



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Методические рекомендации

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С АНТИТРОМБОТИЧЕСКИМИ
ПРЕПАРАТАМИ НА ЭТАПАХ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ РОДОВ И
ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ**

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2021.

Профессиональные ассоциации:

Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Российская общественная организация «Ассоциация акушерских анестезиологов и реаниматологов»

«Национальная ассоциация по тромбозам и гемостазу»

Свердловская региональная общественная организация "Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Урала"

<p>Утверждены: решением Президиума общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 26 мая 2021 года Решением Президиума Российской общественной организации «Ассоциация акушерских анестезиологов и реаниматологов» 16.02.2021 г. Решением Президиума «Национальной ассоциации по тромбозам и гемостазу» 18.02.2021 г. Решением Президиума Свердловской региональной общественной организации "Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Урала" 18.02.2021 г.</p>	
---	--

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	4
1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ	4
1.1. Определение.....	4
1.2. Этиология и патогенез	4
1.3. Эпидемиология	6
1.4. Кодирование по МКБ.....	6
1.5. Классификация	6
1.6. Клиническая картина заболевания	7
2. ДИАГНОСТИКА	7
2.1. Жалобы и анамнез	7
2.2. Физикальное обследование	8
2.3. Лабораторная диагностика	8
2.4. Инструментальная диагностика.....	12
3. ЛЕЧЕНИЕ.....	12
3.1. Консервативное лечение.....	12
3.2. Хирургическое лечение	14
4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ.....	14
ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ.....	15
5. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.....	17
КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ	18
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	21
ПРИЛОЖЕНИЕ А1. СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ:	31
ПРИЛОЖЕНИЕ А2. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ.....	33
ПРИЛОЖЕНИЕ А3. СВЯЗАННЫЕ ДОКУМЕНТЫ.....	35
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА.....	36
ПРИЛОЖЕНИЕ В. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА	38

Список сокращений

ACCP	– American College of Chest Physicians
ACOG	– American College of Obstetricians and Gynecologists
RCOG	– Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
ROTEM	- ротационная тромбоэластометрия
АПТВ (АЧТВ)	– Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время
АСК	- ацетилсалициловая кислота, аспирин
ВТЭО	– Венозные тромбоэмболические осложнения
ГИТ	- гепарин-индуцированная тромбоцитопения
МНО, INR	– Международное нормализованное отношение
НФГ	– Нефракционированный гепарин
НМГ	– Низкомолекулярный гепарин
НПВС	- нестероидные противовоспалительные средства
САК	- субарахноидальное кровоизлияние
СЗП	– Свежезамороженная плазма
ТГВ	– Тромбоз глубоких вен
ТЭЛА	– Тромбоэмболия легочной артерии
ТЭГ	- тромбоэластография
УДД	- уровень достоверности доказательств
УУР	- уровень убедительности рекомендаций
ЦОГ	- циклооксигеназа

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

Термины и определения

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

Антикоагулянты(от анти... и лат. coagulans, род. падеж coagulantis — вызывающий свёртывание) - химические вещества и лекарственные средства, угнетающие активность коагуляционного звена системы гемостаза (свёртывающей системы крови) и препятствующие образованию тромбов.

Антиагреганты-лекарственные средства, которые снижают адгезию и агрегацию (склеивание) тромбоцитов, снижая таким образом вероятность образования тромбов.

Фибринолитическая терапия — вид фармакологической терапии, направленный на восстановление кровотока в сосуде за счёт лизиса тромба непосредственно внутри сосуда.

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

Тромбоз (новолат. thrombōsis — свёртывание от др.-греч. θρόμβος — сгусток) — прижизненное 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 проколом твердой мозговой оболочки (спинномозговая, спинальная анестезия). Также используется комбинированная спинально-эпидуральная анестезия.

1. Краткая информация

1.1.Определение

Комплекс 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 послеродовом периоде, значительно расширился и это связано с успехами в профилактике и лечении венозных тромбозмболических осложнений(ВТЭО), вынашивания беременности женщинами с различными акушерскими осложнениями, соматическими заболеваниями, генетическими и приобретенными

тромбофилиями[1,2,3,4,5].

Спектр антитромботических препаратов с различным механизмом действия постоянно расширяется, в общей практике активно используются новые пероральные антикоагулянты, фибринолитики, антиагреганты, 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 периоперационном и перипартальном периоде [6]

Преобладание в структуре анестезиологических пособий в акушерстве методов регионарной анестезии (в первую очередь нейроаксиальные методы) ставит перед врачом-анестезиологом-реаниматологом задачу по профилактике геморрагических осложнений (спинальная и эпидуральная гематома) у пациенток, получающих антитромботические препараты и нейроаксиальные методы обезболивания родов и акушерских операций. [7,8,9,10,11,12]

Нейроаксиальные методы анальгезии/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 [15, 16, 17, 18, 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 антиагреганты (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 группы гепарина (НФГи/лиНМГ), во время грудного вскармливания еще и варфарин, то риск гемorragических осложнений описан только для этих препаратов: при применении профилактических доз НМГ: до родов - 0,5%, после родов до 1,0%, а 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 1:200000 – 1:250000 анестезий [7,8,9,12,21] 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 и на фоне приема антитромботических препаратов. Было установлено, что эпидуральная анестезия является триггером для эпидуральных гематом в 75% случаев (время начала от 30 минут до 21 дня), в то время как удаление постоянного катетера было триггером в 25% случаев (время начала от шести часов до шести дней), 58% пациентов перенесли ламинэктомию[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 перипортальном периоде[13,15,23] можно разделить на следующие:

Системные:

1. Гемorragические:
 - Интрамедуллярное кровоизлияние (hematomyelia).
 - 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 периоде:

- 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. Первыми симптомами часто являются 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 спиноталамических трактов.

