

Антагонисты витамина К:

профилактика тромбозэмболических осложнений
у больных с искусственными клапанами сердца,
тактика при хирургических вмешательствах,
коронарном стентировании,
острых коронарных синдромах,
подходы к применению у беременных

д.м.н. И.С. Явелов

Лаборатория клинической кардиологии
ФГУ НИИ физико-химической медицины ФМБА России

Школа по атеротромбозу

Июнь 2011

Профилактика тромбоэмболий при протезах клапанов сердца

Современные рекомендации



European Heart Journal (2007) 28, 230–268
doi:10.1093/eurheartj/ehl428

ESC

Guidelines on the management of valvular heart disease

The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology



Journal of the American College of Cardiology
© 2008 by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc.
Published by Elsevier Inc.

Vol. 52, No. 13, 2008
ISSN 0735-1097/09/\$34.00
doi:10.1016/j.jacc.2008.05.007

PRACTICE GUIDELINE

2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease)

Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons

CHEST (Volume 133) Number 6 | June 2008
SUPPLEMENT TO CHEST



CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

For specialists in:

Pulmonology

Critical Care

Sleep Medicine

Thoracic Surgery

Cardiorespiratory Interactions

and related disciplines



www.chestjournal.org

Антагонисты витамина К при протезах клапанов сердца

Общие положения (1)

- Больные с протезами клапанов сердца имеют высокий риск артериальных тромбоемболий.

- Риск артериальных тромбоемболий зависит от:

(1) Типа протеза

- у механических выше, чем у биологических
- у “старых” конструкций выше, чем у современных

(2) Позиции протеза

- в митральной и трикуспидальной выше, чем в аортальной

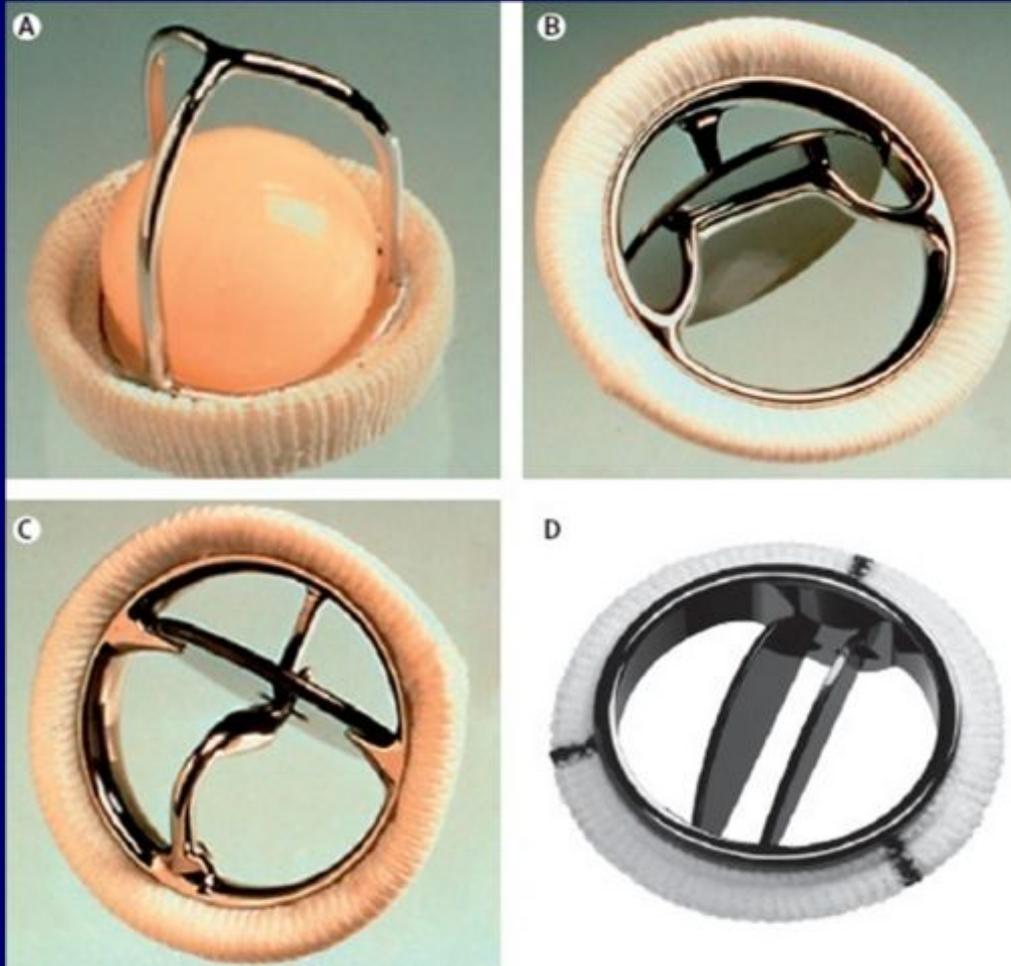
(3) Факторов риска тромбоемболий, имеющих у больного

- фибрилляция предсердий
- сердечная недостаточность, низкая ФВ
- увеличенное левое предсердие
- некоторые другие

Механические протезы клапанов сердца

Starr-Edwards

Bjork-Shiley



Medtronic-Hill

St Jude

Антагонисты витамина К при протезах клапанов сердца

Общие положения (2)

- Большинство данных об антитромботической профилактике получено на не рандомизированных контингентах больных без группы контроля
- Рандомизированные исследования по сравнению различных уровней МНО имеют серьезные ограничения
- Обычно сообщается о целевых значениях МНО и нет данных о реально достигнутом МНО во время исследования
- Как правило нет сведений о значениях МНО при возникновении тромбоза

Антагонисты витамина К при протезах клапанов сердца

Общие положения (3)

- Антагонисты витамина К – наиболее эффективный способ профилактики тромбоэмболических осложнений при протезах клапанов сердца
- Парентеральное введение нефракционированного и низкомолекулярного гепарина может быть менее эффективно, чем использование антагонистов витамина К

