

плазмы пациента и гепарина в терапевтической концентрации; в) антигенный анализ определения антител к комплексу гепарин-РФ-4; г) неспецифические тесты:

- снижение уровня АТШ,
- снижение уровня протеина С,
- увеличение D-димера.

17. Существуют функциональные методы серодиагностики ГИТ:

- а) прямой тест агрегации тромбоцитов (ПАТ);
- б) реакция высвобождения серотонина (SRA) — "золотой стандарт";
- в) тест гепарининдуцированной активации тромбоцитов (НИРА),

другие тесты остаются экспериментальными, их выполняют всего в нескольких лабораториях в мире!

18. Лабораторное подтверждение ГИТ может служить лишь дополнительным методом диагностики (результаты зависят от методик и времени проведения теста по отношению к времени развития тромбоцитопении). Рутинное определение антител в отсутствие тромбоцитопении и клинических проявлений не рекомендуют. Отсрочка лечения до получения лабораторных результатов является недопустимой.

19. При подозрении на ГИТ необходимо отменить гепарин (устранить все источники, включая промывание сосудистых катетеров и т. д.), начать скрининговые ультразвуковые и другие исследования для исключения тромбозов.

20. Необходимо сразу начать альтернативную антикоагулянтную терапию. К сожалению, липерудин и аргатробан, одобренные для применения в США, в России не зарегистрированы. Данапароид, применяемый в Европе, Канаде, Японии и др., в США снят с производства в 2002 г. в связи с повышенным риском геморрагических осложнений, в России так же не зарегистрирован. Фондапаринукс (арикстра) — ингибитор фактора Ха (опосредованно через АТШ) одобрен FDA только для профилактики ГИТ, так как нет документированных случаев развития ГИТ при его использовании. В мире есть небольшой опыт его применения с хорошим результатом при ГИТ (Куо и соавт., 2005), в России препарат зарегистрирован. Кроме того, в России разрешено применение дабигатрана (продаксы), и мы на своей базе в ГКБ № 31 активно и успешно применяем оба препарата.

21. Антикоагулянт анкрод не рекомендуют применять для лечения ГИТ-2 (описаны случаи венозной гангрены конечностей при сочетании с варфарином).

22. В отдельных случаях применяют аспирин, дипиридамол, антагонисты GРIв/IIIa, но только в качестве дополнительной терапии.

23. В ряде случаев необходимо решать вопрос о внутривенном введении гамма-глобулина, фибринолитиков, тромболитиков, проведении плазмафереза, хирургической тромбэктомии.

24. Установка каво-фильтра больным с ГИТ-2 с целью профилактики ТЭЛА не показана — возможен массивный тромбоз.

25. Прямые ингибиторы тромбина назначают в дозе, поддерживающей терапевтический уровень АЧТВ (1,5—2,5). Варфарин назначают при нормализации количества тромбоцитов (не менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$, а лучше $150 \cdot 10^9/\text{л}$) и начинают с малых доз (5 мг/сут), причем в течение 5 дней параллельно с ингибитором тромбина.

26. При развитии ГИТ на фоне приема варфарина его действие необходимо прекратить назначением витамина К в дозе 5—10 мг.

27. Трансфузия тромбоцитарной массы при ГИТ противопоказана.

28. Профилактикой ГИТ является регулярный контроль количества тромбоцитов в крови и назначение НФГ строго по показаниям.

Заключение

Медицинское сообщество знает о ГИТ немало, но на уровне практикующего звена недостаточно. Знания эти, как правило, не систематизированы (в виде протокола) и не всегда используются практикующими врачами. Далеко не все лечебные учреждения, применяющие гепарин, по объективным и субъективным причинам имеют препараты (лепирудин, бивалирудин, арготробан, фондапаринукс и дабигатран), назначаемые для профилактики развития и при развитии ГИТ с целью предотвращения и лечения описанных выше тяжелых осложнений. Следовательно, в этих учреждениях высока вероятность развития осложнений, и таких учреждений немало.

