

# Антикоагулянтная терапия при беременности

А.В. Мурашко

Клиника акушерства и гинекологии  
ММА им. И.М. Сеченова

Клинические исследования, проведённые в последние годы, выявили факт недостаточного использования антикоагулянтной терапии для профилактики и лечения тромбоэмболических заболеваний и потенциальные возможности этой терапии. Более полувека назад был открыт и стал использоваться гепарин. Открытие и внедрение низкомолекулярных гепаринов расширило клинические возможности профилактической и лечебной помощи, наряду с повышением безопасности терапии. Мультидисциплинарные исследования показали многогранность действия гепарина и НМГ. Среди потенциальных механизмов их действия – антикоагулянтное, антитромботическое, противовоспалительное, противоопухолевое. Этим объясняются широкие показания для использования антикоагулянтной терапии – профилактика венозных тромбозов, в т. ч. тромбоэмболии лёгочной артерии, профилактика артериальных тромбозов при заболеваниях клапанов сердца, хронической сердечной недостаточности, нарушениях ритма сердца.

Беременность и первый месяц после родов относятся к периоду повышенного риска тромбоэмболических заболеваний. Создаются благоприятные условия для тромбообразования, включающие все элементы: стаз крови, гиперкоагуляция, повреждение сосудов. Гормональные изменения, приводящие к расслаблению гладкой мускулатуры стенок сосудов, застой крови, увеличение концентрации факторов коагуляции и снижение фибринолитической активности ведут к повышенному риску тромбоэмболических осложнений.

По мере прогрессирования беременности в крови матери увеличивается коагуляционный потенциал за счёт прироста количества фибриногена. Кроме того, постепенно увеличивается активность факторов (VIII, IX, X, XI и XII), составляющих внутренний путь свёртывания крови, а также факторов внешнего пути (II, V, VII, X), вызывающих повышение протромбинового индекса. В целом, в конце беременности постепенно возникает состояние повышенной свёртываемости крови.

Состояние гиперкоагуляции компенсируется многими факторами, в т. ч. протеином С, S, антитромбином III. Однако этот баланс является нестойким. Например, физиологический процесс послеродового отторжения плаценты сопровождается большим выбросом тромбопластина и резким включением плацентарных факторов противосвёртывающей системы, что приводит к активации всех компонентов. Повреждение эндотелия сосудов (при преждевременной отслойке плаценты, гестозе, воспалительных изменениях при тромбофлебите и флеботромбозе и др. состояниях) также может привести к аналогичным последствиям с последующей активацией системы гемостаза. Таким образом, беременность связана с увеличением концентраций в

плазме факторов коагуляции и ингибиторов фибринолиза, изменениями характера венозного тока крови и изменениями сосудистой стенки.

Развитие наиболее грозного тромбоэмболического осложнения (ТЭО) – тромбоэмболии лёгочной артерии во время беременности встречается с частотой 0,3–1 на 1000 беременных. Фатальная тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) остаётся ведущей причиной материнской смертности во всём мире. Частота ТЭО среди беременных с заболеваниями вен значительно выше, чем в популяции, достигая 10 %. Материнская смертность среди беременных с протезированными клапанами сердца составляет 1–4 %. К группе повышенного риска относятся беременные с заболеваниями клапанов сердца, выраженной лёгочной гипертензией, с обструкцией выходного тракта левого желудочка, с тяжёлыми цианотическими врождёнными синдромами. У 80 % беременных развиваются нарушения ритма сердца, часть из которых способна привести к ТЭО.

Ниже приводится идентификация пациентов высокого риска ТЭО:

1. Наличие в анамнезе ВТЭО.

Частота ВТЭО и рецидива ВТЭО во время беременности составляет 0,05–1,8 % и 1,4–11,1 % соответственно (Brill-Edwards et al., 2000).

2. Наследственные тромбофилические состояния (табл. 1).