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется врачу анестезиологу-реаниматологу и врачу акушеру-гинекологу при сборе анамнеза выявить факт использования антитромботических препаратов и определить степень безопасности в отношении геморрагических осложнений во время любой инвазивной процедуры (операции) и/или нейроаксиальной аналгезии/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 антитромботических препаратов, (антикоагулянты, антиагреганты) и определить степень безопасности в отношении геморрагических осложнений во время любой инвазивной процедуры (операции) и/или нейроаксиальной анальгезии/анестезии.

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 проведенной 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 [24,25]

2.3. Лабораторная диагностика

Врач-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 100×10^9 – при катетеризации эпидурального пространства, менее 75×10^9 – при пункции субарахноидального пространства.
- При увеличении значения МНО более 1,5.
- При увеличении АПТВ в 1,5 раза выше верхней границы нормы.
- При концентрации фибриногена менее 1,0 г/л.
- При признаках гипокоагуляции на ТЭГ или ROTEM.

Для контроля за эффективностью и безопасностью применения антитромботических препаратов используются лабораторные тесты, представленные ниже.

- Рекомендуется для оценки эффективности и безопасности НФГ гепарина (группа гепарина) использовать определение активированного частичного тромбопластинового времени (АПТВ, АЧТВ)(УДД – 3, УУР - В)[28,29].

Комментарий. Соответствует инструкции к препарату НФГ(группа гепарина).

Мониторинг дозы НФГ представлен в табл.1,2

Таблица 1.

Мониторинг дозы НФГ (группа гепарина) с использованием значений АПТВ [30]

Номограмма	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	Снизить на 1 ЕД/кг/ч
	76-90	Постоянная инфузия 1 ч	Снизить на 2 ЕД/кг/ч
	91-100	Постоянная инфузия 1 ч	Снизить на 3 ЕД/кг/ч
	Более 100	Постоянная инфузия 30 мин	Снизить на 4 ЕД/кг/ч
Быстрое введение	Менее 35	Болюс 40 ЕД/кг	Увеличить на 3 ЕД/кг/ч
	35-38	Болюс 20 ЕД/кг	Увеличить на 2 ЕД/кг/ч
	39-44	0	Увеличить на 1 ЕД/кг/ч
	45-60	0	Терапевтический диапазон Дозу не менять
	61-75	0	Снизить на 1 ЕД/кг/ч
	76-90	Постоянная инфузия 1 ч	Снизить на 2 ЕД/кг/ч
	91-115	Постоянная инфузия 1 ч	Снизить на 3 ЕД/кг/ч
	Более 115	Постоянная инфузия 30 мин	Снизить на 4 ЕД/кг/ч

Таблица 2

Рекомендуемая схема контроля за лечением НФГ

Доза НФГ	Способ введения	АЧТВ пациента/ АЧТВ контроль
менее 20 тыс. ЕД/сутки	подкожно (2-3 введения)	мониторинг не требуется
20 – 30 тыс. ЕД/сутки	подкожно (2-3 введения)	1,2-1,5, определение перед очередным введением и через 4-6 ч
более 30 тыс. ЕД/сутки	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 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

- Рекомендуется для оценки эффективности и безопасности применения лечебных доз НМГ (группа гепарина) использовать определение анти-Ха активности (исследование уровня гепарина в крови) (УДД – 2, УУР - В) [31,32,33,34,35]

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

Таблица 3

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

Анти-Ха активность (ЕД/мл)	Не вводить следующую дозу	Изменение дозы	Контроль анти-Ха
<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. Доза не меняется	Как указано
1,1-1,5	нет	Снижение на 20%	Перед следующей дозой
1,51-2,0	3 часа	Снижение на 30%	Перед следующей дозой и через 4 часа 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 (исследование уровня гепарина в крови) берется через 4-6 ч после введения препарата (оптимально после 3-4-х инъекций).

- Рекомендуется для оценки эффективности и безопасности антагонистов витамина К₁ (варфарин) использовать определение международного нормализованного отношения (МНО) (УДД – 1, УУР - А)[9,36,37]

Комментарий. Соответствует инструкции к антагонистам витамина К₁ (варфарин). Мониторинг дозы варфарина представлен в табл. 4.

Таблица 4

Подбор поддерживающей дозы варфарина в соответствии с показателями МНО

День 1	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):

<i>от 1 до 1,3</i>	<i>Повысить дозу на 20%</i>
<i>от 1,4 до 1,9</i>	<i>Повысить дозу на 10%</i>
<i>от 2 до 3</i>	<i>Без изменений</i>
<i>от 3,1 до 3,5</i>	<i>Снизить дозу на 10%</i>
<i>>3,5</i>	<i>Прекратить введение препарата до достижения МНО <3,5, затем возобновить лечение дозой на 20% меньшей, чем предыдущая</i>

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 К₁ перорально или в/в, если МНО >1,8.

- Рекомендуется для своевременной диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении исследование уровня тромбоцитов в день начала применения и на 3–5 сутки применения НФГ или НМГ (УДД – 1, УУР - А) [38,39,40]

Комментарий. Соответствует инструкции к препаратам группы гепарина (НФГ и НМГ).

