

А.Э. БАГРИЙ¹, д.м.н., профессор, О.А. ПРИКОЛОТА¹, к.м.н., Е.В. ШУКИНА¹, к.м.н., М.В. ХОМЕНКО¹, к.м.н., Е.Е. КОВЫРШИНА², к.м.н.

¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького Министерства здравоохранения

² Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение Министерства здравоохранения

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: ВЗГЛЯД КАРДИОЛОГА/РЕВМАТОЛОГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Обзор посвящен основным аспектам использования антитромботических средств у женщин в период беременности и лактации. Кратко рассматриваются причины частого развития при гестации гиперкоагуляционного состояния, что провоцирует ряд акушерских осложнений (преэклампсия и др.) и увеличивает вероятность развития таких серьезных клинических ситуаций, как тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии, тромботические/тромбоэмболические осложнения при тромбофилиях и антифосфолипидном синдроме различного генеза, а также протезах клапанов сердца. Представлены краткая характеристика групп антитромботических препаратов и ведущие подходы к выбору антитромботических средств у беременных и кормящих. Более подробно обсуждаются отдельные клинические ситуации, для ведения которых в ходе беременности и лактации могут применяться обсуждаемые препараты (профилактика преэклампсии, лечение тромботических и тромбоэмболических осложнений, профилактика развития последних при необходимости в постельном режиме длительностью более суток, планирование кесарева сечения и эпидуральной анестезии, а также при тромбофилиях, антифосфолипидном синдроме, протезах клапанов сердца) согласно действующим в настоящее время Рекомендациям.

Ключевые слова: антитромботические препараты, беременность, лактация.

A.E. BAGRY, MD, Prof., O.A. PRIKOLOTA¹, PhD in medicine, E.V. SCHUKINA¹, PhD in medicine, M.V. KHOMENKO¹, PhD in medicine, E.E. KOVYRSHINA², PhD in medicine

¹ Gorky Donetsk National Medical University of the Ministry of Health

² Donetsk Regional In-Patient Medical Association of the Ministry of Health

USE OF ANTITHROMBOTIC AGENTS IN PREGNANCY AND LACTATION: FROM THE VIEWPOINT OF THE CARDIOLOGIST/RHEUMATOLOGIST (LITERATURE REVIEW)

The review focuses on the main aspects of the use of antithrombotic agents in women during pregnancy and lactation. It summarises the reasons for frequent development of gestational hypercoagulable state, which provokes some obstetric complications (preeclampsia, etc.) and increases the possibility of the occurrence of serious clinical situations such as lower extremity deep vein thrombosis and pulmonary embolism, thrombotic/thromboembolic complications in thrombophilia and antiphospholipid syndrome of various genesis, as well as prosthetic heart valves. It provides a brief description of antithrombotic agent groups and advanced approaches to the selection of antithrombotic agents in pregnant and lactating women. This article discusses in details individual clinical situations during which the agents under discussion may be used during pregnancy and lactation (prevention of preeclampsia, treatment of thrombotic and thromboembolic complications, prophylaxis of the latter, if patients are required to be on bed rest for more than 24 hours, planning for caesarean section and epidural anaesthesia, and in thrombophilia, antiphospholipid syndrome, prosthetic heart valves) according to the current Guidelines.

Keywords: Antithrombotic agents, pregnancy, lactation.

Рассмотрение вопросов применения различных антитромботических препаратов во время беременности и лактации представляется весьма актуальной задачей [1–4]. Это связано с целым рядом причин. Во-первых, беременность представляет собой состояние с повышенным риском тромбообразования [3, 5], что увеличивает вероятность развития таких тромбоэмболических осложнений (ТЭО), как тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбозы клапанных протезов, тромботические осложнения при тромбофилиях и антифосфоли-

пидном синдроме (АФС) [1, 3, 6–9]. Во-вторых, повышенная склонность к тромбообразованию является одним из важных факторов, способствующих развитию ряда акушерских осложнений (преэклампсии и др.) [2, 10]. В-третьих, хотя адекватное применение антитромботических препаратов в строгом соответствии с действующими в настоящее время Рекомендациями и способно существенно уменьшить вероятность тромбоз-ассоциированных осложнений беременности [3, 4], однако при этом повышается риск геморрагических осложнений как у матери (особенно в родах), так и у плода и новорожден-

