

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПИСЬМО

от 27 мая 2014 г. N 15-4/10/2-3792

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические рекомендации (протокол лечения) "Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии", разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", для использования в работе руководителями органов государственной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья при подготовке нормативных правовых актов, главными врачами перинатальных центров и родильных домов (отделений), руководителями амбулаторно-поликлинических подразделений при организации медицинской помощи женщинам во время беременности, родов и в послеродовом периоде, а также для использования в учебном процессе.

Заместитель министра
Т.В.ЯКОВЛЕВА

Утверждаю
Президент Российского
общества акушеров-гинекологов
академик РАН, профессор
В.Н.СЕРОВ
15 мая 2014 года

Согласовано
Главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
по акушерству и гинекологии
академик РАН, профессор
Л.В.АДАМЯН
15 мая 2014 года

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
(ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ)

Организации-разработчики:

ФГБУ "Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

ФГБУ "Научно-исследовательский институт физико-химической медицины" ФМБА России;
Ассоциация флебологов России.

АННОТАЦИЯ

Цель клинических рекомендаций - профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в период беременности, родов и послеродовый период, у пациенток при вспомогательных репродуктивных технологиях, в периоперационный период у гинекологических пациенток, рациональное назначение препаратов с учетом данных медицины, основанной на доказательствах.

Актуальность. Тромбоэмболия легочных артерий остается одной из основных непосредственных причин материнской смертности. Многие случаи тромбоэмболии легочных артерий можно предупредить путем проведения соответствующей профилактики. NICE установлено, что применение НМГ уменьшает риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у терапевтических и хирургических больных на 60% и 70% соответственно. Можно предположить, что аналогичная профилактика будет способствовать снижению риска ВТЭО в акушерско-гинекологической практике.

Предлагаемые клинические рекомендации написаны в соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений.

Степень доказательности в настоящих рекомендациях указана в соответствии с Приложением 1.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ДОКУМЕНТЫ

1. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2 Suppl): e691S-736S.

2. Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top guideline No 37a. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2009 Nov.

3. The Acute Management of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top guideline No 37b. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2007 Feb (Reviewed 2010).

4. The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Green-top guideline No.

5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2006 Sep.

5. Inherited Thrombophilias in Pregnancy. Practice bulletin No. 111. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2010 Apr; 115(4):877-87.

6. Thromboembolism in Pregnancy. Practice bulletin No. 123. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2011 Sep; 118(3):718-29.

7. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология 2010; 4(2):37 с.

8. Regional Anaesthesia and Antithrombotic Agents. Recommendations of the European Society of Anaesthesiology., Eur J Anaesthesiol 2010 Dec; 27(12):999-1015.

9. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition), Reg Anesth Pain Med. 2010 Jan-Feb; 35(1):64-101.

10. Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32: 3147-97.

11. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. Blood 2011; 118:2670-78.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК - антагонисты витамина К
АТ-III - антитромбин-III
АФС - антифосфолипидный синдром
АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии
ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения
ГИТ- гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ИМТ - индекс массы тела
МНО - международное нормализованное отношение
НМГ - низкомолекулярный гепарин
НПВС - нестероидные противовоспалительные средства
НФГ - нефракционированный гепарин
ППК - перемежающаяся пневмокомпрессия
РКИ - рандомизированное клиническое испытание
СГЯ - синдром гиперстимуляции яичников
СКВ - системная красная волчанка
ТГВ - тромбоз глубоких вен
ТПВ - тромбоз поверхностных вен
ТЭЛА - тромбоэмболия легочных артерий

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВТЭО

Тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных (подкожных) вен (ТПВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в совокупности носят название венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).

Определение ВТЭО по МКБ-10

Класс XV: Беременность, роды и послеродовой период	
Блок (020-029) Другие болезни матери, связанные преимущественно с беременностью	
Блок (085-092) Осложнения, связанные преимущественно с послеродовым периодом	
Венозные осложнения во время беременности	022
Варикозное расширение вен нижних конечностей во время беременности	022.0
Варикозное расширение вен половых органов во время беременности	022.1
Поверхностный тромбофлебит во время беременности	022.2
Глубокий флеботромбоз во время беременности	022.3
Геморрой во время беременности	022.4
Тромбоз церебральных вен во время беременности	022.5
Другие венозные осложнения во время беременности	022.8
Венозное осложнение во время беременности неуточненное	022.9
Венозные осложнения в послеродовом периоде Включено: во время родов, родоразрешения и в послеродовом периоде	087
Поверхностный тромбофлебит в послеродовом периоде	087.0
Глубокий флеботромбоз в послеродовом периоде	087.1
Геморрой в послеродовом периоде	087.2

Тромбоз церебральных вен в послеродовом периоде	087.3
Другие венозные осложнения в послеродовом периоде	087.8
Венозные осложнения в послеродовом периоде неуточненные	087.9
Акушерская эмболия Включено: легочная эмболия во время беременности, родов и в послеродовом периоде	088
Акушерская воздушная эмболия	088.0
Эмболия амниотической жидкостью	088.1
Акушерская эмболия сгустками крови	088.2
Акушерская пиемическая и септическая эмболия	088.3
Другая акушерская эмболия	088.8

ФАКТОРЫ РИСКА ВТЭО ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА

Факторы риска ВТЭО во время беременности, родов и послеродового периода представлены в Приложении 2. Выделяют предшествующие беременности факторы риска, акушерские факторы риска и возникшие во время беременности транзиторные факторы риска. Большинство из перечисленных факторов риска имеют уровень доказательности 2-3.