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 615.273.53.03:618.3-06:616.12

Л.Р. Адилова¹, Е.М. Шифман², Л.В. Адамян¹, Е.С. Ляшко¹, Е.Е. Тюлькина³

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА (обзор международных клинических рекомендаций)

¹ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, 127473, Москва; ²ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов РФ, 117198, Москва; ³ГКБ № 15 им. О.М. Филатова, РФ, 111539, Москва

Тромбэмболические и геморрагические осложнения остаются одними из главных причин материнской заболеваемости и смертности. Физиологически протекающая беременность связана с состоянием гиперкоагуляции, а при наличии у пациентки механического протеза клапана сердца данное состояние еще больше усугубляется, вследствие чего антикоагулянтная терапия у этих больных является сложной задачей. Необходимо учитывать влияние антикоагулянтных препаратов на состояние плода, течение беременности и родов. В данном обзоре международных клинических рекомендаций представлены схемы антикоагулянтной терапии у беременных с

механическими протезами клапанов сердца с применением прямых (низкомолекулярные и нефракционированные гепарины) и непрямых (варфарин) антикоагулянтов.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, беременность, протезы клапанов сердца, заболевания сердечно-сосудистой системы, низкомолекулярный гепарин, нефракционированный гепарин, варфарин

ANTICOAGULANT THERAPY IN PREGNANT WOMEN WITH MECHANICAL PROSTHETIC HEART VALVES. REVIEW OF INTERNATIONAL CLINICAL GUIDELINES.

Adilova L.R.¹, Shifman E.M.², Adamyan L.V.¹, Lyashko E.S.¹, Tyulkina E.E.³

¹Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473, Moscow, Russia; ²Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Russia; ³Filatov Moscow City Hospital N 15, 111539, Moscow, Russia

Recently thromboembolic and hemorrhagic complications are main causes of maternal morbidity and mortality. Normal pregnancy is associated with a hypercoagulation. This condition is complicated if the patient has a mechanical prosthetic heart valve. Therefore an anticoagulant therapy in these patients is a challenging task. Effects of anticoagulant drugs on the fetus, pregnancy and delivery must also be taken into consideration. The review deals with international clinical guidelines. Diagrams of anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves using direct (unfractionated and low-molecular-weight heparins) and indirect (warfarin) anticoagulants are presented in the review.

Key words: anticoagulant therapy, pregnancy, prosthetic heart valves, cardiovascular diseases, low-molecular-weight heparin, unfractionated heparin, warfarin

Большинство пациентов с протезированными клапанами сердца — это лица с механическими протезами, которые принадлежат к группе высокого риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Учитывая тот факт, что беременная живет в состоянии гиперкоагуляции, антикоагулянтная терапия у беременных с механическими клапанами сердца является сложной задачей. Недостаток данных об эффективности антикоагулянтов во время беременности привел к тому, что рекомендации относительно их использования во время беременности базируются в значительной степени на экстраполяциях данных небеременных пациенток из историй болезни и описания случаев беременных пациенток [1].

По рекомендациям АСС/АНА 2006 г. [1] все беременные с механическими протезированными клапанами должны получать непрерывную антикоагулянтную терапию с частым контролем гемостазиограммы (уровень достоверности: В). У женщин, нуждающихся в длительной терапии варфарином и планирующих беременность, важна ранняя диагностика беременности для подбора последующей антикоагулянтной терапии, для того чтобы эффект этой терапии мог продолжаться непрерывно во время беременности (уровень достоверности: С) [2].

Существует несколько групп препаратов и схем антикоагулянтной терапии. Согласно рекомендациям Американской коллегии торакальных врачей [3], принятие решения об антикоагулянтной терапии во время беременности основывается на типе протеза, позиции клапана, наличии тромбоэмболий в анамнезе и предпочтении пациентки (уровень доказательности 1С). Возможно принятие нескольких альтернативных решений.

1. Отмена варфарина до зачатия и перевод пациентки на нефракционированные (НФГ) или низкомолекулярные гепарины (НМГ) до 13 нед беременности с последующим переводом ее на варфарин до 34 нед беременности. С 34 нед и до родов — вновь НМГ или НФГ (уровень доказательности 1С).