3. Неблагоприятные исходы предыдущих беременностей (тяжёлая преэклампсия, HELLP-синдром, внутриутробная гибель плода, отслойка плаценты).

Скрининг тромбофилических мутаций следует проводить у пациенток с анамнезом ТГВ или ВТЭ, необъяснимой потерей плода до 20 недель беременности, тяжёлой преэклампсией/HELLP синдромом, выраженной ВЗРП или семейным анамнезом тромбозов, ранних инсультов и/или инфарктов.

Базовый тромбофилический скрининг включает исследования: мутацию фактора V Leiden, мутацию гена протромбина, дефицит протеинов С и S (в т. ч., функциональный), дефицит АТ-III, ВА, уровень гомоцистеина, антикардиолипиновые антитела.

4. Предстоящее хирургическое вмешательство.

- Низкий риск: пациентки < 40 лет, без дополнительных факторов риска, недлительное хирургическое вмешательство.
- Средний риск: хирургическое вмешательство > 30 мин под общей анестезией и > 40 лет или дополнительные факторы риска, или < 40 лет

**Таблица 1. Частота встречаемости наиболее значимых тромбофилий в популяции, вероятность развития ВТЭО вне и во время беременности**

| Наследственная тромбофилия                       | Частота в популяции                   | ВТЭО                     | ВТЭО во время беременности и п/родов                                                        |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дефицит АТ                                       | 0,02–0,17 %<br>1 % у пациентов с ВТЭО | 50 %<br>вероятность ВТЭО | 50 % вероятность ВТЭО при беременности                                                      |
| Устойчивость к протеину С или Лейденская мутация | 5–9 %<br>европейской популяции        | 20–30 %                  | APCR – 78 %<br>Фактор V Leiden – 46 %                                                       |
| Протеин S или C дефицит                          | 0,14–0,5 %                            | 3,2 %                    | Протеин S 0–6 %<br>Протеин C 3–10 %<br>После родов:<br>Протеин S 7–22 %<br>Протеин C 7–19 % |
| V Leiden и G20210A                               |                                       |                          | Predictive value<br>4,6 : 100 9,3 %<br>по сравнению с 0<br>в контрольной группе             |
| MTNFR (C677T/A1298C)                             | 8–10 %                                | Повышен                  | Недостаточно данных                                                                         |

| Таблица 2. Дополнительные факторы риска по развитию ВТЭО |                              |                                   |                                    |
|----------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Факторы риска                                            | Lindqvist et al<br>(N = 603) | Danilenko-Dixon et al<br>(N = 90) | Anderson and Spencer<br>(N = 1231) |
| Возраст ≥ 35лет                                          | 1,3 (1–1,7)                  |                                   | 2,0 (> 40)                         |
| Паритет                                                  |                              |                                   |                                    |
| 2 родов                                                  | 1,5 (1,1–1,9)                | 1,1 (0,9–1,4)                     |                                    |
| ≥ 3 родов                                                | 2,4 (1,8–3,1)                |                                   |                                    |
| Курение                                                  | 1,4 (1,1–1,9)                | 2,5 (1,3–4,7)                     |                                    |
| Многоплодие                                              | 1,8 (1,1–3,0)                | 7 (0,4–135,5)                     |                                    |
| Преэклампсия                                             | 2,9 (2,1–3,9)                | 1 (0,14–7,1)                      |                                    |
| Варикозные вены                                          |                              | 2,4 (1,04–5,4)                    | 4,5                                |
| Кесарево сечение                                         | 3,6 (3,0–4,3)                |                                   |                                    |
| Акушерское кровотечение                                  |                              | 9 (1,1–71,0)                      |                                    |

- и «большое» хирургическое вмешательство.
- Высокий риск: > 40 лет или дополнительные факторы риска, «большое» хирургическое вмешательство.
5. Длительное использование антикоагулянтов до беременности.
- Если женщина до беременности длительно получала антикоагулянты, то попытка отмены антикоагулянтов во время беременности приводит к повышенному риску тромбоэмболических осложнений.
6. Женщины с искусственными клапанами сердца.
- Женщины с искусственными клапанами сердца представляют высочайший риск по развитию ТЭО во время беременности и послеродового периода.
7. Дополнительные факторы риска (табл. 2).