Антикоагулянты при механических протезах клапанов сердца

Рекомендации Американских КК/АС (2008)

	Аспирин 75-100	Варфарин МНО 2-3	Варфарин МНО 2,5-3,5
Механический протез митрального клапана			
	+		+
Механический протез аортального клапана			
• высокий риск**	+		+

** протезы Starr-Edwards, дисковые не Medtronic Hill или другие факторы риска (фибрилляция предсердий, дисфункция ЛЖ, ТЭ в анамнезе, гиперкоагуляция)

Антикоагулянты при механических протезах клапанов сердца

Рекомендации Американских КК/АС (2008)

	Аспирин 75-100	Варфарин МНО 2-3	Варфарин МНО 2,5-3,5
Механический протез митрального клапана			
	+		+
Механический протез аортального клапана			
• низкий риск*			
- до 3 месяцев	+	+	±
- после 3 месяцев	+	+	
• высокий риск**	+		+

* двустворчатые протезы или Medtronic Hill, нет других факторов риска

** протезы Starr-Edwards, дисковые не Medtronic Hill или другие факторы риска (фибрилляция предсердий, дисфункция ЛЖ, ТЭ в анамнезе, гиперкоагуляция)

Профилактика тромбоэмболий
при механических протезах клапанов сердца
Рекомендации Европейского кардиологического общества (2007)

- Аспирин не следует добавлять к антагонистам витамина К за исключением особых показаний:

- сопутствующий значимый атеросклероз
- артериальная эмболия на фоне терапевтического МНО

- Добавление антитромбоцитарного препарата должно быть связано с полным обследованием, лечением выявляемых факторов риска и оптимизацией антикоагулянтной терапии

Антикоагулянты при механических протезах клапанов сердца

Рекомендации Европейского кардиологического общества (2007)

Тромбогенность протеза

Факторы риска у больного

- митральная, трикуспидальная или легочная позиции протеза
- предшествующие ТЭ
- фибрилляция предсердий
- диаметр ЛП >50 мм
- спонтанное контрастирование в ЛП
- любой митральный стеноз
- ФВ <35%
- гиперкоагуляция

	Нет	Хотя бы 1
Низкая = Carbomedics (аортальный), Medtronic Hall, St Jude Medical	2,5	3,0
Средняя = Bjork-Shiley и другие двустворчатые	3,0	3,5
Высокая = Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards	3,5	4,0

Профилактика ТЭ при механических протезах клапанов сердца Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2008)

По мнению экспертов [2С]:

Артериальная тромбоэмболия,
несмотря на целевое значение МНО



Добавить аспирин 50-100 мг/сут, если не получал

и/или

Увеличить целевое значение МНО на 0,5

- при целевом 2,5 – до 3,0 (2,5-3,5)

- при целевом 3,0 – до 3,5 (3,0-4,0)

Антикоагулянты при биологических протезах клапанов сердца

Рекомендации Американских КК/АС (2008)

	Аспирин 75-100	Варфарин МНО 2-3	Варфарин МНО 2,5-3,5
<ul style="list-style-type: none"> • низкий риск <ul style="list-style-type: none"> - до 3 месяцев - после 3 месяцев 	+	ИЛИ	±
<ul style="list-style-type: none"> • высокий риск* 	+	+	

* наличие дополнительных факторов риска:

- фибрилляция предсердий
- дисфункция ЛЖ
- ТЭ в анамнезе
- гиперкоагуляция

Профилактика ТЭ при биологических протезах клапанов сердца Рекомендации Европейского кардиологического общества (2007)

- Нет доказательств в поддержку...
применения антиагрегантов
при биологических протезах,
если нет других показаний кроме протеза как такового
- Необходимы антагонисты витамина К –
в первые 3 месяца
или пожизненно у больных
с дополнительными факторами риска
(фибрилляция предсердий
и менее очевидно – сердечная недостаточность, ФВ <30%)

Профилактика ТЭ при протезах клапанов сердца Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2008)

По мнению экспертов [2С]:

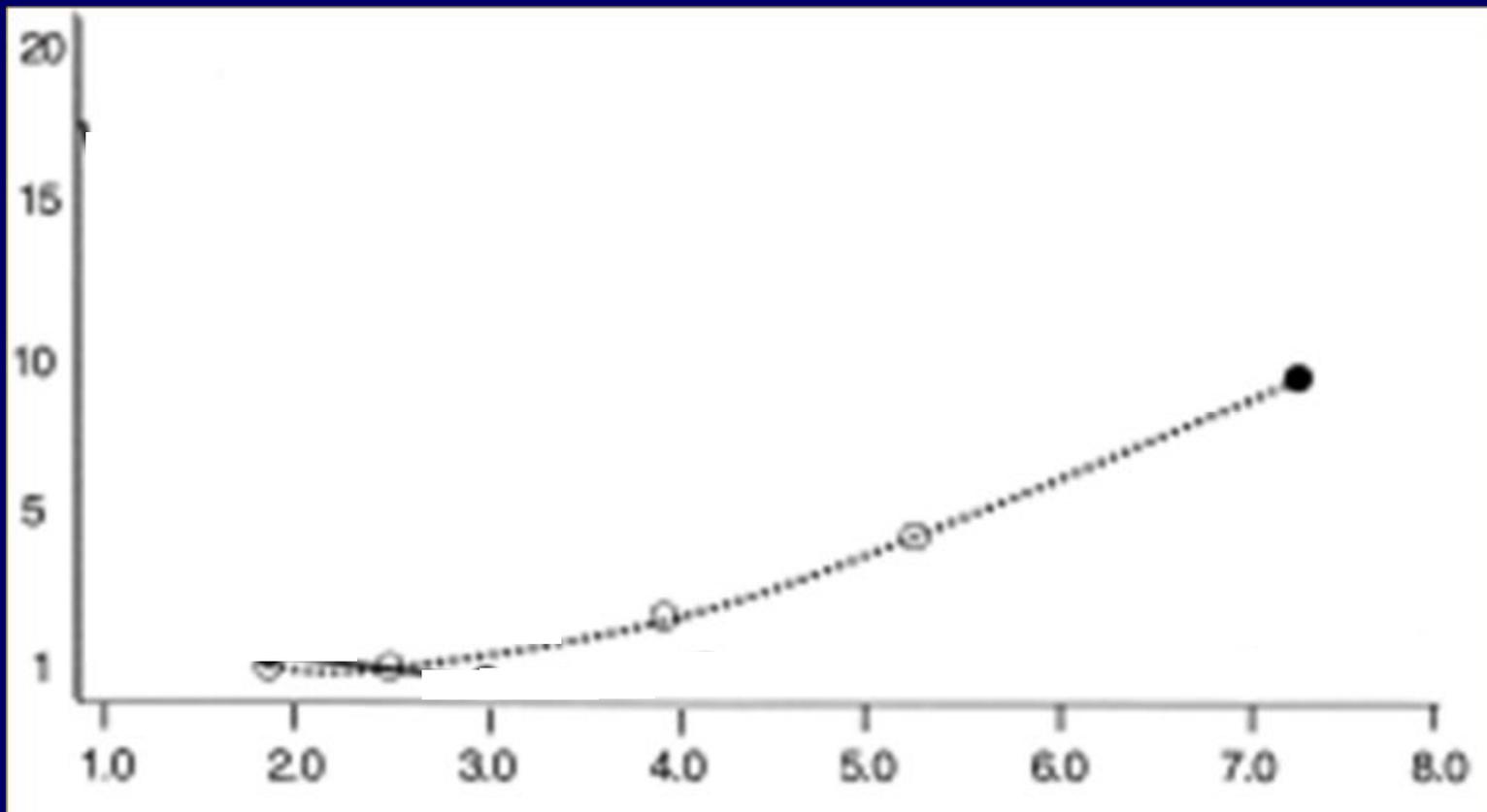
Сразу после операции установки клапана
начать введение [лечебной дозы] НФГ в/в или НМГ п/к
(как только позволит риск кровотечений)



Отменить гепарин,
как только МНО будет в границах
терапевтического диапазона
2 последовательных дня

Риск внутримозговых кровоизлияний при использовании антагонистов витамина К

Относительный риск
с учетом других
предрасполагающих факторов



Международное нормализованное отношение

Антагонисты витамина К при протезах клапанов сердца

Общие положения (4)

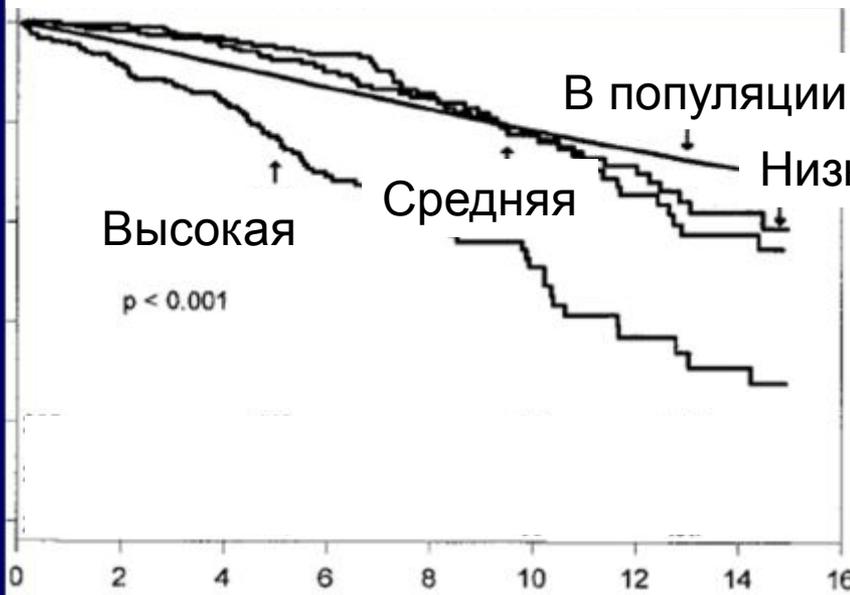
- Хотя польза от антикоагулянтов будет наибольшей у больных с самым высоким риском тромбозов, этому положительному эффекту может противодействовать вероятность тяжелых кровотечений
- В целом, за исключением внутричерепных кровотечений, стойкие последствия тромбозов более серьезны, чем потенциальные геморрагические осложнения, связанные с антикоагулянтами
- Большинство больных признают этот компромисс и готовы смириться с существенным риском кровотечения, чтобы предупредить инсульт

Стабильность МНО и выживаемость больных при механических протезах клапанов сердца

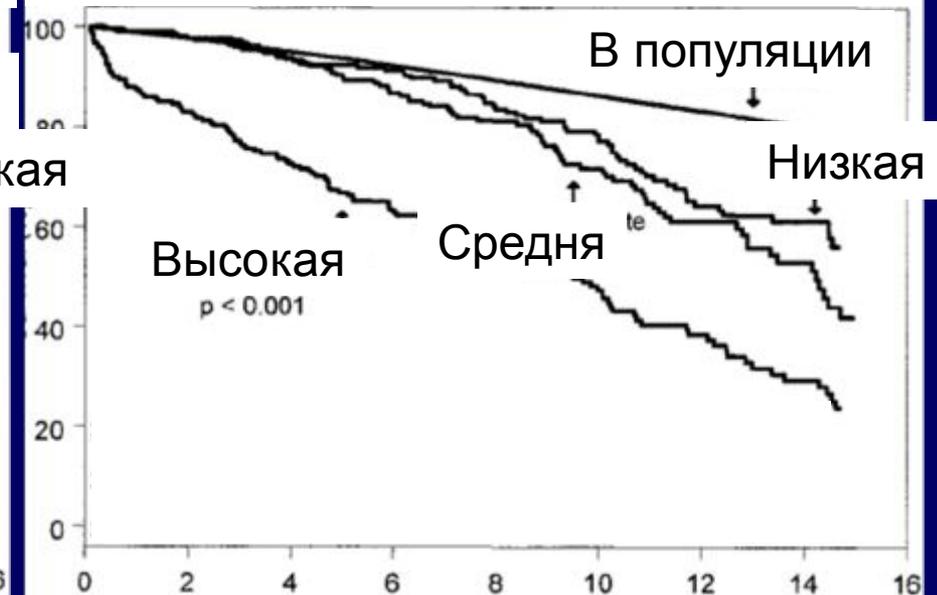
Проспективное исследование 1272 больных с протезом Medtronic Hall (1979-1998); целевое МНО 2-4