ного (в т. ч. наиболее опасных – интракраниальных); необходимость постоянного учета баланса рисков тромбоза и кровотечения зачастую делает выбор лечебной тактики весьма сложной задачей [2, 4]. В-четвертых, при выборе антитромботических препаратов в ходе беременности и лактации необходимо учитывать возможность негативных эффектов лекарственных средств на плод и новорожденного, а также изменения фармакокинетики и фармакодинамики этих препаратов, связанные с гестацией [3, 8]. И наконец, в-пятых, информированность специалистов по обсуждаемой проблеме зачастую остается недостаточной в силу как ее мультидисциплинарного характера, так и из-за недостаточной освещенности в литературных источниках, доступных практикующим врачам [4, 11, 12].

Целью настоящей работы явилось рассмотрение основных аспектов использования антитромботических средств у этих особенно уязвимых категорий больных – беременных и кормящих. Кратко представлены причины гиперкоагуляционного состояния при гестации; анализируются общие подходы к выбору антитромботических средств у беременных и кормящих; более подробно обсуждаются отдельные клинические ситуации, для профилактики и лечения которых в ходе беременности могут применяться эти препараты (преэклампсия; тромбофилии и АФС; ТГВ/ТЭЛА; ТЭО при протезах клапанов сердца).

БЕРЕМЕННОСТЬ – ПРОТРОМБОТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

Развитие беременности ассоциировано с формированием повышенной способности к тромбообразованию [2, 3, 13]. Это связано, во-первых, с физиологическим увеличением продукции целого ряда факторов коагуляционного каскада (VII, VIII, X, Виллебранда, фибриногена, протеина S), что рассматривается как компенсаторный механизм, снижающий риск кровоточивости в родах; и, во-вторых, с присущим поздним срокам гестации венозным стазом. В комплексе это приводит к достаточно значимому увеличению вероятности развития ТЭО. Так, риск развития ТГВ/ТЭЛА во время гестации примерно в 5 (!) раз выше, чем в популяции сравнимых по возрасту небеременных женщин [2, 3]. Риск ТЭО нарастает к поздним срокам гестации и родам: для ТГВ/ТЭЛА и АФС он является наиболее высоким именно в этом периоде [3]. В то же время для женщин с механическими протезами клапанов сердца риск развития ТЭО (в первую очередь тромбирования протеза!) является наибольшим в 1 триместре гестации (т. к. именно в этом сроке пациенткам обычно заменяют варфарин на низкомолекулярные гепарины (НМГ) или нефракционированный гепарин (НФГ), причем часто делают это некорректно, что создает предпосылки для формирования опасной гипокоагуляции и повышения тромботического риска) [2]. После родоразрешения присущая беременности гиперкоагуляция постепенно уменьшается и спустя 4–6 недель обычно нивелируется [2].

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Общие подходы к выбору антитромботических препаратов при беременности и лактации представлены в таблице 1.

Таблица 1. Выбор антитромботических препаратов при беременности и лактации (адаптировано из [2, 3, 8])

Препараты	При беременности	При лактации
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	Да	Да
Нефракционированный гепарин (НФГ)	Да	Да
Низкомолекулярный гепарин (НМГ)	Да	Да
Фондапаринукс	Нет	Нет
Варфарин	Нет	Да
Новые пероральные антикоагулянты (НПОАК)	Нет	Нет

Наиболее безопасным среди антитромботических препаратов в любые сроки беременности и при лактации является *ацетилсалициловая кислота* (АСК), применяемая обычно в дозах 75–100 мг/сут [2, 4]. Данные об использовании при гестации клопидогрела крайне малочисленны и ограничиваются информацией о том, что его использовали в дозе 75 мг/сут и отменяли за 7 дней до родоразрешения; официально применение этого препарата у беременных и кормящих не рекомендовано [14].

Среди антикоагулянтов у беременных и кормящих находят применение *НМГ* (разрешены *эноксапарин*, *дальтепарин*, *тинзапарин*) и *НФГ* [2, 4, 15, 16]. Эти препараты не проходят через плаценту и не поступают в грудное молоко. Более удобным является использование *НМГ* [3, 15]. Подбор их дозировок при гестации обычно осуществляют с учетом массы тела женщины до наступления беременности [3, 17]. При выборе дозировок *НМГ* в сложных случаях с особенно высоким риском тромбообразования (АФС с рецидивирующими тромбозами, механические протезы клапанов и др.) в западных странах рекомендуется периодическая оценка уровней антиХа-фактора в плазме крови (как пиковых, так и в периоде «корыта» – «trough», т. е. при наименьшей концентрации) [3, 18]; это мотивируют разноплановыми изменениями фармакодинамики *НМГ* во время гестации, которые затрудняет корректный подбор гипокоагуляционного режима.