Медикаментозная профилактика ТЭО во время беременности, родоразрешения и послеродового периода

Антикоагулянты во время беременности назначают для предотвращения и лечения ВТЭО, профилактически у женщин с протезированными клапанами, при тромбофилии и ряде других осложнений

беременности, хотя назначение антикоагулянтов во время беременности всякий раз представляет проблему, заставляющую взвешивать все «плюсы и минусы» от данного лечения.

На сегодняшний момент доступны для профилактики и лечения ВТЭО следующие антикоагулянты: производные кумарина (варфарин и др.), гепарин и его производные (НФГ, НМГ и гепариноиды), непрямые ингибиторы Ха-фактора (фондапаринукс) и прямые ингибиторы тромбина (гирудин и его производные, олигопептиды).

Терапия матери антикоагулянтами потенциально может сопровождаться двумя видами осложнений со стороны плода – это тератогенное действие и кровотечение. Ни НФГ, ни НМГ не пересекают плаценту, соответственно не имеют потенциальной возможности вызвать кровотечение или оказать тератогенное действие у плода, хотя кровотечение в месте соединения плаценты с маткой возможно. Многие исследования статистически значимо подтверждают безопасность НМГ/НФГ терапии для плода.

Напротив, производные кумарина (варфарин) переходят через плаценту и потенциально могут вызывать кровотечение у плода и оказать тератогенное действие. Производные кумарина могут вызывать как эмбриопатию, включающую назальную гипоплазию и/или уродства костей и хрящей, напоминающие пункционную хондромалицию эпифизов конечностей, после применения антагонистов витамина К в I триместре беременности, и нарушения ЦНС при использовании на любом сроке беременности. Вероятно, эти препараты безопасны в первые 6 недель беременности, но потенциально тератогенны в случае их приёма с 6 по 12 недели гестации. И хотя в ряде исследований сообщали об успешном использовании кумаринов во II и III триместрах, которое не было связано с врождёнными пороками и нарушениями развития потомства, психоневрологические проблемы у этих детей от-

| Информация о препарате                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ФРАКСИПАРИН® (GlaxoSmithKline)</b><br><b>Надропарин кальция</b><br><b>Раствор для п/к введения</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА</b><br>Антикоагулянт прямой.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | лизаций и лёгкую тромбоцитопению (тип I), которая обычно исчезает в процессе дальнейшей терапии. Возможно временное умеренное повышение уровня печёночных ферментов (АЛТ, АСТ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ</b><br>Профилактика тромбоэмболических осложнений при общехирургических и ортопедических вмешательствах; у больных с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или сердечной недостаточности в условиях отделения интенсивной терапии; нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда без зубца Q). Лечение тромбоэмболий. Профилактика свёртывания крови во время гемодиализа.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ</b><br>Особое внимание следует уделять конкретным инструкциям для каждого лекарственного препарата, относящегося к классу низкомолекулярных гепаринов, т. к. в них могут быть использованы различные единицы дозирования (ЕД или мг), вследствие чего недопустимо чередование Фраксипарина с другими НМГ при длительном лечении. Также необходимо обращать внимание на то, какой именно препарат используется – Фрасипарин или Фраксипарин Форте, т. к. это влияет на режим дозирования. |
| <b>ПРОТИВОКАЗАНИЯ</b><br>Повышенная чувствительность к надропарину или любому другому компоненту препарата. Тромбоцитопения при применении надропарина в анамнезе. Признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза, за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином. Органические поражения органов со склонностью к кровоточивости (например, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки). Травмы или оперативные вмешательства на головном или спинном мозге или на глазах. Внутричерепное кровоизлияние. Острый септический эндокардит. Тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) у пациентов, получающих Фраксипарин с целью лечения тромбоэмболий, нестабильной стенокардии и инфаркты миокарда без зубца Q. Детский возраста (< 18 лет). | <b>ФОРМА ВЫПУСКА</b><br>По 0,3 мл, 0,4 мл, 0,6 мл, 0,8 мл или 1,0 мл препарата в однодозовом стеклянном шприце с защитным корпусом, наконечником с иглой из нержавеющей стали, закрытой колпачком. По 2 или 10 шприцев в картонной пачке.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ</b><br>Образование маленькой подкожной гематомы в месте инъекции. Большие дозы могут провоцировать кровотечения различных лока-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>УСЛОВИЯ ОТПУСКА</b><br>Отпускается по рецепту врача. Регистрационное удостоверение П № 015872/01 от 28.07. 2006 г.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

