракоагуляции) не имеют информационной ценности в отношении прогнозирования развития тромбоза и могут служить только для оценки эффективности проводимой терапии антикоагулянтами (варфарин — МНО, гепарин — АПТВ, НМГ — анти-Ха-активность), а в ряде случаев — при выявлении гипокоагуляции и противопоказаниях для применения антикоагулянтов.

Вопрос о том, кто из пациенток должен получать фармакологическую тромбопрофилактику (гепарин, НМГ) во время беременности, требует тщательного анализа реального риска венозных тромбоэмболических осложнений, акушерской ситуации, риска развития геморрагических осложнений (средняя частота развития 0,43–1,8%) и наличия противопоказаний к их применению^{7, 8, 9, 34, 35, 36, 37, 38}.

Во время беременности применение гепарина (НМГ) имеет высокий уровень доказательности (табл. 1) только в следующих ситуациях:

- Применение антикоагулянтов до беременности (протезированные клапаны сердца, тромбофилии, перенесённые ТГВ, ТЭЛА, инфаркт миокарда, ишемический инсульт).
- Развитие ТГВ, ТЭЛА во время беременности.
- Тромбофилии с высоким риском тромбоза^{11, 28, 39, 40}:
- врождённый и приобретённый дефицит антитромбина III;
- комбинация гетерозиготной мутации протромбина 020210A и фактора V Лейдена;
- гомозиготная мутация фактора V Лейдена;
- гомозиготная мутация протромбина C020210A.
- Антифосфолипидный синдром.

При наличии показаний для назначения антикоагулянтов во время беременности НМГ применяются в течение всей беременности и в послеродовом периоде, отдельными курсами НМГ не проводятся. Профилактические дозы гепарина (НМГ) представлены в табл. 2. Следует избегать назначения надропарина в профилактических дозах в I триместре беременности и в терапевтических дозах во время всей беременности (из актуальной инструкции для надропарина [П №015872/01-25.01.18]).

Таблица 1

Обоснованность применения гепарина и низкомолекулярных гепаринов во время беременности

Препарат	Руководства	Доказательность
Гепарин	American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009, 2010, 2015), American	Уровень А-1

Препарат	Руководства	Доказательность
	College of Chest Physicians (ACCP, 2008, 2012), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC, 2014), American Heart Association (AHA, 2014)	
Эноксапарин	American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009, 2010, 2015), American College of Chest Physicians (ACCP, 2008, 2012), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC, 2014), American Heart Association (AHA, 2014)	УровеньА-1
Далтепарин	American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009, 2010, 2015), American College of Chest Physicians (ACCP, 2008, 2012), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC, 2014), American Heart Association (AHA, 2014)	УровеньА-1
Надропарин	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC, 2014)	УровеньА-1

Таблица 2

Профилактические дозы нефракционированного гепарина и НМГ

Препарат	Профилактические дозы
Нефракционированный гепарин	5000 ЕД подкожно через 8–12 ч
Эноксапарин (клексан)	40 мг 1 раз в сутки

Препарат	Профилактические дозы
Далтепарин (фрагмин)	2500–5000 МЕ 1–2 раза /сут
Надропарин (фраксипарин)	0,3–0,6 мл (2850–5700 МЕ) 1 раз /сут

При назначении антикоагулянтов во время беременности следует учитывать особенности дозирования: введение понятия «промежуточные дозы» (табл. 3), что связано со следующими особенностями ¹⁹:

- увеличением объема распределения;
- увеличением скорости клубочковой фильтрации;
- большим связыванием гепарина с белками плазмы;
- у гепаринов более короткий период полужизни;
- более низкими пиковыми концентрациями в плазме.

Дозы гепарина и низкомолекулярных гепаринов в зависимости от массы тела представлены в табл. 3, 4.

Таблица 3

Профилактические дозы НМГ в зависимости от массы тела^{8, 36}

Вес	Доза эноксапарина	Доза далтепарина	Доза надропарина
Менее 50	20 мг	2500 ЕД	2850 ЕД
51–90	40 мг	5000 ЕД	3800 ЕД
91–130	60 мг	7500 ЕД	5700 ЕД
130–170	80 мг	10000 ЕД	7600 ЕД

Вес	Доза эноксапарина	Доза далтепарина	Доза надропарина
Более 170	0,6 мг/кг/сутки	75 ЕД/кг/сутки	42 ЕД/кг/сутки
Промежуточная доза (при весе 50–90кг)	40 мг 2 раза в сутки	5000 ЕД 2 раза в сутки	3800 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	86 ЕД/кг 2 раза в сутки

Таблица 4

Лечебные дозы нефракционированного гепарина

Препарат	Лечебная доза
Нефракционированный гепарин в/в	Старт: 80 ЕД/кг или 5000 ЕД; поддерживающая доза: 18 ЕД/кг/ч
Нефракционированный гепарин подкожно	Старт: в/в болюс 5000 ЕД; поддерживающая доза: 17 500–18 000 ЕД или 250 ЕД/кг п/к через 12 ч

- Согласно инструкции к препаратам, во время беременности можно использовать гепарин (НМГ). В отдельных ситуациях (протезированные клапаны сердца) по согласованию с кардиологом допустимо применение варфарина в условиях информированного согласия пациентки в соответствии с инструкцией к препарату. Все остальные дезагреганты и антикоагулянты противопоказаны! (**уровень А- I**)
- Во время грудного вскармливания разрешено применение гепарина (НМГ— далтепарин и надропарин) и антагонистов витамина К (варфарин).

Все остальные дезагреганты и антикоагулянты противопоказаны! (**уровень А- I**)

При назначении варфарина и ацетилсалициловой кислоты во время беременности в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы необходимо информированное согласие пациентки!

Из актуальной инструкции для препарата «Клексан» (эноксапарина натрия) (П №014462/01-20.03.18): «...после родов кормящим женщинам, получающим Клексан, следует рекомендовать прервать грудное вскармливание».

Из актуальной инструкции для далтепарина (П №014647/01-12.04.17): «...вероятность абсорбции низкомолекулярного гепарина при приёме внутрь с молоком матери очень мала, клиническое влияние небольшой антикоагулянтной активности на новорождённого неизвестно. Следует соблюдать осторожность при применении далтепарина натрия у кормящих матерей».

Из актуальной инструкции для надропарина (П №015872/01-25.01.18): «В настоящее время имеются лишь ограниченные данные по выделению надропарина в грудное молоко, хотя всасывание надропарина у новорождённого маловероятно. В связи с этим применение надропарина в период грудного вскармливания не противопоказано».

2.2. Физикальное обследование

При обследовании необходимо выявить наличие геморрагического синдрома: подкожных гематом, петехиальной сыпи, повышенной кровоточивости в местах инъекций и/или других повреждений. После проведённой нейроаксиальной анестезии следует контролировать время восстановления двигательной активности в нижних конечностях и при задержке более 3 часов организовать консультацию врача-невролога и решить вопрос с проведением компьютерной или магнитно-резонансной томографии ⁴¹.