При наличии ВТЭО в анамнезе, а также наследственной или приобретенной тромбофилии, риск развития ВТЭО при данной беременности может быть расценен как очень высокий, высокий или умеренный. Градация уровней риска и рекомендации по ведению пациенток с ВТЭО в анамнезе и/или наличием тромбофилии представлены в Приложении 3.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ВТЭО ДО НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

На этапе планирования беременности или на ранних сроках беременности всем женщинам следует рекомендовать (RCOG Green-top Guideline No. 37a):

Документированную оценку факторов риска (Приложение 2) в отношении ВТЭО.	C
Повторную оценку факторов риска в случае госпитализации женщины по какой-либо причине или развитии других интеркуррентных заболеваний.	C
Повторную оценку факторов риска во время родов и сразу же после родов.	V
Профилактическое применение НМГ в дородовом периоде при наличии ранее перенесенных ВТЭО и/или наследственной или приобретенной тромбофилии высокого риска и/или трех и более других факторов риска.	C

Примечание: (здесь и далее по тексту) V - рекомендации, основанные на клиническом опыте.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ВТЭО ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ВТЭО в анамнезе.

Ранее перенесенные ВТЭО являются доказанными факторами риска развития повторных ВТЭО во время беременности. Риск развития рецидивов ВТЭО сохраняется на протяжении всей беременности и повышается в 3,5 раза по сравнению с небеременными женщинами.

Исследований с высоким уровнем доказательности относительно антенатальной тромбопрофилактики не существует. Все допущения и выводы относительно ведения беременных женщин с ВТЭО в анамнезе базируются на данных исследований с участием небеременных женщин или хирургических больных. Исследования с участием беременных женщин отличаются малыми объемами выборок, обсервационными дизайнами, а также исключением из исследования пациенток с факторами высокого риска развития ВТЭО.

Для оценки антенатального риска ВТЭО пациентки с ВТЭО в анамнезе могут быть стратифицированы на пациенток с однократным ВТЭО и многократными эпизодами ВТЭО в анамнезе. Среди пациенток с однократной ВТЭО в анамнезе различаются пациентки с:

- ВТЭО, не ассоциированными с другими факторами риска;
- ВТЭО, ассоциированными с наследственной или приобретенной тромбофилией высокого риска;
- ВТЭО, ассоциированными с отягощенным семейным анамнезом (наличием ВТЭО у родственников первой линии);
- ВТЭО, ассоциированными с транзиторными факторами риска (например, травмой или хирургическим вмешательством).

Однократное ВТЭО в анамнезе, не ассоциированное с другими факторами риска.

Пациентки с однократным ВТЭО как вне, так и во время беременности, не ассоциированной с другими факторами риска, относятся к группе высокого риска последующих ВТЭО по сравнению с пациентками, у которых ВТЭО ассоциированы с транзиторными факторами риска.

Однократное ВТЭО в анамнезе, ассоциированное с наследственной или приобретенной тромбофилией высокого риска.

Наследственная тромбофилия выявляется у 20-50% пациенток с ВТЭО во время беременности. Пациентки с одним эпизодом ВТЭО в анамнезе, ассоциированной с наследственной или приобретенной тромбофилией высокого риска, относятся к группе очень высокого риска последующих ВТЭО. Многие из них получают длительную терапию Варфарином. Таким пациенткам следует рекомендовать - см. "Наследственная тромбофилия".

Однократное ВТЭО в анамнезе, ассоциированное с транзиторными факторами риска.

Пациентки с однократным ВТЭО как вне, так и во время беременности, ассоциированной с транзиторными факторами риска, относятся к группе умеренного риска последующих ВТЭО. К транзиторным факторам риска относятся хирургические вмешательства, травмы, иммобилизация, длительное внутривенное введение препаратов и др.

Пациенткам с однократным ВТЭО в анамнезе следует рекомендовать (RCOG Green-top Guideline No. 37a):

<p>Регулярную оценку факторов риска развития ВТЭО во время беременности, родов и послеродового периода.</p> <p>Консультацию акушера-гинеколога в консультативно-диагностических отделениях учреждений 3 группы в случае однократного ВТЭО, ассоциированного с тромбофилией высокого риска.</p>	V
<p>Исследование на наличие наследственной и приобретенной тромбофилии высокого риска (Приложение 3).</p>	C
<p>В случае однократного ВТЭО, ассоциированного с тромбофилией высокого риска, начать профилактику НМГ как можно раньше при подтверждении факта наступления беременности.</p>	B
<p>В случае однократного ВТЭО, не ассоциированного с транзиторными факторами риска, или с наличием ВТЭО у родственников первой линии, начать профилактику НМГ как можно раньше при подтверждении факта наступления беременности.</p>	B
<p>В случае однократного ВТЭО, ассоциированного с тромбофилией высокого риска, или не ассоциированной с транзиторными факторами риска, или с наличием ВТЭО у родственников первой линии проводить профилактику НМГ на протяжении всей беременности, родов и 6 недель послеродового периода.</p>	C
<p>В случае однократного ВТЭО, ассоциированного с транзиторными факторами риска, которые больше не присутствуют в настоящий момент, и отсутствием других факторов риска, возможно ведение беременности без рутинного назначения НМГ. Однако профилактика НМГ должна быть обязательно назначена в послеродовом периоде.</p>	C

Множественные эпизоды ВТЭО в анамнезе.

Пациентки с множественными эпизодами ВТЭО в анамнезе относятся к группе очень высокого риска последующих ВТЭО. Многие из них получают длительную терапию Варфарином.

