Принципы подготовки и ведения беременности у женщины с тромбофилией. Низко-молекулярные гепарины - препараты выбора

Подготовила: Мулярчик Анна
5 курс, ЛФ

г.Гродно,2016

Актуальность

- В последнее время в акушерской практике большое внимание уделяется проблеме ведения беременности у пациенток с тромбофилией, т. к. не вызывает сомнений, что эта категория больных имеет повышенный риск развития тяжелой акушерской и перинатальной патологии.
- Рецидивирующие тромбозы в различные участки сосудистого русла, включая маточно-плацентарный кровоток, тяжелые гестозы, HELLP-синдром, отслойку плаценты могут не только осложнять течение беременности и родов, но и ухудшать состояние здоровья женщины в последующие периоды жизни.

Факторы риска развития тромбозов являются:

- Тромбозы или тромбоэмболии в семейной анамнезе;
- Возраст беременных старше 30-35 лет;
- Многорожавшие;
- Многоплодная беременность;
- Синдром гиперстимуляции яичников;
- Применение эстрогенных препаратов;
- Оперативные вмешательства;
- Варикозное расширение вен;
- Ожирение.

Прегравидарная подготовка

- Сбор анамнеза и выявление факторов риска
- При анамнестическом эпизоде венозных тромбоэмболических осложнений, связанных с приёмом эстрогенов и отсутствии других факторов риска антикоагулянты до беременности *не рекомендовано*.
- *Необходимо назначить профилактические или лечебные дозы НМГ* до наступления беременности (ввиду доказанного тератогенного эффекта варфарин и дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиеноперидины) на этом этапе отменяют) при выявлении опасных в отношении тромбозов ситуаций:
- Тромбофилии с высоким риском тромбоза
- Постоянный прием антикоагулянтов
- Перенесенный эпизод венозных тромбоэмболических осложнений

- **При наступлении беременности** (в I триместре развивается до 40–50% эпизодов ВТЭО, 2/3 фатальных ТЭЛА),если не было проведено ранее, оценивают факторы риска и *в случае решения вопроса о необходимости фармакологической тромбопрофилактики, препараты назначают и применяют в течение всей беременности и не менее 6 нед в послеродовом периоде*.
- 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 геморрагических осложнений (средняя частота развития 0,43–1,8%) и наличия противопоказаний.

Тактика ведения женщин с тромбофилией во время беременности и после родоразрешения (ACOG, 2010)

Клинический сценарий	Во время беременности	После родоразрешения
Тромбофилия низкого риска без эпизода ВТЭО	Наблюдение без антикоагулянтов	Наблюдение без антикоагулянтов или послеродовая тромбопрофилактика при дополнительных факторах риска
Тромбофилия низкого риска с единственным эпизодом ВТЭО без долгосрочной антикоагуляции	Профилактическая или промежуточная доза НГ/НМГ или наблюдение без антикоагулянтов	Послеродовая тромбопрофилактика НМГ
Тромбофилия высокого риска без эпизода ВТЭО	Профилактические дозы НГ или НМГ	Послеродовая тромбопрофилактика НМГ
Тромбофилия высокого риска с единственным эпизодом ВТЭО без долгосрочной антикоагуляции	Профилактическая или промежуточная доза НГ или НМГ	Послеродовая тромбопрофилактика 6 нед.
Единственный предыдущий эпизод ВТЭО, связанный с преходящим фактором (беременность, эстрогены) без тромбофилии	Наблюдение без антикоагулянтов	Послеродовая тромбопрофилактика
Единственный эпизод ВТЭО, связанный с непреходящим фактором без тромбофилии	Наблюдение без антикоагулянтов или профилактическая или промежуточная доза НГ/НМГ	Послеродовая тромбопрофилактика промежуточными дозами НМГ
Два или более эпизода ВТЭО с тромбофилией или без тромбофилии без долгосрочной антикоагуляции	Профилактическая или, промежуточная доза НГ или НМГ	Лечебная или промежуточная доза НГ/НМГ течение 6 нед.
Два или более эпизода ВТЭО с тромбофилией или без тромбофилии с долгосрочной антикоагуляцией	Отрегулированная доза НМГ или НГ	Возобновление долгосрочной антикоагуляции

Тромбопрофилактика после предудущего эпизода тромбоза у пациенток группы высокого риска

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

Особенности дозирования гепаринов во время беременности

- Если у женщины в анамнезе эпизод венозных тромбоэмболических осложнений был более 12 мес, то НМГ назначают в профилактической дозе;
- если в течение ближайших 12 мес, то назначают ¾ лечебной дозы (промежуточные);
- если менее 1 мес — лечебные дозы НМГ.