2.3. Лабораторная диагностика

Анестезиолог-реаниматолог перед проведением анестезии должен обязательно оценить наличие исходной гипокоагуляции, связанной с врождённым или приобретённым дефицитом факторов свёртывания крови и тромбоцитопенией.

Нейроаксиальные методы анальгезии/анестезии противопоказаны (уровень А-Т) ^{22, 42, 43, 44, 45}:

- при количестве тромбоцитов: менее $100 \cdot 10^9 / \text{л}$ — при катетеризации эпидурального пространства; менее $70 \cdot 10^9 / \text{л}$ — при пункции субарахноидального пространства;
- при увеличении значения МНО более 1,5;
- при увеличении АПТВ в 1,5 раза больше нормы;
- при концентрации фибриногена менее 1,0 г/л;
- при гипокоагуляции на тромбоэластограмме.

Для контроля за эффективностью и безопасностью применения антикоагулянтов используются следующие лабораторные тесты ^{46, 47, 48, 49, 50, 51}:

- определение активированного парциального (частичного) тромбoplastинового времени (АПТВ, АЧТВ, аРРТ) — оценка эффективности применения нефракционированного гепарина;

- определение анти-Ха-активности — оценка эффективности применения низкомолекулярного гепарина;
- определение международного нормализованного отношения (МНО, ПМК) — оценка эффективности терапии антагонистами витамина К (варфарин);
- уровень Р-димера для дифференциальной диагностики венозного тромбоза и другой патологии при низкой клинической вероятности;
- определение количества тромбоцитов — контроль развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

2.4. Инструментальная диагностика

- Определение вязкоэластических свойств сгустка крови: тромбоэластография (ТЭГ), тромбоэластометрия (КОТЕМ)^{52, 53}.
- Ультразвуковое исследование при подозрении на внутрибрюшное кровотечение.
- Ультразвуковое исследование и/или магнитно-резонансная томография при подозрении на эпидуральную гематому⁵⁴.
- Люмбальная пункция и исследование ликвора при подозрении на субарахноидальное кровоизлияние²¹.

3. Лечение

3.1. Консервативное лечение

Нейроаксиальные методы анальгезии/анестезии среди других методов регионарной анестезии относятся к самому высокому классу риска по развитию геморрагических осложнений (эпидуральная гематома)^{1, 22, 42}.

Этот риск значительно возрастает при сходной гипокоагуляции, которая может быть связана либо с приёмом антикоагулянтов и дезагрегантов^{38, 40, 55}, либо с тромбоцитопенией и/или дефицитом факторов свёртывания крови.

В первую очередь это касается временных интервалов от момента последнего приёма/введения препарата до времени начала операции, родов или нейроаксиальной анальгезии/анестезии (табл. 5).

В случае плановой инвазивной манипуляции/операции для инактивации действия антикоагулянтов и дезагрегантов необходимо тщательно выдерживать временные интервалы (табл. 1) (уровень А-Т)^{17, 19, 21, 22, 23, 40, 56, 57, 58}.

При использовании катетеризации эпидурального пространства обязательно контролировать время введения препарата и время удаления катетера (табл. 5).

Таблица 5

Основные принципы проведения регионарной анестезии и применения дезагрегантов и антикоагулянтов в акушерстве*

Препараты	Доза	Отмена до операции	Начало после операции/удаления катетера	Удаление катетера после приёма/ введения препарата
Нефракционированный гепарин	Проф. п/к	4 ч	4 ч	4 ч
в/в	4 ч	4 ч	4 ч	
Леч.	6 ч	6 ч	6 ч	
Низкомолекулярный гепарин	Проф.	12 ч	12 ч	10–12 ч
Леч.	24 ч	24 ч	24 ч	
Варфарин		5 суток	1 сутки	При МНО $\leq 1,3$
Аспирин	Можно не отменять			
Нестероидные противовоспалительные анальгетики	Можно не отменять			

*— в акушерстве можно использовать только гепарин и НМГ. Варфарин и дезагреганты следует применять во время беременности в соответствии с инструкцией только при информированном согласии пациентки и специальных абсолютных показаниях, связанных с

сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. При грудном вскармливании противопоказан только эноксапарин, другие НМГ (далтепарин и надропарин) и варфарин не противопоказаны.

При экстренной ситуации обязательно инактивировать эффект антикоагулянтов следующими методами (табл. 6)^{22, 40, 57, 58, 59}.

Таблица 6

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
Ингибиторы Ха-фактора (фондапаринукс, ривароксобан, апиксабан)	Прямых антагонистов нет. Неспецифическая нейтрализация эффекта СЗП, фактор VIIa, концентрат протромбинового комплекса

Препараты	Методы инактивации в экстренной ситуации
	андексанет
Прямые ингибиторы тромбина (дибигатран, аргатробан)	Прямых антагонистов нет. Неспецифическая нейтрализация эффекта: гемодиализ, СЗП, фактор VIIa, концентрат протромбинового комплекса.Идаруцизумаб. Транексам
Тромболитики	Антифибринолитики (апротинин, транексамовая и аминокaproновая кислота)

Противопоказания к применению антикоагулянтов во время беременности^{19, 38, 40, 55, 56}:

- Врождённая или приобретённая коагулопатия с повышенной кровоточивостью.
 - Активное кровотечение во время беременности или после родов.
 - Высокий риск кровотечения (предлежание, вращение плаценты)
 - Тромбоцитопения (менее $75 \cdot 10^9$).
 - Геморрагический инсульт в пределах 4 недель.
 - Тяжёлая почечная недостаточность (КФ менее 30 мл/мин/1,73 м').
 - Тяжёлые заболевания печени (увеличение МНО, варикозное расширение вен пищевода).
 - Неконтролируемая артериальная гипертензия (более 200/120 мм рт.ст.).
 - При наличии факторов риска ВТЭО и противопоказаниях к применению антикоагулянтов в обязательном порядке проводится нефармакологическая (механическая) тромбопрофилактика (уровень А-П)^{4, 5, 60}.
 - В качестве нефармакологической тромбопрофилактики используется эластическая компрессия нижних конечностей (только чулки)⁴ у пациенток, имеющих умеренные или высокие факторы риска ВТЭО (**уровень В- II а**).
- Перемежающаяся компрессия нижних конечностей используется у неподвижных пациенток (интраоперационно, проведение ИВЛ и т.д.).
- Не рекомендуется применение нефармакологической тромбопрофилактики у пациенток без факторов риска ВТЭО (**уровень В- I**)⁴.

3.2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение спинальной/эпидуральной гематомы направлено в первую очередь на устранение декомпрессии и устранение неврологического дефицита. Наиболее благоприятные результаты отмечены при хирургическом вмешательстве в сроке до 12 часов от первых признаков моторной дисфункции, при сроке более 24 часов неврологическое восстановление происходит значительно реже^{25, 61}.

4. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома

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 (приложение Г7). При отсутствии абсолютных показаний (в связи с соматическими заболеваниями) эти изменения в виде гиперкоагуляции не являются основанием для применения антикоагулянтов и дезагрегантов^{62, 63, 64, 65, 66, 67}.

Антагонисты витамина К (варфарин) могут быть назначены во время беременности только в сроке от 13 до 34 недель в дозе не более 5 мг/сутки и только у пациенток с протезированными клапанами сердца^{38, 68, 69}.

Антагонисты витамина К (варфарин) безопасны в послеродовом периоде у кормящих матерей и при необходимости могут быть назначены уже с первых часов/суток после родоразрешения беременности^{19, 38, 40, 56}.

Этой же категории пациенток (с артериальным тромбозом в анамнезе) во время беременности может быть назначена ацетилсалициловая кислота (аспирин) для вторичной профилактики в дозе не более 75 мг/сутки⁷⁰. При назначении заведомо тератогенных и небезопасных препаратов по жизненным показаниям необходимо получить письменное информированное согласие пациентки.

При умеренном и высоком риске венозных тромбозмболических осложнений и наличии противопоказаний для применения антикоагулянтов обязательно используются методы механической (эластическая компрессия) тромбопрофилактики. Этот вопрос согласованно решается акушером-гинекологом и сосудистым хирургом. В случае длительной иммобилизации пациентки показана перемежающаяся компрессия нижних конечностей.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Проведена оценка риска ВТЭО на всех этапах беременности и послеродового периода (да/нет)	A	I

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
2	Проведена профилактика ВТЭО препаратами гепарина (НМГ) (проводится после всех операций, операции кесарева сечения при отсутствии противопоказаний, за исключением плановых операций у пациенток низкого риска) (да/нет)	A	IIa
3	Проведена профилактика ВТЭО препаратами гепарина (НМГ) у пациенток умеренного риска после операции кесарева сечения в течение 10 суток (да/нет)	A	I
4	Проведена профилактика ВТЭО препаратами гепарина (НМГ) у пациенток высокого риска после операции кесарева сечения в течение 6 недель (да/нет)	A	I
5	Соблюдены временные интервалы между последним приёмом дезагрегантов и/или антикоагулянтов и инвазивной процедурой (операцией) нейроаксиальной анестезией и удалением катетера из эпидурального пространства (да/нет)	A	I
6	Проведена механическая тромбопрофилактика у пациенток умеренного и высокого риска ВТЭО при противопоказаниях к применению антикоагулянтов (да/нет)	A	I

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
7	Отсутствует геморрагический синдром любой локализации и любой интенсивности	По факту осложнения	
8	Отсутствует неврологический дефицит, связанный с дисфункцией спинного мозга (да/нет)	По факту осложнения	
9	Отсутствует спинальная/эпидуральная гематома (да/нет)	По факту осложнения	
10	Отсутствуют тромбозмболические осложнения в период госпитализации (да/нет)	По факту осложнения	

Приложение А1.

Состав рабочей группы

Адамян Лейла Владимировна — зам. директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный акушер-гинеколог Минздрава России, акад. РАН, проф. Конфликт интересов отсутствует.

Артымук Наталья Владимировна — зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, докт. мед. наук, проф., главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе, член правления Российского общества акушеров-гинекологов, президент КРОО «Ассоциация акушеров-гинекологов Кузбасса». Конфликт интересов отсутствует.

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна — зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ПС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, докт. мед. наук, проф., засл. врач РФ, член правления Российского общества акушеров-гинекологов, член совета Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, президент Забайкальского общества акушеров-гинекологов. Конфликт интересов отсутствует.

Заболотских Игорь Борисович — докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, руководитель анестезиолого-реанимационной службы ГБУЗ «ККБ №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (Краснодар), член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Куликов Александр Вениаминович — проф. кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, докт. мед. наук, проф. (г. Екатеринбург), член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Овезов Алексей Мурадович — зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», главный анестезиолог-реаниматолог Министерства здравоохранения Московской области, докт. мед. наук, проф., член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Проценко Денис Николаевич — канд. мед. наук, доц. кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», зам. главного врача по анестезиологии и реаниматологии ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, главный (внештатный) анестезиолог-реаниматолог Департамента здравоохранения г. Москвы (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

Пырегов Алексей Викторович — докт. мед. наук, зав. отделением анестезиологии-реанимации, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, член координационного совета и председатель комитета по анестезиологии-реаниматологии в акушерстве-гинекологии Ассоциации анестезиологов-реаниматологов России. Конфликт интересов отсутствует.

Филиппов Олег Семёнович — засл. врач РФ, докт. мед. наук, проф., зам. директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, проф. кафедры акушерства и гинекологии ФППОВ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

Шифман Ефим Муневич — проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, докт. мед. наук, проф. (г. Москва), член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Шмаков Роман Георгиевич — докт. мед. наук, главный врач ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

При участии членов комитета по акушерской анестезиологии ФАР:

Братищев Игорь Викторович (г. Москва), Дробинская Алла Николаевна, канд. мед. наук (г. Новосибирск), Ситкин Сергей Иванович, проф. (г. Тверь), Распопин Юрий Святославович (г. Красноярск), Матковский Андрей Анатольевич, канд. мед. наук (г. Екатеринбург), Рязанова Оксана Владимировна, канд. мед. наук (г. Санкт-Петербург), Блауман Сергей Иванович, канд. мед. наук (г. Омск), Швечкова Марина Владимировна, канд. мед. наук (г. Тюмень), Абазова Инна Саладиновна, канд. мед. наук (г. Нальчик), Китиашвили Ираклий Зурабович, проф. (г. Астрахань), Бухтин Александр Анатольевич, канд. мед. наук (г. Волгоград), Гороховский Вадим Семёнович, канд. мед. наук (г. Хабаровск).

Приложение А2

Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи анестезиологи-реаниматологи;
- врачи акушеры-гинекологи.

Таблица П1

Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств

Уровни достоверности	Определение
Класс 1	Доказательно и/или имеется общее мнение, что проводимое лечение или процедура выгодны, удобны и эффективны
Класс II	Разночтения в доказательности и/или расхождение мнений о полезности/эффективности лечения или процедуры
Класс IIa	Сила доказательств и/или мнений указывают на полезность/эффективность
Класс IIb	Полезность и эффективность в меньшей степени установлены доказательствами/мнениями

Уровни достоверности	Определение
Класс III	Доказательно и/или имеется общее мнение, что проводимое лечение или процедура невыгодны/неэффективны и в некоторых случаях могут принести вред

Таблица П2

Уровни убедительности рекомендаций с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций

Уровень доказательности А	Данные получены на основе многоцентровых рандомизированных исследований или метаанализов
Уровень доказательности В	Данные получены на основе одиночных рандомизированных исследований или больших нерандомизированных исследований
Уровень С	Консенсус мнений экспертов и/или небольших доказательности исследований, ретроспективных исследований, регистров

Обновление данных клинических рекомендаций будет проводиться 1 раз в 3 года — в 2018 г.