Пациенткам с множественными эпизодами ВТЭО в анамнезе следует рекомендовать (RCOG Green-top Guideline No. 37a):

Консультацию акушера-гинеколога в консультативно-диагностических отделениях учреждений 3 группы	V
Начать профилактику НМГ в случае отсутствия предшествующей терапии Варфарином при подтверждении факта наступления беременности	C
Заменить профилактику Варфарином на профилактику НМГ в случае предшествующей профилактики Варфарином при подтверждении факта наступления беременности в связи с его эмбрио- и фетотоксическим действием	C
Начать профилактику НМГ как можно раньше при подтверждении факта наступления беременности	B
Проводить профилактику НМГ на протяжении всей беременности, родов и 6 недель послеродового периода.	C

Наследственная тромбофилия.

К наследственной тромбофилии высокого риска относится (Приложение 3):

- гомозиготная мутация V фактора (мутация Лейден);
- гомозиготная мутация протромбина G20210A;
- сочетание гетерозиготных мутаций факторов V и протромбина;
- дефицит АТ-III;
- дефицит протеина С;
- дефицит протеина S.

Другие полиморфизмы генов гемостаза, а также полиморфизмы фолатного цикла (мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы) не относятся к наследственным тромбофилиям высокого риска. Нет достаточной доказательной базы о связи этих полиморфизмов с клинически значимым увеличением риска ВТЭО во время беременности.

Скорректированное отношение шансов ВТЭО с уровнем доказательности 2 составляет:

- 10-40 для гомозиготной мутации V фактора;
- 26 для гомозиготной мутации протромбина G20210A;
- 9-107 для сочетания гетерозиготных мутаций факторов V и протромбина;
- 15-50 для дефицита АТ-III.

Пациенткам с выявленной наследственной тромбофилией следует рекомендовать (RCOG Green-top Guideline No. 37a):

Оценку и стратификацию факторов риска в соответствии с видом тромбофилии, наличием или отсутствием семейного анамнеза или других факторов риска.	C
В случае наличия наследственной тромбофилии высокого риска развития ВТЭО вне зависимости от наличия клинической симптоматики, а также других видов бессимптомной наследственной тромбофилии при наличии других факторов риска (Приложение 2), начать профилактику НМГ как можно раньше при подтверждении факта наступления беременности.	B
В случае наличия наследственной тромбофилии высокого риска развития ВТЭО вне зависимости от наличия клинической симптоматики, а также других видов бессимптомной наследственной тромбофилии при наличии других факторов риска (Приложение 2), проводить профилактику НМГ на протяжении всей беременности, родов и 6 недель послеродового периода.	C
В случае других видов бессимптомной наследственной тромбофилии при отсутствии других факторов риска возможно ведение беременности без рутинного назначения НМГ. Однако профилактика НМГ должна быть обязательно назначена в послеродовом периоде.	C

Приобретенная тромбофилия (Антифосфолипидный синдром).

Диагностика антифосфолипидного синдрома (АФС) основана на сочетании следующих клинических проявлений и данных лабораторных исследований. Клинические проявления:

- венозные или артериальные тромбозы различной локализации;
- осложнения беременности в виде привычного невынашивания до 10 недель гестации, или хотя бы одной потери беременности после 10 недель, или преждевременных родов до 35 недель гестации, вследствие тяжелой преэклампсии или внутриутробной задержки роста плода.

Лабораторные проявления: двукратное с интервалом в 12 недель выявление волчаночного антикоагулянта и/или антикардиолипидных антител и/или антител к $\beta 2$ -гликопротеину 1 в среднем или высоком титре.

Пациентки с АФС относятся к группе высокого риска развития ВТЭО во время беременности. Исследований с высоким уровнем доказательности относительно антенатальной тромбопрофилактики у пациенток с АФС не существует.

Пациенткам с АФС следует рекомендовать (RCOG Green-top Guideline No. 37a):

В случае клинических проявлений АФС в анамнезе начать профилактику НМГ как можно раньше при подтверждении факта наступления беременности.	В
В случае клинических проявлений АФС в анамнезе проводить профилактику НМГ на протяжении всей беременности, родов и 6 недель послеродового периода.	С
В случае отсутствия клинических проявлений АФС при наличии персистенции антифосфолипидных антител возможно ведение беременности без рутинного назначения НМГ. Однако профилактика НМГ должна быть обязательно назначена в послеродовом периоде.	С

Механические клапаны сердца.

У женщин с протезированными клапанами сердца решение о выборе метода антикоагулянтной терапии во время беременности принимается индивидуально с учетом группы риска, типа и положения клапана, наличия дополнительных факторов риска ВТЭО, а

также информированного согласия пациентки. Женщины репродуктивного возраста с механическими клапанами сердца должны быть осведомлены о потенциальных рисках применения различных антикоагулянтов для материи плода.

Применение антагонистов витамина К (АВК) во время беременности под строгим контролем МНО-самая эффективная схема профилактики ВТЭО. Однако АВК проникают через плацентарный барьер. Применение АВК в первом триместре приводит к развитию эмбриопатии в 0.6-10% случаев. Этот эффект дозозависимый. Частота врожденных пороков у плода низкая (менее 3%) при дозе Варфарина менее 5мг/сутки и достигает 8% при увеличении дозы ≥ 5 мг/сутки. Вагинальные роды на фоне приема антагонистов витамина К противопоказаны из-за риска внутрочерепного кровотечения у плода.

НФГ и НМГ являются безопасными препаратами для профилактики ВТЭО во время беременности. Они не проникают через плацентарный барьер и не вызывают развитие эмбриопатии.