- Не рекомендуется использовать определение уровня D-димера во время беременности для определения показаний к применению антикоагулянтов, определению дозы и оценки безопасности антикоагулянтов, а также диагностики ВТЭО.(УДД – 1, УУР - А) [41, 42, 43, 44, 45, 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 антитромботического препарата [47,48]

- Рекомендуется предложить тестирование на беременность пациенткам детородного возраста, которым планируется назначение антитромботических препаратов (за исключением НФГ и НМГ), гепариноидов, антиагрегантов, ингибиторов Ха фактора, прямых ингибиторов тромбина и фибринолитиков в связи с прямым тератогенным влиянием и высокой вероятностью геморрагических осложнений у плода и матери(УДД – 3, УДД - В) [49,50,52,53,54]

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 антитромботическими препаратами (за исключением НФГ и НМГ), которые проникают к плоду (низкая молекулярная масса) обладают известными тератогенными свойствами (ацетилсалициловая кислота, варфарин), либо 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: тромбоэластография (ТЭГ), тромбоэластометрия (ROTEM) для выявления гипокоагуляции и оценки риска коагулопатического кровотечения [55,56,57,58]
- Ультразвуковое исследование брюшной полости (комплексное) при подозрении на внутрибрюшное кровотечение.
- Ультразвуковое исследование и/или магнитно-резонансная томография в области пункции при подозрении на эпидуральную/спинальную гематому [59,60,61]
- спинномозговая пункция и исследование ликвора (общий клинический анализ спинномозговой жидкости) 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) или явном кровотечении на фоне применения препаратов группы гепарина (НФГ или НМГ) использовать инактивацию протамина сульфатом** из расчета 1,2-1,3 мг протамина сульфата на 100 ЕД НФГ и НМГ, но не более 50 мг под контролем АПТВ. (УДД – 5, УУР - С).[13,62,63,64]

Комментарий. Экстренная инактивация препаратов группы гепарина (НФГ 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 НФГ: если менее 1 ч – 1,0-1,5 мг на 100 ЕД, 1-2 ч -0,5 мг на 100 ЕД и 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 используют СЗП 10-15 мл/кг и факторы свертывания крови-рекомбинантный активированный фактор VII (эптаког альфа** 90 мкг/кг)[65,66,67,68,69] как неспецифическую гемостатическую терапию. Применение эптаког альфа (активированный) следует рассматривать только при продолжающемся жизнеугрожающем кровотечении после применения протамина сульфата и при подозрении, что сохраняется резидуальный эффект препаратов группы гепарина, который вносит вклад в кровотечение[70].*

- Рекомендуется при высоком риске кровотечения (инвазивные процедуры, операция, нейроаксиальная анестезия) или явном кровотечении на фоне применения антагонистов витамина К (варфарин) использовать инактивацию факторами свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]25-50 ЕД/кг и/или СЗП в дозе 10-15 мл/кг(УДД – 4, УУР - С).[13,62,63,64,67,71,72]

Комментарий. Экстренная инактивация антагонистов витамина К₁ (варфарин) 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 нед 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 беременности и в течение последних 4 недель беременности. Использование варфарина не рекомендуется в другие сроки беременности, кроме случаев крайней необходимости, что, как правило, касается пациенток с искусственными 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/сутки) для профилактики развития преэклампсии [75]как правило безопасно и не сопровождается геморрагическими осложнениями. АСК можно не отменять перед проведением нейроаксиальной анестезии. Однако, при отсутствии специфического антагониста эффект и АСК, и других антиагрегантов можно нейтрализовать только трансфузией концентрата тромбоцитов. Особую опасность представляет комбинация АСК и препаратов группы гепарина, включая НМГ, для развития геморрагических осложнений [9]. Другие НПВС с одной стороны противопоказаны во время беременности и лактации, с другой в стандартных дозах не увеличивают частоту геморрагических осложнений[76].

- Рекомендуется при высоком риске кровотечения (инвазивные процедуры, операция, нейроаксиальная анестезия) или явном кровотечении на фоне применения фибринолитиков (алтеплазы) использовать для их инактивации антифибринолитические средства (транексамовую или аминокапроновую кислоту) (УДД – 3 УУР - В)[77,78].

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)[79], что сопровождается высоким риском геморрагических осложнений. На фоне применения тромболитиков нейроаксиальная анестезия противопоказана, но если уже выполнена катетеризация эпидурального пространства, то катетер не извлекают до окончания лечения фибринолитиками[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 часов неврологическое восстановление происходит значительно реже [16,17,22,80,81].

4. Медицинская реабилитация

Реабилитация после системного эффекта антитромботических препаратов с геморрагическим 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.

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 (НФГ, низкомолекулярный) с продолжением во время беременности и в послеродовом периоде. (УДД – 3, УУР-В) [8,82,83]

Комментарий. соответствует инструкции к антитромботическим препаратам. Благодаря высокой молекулярной массе НФГ и НМГ не проникают через плаценту (проницаемость ограничена для препаратов с Мм более 1000 Да) и не оказывают отрицательного воздействия на плод. Все остальные антитромботические препараты проникают через плаценту, оказывая либо известный тератогенный эффект (АСК, варфарин), либо могут вызывать геморрагические осложнения у плода, либо недостаточно изучены в акушерстве. Оптимально использовать во время беременности тот НМГ, который можно применять и во время грудного вскармливания в соответствие с дозами, указанными в инструкции (далтепарин натрия, надропаринкальция, эноксапарин натрия).

- Не рекомендуется у женщин во время беременности и во время грудного вскармливания применять ингибиторы фактора Ха (фондапаринукс натрия), новые пероральные антитромботические средства (дабигатранаэтексилат, ривароксабан, апиксабан и др.), группа гепарина(сулодексид), любые группы антиагрегантов, (ингибиторы ЦОГ, тиеноперидины, ингибиторы гликопротеидов Пб-IIIa). (УДД - 2 и УУР - В)[84,85,86]

Комментарий. соответствует инструкции к указанным препаратам: препараты проникают через плаценту, оказывая либо 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 [7,62,87]:

- Врожденная или приобретенная коагулопатия с повышенной кровоточивостью.
- Активное кровотечение во время беременности или после родов.