2. С начала беременности до 5 нед назначают варфарин в дозе, соответствующей поддержанию уровня международного нормализованного отношения (МНО) 3,0—3,5; после 5 нед до 12 нед — НФГ, что способствует снижению риска эмбриопатии, в то время как риск ТЭО и кровотечения повышается. У беременных высокого риска (наличие ТЭО в анамнезе, протезы старой конструкции) при использовании в I триместре гепарина рекомендуется его продолжить вводить внутривенно в адекватных дозах, под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). При низком риске ТЭО (нет в анамнезе тромбоэмболии, современные протезы) назначают гепарин подкожно 17 500—20 000 ЕД в сутки под контролем АЧТВ (целевое значение в 1,5—2 раза выше нормы). С 12-й до 35-й недели беременности вновь назначают варфарин под контролем МНО, а после 36 нед варфарин заменяют гепарином для того, чтобы избежать риска геморрагических осложнений у плода. Рекомендуется родоразрешение в 36—37 нед путем операции кесарева

сечения. В послеродовом периоде вновь назначают варфарин при условии подавления лактации.

3. Весь период беременности вводят лечебную дозу НМГ (уровень доказательности 1С) для достижения рекомендованного производителем пика анти-Ха через 4 ч после подкожной инъекции (уровень доказательности 2С).

4. Варфарин весь период беременности с переходом на НФГ или НМГ перед родами в случае наличия протезов старых конструкций в митральной позиции, наличии тромбоэмболий в анамнезе.

В случае высокого риска тромбоза клапана и/или ТЭО рекомендуется добавить ацетилсалициловую кислоту в дозе 75—100 мг/сут (уровень доказательности 2С).

5. НФГ весь период беременности, поддерживая АЧТВ в пределах 1,5 < АЧТВ < 2 раз (уровень доказательности 1С). Прежде, чем использовать любой из этих подходов, крайне важно подробно объяснить риски пациентки [1].

Рассмотрим схему приема антикоагулянтов непрямого действия в течение всей беременности (варфарин, фенилин). В АСС/АНА 2006 [1] в систематическом обзоре, проведенном W.S. Chan [4]. Выявлены факты, что профилактика ТЭО у женщин с механическими клапанами сердца во время беременности лучше всего достигается пероральными антикоагулянтами, однако это увеличивает риск развития эмбриопатий у плода. Производитель декларирует, что использование варфарина во время беременности строго противопоказано в связи с его эмбриотоксичностью, которая может проявляться гипоплазией костей носа и/или точечной эпифизарной дисплазией у плода, после применения варфарина в утробе матери в течение I триместра беременности и аномалиями центральной нервной системы после применения в течение любого триместра.

Истинный уровень эмбриопатий, вызванных применением варфарина, трудно установить. Он колеблется от 5 до 67% [5, 6]. Частота осложнений у плода зависит от дозы препарата [7—10]. N. Vitale [7] в своей работе оценил частоту осложнений у плода при применении варфарина и зависимость этих осложнений от дозы. В общей сложности из 58 беременностей было зарегистрировано: 31 здоровый ребенок (30 доношенный срок, 1 преждевременные роды) и 27 фетальных осложнений (22 спонтанных аборта, 2 варфариновых эмбриопатий, 1 мертворождение, 1 дефект межжелудочковой перегородки, 1 задержка роста). При проведении сравнительного анализа в зависимости от дозы варфарина у пациенток, у которых доза препарата во время беременности была более 5 мг, выявлены осложнения со стороны плодов (22 плода из 58 беременностей), в то время как у тех, которые принимали дозу ≤ 5 мг, было только 5 плодов с осложнениями ($p = 0,0001$). Увеличение дозы варфарина существенно увеличило вероятность осложнений для плода ($p < 0,0001$, $p < 0,7316$) [7, 8]. E. Sbarouni и соавт. [11] в своем исследовании показали, что лечение варфарином было безопасным и эффективным и не связано с эмбриопатиями. Из этих разрозненных фактов можно сделать вывод, что вопрос об абсолютной тератогенности варфарина требует дальнейшего изучения.

Следующая схема включает непрерывный прием прямых антикоагулянтов (нефракционированного гепарина или препара-

Информация для контакта:

Адилова Лейла Рауф кызы (Adilova Leyla Rauf), e-mail: adilova-leila@mail.ru

тов НМГ). Несколько исследователей предполагают, что терапия НФГ и НМГ безопасна для плода [1, 11—14], они не проходят через плаценту и не обладают способностью вызывать эмбриональное кровоотечение или тератогенез, но при этом риск тромбоза протезированного клапана выше на 29% [15], эмболий [16], инфекций, кровотечения [11], остеопороза и гепарининдуцированной тромбоцитопении относительно выше, чем при применении антикоагулянтов непрямого действия (уровень достоверности: С) [1]. Адекватная доза НФГ может вызывать постоянный антикоагулянтный эффект во время родов, который может осложнить ее использование перед схватками [17]. Использование гепарина во время беременности остается спорным из-за раннего обнаружения изготовителем и заключения FDA в июле 2001 г. об относительной безопасности применения в данной ситуации. В 2004 г. FDA конкретно указала, что использование гепарина для профилактики ТЭО у беременных с механическими протезированными клапанами сердца до сих пор не изучено должным образом.