Пациенткам с механическими клапанами сердца следует рекомендовать (ESC 2011):

Консультацию акушера-гинеколога в консультативно-диагностических отделениях учреждений 3 группы.	V
Совместное ведение беременности с кардиологом.	V
У женщин с механическими клапанами сердца и высоким риском ВТЭО (Приложение 3) использовать АВК в терапевтических дозах на протяжении всей беременности с заменой на внутривенное введение НФГ в 35-36 недель.	B
В I триместре беременности у женщин с механическими клапанами сердца продолжить прием АВК, если доза Варфарина, необходимая для терапевтической антикоагуляции, составляет <5 мг/сут. при наличии информированного согласия пациентки.	C
В I триместре беременности у женщин с механическими клапанами сердца в случае необходимости назначения Варфарина в дозе более 5 мг/сут. заменить АВК на внутривенное введение НФГ или подкожное введение НМГ два раза в сутки.	C

После 12 недель беременности продолжить прием АВК в необходимых терапевтических дозах.	
У женщин с механическими клапанами сердца использовать АВК в терапевтических дозах на протяжении II и III триместров беременности с заменой на внутривенное введение НФГ в 35-36 недель.	В
В случае необходимости замены антикоагулянтов или изменения режима введения препаратов проводить изменение схемы антикоагуляции только в стационарных условиях.	V
При назначении АВК подбирать дозу АВК с контролем МНО с целевым уровнем МНО от 2.5 до 3.5.	В
Проводить еженедельный контроль уровня анти-Ха у беременных, получающих НМГ (целевой уровень анти Ха 0.8-1.2 Ед/мл через 4-6 часов после введения).	В
Проводить еженедельный контроль АЧТВ (целевой уровень ≥ 2 раза) у беременных, получающих НФГ.	В
В 35-36 недель беременности отменить АВК и начать внутривенное введение НФГ.	В
В случае получения пациенткой НМГ заменить его на внутривенное введение НФГ не менее чем за 36 часов до планового родоразрешения.	В
Прекратить введение НФГ за 4-6 часов до родов и возобновить через 4-6 часов после родов при отсутствии кровотечения.	В
В случае начала родовой деятельности на фоне приема АВК роды вести оперативно путем кесарева сечения.	В

ПРОФИЛАКТИКА ВТЭО ВО ВРЕМЯ РОДОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРИ
ИСПОЛЬЗОВАНИИ РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ И АНАЛЬГЕЗИИ В
РОДАХ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Во время родов всем женщинам следует рекомендовать (RCOG Green-top Guideline No. 37a & No. 37b; ACOG Practicebulletin No. 123; ACCP 2012; ESA 2010; ASRA 2010):

При появлении наружного кровотечения, в т.ч. вагинального, или при начале родовой деятельности, показано прекращение применения НМГ.	B
При появлении признаков угрожающих ПР в сроках беременности \leq 35-36 нед. пациенткам, ранее применявшим АВК в терапевтических или профилактических дозах, показана их отмена и переход на НФГ или НМГ.	C
При появлении признаков угрожающих ПР в сроках беременности \leq 35-36 нед. пациенткам, ранее применявшим НМГ в терапевтических или профилактических дозах, продолжить их применение или перейти на НФГ, как препарат, обладающий более коротким периодом полу выведения.	C
При наличии массивной кровопотери, гемотрансфузии начинать или возобновлять медикаментозную профилактику ВТЭО сразу после снижения риска кровотечения.	C
При наличии высокого риска кровотечения (Приложение 4) использовать для профилактики ВТЭО НФГ или ношение градуированного компрессионного трикотажа и/или применение пневмокомпрессии.	C
В случае применения пациенткой НМГ стимуляцию родов, кесарево сечение, регионарные методики анестезии и анальгезии отложить на	B

<p>минимум 24 часа после введения последней терапевтической дозы НМГ или 12 часов после введения последней профилактической дозы НМГ.</p>	
<p>В случае применения пациенткой НФГ стимуляцию родов, кесарево сечение, регионарные методики анестезии и анальгезии отложить на как минимум 4-6 часов после введения НФГ.</p>	В
<p>Удаление эпидурального катетера проводить не раньше чем через 12 часов после введения профилактических доз НМГ или 4 часа после введения профилактических доз НФГ.</p>	С
<p>Введение НМГ и НФГ возобновлять не раньше, чем через 4-6 часов после применения спинномозговой анестезии или после удаления эпидурального катетера.</p>	В
<p>В случае невозможности прекращения введения НМГ или НФГ в родах (например, у женщин с самопроизвольными родами в течение 12 часов после введения последней дозы НМГ), не назначать методики регионарной анальгезии, а использовать альтернативные методы анальгезии, например, управляемую внутривенную анальгезию на основе опиатов.</p>	С
<p>В случае изолированного применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (например, аспирин) проводить регионарную анестезию и анальгезию без предварительной отмены препаратов (применение НПВС не является противопоказанием к регионарным методикам).</p>	С
<p>В случае изолированного применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (например, аспирин) назначать спинальную анестезию как более предпочтительную методику по сравнению с эпидуральной анестезией.</p>	С

ПРОФИЛАКТИКА ВТЭО ПОСЛЕ РОДОВ

После родов всем женщинам следует рекомендовать (RCOG Green-top Guideline No. 37a & No. 37b; ACOG Practicebulletin No. 123; АССР 2012):

<p>Документированную оценку факторов риска в отношении ВТЭО после родов. При проведении антикоагулянтной терапии во время беременности возобновить ее не ранее чем через 4-6 часов после самопроизвольных родов и через 8-12 после операции кесарева сечения для минимизации геморрагических осложнений.</p> <p>В случае высокого риска послеродовых ВТЭО (Приложение 3) проводить профилактику ВТЭО в течение 6 недель после родов.</p> <p>В случае умеренного риска ВТЭО проводить профилактику ВТЭО в течение 1 недели после родов</p>	С
<p>Во время периода лактации проводить профилактику ВТЭО НМГ или НФГ или Варфарином как препаратами, безопасными для новорожденного.</p>	В
<p>Во время периода лактации заменить прием Фондапаринукса в случае его применения до родов на НФГ или Варфарин, как более безопасные препараты.</p>	В
<p>Во время периода лактации продолжить прием низких доз Аспирина. В случае его приема до родов по сердечно-сосудистым показаниям.</p> <p>При наличии ожирения 3 степени (ИМТ выше 40 кг/м²) применять НМГ в профилактических дозах в течение 7 дней после родов.</p>	В
<p>При наличии дополнительных факторов риска, сохраняющихся более 7 дней после родов (Приложение 2), таких как длительная иммобилизация или раневая инфекция, проводить профилактику ВТЭО до 6 недель после</p>	V

родов или до момента, когда дополнительные факторы риска будут полностью устранены.	
---	--

ВТЭО в анамнезе.