Низкая вариабельность	–	целевое МНО 0-19,9%	измерений
Средняя	–	20-29,9%	
Высокая	–	≥30%	

Протез аортального клапана



Протез митрального клапана



от 30 суток до 16 лет после операции

Антикоагулянты при протезах клапанов сердца Рекомендации Европейского кардиологического общества (2007)

- У больных с очень высоким риском тромбоза клапана надо сделать все возможное, чтобы не прерывать применение антикоагулянтов...

**Антагонисты витамина К
и профилактика
тромбоэмболических осложнений
при хирургических вмешательствах**

Хирургические вмешательства у больных, принимающих антагонисты витамина К



- Риск тромбоза и эмболии в период отмены или снижения дозы антикоагулянта

- Риск кровотечения при операции
- Риск венозного тромбоза в периоперационный период

Высокий риск тромбоэмболических осложнений в периоперационный период

Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2008)

Механический протез клапанов сердца	<ul style="list-style-type: none">• Любой протез митрального клапана• Аортальные протезы старых конструкций• Инсульт или ТИА в ближайшие 6 месяцев
Фибрилляция предсердий	<ul style="list-style-type: none">• Количество баллов по шкале CHADS₂ 5 или 6• Инсульт или ТИА в ближайшие 3 месяца• Ревматическое поражение клапанов сердца
ТГВ/ТЭЛА	<ul style="list-style-type: none">• ТГВ/ТЭЛА в ближайшие 3 месяца• Тяжелая тромбофилия (например, дефицит протеинов C, S, антифосфолипидный синдром или множественные нарушения)

Использование парентеральных антикоагулянтов в качестве “моста” в период отмены варфарина

* при МНО 1,5-1,9 возможно введение с ½ лечебной дозы

Лечебные дозы:*

- нефракционированного гепарина
- низкомолекулярного гепарина

операция

МНО <2

5 суток

Отмена варфарина

Прекращение действия варфарина

- остановка действия препарата
- наработка новых ФСК

Антикоагулянты при протезах клапанов сердца Рекомендации Европейского кардиологического общества (2007)

- У больных с очень высоким риском тромбоза клапана...
безопасность НМГ...
недостаточно хорошо установлена
и их эффективность не определена
в контролируемых исследованиях...
- Если используются НМГ,
их надо вводить 2 раза в день в лечебных,
а не профилактических дозах,
адаптированных к весу тела,
и, если возможно, с мониторингом анти-Ха активности*

* Американской коллегией торакальных врачей не рекомендуется [2C]¹

Хирургия при механических протезах клапанов сердца с высоким риском периоперационных тромбозов

Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2008)

Прекращение приема антагониста витамина К



Лечебная доза
НМГ подкожно [1С]



- последняя доза примерно $\frac{1}{2}$ суточной за 24 ч до операции [1С]



- при небольших операциях возобновить через 24 ч [1С]
- при крупной операции или высоком риске кровотечений [1С]
 - отложить возобновление терапевтической дозы до 48-72 ч
 - дать низкую дозу, когда будет обеспечен гемостаз
 - отложить начало введения до стабильного гемостаза



Лечебная доза
НФГ внутривенно [1С]



- остановить инфузию примерно за 4 ч до операции [1С]



Использование парентеральных антикоагулянтов в качестве “моста” в период отмены варфарина

* при МНО 1,5-1,9 возможно введение с ½ лечебной дозы

Лечебные дозы:*

- нефракционированного гепарина
- низкомолекулярного гепарина

операция

МНО <2

5 суток

Отмена варфарина

Прекращение действия варфарина

- остановка действия препарата
- наработка новых ФСК

≥5 суток

Возобновление варфарина в ранее подобранной дозе

Полный эффект варфарина

- как минимум через 5 суток
- терапевтическое МНО 2 дня подряд

Умеренный риск тромбоэмболических осложнений в периоперационный период

Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2008)

Механический протез клапанов сердца	<ul style="list-style-type: none">• Двустворчатый протез аортального клапана и как минимум одно:<ul style="list-style-type: none">- фибрилляция предсердий- инсульт или ТИА в анамнезе- гипертония- диабет- ХСН- возраст >75
Фибрилляция предсердий	<ul style="list-style-type: none">• Количество баллов по шкале CHADS₂ 3 или 4
ТГВ/ТЭЛА	<ul style="list-style-type: none">• ТГВ/ТЭЛА в 3-12 месяцев назад• Не тяжелая тромбофилия (например, гетерозиготы по фактору V Лейден, гетерозиготы по мутации протромбина)

Хирургия при механических протезах клапанов сердца
с умеренным риском периоперационных тромбозов
Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2008)

Прекращение приема антагониста витамина К



Лечебная доза
НМГ подкожно [2С]



Лечебная доза
НФГ внутривенно [2С]



Низкая доза
НМГ подкожно [2С]

Низкий риск тромбоэмболических осложнений в периоперационный период

Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2008)

Механический протез клапанов сердца	<ul style="list-style-type: none">• Двустворчатый протез аортального клапана, когда нет других факторов риска
Фибрилляция предсердий	<ul style="list-style-type: none">• Количество баллов по шкале CHADS₂ от 0 до 2 в случаях, когда нет инсульта или ТИА в анамнезе
ТГВ/ТЭЛА	<ul style="list-style-type: none">• Единственный эпизод ТГВ/ТЭЛА >12 месяцев назад, когда нет других факторов риска

