

## Профилактика и лечение геморрагических осложнений, связанных с применением антитромботических препаратов на этапах обезболивания родов и операции кесарева сечения. Методические рекомендации

© А.В. КУЛИКОВ<sup>1</sup>, Е.М. ШИФМАН<sup>2</sup>, Е.В. РОЙТМАН<sup>3,4</sup>, А.М. ОВЕЗОВ<sup>2</sup>, И.Б. ЗАБОЛОТСКИХ<sup>5</sup>, Д.В. МАРШАЛОВ<sup>6</sup>, Ю.С. РАСПОПИН<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

### РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается безопасность применения нефракционированного и низкомолекулярного гепарина, антагонистов витамина К<sub>1</sub>, ацетилсалициловой кислоты и других антитромботических препаратов во время беременности, в периоперационном и послеродовом периодах. Рекомендуются методы плановой профилактики геморрагических осложнений на фоне антитромботической терапии и инактивации в экстренной ситуации.

**Ключевые слова:** беременность, антикоагулянты, гепарин, родоразрешение, нейроаксиальная анестезия, лактация.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Куликов А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7768-4514>

Шифман Е.М. — <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>

Ройтман Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3015-9317>

Овезов А.М. — <https://orcid.org/0000-0001-7629-6280>

Заболотских И.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-3623-2546>

Маршалов Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8774-0700>

Распопин Ю.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5550-1628>

Автор, ответственный за переписку: Куликов А.В. — e-mail: [kulikov1905@yandex.ru](mailto:kulikov1905@yandex.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Куликов А.В., Шифман Е.М., Ройтман Е.В., Овезов А.М., Заболотских И.Б., Маршалов Д.В., Распопин Ю.С. Профилактика и лечение геморрагических осложнений, связанных с применением антитромботических препаратов на этапах обезболивания родов и операции кесарева сечения. Методические рекомендации. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;2:6–18. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20210216>

## Prevention and treatment of hemorrhagic complications associated with antitrombotic drugs during analgesia in labour and anesthesia in caesarean section. Guidelines

© A.V. KULIKOV<sup>1</sup>, E.M. SHIFMAN<sup>2</sup>, E.V. ROITMAN<sup>3,4</sup>, A.M. OVEZOV<sup>2</sup>, I.B. ZABOLOTSKIKH<sup>5</sup>, D.V. MARSHALOV<sup>6</sup>, YU.S. RASPOPIN<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

<sup>2</sup>Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

<sup>6</sup>Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

<sup>7</sup>Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

**ABSTRACT**

The article discusses the safety of the use of unfractionated and low molecular weight heparin, vitamin K<sub>1</sub> antagonists, acetylsalicylic acid and other antithrombotic drugs during pregnancy, in the perioperative and postpartum periods. Some methods are recommended for the prevention of hemorrhagic complications in conditions of antithrombotic medications and their inactivation in an emergency.

**Keywords:** pregnancy, anticoagulants, heparin, delivery, neuraxial anesthesia, lactation.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**

Kulikov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7768-4514>

Shifman E.M. — <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>

Roitman E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3015-9317>

Ovezov A.M. — <https://orcid.org/0000-0001-7629-6280>

Zabolotskikh I.B. — <https://orcid.org/0000-0002-3623-2546>

Marshalov D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8774-0700>

Raspopin Yu.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5550-1628>

**Corresponding author:** Kulikov A.V. — e-mail: kulikov1905@yandex.ru

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Kulikov AV, Shifman EM, Roitman EV, Ovezov AM, Zabolotskikh IB, Marshalov DV, Raspopin YuS. Prevention and treatment of hemorrhagic complications associated with antithrombotic drugs during analgesia in labour and anesthesia in caesarean section. Guidelines. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021;2:6–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20210216>

**Термины и определения**

**Антитромботические средства** — группа лекарственных препаратов, снижающих вероятность образования тромбов. Препараты могут быть использованы терапевтически для предотвращения образования или лечения тромбов (первичных, вторичных).

**Антикоагулянты** — химические вещества и лекарственные средства, угнетающие активность коагуляционного звена системы гемостаза и препятствующие образованию тромбов.

**Дезагреганты** — лекарственные средства, которые снижают адгезию и агрегацию тромбоцитов и уменьшают таким образом вероятность образования тромбов.

**Тромболитическая терапия** — вид фармакологической терапии, направленный на восстановление кровотока за счет лизиса тромба непосредственно внутри сосуда.

**Тромбофилия** — врожденное или приобретенное состояние, характеризующееся повышенной склонностью к тромбообразованию.

**Тромбоз** — приобретенное формирование внутри кровеносных сосудов свертков крови, препятствующих свободному потоку крови по кровеносной системе.

**Нейроаксиальная анестезия (НА)** является разновидностью проводниковой анестезии, когда местные анестетики воздействуют непосредственно на спинной мозг (axis — ось) и отходящие от него корешки спинномозговых нервов при введении снаружи твердой мозговой оболочки в эпидуральное пространство (эпидуральная анестезия/аналгезия) или внутрь субарахноидального пространства с помощью твердой мозговой оболочки (спинномозговая, спинальная анестезия). Также используется комбинированная спинально-эпидуральная анестезия.

**1. Краткая информация****1.1. Определение**

Методические рекомендации посвящены комплексу мероприятий по профилактике и лечению геморрагических осложнений при инвазивных процедурах (операциях)

и нейроаксиальной анестезии у пациенток, получающих антитромботические препараты в акушерстве.

**1.2. Этиология и патогенез**

В настоящее время круг пациенток, получающих антитромботические препараты во время беременности и в послеродовом периоде, значительно расширился, это связано с успехами в профилактике и лечении венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), вынашивании беременности женщинами с различными акушерскими осложнениями, соматическими заболеваниями, генетическими и приобретенными тромбофилиями [1–5]. Спектр антитромботических препаратов с различным механизмом действия постоянно расширяется, в общей практике активно используются новые пероральные антикоагулянты, тромболитики, дезагреганты, в акушерстве широко применяют низкомолекулярные гепарины (НМГ) [5]. Геморрагические осложнения (локальные и системные) относятся к наиболее частым осложнениям применения антитромботических препаратов, и необходимо обеспечить безопасность пациенток, получающих эти препараты в перипартальном и перипартальном периодах [6].

Преобладание в структуре анестезиологического обеспечения в акушерстве методов регионарной анестезии (в первую очередь нейроаксиальных методов) ставит перед врачом-анестезиологом-реаниматологом задачу по профилактике геморрагических осложнений (эпидуральная/спинальная гематома) у пациенток, получающих антитромботические препараты и нейроаксиальные методы обезболивания родов и акушерских операций. [7–12]. Нейроаксиальные методы аналгезии/анестезии среди других методов регионарной анестезии относятся к самому высокому классу риска по развитию геморрагических осложнений (эпидуральная/спинальная гематома), особенно в сочетании с нарушениями гемостаза [9, 13, 14]. К факторам риска развития эпидуральной/спинальной гематомы относятся следующие факторы [15–19].

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 (менее 1 ч).
  - Раннее начало введения антикоагулянтов.
  - Сопутствующее использование дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота — АСК) или комбинация антикоагулянтов.
  - Введение антикоагулянтов дважды в сутки.

Врач-анестезиолог-реаниматолог может столкнуться с пациенткой, принимающей антитромботические препараты, 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.

### 1.3. Эпидемиология

Поскольку во время беременности можно использовать только препараты нефракционированного гепарина (НФГ) или НМГ, во время грудного вскармливания еще и варфарин, то риск геморрагических осложнений описан только для этих препаратов: при применении профилактических доз НМГ до родов — 0,5%, после родов — до 1,0%, при использовании лечебных доз до родов — 1,5%, после родов — до 2,0% [20].

Частота эпидуральной гематомы при нейроаксиальной анестезии в акушерстве составляет в среднем 1:200 000—250 000 анестезий [7—9, 12, 21] 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 на фоне приема антитромботических препаратов. Было установлено, что эпидуральная анестезия является триггером для эпидуральной гематомы в 75% случаев (время начала — от 30 мин до 21 дня), в то время как удаление постоянного катетера является триггером в 25% случаев (время начала — от 6 ч до 6 дней), 58% пациентов перенесли ламинэктомию и удаление гематомы [22].