- Высокий риск кровотечения (предлежание, вращение плаценты).
 - Тромбоцитопения (менее 75×10^9).
 - Геморрагический инсульт в пределах 4 недель.
 - Тяжелая почечная недостаточность (клубочковая фильтрация менее 30 мл/мин/1,73 м²).
 - Тяжелые заболевания печени (увеличение МНО более 1,8, варикозное расширение вен пищевода).
 - Неконтролируемая артериальная гипертензия (более 200/120 мм рт. ст.).
- Рекомендуется у женщин после родоразрешения на фоне грудного вскармливания для профилактики и лечения ВТЭО применять только препараты группы гепарина (НФГ, НМГ), при планировании длительного использования – антагонисты витамина К₁ (варфарин) (УДД -5 и УУР - С)[88,89,90.]

Комментарий: соответствует инструкции к антикоагулянтам.

Из актуальной инструкции для далтепарина натрия (П N 014647/01-12.04.17): «...вероятность абсорбции низкомолекулярного гепарина при приеме внутрь с молоком 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 кальция(П N015872/01-25.01.18): «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 актуальной инструкции для эноксапарина натрия: может применяться в период грудного вскармливания.

Из актуальной инструкции 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 анестезии, возобновления применения антитромботических препаратов в послеоперационном/послеродовом периоде, а при катетеризации эпидурального пространства время удаления катетера. (табл.5) (УДД- 3иУУР - В) [7, 8, 22, 62, 91]

Комментарий. Данная рекомендация соответствует инструкциям антитромботическим препаратам. Временные интервалы для безопасного проведения

нейроаксиальной анестезии на фоне антитромботической терапии в акушерстве представлены в табл. 5.

Таблица 5

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

Препараты	Доза	Отмена до операции	Начало после операции/ удаления катетера	Удаление катетера после приема/введения препарата
НФГ	Профилактическая подкожно	4 ч	4 ч	4 ч
	Профилактическая внутривенно	4 ч	4 ч	4 ч
	Лечебная	6 ч	6 ч	6 ч
НМГ	Профилактическая	12 ч	12 ч	10-12 ч
	Лечебная	24 ч	24 ч	24 ч
Варфарин		5 суток	1 сутки	При МНО < 1,3
АСК	Можно не отменять			
Нестероидные противовоспалительные средства	Можно не отменять			

5. Организация оказания медицинской помощи

В соответствие с Приказом Минздрава России от 20.10.2020 N1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 N 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 сердечно-сосудистой системы (ревматические и врожденные пороки сердца вне зависимости от степени недостаточности кровообращения, пролапс митрального клапана гемодинамическими нарушениями, оперированные пороки сердца, аритмии, миокардиты, кардиомиопатии, хроническая артериальная гипертензия); тромбозы,

тромбоэмболии и тромбозов 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 необходимы для адекватной остановки кровотечения в третьем периоде родов наряду с механизмом сокращения матки и 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 тромботических 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

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выявлен факт использования антитромботических препаратов, и определена степень безопасности в отношении геморрагических осложнений во время любой инвазивной процедуры (операции) и/или нейроаксиальной анальгезии/анестезии.	Сложившаяся клиническая практика	Сложившаяся клиническая практика
2.	Для оценки эффективности и безопасности препаратов группы гепарина (НФГ) использовано определение активированного частичного тромбопластинового времени (АПТВ, АЧТВ)	3	B

3.	Для оценки эффективности и безопасности антагонистов витамина К (варфарин) использовано определение международного нормализованного отношения (МНО)	2	В
4.	Для своевременной диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении (снижение более чем на 50% от исходного) определено количество тромбоцитов на старте и на 3-5 сутки применения НФГ (НМГ)	1	А
5.	Не использовалось определение уровня D-димера во время беременности для определения показаний к применению антикоагулянтов, определению дозы антикоагулянтов и оценки безопасности антикоагулянтов, а также диагностики ВТЭО.	1	А
6.	Предложено тестирование на беременность пациенткам детородного возраста, которым планируется назначение антитромботических препаратов (за исключением гепарина и НМГ), гепариноидов, антиагрегантов, ингибиторов Ха фактора, прямых ингибиторов тромбина и фибринолитиков в связи с прямым тератогенным влиянием и высокой вероятностью геморрагических осложнений у плода и матери	3	В
7.	При высоком риске кровотечения (инвазивные процедуры, операция, нейроаксиальная анестезия) или явном кровотечении на фоне применения препаратов группы гепарина(НФГ или	5	С

	НМГ) использована инактивация протамина сульфатом		
8.	При высоком риске кровотечения (инвазивные процедуры, операция, нейроаксиальная анестезия) или явном кровотечении на фоне применения антагонистов витамина К (варфарин) использована инактивация фактором свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]**25-50 ЕД/кг и/или СЗП в дозе 10-15 мл/кг	4	С
9.	При высоком риске кровотечения (инвазивны процедуры, операция, нейроаксиальная анестезия) или явном кровотечении на фоне применения фибринолитиков (алтеплазы) использованы для инактивации антифибринолитические средства (транексамовая или аминокапроновая кислоты)	5	С
10.	На этапе планирования беременности отменены все антитромботические препараты и использовать только препараты гепарина (НФГ, НМГ) с продолжением во время беременности и в послеродовом периоде.	3	В
11.	После родоразрешения на фоне грудного вскармливания для профилактики и лечения ВТЭО применялись только препараты группы гепарина (НФГ, НМГ),	5	С

	при планировании длительного использования – антагонистов витамина К1 (варфарин)		
12.	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.	3	В

Список литературы

1. 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 ObstetGynecolReprod Biol. 2016 Jul;202:1-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.032.
2. 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 Feb;35(2):130-133. doi: 10.1097/EJA.0000000000000704.
3. 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 s.