За дополнительной информацией обращайтесь в ЗАО «ГлаксоСмит-Кляйн Трейдинг»: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3, эт. 5. бизнес-парк «Крылатские холмы». Тел. (495) 777-89-00, факс (495) 777-89-01.



GlaxoSmithKline

Дата выпуска материала — март 2009 г.



## Надежная защита от тромботических осложнений

Только Фраксипарин достоверно снижает риск ТГВ в сравнении с НФГ<sup>1</sup>



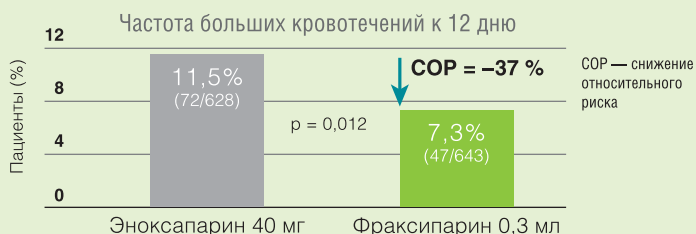
**Методология:** данные мета-анализа рандомизированных исследований в общей хирургии, сравнивающих НМГ и НФГ (всего более 10 000 пациентов). Показанные результаты относятся к бессимптомным ТГВ. Риск развития кровотечений не отличался в группах НМГ и НФГ.

Относительный риск меньше 1 означает, что НМГ более эффективен, чем НФГ

**Увеличения частоты нежелательных явлений на фоне надропарина по сравнению с другими гепаринами не наблюдалось<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Mismetti et al. Meta analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001; 88: 913–30.

На фоне Фраксипарина наблюдается достоверно меньший риск больших кровотечений по сравнению с эноксапарином<sup>2</sup>



**Методология:** проспективное, мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование. 1288 пациентов, оперированных по поводу колоректального рака, получали Фраксипарин п/к 0,3 мл (n=653) или эноксапарин п/к 40 мг (n=635) один раз в день в течение 9±2 дней за 2–4 часа до операции. (Первичная конечная точка эффективности состояла из ТГВ, документированного с помощью била-теральной венографии, и ТГВ и ТЭЛА, клинически выраженных, в течение 12 дней после операции. Основным параметром оценки безопасности являлась частота больших кровотечений).<sup>2</sup>

**Частота тромбозмобилических осложнений составила 15,9% на фоне надропарина и 12,6 % на фоне эноксапарина (разница не достоверна). Частота проксимальных ТГВ была сравнима в обеих группах, частота клинически выраженных тромбозмобилических осложнений была достоверно ниже в группе надропарина (0,2% vs 1,4%).**

<sup>2</sup>Simonneau G, Laporte S, Derlon A. et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 ml) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006 (4): 1693–1700.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3, эт. 5, бизнес-парк «Крылатские Холмы» Тел. (495) 777 8900, факс (495) 777 8901

\*Перед использованием препарата ознакомьтесь с Инструкцией по медицинскому применению препарата Фраксипарин. Регистрационное удостоверение П №015872/01 от 28.07.2006 г.