Хирургия при механических протезах клапанов сердца с низким риском периоперационных тромбоемболий

Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2008)

Прекращение приема антагониста витамина К



Низкая доза
НМГ подкожно [2С]



Не вводить гепарин
в период отмены
антагониста витамина К [2С]
(если не требуется проводить
профилактику венозного тромбоза)

Хирургия при механических протезах клапанов сердца без прекращения приема антагонистов витамина К

Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2008)
и Европейского кардиологического общества (2007)

- небольшие стоматологические процедуры [1B]
 - экстракция одного или нескольких зубов
 - процедуры на каналах корня зуба
- небольшие дерматологические процедуры [1C]
 - удаление базальноклеточной или сквамозной карциномы
 - удаление актинического кератоза
 - удаление малигнизированных или не малигнизированных невусов
- удаление катаракты [1C]

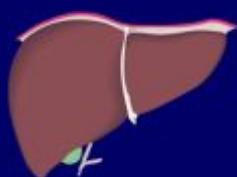


МНО должно быть уменьшено до 2 [1B] *

Прекращение антитромботического действия антагонистов витамина К

- Отмена препарата

Варварин



Около 5 суток

МНО <1,5

Нейтрализация эффекта

витамин К₁ 1-2,5 (-5-10) мг внутри или в/в

- эффект через 24-48 ч
- длительное устранение действия АВК

В/венное введение полноценных ФСК

свежезамороженная плазма

- нужны большие объемы
- протромбиновый комплекс**
- быстрый способ

Введение прокоагулянтов

рекомбинантный ФСК VIIa

Антагонисты витамина К
и чрескожные
коронарные вмешательства
(ангиопластика, стентирование)

Антикоагулянты во время чрескожного коронарного вмешательства у больных, получающих антагонисты витамина К

Возможные сценарии

в зависимости от обстоятельств

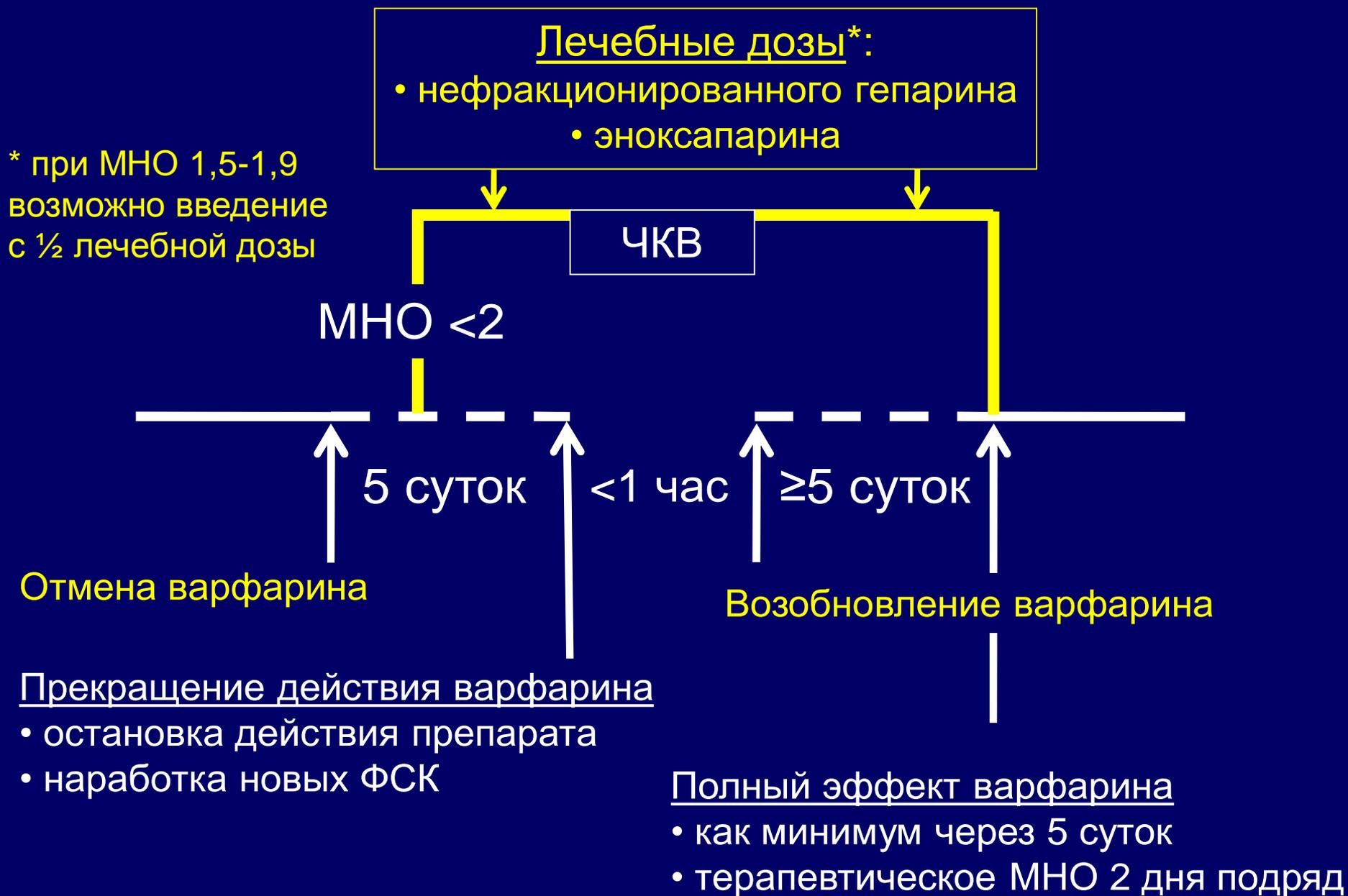
Отмена АВК

Без полной отмены АВК

Процедура

- как минимум через 5 суток
- когда МНО станет $<1,5$

Использование парентеральных антикоагулянтов при ЧКВ в период отмены варфарина при высоком риске ТЭ