Фондапаринукс проходит через плаценту и проникает в грудное молоко; применение его при гестации не рекомендуют [2, 3, 17, 19] и считают возможным лишь в исключительных случаях развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (на фоне применения *НФГ/НМГ*), если продолжение приема антикоагулянтов необходимо. Лактацию при его использовании прерывают.

Применение *варфарина* при гестации не разрешено из-за риска развития эмбриопатий (нарушения развития

хрящей носа, глаза, центральной нервной системы и др.) [3, 4, 20]. Его использование эксперты США [5, 31], Европы [8] и ряд других авторов [2] считают возможным только в исключительных случаях крайне высокого тромботического риска у матери (например, при рецидивировании тромбозов на фоне АФС, а также при механических протезах клапанов) и лишь в дозе ≤ 5 мг/сут (если на фоне приема этой дозы обеспечивается адекватный контроль международного нормализующего отношения – МНО). Варфарин не проникает в грудное молоко; ввиду этого его применение у кормящих возможно [2, 5].

Новые пероральные антикоагулянты (НПОАК – ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, дабигатран) проходят через плаценту. К 2017 г. в мировой литературе опубликовано уже около 170 случаев приема этих препаратов во время гестации без явных негативных эффектов на мать и плод [2, 21]. Однако официального разрешения применения при беременности и лактации ни один из этих препаратов пока не имеет [2, 3, 17, 22, 23].

КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ, ПРИ КОТОРЫХ В ХОДЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИМЕНЯЮТСЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Профилактика преэклампсии (ПЭ)

Гиперкоагуляция рассматривается как один из весо- мых факторов, способствующих развитию ПЭ [10]. Вопрос о пользе анти тромботических препаратов для профилак- тики ПЭ достаточно длительное время оставался предме- том дискуссий. В настоящее время общепринятая точка зрения, представленная в авторитетных мировых Рекомен- дациях [2, 10], предусматривает целесообразность исполь- зования небольших доз АСК (75 мг/сут) у женщин с повы- шенным риском ПЭ. К этой категории пациенток относят лиц с ПЭ или преждевременными родами в анамнезе, женщин с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, хронической болезнью почек, системными заболева- ниями соединительной ткани, с многоплодной беремен- ностью и др. Полагают, что использование АСК у таких лиц способно умеренно (но статистически значимо) умень-

шать вероятность развития ПЭ [10]. Прием АСК в этих слу- чаях рекомендуют начать в сроки до 20 недель (а лучше – до 12 недель) гестации и продолжать в течение всей бере- менности [10]. В случае устойчивого повышения артери- ального давления (АД) до значений $> 150/90$ мм рт. ст., несмотря на прием антигипертензивных препаратов, АСК рекомендуют отменить [2].

В настоящее время общепринятая точка зрения, представленная в авторитетных мировых Рекомендациях, предусматривает целесо- образность использования небольших доз АСК (75 мг/сут) у женщин с повышенным риском ПЭ

Профилактика и лечение ТГВ/ТЭЛА

Здесь мы рассмотрим несколько возможных ситуаций:

1) Постельный режим. С учетом повышенного риска ТГВ/ТЭЛА, во всех случаях, когда беременной требуется соблюдение постельного режима длительностью > 1 дня, необходимо предусмотреть профилактику ТЭО [2, 3]. Такая профилактика может быть представлена различными вари- антами, включая (1) профилактические дозы НМГ, (2) анти- эмболические эластические чулки или (3) интермиттирую- щую пневмокомпрессию голеней и бедер [3]. Длительность тромбопрофилактики – все время постельного режима, а в случаях, когда у женщины имеются дополнительные факто- ры тромботического риска, – и более длительный период. НМГ рекомендуют отменять за 24 ч до родоразрешения и возобновлять спустя 12–24 ч после него (при устойчивом гемостазе). При планировании эпидуральной анестезии эксперты считают необходимым отменять НМГ не менее чем за 6 ч до процедуры, а возобновлять не ранее чем через 6–12 ч после удаления спинального катетера [2].