НМГ имеет следующие потенциальные преимущества перед НФГ во время беременности [18, 19]: 1) в меньшей степени вызывает гепарининдуцированную тромбоцитопению; 2) имеет более продолжительный период полувыведения из плазмы и более предсказуемый ответ дозы, чем НФГ; 3) обладает большей доступностью применения при отсутствии необходимости лабораторного контроля и возможности применения однократной дозы; 4) вероятно, связан с более низким риском гепарининдуцированного остеопороза; 5) как представляется, имеет низкий риск геморрагических осложнений.

В исследовании U. Abildgaard и соавт. [20], проведенном в Норвегии, лечение подобранными терапевтическими дозами НМГ было успешным у 10 из 12 беременных и не связано с осложнениями у плода. Тромбозомболия произошла у двух беременных. Возможно, это объясняется субтерапевтическими дозами НМГ в течение первых 3 нед. По сравнению с НФГ профилактика тромбозомболий терапевтическими дозами НМГ представляется авторам более эффективной. Хотя существует и другое мнение. А. James и соавт. [21] сообщили об анализе 76 случаев беременностей. Беременные получали лечение НМГ в качестве антикоагулянтной терапии. Авторы обнаружили 17 (22%) случаев тромбоза: 13 случаев тромбозов клапана, 2 инсульта, 2 инфаркта миокарда. Из них 3 (4%) случая оказались смертельными. Целью исследования, проведенного Y. Yinon и соавт. [22], было изучение ТЭО у женщин с механическими клапанами, получавших НМГ на протяжении всей беременности. У 4% женщин беременность осложнилась ТЭО, у 15% — послеродовыми кровотечениями. Однако при тщательном контроле гемостаза у беременных применение НМГ, считают Y. Yinon и соавт. [22], может быть подходящей схемой антикоагулянтной терапии у беременных с механическими клапанами сердца, которые не желают принимать варфарин.

В последнее время фармацевтическая компания "Aventis Pharmaceuticals Inc." высказала опасения о возможном тератогенном влиянии, связанном с использованием НМГ эноксапарина. Компания выпустила "Предупреждение", что эноксапарин не должен использоваться у больных с протезами сердечных клапанов и "Предосторожность" о возможности тератогенного эффекта. Были сообщения о случаях неудач (в том числе смерти от тромбоза клапанов) при применении НФГ. Первоначально считалось, что НМГ подходит для беременных с искусственными клапанами сердца. Однако FDA сейчас пересматривает мнение и на этот счет.

В зарубежной литературе есть много исследований по поводу препарата эноксапарина, в частности С. McLintock и соавт. [23] считают, что применение терапевтических доз эноксапарина и аспирина во время беременности у женщин с механическими клапанами сердца связано с низким риском тромбоза клапана и хорошими результатами у плода, но очень важным является тщательный мониторинг гемостаза. Неправильный подбор дозы эноксапарина для достижения целевого уровня анти-Ха был основным фактором, способствующим развитию ТЭО.

Работа С. R. Saeed и соавт. [24] показала, что введение эноксапарина во время беременности безопасно для женщин с механическими протезами клапанов сердца в тех случаях, когда подобранная доза на протяжении всей беременности поддерживает уровень анти-Ха в пределах от 1,0 до 1,2 ЕД/мл. В клиническом исследовании беременных женщин с протезированными сердечными клапанами, получавших подкожно эноксапарин (1 мг на 1 кг массы тела 2 раза в день), у 2 из 8 развился тромбоз протезированного клапана, что привело к смерти матери и плода. Хотя причинно-следственная связь не установлена, эти смертельные случаи, возможно, про-

изошли из-за сниженной эффективности терапевтической дозы или неадекватной антикоагулянтной терапии [19].