Приложение А3.

Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 203н от 10 мая 2017 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология», утверждённый приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 919н.
- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утверждённый приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. №572н.

Приложение Б

Алгоритмы ведения пациента

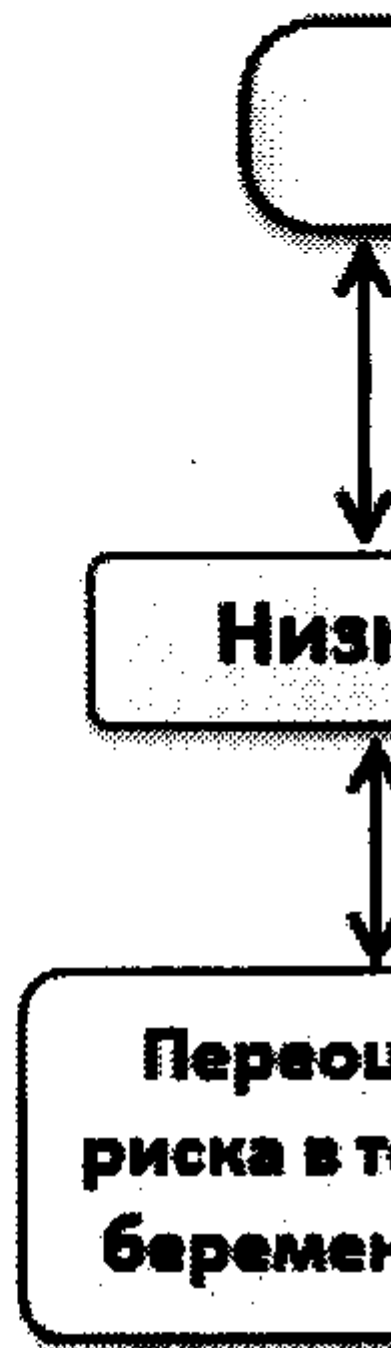


Рис. 1. Алгоритм оценки риска ВТЭО и назначения антикоагулянтов во время беременности.

При

Н

5000 ЕД де
еже

Боле
послед

Да

Рис. 2. Алгоритм назначения нефракционированного гепарина во время беременности и выбора метода анестезии при операции кесарева сечения.

Прим

Ни

Эноксапарин 20-

Дальтепарин

1 раз/сут

Надропарин 0,3-

МЕ) 1 раз /сут

Более

послед

Рис. 3. Алгоритм назначения низкомолекулярного гепарина во время беременности и выбора метода анестезии при операции кесарева сечения.

Pa

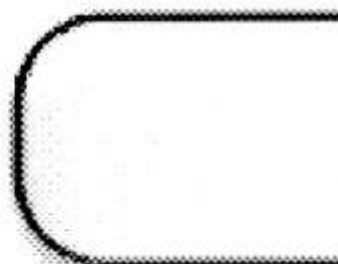


Рис. 4. Алгоритм назначения гепарина (НМГ) после операции кесарева сечения.

Приложение В

Информация для пациентов

Пациентки, имеющие в анамнезе повышенную кровоточивость и/или наследственную патологию в системе гемостаза, принимающие препараты, снижающие свёртывающий потенциал крови (дезагреганты, антикоагулянты), должны информировать своего лечащего врача перед любой планируемой инвазивной процедурой (операцией) и различными вариантами местной анестезии в акушерстве и гинекологии. При умеренных и высоких факторах риска венозных тромбозных осложнений во время беременности и в послеродовом периоде пациентки должны знать о необходимости проведения фармакологической и нефармакологической тромбопрофилактики даже после выписки из стационара. Пациентки должны быть информированы о разрешённых препаратах (дезагреганты, антикоагулянты) во время беременности и грудного вскармливания, необходимо информированное согласие пациентки на приём препаратов, влияющих на свёртывающий потенциал крови.

Образец:

Я, ФИО, подтверждаю, что:

имела/не имела в прошлом повышенную кровоточивость, имела/не имела наследственную патологию в системе гемостаза, принимала/не принимала препараты, снижающие свёртывание крови (дезагреганты, антикоагулянты): указать, какие и

когда Мне разъяснено, что я имею (умеренную, высокую)

степень риска венозных тромбозных осложнений во время беременности и в послеродовом периоде, поэтому мне необходимо проведение фармакологической и нефармакологической тромбопрофилактики даже после выписки из стационара.

Я проинформирована о препаратах, влияющих на свёртывание крови, разрешённых к применению во время беременности и грудного вскармливания (дезагрегантах, антикоагулянтах), об их побочных эффектах и осложнениях, в случае появления которых я должна немедленно проинформировать лечащего врача.

Дата:

Подпись:

[Скачать в формате Microsoft Word](#)

[Скачать в формате Adobe PDF](#)

Приложение Г1

Оценка риска ВТЭО во время беременности (BCOC, 2015) ⁸

Степень риска	Факторы	Тактика
Высокий	Любой предыдущий ВТЭО кроме единственного случая, который имел отношение к обширному оперативному вмешательству	Требует тромбопрофилактики НМГ во время беременности Обратитесь к эксперту по тромбозам во время беременности Эластическая компрессия
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> - Госпитализация - Единственный предыдущий ВТЭО, который имел отношение к обширному оперативному вмешательству - Опасная тромбофилия без эпизодов ВТЭО - Сопутствующая патология, например рак, сердечная недостаточность, активная СКВ, воспалительные заболевания кишечника или воспалительная полиартропатия, нефротический синдром, сахарный диабет I типа с нефропатией, серповидно-клеточная анемия, внутривенное употребление наркотиков - Любая операция, например удаление аппендикита - СГЯ (только первый триместр) - Ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) 	Возможна тромбопрофилактика НМГ во время беременности по согласованию со специалистами
Эластическая компрессия		
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> — Возраст > 35 — Паритет > 3 — Курение 	Четыре больше фактора риска: профилактика с первого триместра Три фактора риска:

Степень риска	Факторы	Тактика
	<ul style="list-style-type: none"> — Варикозная болезнь крупных вен — Текущая преэклампсия — Неподвижность, например, парализация — Семейная история неспровоцированного или вызванного эстрогенами ВТЭО в родственниках первой степени — Тромбофилия с низким риском — Многоплодная беременность — ЭКО/вспомогательные репродуктивные технологии — Переходные факторы риска: дегидратация/неукротимая рвота; текущая общая инфекция; дальнейшее путешествие 	<p>профилактика от 28 нед. Эластическая компрессия</p> <p>Меньше 3-х Более низкий риск Мобилизация и предупреждение дегидратации Эластическая компрессия</p>