Особенности дозирования гепаринов во время беременности

- Во время беременности есть ряд особенностей, существенно влияющих на эффективность гепарина и НМГ:

☐ Увеличение объёма распределения

☐ Увеличение скорости клубочковой фильтрации

☐ Большее связывание гепарина с белками плазмы

☐ У гепаринов более короткий период полужизни

☐ Более низкие пиковые концентрации в плазме

В связи с этим введено понятие ***«промежуточных доз»*** гепаринов.

Профилактические дозы нефракционированного гепарина и НМГ

Препарат	Профилактические дозы
Нефракционированный гепарин	5000 ЕД подкожно через 8–12 ч
Эноксапарин	20–40 мг 1 раз в сутки
Дальтепарин	2500–5000 МЕ 1–2 раза /сут
Надропарин	0,3–0,6 мл (2850–5700 МЕ) 1 раз /сут

Лечебные дозы нефракционированного гепарина и НМГ

Препарат	Лечебная доза
Нефракционированный гепарин (1С) в/в	Старт: 80 ЕД/кг или 5000 ЕД, поддерживающая доза: 18 ЕД/кг/ч
Нефракционированный гепарин (1С) подкожно	Старт: в/в болюс 5000 ЕД, поддерживающая доза: 17 500–18 000 ЕД, или 250 ЕД/кг п/к через 12 ч
Эноксапарин	1 мг/кг каждые 12 ч, 1,5 мг/кг 1 раз в сут (1С)
Дальтепарин	120 ЕД/кг каждые 12 ч, 200 ЕД/кг в сут (1С)
Фондапаринукс	п/к при массе тела < 50 кг 5,0 мг; 50–100 кг — 7,5 мг; > 100 кг — 10 мг в сутки (1С)

Низкомолекулярные гепарины- препараты выбора

- Обладают наиболее высокой биодоступностью;
- Больший период полувыведения
- Пролонгированное действие
- Снижение потенциального риска кровотечений
- Риск развития остеопенических осложнений менее низкий по сравнению с НФГ
- Меньшая частота развития кровотечений
- Отсутствие необходимости в регулярном лабораторном контроле в период лечения
- Минимальный риск развития гепарин–индуцированной тромбоцитопении

Препараты низкомолекулярного гепарина

1-е поколение НМГ:

Дальтепарни(фрагмин)
Эноксапарин(клексан)
Надропарин(фраксипарин)

2-е поколение НМГ:

Бемипарин(цибор)

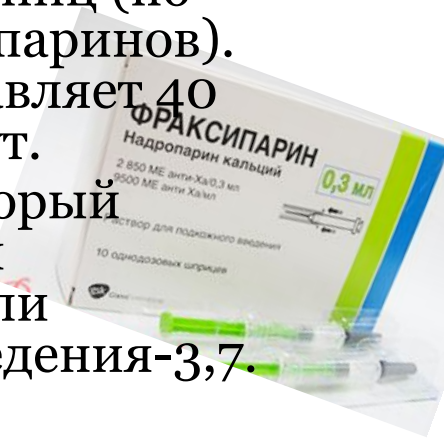
Сравнительная характеристика препаратов

- Фрагмин (далтепарин) имеет молекулярную массу 4–6 тыс. Дальтон. Активным веществом является далтепарин натрия. *Основным свойством является выраженное влияние на Ха* фактор при слабом влиянии на тромбин.
- Период полувыведения-2,3-2,8
- Антитромботическая активность сохраняется в течение 24 ч после однократного подкожного веления.
- Фрагмин выпускается в одноразовых шприцах по 2500 МЕ, 5000 МЕ и ампулах 10000 МЕ. Фрагмин назначают в дозе из расчета 100–200 анти–Ха/кг 1–2 раза в сутки подкожно. С профилактической целью Фрагмин назначается в дозе 2500–5000 МЕ 1 раз в сутки.