Поскольку в процессе развития беременности большинство женщин увеличивают массу тела, потенциальный объем распределения НМГ меняется. Таким образом, необходимо измерять в плазме крови уровень анти-Ха в течение 4—6 ч после утренней дозы и подобрать дозу гепарина, чтобы достигнуть уровня анти-Ха приблизительно 0,7—1,2 ЕД/мл [1]. НМГ не должен назначаться беременным с механическими протезированными клапанами, если уровень анти-Ха не исследован в течение 4—6 ч после назначения (уровень достоверности: С) [1]. Во время беременности ответ на гепарин в виде АЧТВ часто снижен из-за увеличенных уровней фактора VIII и фибриногена. Однако современные реагенты для определения АЧТВ более чувствительны к антикоагулянтному эффекту гепарина. В связи с этим минимальный уровень коэффициента АЧТВ ниже уровня контроля в 1,5 раза, вероятно, будет не достаточным. Целевой уровень АЧТВ должен превышать контроль по крайней мере в 2 раза [4].

Существует еще одна схема антикоагулянтной терапии у беременных с протезами клапанов сердца. Она включает сочетание приема антикоагулянтов прямого и непрямого действия. По данным АСС/АНА 2006 [1], у пациенток с механическими протезированными клапанами целесообразно избегать применения варфарина между 6-й и 12-й неделями беременности в связи с высоким риском фетальных дефектов (уровень достоверности: С). Беременные с механическими протезированными клапанами, которые отобраны для отмены варфарина между 6-й и 12-й неделями беременности, должны получать непрерывно внутривенно адекватные дозы НФГ или НМГ. Замена пероральных антикоагулянтов на гепарин с 6-й до 12-й недель беременности снижает риск фетопатий, но связана с повышенным риском ТЭО [4, 25, 26].

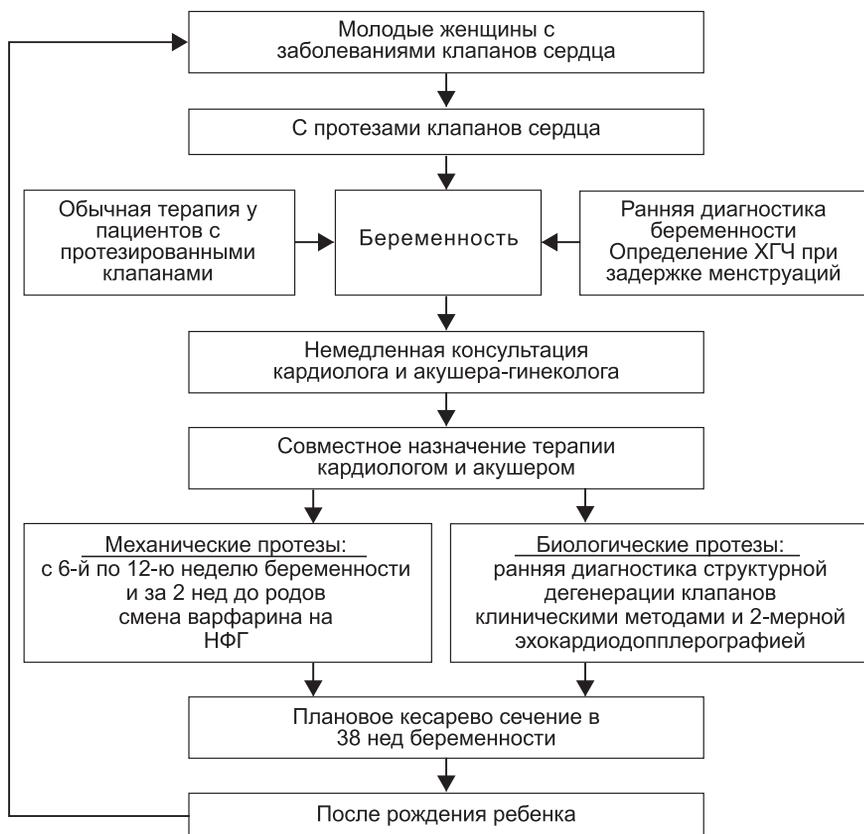
L. Hung и соавт. [12] разработали алгоритм действия у беременных с протезированными клапанами сердца, представленный на схеме.