Гепарин при чрескожных коронарных вмешательствах

Рекомендации Американских Коллегии кардиологов, Ассоциации сердца и Европейского кардиологического общества (2005-7)

Непосредственно перед процедурой

Нефракционированный гепарин

• Без БР IIb/IIIa тромбоцитов

В/в болюс 70-100 ЕД/кг

АВС:

250-300 сек для НемоТес,

300-350 сек для Немочрон

• С БР IIb/IIIa тромбоцитов

В/в болюс 50-70 ЕД/кг

АВС: 200-250 сек

Эноксапарин

После п/к введения 1 мг/кг

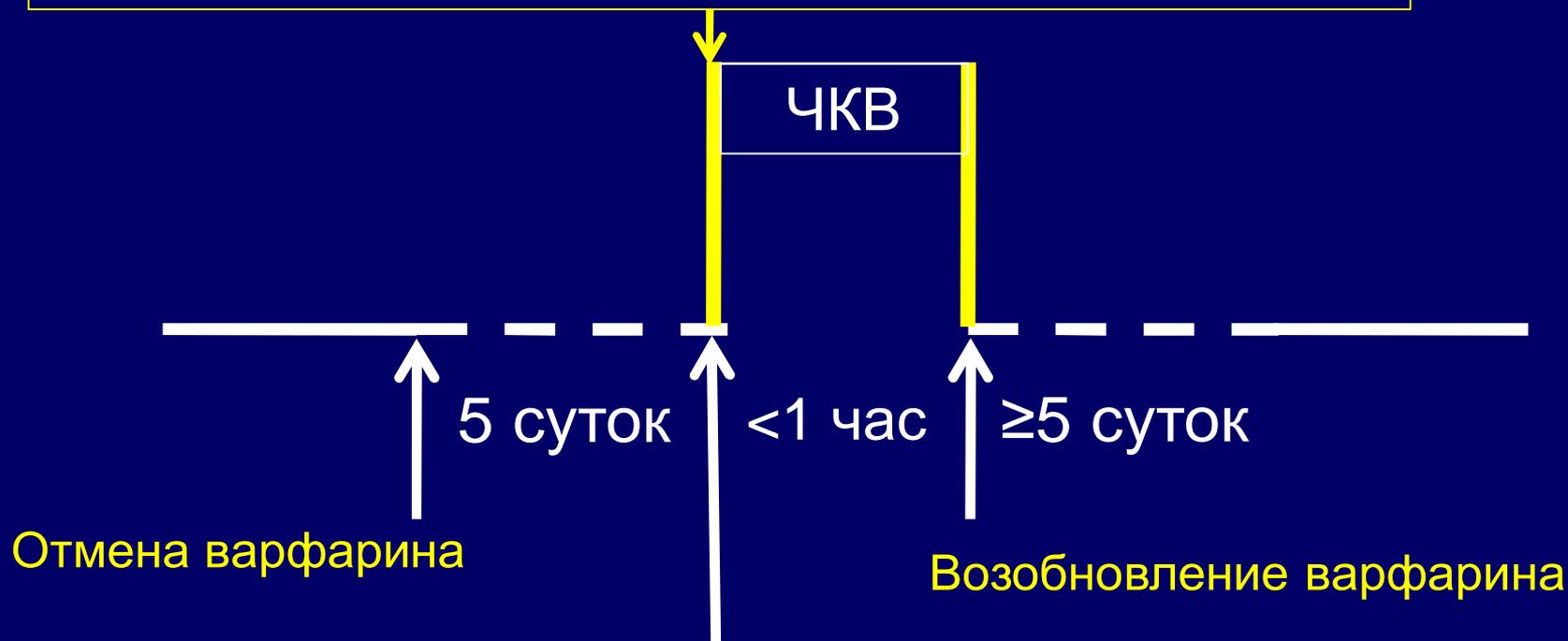
• <8 ч – не надо вводить

• 8-12 ч – в/в болюс 0,3 мг/кг

Использование парентеральных антикоагулянтов при ЧКВ в период отмены варфарина при низком риске ТЭ

Во время процедуры:

- нефракционированный гепарин в/в под контролем АВС
- возможно, эноксапарин (в/в 0,5 мг/кг)



Прекращение действия варфарина

- остановка действия препарата
- наработка новых ФСК

Антикоагулянты во время чрескожного коронарного вмешательства у больных, получающих антагонисты витамина К