### 1.4. Кодирование по МКБ

Не имеет кодирования в МКБ-10.

### 1.5. Классификация

Осложнения, связанные с применением антитромботических препаратов у беременных, рожениц и родильниц в периоперационном и перипартальном периодах [13, 15, 23], можно разделить на следующие.

#### Системные:

##### 1. Геморрагические:

- Интрамедуллярное кровоизлияние (*haematomyelia*).
- Субарахноидальное кровоизлияние (САК).
- Субдуральное кровоизлияние.
- Эпидуральное кровоизлияние.
- Другая локализация (внутрибрюшное, маточное и др.).

2. Аллергические (гепарин-индуцированная тромбоцитопения — ГИТ, гиперемия кожи, лекарственная лихорадка, крапивница, ринит, кожный зуд и ощущение жара в подошвах, бронхоспазм).

**Местные:** реакции в месте введения — раздражение, боль, гиперемия, гематома и изъязвления в месте инъекций.

### 1.6. Клиническая картина заболевания

Клиническая картина геморрагических осложнений на фоне применения антитромботических препаратов в периоперационном и перипартальном периодах:

- Петехиальная сыпь и подкожные гематомы различной локализации, особенно в зоне инъекций НФГ или НМГ, операционной раны.
- Повышенная кровоточивость мест вколов, стояния катетеров и дренажей, операционной раны.
- Внутреннее кровотечение (внутрибрюшное, маточное, забрюшинное пространство, мягкие ткани малого таза).
- Эпидуральная/спинальная гематома: парезы конечностей, гипестезия, расстройства функций тазовых органов возникают вследствие сдавления спинного мозга и корешков излившейся кровью. Первым симптомом часто является нарушение чувства вибрации и позы — явный признак вовлечения в процесс задних столбов спинного мозга. При увеличении гематомы вследствие компрессии двигательных (пирамидных) трактов возникает параплегия. Появление боли и нарушения чувствительности (тактильной, температурной) отмечают позже описанных симптомов — соответственно более позднему вовлечению переднебоковых спинно-таламических трактов.

## 2. Диагностика

### 2.1. Жалобы и анамнез

Жалобы соответствуют описанной клинической картине.

- Рекомендуется врачу-анестезиологу-реаниматологу и врачу-акушеру-гинекологу при сборе анамнеза выявить факт использования препаратов, снижающих активность свертывания крови, и определить степень безопасности в отношении геморрагических осложнений во время любой инвазивной процедуры (операции) и/или нейроаксиальной анальгезии/анестезии (**УДД и УУР — GPP — сложившаяся клиническая практика**).

**Комментарий.** Учитывая широкое распространение антитромботических препаратов, врач-анестезиолог-реаниматолог и врач-акушер-гинеколог уже при сборе анамнеза обязаны выявить у пациентки факт известного наследственного дефекта в системе гемостаза (дефицит отдельных факторов свертывания 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, угнетающих свертывание крови (антикоагулянтов, дезагрегантов) и определить степень безопасности в отношении геморрагических осложнений во время любой инвазивной процедуры (операции) и/или нейроаксиальной анальгезии/анестезии.

### 1.3. Физикальное обследование

При обследовании необходимо выявить наличие геморрагического синдрома: подкожных гематом, петехи-

альной сыпи, повышенной кровоточивости в местах инъекций и/или других повреждений.

После проведенной нейроаксиальной анестезии следует контролировать время восстановления двигательной активности в нижних конечностях и при задержке более 3 ч организовать консультацию врача-невролога и решить вопрос с проведением компьютерной или магнитно-резонансной томографии [24, 25].

### 1.3. Лабораторная диагностика

Анестезиолог-реаниматолог перед проведением анестезии, независимо от факта применения пациенткой антитромботических препаратов, должен обязательно оценить наличие исходной гипокоагуляции, связанной с врожденным или приобретенным дефицитом факторов свертывания крови и тромбоцитопенией. Нейроаксиальные методы анальгезии/анестезии противопоказаны [7, 13, 26, 27]:

- При количестве тромбоцитов менее  $100 \cdot 10^9$  — при катетеризации эпидурального пространства, менее  $75 \cdot 10^9$  — при пункции субарахноидального пространства.
  - При увеличении значения МНО более 1,5.
  - При увеличении активированного парциального (частичного) тромбопластинового времени (АПТВ, АЧТВ) в 1,5 раза выше верхней границы нормы.
  - При концентрации фибриногена менее 1,0 г/л.
  - При признаках гипокоагуляции на тромбоэластограмме.
- Для контроля за эффективностью и безопасностью применения антикоагулянтов используются лабораторные тесты, представленные ниже.
- Рекомендуется для оценки эффективности и безопасности нефракционированного гепарина использовать определение активированного парциального (частич-

ного) тромбопластинового времени (АПТВ, АЧТВ, аРРТ) (УДД — 1, УУР — А) [28, 29].

*Комментарий.* Соответствует инструкции к препарату нефракционированного гепарина. Мониторинг дозы нефракционированного гепарина представлен в табл. 1, 2.

- Рекомендуется для оценки эффективности и безопасности применения лечебных доз низкомолекулярного гепарина использовать определение анти-Ха активности (УДД — 1, УУР — А) [31–35].

*Комментарий.* Соответствует инструкции к препаратам низкомолекулярного гепарина. Мониторинг дозы НМГ представлен в табл. 3.

- Рекомендуется для оценки эффективности и безопасности антагонистов витамина К<sub>1</sub> (варфарина) использовать определение международного нормализованного отношения (МНО, INR) (УДД — 1, УУР — А) [9, 36, 37].

*Комментарий.* Соответствует инструкции к антагонистам витамина К (варфарину). Мониторинг дозы варфарина представлен в табл. 4.

Прекратить прием варфарина за 1–5 дней до операции. В случае высокого риска развития тромбоза пациенту для профилактики п/к вводят низкомолекулярный гепарин. Длительность паузы в приеме варфарина зависит от МНО.

Прием варфарина прекращают:

- за 5 дней до операции, если МНО > 4;
- за 3 дня до операции, если МНО от 3 до 4;
- за 2 дня до операции, если МНО от 2 до 3.

Определить МНО вечером перед операцией и ввести 0,5–1 мг витамина К<sub>1</sub> перорально или в/в, если МНО > 1,8.

- Рекомендуется для своевременной диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении определять количество тромбоцитов в день начала применения и на

Таблица 1. Мониторинг дозы нефракционированного гепарина с использованием значений АПТВ [30]

Table 1. Monitoring of unfractionated heparin dose using APTT values [30]

Номаграмма	АПТВ (с)	Болюс/постоянно	Изменение темпа инфузии
Постепенное введение	Менее 36	Болюс 20 ЕД/кг	Увеличить на 2 ЕД/кг/ч
	36–44	0	Увеличить на 1 ЕД/кг/ч
	45–60	0	Терапевтический диапазон. Дозу не менять
	61–75	0	
	76–90	Постоянная инфузия 1 ч	Снизить на 1 ЕД/кг/ч
	91–100	Постоянная инфузия 1 ч	Снизить на 2 ЕД/кг/ч
	Более 100	Постоянная инфузия 30 мин	Снизить на 3 ЕД/кг/ч
Быстрое введение	Менее 35	Болюс 40 ЕД/кг	Снизить на 4 ЕД/кг/ч
	35–38	Болюс 20 ЕД/кг	Увеличить на 3 ЕД/кг/ч
	39–44	0	Увеличить на 2 ЕД/кг/ч
	45–60	0	Увеличить на 1 ЕД/кг/ч
	61–75	0	Терапевтический диапазон. Дозу не менять
	76–90	Постоянная инфузия 1 ч	
	91–115	Постоянная инфузия 1 ч	Снизить на 1 ЕД/кг/ч
	Более 115	Постоянная инфузия 30 мин	Снизить на 2 ЕД/кг/ч

Таблица 2. Рекомендуемая схема контроля за лечением нефракционированным гепарином