При применении и варфарина, и НМГ обязателен контроль гемостазиограммы, чтобы определить изменяются ли антитромботические эффекты этих препаратов во время беременности из-за присущих беременности изменений внутрисосудистого объема. И европейские, и североамериканские руководства подчеркивают, что при использовании пероральных производных кумарина во время беременности следует поддерживать уровень МНО 2,5—3,5 [1, 7, 27], это обеспечивает наибольшую защиту матери (риск смерти или тромбозомболии 5,7%). Они также считают, что гепарин, используемый в течение I триместра, обеспечивает меньшую степень защиты. К сожалению, эти препараты также связаны с высоким (до 30%) риском потери плода [28].

Если используются подкожные НФГ, то их введение следует начинать в больших дозах (17 500—20 000 ЕД каждые 12 ч). Дозы должны быть скорректированы так, чтобы продлить постинъекционный уровень АЧТВ на 6 ч, который должен превышать контроль по крайней мере в 2 раза. Если используется НМГ, рекомендуется назначать его 2 раза в день и дозировать так, чтобы уровень анти-Ха достигал 0,7—1,2 ЕД/мл через 4—6 ч после инъекции. Добавление аспирина в дозе 75—100 мг может быть рассмотрено как попытка снизить риск тромбоза в виду того, что это может увеличить риск кровотечения [29, 1]. Дипиридамол не должен использоваться вместо аспирина как альтернативный антитромботический препарат у беременных с механическими протезированными клапанами из-за его вредного воздействия на плод (уровень достоверности: В) [1].

У пациенток с механическими протезированными клапанами целесообразно возобновить прием НФГ через 4—6 ч после родов и начать пероральный прием варфарина при отсутствии существенного кровотечения (уровень достоверности: С) [1].

Таким образом, существующие клинические рекомендации почти полностью основаны на нерандомизированных исследованиях. В связи с высоким уровнем осложнений для матери при гепаринотерапии во время беременности, медицинское сообщество настоятельно рекомендует пероральные антикоагулянты во время беременности до 36 нед. Если доза варфарина не превышает 5 мг в день, то риск эмбриопатии очень низкий. Беременная должна быть переведена на гепаринотерапию на 36-й неделе при тщательном мониторинге, желательно с использованием антифактора Ха при значении > 0,55 МЕ/мл. Если нет возможности использовать антифактор Ха, уровень АЧТВ должен поддержи-



Алгоритм ведения беременных с протезированными клапанами сердца.

ваться на уровне или выше значения, превышающего норму в 2 раза, чтобы обеспечить повышенную эффективность гепарина в III триместре. Применение гепарина должно быть прекращено в начале родов и возобновлено через 4—6 ч после родов. Пероральные антикоагулянты могут быть возобновлены через 24 ч после родоразрешения.

При приеме пероральных антикоагулянтов следует избегать родов через естественные родовые пути из-за опасности внутречерепного кровотечения у плода. Если роды происходят досрочно, в то время как пациентка все еще находится на пероральных антикоагулянтах, кесарево сечение должно проводиться после снижения МНО до 2,0. Для снижения МНО при применении НФГ или НМГ следует ввести протамин сульфат. Протамин частично нейтрализует антикоагулянтный эффект гепаринов. При необходимости экстренного родоразрешения при приеме оральных антикоагулянтов следует до операции кесарево сечение перелить пациентке свежемороженную плазму (СЗП). В данной ситуации также возможно применение препаратов витамина К, однако действие этих препаратов начинается через 4—6 ч. Новорожденному должна быть перелита СЗП и назначены препараты витамина К [30].

Частота осложнений у матери и плода в зависимости от режима антикоагулянтной терапии во время беременности у женщин с механическими протезами клапанов сердца

Режим антикоагулянтной терапии	Эмбриопатии, %	Самопроизвольный выкидыш, %	ТЭО, %	Материнская смертность, %
Антагонисты витамина К в течение всей беременности *	6,4	25	3,9	1,8
Гепарин в течение всей беременности	0	24	33	15
низкая доза гепарина	0	20	60	40
адекватная доза гепарина	0	25	25	6,7
Гепарин в I триместре, затем антагонист витамина К*	3,4	25	9,2	4,2

* с или без гепаринотерапии, предшествующей родам.