Возможные сценарии

в зависимости от обстоятельств

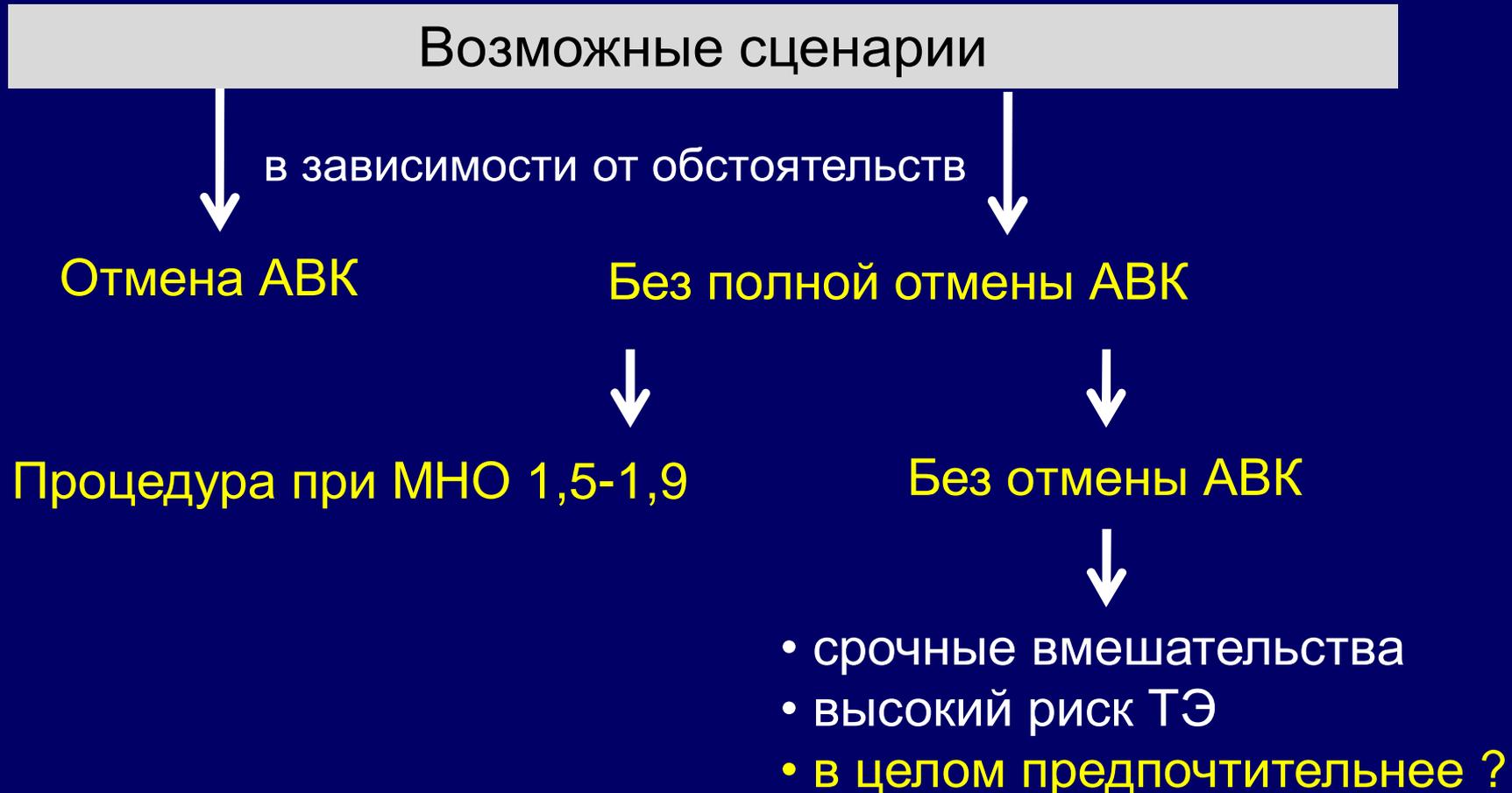
Отмена АВК

Без полной отмены АВК

Процедура при МНО 1,5-1,9

- полная доза гепарина ?
- ½ дозы гепарина ?
- гепарин только для промывания катетера ?
- отказаться от гепарина ?
- предпочесть нефракционированный гепарин ?

Антикоагулянты во время чрескожного коронарного вмешательства у больных, получающих антагонисты витамина К



ЧКВ на фоне продолжающегося приема варфарина

Ретроспективный анализ исходов у 144 больных

- Отмена варфарина с переходом на низкомолекулярный гепарин
- Варфарин с МНО 2-2,5 без других антикоагулянтов

	Отмена	Без отмены	p
Смерть, инфаркт миокарда, реваскуляризация стентированного сосуда, тромбоз стента	6,4%	3,0%	0,5
Крупные кровотечения	11,5%	1,5%	0,02
Осложнения в месте пункции	21,8%	7,6%	0,02

Чрескожные коронарные вмешательства и антагонисты витамина К

- Чрескожная пункция артерии безопасна при МНО < 2
- При более высоком МНО рекомендуют радиальный доступ

Антитромботическое лечение после коронарного стентирования у нуждающихся в антикоагулянтах

Плановое стентирование

Низкий и средний риск кровотечений

Тип стента	Подход
• голометаллический	1 месяц: варфарин (МНО 2-2,5) + аспирин 75-100 + клопидогрел 75 + защита желудка (ИПН) Всю жизнь: варфарин (МНО 2-3)
• выделяющий лекарства	3 месяца (“-лимус”) 6 месяцев (паклитаксел): варфарин (МНО 2-2,5) + аспирин 75-100 + клопидогрел 75 + ИПН До 12 месяцев: варфарин (МНО 2-2,5) + клопидогрел 75 <u>или</u> аспирин 75-100 с ИПН Всю жизнь: варфарин (МНО 2-3)

Антитромботическое лечение после коронарного стентирования у нуждающихся в антикоагулянтах

Плановое стентирование

Высокий риск кровотечений

Тип стента	Подход
<ul style="list-style-type: none">• голометаллический	2-4 недели: варфарин (МНО 2-2,5) + аспирин 75-100 + клопидогрел 75 + ИПН
<ul style="list-style-type: none">• выделяющий лекарства использовать не следует	Всю жизнь: варфарин (МНО 2-3)

Антитромботическое лечение после коронарного стентирования у нуждающихся в антикоагулянтах

Острый коронарный синдром

Низкий и средний риск кровотечений

Тип стента	Подход
• голометаллический	6 месяцев* : варфарин (МНО 2-2,5) + аспирин 75-100 + клопидогрел 75 + ИПН
• выделяющий лекарства	До 12 месяцев : варфарин (МНО 2-2,5) + клопидогрел 75 <u>или</u> аспирин 75-100 с ИПН Всю жизнь : варфарин (МНО 2-3)

* и дольше у отдельных больных с низким риском кровотечений

Антитромботическое лечение после коронарного стентирования у нуждающихся в антикоагулянтах

Острый коронарный синдром

Высокий риск кровотечений

Тип стента	Подход
<ul style="list-style-type: none">• голометаллический• выделяющий лекарства использовать не следует	<p>4 недели: варфарин (МНО 2-2,5) + аспирин 75-100 + клопидогрел 75 + ИПН</p> <p>До 12 месяцев: варфарин (МНО 2-2,5) + клопидогрел 75 <u>или</u> аспирин 75-100 с ИПН</p> <p>Всю жизнь: варфарин (МНО 2-3)</p>

Антагонисты витамина К и острые коронарные синдромы

Тромболитическая терапия и антагонисты витамина К

Продолжающееся использование
антагонистов витамина К –
относительное противопоказание
к тромболитической терапии
(чем выше МНО, тем выше риск кровотечений)

Острый коронарный синдром на фоне использования антагонистов витамина К

МНО $<1,5$



Стандартные дозы
парентеральных
антикоагулянтов

МНО 1,6-1,9



Половина дозы
парентеральных
антикоагулянтов ?