Table 2. Recommended control scheme for treatment with unfractionated heparin

Доза гепарина	Способ введения	АЧТВ пациента / АЧТВ контроль
Более 30 тыс. ЕД/сут	Внутривенно (прерывистое введение 5–7,5 тыс. ЕД через 4 ч, 7,5–10 тыс. ЕД через 6 ч)	1,5–4,0, определение перед очередным введением
5–10 тыс. ЕД	Внутривенно (прерывистое введение через 3–4 ч)	2,0–2,5, поддерживать на уровне
0,5–1,0 тыс. ЕД/час	Внутривенно (инфузия)	2,0–2,5, поддерживать на уровне



Таблица 3. Номограмма для мониторинга лечебной дозы НМГ на основании анти-Ха активности [30]

Table 3. Nomogram for monitoring the therapeutic dose of Low-Molecular-Weight Heparin based on anti-Xa activity

Анти-Ха активность (ЕД/мл)	Не вводить следующую дозу	Изменение дозы	Контроль анти-Ха активности
<0,35	Нет	Увеличить на 25%	Через 4 ч после следующей дозы
0,35–0,49	Нет	Увеличить на 10%	Через 4 ч после следующей дозы
0,5–1,1	Нет	Терапевтический диапазон. Дозу не менять	Как указано
1,1–1,5	Нет	Снижение на 20%	Перед следующей дозой
1,51–2,0	3 ч	Снижение на 30%	Перед следующей дозой и через 4 ч после следующей дозы
Более 2,01	До уровня менее 0,5 Ед/мл	Снижение на 40%	Каждые 12 ч до уровня менее 0,5 ЕД/мл

*Примечание.* При применении НМГ кровь для определения анти-Ха-активности берется через 4–6 ч после введения препарата (оптимально после 3–4 инъекций).

Таблица 4. Подбор поддерживающей дозы варфарина в соответствии с показателями МНО

Table 4. Selection of the maintenance dose of warfarin in accordance with the INR indicators

День 1-й	Если базовое значение МНО от 1 до 1,3, то ударная доза — 0,2 мг/кг
Дни со 2-го по 4-й, если значение МНО:	Действия:
от 1 до 1,3	Повторить ударную дозу
от 1,4 до 1,9	50% от ударной дозы
от 2 до 3	50% от ударной дозы
от 3,1 до 3,5	25% от ударной дозы
>3,5	Прекратить введение препарата до достижения МНО<3,5, затем возобновить лечение дозой, составляющей 50% от предыдущей
Поддержание, если значение МНО:	Действия (недельная доза):
от 1 до 1,3	Повысить дозу на 20%
от 1,4 до 1,9	Повысить дозу на 10%
от 2 до 3	Без изменений
от 3,1 до 3,5	Снизить дозу на 10%
>3,5	Прекратить введение препарата до достижения МНО<3,5, затем возобновить лечение дозой, которая на 20% меньше, чем предыдущая

3–5-е сутки применения гепарина или НМГ (УДД — 1, УУР — А) [38–40].

*Комментарий.* Соответствует инструкции к препаратам нефракционированного и низкомолекулярного гепарина.

— Не рекомендуется использовать изолированное определение концентрации D-димера во время беременности для определения показаний к применению антикоагулянтов, определения дозы антикоагулянтов и оценки безопасности антикоагулянтов, а также диагностики ВТЭО (УДД — 1, УУР — А) [41–46].

*Комментарий.* Все исследования параметров системы гемостаза во время беременности и при ее осложнениях однозначно указывают на высокий уровень D-димера у беременных женщин, что крайне затрудняет интерпретацию полученных результатов. Отражая фибринолитическую активность при остром тромбозе, D-димер способен в отдельных ситуациях служить для дифференциальной диагностики ВТЭО в акушерстве при низкой клинической вероятности, но никогда не определяет необходимость антикоагулянтной терапии и дозы антикоагулянта [47, 48].

— Рекомендуется предложить тестирование на беременность пациенткам детородного возраста, которым планируется назначение антикоагулянтов (за исключением гепарина и НМГ), гепариноидов, дезагрегантов и тромболитиков в связи с прямым тератогенным влиянием и высокой вероятностью геморрагических осложнений у плода и матери (УДД — 2, УУР — В) [49, 50, 52–54].

*Комментарий.* Как правило, подобная ситуация может возникнуть при назначении тромбопрофилактики при хирургических вмешательствах или при стартовой терапии острых ВТЭО у женщин детородного возраста. Показания для скрининга на беременность основываются на риске повреждения плода антикоагулянтами (за исключением гепарина и НМГ), дезагрегантами и тромболитиками, которые проникают к плоду (низкая молекулярная масса), обладают известными тератогенными свойствами (ацетилсалициловая кислота, варфарин), либо если их эффект на плод пока не изучен (ингибиторы фактора Ха, прямые оральные антикоагулянты — ПОАК). С другой стороны, все эти препараты способны вызвать геморрагические осложнения у плода, а при определенных условиях и у матери.

Дополнительно рассматриваются показания для тестирования на беременность, если ожидается, что процедура подвергает плод воздействию потенциально тератогенного фактора — рентгенологического исследования при диагностике ВТЭО.

Необходимо проводить тестирование на беременность у женщин детородного возраста в бессознательном состоянии или при невозможности адекватного контакта с пациенткой (сурдомутизм, языковой барьер, психические заболевания).

## 2.4. Инструментальная диагностика

— Определение вязкоэластических свойств сгустка крови: тромбозластография (ТЭГ), тромбозластометрия

(ROTEM) для выявления гипокоагуляции и оценки риска коагулопатического кровотечения [55–58].

- Ультразвуковое исследование брюшной полости при подозрении на внутрибрюшное кровотечение.
- Ультразвуковое исследование и/или магнитно-резонансная томография в области пункции при подозрении на эпидуральную/спинальную гематому [59–61].
- Люмбальная пункция и исследование ликвора при подозрении на субарахноидальное кровоизлияние [71].

### 3. Лечение

#### 3.1. Консервативное лечение

В данном разделе рассмотрены только те антитромботические препараты, которые можно использовать во время беременности и грудного вскармливания (согласно инструкциям).

- Рекомендуется при высоком риске кровотечения (инвазивные процедуры, операция, нейроаксиальная анестезия) либо явном кровотечении на фоне применения нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина использовать инактивацию протамина сульфатом из расчета 1 мг протамина сульфата на 100 ЕД НГ и НМГ, но не более 50 мг под контролем АПТВ. (УДД — 1, УУР — А) [13, 62–64].

*Комментарий.* Экстренная инактивация нефракционированного гепарина и НМГ протамина сульфатом соответствует инструкции к препарату. Ввиду высокой вероятности аллергических реакций на протамина сульфат препарат оптимально вводить дробно и в зависимости от времени применения НГ: если менее 1 ч — 1,0 мг на 100 ЕД, 1–2 ч — 0,5 мг на 100 ЕД, более 2 ч — 0,25 мг на 100 ЕД.

Далеко не всегда НМГ инактивируются на 100%, а скорее всего — на 60%, и в экстренной ситуации для инактивации используют СЗП 10–15 мл/кг и рекомбинантный активированный фактор VII (эптаког альфа 90 мкг/кг) [65–69] как неспецифическую гемостатическую терапию. Применение рекомбинантного активированного фактора VII следует рассматривать только при продолжающемся жизнеугрожающем кровотечении после применения протамина сульфата и при подозрении, что сохраняется резидуальный эффект гепаринов, который вносит вклад в кровотечение (2С) [70].

- Рекомендуется при высоком риске кровотечения (инвазивные процедуры, операция, нейроаксиальная анестезия) или явном кровотечении на фоне применения антагонистов витамина К<sub>1</sub> (варфарина) использовать инактивацию концентратом факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X) 25–50 ЕД/кг и/или СЗП в дозе 10–15 мл/кг (УДД — 1, УУР — А) [13, 62–64, 67, 71].

*Комментарий.* Экстренная инактивация антагонистов витамина К<sub>1</sub> (варфарина) соответствует инструкции к препарату. Варфарин быстро проникает через плаценту, оказывает тератогенное действие на плод, приводя к развитию варфаринового синдрома у плода на 6–12-й неделе беременности. Проявления данного синдрома: назальная гипоплазия (седловидная деформация носа и другие хрящевые изменения) и точечная хондродисплазия при рентгенологическом исследовании (особенно в позвоночнике и длинных трубчатых костях), короткие кисти и пальцы рук, атрофия зрительного нерва, катаракта, ведущая к полной или частичной слепоте, задержка умственного и физического развития и микроцефалия.