**Фраксипарин®**  
надропарин

Высокая эффективность  
и низкий риск кровотечений

Таблица 3. Частота фетальных и материнских осложнений в зависимости от антикоагулянтного режима, используемого во время беременности у женщин с протезированными клапанами [5]

| Режим антикоагулянтной терапии                         | Эмбриопатия, % | Спонтанный выкидыш, % | Тромбоэмболические осложнения, % | Материнская смертность, % |
|--------------------------------------------------------|----------------|-----------------------|----------------------------------|---------------------------|
| Антагонисты витамина К на протяжении всей беременности | 6,4            | 25                    | 3,9                              | 1,8                       |
| Гепарин на протяжении всей беременности                | 0              | 24                    | 33                               | 15                        |
| Низкие дозы гепарина                                   | 0              | 20                    | 60                               | 40                        |
| Высокие дозы гепарина                                  | 0              | 25                    | 25                               | 6,7                       |
| Гепарин I триместр, затем антагонисты витамина К       | 3,4            | 25                    | 9,2                              | 4,2                       |

мечались чаще. Кроме того, антагонисты витамина К (АВК) вызывают антикоагулянтный эффект у плода, что вызывает тревогу, особенно в момент родоразрешения, когда сочетание антикоагуляционного действия препарата и сдавления в родах может привести к развитию кровотечения и кровоизлияний у новорождённого (табл. 3).

Прямые ингибиторы тромбина перорального введения (в частности, ксимелагатрана) имеют высокую эффективность для профилактики и лечения ВТЭО у небеременных пациентов, аналогичную применению варфарина. Применение прямых ингибиторов тромбина в эксперименте на животных, несмотря на их проникновение через плаценту и переход в материнское молоко, показало отсутствие повреждающего действия на плод. Однако на данный момент имеется крайне мало данных об их безопасности во время беременности.

Основываясь на безопасности, НФГ и НМГ являются антикоагулянтами выбора во время беременности в тех ситуациях, когда их эффективность доказана. Доказано, что НМГ не проникают через плаценту, и результатом многих клинических исследований явилось подтверждение безопасности НМГ для плода. Накопленный опыт по использованию НМГ (в частности, надропарин натрия) для предотвращения и лечения ВТЭО во время беременности свидетельствует, что НМГ также эффективны и безопасны как НФГ.

В отличие от НФГ, НМГ имеют меньшую афинность к связыванию с белками плазмы, эндотелиальными клетками и макрофагами. Эти различия и объясняют фармакокинетические особенности НМГ. НМГ имеют преимущества по сравнению с НФГ – биодоступность НМГ после в/в или п/к введения составляет 87–98 %, в то время как биодоступность гепарина после п/к введения – 15–25 %, период биологической полужизни НМГ в два раза дольше, чем у НФГ, при п/к введении у НМГ более предсказуемый дозависимый ответ, НМГ реже вызывают гепарининдуцированную тромбоцитопению (ГИТ), возможно одно- или двухкратное введение в сутки, не требуется лабораторный контроль. В связи с вышеуказанными факторами, в последние десятилетия НМГ вытесняют НФГ в профилактике и лечении тромбоэмболических заболеваний (табл. 4).

## Рекомендации по антикоагулянтной терапии во время беременности

### 1.1. Наличие эпизода ВТЭО до беременности

- У пациентов с единичным эпизодом ВТЭО, вызванным транзиторным фактором, который в настоящее время отсутствует, рекомендуют клиническое наблюдение и послеродовые антикоагулянты. Если предыдущий эпизод ВТЭО был связан с беременностью или приёмом эстрогенов, или присутствуют дополнительные факторы риска (например ожирение), рекомендуют начать профилактику антикоагулянтами во время беременности.
- У пациенток с единичным идиопатическим эпизодом ВТЭО, которые не получали длительно антикоагулянты, рекомендуют профилактические дозы НМГ или ми-

нидозы НФГ или средние дозы НФГ, или клиническое наблюдение с последующим назначением антикоагулянтов после родов.