Приложение Г2

Оценка риска ВТЭО во время беременности (BCOS, 2015) ⁸

	Существовавшие ранее
Предыдущий эпизод ВТЭО	
Тромбофилия	<p>Наследственная Дефицит антитромбина Дефицит протеина С Дефицит протеина 5 Фактор / Лейдена Мутация протромбина</p> <p>Приобретённая Антитела антифосфолипида Постоянный волчаночный антикоагулянт и/или постоянные умеренные/высокие титры антител антикардиолипина и/или антител β2-гликопротеин 1</p>

	Медицинские сопутствующие патологии, например рак, сердечная недостаточность, активная СКВ, воспалительная полиартропатия или IBD; нефротический синдром; сахарный диабет типа 1 с нефропатией; серповидно-клеточная анемия; употребление внутривенных наркотиков
	Возраст >35 лет
	Ожирение (ИМТ более 30 кг/м ²) до беременности или на ранних сроках
	Паритет более 3
	Курение
	Грубые варикозные вены (выше колена, симптомы флебита, изменения кожи, отёк)
	Параплегия
	Акушерские факторы риска
	<p> Многоплодная беременность Текущая преэклампсия Кесарево сечение Длительные роды (более 24 ч) Оперативное родоразрешение Мертворождение Преждевременные роды Послеродовое кровотечение (более 1 л/необходимость гемотрансфузии) </p>
	Вновь возникающие/преходящие
	Эти факторы риска потенциально обратимы и могут развиваться на более поздних сроках беременности, чем начальная оценка степени риска, или могут меняться и поэтому важна индивидуальная оценка

	степени риска.
	Любая операция во время беременности или в послеродовом периоде, кроме непосредственного восстановления промежности, например удаление аппендицита, послеродовая стерилизация
	Перелом костей
	Неукротимая рвота, обезвоживание
	Синдром гиперстимуляции яичников
	Госпитализация или неподвижность,
	Системная инфекция, требующая внутривенных антибиотиков или госпитализации
	Дальнее путешествие (>4 часа)

Приложение ГЗ

Оценка риска ВТЭО во время беременности, ВСОС, 2015 ⁸

Существующие ранее факторы риска	Счет
Предыдущий эпизод ВТЭО (кроме единственного события связанного с обширным оперативным вмешательством),	4
Предыдущий эпизод ВТЭО связанный с обширным оперативным вмешательством	3
Известная тромбофилия высокого риска	3

Существующие ранее факторы риска	Счет
Медицинские сопутствующие патологии, например рак, сердечная недостаточность; активная системная красная волчанка, воспалительная полиартропатия или воспалительное заболевание кишечника; нефротический синдром; сахарный диабет типа 1 с нефропатией; серповидно-клеточная анемия; использование внутривенных наркотиков	3
Семейная история неспровоцированного или связанного с эстрогеном ВТЭО в родственнике первой степени	1
Известная тромбофилия с низким риском (без эпизодов ВТЭО)	1
Возраст (>35 лет)	1
Ожирение	1 — ИМТ <30, 2- ИМТ более 40
Курение	1
Грубые варикозные вены	1
Акушерские факторы риска	Счёт
Преэклампсия во время текущей беременности	1
ВРТ/ЭКО	1
Многоплодная беременность	1

Существующие ранее факторы риска	Счет
Кесарево сечение в родах	2
Кесарево сечение плановое	1
Оперативное родоразрешение	1
Длительные роды (более 24 ч)	1
Послеродовое кровотечение (более 1 л или необходимость гемотрансфузии)	1
Преждевременные роды менее 37+0 нед (текущая беременность)	1
Мертворождение во время текущей беременности	1
	Преходящие факторы риска
Любая операция во время беременности или в послеродовой период кроме непосредственного восстановления промежности, например, удаление аппендицита, послеродовая стерилизация	3
Неукротимая рвота	3
Синдром гиперстимуляции яичников (только первый триместр)	4
Текущая системная инфекция	1

Существующие ранее факторы риска	Счет
Неподвижность, обезвоживание 1	
ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО	

- Если общее количество более или равно 4, рассматривают тромбопрофилактику с первого триместра.
- Если общее количество 3, рассматривают тромбопрофилактику с 28 недель.
- Если общее количество более или равно 2 после родов, рассматривают тромбопрофилактику в течение по крайней мере 10 дней. * При дородовых госпитализациях рассматривают тромбопрофилактику.
- Если длительная госпитализация [более 3 дней] или повторная госпитализация в больницу в течение послеродового периода, рассматривают тромбопрофилактику.
- Для пациентов с идентифицированным риском кровотечения баланс рисков кровотечения и тромбоза должен быть обсуждён после консультаций с гематологом с экспертными знаниями по вопросам тромбоза и кровотечений во время беременности.

Приложение Г4

Оценка риска ВТЭО после родов (BCOS, 2015) ⁸

Степень риска	Факторы	Тактика
Высокий	Любой предыдущий ВТЭО Применение НМГ во время беременности Тромбофилия высокого риска Тромбофилия с низким риском + семейный анамнез ВТЭО	Обязательна тромбопрофилактика НМГ не менее 6 недель Эластическая компрессия
Умеренный	- Кесарево сечение в родах - ИМТ > 40 кг/м ² - Релапаротомия или операция (>3 дня) в послеродовом периоде	Тромбопрофилактика НМГ в течение 10 суток НВ , при сохранении или >3 факторов риска — продолжить

Степень риска	Факторы	Тактика
	<ul style="list-style-type: none"> - Любая операция в послеродовой период кроме непосредственного восстановления промежности - Сопутствующая патология, например рак, сердечная недостаточность, активная СКВ, воспалительные заболевания кишечника или воспалительная полиартропатия, нефротический синдром, сахарный диабет I типа с нефропатией, серповидно-клеточная анемия, внутривенное употребление наркотиков 	<p>тромбопрофилактику НМГ Эластическая компрессия</p>
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> - Возраст ≥ 35 лет - Тучность (ИМТ ≥ 30 кг/м²) - Паритет ≥ 3 - Варикозная болезнь крупных вен - Курение - Длительная иммобилизация, например параплегия - Семейная история ВТЭО - Тромбофилия с низким риском - Инфекция - Преэклампсия - Преждевременные роды - Мертворождение - Многоплодная беременность - Длительные роды более 24 ч - Щипцы, вакуум-экстракция - Любые хирургические операции после родов - Послеродовое кровотечение более 1000 мл и гемотрансфузия 	<p>2 и более фактора: Умеренный риск Тромбопрофилактика НМГ в течение 10 суток Эластическая компрессия</p>

Приложение Г5

Факторы риска для послеродовых ВТЭО (АССР, 2012) ²

Высокие факторы риска: присутствие по крайней мере одного фактора риска
предлагает риск послеродовых ВТЭО доз %:

Высокие факторы риска: присутствие по крайней мере одного фактора риска предлагает риск послеродовых ВТЭО доз %:

- Неподвижность (строгий постельный режим в течение 1 недели)
- Послеродовое кровотечение 1000 мл и более с хирургическим вмешательством
- Предыдущие ВТЭО
- Преэклампсия с задержкой развития плода
- Тромбофилия
- Дефицит антитромбин
- Фактор Лейдена (гомозиготный или гетерозиготный)
- Протромбин 620210А (гомозиготный или гетерозиготный)
- Медицинские условия:
 - Системная красная волчанка
 - Заболевания сердца
 - Серповидно-клеточная анемия
 - Переливание крови
 - Послеродовая инфекция

Незначительные факторы риска: присутствие по крайней мере двух факторов риска или одного фактора риска при экстренной операции кесарева сечения обуславливает риск послеродовых ВТЭО более 3%:

- ИМТ 30 кг/м²
- Многоплодная беременность _
- _ Послеродовое кровотечение более 1000 мл
- Курение более 10 сигарет в день
- Задержка развития плода
- Преэклампсия
- Тромбофилия:
 - Дефицит протеина С
 - Дефицит протеина 5

Приложение Г6

Тромбопрофилактика после предыдущего эпизода тромбоза у пациенток группы высокого риска ⁴²

Риск	История	Профилактика
------	---------	--------------

Риск	История	Профилактика
Очень высокий	<p>Предыдущие ВТЭО с долгосрочным приёмом варфарина</p> <p>Дефицит антитромбина III</p> <p>Антифосфолипидный синдром с ВТЭО</p>	<p>Лечебные дозы НМГ во время беременности и как минимум 6 недель после родов</p> <p>прием НМГ или варфарина</p>
Высокий	<p>Предыдущие или текущие неспровоцированные ВТЭО</p> <p>ВТЭО связанные с эстрогенами, ВТЭО и тромбофилия</p> <p>ВТЭО и семейный анамнез</p> <p>Бессимптомная тромбофилия (комбинированные факторы, гомозиготный фактор V)</p>	<p>Профилактические дозы НМГ во время беременности и 6 недель после родов</p>
Умеренный	<p>Единственный предыдущий ВТЭО, связанный с преходящим фактором без тромбофилии, семейного анамнеза и других факторов</p> <p>Бессимптомная тромбофилия (исключает дефицит антитромбина, комбинированные факторы, гомозиготный FVL)</p>	<p>НМГ во время беременности по согласованию</p> <p>НМГ в профилактических дозах 6 недель после родов</p>

Приложение Г7

Показатели системы гемостаза вне и во время беременности

Компоненты	Вне беременности	Во время беременности
Фибриноген	2,0–4,5 г/л	4,0–6,5 г/л
Фактор II	75–125%	100–125%
Фактор V	75–125%	100–150%

Компоненты	Вне беременности	Во время беременности
Фактор VII	75–125%	150–250%
Фактор VIII	75–150%	200–500%
Фактор IX	75–125%	100–150%
Фактор X	75–125%	150–250%
Фактор XII	75–125%	100–200%
Фактор XIII	75–125%	35–75%
D-димер	Менее 0,5 мг/л	0,13–1,7 мг/л
Тканевой активатор плазминогена (TPA)	1,6–13 мкг/л	3,3–9,2 мкг/л
Ингибиторы активатора плазминогена 1,2 (PAI-1, PAI-2)	100%	Увеличиваются
Фактор Виллебранда	100%	Увеличивается
Протеин S	100%	Уменьшается
Протеин C	100%	Не изменяются

Компоненты	Вне беременности	Во время беременности
Антитромбин III	80–130%	Не изменяются
Тромбоциты	150–350*10 ⁹	Не изменяются
Международное нормализованное отношение (МНО)	0,9–1,1	0,9–1,1
Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ, АПТВ)	22–35 с	22–35 с
Тромбиновое время	11–13 с	11–13 с

Список литературы

th

ed. — Lippincott Williams & Wilkins, 2013. — 1566 p.

1. Horlocker T.T., Wedel D.J., Rowlingson J.C. et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition) // Reg. Anesth. Pain. Med. — 2010. — Jan-Feb. — Vol. 35. — №1. — P. 64–101. [↔](#) [↔](#) [↔](#)
2. Bates Sh. M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy // Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. — 2012. — Feb. — Vol. 141. — Suppl. 2. — P. e691S–e736S. [↔](#) [↔](#) [↔](#) [↔](#)
3. Senat M.V., Sentilhes L., Battut A. et al. Postpartum practice: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2016. — Jul. — Vol. 202. — P. 1–8. [↔](#) [↔](#) [↔](#)
4. Afshari A., Ageno W., Ahmed A. et al. ESA VTE Guidelines Task Force. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Executive summary // Eur. J. Anaesthesiol. — 2018. — Feb. — Vol. 35. — №2. — P. 77–83. [↔](#) [↔](#) [↔](#) [↔](#) [↔](#) [↔](#)

5. Ducloy-Bouthors A.S., Baldini A., Abdul-Kadir R., Nizard J. ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Surgery during pregnancy and the immediate postpartum period // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2018. — Feb. — Vol. 35. — №2. — P. 130–133. [↔](#) [↔](#) [↔](#) [↔](#) [↔](#)
6. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report // *Chest.* — 2016. — Feb. — Vol. 149. — №2. — P. 315–352. [↔](#) [↔](#)
7. Bain E., Wilson A., Tooher R. et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — Feb 11. — Iss. 2. — Art. №CD001689. [↔](#) [↔](#) [↔](#)
8. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium Green-top Guideline. — №37a. — April 2015. — 40 p. [↔](#) [↔](#) [↔](#) [↔](#) [↔](#) [↔](#) [↔](#) [↔](#) [↔](#) [↔](#)
9. Rath W., Tsikouras P., Von Tempelhoff G.F. Pharmacological Thromboprophylaxis during Pregnancy and the Puerperium: Recommendations from Current Guidelines and their Critical Comparison // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* — 2016. — Jun. — Vol. 220. — №3. — P. 95–105. [↔](#) [↔](#) [↔](#)
10. Koenig-Oberhuber V., Filipovic M. New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants // *Br. J. Anaesth.* — 2016. — Sep. — Vol. 117. — Suppl. 2. — P. ii74–ii8449. [↔](#)
11. Ormsher L., Simcox L., Tower C., Greer I.A. Management of inherited thrombophilia in pregnancy // *Womens Health (bond).* — 2016. — Jul. — Vol. 12. — №4. — P. 41–433. [↔](#) [↔](#)
12. Croles F.N., Nasserinejad K., Duvekot J.J. et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis // *BMJ.* — 2017. — Oct 26. — Vol. 359. — P. j4452. [↔](#)
13. Zhang T., Ye X., Zhu T. et al. Antithrombotic Treatment for Recurrent Miscarriage: Bayesian Network Meta-Analysis and Systematic Review // *Medicine (Baltimore).* — 2015. — Nov. — Vol. 94. — №45. — P. e1732. [↔](#)
14. Ormsher L., Simcox L.E., Tower C., Greer T.A. «To test or not to test», the arguments for and against thrombophilia testing in obstetrics // *Obstet. Med.* — 2017. — Jun. — Vol. 10. — №2. — P. 61–66. [↔](#)
15. Rodger M.A., Gris J.C., De Vries J.I.P. et al. Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials // *Lancet.* — 2016. — Nov 26. — Vol. 388. — №10060. — P. 2629–2641. [↔](#)

