

# АНТИКОАГУЛЯНТЫ В АКУШЕРСТВЕ

Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО) (в абсолютных цифрах) развиваются во время беременности относительно редко – с частотой примерно 0,06% или 0,5–2,2 на 1000 родов [1–3]. Несмотря на это, ВТЭО являются одной из ведущих причин материнской смертности (при этом условно-предотвратимой). Считают, что риск ВТЭО во время беременности резко увеличивается – примерно в 3–10 раз [4] по сравнению с риском у небеременных женщин, причем многие из женщин не имеют ВТЭО до беременности. В послеродовом периоде риск ВТЭО, по данным некоторых авторов [5, 6], возрастает в 15–35 раз по сравнению с таковым у небеременных женщин соответствующего возраста и сохраняется повышенным в течение 3–6 мес. послеродового периода.

**Ключевые слова:** тромбозмболические осложнения, беременность, антикоагулянты.

A.V. MURASHKO, MD, Prof.  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

## ANTICOAGULANTS IN OBSTETRICS

During pregnancy, venous thromboembolic events (VTE) (absolute VTE rates) are relatively low and occur with a frequency of approximately 0.06% or 0.5–2.2 per 1000 deliveries [1–3]. Nevertheless, VTE is one of the key causes of maternal mortality (on top of that, conditionally avoidable). It is believed that during pregnancy the risk of VTE is increased dramatically – about three to tenfold [4] compared to non-pregnant women, provided that most of the women do not have VTE before pregnancy. According to some authors [5–6], in the postpartum period the risk of VTE is increased 15– to 35-fold compared to age-matched non-pregnant women and remains elevated for 3–6 months after delivery.

**Keywords:** thromboembolic events, pregnancy, anticoagulants.

Считают, что во время беременности чаще поражаются венозная система нижних конечностей (соотношение 5:1 по сравнению с послеродовым периодом), тогда как после родов чаще развивается тромбозмболия легочной артерии (ТЭЛА) (61% по сравнению с таковым во время беременности). При этом частота развития ТЭЛА коррелирует с кесаревым сечением, возрастом > 35 лет и ожирением [7, 8]. По прошествии 3–6 мес. после родов риск резко снижается, хотя остаточный риск может персистировать еще на протяжении 12 мес. [9].

### Показания для назначения антикоагулянтов (АК) во время беременности:

- лечение эпизода ВТЭ события;
- сопутствующая патология, требующая антикоагуляции (заболевания сердца и сосудов, искусственные клапаны сердца и т. д.);
- профилактика ВТЭО при наличии риска во время беременности и послеродового периода;
- осложнения беременности (синдром задержки развития плода (СЗРП), плацентарная недостаточность, преэклампсия (ПЭ)) [10].

Назначение АК во время беременности проблематично: с одной стороны, имеется риск неблагоприятного исхода в случае развития и прогрессирования осложнения (например, ВТЭО), потенциально летального, с другой стороны, медикаментозное вмешательство само по себе представляет угрозу здоровью матери и плода (например, гипокоагуляционные эффекты у беременной – риск кровотечения, гипокоагуляция у плода – риск кровоизлияний и т. д.) [11].

Хотя существует множество рекомендаций, основанных на данных доказательной медицины, в большинстве своем они базируются на наблюдательных исследованиях и данных, экстраполированных от небеременных пациенток [12–15], что в свою очередь приводит к некоторым различиям в рекомендациях.

**Женщины с впервые диагностированным ВТЭО во время беременности должны получать терапевтическую дозу АК минимум в течение 3 мес., затем профилактическую дозу АК на протяжении оставшейся беременности и в течение 6 нед. послеродового периода**

Безусловно, ВТЭО лучше предотвратить, чем лечить уже развившееся осложнение [16]. Для этого необходимо выделить факторы риска ВТЭО во время беременности. К ним относят (на основании протокола «Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в акушерстве и гинекологии» МЗ РФ, 2014) [17]:

- анамнестические данные: ВТЭО в анамнезе (спровоцированные, идиопатические, связанные с приемом эстрогенов, семейный анамнез);
- соматические (возраст >35 лет, курение, ожирение – ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, варикозное расширение вен ног, соматические заболевания – АГ, нефротический синдром, сахарный диабет 1 типа, инфекционно-воспалительные заболевания в активной фазе, системная красная волчанка, заболевания легких и сердца, серповидно-клеточная анемия);

- акушерско-гинекологические факторы (более 3-х родов в анамнезе, многоплодная беременность, дегидратация, затяжные роды (>24 ч), полостные щипцы, экстренное кесарево сечение, длительная иммобилизация (>4 сут), хирургические вмешательства во время беременности или послеродовом периоде, послеродовое кровотечение >1 л, требующее гемотрансфузии, ПЭ, гибель плода во время данной беременности);
- тромбофилии (гомозиготная мутация фактора V Лейден, протромбина SG20210A, антифосфолипидный синдром, дефицит AT III, протеина S и C).