- У пациентов с единичным эпизодом ВТЭО и тромбофилией (подтверждённой лабораторно) или семейным анамнезом тромбозов и не получавших длительно антикоагулянты, рекомендуют профилактические или средние дозы НМГ или минидозы, или средние дозы НФГ с назначением антикоагулянтов в послеродовом периоде.
- У женщин с дефицитом антитромбина в сочетании с гетерозиготной или гомозиготной мутацией по протромбину или Лейденского фактора рекомендуют средние дозы НМГ или средние дозы НФГ.
- Женщинам с множественными эпизодами (два и более) ВТЭО и/или женщины, получавшие длительно антикоагулянты (например, по поводу предыдущего эпизода ВТЭО), рекомендуют индивидуально подобранную дозу НФГ или индивидуально подобранную дозу НМГ с последующим длительным назначением антикоагулянтов после родов.

### 1.2. Тромбофилия и ВТЭО, связанные с беременностью

- У антитромбин-дефицитных женщин, имеющих гетерозиготную мутацию протромбина или Лейденскую мутацию, или гомозиготные по указанным состояниям, без предшествующих эпизодов ВТЭО, рекомендуют активную профилактику.
- У всех других пациенток с отсутствием предшествующих эпизодов ВТЭО и подтверждённой лабораторно тромбофилии рекомендуют наблюдение или профилактические дозы НМГ, или минидозы НФГ с продолжением антикоагулянтов после родов.

### 2. Лечение ВТЭО во время беременности

- #### 2.1. Женщинам с ВТЭО, развившимся во время беременности, рекомендуют индивидуально подобранные дозы НМГ на протяжении всей беременности или в/в НФГ (болусно с последующим введением для поддержания АЧТВ в терапевтическом диапазоне) в течение минимум 5 дней, с последующим переходом на НФГ или НМГ на всю оставшуюся беременность. Антикоагулянты следует вводить в течение 3–6 месяцев послеродового периода.

Таблица 4. Сравнение результатов профилактики надропарином, НФГ и отсутствия профилактики у беременных с тромбофилиями [4]

| Исход беременности                  | Надропарин (n = 26) | НФГ (n = 11) | Без профилактики (n = 11) |
|-------------------------------------|---------------------|--------------|---------------------------|
| Благополучно                        | 23                  | 8            | 3                         |
| Досрочные роды                      | 1                   | 0            | 1                         |
| Выкидыш                             | 2                   | 0            | 18                        |
| Внутриутробная смерть               | 0                   | 0            | 1                         |
| ТГВ во время беременности           | 1                   | 0            | 3                         |
| Общее количество беременных         | 26                  | 11           | 23                        |
| Процент благополучных беременностей | 92,3                | 72,7         | 17,4                      |