Ранее перенесенные ВТЭО являются доказанными факторами риска развития повторных ВТЭО в послеродовом периоде, превышая таковой во время беременности.

Пациенткам с ВТЭО в анамнезе следует рекомендовать (RCOG Green-top Guideline No. 37a):

Назначить НМГ или АВК в течение 6 недель после родов независимо от способа родоразрешения.	C
При назначении АВК подбирать дозу АВК с контролем МНО целевым уровнем МНО от 2.0 до 3.0	B

Наследственная и приобретенная тромбофилия.

Пациенткам с наследственной тромбофилией высокого риска (см. выше) или приобретенной (АФС) следует рекомендовать (RCOG Green-top Guideline No. 37a):

Назначить НМГ в течение по меньшей мере 7 дней после родов, независимо от способа родоразрешения, даже если профилактика ВТЭО не проводилась в дородовом периоде.	C
В случае наличия ВТЭО у родственников первой линии или других факторов риска продлить профилактику ВТЭО до 6 недель после родов.	C

Кесарево сечение.

Родоразрешение путем планового кесарева сечения удваивает риск ВТЭО по сравнению с родами через естественные родовые пути. Родоразрешение путем экстренного кесарева сечения удваивает риск ВТЭО по сравнению с плановым кесаревым сечением.

Таким образом, риск ВТЭО у женщин, родоразрешенных путем кесарева сечения в экстренном порядке, в четыре раза превышает риск ВТЭО у женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути.

Пациенткам, родоразрешенным путем кесарева сечения, следует рекомендовать (RCOG Green-top Guideline No. 37a):

В случае кесарева сечения в экстренном порядке проводить профилактику С ВТЭО НМГ в течение 7 дней после родов в сочетании с компрессионным трикотажем и/или перемежающейся пневматической компрессией.	С
В случае кесарева сечения в плановом порядке при наличии одного фактора риска (Приложение 2) проводить профилактику ВТЭО НМГ в течение 7 дней, а при наличии более 2 дополнительных факторов риска (Приложение 2) или высокого риска ВТЭО (Приложение 3) проводить профилактику ВТЭО НМГ в течение 6 недель после родов в сочетании с компрессионным трикотажем и/или перемежающейся пневматической компрессией.	С
В случае кесарева сечения в плановом порядке проводить профилактику ВТЭО проводить механическую профилактику ВТЭО (компрессионный трикотаж или перемежающуюся пневматическую компрессию).	В
При наличии высокого риска кровотечения (Приложение 4) проводить механическую профилактику ВТЭО (компрессионный трикотаж или перемежающуюся пневматическую компрессию).	V

ПРОФИЛАКТИКА ВТЭО В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ВРТ)

Исследований с высоким уровнем доказательности относительно негативного влияния ВРТ на риск ВТЭО не существует. Все допущения и выводы относительно риска ВТЭО в программах ВРТ базируются на данных исследований низкого качества.

Всем пациенткам в программах ВРТ следует рекомендовать (АССР 2012):

Не применять рутинную профилактику ВТЭО.	В
При наличии высокого риска развития ВТЭО (Приложение 3) назначить консультацию и совместное ведение пациентки с гематологом для правильного выбора вида, режима и длительности профилактики ВТЭО.	
При развитии СГЯ средней и тяжелой степени проводить профилактику ВТЭО НМГ в профилактических дозах в течение 3 месяцев после разрешения СГЯ.	В
При развитии СГЯ легкой степени не применять рутинную профилактику ВТЭО.	V

ПРОФИЛАКТИКА ВТЭО В ГИНЕКОЛОГИИ

Исходный риск и факторы риска развития ВТЭО представлены в Приложении 5. Стратификация риска ВТЭО является сложной задачей, но необходима и требует рассмотрения факторов риска, связанных как с особенностями пациентки, так и видом оперативного вмешательства.

Модель оценки риска ВТЭО Саргини оценивает риски путем суммирования баллов для различных факторов риска ВТЭО. Согласно представленной классификации риск ВТЭО классифицируется как очень низкий (0-1 балла), низкий (2 балла), умеренный (3-4 балла), или высокий (>5 баллов). Оценка Саргини была валидизирована при проведении крупного ретроспективного исследования с выборкой пациентов из общей, сосудистой и урологической хирургии. Хотя оценка Саргини пока не валидизирована у гинекологических больных, считается, что эти пациентки похожи на других пациентов, чтобы позволить данное обобщение.