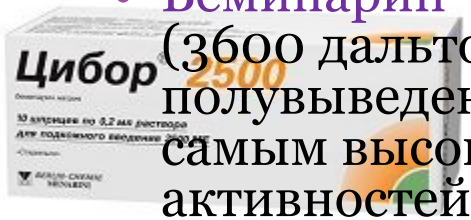
Сравнительная характеристика препаратов

- Эноксапарин натрия является низкомолекулярным гепарином с высокой активностью в отношении Ха–фактора свертываемости (тромбокиназы) и низкой активностью в отношении фактора IIа (тромбина). Период полувыведения-4,0-4,4 часа. Молекулряная масса 4500 Дальтон.

1 мг эноксапарина натрия содержит 100 анти–Ха–единиц (по международному стандарту низкомолекулярных гепаринов). Профилактическая доза эноксапарина натрия составляет 40 мг в сутки п/к, а максимальная доза – 80–100 мг/сут.



- Надропарин кальций представляет собой НМГ, который характеризуется более высокой анти–Ха факторной активностью по сравнению с анти–IIа факторной или антитромботической активностью. Период полувыедения-3,7. Молекулярная масса 4300 Дальтон.
- Бемипарин — это НМГ с самой низкой молекулярной массой (3600 дальтон) и самым продолжительным периодом полувыведения (5,3 часа). Этот препарат является НМГ с самым высоким соотношением анти-Ха-/анти-IIа-факторных активностей.



Противопоказания к применению антикоагулянтов во время беременности

- 1. Врождённая или приобретённая каогулопатия с повышенной кровоточивостью
- 2. Активное кровотечение во время беременности или после родов
- 3. Высокий риск кровотечения (предлежание, врастание плаценты)
- 4. Тромбоцитопения (менее 75х109)
- 5. Ишемический или геморрагический инсульт в пределах 4 недель
- 6. Тяжёлая почечная недостаточность (КФ менее 30 мл/мин/1,73 м2)
- 7. Тяжёлые заболевания печени (увеличение МНО, варикозно расширенные вены пищевода)
- 8. Неконтролируемая артериальная гипертензия (более 200/120 мм рт.ст.)

Контроль эффективности лечения

- *Традиционные параметры коагулограммы* (тромбоциты, фибриноген, МНО, АПТВ, продукты паракоагуляции) *не имеют информационной ценности в отношении прогноза развития тромбоза* и служат для оценки эффективности проводимой терапии антикоагулянтами (варфарин — МНО, гепарины — АПТВ).
- Пациентка с высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений, планирующая беременность, должна быть информирована об особенностях профилактики и лечения тромбозов во время беременности, противопоказаниях для целого ряда препаратов и возможных осложнениях.
- В истории болезни, амбулаторной карте, обменной карте обязательно фиксируют риск венозных тромбоэмболических осложнений (низкий, умеренный и высокий) и отмечают соответствующие профилактические мероприятия.
- Показаний для госпитализации в стационар на данном этапе нет.

Лечебная тактика при возникновении ТГВ во время беременности

Начальная терапия антикоагулянтами при высокой клинической вероятности острого ТГВ или при его верификации представлена тремя вариантами применения гепаринов:

- 1. *Внутривенное введение нефрационированного гепарина* – 5000 ЕД в/в болюсно и затем постоянная внутривенная инфузия 1000-2000 ЕД/ч. Контроль АПТВ проводится через 6 ч после начала терапии и его значения должны увеличиваться по отношению к норме в 1,5-2,5 раза. Уровень анти-Ха активности должен быть в пределах 0,35-0,7 ЕД/мл.
- 2. *Подкожное введение нефракционированного гепарина* является адекватной альтернативой внутривенному введению. Нагрузочная доза -5000 ЕД внутривенно, а затем 15000-20000 ЕД каждые 12 ч.
- 3. *Подкожное введение низкомолекулярного гепарина*. Оценка эффективности применения НМГ проводится по уровню анти-Ха активности – она должна быть 0,8-1,0 ЕД/мл через 3-4 ч после введения препарата. Определение количества тромбоцитов необходимо через 5-7 суток после начала лечения.