МНО ≥ 2



Не использовать
парентеральные
антикоагулянты

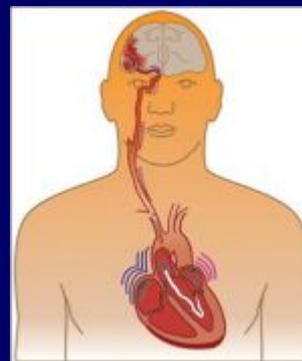
Антагонисты витамина К после ОКС

- непереносимость аспирина и/или клопидогрела

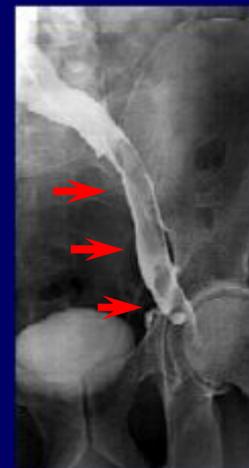
- механические протезы клапанов сердца



- фибрилляция предсердий с повышенным риском кардиоэмболического инсульта



- недавно перенесенный ТГВ/ТЭЛА



Вторичная профилактика ОКС

Наиболее эффективно, но выше риск кровотечений

- Аспирин 75-100 + клопидогрел 75 до 1 года → аспирин 75-100

или

- Аспирин 75 + антагонисты витамина К с МНО 2-2,5 до 2,5 лет → антагонисты витамина К с МНО 2-3

или

- Антагонисты витамина К с МНО 2,5-3,5 до 2,5 лет → антагонисты витамина К с МНО 2-3

Менее эффективно, но ниже риск кровотечений

- Аспирин 75-100

или

- Клопидогрел 75

или

- Антагонисты витамина К с МНО 2-3

Антитромботические препараты во вторичной профилактике ОКС

Показания к длительному использованию антикоагулянтов

нет

имеются

Риск серьезных кровотечений

Риск серьезных кровотечений

Не высокий

Не высокий

- Аспирин 75-100
- + клопидогрел 75

- АВК с МНО 2-2,5
- + аспирин 75-80

При непереносимости клопидогрела:

При непереносимости аспирина:

Высокий*

- АВК с МНО 2,5-3,5

- Аспирин 75-100
- Клопидогрел 75

Высокий*

- АВК с МНО 2-3

При непереносимости и аспирина и клопидогрела:

- АВК с МНО 2-3

* безопаснее, но менее эффективно

Применение
антагонистов витамина К
при беременности

Антагонисты витамина К при беременности

Общие положения

- Проникают через плаценту
- Вызывают кумариновую эмбриопатию: по-видимому, с 6 по 12 недели развития
- Редко вызывает нарушения ЦНС: в любой триместр
- Возможна потеря плода
- Возможна фетальная коагулопатия и кровотечения (особенно в родах)

Антагонисты витамина К беременность



- Риск для матери при отмене антикоагулянта

- Риск для плода при продолжении применения антикоагулянта
 - тератогенное действие
 - кровотечение в родах

Механические протезы клапанов сердца и беременность Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2008)

Принятие решения с учетом типа и позиции клапана,
наличия тромбоемболий в анамнезе и предпочтений больной [1С]



- НФГ или НМГ до 13-й недели с переходом на АВК и снова на НФГ или НМГ перед родами [1С]

Механические протезы клапанов сердца и беременность Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2008)

Принятие решения с учетом типа и позиции клапана, наличия тромбоемболий в анамнезе и предпочтений больной [1C]



• Лечебная доза НМГ всю беременность [1C], подобранная, чтобы достичь рекомендованного производителем пика анти-Ха через 4 часа после подкожной инъекции [2C]

• НФГ подкожно все беременность каждые 12 часов, подобранная, чтобы поддерживать АЧТВ между инъекциями как минимум в 2 раза выше верхней границе нормы или 0,35-0,70 ЕД/мл анти-Ха [1C]

• НФГ или НМГ до 13-й недели с переходом на АВК и снова на НФГ или НМГ перед родами [1C]

Механические протезы клапанов сердца и беременность Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2008)

Принятие решения с учетом типа и позиции клапана, наличия тромбоемболий в анамнезе и предпочтений больной [1C]

• Лечебная доза НМГ всю беременность [1C], подобранная, чтобы достичь рекомендованного производителем пика анти-Ха через 4 часа после подкожной инъекции [2C]

• НФГ подкожно все беременность каждые 12 часов, подобранная, чтобы поддерживать АЧТВ между инъекциями как минимум в 2 раза выше верхней границе нормы или 0,35-0,70 ЕД/мл анти-Ха [1C]

• НФГ или НМГ до 13-й недели с переходом на АВК и снова на НФГ или НМГ перед родами [1C]

• При очень высоком риске тромбоемболии (протезы старых конструкций в митральной позиции, тромбоемболии в анамнезе), возможно, АВК всю беременность с переходом на НФГ или НМГ перед родами [2C]

Антагонисты витамина К и беременность

ТГВ/ТЭЛА	<ul style="list-style-type: none">• Перейти на гепарин (нефракционированный или низкомолекулярный) [1A]*
Фибрилляция предсердий	<ul style="list-style-type: none">• Антагонисты витамина К со второго триместра до 1 месяца перед родами; в первый триместр и за 1 месяц до родов использовать лечебные дозы НМГ или НФГ с увеличением АЧТВ в 1,5 раза от верхней границы нормы*