4. 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 Jun;220(3):95-105. German. doi:10.1055/s-0042-106654
5. 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 Jun 9;21:e17. doi:10.1017/S1463423620000171
6. 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 Nov;17(11):1979-1988. doi: 10.1111/jth.14576.
7. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, Arendt K, Bates SM, 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;126(3):928-944.
8. 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 Jul;125(1):223-231. doi: 10.1213/ANE.0000000000002173.
9. 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 Apr;43(3):263-309. doi:10.1097/AAP.0000000000000763
10. Fonseca NM, Pontes JPJ, Perez MV, Alves RR, Fonseca GG. SBA 2020: Atualização diretriz da anestesia regional em uso de anticoagulantes [SBA 2020: Regional anesthesia guideline for using anticoagulants update]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2020 Jul-Aug;70(4):364-387. Portuguese. doi: 10.1016/j.bjan.2020.02.006.

11. Wolfe RC, Evans T. Antithrombotic Therapy and Regional Anesthesia. *J PerianesthNurs*. 2019 Apr;34(2):439-446. doi: 10.1016/j.jopan.2019.01.001
12. 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 Jul;75(7):913-919. doi:10.1111/anae.14993.
13. 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;68(9):966-72. doi: 10.1111/anae.12359
14. Wilson RD, Caughey AB, Wood SL, Macones GA, Wrench IJ, Huang J, Norman M, Pettersson K, Fawcett WJ, Shalabi MM, Metcalfe 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 Dec;219(6):523.e1-523.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2018.09.015.
15. Shaban A, Moritani T, Al Kasab S, Sheharyar A, Limaye KS, Adams HP Jr. Spinal Cord Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Jun;27(6):1435-1446. doi: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 Apr;15:118-129. doi: 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 Apr;15:130-136. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.11.009.
18. Lee LO, Bateman BT, Kheterpal S, Klumpner TT, Housey M, Aziz MF, Hand KW, MacEachern M, Goodier CG, Bernstein J, Bauer ME; 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;126(6):1053-1063. doi: 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. *AnesthAnalg*. 2016 Jul;123(1):165-7. doi:10.1213/ANE.0000000000001312
20. Lu E, Shatzel JJ, Salati J, DeLoughery TG. The Safety of Low-Molecular-Weight Heparin During and After Pregnancy. *ObstetGynecolSurv*. 2017 Dec;72(12):721-729. doi: 10.1097/OGX.0000000000000505.
21. Rosero EB, Joshi GP. Nationwide incidence of serious complications of epidural analgesia in the United States. *ActaAnaesthesiol Scand*. 2016 Jul;60(6):810-20
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 Jun;52(2):211-216. doi: 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 Apr;30(3):342-346. doi: 10.1002/ca.22831
24. Neal JM, Barrington MJ, Brull R, Hadzic A, Hebl JR, Horlocker TT, Huntoon 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. *RegAnesth Pain Med*. 2015 Sep-Oct;40(5):401-30. doi: 10.1097/AAP.0000000000000286.
25. Hoefnagel A, Yu A, Kaminski A. Anesthetic Complications in Pregnancy. *Crit Care Clin*. 2016 Jan;32(1):1-28. doi: 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 Feb;141(2 Suppl):e326S-e350S. doi: 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 Mar;133(3):e208-e225. doi:10.1097/AOG.0000000000003132
28. Uprichard J, Manning RA, Laffan MA. Monitoring heparin anticoagulation in the acute phase response. *Br J Haematol*. 2010 May;149(4):613-9. doi: 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 ClinPathol.* 2000 May;113(5):725-31. doi: 10.1309/Q4AE-BMCW-CQ7J-NUVT.
30. Anticoagulation Management. A Guidebook for Pharmacists./ed. Anne Rose - © Springer International Publishing Switzerland - 2015- 274 p
 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 Aug;45(4):602-608. doi: 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 Jan-Feb;68(1):33-47. doi: 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 ClinPharmacol.* 2019 Dec;75(12):1645-1657. doi: 10.1007/s00228-019-02752-8.
 34. Manresa Ramón N, Nájera Pérez MD, Page del Pozo MÁ, Sánchez Martínez I, Sánchez CatalicioMdel 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 Apr 1;38(2):135-44
 35. Babin JL, Traylor KL, Witt DM. Laboratory Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin and Fondaparinux. *SeminThrombHemost.* 2017 Apr;43(3):261-269. doi: 10.1055/s-0036-1581129.
 36. Garcia P, Ruiz W, LozaMunárriz C. Warfarin initiation nomograms for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 29;(1):CD007699. doi: 10.1002/14651858.CD007699.pub3. PMID: 26822633..
 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 Mar 4;198(4):198-9. doi: 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 Oct 12. doi: 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 Apr 21;4(4):CD007557. doi: 10.1002/14651858.CD007557.pub3.
 40. Gruel Y, De Maistre E, Pouplard C, Mullier F, et al. Members of the French

Working Group on Perioperative Haemostasis Grouped'intérêt en hémostasepériopératoire GIHP. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020 Apr;39(2):291-310. doi: 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 Jan;58(1):29-35. doi: 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 Mar;31(2):31-36. doi: 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 Aug 25;9(8):4343-4347. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_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 Aug;150(2):241-247. doi: 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 Feb;126(3):383-392. doi:10.1111/1471-0528.15286.
46. McLEAN KC, James AH. Diagnosis and Management of VTE in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2018 Jun;61(2):206-218. doi: 10.1097/GRF.0000000000000354.
47. Chan WS. Can pregnancy-adapted algorithms avoid diagnostic imaging for pulmonary embolism? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020 Dec 4;2020(1):184-189. doi: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 May-Aug;23(2):165-172. doi:10.1967/s002449912106.
49. Kerai S, Saxena KN, Wadhwa B. Preoperative pregnancy testing in surgical patients: How useful is policy of routine testing. *Indian J Anaesth.* 2019