- 2.2. Перед плановым родоразрешением рекомендуют отменить гепарин за 24 ч до родоразрешения.
3. Тромбофилия и осложнения беременности
  - 3.1. Женщинам с привычной потерей беременности (3 и более), а также с наличием в анамнезе тяжёлых форм гестоза, отслойки плаценты, внематочной гибели плода и замершей беременности рекомендуют скрининг на врождённую тромбофилию и АФА.
  - 3.2. Женщинам с АФА и анамнезом выкидышей (2 и более) или 1 и более потерей беременности на более позднем сроке, гестозом, внутриутробной задержкой развития плода (ВЗРП) или отслойкой плаценты в анамнезе рекомендуют аспирин плюс минидозы или средние дозы НФГ, или профилактические дозы НМГ.
  - 3.3. Для женщин, имеющих мутацию МТГФР, рекомендуют поддерживающие дозы фолиевой кислоты в период зачатия, а если уже беременна, то начать как можно скорее и продолжить её приём на протяжении всей беременности.
  - 3.4. Женщинам с врождёнными тромбофилическими мутациями и повторными выкидышами, потерей беременности в более поздние сроки, тяжёлой формой гестоза в анамнезе, отслойкой плаценты рекомендуют терапию аспирином низкими дозами плюс профилактическое назначение минидоз гепарина или профилактических доз НМГ, с продолжением приёма антикоагулянтов в послеродовом периоде.
  - 3.5. Женщины с АФА и анамнезом венозного тромбоза обычно получают антикоагулянтную терапию в связи с высоким риском рецидива. Во время беременности рекомендуют индивидуально подобранную дозу НМГ или НФГ с малыми дозами аспирина с последующими антикоагулянтами в послеродовом периоде.
  - 3.6. Женщин с АФА и отсутствием анамнеза ВТЭО или потерь беременности следует отнести к группе повышенного риска развития ВТЭО при данной беременности и возможно потери беременности. Им рекомендуют следующее: активное наблюдение, минидозы гепарина или профилактические дозы НМГ, и/или низкие дозы аспирина (75–162 мг/д).
4. Ведение женщин, длительно получавших антагонисты витамина К и планирующих беременность
  - 4.1. Для женщин, нуждающихся в приёме АВК и планирующих беременность, рекомендуется чаще производить тесты на беременность и перевести их на НФГ или НМГ вместо варфарина с началом беременности (до 6-й недели беременности).
5. Профилактика ТЭО у женщин с протезированными клапанами сердца
  - 5.1. Индивидуально подобранная доза НМГ дважды в день на протяжении всей беременности с целью поддерживать анти-Ха уровень через 4 ч после инъекции приблизительно равным 1,0–1,2 Ед/мл или рассчитывать по массе тела.
  - 5.2. Либо агрессивное назначение индивидуально подобранных доз нефракционированного гепарина, т. е. введение подкожно каждые 12 ч в дозе, достаточной для поддержания средних терапевтических значений АЧТВ с минимум двукратным контролем или до достижения анти-Ха уровня 0,35–0,70 Ед/мл
  - 5.3. Либо НМГ или НФГ (как описано выше) до 13-й недели, затем перевести на варфарин до середины 3-го триместра, с последующим

Таблица 5. Рекомендуемые дозы антикоагулянтов (средние, подобранные и индивидуальные)

| Минидозы НФГ                    | НФГ 5000 Ед п/к через 12 ч                                                                                                                              |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Средние дозы НФГ                | НФГ через 8–12 ч в дозе, необходимой для достижения значений АЧТВ, близких к верхней границе нормы                                                      |
| Подобранная доза НФГ            | НФГ через 8 ч в дозе, необходимой для поддержания терапевтических значений АЧТВ (выше нормальных значений в 2–2,5 раза)                                 |
| Профилактическое назначение НМГ | Фраксипарин 0,3 мл через 24 ч п/к<br>Далтепарин 5000 Ед через 24 ч п/к<br>Эноксапарин 40 мг через 24 ч п/к                                              |
| Средние дозы НМГ                | Фраксипарин 0,3 мл через 12 ч п/к<br>Далтепарин 5000 Ед через 12 ч п/к<br>Эноксапарин 40 мг через 12 ч п/к                                              |
| Подобранная доза НМГ            | Подобранная по массе тела доза НМГ:<br>Фраксипарин 86 МЕ/кг через 12 ч п/к<br>Далтепарин 120 Ед/кг через 12 ч п/к<br>Эноксапарин 1 мг/кг через 12 ч п/к |
| Послеродовые антикоагулянты     | Варфарин в течение 4–6 недель с МНО, равным 2,0–3,0, с исходным назначением НФГ или НМГ до достижения МНО $\geq 2,0$                                    |

возобновлением НФГ или НМГ. Далее антикоагулянты необходимо продолжать в послеродовом периоде.