Как уже отмечалось, у беременных встречаются ВТЭО без очевидной причины. Особое значение в этих случаях придается так называемым тромбофилиям – приобретенным или наследственным [18].

Скрининг на тромбофилии рекомендуют выполнять у пациенток с анамнезом тромбоза глубоких вен (ТГВ) или ВТЭ, необъяснимой потери плода до 20 нед. беременности, с тяжелой ПЭ / HELLP-синдромом, выраженным СЗРП или семейным анамнезом тромбозов. Считают, что для определения риска ВТЭО у таких пациенток, начиная с первого антенатального визита, необходимо исследование крови беременной на содержание AT III, активность протеина С, содержание протеина S, резистентности к протеину С, антикардиолипиновых антител, волчаночного антикоагулянта и плазменного гомотестина [19].

Базовый генетический тромбофилический скрининг должен включать исследования на мутацию фактора V Лейден, мутацию гена протромбина, врожденный дефицит AT III, мутацию МТГФР.

При этом связь тромбофилий с СЗРП, гипертензивными расстройствами, включая ПЭ, эклампсию, преждевременные роды, с отслойкой плаценты и рядом других осложнений остается предметом дискуссии [20]. Так, некоторыми авторами была выявлена связь между наличием у беременной двух наследственных тромбофилических мутаций и риском ряда осложнений: МТНFR C677T & МТНFR A1298C ассоциировались с СЗРП, МТНFR C677T & PAI – с антенатальной гибелью плода, МТНFR C677T & factor VIII – с отслойкой плаценты, Factors VIII & X – с HELLP-синдромом [21].

Развитие ВТЭО во время беременности является прямым показанием к назначению АК. Женщины с впервые диагностированным ВТЭО во время беременности должны получать терапевтическую дозу АК минимум в течение 3 мес., затем профилактическую дозу АК на протяжении оставшейся беременности и в течение 6 нед. послеродового периода.

## ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ ЗАДАТЬ ПРИ ВЫБОРЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ:

1. Какие существуют риски использования АК во время беременности?
2. Какие существуют риски использования АК во время грудного вскармливания?

## ОПЫТ И ДОВЕРИЕ ВСЕГО МИРА В ОДНОМ АНТИКОАГУЛЯНТЕ<sup>1-3</sup>

**Клексан® – низкомолекулярный гепарин**

- С обширной доказательной базой<sup>1</sup>
- С большим спектром показаний для широкого круга пациентов<sup>2</sup>
- Выбран врачами всего мира для лечения более чем 500 миллионов пациентов<sup>3</sup>



### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ КЛЕКСАН®

**Торговое название и лекарственная форма:** Клексан® (эноксапарин натрия) выпускается в виде запечатанных шприцев и шприца с системой защиты иглы, содержащих 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг эноксапарина натрия. **Фармакоэкономическая группа:** антикоагулянтное средство прямого действия. **Показания к применению:** профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах у пациентов умеренного и высокого риска, особенно при ортопедических и абдоминальных вмешательствах, включая плановые эндопротезирования тазобедренных и коленных суставов, находящиеся на постоперационном этапе ведения терапии тромботических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и дисфункцию хронической сердечной недостаточности (II или IV класс по классификации NYHA), острую дыхательную недостаточность, а также при тяжелых острых инфекциях и острых ревматических заболеваниях в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования, лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее, профилактика тромбозов и эмболий у больных, находящихся на постоперационном этапе ведения терапии тромботических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и дисфункцию хронической сердечной недостаточности (обычно при длительности свертывающего препарата Клексан® – в дозе 40 мг один раз в сутки в течение четырех недель. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми тромботическими заболеваниями, находящимися на постоперационном этапе ведения терапии в течение 6–14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее: 1,5 мг/кг массы тела 1 раз в сутки или 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки. Длительность лечения – в среднем 10 дней. Профилактика тромбообразования в системе экстракраниального кровообращения во время гемодиализа: 1 мг/кг массы тела в артериальной руке шунта в начале сеанса гемодиализа. При высоком риске кровотечения дозу следует снизить до 0,5 мг/кг массы тела при двойном сосудистом доступе или 0,75 мг/кг при одностороннем. Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов в сочетании с аспиринсодержащей кислотой в течение 2–8 дней (до стабилизации гемодинамического состояния больного). Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: лечение начинаются с внутривенного введения Клексан® в дозе 30 мг, а затем в течение 15 минут проводят подкожное введение в дозе 1 мг/кг (первые 2 инъекции – максимально по 100 мг Клексан®). Все последующие подкожные дозы вводятся каждые 12 часов из расчета 1 мг/кг массы тела. При комбинации с любыми тромболитиками Клексан® должен вводиться в интервале от 15 мин до начала тромболитической терапии до 30 мин после нее. Сразу после выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST лечение начинают с внутривенного введения Клексан® в дозе 30 мг, а затем в течение 15 минут проводят подкожное введение в дозе 1 мг/кг (первые 2 инъекции – максимально по 100 мг Клексан®). Все последующие подкожные дозы вводятся каждые 12 часов из расчета 1 мг/кг массы тела. При комбинации с любыми тромболитиками Клексан® должен вводиться в интервале от 15 мин до начала тромболитической терапии до 30 мин после нее. Сразу после выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: не применяется начальное внутривенное введение. Клексан® вводят подкожно в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 часов (первые 2 инъекции – максимально по 75 мг Клексан®). Все последующие дозы – каждые 12 часов из расчета 0,75 мг/кг массы тела. Пациенты пожилого возраста: за исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, снижения дозы Клексан® не требуется, если отсутствуют нарушения функции почек. Пациенты с почечной недостаточностью: при легком и умеренном нарушении функции почек коррекция дозы не требуется. При тяжелом нарушении функции почек рекомендована коррекция дозы (см. полную инструкцию по препарату). Пациенты с почечной недостаточностью: соблюдать осторожность (см. полную инструкцию по препарату). Противопоказания: повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины; активное большое кровотечение, а также состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения; угрожающий аборт, анемия; острое головное мозговое или расслаивающая аневризма артерии (за исключением случаев проведения хирургического вмешательства по этому поводу); недавно перенесенный геморрагический инсульт; неконтролируемое кровотечение; тромбоцитопения в сочетании с сопутствующим тестом в условиях in vitro на антиромбоцитарные антитела в присутствии эноксапарина натрия; возраст до 18 лет. С осторожностью использовать при: нарушении гемостаза; тяжелых асцитозах; артериальной гипертензии; диабетической или геморрагической ретинопатии; тяжелой сахарной диабете; недавно перенесенной или предполагаемой неврологической или офтальмологической операции; проведении спинальной или эпидуральной анестезии, спинномозговой пункции (недавно перенесенной); недавних родах; энцефалите; бактериальном (остром или подостром); перикардите или перикардиальном выпоте; почечной или легкой почечной недостаточности; внутриматочной контрацепции; тяжелой травме (особенно центральной нервной системы), открытых ранах на больших поверхностях; одновременном приеме препаратов, влияющих на систему гемостаза; одновременном приеме антикоагулянтов (в анамнезе) в сочетании с тромбозом или без него. Беременность и период грудного вскармливания: применять Клексан® во время беременности следует только в тех случаях, когда имеется настоятельная необходимость его применения, установленная врачом. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения матерью Клексаном®. Побочные эффекты: кровотечения (в том числе забрюшинные, внутричерепные), гипотония, боль в спине в месте инъекции. Возможна аллергическая реакция, включая зуд. Повышение активности «печеночных» ферментов, главным образом, повышение активности трансаминаз (подобрать см. полную инструкцию по препарату). Регистрационный номер: П/Н 014462/01, дата последнего изменения инструкции – 15.09.16. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения с научно-информационной целью. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Клексан®.

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=enoxaparin> Последний доступ: 01.12.2016. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Клексан®, рег. уд. П/Н 014462/01-150916. 3. [http://en.sanofi.com/Images/45889\\_Sanofi\\_20-F-2015\\_V2.pdf](http://en.sanofi.com/Images/45889_Sanofi_20-F-2015_V2.pdf). Последний доступ: 18.01.2017.