Oct;63(10):786-790. doi: 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 Oct;34(5):938-945. doi: 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 Jan;121(1):12-16. doi:10.1111/bju.14079.
52. Maher JL, Mahabir RC. Preoperative pregnancy testing. *Can J Plast Surg*. 2012 Fall;20(3):e32-4.
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 Aug;127(2):e4-e5. doi: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 Aug;18(8):1813-1838. doi: 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 Dec 4;2020(1):542-546. doi: 10.1182/hematology.2020000139.
57. Burton AG, Jandrey KE. Use of Thromboelastography in Clinical Practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2020 Nov;50(6):1397-1409. doi: 10.1016/j.cvsm.2020.08.001
58. Tiscia GL, De Lorenzo 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 Apr;68(4):902-905. doi: 10.1136/jim-2019-001261
59. Gold M. Magnetic Resonance Imaging of Spinal Emergencies. *Top Magn Reson Imaging*. 2015 Dec;24(6):325-30. doi: 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 May;24(2):325-44. doi: 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 Nov;54(6):596-603. doi: 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 Nov;175(4):602-613. doi: 10.1111/bjh.14344.
63. Irizarry-Alvarado JM, Seim LA. Perioperative Management of Anticoagulants. *Curr Clin Pharmacol.* 2017;12(3):145-151. doi: 10.2174/1574884712666170822092709.
64. Sauter TC, Eberle B, Wuillemin 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 Mar 14;148:w14598. doi: 10.4414/smw.2018.14598
65. Elmer J, Wittels KA. Emergency reversal of pentasaccharide anticoagulants: a systematic review of the literature. *Transfus Med.* 2012 Apr;22(2):108-15. doi: 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 Mar 19;11:103-105. doi: 10.2147/JBM.S232109.
67. Yee J, Kaide CG. Emergency Reversal of Anticoagulation. *West J Emerg Med.* 2019 Aug 6;20(5):770-783. doi: 10.5811/westjem.2018.5.38235.
68. Simon EM, Streitz MJ, Sessions DJ, Kaide CG. Anticoagulation Reversal. *Emerg Med Clin North Am.* 2018 Aug;36(3):585-601. doi: 10.1016/j.emc.2018.04.014
69. Meltzer J, Guenzer JR. Anticoagulant Reversal and Anesthetic Considerations. *Anesthesiol Clin.* 2017 Jun;35(2):191-205. doi: 10.1016/j.anclin.2017.01.005.
70. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol.* 2013 Jan;160(1):35-46. doi: 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):149-55
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. doi: 10.1177/1060028021992142.

73. Nagalla S, Sarode R. Role of Platelet Transfusion in the Reversal of Anti-Platelet Therapy. *Transfus Med Rev*. 2019 Apr;33(2):92-97. doi: 10.1016/j.tmr.2019.01.002.
74. Gremmel T, Panzer S. Oral antiplatelet therapy: impact for transfusion medicine. *Vox Sang*. 2017 Aug;112(6):511-517. doi: 10.1111/vox.12537.
75. Ma'ayeh M, Rood KM, Kniss D, Costantine MM. Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia. *CurrHypertens Rep*. 2020 Feb 12;22(2):17. doi: 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 Jan 27;S1072-7515(21)00048-X. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.01.005.
77. Stief TW. In vitro simulation of thrombolysis inhibition. *ClinApplThrombHemost*. 2008 Apr;14(2):234-7. doi: 10.1177/1076029607308037
78. Kolev K, Longstaff C. Bleeding related to disturbed fibrinolysis. *Br J Haematol*. 2016 Oct;175(1):12-23. doi: 10.1111/bjh.14255
79. Rodriguez D, Jerjes-Sanchez C, Fonseca S, Garcia-Toto R, Martinez-Alvarado J, Panneflek 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 Nov;50(4):929-941. doi: 10.1007/s11239-020-02122-7
80. 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 ShinkeiGeka*. 2016 Aug;44(8):669-77. Japanese. doi: 10.11477/mf.1436203352.
81. Hewson DW, Bedford NM, Hardman JG. Spinal cord injury arising in anaesthesia practice. *Anaesthesia*. 2018 Jan;73Suppl 1:43-50. doi: 10.1111/anae.14139
82. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice

Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 Jul;132(1):e1-e17. doi:10.1097/AOG.0000000000002706.

83. 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 CardiovascDisord.* 2019 Aug 16;19(1):199. doi: 10.1186/s12872-019-1183-3
84. Dhillon SK, Edwards J, Wilkie J, Bungard TJ. High-Versus Low-Dose Warfarin-Related Teratogenicity: A Case Report and Systematic Review. *J ObstetGynaecol Can.* 2018 Oct;40(10):1348-1357. doi:10.1016/j.jogc.2017.11.020.
85. Eubanks AA, Deering SH, Thiel LM. Risk Assessment and Treatment Guide for Obstetric Thromboprophylaxis: Comprehensive Review of Current Guidelines. *Am J Perinatol.* 2019 Jan;36(2):130-135. doi: 10.1055/s-0038-1672164.
86. 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 May 14;38(19):1509-1516. doi:10.1093/eurheartj/ehx032.
87. Fogerty AE. Challenges of Anticoagulation Therapy in Pregnancy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017 Sep 14;19(10):76.
88. Anderson PO. Anticoagulants and Breastfeeding. *Breastfeed Med.* 2017 Mar;12:77-78. doi: 10.1089/bfm.2016.0200.
89. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, Vazquez SR, Greer IA, Riva JJ, Bhatt M, Schwab N, Barrett D, LaHaye A, Rochwerg B. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3317-3359. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024802.
90. Sucker C. Prophylaxis and Therapy of Venous Thrombotic Events (VTE) in Pregnancy and the Postpartum Period. *GeburtshilfeFrauenheilkd.* 2020 Jan;80(1):48-59. doi: 10.1055/a-1030-4546.
91. 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 Aug;136(2):394-