16. Duffett L., Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update // *Br. J. Haematol.* — 2015. — Mar. — Vol. 168. — №5. — P. 38–619. [↩](#)
17. Leffert L.R., Dubois H.M., Butwick A.J. et al. Neuraxial Anesthesia in Obstetric Patients Receiving Thromboprophylaxis With Unfractionated or Low-Molecular-Weight Heparin: A Systematic Review of Spinal Epidural Hematoma // *Anesth. Analg.* — 2017. — Jul. — Vol. 125. — №1. — P. 223–231. [↩↩↩↩](#)
18. D'Alton M.E., Friedman A.M., Smiley R.M. et al. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Venous Thromboembolism // *Anesth. Analg.* — 2016. — Oct. — Vol. 123. — №4. — P. 9–942. [↩](#)
19. Leffert L., Butwick A., Carvalho B. et al. Members of the SOAP VTE Taskforce. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the Anesthetic Management of Pregnant and Postpartum Women Receiving Thromboprophylaxis or Higher Dose Anticoagulants // *Anesth. Analg.* — 2018. — Mar. — Vol. 126. — №3. — P. 928–944. [↩↩↩↩↩↩↩↩](#)
20. Lagerkranser M. Neuraxial blocks and spinal haematoma: Review of 166 case reports published 1994-2015. Part 1: Demographics and risk-factors // *Scand. J. Pain.* — 2017. — Apr. — Vol. 15. — P. 118–129. [↩](#)
21. Gonzalez-Fiol A., Eisenberger A. Anesthesia implications of coagulation and anticoagulation during pregnancy // *Semin. Perinatol.* — 2014. — Oct. — Vol. 38. — №6. — P. 7–370. [↩↩](#)
22. Working Party: Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland; Obstetric Anaesthetists' Association; Regional Anaesthesia UK. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation: the Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland The Obstetric Anaesthetists' Association Regional Anaesthesia UK // *Anaesthesia.* — 2013. — Sep. — Vol. 68. — №9. — P. 72–966. [↩↩↩↩↩↩](#)
23. Yarrington C.D., Valente A.M., Economy K.E. Cardiovascular Management in Pregnancy: Antithrombotic Agents and Antiplatelet Agents // *Circulation.* — 2015. — Oct 6. — Vol. 132. — №14. — P. 64–135. [↩↩](#)
24. Shaban A., Moritani T., Al Kasab S. et al. Spinal Cord Hemorrhage // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2018. — Mar 16. pii:S1052— 3057(18)30065-X. [↩↩](#)
25. Lagerkranser M., Lindquist C. Neuraxial blocks and spinal haematoma: Review of 166 cases published 1994–2015. Part 2: diagnosis, treatment, and outcome // *Scand. J. Pain.* — 2017. — Apr. — Vol. 15. — P. 130–136. [↩↩](#)
26. Lee L.O., Bateman B.T., Kheterpal S. et al. Multicenter Perioperative Outcomes Group Investigators. Risk of Epidural Hematoma after Neuraxial Techniques in Thrombocytopenic Parturients: A Report from the Multicenter Perioperative Outcomes Group // *Anesthesiology.* — 2017. — Jun. — Vol. 126. — №6. — P. 1053–1063. [↩](#)

27. Bernstein J., Hua B., Kahana M. et al. Neuraxial Anesthesia in Parturients with Low Platelet Counts // *Anesth. Analg.* — 2016. — Jul. — Vol. 123. — №1. — P. 7–165. [↔](#)
28. Gerhardt A., Scharf R.E., Greer I.A., Zotz R.B. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium // *Blood.* — 2016. — Nov 10. — Vol. 128. — №19. — P. 2343–2349. [↔](#) [↔](#)
29. Greer I.A. Clinical Practice. Pregnancy Complicated by Venous Thrombosis // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — Aug 6. — Vol. 373. — №6. — P. 7–540. [↔](#)
30. Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: «TIPPS» for risk stratification // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* — 2014. — Dec 5. — Vol. 2014. — №1. — P. 92–387. [↔](#)
31. Rosero E.B., Joshi G.P. Nationwide incidence of serious complications of epidural analgesia in the United States // *Acta. Anaesthesiol. Scand.* — 2016. — Jul. — Vol. 60. — №6. — P. 20–810. [↔](#)
32. Dubois V., Dincq A.S., Douxfils J. et al. Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants // *Thromb. J.* — 2017. — May 15. — P. 14–15. [↔](#)
33. Maddali P., Moisi M., Page J. et al. Anatomical complications of epidural anesthesia: A comprehensive review // *Clin. Anat.* — 2017. — Apr. — Vol. 30. — №3. — P. 342–346. [↔](#)
34. Palmerola K.L., D'Alton M.E. et al. A comparison of recommendations for pharmacologic thromboembolism prophylaxis after caesarean delivery from three major guidelines // *BJOG.* — 2016. — Dec. — Vol. 123. — №13. — P. 216–2157. [↔](#) [↔](#)
35. Bates S.M., Middeldorp S., Rodger M. et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2016. — Jan. — Vol. 41. — №1. — P. 92–128.2. [↔](#) [↔](#)
36. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений: Краткое издание. — М: Изд-во Российского общества хирургов, 2016. — 60 с. [↔](#) [↔](#)
37. Villani M., Ageno W., Grandone E., Dentali F. I The prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2017. — May. — Vol. 15. — №5. — P. 397–402. [↔](#)
38. Fogerty A.E. Challenges of Anticoagulation Therapy in Pregnancy // *Curr. Treat. Options. Cardiovasc. Med.* — 2017. — Sep 14. — Vol. 19. — №10. — P. 76. [↔](#) [↔](#) [↔](#) [↔](#) [↔](#)
39. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 2013. — Sep. — Vol. 122. — №3. — P. 17–706. [↔](#)