Препарат может вызывать кровоточивость в конце беременности и во время родов. Прием препарата во время беременности может вызывать врожденные пороки развития и приводить к смерти плода. Препарат противопоказан в I триместре и в течение последних 4 нед беременности. Использование варфарина не рекомендуется в другие сроки беременности, кроме случаев крайней необходимости, что, как правило, касается пациенток с искусственными митральными клапанами сердца.

- Рекомендуется при высоком риске кровотечения (инвазивные процедуры, операция, нейроаксиальная анестезия) или явном кровотечении, на фоне применения АСК рассмотреть возможность применения концентрата тромбоцитов (1–2 дозы) (УДД — 3, УУР — С) [73, 74].

*Комментарий.* Применение АСК в акушерстве в низкой дозе (75–100 мг/сут) для профилактики развития преэклампсии [75], как правило, безопасно и не сопровождается гемorragическими осложнениями. АСК можно не отменять перед проведением нейроаксиальной анестезии. Однако при отсутствии специфического антагониста эффект и АСК, и других дезагрегантов можно нейтрализовать только трансфузией концентрата тромбоцитов. Особую опасность для развития гемorragических осложнений представляет комбинация АСК и гепаринов, включая НМГ [9]. Другие НПВС, с одной стороны, противопоказаны во время беременности и лактации, с другой стороны, в стандартных дозах не увеличивают частоту гемorragических осложнений [76].

- Рекомендуется при высоком риске кровотечения (инвазивные процедуры, операция, нейроаксиальная анестезия) или явном кровотечении на фоне применения фибринолитиков (алтеплазы) использовать для их инактивации антифибринолитики (транексамовую, парааминобензойную или ε-аминокапроновую кислоту) (УДД — 1, УУР — А).

*Комментарий.* Экстренная инактивация фибринолитиков (алтеплаза) соответствует инструкции к препарату. Во время беременности допустимо применение фибринолитиков при угрожающем жизни пациентки ВТЭО (массивная ТЭЛА с гемодинамическими нарушениями) [77], что сопровождается высоким риском гемorragических осложнений. На фоне применения фибринолитиков нейроаксиальная анестезия противопоказана, но если уже выполнена катетеризация эпидурального пространства, то катетер не извлекают до окончания лечения фибринолитиком [9].

#### 3.2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение спинальной/эпидуральной гематомы направлено в первую очередь на устранение декомпрессии и неврологического дефицита. Наиболее благоприятные результаты отмечены при хирургическом вмешательстве в сроке до 8 ч от первых признаков моторной дисфункции, при сроке более 24 ч неврологическое восстановление происходит значительно реже [16, 17, 21, 78, 79].

### 4. Медицинская реабилитация

Реабилитация после системного эффекта антитромботических препаратов с гемorragическим синдромом, как правило, не требуется. Для устранения неврологического дефицита после консервативного или хирургического лечения эпидуральной/спинальной гематомы реабилитация проводится в неврологическом и/или реабилитационном отделении.

## 5. Профилактика осложнений применения антитромботических препаратов

В данном разделе рассмотрены только препараты, разрешенные во время беременности и грудного вскармливания.

- Рекомендуется у женщин, принимающих антитромботические препараты, на этапе планирования беременности отменить прием всех препаратов и использовать только препараты гепарина (нефракционированного, низкомолекулярного) с продолжением во время беременности и в послеродовом периоде (УДД — 1, УУР — А) [8, 79, 80].

*Комментарий.* Соответствует инструкции к антитромботическим препаратам. Благодаря высокой молекулярной массе НФГ и НМГ не проникают через плаценту и не оказывают отрицательного воздействия на плод. Все остальные антитромботические препараты проникают через плаценту, либо оказывая известный тератогенный эффект (АСК, варфарин), либо могут вызывать геморрагические осложнения у плода, либо недостаточно изучены.

Оптимально во время беременности использовать далтепарин, эноксапарин и надропарин (табл. 5).

- Не рекомендуется у женщин во время беременности и во время грудного вскармливания применять ингибиторы фактора Ха (фондапаринукс), новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эндоксабан и др.), гепариноиды (сулодексид), любые группы дезагрегантов (ингибиторы ЦОГ, тиенопиридины, ингибиторы гликопротеидов Пб—IIIa) (УДД — 1, УУР — А) [81—83].

*Комментарий.* Соответствует инструкции к указанным препаратам: препараты проникают через плаценту, либо оказывая известный тератогенный эффект (АСК, варфарин), либо могут вызывать геморрагические осложнения у плода, либо недостаточно изучены в акушерстве.

При решении вопроса о назначении антитромботических препаратов во время беременности необходимо учитывать противопоказания [7, 62, 85]:

- Врожденная или приобретенная 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 нед.
- Тяжелая почечная недостаточность (клубочковая фильтрация (КФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
- Тяжелые заболевания печени (увеличение МНО > 1,8, варикозное расширение вен пищевода).
- Неконтролируемая артериальная гипертензия (более 200/120 мм рт.ст.).
- Рекомендуется у женщин после родоразрешения на фоне грудного вскармливания применять только препараты гепарина (нефракционированного, низкомолекулярного), при планировании длительного использования — антагонисты витамина К<sub>1</sub> (варфарин) (УДД — 1, УУР — А).

*Комментарий.* Соответствует инструкции к антикоагулянтам. Из актуальной инструкции для далтепарина (П №014647/01-12.04.17): «...вероятность абсорбции низкомолекулярного гепарина при приеме внутрь с молоком

Таблица 5. Профилактические дозы НМГ в зависимости от массы тела

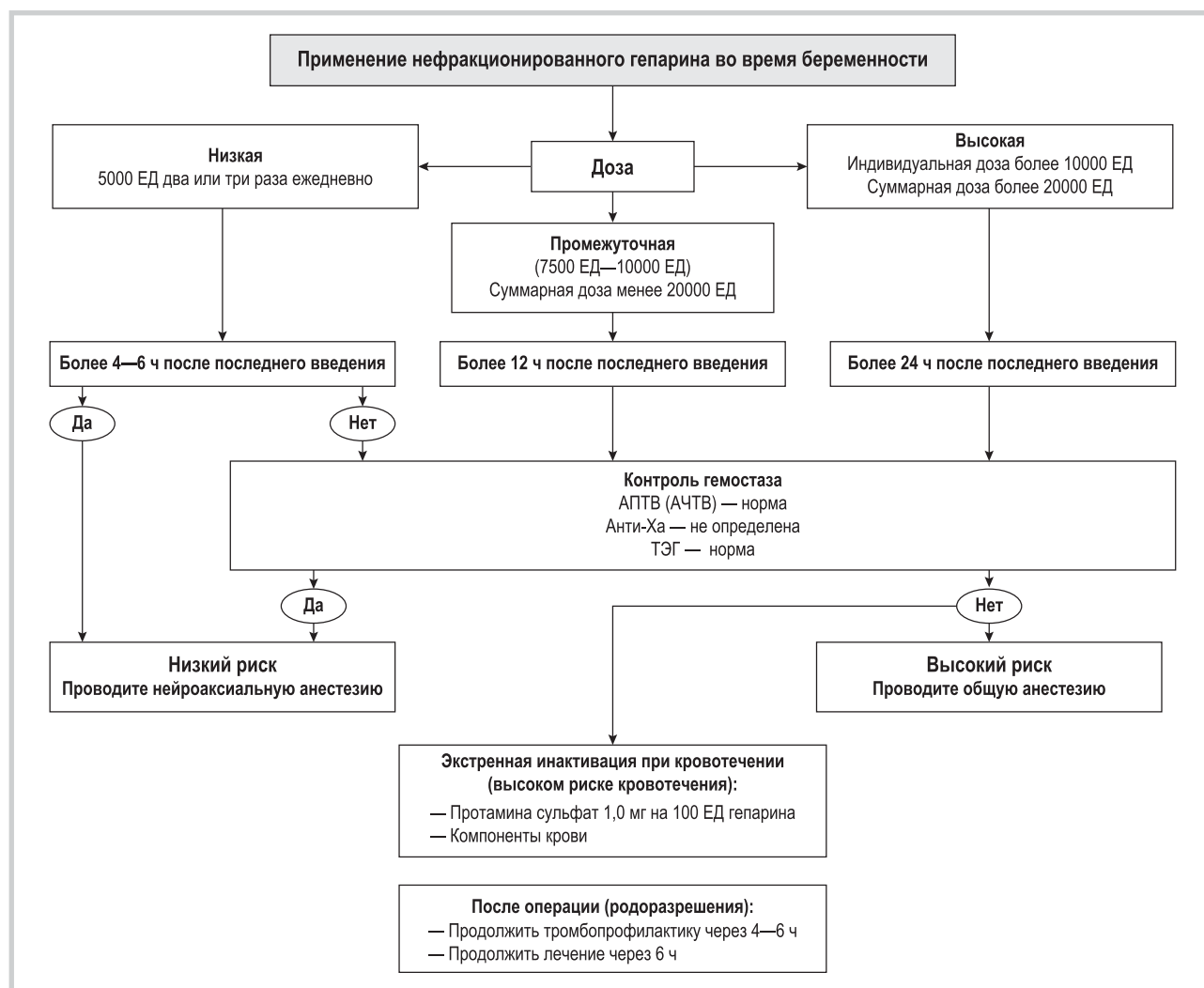
Table 5. Prophylactic doses of low-molecular-weight heparin, depending on body weight