Приложение А1. Состав рабочей группы:

Заболотских Игорь Борисович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель анестезиолого-реанимационной службы ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» МЗ КК, председатель Краснодарской краевой общественной организации анестезиологов и реаниматологов им. проф. Н.М. Федоровского, первый вице-президент ФАР, Краснодар. Конфликт интересов отсутствует.

Куликов Александр Вениаминович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Екатеринбург). Член правления Федерации анестезиологов и реаниматологов и вице-президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует. **Отв. редактор.**

Маршалов Дмитрий Васильевич - доктор медицинских наук, доцент кафедры скорой неотложной анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в

медицине ФГБОУ ВО «Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

Овезов Алексей Мурадович – заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, главный анестезиолог-реаниматолог Министерства здравоохранения Московской области, д.м.н., профессор (Москва). Член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Распопин Юрий Святославович - заведующий отделением анестезиологии и реанимации Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства; ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета имени В.Ф. Войно-Ясенецкого. Конфликт интересов отсутствует.

Ройтман Евгений Витальевич - Президент Национальной Ассоциации по тромбозу и гемостазу, д.б.н., профессор каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, ведущий научный сотрудник ФГБНУ Научный Центр неврологии РАН. Конфликт интересов отсутствует.

Шифман Ефим Муневич – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, Заслуженный врач Республики Карелия, эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (г. Москва). Член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует. **Отв. редактор.**

Приложение А2.

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	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание 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
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение А3.

Связанные документы

- ГОСТ Р 56377-2015 Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбоэмболических синдромов. Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 31 марта 2015 г. N 201-ст
- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 919н.
- Приказ МЗ РФ № 203н от 10.05.2017 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
- «Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве» Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ № 15-4/10/2-7862 от 06.12.2018 -41 с.
- Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27 августа 2018 года N 554н Об утверждении профессионального стандарта "Врач - анестезиолог-реаниматолог"
- Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 N 60869)