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)

125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, [www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)

SANOFI/016.10.1628/Ремонт

3. Насколько выражен риск ВТЭО во время беременности?
4. Как предотвратить риск ВТЭО, связанный с беременностью?
5. Как вести женщин перед родами, в родах и после родов?

Во время беременности следует учитывать не только эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии для матери, но и отсутствие действия на плод. Антагонисты витамина К (АВК) проникают через плаценту и могут оказать тератогенное действие, привести к выкидышу и потере беременности, кровоизлияниям у плода и отставанию в неврологическом развитии [22]. Отмена АВК до 6 нед. беременности устраняет риск развития варфариновой эмбриопатии [23].

Беременные были исключены из клинических исследований эффективности прямых ингибиторов тромбина и Ха-фактора (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан). С высокой вероятностью эти препараты проникают через плаценту, и их репродуктивные риски неизвестны [24]. Фондапарин, по-видимому, также проходит через плаценту, но в малых количествах. Были опубликованы результаты исследований об успешном использовании фондапарина при беременности, но надо понимать, что в большинстве из них препарат назначали во II и III триместрах [25].

Нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) и данапароид (гепариноиды) не проникают через плаценту и, таким образом, безопасны для плода. Хотя НФГ можно использовать как для профилактики ВТЭО, так и для лечения, но НМГ имеют лучший профиль безопасности у беременных (т. е. меньшую частоту осложнений: кровотечений, остеопороза, гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) и т. д.) [26]. Поскольку НМГ выводятся из организма в основном почками, то при наличии почечной недостаточности могут накапливаться, что может потребовать снижения используемой дозы, если скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин [27].

Выбор АК во время беременности осуществляется, согласно российским рекомендациям, а также рекомендациям Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG), Канадского общества акушеров-гинекологов (SOGC), Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG), Американского колледжа торакальных врачей (ACCP), следующим образом: НМГ предпочтительнее, чем НФГ для лечения ВТЭО во время беременности (II-2A), для дородовой и послеродовой профилактики ВТЭО (III- A). АВК применять не рекомендуется (большинством рекомендаций) или использовать их в исключительных случаях ((II-2A) (SOGC). Не рекомендованы оральные ингибиторы Ха и ингибиторы тромбина.

В случае развития ГИТ и необходимости продолжения антикоагулянтной терапии во время беременности показаны: перевод на фондапарин (ACOG, ACCP), после консультации гематолога – гепариноиды (SOGC), фондапарин, аргатробан или р-гирудин (RCOG).

При необходимости АК-терапии лактирующим женщинам рекомендуют варфарин, НМГ, НФГ (российские рекомендации, ACOG, RCOG, ACCP), не рекомендуют фондапа-

рин (российские рекомендации, ACCP), так же как и прямые ингибиторы Ха и тромбина (ACCP), однако если пациентка получала данапароид или р-гирудин, то может продолжить их прием (ACCP).

Острое венозное тромбоэмболическое событие. В большинстве рекомендаций указано на необходимость госпитализации беременных с острым венозным тромбоэмболизмом, в случае нестабильности пациентки или наличия сопутствующих заболеваний (ACOG).

**Вспомогательные репродуктивные технологии не требуют антикоагулянтной профилактики, за исключением случаев развития синдрома гиперстимуляции яичников (российские рекомендации, SOGC, RCOG, ACCP), когда рекомендуют назначение профилактических доз НМГ с продолжением в течение > 8–12 нед. после разрешения симптомов**

Терапию острого ВТЭО проводят терапевтическими дозами АК, предпочтительнее НМГ, которые ACOG рекомендует сохранить на протяжении всей беременности; SOGC, RCOG, ACCP предлагают постепенно снизить дозу через 3 мес. (SOGC) до промежуточной и профилактической, с продолжением минимум в течение 6 нед. после родов; ACCP – до 75% от исходной у женщин групп риска по кровотечению или остеопорозу. Считают, что достаточно в сутки однократного назначения НМГ, за исключением ТЭ и протяженных ТГВ (например, илеофemorальный тромбоз), когда показано 2-кратное введение в сутки на протяжении 8–12 нед., после чего пациентка может быть переведена на однократный режим введения препарата (RCOG).

Кроме того, рекомендуют (ACOG, RCOG, ACCP) исходное лечение начинать НФГ при ТЭ и массивной ТЭ, а также в случае необходимости срочного родоразрешения, оперативного вмешательства или тромболизиса (ACOG).