2) Кесарево сечение при отсутствии каких-либо дополни- тельных факторов риска ТЭО не требует проведения рутин- ной тромбопрофилактики (если предусмотрена ранняя мобилизация женщины) [3]. Если пациентка, которой прово- дится кесарево сечение, имеет дополнительные факторы риска ТЭО, то ей обычно требуется такая профилактика (НМГ, эластические чулки, интермиттирующая пневмоком-

Таблица 2. Профилактика ТГВ/ТЭЛА при беременности и после родоразрешения у женщин, ранее имевших подобные эпизоды (адаптировано из [2, 3, 24])

Клиническая ситуация	До родоразрешения	После родоразрешения
В анамнезе был 1 эпизод ТГВ/ТЭЛА:		
Имевшийся эпизод ТГВ/ТЭЛА был связан с беременностью, приемом эстрогенов или не был четко связан с каким-либо провоцирующим фактором	Профилактическая доза НМГ	Терапевтическая доза НМГ
Имевшийся эпизод ТГВ/ТЭЛА был связан с другими провоцирующими факторами, но не с беременностью или приемом эстрогенов	Наблюдение	Терапевтическая доза НМГ
В анамнезе было ≥ 2 эпизодов ТГВ/ТЭЛА:		
Эпизоды ТГВ/ТЭЛА ранее развивались, несмотря на прием антикоагулянта	Терапевтическая доза НМГ	Терапевтическая доза НМГ
Эпизоды ТГВ/ТЭЛА ранее развивались без приема антикоагулянта	Профилактическая или терапевтическая доза НМГ	Терапевтическая доза НМГ

прессия голеней/бедер) длительностью до 2 недель (а при особенно высоком риске – и до 6 недель) после родов [2, 3].

3) **Профилактика ТГВ/ТЭЛА у женщин, имевших подобные эпизоды ранее – до беременности (табл. 2, 3).** В основе тактики ведения таких больных обычно лежит длительное применение НМГ [2, 11]. Особенности использования НМГ зависят от того, какое количество эпизодов ТГВ/ТЭЛА имелось ранее, а также от провоцирующих эти эпизоды факторов и от того, развивались ли эти эпизоды на фоне полноценной тромбопрофилактики [3].

4) **Профилактика ТГВ/ТЭЛА у женщин с тромбофилией (табл. 4).** Понятием «тромбофилия» обозначают группу состояний, при которых имеются врожденные или приобретенные изменения свертывающей системы, повышающие риск тромбообразования [3]. Подобные изменения могут выявляться примерно у 50% лиц, перенесших эпизоды ТГВ/ТЭЛА (особенно неоднократные). Тромбофилии часто выявляются также у женщин с различными осложнениями беременности (спонтанные аборт, мертворождения, тяжелая ПЭ и др.) [2]. Поиск возможных причин тромбофилии (в особенности оценка уровней антифосфолипидных антител, протеина С, протеина S, фактора V Leiden, мутаций протромбина, общая оценка состояния свертывающей системы) показан женщинам, имевшим повторные эпизоды потери плода (спонтанные аборт, мертворождения) [3].

5) **Профилактика ТЭО у женщин с наличием в сыворотке крови антител к фосфолипидам (АтФЛ), а также с АФС** заслуживает отдельного рассмотрения. Напомним, что наличие в крови АтФЛ (включая антитела к кардиолипину,

к β_2 -гликопротеину (как IgG, так и IgM), волчаночный антикоагулянт) ассоциировано с повышением риска венозных и артериальных тромбозов, повторного прерывания беременности, неврологических осложнений [9, 12, 25, 26]. Сочетание АтФЛ с перечисленными клиническими особенностями обозначается термином «АФС» [2, 12, 27]. Примерно у 1% лиц с АФС имеют место тяжелые жизнеопасные проявления, что принято определять как «катастрофический АФС» [9, 28]. Тактика ведения женщин с АтФЛ/АФС при гестации регламентируется рядом авторитетных отечественных и международных Рекомендаций [2, 6, 7, 9, 12, 26, 27], где, в частности, предусмотрены:

- а) скрининг на АтФЛ до беременности и в ходе гестации (1 раз в 3–4 месяца);
- б) при наличии у женщины АтФЛ (без клинических проявлений АФС) – в течение всей беременности рекомендован прием АСК (75 мг/сут);
- в) в случае выявления АтФЛ (без клинических проявлений АФС) у женщины с диагностированным системным заболеванием соединительной ткани (особенно с системной красной волчанкой) к АСК (75 мг/сут) целесообразно добавить гидроксихлорохин (200–400 мг/сут), а возможно, и преднизолон (обычно 5–10 мг/сут) в зависимости от клинической ситуации;
- г) если у беременной с АтФЛ ранее явных тромботических осложнений не было, но имели место прерывания беременности (потери плода), то используется сочетание приема АСК (75 мг/сут) + профилактической дозы НМГ + (возможно) гидроксихлорохина (200–400 мг/сут) + (возможно) преднизолона (5–10 мг/сут);

Таблица 3. Профилактические и терапевтические дозы НМГ при гестации в случае подбора дозы по массе тела до беременности* (адаптировано из [2, 3])

Выбор дозы	Эноксапарин	Дальтепарин	Тинзапарин
Профилактическая доза (для массы тела 50–90 кг)	По 40 мг 2 раза в сутки	По 5 000 ед 2 раза в сутки	По 4 500 ед 2 раза в сутки
Промежуточная доза	≈ По 0,75 мг/кг 2 р/сут	По 70 ед/кг 2 р/сут	По 70 ед/кг 2 р/сут
Терапевтическая доза	По 1 мг/кг 2 р/сут	По 90 ед/кг 2 р/сут	По 90 ед/кг 2 р/сут

Примечание: * – в сложных случаях (например, рецидивирующие тромбозы при АФС) предпочтителен подбор дозы НМГ по уровням антиХа в крови [18].

Таблица 4. Профилактика ТГВ/ТЭЛА при беременности и после родоразрешения у женщин с тромбофилиями (адаптировано из [2, 3])

Клиническая ситуация	До родоразрешения	После родоразрешения
Тромбофилии с высоким риском тромбообразования (дефицит антитромбина, гомозигота по G20210A, V Leiden):		
Ранее эпизодов ТГВ/ТЭЛА не было	Профилактическая доза НМГ	Терапевтическая доза НМГ
Ранее были эпизоды ТГВ/ТЭЛА	Профилактическая или терапевтическая доза НМГ	Терапевтическая доза НМГ
Тромбофилии с умеренным риском тромбообразования (дефицит протеина С или S, гетерозигота по G20210A, V Leiden):		
Ранее эпизодов ТГВ/ТЭЛА не было	Наблюдение	Наблюдение или профилактическая доза НМГ*
Ранее были эпизоды ТГВ/ТЭЛА	Наблюдение или профилактическая доза НМГ	Профилактическая или терапевтическая доза НМГ

Примечание: * – если есть дополнительные факторы риска тромбообразования.

- д) при сочетании АтФЛ с имевшимися в анамнезе тромбозами рекомендуется сочетание приема АСК + терапевтической дозы НМГ + (возможно) гидроксихлорохина и/или преднизолона в вышеуказанных дозах;
- е) применение НМГ, указанное в пп. г) и д), целесообразно начать с зачатием и продолжать в течение всей беременности; после родов возможен перевод на варфарин, который продолжать не менее 6–12 недель (если не было тромбозов) или неопределенно долго (если они были);
- ж) если женщина принимала до беременности варфарин, его рекомендуется заменить на НМГ. Обычно при гестации у пациенток с АФС варфарин не применяют. В то же время ряд авторитетных международных экспертов полагает, что в отдельных, строго обоснованных случаях с очень высоким риском тромбообразования применение варфарина возможно (например, при множественных эпизодах тромбозов ранее, несмотря на прием антикоагулянтов). В таких выходящих за стандартные рамки случаях прием варфарина желательно ограничивать 15–34 неделями беременности с поддержанием международного нормализующего соотношения в пределах 2,5–3,5. Считают также обязательным обсуждение с женщиной (и ее родственниками) баланса рисков тромбозов (с одной стороны) и кровотечений и фетотоксичности варфарина (с другой стороны); и неременное подписание пациенткой информированного согласия;
- з) в случаях «катастрофического АФС» в дополнение к АСК и терапевтическим дозам НМГ могут использоваться такие активные лечебные подходы, как пульс-терапия метилпреднизолоном, плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулина.