- 5.4. Кроме того, женщинам с протезированными клапанами сердца с высоким риском рекомендуют низкие дозы аспирина (75–162 мг/д).
6. Профилактика ТЭО у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями (кроме протезированных клапанов сердца)
  - 6.1. Профилактическая антикоагулянтная терапия показана во время беременности женщинам с врождёнными тяжёлыми цианотическими заболеваниями сердца, при состояниях, сопровождающихся во время беременности сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по NYHA, при выраженном митральном или аортальном стенозе, при выраженной лёгочной гипертензии.

Рекомендуемые дозы препаратов представлены в таблице 5.

#### Оценка эффективности и контроль за безопасностью антикоагулянтной терапии

При использовании НМГ определяют анти-Ха фактор через 3–4 ч после подкожного введения препарата:

- профилактическое назначение – 0,2–0,4 МЕ/мл;
- терапевтическая доза – 0,5–1 МЕ/мл.

Через 12 ч уровни анти-Ха фактора должны составлять 0,1–0,3 МЕ/мл при профилактическом использовании НМГ и 0,2–0,4 при лечебной дозе.

Анти-Ха фактор определяют исходно до начала терапии НМГ, затем каждые 3 недели.

Всем пациенткам, получающим гепарина необходимо контролировать количество тромбоцитов: исходный уровень, затем ежедневно в течение трёх недель. Снижение количества тромбоцитов  $< 100\ 000$  требует прекращения терапии гепарином и консультации гематолога.

#### Рекомендации по регионарной анестезии при родоразрешении у пациенток, получающих антикоагулянты

Отмена НМГ за 12–24 ч до родоразрешения (родовозбуждения или планового кесарева сечения).

Начинать терапию антикоагулянтами не ранее, чем через 10–12 ч после удаления эпидурального катетера, учитывая гемостазиологические тесты и общее состояние пациентки.

Использование общего интубационного наркоза в случае экстренного абдоминального родоразрешения беременных, получивших профилактическую дозу НМГ менее чем за 12 ч до операции и лечебную менее чем за 24 ч.

Несмотря на трудности проведения рандомизированных проспективных исследований по использованию НМГ, определению режимов антикоагулянтной терапии у беременных как НФГ, так и НМГ, в последние годы прочно входят в стандарты и рекомендации по ведению беременных с риском тромбоэмболических осложнений. НМГ ассоциируют с более низким уровнем материнской и перинатальной смертности, что в сочетании с высокой эффективностью и безопасностью, удобством использования делает их применение предпочтительным.

*Данная статья подготовлена при поддержке компании ГлаксоСмитКляйн.*

Рекомендуемая литература

1. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шапошников И.А. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза: руководство для врачей//изд. «Практическая медицина» 2007; 335.
2. Кириенко А.И., Матюшенко А.А., Андрешкин В.В. и др. Тромбоэмболия лёгочных артерий: диагностика, лечение и профилактика // Consillium medicum. 2001; 3: 6: 224–228.

3. 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: 3: Suppl: 627S–644S.

4. Boda Z., Laszlo P., Pfliegler G., Tornai I., Rejto L., Schlammadinger A. Thrombophilia, anticoagulant therapy and pregnancy // Orvosi Hetilap 1998; 139: 3113–16.

5. 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: 191–6.

6. Duhl A.J., Paidas M.J., Ural S.H. et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes // Am J Obstet Gynecol. 2007; 197; 5: 457e1–457e21.

7. Greer I.A., 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.

8. Kupferminc M.J., Eldor A., Steinman N. et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy // N Engl J Med. 1999; 340: 9–13.

9. Lindqvist P., Dahlback B. and Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study // Obstet Gynecol. 1999; 94: 595–599.

10. Rey E., Kahn R.S., David M., Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis // Lancet. 2003; 361: 901–908.

11. Rodie V.A., Tomson A.J., Stewart F.M., Quinn A.J., Walker I.D., Greer I.A. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series // BJOG. 2002; 109: 1022–1024.