Вес	Доза эноксапарина	Доза далтепарина	Доза надропарина
Менее 50 кг	20 мг	2500 ЕД	2850 ЕД
51—90 кг	40 мг	5000 ЕД	3800 ЕД
91—130 кг	60 мг	7500 ЕД	5700 ЕД
130—170 кг	80 мг	10 000 ЕД	7600 ЕД
Более 170 кг	0,6 мг/кг/сут	75 ЕД/кг/сут	42 ЕД/кг/сут
Промежуточная доза (при весе 50—90 кг)	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/сут — после родов	100 ЕД/кг 2 раза в сутки. 200 ЕД/кг/сут после родов	86 ЕД/кг 2 раза в сутки

Таблица 6. Временные интервалы для безопасного проведения нейроаксиальной анестезии на фоне антитромботической терапии в акушерстве

Table 6. Time intervals for the safe conduct of neuroaxial anesthesia against the background of antithrombotic therapy in obstetrics

Препараты	Доза	Отмена до операции	Начало после операции / удаления катетера	Удаление катетера после приема/введения препарата
Нефракционированный гепарин	Профилактическая внутривенно	4 ч	4 ч	4 ч
	Лечебная	6 ч	6 ч	6 ч
Низкомолекулярный гепарин	Профилактическая	12 ч	12 ч	10—12 ч
	Лечебная	24 ч	24 ч	24 ч
Варфарин		5 сут	1 сут	При МНО < 1,3
АСК		Можно не отменять		
Нестероидные противовоспалительные средства		Можно не отменять		



**Рис. 1.** Алгоритм назначения нефракционированного гепарина во время беременности и выбора метода анестезии при операции кесарева сечения.

**Fig. 1.** Algorithm for the appointment of unfractionated heparin during pregnancy and the choice of anesthesia method for cesarean section.

матери очень мала, клиническое влияние небольшой антикоагулянтной активности на новорожденного 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 новорожденного маловероятно. В связи с этим применение надропарина в период грудного вскармливания не противопоказано».

Из «Регистра лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств» для клексана (П №014462/01): «Клексан может применяться в период грудного вскармливания».

Из актуальной инструкции для варфарина: «Может быть использован во время грудного вскармливания».

- Рекомендуется при плановой инвазивной манипуляции/операции, нейроаксиальной анестезии на фоне применения антитромботических препаратов для профилактики геморрагических осложнений выдерживать временные интервалы до начала инвазивной процедуры/операции, начала нейроаксиальной анесте-

зии, возобновления применения антитромботических препаратов в послеоперационном/послеродовом периоде, а при катетеризации эпидурального пространства — время удаления катетера (табл. 6, рис. 1, рис. 2) (УДД — 1, УУР — А) [7, 8, 21, 62, 85].

*Комментарий.* Данная рекомендация соответствует инструкциям к препаратам.

## 6. Организация оказания медицинской помощи

В соответствии с Приказом Минздрава России от 20.10.20 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (зарегистрирован в Минюсте России 12.11.20 за №60869) пациентки, которым показаны антитромботические препараты во время беременности и в послеродовом периоде, соответствуют критериям для определения этапности оказания медицинской помощи, консультирования и направления беременных женщин в акушерские стационары третьей А (Б) группы (уровня) (например: заболевания



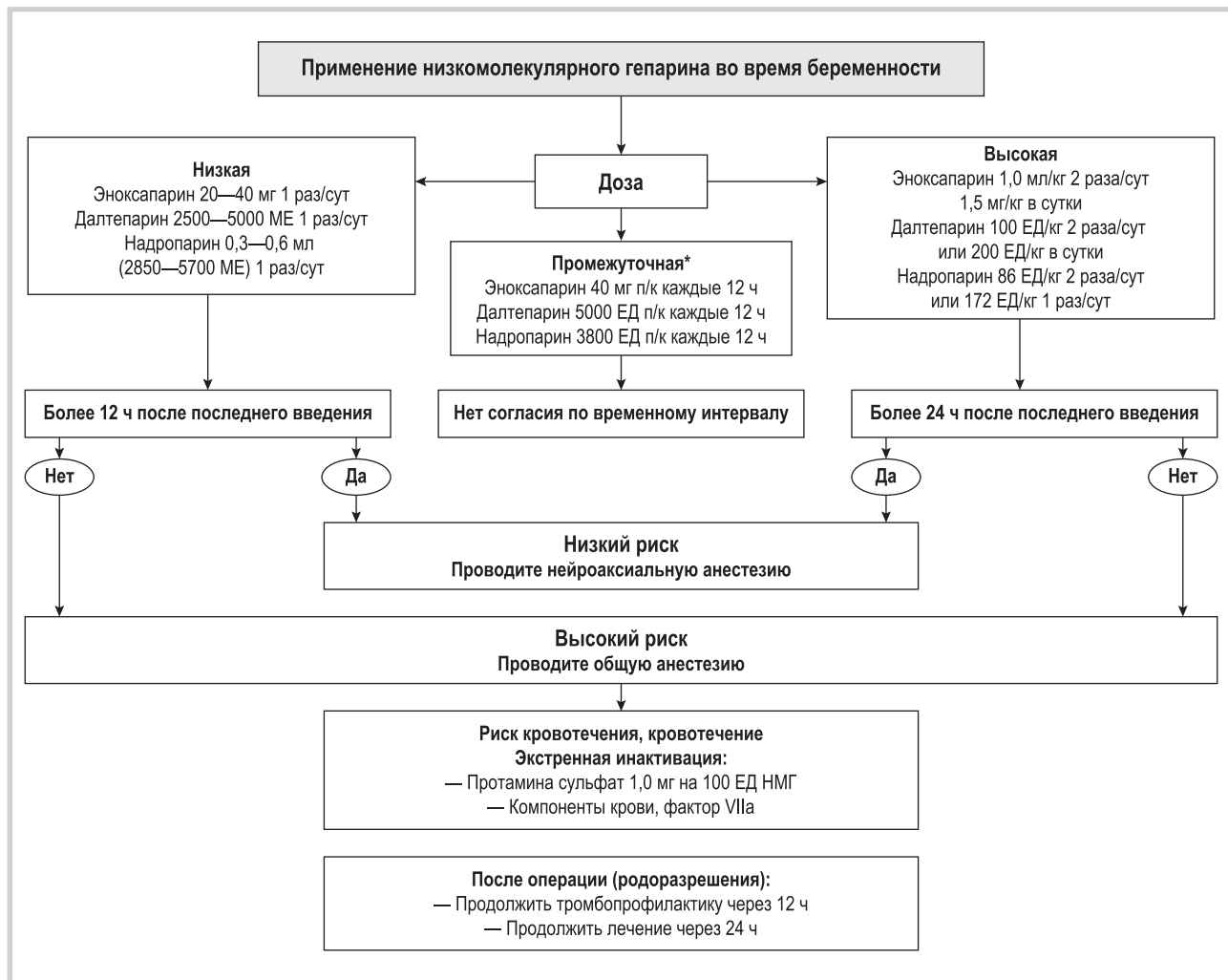


Рис. 2. Алгоритм назначения низкомолекулярного гепарина во время беременности и выбора метода анестезии при операции кесарева сечения.