При жизнеугрожающей ТЭ предпочтительнее начать терапию с НФГ (ACOG, SOGC, RCOG, ACCP), проводить тромболизис по жизненным (SOGC) показаниям (ACOG) или по решению консилиума специалистов (RCOG) с обязательным выполнением ЭКГ, КТ-ангиографии легких в течение 1 ч.

Установку кава-фильтров ограниченно применяют у пациенток с рецидивирующими подтвержденными тромбозами, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию (ACOG, RCOG, ACCP); у беременных с острыми ТГВ или ТЭ, имеющих противопоказания к антикоагулянтной терапии (SOGC).

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ ВТЭО ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Наличие гетерозиготной мутации V фактора или гена протромбина, дефицита протеина C и S предполагает клиническое наблюдение до родов (ACOG, SOGC, ACCP) или назначение профилактических дозировок НМГ или НФГ (российские рекомендации, ACOG), если имеется более 3

факторов риска с начала беременности, и с 28 нед. гестации – если имеется более 2 факторов риска ВТЭО (RCOG). После родов проводят клиническое наблюдение или назначают АК при наличии факторов риска (российские рекомендации, ACOG, SOCG, ACCP) в течение 10 дней при отсутствии семейного анамнеза ВТЭО (RCOG), с пролонгацией АК профилактики до 6 нед. при наличии > 1 дополнительного фактора риска или семейного анамнеза (российские рекомендации, ACOG, SOCG, ACCP), с возможностью перехода на АВК с МНО в пределах 2–3 (российские рекомендации, ACCP).

*Сочетание гетерозиготных мутаций* предполагает назначение профилактических доз НМГ (российские рекомендации, ACOG, SOCG, RCOG) или клиническое наблюдение (ACCP). После родов клиническое наблюдение (ACCP) или АК (ACOG) рекомендуют в течение 6 нед. (российские рекомендации, SOCG, RCOG) с возможностью перехода на АВК с МНО 2–3 (российские рекомендации, ACCP).

Наличие *гомозиготной мутации V фактора или гена протромбина, дефицита АТ III, антифосфолипидных антител* предполагает назначение профилактических доз НМГ (российские рекомендации, ACOG, SOCG, RCOG) или профилактических доз НФГ (ACOG), или клиническое наблюдение (ACCP) при отсутствии семейного анамнеза, с назначением профилактических или средних доз АК – при наличии такового. После родов АК (ACOG) назначают в течение 6 нед. (российские рекомендации, SOCG, RCOG), с возможностью перехода на АВК с МНО 2–3 (российские рекомендации, ACCP) (табл. 1).

## КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Вспомогательные репродуктивные технологии не требуют антикоагулянтной профилактики, за исключением случаев развития синдрома гиперстимуляции яичников (российские рекомендации, SOCG, RCOG, ACCP), когда рекомендуют назначение профилактических доз НМГ с продолжением в течение > 8–12 нед. после разрешения симптомов. RCOG при любой госпитализации, в т. ч. и при

неукротимой рвоте беременных, предлагает женщине профилактику НМГ, если нет противопоказаний – риска родов или кровотечения. Если беременность наступила после ЭКО и у женщины имеются еще 3 фактора риска, или при любой беременности с наличием более 4 факторов риска, проводится профилактика НМГ всю беременность (RCOG), если 3 фактора риска – профилактически применяют НМГ с 28 нед. (RCOG). Оперативное вмешательство во время беременности, не кесарево сечение также предполагает назначение профилактики НМГ, продолжительность которой зависит от объема оперативного вмешательства и состояния пациентки (SOCG). В случае режима «Bed rest» более чем на 7 дней или при ИМТ беременной при первом посещении более 25 кг/м<sup>2</sup> также назначаются профилактические дозы НМГ (SOCG).

**Особую проблему представляет родоразрешение беременных, получающих антикоагулянтную терапию. Длительная отмена АК может увеличить риск ВТЭО, особенно если предыдущее событие имело место за 2–4 нед. до родов. Родоразрешение на фоне приема АК приводит к повышению риска гематом, кровотечений и невозможности использования региональной анестезии**

После родов: постельный режим (суммарно более 7 дней, включая дородовый период), кровопотеря более 1 л или переливание компонентов крови, а также сопутствующее симультанное хирургическое вмешательство, инфекция, множественные риски ВТЭО предполагают профилактическое назначение АК в течение 6 нед. (SOCG). RCOG рекомендует АК профилактику НМГ на 10 дней в дозировке, подобранной с учетом массы тела в случае ожирения 3 степени (ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>) или 2-х факторов риска.