б) Лечение эпизода ТГВ/ТЭЛА. В случае развития такого эпизода в ходе гестации необходимо быстрое начало использования НМГ в терапевтической дозе [2, 3, 29]. После перенесенного во время беременности эпизода ТГВ/ТЭЛА длительность применения НМГ не должна быть менее 3 месяцев (в т.ч. не менее 6 недель после родов) [3]. После родов возможен перевод на варфарин (при этом лактация возможна) или на НПОАК (в этом случае лактацию прекращают). Суммарная длительность антикоагулянтной терапии может быть и более 3 месяцев (до 6, 12–24 месяцев или даже неопределенно долго) в следующих случаях [2, 3, 30]:

- если ранее уже был эпизод ТГВ/ТЭЛА, не имевший связи с какими-либо явными факторами риска;
- если ранее уже был эпизод ТГВ/ТЭЛА, спровоцированный беременностью или приемом эстрогенов;
- если ранее уже были несколько эпизодов ТГВ/ТЭЛА.

Профилактика ТЭО у женщин с биопротезом клапана сердца

Такие лица имеют умеренно повышенный риск тромбообразования; современные рекомендации обычно предусматривают в этих случаях длительное использование АСК (100 мг/сут). Эта же рекомендация распространяется и на беременных [8]. Дополнительные антикоагулянты при этом не требуются [2, 31].

Таблица 5. Основные подходы к выбору тактики применения антитромботической терапии при беременности и лактации [2, 3, 8, 18, 33]

Риск тромбозов при беременности повышен в 5 раз!

При беременности можно применять: АСК (75–100 мг/сут); НМГ (эноксапарин, дальтепарин, тинзапарин). *Не рекомендованы:* варфарин (кроме исключительных случаев – см. текст), фондапаринукс (кроме случаев гепарин-индуцированной тромбоцитопении), НПОАК (недостаточно изучены)

Варианты применения антитромботиков при беременности:

Повышенный риск развития ПЭ	АСК 75 мг/сут, начиная с 12–20 недели
Постельный режим > 1 дня	НМГ /эластические чулки
Тромбофилии	НМГ (профилактическая или лечебная доза)
АтФЛ	АСК (75 мг/сут), возможно гидроксихлорохин (200–400 мг/сут)
АФС	АСК (75 мг/сут) + НМГ + (возможно) гидроксихлорохин (200–400 мг/сут) + (возможно) преднизолон (5–10 мг/сут)
ТГВ / ТЭЛА	НМГ ≥ 3 мес
Биопротез клапана сердца	АСК 100 мг/сут
Механический протез клапана	• Замена варфарина на НМГ • Варфарин ≤ 5 мг/сут (II–III триместры, прекратить за 3–4 дня до родов)

При лактации можно применять: АСК (75–100 мг/сут), НМГ (те же!), варфарин

Не рекомендованы при лактации: фондапаринукс, НПОАК

Профилактика ТЭО у лиц с механическим протезом клапана сердца

Эта группа пациенток является одной из наиболее сложных среди рассматриваемых в настоящей статье. Лица с механическими протезами клапанов (особенно шаровыми/дисковыми и при их митральной локализации) имеют постоянно высокий уровень риска развития ТЭО (в т.ч. тромбоза протеза), что требует неопределенно долгого приема антагониста витамина К (обычно варфарина), нередко в сочетании с АСК [1, 2, 5, 8, 31]. Императивный характер рекомендации постоянного приема антикоагулянтов у этих больных мотивируется высоким риском развития жизнеопасных осложнений (так, например, летальность при тромбозе механического протеза достигает 20%) [2]. У беременных с механическими протезами клапанов сердца особая сложность выбора адекватной антитромботической терапии определяется следующими основными факторами [1, 2, 5, 8, 31, 32]:

- высоким риском осложнений при тромбозе протеза;
- двойственностью позиции варфарина: (1) он является в этих случаях наилучшей защитой от ТЭО у матери, в то же время (2) на фоне приема варфарина увеличивается риск осложнений у плода и кровотечений в родах;
- недостаточной во многих случаях эффективностью длительной терапии НМГ для профилактики ТЭО именно у этой категории больных.

С учетом приведенной выше информации о менее высокой опасности для плода доз варфарина ≤ 5 мг/сут

весьма важной представляется позиция европейских и североамериканских экспертов, предусматривающая два основных варианта тактики антикоагулянтной терапии у таких больных [2, 8, 16, 33]:

■ «С учетом отсутствия приемлемых альтернатив варфарин при беременности может быть применен в дозах ≤ 5 мг/сут (если эта доза обеспечивает поддержание необходимого уровня международного нормализующего отношения, обычно 2,0–3,0)... В этих дозах риск токсичности для плода ниже...» Эксперты США полагают целесообразным к варфарину у этих пациенток добавлять АСК (80 мг/сут) [5], европейские эксперты считают достаточным прием только варфарина (без АСК) [8].