Fig. 2. Algorithm for the appointment of low molecular weight heparin during pregnancy and the choice of the method of anesthesia during cesarean section.

сердечно-сосудистой системы (ревматические и врожденные пороки сердца вне зависимости от степени недостаточности кровообращения, пролапс митрального клапана с гемодинамическими нарушениями, оперированные пороки сердца, аритмии, миокардиты, кардиомиопатии, хроническая артериальная гипертензия); тромбозы, тромбоэмболии и тромбозы в анамнезе и при настоящей беременности; заболевания нервной системы (эпилепсия, рассеянный склероз, нарушения мозгового кровообращения, состояния после перенесенных ишемических и геморрагических инсультов).

#### Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома

Изменения в системе гемостаза при физиологически протекающей беременности в виде гиперкоагуляции не-

обходимы для адекватной остановки кровотечения в третьем периоде родов наряду с механизмом сокращения матки, они являются нормой беременности. При отсутствии абсолютных показаний (в связи с соматическими заболеваниями) эти изменения в виде гиперкоагуляции не являются основанием для применения антикоагулянтов и дезагрегантов.

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

## Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий	Выполнение
1	Выявлен факт использования препаратов, угнетающих свертывание крови, и определена степень безопасности в отношении геморрагических осложнений во время любой инвазивной процедуры (операции) и/или нейроаксиальной анальгезии/анестезии	Да/нет
2	Для оценки эффективности и безопасности нефракционированного гепарина использовано определение активированного парциального (частичного) тромбoplastинового времени (АПТВ, АЧТВ, аРРТ)	Да/нет
3	Для оценки эффективности и безопасности применения лечебных доз низкомолекулярного гепарина использовано определение анти-Ха активности	Да/нет
4	Для оценки эффективности и безопасности антагонистов витамина К <sub>1</sub> (варфарина) использовано определение международного нормализованного отношения (МНО, INR)	Да/нет
5	Для своевременной диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении определено количество тромбоцитов в день начала применения и на 3–5-е сутки применения гепарина или НМГ	Да/нет
6	Не использовалось определение уровня D-димера во время беременности для определения показаний к применению антикоагулянтов, определения дозы антикоагулянтов и оценки безопасности антикоагулянтов, а также диагностики ВТЭО	Да/нет
7	Предложено тестирование на беременность пациенткам детородного возраста, которым планируется назначение антикоагулянтов (за исключением гепарина и НМГ), гепариноидов, дезагрегантов и тромболитиков в связи с прямым тератогенным влиянием и высокой вероятностью геморрагических осложнений у плода и матери	Да/нет
8	При высоком риске кровотечения (инвазивные процедуры, операция, нейроаксиальная анестезия) или явном кровотечении на фоне применения нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина использована их нейтрализация протамина сульфатом из расчета 1 мг протамина сульфата на 100 ЕД НГ и НМГ, но не более 50 мг под контролем АПТВ	Да/нет
9	При высоком риске кровотечения (инвазивные процедуры, операция, нейроаксиальная анестезия) или явном кровотечении на фоне применения антагонистов витамина К <sub>1</sub> (варфарина) использована инактивация концентратом факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X) 25–50 ЕД/кг и/или СЗП в дозе 10–15 мл/кг	Да/нет
10	При высоком риске кровотечения (инвазивные процедуры, операция, нейроаксиальная анестезия) или явном кровотечении на фоне применения фибринолитиков (алтеплазы) использованы для инактивации антифибринолитики (транексамовая, парааминобензойная или ε-аминокапроновая кислоты)	Да/нет
	У женщин, принимающих антитромботические препараты, на этапе планирования беременности отменен прием всех препаратов и использованы только препараты гепарина (нефракционированного, низкомолекулярного) с продолжением во время беременности и в послеродовом периоде	Да/нет
11	Не использовались у женщин во время беременности и во время грудного вскармливания ингибиторы фактора X (фондапаринукс), прямые оральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эндоксабан и др.), гепариноиды (сулодексид), любые группы дезагрегантов (ингибиторы ЦОГ, тиенопиридины, ингибиторы гликопротеидов IIb–IIIa)	Да/нет
12	У женщин после родоразрешения на фоне грудного вскармливания применялись только препараты гепарина (нефракционированного, низкомолекулярного), при планировании длительного использования — антагонисты витамина К <sub>1</sub> (варфарин)	Да/нет
13	При плановой инвазивной манипуляции/операции, нейроаксиальной анестезии на фоне применения антитромботических препаратов для профилактики геморрагических осложнений выдержаны временные интервалы до начала инвазивной процедуры/операции, начала нейроаксиальной анестезии, возобновления применения антитромботических препаратов в послеоперационном/послеродовом периоде, а при катетеризации эпидурального пространства — время удаления катетера	Да/нет

## Методология разработки методических рекомендаций

Целевая аудитория методических рекомендаций:

- врачи-анестезиологи-реаниматологи
- врачи-акушеры-гинекологи

**Таблица П1. Уровни достоверности доказательств для лечебных и профилактических вмешательств**

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств (от 1 до 5)
1	Систематические обзоры РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описания клинического случая или серии случаев, исследования «случай — контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Уровни убедительности рекомендаций для лечебных и профилактических вмешательств**

УУР	Расшифровка
A	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Низкая (слабая) рекомендация — отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество, их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sénat MV, Sentilhes L, Battut A, Benhamou D, et al. Postpartum practice: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;202:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.032>.
- Ducloy-Bouthors AS, 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;35(2):130-133. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000704>.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium*. Green-top Guideline No. 37a. April 2015:40.
- Rath W, Tsikouras P, von Tempelhoff GF. Medikamentöse Thromboembolie-Prophylaxe in Schwangerschaft und Wochenbett: neue Leitlinienempfehlungen & kritischer Leitlinienvergleich [Pharmacological Thromboprophylaxis during Pregnancy and the Puerperium: Recommendations from Current Guidelines and their Critical Comparison]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2016;220(3):95-105. (In German). <https://doi.org/10.1055/s-0042-106654>
- Hutchinson-Jones NW, Didcott SK, Jones MD, Crowe JN. Implementation of a standardised annual anticoagulation specialist review in primary care. *Prim Health Care Res Dev.* 2020;21:e17. <https://doi.org/10.1017/S1463423620000171>
- Tardy B, Chalayer E, Kamphuisen PW, Ni Ainle F, et al. SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation of the ISTH. Definition of bleeding events in studies evaluating prophylactic antithrombotic therapy in pregnant women: A systematic review and a proposal from the ISTH SSC. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1979-1988. <https://doi.org/10.1111/jth.14576>
- Leffert L, Butwick A, Carvalho B, Arendt K, Bates SM, Friedman A, Horlocker T, Houle T, Landau R, Dubois H, Fernando R, Houle T, Kopp S, Montgomery D, Pellegrini J, Smiley R, Toledo P; 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;126(3):928-944. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000002530>
- Leffert LR, Dubois HM, Butwick AJ, Carvalho B, Houle TT, Landau R. Neuraxial Anesthesia in Obstetric Patients Receiving Thromboprophylaxis With Unfractionated or Low-Molecular-Weight Heparin: A Systematic Review of Spinal Epidural Hematoma. *Anesth Analg.* 2017;125(1):223-231. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000002173>
- Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(3):263-309. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000763>
- Fonseca NM, Pontes JPI, Perez MV, Alves RR, Fonseca GG. SBA 2020: Atualização na diretriz da anestesia regional em uso de anticoagulantes [SBA 2020: Regional anesthesia guideline for using anticoagulants update]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2020;70(4):364-387. (In Portuguese). <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.02.006>
- Wolfe RC, Evans T. Antithrombotic Therapy and Regional Anesthesia. *J Perianesth Nurs.* 2019;34(2):439-446. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2019.01.001>
- Yentis SM, Lucas DN, Brigante L, Collis R, Cowley P, Denning S, Fawcett WJ, Gibson A. Safety guideline: neurological monitoring associated with obstetric neuraxial block 2020: A joint guideline by the Association of Anaesthetists and the Obstetric Anaesthetists' Association. *Anaesthesia.* 2020;75(7):913-919. <https://doi.org/10.1111/anae.14993>
- 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;68(9):966-972. <https://doi.org/10.1111/anae.12359>
- Wilson RD, Caughey AB, Wood SL, Macones GA, Wrench JJ, Huang J, Norman M, Pettersson K, Fawcett WJ, Shalabi MM, Metcalf A, Gramlich L, Nelson G. Guidelines for Antenatal and Preoperative care in Cesarean Delivery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations (Part 1). *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(6):523.e1-523.e15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.09.015>
- Shaban A, Moritani T, Al Kasab S, Sheharyar A, Limaye KS, Adams HP Jr. Spinal Cord Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(6):1435-1446. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.014>