Пациенткам гинекологических стационаров следует рекомендовать (АССР 2012):

При наличии очень низкого риска ВТЭО не использовать никаких специальных фармакологических или механических средств профилактики кроме ранней активизации после операции.	В
---	---

При наличии низкого риска ВТЭО применять механическую профилактику ВТЭО в виде компрессионного трикотажа или пневмокомпрессии.	В
При наличии умеренного риска ВТЭО при отсутствии высокого риска развития кровотечения, применять НМГ, НФГ механическую профилактику ВТЭО в виде компрессионного трикотажа или пневмокомпрессии.	В
При наличии умеренного риска ВТЭО и высокого риска развития кровотечения применять механическую профилактику ВТЭО в виде компрессионного трикотажа или пневмокомпрессии пока риск кровотечения не уменьшится, и можно будет начать фармакологическую профилактику.	В
При наличии высокого риска ВТЭО при отсутствии высокого риска развития кровотечения применять фармакологическую профилактику НМГ или НФГ совместно с механической профилактикой в виде компрессионного трикотажа или пневмокомпрессии.	В
При наличии высокого риска ВТЭО и высокого риска кровотечения применять механическую профилактику в виде компрессионного трикотажа или пневмокомпрессии пока риск кровотечения не уменьшится и можно будет начать.	В
При наличии оперативного вмешательства по поводу злокачественного новообразования при отсутствии высокого риска развития кровотечения применять фармакологическую профилактику НМГ большей продолжительности (4 недели).	В
При наличии высокого риска развития ВТЭО и противопоказаний к назначению НМГ и НФГ при отсутствии высокого риска развития	В

кровотечения применять Аспирин в низких дозах, или механическую профилактику в виде компрессионного трикотажа или пневмокомпрессии. Не использовать кава-фильтр для первичной профилактики ВТЭО.	
Не выполнять периодическое наблюдение с помощью компрессионной ультрасонографии.	В
Из методов механической профилактики назначать пневмокомпрессию как более эффективный метод профилактики ВТЭО.	В

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВТЭО

Низкомолекулярные гепарины (НМГ).

НМГ являются эффективными и безопасными препаратами для профилактики ВТЭО у беременных и родильниц. Риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) ниже при применении НМГ, чем при назначении НФГ. Поэтому, назначение НМГ не требует контроля уровня тромбоцитов. Риск развития остеопороза и переломов костей также очень низкий при применении НМГ (не более 0.04%).

Профилактические и терапевтические дозы подкожного введения НМГ во время беременности и послеродового периода представлены в Приложении 6. Дозы основаны на весе пациентки и являются предположительными. Доказательных данных по поводу расчета доз НМГ у пациенток с ожирением не существует.

Применение НМГ необходимо исключить, прекратить или отсрочить у женщин, имеющих риск кровотечения, после тщательной оценки соотношения рисков кровотечения и ВТЭО (Приложение 4).

Рекомендации по назначению НМГ во время беременности и послеродового периода (RCOG Green-top Guideline No. 37a & No. 37b; ACOG Practicebulletin No. 123; ESC 2011):

НМГ являются препаратами выбора при проведении профилактики ВТЭО в родовом периоде. Они являются такими же эффективными, как НФГ, но более безопасными.	В
---	---

За редким исключением (например, механические клапаны сердца) во время беременности рекомендуется использовать препараты НМГ, а не НФГ, для профилактики и лечения ВТЭО.	В
Не рекомендуется проводить еженедельный контроль уровня анти-Ха у беременных, получающих НМГ в профилактических дозах.	V

Нефракционированный гепарин (НФГ).

НФГ имеет более короткий период полувыведения по сравнению с НМГ, и его действие в большей степени обратимо в связи с воздействием на него протамина сульфата. Редко НФГ может быть применен в период родоразрешения у женщин с высоким риском тромбозов при наличии противопоказаний к применению НМГ (например, при необходимости применения регионарной анестезии) или у женщин с повышенным риском кровотечения. Применение НФГ ассоциировано с повышенным риском ГИТ.

Протамин сульфат предназначен для лечения серьезной передозировки НФГ.

1 мг Протамин сульфата нейтрализует 100 единиц НФГ, если его ввести в течение 15 минут после НФГ. Если время после внутривенного введения НФГ составляет более 15 минут, требуются меньшие дозы Протамин сульфата, так как НФГ быстро выводится из кровотока. Введение Протамин сульфата производится внутривенно медленно (не более 50 мг вещества в течение 10 минут).

Побочные эффекты гепарина.

Основным побочным действием гепарина являются гемorragии, которые могут иметь серьезные последствия и даже привести к смерти. Тяжелые кровотечения наблюдаются приблизительно у 4% пациентов с ОВТЭ, получающих лечение НФГ в условиях повседневной клинической практики. Ниже перечислены факторы, которые могут повышать риск кровотечений при введении НФГ. При массивных кровотечениях проводят восстановление объема циркулирующей плазмы и гемотрансфузии, а также применяется антидот гепарина протамина сульфат.

Факторы, увеличивающие риск кровотечений при использовании НФГ:

- повышение дозы;
- применение вместе с фибринолитиками;
- применение вместе с ингибитором ГП IIb/IIIa;
- перенесенные недавно хирургическое вмешательство или травма;
- сопутствующие нарушения свертывания крови.

Схемы применения НФГ (Гепарин натрия).

Способы профилактики и лечения ВТЭО.

- Послеоперационная профилактика в группе высокого риска - подкожно по 1500 МЕ/сут. через 8-12 час после операции; курс - до 7-10 суток.

- Профилактика и лечение: начальная доза 5000 МЕ в/в, затем п/к или в/в в виде инфузии. Поддерживающие дозы непрерывно в/в 1000-1250 МЕ/ч; регулярно в/в 5000 - 10000 МЕ каждые 4-6 ч; подкожно - каждые 6 ч по 5000 МЕ.

Категория FDA - С.

Фондапаринукс натрия.