40. Keeling D., Tait R.C., Watson H. I British Committee of Standards for Haematology. Perioperative management of anticoagulation and antiplatelet therapy // *Br. J. Haematol.* — 2016. — Nov. — Vol. 175. — №4. — P. 602–613. [↔](#) [↔](#) [↔](#) [↔](#) [↔](#) [↔](#)
41. Neal J.M., Barrington M.J., Brull R. et al. The Second ASRA Practice Advisory on Neurologic Complications Associated With Regional Anesthesia and Pain Medicine: Executive Summary 2015 // *Reg. Anesth. Pain. Med.* — 2015. — Sep-Oct. — Vol. 40. — №5. — P. 30–401. [↔](#)
42. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Spencer F.A. et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* — 2012. — Feb. — Vol. 141. — Suppl. 2 — P. e326S–e350S. [↔](#) [↔](#) [↔](#)
43. Leffert L., Butwick A., Carvalho B. et al. Members of the SOAP VTE Taskforce. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the Anesthetic Management of Pregnant and Postpartum Women Receiving Thromboprophylaxis or Higher Dose Anticoagulants // *Anesth. Analg.* — 2017. — Nov. [↔](#)
44. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology.* 2016 Feb; 124(№2): P.270-300. [↔](#)
45. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 177: Obstetric Analgesia and Anesthesia // *Obstet. Gynecol.* — 2017. — Apr. — Vol. 129. — №4. — P. 73–89. [↔](#)
46. Ten Cate H., Henskens Y.M., Lance M.D. I Practical guidance on the use of laboratory testing in the management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants // *Vase Health Risk Manag.* — 2017. — Dec 13. — Vol. 13. — P. 457–467. [↔](#)
47. Despas N., Larock A.S., Jacqmin H. et al. Heparin monitoring: clinical outcome and practical approach // *Ann Biol. Clin. (Paris).* — 2016. — Dec 1. — Vol. 74. — №6. — P. 637–652. [↔](#)
48. Linnemann B., Bauersachs R., Rott H. et al. Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis of pregnancy-associated venous thromboembolism — position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH) // *Vasa.* — 2016. — Vol. 45. — №2. — P. 87–101. [↔](#)
49. Fowler A., Perry D.J. I Laboratory monitoring of haemostasis // *Anaesthesia.* — 2015. — Jan. — Vol. 70. — Suppl. 1. — P. 24, 68–72. [↔](#)
50. Babin J.L., Traylor K.L., Witt D.M. Laboratory Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin and Fondaparinux // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2017. — Apr. — Vol. 43. — №3. — P. 261–269. [↔](#)

51. Rendon P., Burnett A.E., Zimmerberg-Helms J. et al. Optimizing diagnostic testing for venous thromboembolism // *Cleve Clin. J. Med.* — 2017. — Jul. — Vol. 84. — №7. — P. 545–554. [↩](#)
52. Shen L., Tabaie S., Ivascu N. Viscoelastic testing inside and beyond the operating room // *J. Thorac. Dis.* — 2017. — Apr. — Vol. 9. — Suppl. 4. — P. 299–308. [↩](#)
53. Williams B., McNeil J., Crabbe A., Tanaka K.A. Practical Use of Thromboelastometry in the Management of Perioperative Coagulopathy and Bleeding // *Transfus. Med. Rev.* — 2017. — Jan. — Vol. 31. — №1. — P. 11–25. [↩](#)
54. Gold M. Magnetic Resonance Imaging of Spinal Emergencies // *Top Magn. Reson. Imaging.* — 2015. — Dec. — Vol. 24. — №6. — P. 30–325. [↩](#)
55. Robison E., Heybome K., Allshouse A.A. et al. Implementation of a Risk-Based Heparin Protocol for Postpartum Venous Thromboembolism Prevention // *Obstet. Gynecol.* — 2017. — Aug. — Vol. 130. — №2. — P. 262–269. [↩](#) [↩](#)
56. Fonseca N.M., Alves R.R., Pontes J.P. Sociedade Brasileira de Anestesiologia. SBA recommendations for regional anesthesia safety in patients taking anticoagulants // *Braz. J. Anesthesiol.* — 2014. — Jan-Feb. — Vol. 64. — №1. — P. 1–15. [↩](#) [↩](#) [↩](#)
57. Irizarry-Alvarado J.M., Seim L.A. Perioperative Management of Anticoagulants // *Curr. Clin. Pharmacol.* — 2017. — Aug 21. [↩](#) [↩](#)
58. Sauter T.C., Eberle B., Wuillemin W.A. et al. How I manage patients with anticoagulation-associated bleeding or urgent surgery // *Swiss Med. Wkly.* — 2018. — Mar 14. — Vol. 14. — P. w14598. [↩](#) [↩](#)
59. Maslin B., Springer E., Zhu R. et al. Perioperative Safety of Warfarin Therapy and Reversal // *Curr. Drug Saf.* — 2016. — Vol. 11. — №2. — P. 55–149. [↩](#)
60. Afshari A., Fenger-Eriksen C., Monreal M., Verhamme P. ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Mechanical prophylaxis // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2018. — Feb. — Vol. 35. — №2. — P. 112–115. [↩](#)
61. Terada Y., Toda H., Hashikata H. et al. I Treatment of Non-Traumatic Spinal Epidural Hematoma: A Report of Five Cases and a Systematic Review of the Literature // *No Shinkei Geka.* — 2016. — Aug. — Vol. 44. — №8. — P. 77–669. [↩](#)
62. Kadir R.A., Davies J. Hemostatic disorders in women // *J. Thromb. Haemost.* — 2013. — Jun. — Vol. 11. — Suppl. 1. — P. 9–170. [↩](#)
63. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice / Ed. V.J. Marder et al. — 6 [↩](#)
64. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy. A Guide to Management I / Ed. H. Cohen, P. O'Brien. — Springer, 2012. — 252 p. [↩](#)

65. Katz D., Beilin Y.I. Disorders of coagulation in pregnancy // Br. J. Anaesth. — 2015. — Dec. — Vol. 115. — Suppl. 2. — P. 75–88. [↩](#)
66. Struble E., Harrouk W., De Felice A., Tesfamariam B.I. Nonclinical aspects of venous thrombosis in pregnancy // Birth. Defects. Res. C. Embryo. Today. — 2015. — Sep. — Vol. 105. — №3. — P. 190–200. [↩](#)
67. Middeldorp S. Anticoagulation in pregnancy complications // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2014. — Dec 5. — №1. — P. 9–393. [↩](#)
68. Richardson A., Shah S., Harris C. et al. Anticoagulation for the Pregnant Patient with a Mechanical Heart Valve, No Perfect Therapy: Review of Guidelines for Anticoagulation in the Pregnant Patient // Case. Rep. Cardiol. — 2017. — Vol. 2017. — P. 3090273. [↩](#)
69. D'Souza R., Ostro J., Shah P.S. et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis // Eur. Heart. J. — 2017. — May 14. — Vol. 38. — №19. — P. 1509–1516. [↩](#)
70. Vela Vasquez R.S., Pelaez Romero R. / Aspirin and spinal haematoma after neuraxial anaesthesia: Myth or reality? // Br. J. Anaesth. — 2015. — Nov. — Vol. 115. — №5. — P. 98–688. [↩](#)
71. Greenberg M.S. Handbook of Neurosurgery. — 8 ed. — Thieme Medical Publishers, Inc., 2016. — 1664 p. [↩](#)