16. 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;15:118–129. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.11.008>
17. 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;15:130–136. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.11.009>
18. Lee LO, Bateman BT, Khetarpal S, Klumpner TT, Housey M, Aziz MF, Hand KW, MacEachern M, Goodier CG, Bernstein J, Bauer ME; Multi-center Perioperative Outcomes Group Investigators. Risk of Epidural Hematoma after Neuraxial Techniques in Thrombocytopenic Parturients: A Report from the Multicenter Perioperative Outcomes Group. *Anesthesiology*. 2017;126(6):1053–1063. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001630>
19. Bernstein J, Hua B, Kahana M, Shaparin N, Yu S, Davila-Velazquez J. Neuraxial Anesthesia in Parturients with Low Platelet Counts. *Anesth Analg*. 2016;123(1):165–167. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001312>
20. Lu E, Shatzel JJ, Salati J, DeLoughery TG. The Safety of Low-Molecular-Weight Heparin During and After Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(12):721–729. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000505>
21. Rosero EB, Joshi GP. Nationwide incidence of serious complications of epidural analgesia in the United States. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(6):810–820. <https://doi.org/10.1111/aas.12702>
22. De Cassai A, Correale C, Sandei L. Neuraxial and Perineural Bleeding after Neuraxial Techniques: An Overview of the Last Year. *Eurasian J Med*. 2020;52(2):211–216. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2019.19212>
23. Maddali P, Moisi M, Page J, Chamiraju P, Fisahn C, Oskouian R, Tubbs RS. Anatomical complications of epidural anesthesia: A comprehensive review. *Clin Anat*. 2017;30(3):342–346. <https://doi.org/10.1002/ca.22831>
24. Neal JM, Barrington MJ, Brull R, Hadzic A, Hebl JR, Horlocker TT, Huntton MA, Kopp SL, Rathmell JP, Watson JC. The Second ASRA Practice Advisory on Neurologic Complications Associated With Regional Anesthesia and Pain Medicine: Executive Summary 2015. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40(5):401–430. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000286>
25. Hoefnagel A, Yu A, Kaminski A. Anesthetic Complications in Pregnancy. *Crit Care Clin*. 2016;32(1):1–28. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.08.009>
26. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. 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;141(2 Suppl):326–350. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2298>
27. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 209: Obstetric Analgesia and Anesthesia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(3):208–225. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003132>
28. Uprichard J, Manning RA, Laffan MA. Monitoring heparin anticoagulation in the acute phase response. *Br J Haematol*. 2010;149(4):613–619. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08129.x>
29. Zmuda K, Neofotistos D, Ts'ao CH. Effects of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, and heparinoid on thromboelastographic assay of blood coagulation. *Am J Clin Pathol*. 2000;113(5):725–731. <https://doi.org/10.1309/Q4AE-BMCW-CQ7J-NUVT>
30. *Anticoagulation Management. A Guidebook for Pharmacists*. Ed. Anne Rose — Springer International Publishing Switzerland. 2015:274.
31. Wu T, Xia X, Chen W, Fu J, Zhang J. The effect of anti-Xa monitoring on the safety and efficacy of low-molecular-weight heparin anticoagulation therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(4):602–608. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13169>
32. Egan G, Ensom MH. Measuring anti-factor Xa activity to monitor low-molecular-weight heparin in obesity: a critical review. *Can J Hosp Pharm*. 2015;68(1):33–47. <https://doi.org/10.4212/cjhp.v68i1.1423>
33. Frazer A, Rowland J, Mudge A, Barras M, Martin J, Donovan P. Systematic review of interventions to improve safety and quality of anticoagulant prescribing for therapeutic indications for hospital inpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(12):1645–1657. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02752-8>
34. Manresa Ramón N, Nájera Pérez MD, Page del Pozo MÁ, Sánchez Martínez I, Sánchez Catalicio M<sup>o</sup> del M, Roldán Schilling V. Establecimiento de un protocolo para el uso de la heparina en pacientes con características especiales [Set up of a protocol for heparin use in special patients]. *Farm Hosp*. 2014;38(2):135–144.
35. Babin JL, Traylor KL, Witt DM. Laboratory Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin and Fondaparinux. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(3):261–269. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1581129>
36. Garcia P, Ruiz W, Loza Munárriz C. Warfarin initiation nomograms for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;1:CD007699. PMID: 26822633. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007699.pub3>
37. Tran HA, Chunilal SD, Harper PL, Tran H, Wood EM, Gallus AS; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis (ASTH). An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *Med J Aust*. 2013;198(4):198–199. <https://doi.org/10.5694/mja12.10614>
38. Colarossi G, Schnöring H, Trivellas A, Betsch M, Hatam N, Eschweiler J, Tingart M, Migliorini F. Prognostic factors for patients with heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review. *Int J Clin Pharm*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01166-2>
39. Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD007557. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007557.pub3>
40. Gruel Y, De Maistre E, Poupard C, Mullier F, et al. Members of the French Working Group on Perioperative Haemostasis Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire GIHP. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39(2):291–310. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.03.012>
41. Tang J, Lin Y, Mai H, Luo Y, Huang R, Chen Q, Xiao D. Meta-analysis of reference values of haemostatic markers during pregnancy and childbirth. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(1):29–35. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.004>
42. Van der Pol LM, Mairuhu AT, Tromeur C, Couturaud F, Huisman MV, Klok FA. Use of clinical prediction rules and D-dimer tests in the diagnostic management of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism. *Blood Rev*. 2017;31(2):31–36. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.09.003>
43. Borsi SH, Shoushtari MH, MalAmir MD, Angali KA, Mavalizadeh MS. Comparison of the D-dimer concentration in pregnant women with or without pulmonary thromboembolism. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(8):4343–4347. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_1070\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1070_19)
44. Rodríguez-Peña Y, Ibáñez-Pinilla M. Elevated levels of D-dimer tested by immunoturbidimetry are associated with the extent of severity of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(2):241–247. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13163>
45. Goodacre S, Horspool K, Nelson-Piercy C, Knight M, et al. DiPEP research group. The DiPEP study: an observational study of the diagnostic accuracy of clinical assessment, D-dimer and chest x-ray for suspected pulmonary embolism in pregnancy and postpartum. *BJOG*. 2019;126(3):383–392. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15286>
46. McLEAN KC, James AH. Diagnosis and Management of VTE in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(2):206–218. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000354>
47. Chan WS. Can pregnancy-adapted algorithms avoid diagnostic imaging for pulmonary embolism? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):184–189. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000105>
48. Al Oweidat K, Al Ryalat SA, Al Husban N, Alhawari H, Ghareeb R, Ribie M, Jwaied S, Al Yasjeen S, Juweid ME. Additive evidence of the competence of pregnancy-adapted YEARS algorithm in reducing the need for CTPA, Q and/or V/Q scintiscan. *Hell J Nucl Med*. 2020;23(2):165–172. <https://doi.org/10.1967/s0024499121006>
49. Kerai S, Saxena KN, Wadhwa B. Preoperative pregnancy testing in surgical patients: How useful is policy of routine testing. *Indian J Anaesth*. 2019;63(10):786–790. [https://doi.org/10.4103/ija.IJA\\_293\\_19](https://doi.org/10.4103/ija.IJA_293_19)
50. Lamb JC, Allen D, Franklin J, Goode V. Evaluation of a Presurgical Pregnancy Testing Protocol at an Ambulatory Surgery Center. *J Perianesth Nurs*. 2019;34(5):938–945. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2019.03.010>
51. Routine preoperative tests for elective surgery: NICE (2016) Routine preoperative tests for elective surgery. *BJU Int*. 2018;121(1):12–16. <https://doi.org/10.1111/bju.14079>