Фондапаринукс является синтетическим пентасахаридом, который действует как антикоагулянт при помощи специфического ингибирования фактора Ха, опосредованного антитромбином. Стандартная профилактическая доза составляет 2.5 мг подкожно 1 раз/сутки. Накопленные к настоящему времени данные о применении Фондапаринукса при беременности недостаточны. Фондапаринукс не следует назначать при беременности за исключением случаев, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание, так как неизвестно, выделяется ли Фондапаринукс с грудным молоком у родильницы. Категория FDA - X.

Низкие дозы Аспирина.

Рандомизированных клинических испытаний (РКИ) высокого уровня доказательности по применению Аспирина для профилактики ВТЭО вовремя беременности не существует. Выводы по его эффективности являются экстраполированными данными из исследований по применению Аспирина у небеременных пациентов. Поэтому, рутинное назначение Аспирина для профилактики ВТЭО не рекомендуется.

Безопасность применения Аспирина во время беременности была подтверждена в мета-анализе РКИ по назначению низких доз Аспирина для профилактики преэклампсии у беременных. Низкие дозы Аспирина применяются у женщин с АФС для улучшения исходов у плода.

Категория FDA - D.

Антагонисты витамина К (Варфарин).

Варфарин проходит через плацентарный барьер и увеличивает риск развития эмбриопатии у 5% плодов при его назначении в сроках 6-12 недель беременности. Риск эмбриопатии является дозозависимым и значительно повышается при приеме Варфарина в дозе более 5 мг/сутки. Поэтому, назначение Варфарина во время беременности возможно лишь у пациенток с механическими клапанами сердца. При назначении Варфарина во время беременности необходимо информировать пациентку о возможных побочных действиях препарата и получить письменное информированное согласие.

Другими возможными осложнениями, связанными с терапией Варфарином во время беременности, являются повышенный риск самопроизвольного выкидыша, мертворождения, развития неврологической патологии у плода, кровотечения у матери плода.

Антагонисты витамина К (Варфарин) безопасны в послеродовом периоде у кормящих женщин, и при необходимости могут быть назначены уже с первых суток после родоразрешения.

Категория FDA - X.

Эластические чулки с градуированной компрессией и перемежающаяся пневмокомпрессия.

Применение механических методов профилактики ВТЭО рекомендуется у следующих групп пациентов:

- у госпитализированных пациенток, имеющих противопоказания к применению НМГ;
- у всех пациенток, родоразрешенных путем кесарева сечения;
- у пациенток высокого риска ВТЭО (Приложение 3), родоразрешенных путем кесарева сечения в сочетании с НМГ;
- у амбулаторных пациенток с высокого риска ВТЭО (Приложение 3);
- у беременных женщин, путешествующих на далекие расстояния в течение более 4-х часов.

Если возобновление терапии антикоагулянтами планируется в послеродовом периоде, перемежающаяся пневмокомпрессия должна применяться до, во время и после родов до момента начала антикоагулянтной терапии.

УРОВНИ И СТЕПЕНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ
(CEBM, University of Oxford)

Уровень	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате мета-анализов или большого числа хорошо спланированных РКИ с низким уровнем ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного РКИ или нескольких РКИ с высоким уровнем ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований с низким уровнем доказательности.
V	Доказательства основаны на клинических случаях, и примерах и мнениях экспертов.

Степень доказательности:

- A - Доказательства I уровня или устойчивые данные II, III или IV уровня;
- B - Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми;
- C - Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые;
- D - Слабые или несистематические эмпирические доказательства;
- V - Рекомендации, основанные на клиническом опыте.

ОЦЕНКА РИСКА ВТЭО ВО ВРЕМЯ РОДОВ И В
ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ (МОДИФИЦИРОВАННАЯ)
(RCOG Green-top Guideline No. 37a)

Анамнестические данные:	Баллы
Предшествующие рецидивирующие ВТЭО	3
Предшествующие ВТЭО, ничем не спровоцированные или связанные с приемом эстрогенов	3
Предшествующие спровоцированные ВТЭО	2
Семейный тромботический анамнез	1
Соматические факторы:	
Возраст более 35 лет	1
Курение	1
Ожирение ИМТ > 30	1
Варикозное расширение вен ног	1
Соматические заболевания (артериальная гипертензия, нефротический синдром, злокачественные заболевания, сахарный диабет I типа, инфекционно-воспалительные заболевания в активной фазе, СКВ, заболевания легких и сердца, серповидно-клеточная анемия).	2
Акушерско-гинекологические факторы:	Баллы

Роды в анамнезе ≥ 3	1
Многоплодная беременность	1
Дегидратация	1
Затяжные роды (>24 часов)	1
Полостные или ротационные щипцы	1
Экстренное кесарево сечение	1
Длительная иммобилизация (более 4 суток)	1
Хирургические вмешательства во время беременности или в послеродовом периоде	2
Послеродовое кровотечение >1 литра, требующее гемотрансфузии	1
Преэклампсия	1
Тяжелая форма преэклампсии, внутриутробная гибель плода во время данной беременности	2
IV Тромбофилии (гомозиготная мутация фактора V Leiden, протромбина G20210A, антифосфолипидный синдром, дефицит АТIII, протеина S и C)	3
ИТОГО	

Умеренный (2 балла) - перемежающаяся пневмокомпрессия (ППК), низкомолекулярные гепарины (НМГ) в течение 6-7 дней.
Высокий и очень высокий (более 3 и > баллов) - ППК, НМГ (в течение 6 недель после родов).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ПРОФИЛАКТИКИ ВТЭО
 ПРИ НАЛИЧИИ ТРОМБОФИЛИИ И/ИЛИ ВТЭО В АНАМНЕЗЕ
 (RCOG Green-top Guideline No. 37a)