Авторы обновленных в 2017 г. Рекомендаций указывают также, что «женщинам детородного возраста, которым предстоит протезирование клапана, целесообразно выбирать биопротез. Уместно также проведение теста с варфарином: если для удержания целевого МНО будет требоваться доза > 5 мг/сут, то предпочтительно выбирать биопротез, но не механический протез»

■ «Если для поддержания адекватной гипокоагуляции требуется использование дозы варфарина > 5 мг/сут, то необходима его замена (особенно в I триместре – критическом периоде органогенеза, а также за несколько дней до пред-

полагаемого родоразрешения) на НМГ (терапевтическая доза) или нефракционированный гепарин (с внутривенным, а не подкожным введением!, под контролем активированного частичного тромбопластинового времени, при его удлинении примерно в 2 раза по сравнению с исходным)».

Авторы обновленных в 2017 г. Рекомендаций [8, 33] указывают также, что «женщинам детородного возраста, которым предстоит протезирование клапана, целесообразно выбирать биопротез. Уместно также проведение теста с варфарином: если для удержания целевого МНО будет требоваться доза > 5 мг/сут, то предпочтительно выбирать биопротез, но не механический протез».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует еще раз отметить многогранность обсуждаемой проблемы, необходимость постоянного динамического учета баланса риска кровотечений, тромбозов и негативных эффектов на плод. Важно, что по целому ряду ситуаций, когда может потребоваться применение антитромботической терапии при беременности и лактации, мы располагаем либо положениями авторитетных Рекомендаций, либо мнением серьезных экспертов: на них должен основываться практикующий специалист при выработке индивидуальной лечебной тактики у таких пациенток (табл. 5).