Роды через естественные родовые пути у женщин с механическими протезами клапанов сердца могут быть рекомендованы в следующих случаях: если пациентка не принимает пероральные антикоагулянты, нет значительных дисфункций протеза, при отсутствии других значимых сердечно-сосудистых заболеваний, например заболевания других клапанов, нарушение функции левого желудочка, дилатация аорты и др., если планируется выполнение эпидуральной анальгезии.

Дилемма заключается в том, что терапия варфарином является наиболее эффективной профилактикой ТЭО для матери, но вызывает значительные заболевания и смертность плода; НФГ и НМГ более безопасны в отношении плода, но риск ТЭО высок [31—34].

Всероссийское научное общество кардиологов в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности [35] представило в виде таблицы данные обзора литературы о 1234 беременностях и 976 женщинах с механическими протезами клапанов сердца, из которых 2/3 протезов были митральными.

То, что считается "приемлемым уровнем" риска для матери и ребенка одним врачом, другим врачом может считаться неприемлемым. Непредвзятое обсуждение плюсов и минусов каждого варианта необходимо, чтобы женщины могли сделать информированный и уверенный выбор в этой очень сложной клинической ситуации. На сегодняшний день в определении оптимальной стратегии профи-

лактики и лечения ТЭО у пациенток с искусственными клапанами сердца врачи большинства развитых стран мира руководствуются либо рекомендациями ESC по ведению клапанных пороков сердца 2007 г. [33], либо соответствующими рекомендациями ACC/AHA 2008 г., либо адаптациями этих руководств к федеральным системам здравоохранения.

Следует отметить, что хотя на первый взгляд руководство ACC/AHA современнее, чем рекомендации ESC, но версия документа ACC/AHA 2008 г. представляет собой обновленное руководство 2006 г., и в разделе, посвященном антитромботической терапии, эксперты не посчитали нужным вносить какие-либо обновления с 2006 г. Поэтому руководства ACC/AHA и ESC в принципе являются продуктами одного и того же времени и основаны на одних и тех же доказательных данных; мало того, отсутствие обновлений в разделе по антитромботической терапии в руководстве ACC/AHA 2008 г. указывает на недостаток новых доказательных данных (за 2006—2008 гг.) по этому вопросу, так что авторы руководства ESC 2007 г. опирались на такую же доказательную базу, что и американские эксперты. ESC в 2011 г. [30] опубликовали клинические рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности, однако они тоже не вносят четкости в вопросы антикоагулянтной терапии.

Противоречий и белых пятен в доказательной базе по этим проблемам остается немало, поэтому и эксперты могут делать разные выводы.

Таким образом, есть все еще недостаточные основания для вынесения окончательных рекомендаций в отношении оптимальной антитромботической терапии у беременных с механическими клапанами, потому что должным образом исследования не проводились. Сохраняется обеспокоенность относительно безопасности варфарина для плода, эффективности подкожного введения НМГ в предупреждении ТЭО и рисков послеродовых кровотечений в зависимости от режима антикоагулянтной терапии.