Лечебная тактика при возникновении ТГВ во время беременности

- *На начальном этапе необходимо обеспечить возвышенное положение нижней конечности и эластическую компрессию (чулки) нижних конечностей*. Нет никаких данных, что ранняя мобилизация больных с острым ТГВ увеличивает риск ТЭЛА, более того указывают, что ранняя мобилизация приводит к более быстрому регрессу отека нижней конечности и болевого синдрома.
- Совместно с сосудистым хирургом решается вопрос о необходимости установки кава-фильтра или другого метода хирургического лечения и профилактики

Лечебная тактика на этапе родоразрешения

- Нет доказанных данных о преимущественном способе родоразрешения у женщин с ТГВ, тактику определяют по конкретной акушерской ситуации.
- *Перед родоразрешением лечебные дозы НМГ и нефракционированного гепарина отменяют за 24 ч,* а в случае, когда сроки родов неизвестны, должен применяется только нефракционированный гепарин. Оптимальный метод обезболивания при оперативном родоразрешении — регионарная анестезия (спинальная, эпидуральная).

Послеродовый период

- Независимо от метода родоразрешения пациентка должна быть активизирована как можно раньше (через несколько часов после родов или операции).
- При планировании долгосрочной тромбопрофилактики терапия варфарином начинается с первых суток после родоразрешения и сочетается с применением НМГ в течение 4–5 суток для достижения МНО 2,0–3,0. *После эпизода ТГВ во время беременности антикоагулянтную терапию после родов продолжают не менее 3 мес* (в основном подобранной дозой варфарина). Если невозможна ранняя активизация (продлённая ИВЛ) для тромбопрофилактики используют перемежающуюся компрессию нижних конечностей на весь период иммобилизации (противопоказание — в острый период тромбоза глубоких вен).

Лечебная тактика при тромбоэмболии легочной артерии во время беременности

Начальная терапия антикоагулянтами при высокой клинической вероятности ТЭЛА или при его верификации представлена тремя вариантами применения гепаринов:

- 1. Внутривенное введение нефрационированного гепарина 5000 ЕД в/в болюсно, затем постоянная внутривенная инфузия 1000–2000 ЕД/ч. Контроль АПТВ проводят через 6 ч после начала терапии и его значения должны увеличиваться по отношению к норме в 1,5–2,5 раза. Уровень анти-Ха активности должен быть в пределах 0,35–0,7 ЕД/мл.
- 2. Подкожное введение нефракционированного гепарина — адекватная альтернатива внутривенному введению. Нагрузочная доза 5000 ЕД внутривенно, а затем 15000–20000 ЕД каждые 12 ч.
- 3. Подкожное введение низкомолекулярного гепарина. Оценивают эффективность НМГ по уровню анти-Ха активности — она должна быть 0,8–1,0 ЕД/мл через 3–4 ч после введения препарата. Определение количества тромбоцитов необходимо через 5–7 суток после начала лечения.

.

Лечебная тактика при тромбоэмболии легочной артерии

Применение тромболизиса во время беременности относительно противопоказано и при ТЭЛА без гемодинамических нарушений тромболизис использоваться не должен.

- Для коррекции артериальной гипотонии/шока показаны *вазопрессоры* (норадреналин 2–30 мкг/мин, адреналин, домпин) и *инотропные препараты* при дисфункции правого желудочка (добутамин 5 мкг/кг/мин, левосимендан). Массивная инфузионная терапия для коррекции гемодинамических нарушений при ТЭЛА противопоказана. Необходима респираторная терапия (ингаляция кислорода, ИВЛ).
- Все пациентки с любой формой ТЭЛА консультируются сосудистым хирургом для определения показаний к хирургическим методам профилактики (кава-фильтр) и лечения

Спасибо за внимание!