Наличие тромбоза в анамнезе является наиболее значимым индивидуальным фактором риска при беременности, хотя абсолютный риск рецидива ВТЭО во время

**Таблица 1. Рекомендуемые дозы антикоагулянтов на основе рекомендаций «Профилактика венозных тромбозных осложнений в акушерстве и гинекологии» МЗ РФ 2014**

Масса тела (кг)		Эноксапарин	Надропарин	Дальтапарин
Профилактические дозы**	<50	20 мг ежедневно	2500 Ед ежедневно	2850 Ед ежедневно
	50–90	40 мг ежедневно	5000 Ед ежедневно	5700 Ед ежедневно
	91–130	60 мг ежедневно*	7500 Ед ежедневно	7600 Ед ежедневно
	131–170	80 мг ежедневно*	10000 Ед ежедневно	9500 Ед ежедневно
	>170	0,6 мг/кг/сут*	75 Ед/кг/сут*	86 Ед/кг/сут*
Высокая профилактическая (промежуточная доза) при массе тела 50-90 кг		40 мг каждые 12 ч	5000 Ед каждые 12 ч	5700 Ед каждые 12 ч
Терапевтическая доза***		1 мг/кг/12 ч до родов 1,5 мг/кг/24 ч после родов	100 Ед/кг/12 ч до родов; 200 Ед/кг/24 ч после родов	86 Ед/кг/12 ч до родов и после родов

\*Доза может быть разделена на две

\*\*Если клиренс креатинина ниже 30 мл/мин, следует применять более низкие дозы

\*\*\*При дефиците АТ-III могут потребоваться более высокие дозы антикоагулянтов

беременности остается противоречивым. В современных исследованиях он колеблется от 2,4% [28] до примерно 6% в проспективных исследованиях на большем объеме беременных [29]. В целом риск в проспективных и ретроспективных исследованиях не превышает 10%.

Некоторые исследователи считают более низким риск рецидива ВТЭО в подгруппе женщин без тромбофилии, последующие исследования не смогли подтвердить эти выводы. В настоящее время считают, что тромбофилия увеличивает риск первого ВТЭ события. В то же время если у женщины первый эпизод ВТЭО был связан с приемом эстрогенов или беременностью, то у нее имеется более высокий риск в данную беременность [30].

Особую проблему представляет родоразрешение беременных, получающих антикоагулянтную терапию. Длительная отмена АК может увеличить риск ВТЭО, осо-

бенно если предыдущее событие имело место за 2–4 нед. до родов. Родоразрешение на фоне приема АК приводит к повышению риска гематом, кровотечений и невозможности использования региональной анестезии. Частота послеродовых кровотечений (>500 мл) на фоне приема АК в терапевтических или профилактических дозах составила 0,94–1,9%, раневых гематом – 0,61% [31, 32]. Оптимальным представляется родоразрешение с созданием «терапевтического окна» на это время и продолжением приема АК после родов. Идеального решения, к сожалению, нет. Поэтому многие клиники практикуют индукцию родов и плановое кесарево сечение или инструктируют пациенток о прекращении инъекций АК, если те считают себя вступающими в роды.

Таким образом, женщины имеют повышенный риск ВТЭО во время беременности и в послеродовой период.

**Таблица 2. 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 $\geq 3$	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).

Лечение и профилактика в этой популяции затруднены из-за необходимости учитывать при принятии решений состояние не только женщины, но и плода. Объем знаний о факторах риска ВТЭО (используя шкалу оценки риска ВТЭО во время родов и в послеродовом периоде, табл. 2), безопасном и эффективном использовании АК во время беременности и в послеродовой период постоянно возрастает, поэтому мы должны ориентироваться на научно обоснованные данные

современных доказательных исследований. Вместе с тем, принимая решение о медикаментозной профилактике АК, мы должны обеспечить возможность информированного участия самой пациентки в этом процессе, учитывая риски и потенциальную пользу от нашего вмешательства.