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

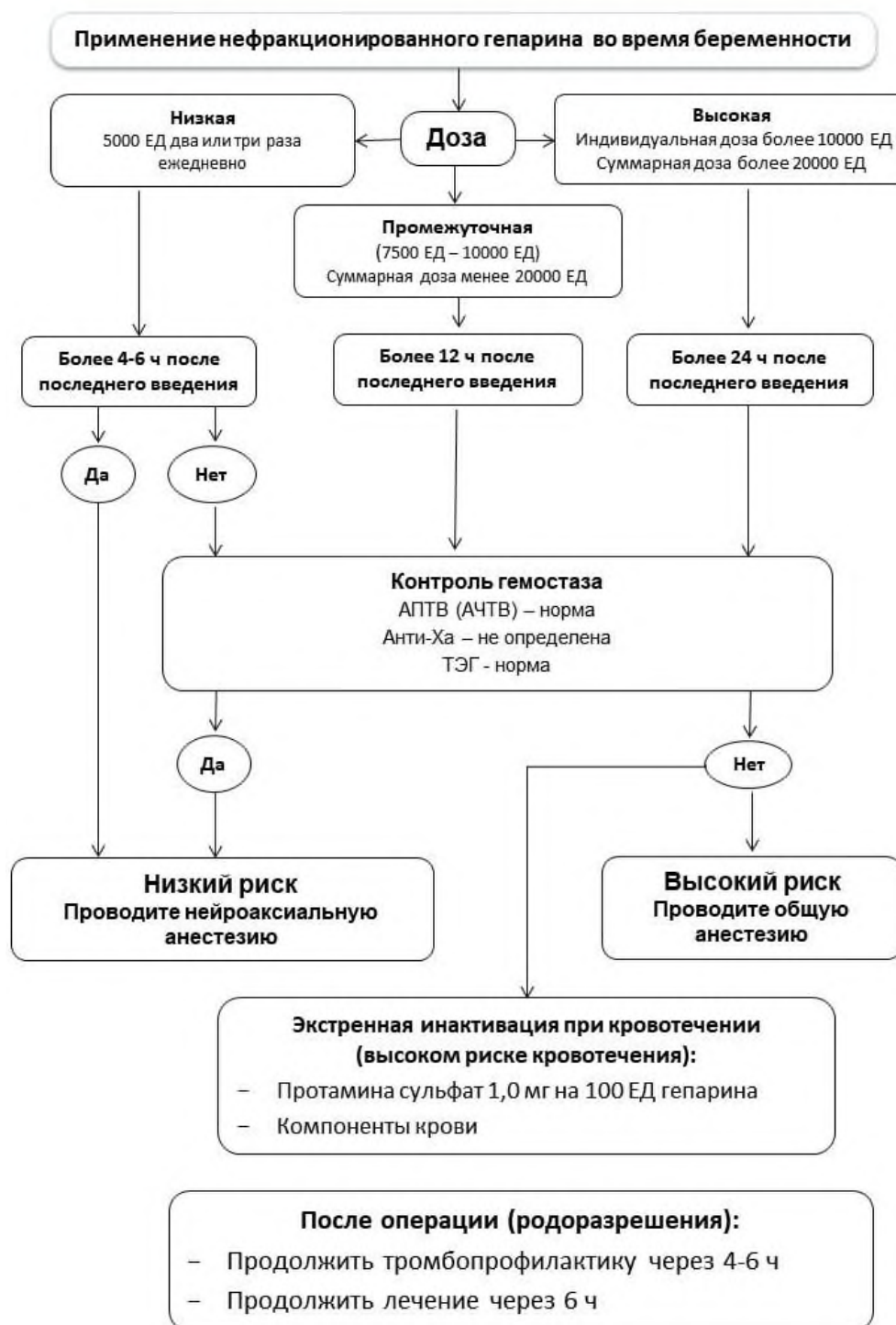


Рис. 1. Алгоритм назначения НФГ во время беременности и выбора метода анестезии при операции кесарева сечения

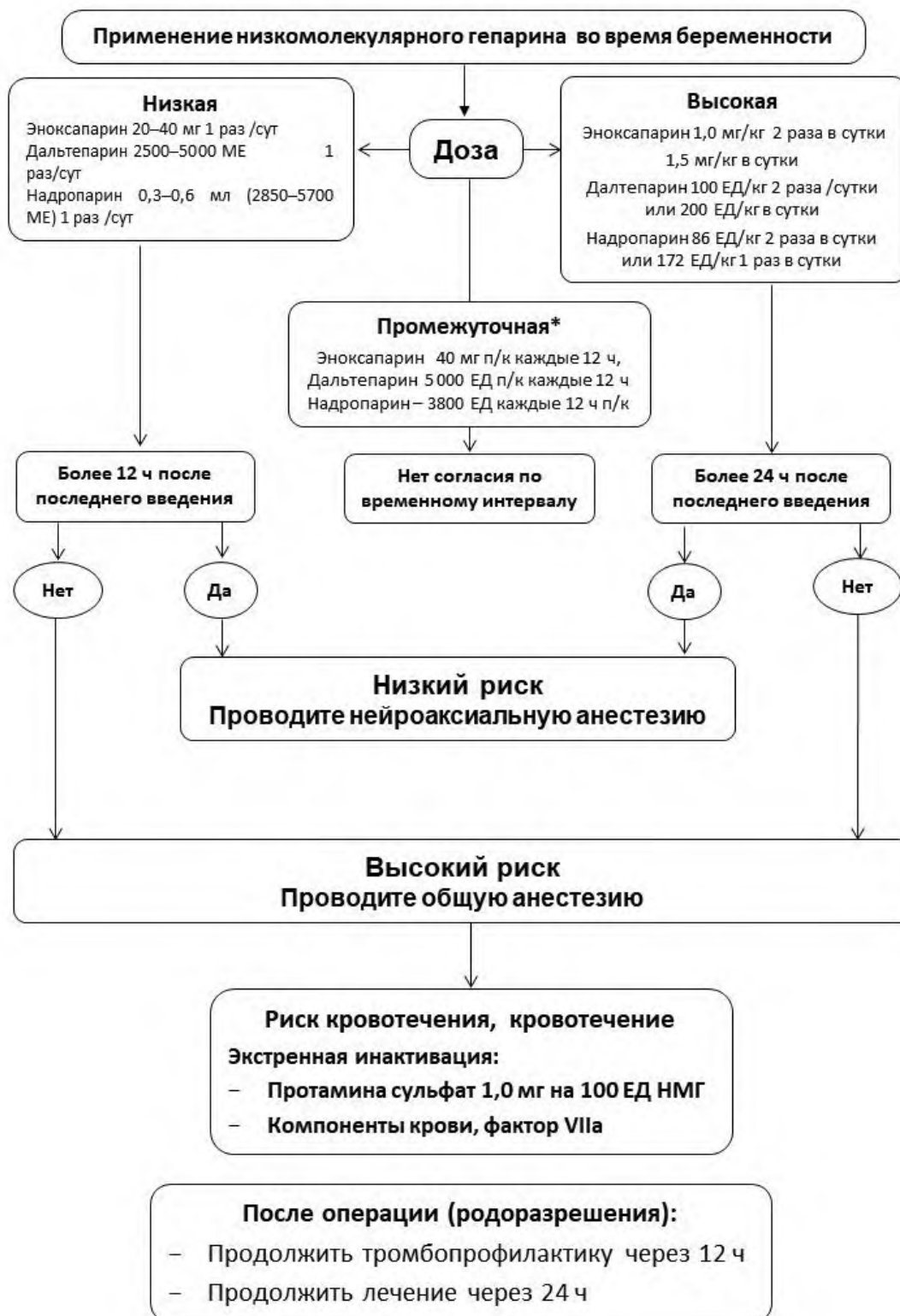


Рис. 2. Алгоритм назначения низкомолекулярного гепарина во время беременности и выбора метода анестезии при операции кесарева сечения

Приложение В.

Информация для пациента

Пациентки, имеющие в анамнезе повышенную кровоточивость и/или наследственную патологию в системе гемостаза, принимающие антитромботические препараты 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 разрешенных антитромботических препаратах во время беременности и грудного вскармливания, необходимо информированное согласие пациентки на прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови.

Образец:

Я, ФИО _____, подтверждаю, что:
имела/не имела в прошлом повышенную кровоточивость,
имела/не имела наследственную патологию в системе гемостаза,
принимала/не принимала антитромботические препараты, антиагреганты: указать,
какие
_____ 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 свертывание крови, разрешенных к применению во время беременности и грудного вскармливания (антитромботические препараты), об их побочных эффектах и осложнениях, в случаях появления которых я должна немедленно проинформировать лечащего врача.