Риск	Анамнез	Рекомендовано
Очень высокий	Перенесенное ранее ВТЭО на фоне длительного приема Варфарина Дефицит АТ-III АФС с ВТЭО в анамнезе	Во время беременности назначить НМГ в терапевтических дозах. В течение не менее 6 недель послеродового периода назначить НМГ или Варфарин в терапевтических дозах.
Высокий	Множественные ВТЭО в анамнезе Однократное ВТЭО в анамнезе без установления фактора риска ВТЭО в анамнезе при наличии тромбозов ВТЭО в анамнезе + семейный анамнез ВТЭО Бессимптомная тромбозов высокого риска	Во время беременности и в течение 6 недель послеродового периода назначить НМГ в профилактических дозах.
Промежуточный	Однократное ВТЭО в анамнезе, связанная с транзиторным фактором риска, который отсутствует в настоящее время, без тромбозов, семейного	Во время беременности не назначать рутинную профилактику НМГ. В течение 7 дней послеродового периода (или 6 недель при

	анамнеза или других факторов риска Бессимптомная тромбофилия (за исключением тромбофилии)	наличии семейного анамнеза или других факторов риска) назначить НМГ в профилактических дозах.
--	--	--

Приложение 4

ФАКТОРЫ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЯ ВО ВРЕМЯ
БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ ИЛИ ПОСЛЕ РОДОВОГО ПЕРИОДА
(RCOG Green-top Guideline No. 37a)

- Дородовые или послеродовые кровотечения;
- Высокий риск массивного кровотечения (например, при предлежании плаценты);
- Гемофилия или другие диагностированные нарушения свертываемости крови (например, болезнь фон Виллебранда или приобретенная коагулопатия);
- Тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 75×10^9);
- Острый инсульт в предшествующие 4 недели (ишемический или геморрагический);
- Почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин./1.73 м²);
- Печеночная недостаточность (протромбиновое время выше нормы или имеющееся варикозное расширение вен);
- Неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление выше 200 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление выше 120 мм рт.ст.).

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА В ГИНЕКОЛОГИИ

Модель оценки риска Caprini (ACCP 2012)

1 балл	2 балла	3 балла	5 баллов
Возраст 41-60 лет	Возраст 61-74 лет	Возраст >75 лет	Инсульт (<1 мес.)
Малая хирургия	Артроскопическая хирургия	ВТЭО	Элективная артропластика
ИМТ 25 кг/м ²	Крупная открытая хирургия (>45 мин.)	Семейный анамнез ВТЭО	Перелом бедра, таза или ноги
Отеки ног	Лапароскопическая хирургия (>45 мин.)	Мутация фактора V Лейдена	Острая травма спинного мозга (<1 мес.)
Варикозные вены	Злокачественные опухоли	Мутация протромбина 20210А	
Беременность или после родов	Постельный режим (>72 ч.)	Волчаночный антикоагулянт	
Необъяснимый или рецидивирующий спонтанный аборт в анамнезе	Иммобилизация гипсовой повязкой	Антикардиолипиновы е антитела	

Оральные контрацептивы или заместительная гормональная терапия	Катетеризация центральной вены	Повышенный уровень гомоцистеина
Сепсис (<1 мес.)		Гепарин-индуцированная тромбоцитопения
Болезни легких, включая пневмонию (за < 1 мес.)		Другие врожденные или приобретенные тромбофилии
Заболевания легких		
Острый инфаркт миокарда		
Застойная сердечная недостаточность (за < 1 мес.)		
Воспалительные заболевания кишечника в анамнезе		
Пациент на постельном режиме		

**ДОЗЫ НМГ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВТЭО В ДОРОДОВОМ
И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ**

Масса тела (кг)		Эноксапарин	Дальтепарин	Надропарин
Профилактические дозы <*>	<50	20 мг ежедневно	2500 ЕД ежедневно	2850 МЕ ежедневно
	50-90	40 мг ежедневно	5000 ЕД ежедневно	5700 МЕ ежедневно
	91-130	60 мг ежедневно <*>	7500 ЕД ежедневно <*>	7600 МЕ ежедневно
	131-170	80 мг ежедневно <*>	10000 ЕД ежедневно <*>	9500 МЕ ежедневно
	>170	0.6 мг/кг/сутки <*>	75 ЕД/кг/сутки <*>	86 ЕД/кг/сутки
Высокая профилактическая (промежуточная) цоза при массе тела 50-90 кг		40 мг каждые 12 часов	5000 ЕД каждые 12 часов	5700 МЕ каждые 12 часов
Терапевтическая доза <***>		1 мг/кг/каждые 12 часов до родов; 1.5 мг/кг/ежедневно после родов	100 ЕД/кг каждые 12 часов или 200 ЕД/кг ежедневно после родов	86 ЕД/кг каждые 12 часов

Адаптировано из Green-top guideline No. 37a. RCOG; 2009.

<*> Доза может быть разделена на две.

<***> Если клиренс креатинина менее 30 мл/мин, следует применять более низкие дозы Эноксапарина и Дальтепарина. Это эквивалентно сывороточной концентрации креатинина 200 мкмоль/л у 30-летней женщины с массой тела 70 кг. Для Тинзапина снижение дозы необходимо при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин.

<***> При дефиците АТ-III могут оказаться необходимым и более высокие дозы НМГ (скорректированные по массе тела: 75% или 100%) от терапевтической дозы) исходя из уровня анти-Ха активности.

Тинзапарин не включен в рекомендации, поскольку не зарегистрирован на территории России.

Эноксапарин - внесен в рекомендации на основании рекомендаций American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009).

Дальтепарин внесен в рекомендации на основании рекомендаций American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009).

Надропарин - внесен в рекомендации на основании российского опыта применения у беременных.