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



## ЛИТЕРАТУРА

- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*, 2005, 143: 697–706.
- Bates MS, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41: 92–128.
- Озолина Л.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоемболий в акушерстве и гинекологии. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2011, 11(5): 98-101./ Ozolina LA. Prevention of venous thrombosis and thromboembolism in obstetrics and gynaecology. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2011, 11(5): 98-101
- Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*, 2008, 6: 632–637.
- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester Study. *Arch Intern Med*, 1991, 151: 933–938.
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*, 2005, 143: 697–706.
- Gherman RB, Goodwin TM, Leung B et al. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1999, 94: 730–734.
- Chisaka H, Utsunomiya H, Okamura K, et al. Pulmonary thromboembolism following gynecologic surgery and cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet*, 2004, 84: 47–53.
- Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1307–1315.
- Королева Н.С., Мурашко А.В. Антикоагулянтная терапия при беременности. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*, 2014, 1(2): 41-43./ Koroleva NS, Murashko AV. Anticoagulation therapy during pregnancy. *Arkhiv Akusherstva i Ginekologii Im. V.F. Snegireva*, 2014, 1(2): 41-43.
- Мурашко А.В. Профилактика венозных тромбозов и тромбоемболий у беременных. *Гинекология*, 2008, 10(4): 71-74./ Murashko AV. Prevention of venous thromboembolic events in pregnancy. *Ginekologiya*, 2008, 10(4): 71-74.
- Chan WS, Rey E, Kent NE, VTE in Pregnancy Guideline Working Group, Chan WS, Kent NE, Rey E, Corbett T, David M, Douglas MJ, Gibson PS, Magee L, Rodger M, Smith RE. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*, 2014, 36(6): 527–553.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 37a. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. 2015. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/>. Accessed 10 June 2015.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, American College of Chest Physicians. 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, 141(2 Suppl): e691S–e736S.
- Kearon C, Akl EA, Comerota A, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR, American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e419S–e3494S.
- Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Лебедев И.С., Селиверстов Е.И. Профилактика венозных тромбозов и тромбоемболий в хирургической практике. *Consilium Medicum*, 2006, 8(7): 78-80. /Kirienko AI, Leontyev SG, Lebedev IS, Seliverstov EI. Prevention of venous thromboembolic events in surgical practice. *Consilium Medicum*, 2006, 8(7): 78-80.
- Профилактика венозных тромбозов и тромбоемболий в акушерстве и гинекологии. МЗ РФ, 2014./ Prevention of venous thromboembolic events in obstetrics and gynaecology, Ministry of Health of the Russian Federation, 2014.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Немировский В.Б., Гадаева З.К., Акиншина С.В. Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*, 2013, 33(6): 99-109. /Makatsaria AD, Bitsadze VO, Khizroeva D.H., Nemirovsky VB, Gadaeva ZK, Akinshina SV. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and thromboses in anamnesis. *Byulleten Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2013, 33(6): 99-109.
- Khalafallah AA, Ibraheem ARO, Qiong Yue Teo, AlBarzan AM, Parameswaran R, Hooper E, Pavlov T, Dennis AE, Hannan T Clinical Study. Review of Management and Outcomes in Women with Thrombophilia Risk during Pregnancy at a Single Institution. *Hindawi Publishing Corporation ISRN Obstetrics and Gynecology*, 2014, 2014: Article ID 381826.
- Carroll R, Rebarber A, Booker W, Fox N, Saltzman D, Lam-Rachlin J & Gupta S Double versus single thrombophilias during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017 Jul 16: 1-4.
- Barbati G, Romanini E, Gioia S, Cirese E Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Fashion or science? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2010 October, 36(Issue 5): 996–1002.
- Hassouna A, Allam H. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: a systematic review of the literature (2000–2009). *J Coagul Disorders*, 2010, 2: 81–88.
- Schaefer C, Hannemann D, Meister R et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost*, 2006, 95: 949–957.
- Tang A-W, Greer I. A systematic review on the use of the new anticoagulants in pregnancy. *Obstet Med*, 2013, 6: 64–71.
- Elsaigh E, Thachil J, Nash MJ, Tower C, Hay CR, Bullough S, Byrd L. The use of fondaparinux in pregnancy. *Br J Haematol*, 2014. doi: 10.1111/bjh.13147.
- Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Ageno W. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*, 2013, 11: 270–281.
- Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Metaanalysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*, 2006, 144(9): 673–684.
- Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Eng J Med*, 2000, 343: 1439–1444.
- De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannuccio MP et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol*, 2006, 135: 386–391.
- Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2005, 3: 949–954.
- Greer IA, Nelson Piercy C. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*, 2005, 106: 401–407.
- Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Ageno W. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*, 2013, 11: 270–281.