ЛИТЕРАТУРА*. REFERENCES

1. Bonow R.O., Carabello B.A., Kanu C., de Leon A.C. Jr., Faxon D.P., Freed M.D. et al. 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. *Circulation*. 2006; 114: e84—231.
2. Warnes C.A., Williams R.G., Bashore T.M., Child J.S., Connolly H.M., Dearani J.A. et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2008; 118: e714—833
3. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W., Harrington R., Schünemann H.J. Executive summary: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.). *Chest J*. 2008.
4. Chan W.S., Anand S., Ginsberg J.S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (2): 191—6.
5. Hirsh J., Fuster V., Ansell J., Halperin J.L. American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1633—52.
6. Leyh R.T., Fischer S., Ruhparwar A., Haverich A. Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical heart valves. *Arch. Gynecol. Obstetr.* 2003; 268 (1): 1—4.
7. Vitale N., De Feo M., De Santo L.S., Pollice A., Tedesco N., Cotrufo M. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33 (6): 1637—41.
8. Khamooshi A.J., Kashfi F., Hoseini S., Tabatabaei M.B., Javadpour H., Noohi F. Anticoagulation for prosthetic heart valves in pregnancy. Is there an answer? *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2007; 15: 493—6.
9. Nelson-Piercy C., Rosenthal E., Harding K., Bewley S. Routine elective cesarean section is not justified for women with mechanical heart valves. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (5): 1365—6.
10. Pieper P.G., Balci A., Van Dijk A.P. Pregnancy in women with prosthetic heart valves. *Neth. Heart J*. 2008; 16 (12): 406—11.
11. Sbarouni E., Oakley C.M. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br. Heart J*. 1994; 71: 196—201.
12. Hung L., Rahimtoola Sh.H. Prosthetic heart valves and pregnancy. *Circulation*. 2003; 107: 1240—6.
13. Leyh R.G., Fischer S., Ruhparwar A., Haverich A. Anticoagulation in pregnant women after artificial heart valve replacement: is low-molecular-weight heparin an alternative? 2002; 91 (4): 297—303.
14. Oran B., Lee-Parritz A., Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb. Haemost.* 2004; 92 (4): 747—51.
15. Sadler L., McCowan L., White H., Stewart A., Bracken M., North R. Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves. *Br. J. Obstetr. Gynaec.* 2000; 107 (2): 245—53.
16. Danik S., Fuster V. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves. *Mt Sinai J. Med.* 2004; 71 (5): 322—9.
17. Quinn J., Von Klemperer K., Brooks R., Peebles D., Walker F., Cohen H. Use of high intensity adjusted dose low molecular weight heparin in women with mechanical heart valves during pregnancy: a single-center experience. *Haematologica*. 2009; 94 (11): 1608—12.
18. Elkayam U. Pregnancy and cardiovascular disease. In: Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O., Braunwald E., eds. *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005: 1965.
19. Ginsberg J.S., Chan W.S., Bates S.M., Kaatz S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163 (6): 694—8.
20. Abildgaard U., Sandset P.M., Hammerstrøm J., Gjestvang F.T., Tveit. Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Thromb. Res.* 2009; 124 (3): 262—7.
21. James A.H., Brancazio L.R., Gehrig T.R., Wang A., Ortel T.L. Low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in pregnant women with mechanical heart valves. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2006; 19: 543—9.
22. Yinon Y., Siu S.C., Warshafsky C., Maxwell C., McLeod A., Coleman J.M., Sermer M., Silversides C.K. Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104 (9): 1259—63.
23. McLintock C., McCowan L.M.E., North R.A. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. *Br. J. Obstetr. Gynaecol.* 2009; 116 (12): 1585—92.
24. Saeed C.R., Frank J.B., Pravin M., Aziz R.H., Serasheini M., Dominique T.G. 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—9.
25. Elkayam U., Singh H., Irani A., Akhter M.W. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2004; 9 (2): 107—15.
26. Marcus-Braun N., Segal D., Merkin M., Wiznitzer A., Katz M., Tager S., Ilya R., Mazor M. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valve — a new approach for therapy. *Harefuah*. 2003; 142 (7): 508—11, 567.
27. Bates S.M., Greer I.A., Hirsh J., Ginsberg J.S. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004; 126: 627S—44S.
28. Topol E.J. Anticoagulation with prosthetic cardiac valves. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2251—2.
29. Salem D.N., Stein P.D., Al-Ahmad A., Bussey H.I., Horstkotte D., Miller N., Pauker S.G. Antithrombotic therapy in valvular heart disease—native and prosthetic. *Chest*. 2004; 126 (3, Suppl.): 457S—82S.
30. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C., Cifkova R., Ferreira R., Foidart J.-M. et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2011; 32: 317—19.
31. McLintock C. Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves: no easy option. *Thromb. Res.* 2011; 127 (Suppl. 3): S56—60.
32. Horstkotte D., Follath F., Gutschik E., Lengyel M., Oto A., Pavie A. et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2004; 25: 267—76.
33. Butchart J.-E., Gohlke-Bärwolf Ch., Antunes M.J., Tornos P., De Caterina R., Cormier B. et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur. Heart J*. 2005; 26 (22): 2463—71.
34. Elkayam U., Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy, part II: prosthetic valves. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 403—10.
- *35. Stryuk R.I., Bakalov S.A., Bunin Yu.A., Bukhonkina Yu.M., Gur'eva V.M., Kokov L.S. et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2010; 9 (6): 2 (in Russian).
36. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J., Butchart E., Dion R., Filipatos G. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2007; 28: 230—268.

- *35. Стрюк Р.И., Бакалов С.А., Бунин Ю.А., Бухонкина Ю.М., Гурьева В.М., Коков Л.С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 9 (6): 2.

Поступила 13.06.13