52. Maher JL, Mahabir RC. Preoperative pregnancy testing. *Can J Plast Surg*. 2012;20(3):32-34.
53. Pregnancy Testing Prior to Anesthesia and Surgery Committee of Origin: Quality Management and Departmental Administration (Approved by the ASA House of Delegates on October 26, 2016).
54. Gong X, Poterack KA. Retrospective Review of Universal Preoperative Pregnancy Testing: Results and Perspectives. *Anesth Analg*. 2018;127(2):4-5. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002709>
55. Amgalan A, Allen T, Othman M, Ahmadzia HK. Systematic review of viscoelastic testing (TEG/ROTEM) in obstetrics and recommendations from the women's SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1813-1838. <https://doi.org/10.1111/jth.14882>
56. McLintock C. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage: focus on hematological aspects of management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):542-546. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000139>
57. Burton AG, Jandrey KE. Use of Thromboelastography in Clinical Practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2020;50(6):1397-1409. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.08.001>
58. Tiscia GL, De Laurenzo A, Cappucci F, Favuzzi G, Chinni E, Vaira P, Ostuni A, Margaglione M, Grandone E. Thromboelastography parameters in Italian pregnant women: do antithrombotic drugs change reference values? *J Investig Med*. 2020;68(4):902-905. <https://doi.org/10.1136/jim-2019-001261>
59. Gold M. Magnetic Resonance Imaging of Spinal Emergencies. *Top Magn Reson Imaging*. 2015;24(6):325-330. <https://doi.org/10.1097/RMR.0000000000000069>
60. Kawakyu-O'Connor D, Bordia R, Nicola R. Magnetic Resonance Imaging of Spinal Emergencies. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2016;24(2):325-344. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2015.11.004>
61. Merter A, Shibayama M. A new classification for spinal epidural hematoma following microendoscopic decompressive laminotomy: A prospective clinical and magnetic resonance imaging study of 245 patients. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2020;54(6):596-603. <https://doi.org/10.5152/j.aott.2020.19181>
62. Keeling D, Tait RC, Watson H; British Committee of Standards for Haematology. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol*. 2016;175(4):602-613. <https://doi.org/10.1111/bjh.14344>
63. Irizarry-Alvarado JM, Seim LA. Perioperative Management of Anticoagulants. *Curr Clin Pharmacol*. 2017;12(3):145-151. <https://doi.org/10.2174/1574884712666170822092709>
64. Sauter TC, Eberle B, Willemin WA, Thiele T, Angelillo-Scherrer A, Exadaktylos AK, Erdoes G, Cuker A, Nagler M. How I manage patients with anticoagulation-associated bleeding or urgent surgery. *Swiss Med Wkly*. 2018;148:w14598. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2018.14598>
65. Elmer J, Wittels KA. Emergency reversal of pentasaccharide anticoagulants: a systematic review of the literature. *Transfus Med*. 2012;22(2):108-115. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2011.01125.x>
66. Morotti A, Branca E, Guerrasio A. The Challenge of Hemorrhagic Shock Management During Low-Molecular-Weight Heparin Treatment. *J Blood Med*. 2020;11:103-105. <https://doi.org/10.2147/JBM.S232109>
67. Yee J, Kaide CG. Emergency Reversal of Anticoagulation. *West J Emerg Med*. 2019;20(5):770-783. <https://doi.org/10.5811/westjem.2018.5.38235>
68. Simon EM, Streitz MJ, Sessions DJ, Kaide CG. Anticoagulation Reversal. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(3):585-601. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.04.014>
69. Meltzer J, Guenzer JR. Anticoagulant Reversal and Anesthetic Considerations. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(2):191-205. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2017.01.005>
70. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M, The British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol*. 2013;160(1):35-46. First published: 01 November 2012. <https://doi.org/10.1111/bjh.12107>
71. Maslin B, Springer E, Zhu R, Kodumudi V, Vadivelu N. Perioperative Safety of Warfarin Therapy and Reversal. *Curr Drug Saf*. 2016;11(2):149-155. <https://doi.org/10.2174/1574886311666151217121553>
72. McMahon C, Halfpap J, Zhao Q, Bienvenida A, Rose AE. Evaluation of a Fixed-Dose Regimen of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Warfarin Reversal. *Ann Pharmacother*. 2021 Feb 1:1060028021992142. <https://doi.org/10.1177/1060028021992142>
73. Nagalla S, Sarode R. Role of Platelet Transfusion in the Reversal of Anti-Platelet Therapy. *Transfus Med Rev*. 2019;33(2):92-97. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2019.01.002>
74. Gremmel T, Panzer S. Oral antiplatelet therapy: impact for transfusion medicine. *Vox Sang*. 2017;112(6):511-517. <https://doi.org/10.1111/vox.12537>
75. Ma'ayeh M, Rood KM, Kniss D, Costantine MM. Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(2):17. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-1026-8>
76. Bongiovanni T, Lancaster E, Ledesma Y, Whitaker E, Steinman MA, Allen IE, Auerbach A, Wick E. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Operative Bleeding in the Perioperative Period. *J Am Coll Surg*. 2021:S1072-7515(21)00048-X. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2021.01.005>
77. Rodriguez D, Jerjes-Sanchez C, Fonseca S, Garcia-Toto R, Martinez-Alvarado J, Pannefleck J, Ortiz-Ledesma C, Nevarez F. Thrombolysis in massive and submassive pulmonary embolism during pregnancy and the puerperium: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(4):929-941. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02122-7>
78. Terada Y, Toda H, Hashikata H, Yamamoto Y, Nagai Y, Yoshimoto N, Goto M, Nishida N, Iwasaki K. Treatment of Non-Traumatic Spinal Epidural Hematoma: A Report of Five Cases and a Systematic Review of the Literature. *No Shinkei Geka*. 2016;44(8):669-677. (In Japanese). <https://doi.org/10.11477/mf.1436203352>
79. Hewson DW, Bedford NM, Hardman JG. Spinal cord injury arising in anaesthesia practice. *Anaesthesia*. 2018;73(Suppl 1):43-50. <https://doi.org/10.1111/anae.14139>
80. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):1-17. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002706>
81. Zheng J, Chen Q, Fu J, Lu Y, Han T, He P. Critical appraisal of international guidelines for the prevention and treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):199. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1183-3>
82. Dhillon SK, Edwards J, Wilkie J, Bungard TJ. High-Versus Low-Dose Warfarin-Related Teratogenicity: A Case Report and Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(10):1348-1357. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.11.020>
83. Eubanks AA, Deering SH, Thiel LM. Risk Assessment and Treatment Guide for Obstetric Thromboprophylaxis: Comprehensive Review of Current Guidelines. *Am J Perinatol*. 2019;36(2):130-135. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1672164>
84. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, Silversides CK, Malinowski A, Murphy KE, Sermer M, Shehata N. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017;38(19):1509-1516. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx032>
85. Fogerty AE. Challenges of Anticoagulation Therapy in Pregnancy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(10):76. <https://doi.org/10.1007/s11936-017-0575-x>
86. Côté-Poirier G, Bettache N, Côté AM, Mahone M, Morin F, Cumyn A, Bureau YA, Malick M, Sauvé N. Evaluation of Complications in Postpartum Women Receiving Therapeutic Anticoagulation. *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):394-401. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003971>

Поступила 10.02.2020

Received 10.02.2020

Принята к печати 28.02.2020

Accepted 28.02.2020