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Стрюк Р.И. Антикоагулянтная терапия у беременных с механическими протезами клапанов сердца. *Медицинский алфавит*, 2013, 1(4): 16-20./ Stryuk R.I. Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical prostheses of the heart valves. *Meditsinsky Alfavit*, 2013, 1(4): 16-20
- Alshawabkeh L, Economy KE, Valente AM. Anticoagulation during pregnancy. Evolving Strategies with a focus on mechanical valves. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(16): 1804-1813.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabus AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9thed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2): e691S-e736S.
- Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM et al. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*, 2011, 32(24): 3147-3197.
- De Santo LS, Romano G, Della Corte A, D'Oria V, Nappi G, Giordano S et al. Mechanical aortic valve replacement in young women planning on pregnancy: maternal and fetal outcomes under low oral anticoagulation, a pilot observational study on a comprehensive pre-operative counseling protocol. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(12): 1110-1115.
- Трофимов Е.А., Трофимова А.С. Антифосфолипидный синдром: особенности течения у беременных и варианты терапии. *PMJH*, 2016, 15: 1032-1036./ Trofimov EA, Trofimova AS. Antiphospholipid syndrome: the progress of a disease in pregnant women and treatment options. *PMJH*, 2016, 15: 1032-1036
- Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(1): 56-71./ Reshetnyak T.M. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2014, 52 (1): 56-71
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease/ The Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2017, 38(36): 2739-2791.
- Dhir V, Pinto B. Antiphospholipid syndrome. *J Mahatma Gandhi Inst Med Sci*, 2014, 19: 19-27.
- Clinical Practice Guideline: The diagnosis and management of severe pre-eclampsia and eclampsia/ Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and the Strategy and Programmes Division, Health Service Executive. Dublin, 2016, 22 p.
- Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболии. Клинические рекомендации (Протокол) (письмо МЗ РФ от 27.05.2014 № 15-4/10/2-3792), Москва, 2014, 32 с./ Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology. Clinical recommendations (Protocol) (Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 15-4/10/2-3792 of May 27, 2014), Moscow, 2014, 32 p.
- Khamashta M, Taraborelli M, Sciascia S, Tincani A. Antiphospholipid syndrome. *Best Practice Res Clin Rheumatol*, 2016, 30(1): 133-148.
- Чайка В.К. Основы репродуктивной медицины: практическое руководство. Донецк: ЧП Лавис, 2011. 896 с./ Chaika VK. Fundamentals of reproductive medicine: a practical guide. Donetsk: PE Lavis, 2011. 896 p.
- De Santis M, De Luca C, Mappa I, Cesari E, Mazza A, Quattrocchi T et al. Clopidogrel treatment during pregnancy: a case report and a review of literature. *Intern Med*, 2011, 50(16): 1769-1773.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбоземболические осложнения во время беременности и низкомолекулярный гепарин. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*, 2009, 1: 30-43./ Makatsariya AD, Bitsadze VO, Akinshina SV. Thromboembolic complications during pregnancy and low molecular weight heparin. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Akusherstvo i Ginekologiya*, 2009, 1: 30-43
- Saeed CR, Frank JB, Pravin M, Aziz RH, Sera-sheini M, Dominique TG. A prospective trial showing the safety of adjusted-dose enoxaparin for thromboprophylaxis of pregnant women with mechanical prosthetic heart valves. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17(4): 313-319.
- Yarrington C.D., Valente A.M., Economy K.E. Cardiovascular management in pregnancy: antithrombotic agents and antiplatelet agents. *Circulation*, 2015, 132:1354-1364.
- Goland S, Schwartzberg S, Fan J, Kozak N, Khatri N, Elkayam U. Monitoring of anti-Xa in pregnant patients with mechanical prosthetic valves receiving low-molecular-weight heparin: peak or trough levels? *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, 19(5): 451-456.
- Nagler M, Haslauer M, Willemin WA. Fondaparinux – data on efficacy and safety in special situations. *Thromb Res*, 2012, 129(4): 407-417.
- Вавилова Т.В. Антикоагулянты в клинической практике. Место антагонистов витамина К на фоне новых оральных антикоагулянтов. *Медицинский совет*, 2015, 12: 44-47./ Vavilova TV. Anticoagulants in clinical practice. Place of antagonists of vitamin K on the background of new oral anticoagulants. *Meditsinskiy Sovet*, 2015, 12: 44-47
- Hoeltzenbein M, Beck E, Meixner K, Schaefer C, Kreutz R. Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre. *Clin Res Cardiol*, 2016, 105(2): 117-126.
- Сатыбалдыева М.А., Решетняк Т.М. Новые оральные антикоагулянты в терапии антифосфолипидного синдрома. *Научно-практическая ревматология*, 2016, 54(2): 219-226./ Satybaldieva MA, Reshetnyak TM. New oral anticoagulants in the therapy of antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2016, 54 (2): 219-226.
- Food and Drug Administration. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Final rule. *USA Federal Register*, 2014, 79(233): 72063-72103.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболии. *Флебология (приложение)*, 2015, 9(2): 52 с./ Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya (annex)*, 2015, 9(2): 52 p.
- Середавкина Н.В., Решетняк Т.М. IX Европейский форум по антифосфолипидным антителам. Краткий обзор. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(1): 115-121./ Seredavkina NV, Reshetnyak TM. The 19th European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Short review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2014, 52 (1): 115-121
- Gomes-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmunity*, 2014, 48-49: 21-25.
- Myers B, Pavord S. Diagnosis and management of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *J Obstet Gynaecol*, 2011, 13: 15-21.
- Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Стулѣва Н.С. Катастрофическая форма антифосфолипидного синдрома во время беременности. *Акушерство и гинекология*, 2017, 7, 155-160./ Khizroeva DKh, Bitsadze VO, Makatsaria AD, Stulyova NS. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2017, 7, 155-160.
- Турлупова Т.И., Артеменко К.В., Теляхова З.А. Некоторые вопросы ведения беременности при тромбозе глубоких вен нижних конечностей. *Фундаментальные исследования*, 2008, 1: 40-44./ Turlupova TI, Artemenko KV, Gelyakhova ZA. Some issues of management of pregnancy in deep vein thrombosis of the lower extremities. *Fundamental'nye Issledovaniya*, 2008, 1: 40-44
- Tepper NK, Boulet SL, Whiteman M.K, Monsour M, Marchbanks PA, Hooper WC et al. Postpartum venous thromboembolism: incidence and risk factors. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(5): 987-996.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III JP, Guyton RA et al. AHA/ACC Guideline 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 Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(22): 57-185.
- Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Merz WM, Goland S, Gabriel H et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). ROPAC Investigators and the EURObservational Research Programme (EORP) Team. *Circulation*, 2015, 132(2): 132-142.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000503.