

Использование бемипарина в акушерстве

Н.В.Стуров
РУДН, Москва

В статье приводится обзор исследований и рекомендаций по проведению тромбопрофилактики с помощью низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в акушерстве. Рассматриваются вопросы использования бемипарина после операций кесарева сечения, у беременных женщин с анамнезом венозных тромбозов и эмболий, тромбофилиями, антифосфолипидным синдромом, протезированными клапанами сердца, а также при проведении вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: акушерство, беременность, венозные тромбозы и эмболии, кесарево сечение, тромбофилия, протезированные клапаны сердца, антифосфолипидный синдром, вспомогательные репродуктивные технологии.

Bemiparin in obstetrics

N.V.Sturov
PFUR, Moscow

The paper reviews clinical researches and guidelines on thrombosis prevention in obstetrics using low-molecular-weight heparins (LMWH) including bemiparin. It discusses bemiparin benefits after cesarean section, in women with history of previous venous thromboembolism, thrombophilias, antiphospholipid syndrome, prosthetic heart valves, as well as in assisted reproductive technologies protocol.

Keywords: obstetrics, pregnancy, venous thromboembolism, cesarean section, thrombophilia, prosthetic heart valves, antiphospholipid syndrome, assisted reproductive technology.

Венозные тромбозы и эмболии (ВТЭ) остаются одной из ведущих причин материнской смертности в развитых странах, преимущественно за счет ТЭЛА – до 20% в структуре акушерских ВТЭ [1, 2]. Послеродовый период является наиболее опасным в плане развития ассоциированных с беременностью и родами тромбозов, риск которых достигает в среднем 2‰ [3]. При проведении кесарева сечения частота ВТЭ, по разным оценкам, достигает 18 случаев на 1000 операций [4]. Данные клинических исследований позволили выделить, наряду с общехирургическими, большие и малые факторы риска ВТЭ в акушерстве [5–8]:

- **большие факторы** (наличие хотя бы одного фактора делает риск ВТЭ выше 3%): иммобилизация; послеродовое кровотечение, потребовавшее хирургическое вмешательство; ВТЭ в анамнезе; пре-

эклампсия с задержкой развития плода; тромбофилия (дефицит антитромбина, мутация гена протромбина G20210A, фактор V Лейдена); системные заболевания (системная красная волчанка, болезни сердца, серповидноклеточная анемия); переливание крови; послеродовая инфекция;

- **малые факторы** (наличие хотя бы двух факторов или одного фактора в сочетании с внеплановым кесаревым сечением делает риск ВТЭ выше 3%): индекс массы тела более 30 кг/м²; многоплодная беременность; малое кровотечение в послеродовом периоде, не потребовавшее хирургического вмешательства; курение; задержка развития плода; тромбофилия (дефицит протеина S, дефицит протеина C); преэклампсия.

Наиболее часто ВТЭ развиваются в случаях, если возраст женщины старше 35 лет, имеется ожирение или родоразрешение выполняется путем кесарева сечения (КС) [9].

Использование антикоагулянтов при беременности может спровоцировать осложнения как у беременной женщины, так и у плода, тем не менее, тяжесть последствий тромботических осложнений оправдывает необходимость их назначения. Согласно последним рекомендациям Американского общества специалистов по заболеваниям органов грудной клетки (АССР), при беременности для тромбопрофилактики следует отдавать предпочтение низкомолекулярным гепаринам (НМГ), а не обычному гепарину [4]. Необходимо воздерживаться от использования непрямых антикоагулянтов при беременности (терагенность, кровотечения у плода), а также прямых ингибиторов тромбина (типа дабигатрана) и пероральных блокаторов Ха фактора (типа ривароксабана).

В последнее время появилось несколько исследований, продемонстрировавших эффективность бемипарина при ряде акушерских патологий [10].

Фармакологические свойства бемипарина

Бемипарин является НМГ новой генерации. Препарат имеет среднюю молекулярную массу 3,6 кДа, причем 74,6% фракций имеет массу 2–6 кДа, а доля гепариновых фракций с массой выше 6 кДа намного ниже, чем у других НМГ (табл. 1). Таким образом, бемипарин обладает наименьшей молекулярной массой из всех используемых сегодня НМГ. Именно низкомолекулярные фракции определяют анти-Ха-активность, а избыток средне- и высокомолекулярных фракций дает анти-Па-активность, т.е. активность в отношении тромбина, что повышает риск развития кровотечений. Анти-Ха-активность бемипарина составляет 80–110 МЕ/мг, а анти-Па-активность – 5–10 МЕ/мг, то есть соотношение анти-Ха/анти-Па-активности составляет 8:1. Биодоступность бемипарина, как и у остальных НМГ, очень высокая и после подкожного введения достигает 96% [11–13].

Профилактика ВТЭ после кесарева сечения

Установлено, что риск развития ВТЭ в раннем послеродовом периоде достоверно более высок у женщин после КС [14]. С точки зрения патофизиологии, это объясняется развитием венозного застоя в области малого таза, особенно если операция длится более 30 мин [9]. Профилактику ВТЭ с помощью НМГ целесообразно использовать у женщин, пере-

Сведения об авторе:

Стуров Николай Владимирович – к.м.н., доцент, доцент кафедры общей врачебной практики РУДН

Параметр	Бемипарин	Эноксапарин	Надропарин	Далтепарин	НФГ
Средняя М, кДа	3,6	4,5	4,3	5,7	15
Доля фракций с М <2кДа	11,7	17,7	6,2	1,69	
Доля фракций с М = 2–6 кДа	74,6	59,2	64,0	55,9	
Доля фракций с М >6 кДа	13,9	23,9	29,3	42,6	
Соотношение анти-Ха / анти-IIa-активности	8:1	3,8:1	3,2:1	2,7:1	1:1
T _{1/2} , ч	5,3	2,5	2,4	2,2	1,5

Примечание: М – молекулярная масса, T_{1/2} – период полувыведения, НФГ – нефракционированный (стандартный) гепарин.

Показатель	Группа 1 (бемипарин 3500 МЕ 5 дней)	Группа 2 (бемипарин 3500 МЕ 10 дней)
N	311	335
Средний возраст, лет	31,8±5,2	31,1±5,6
Старше 35 лет, %	28,6	29,3
ИМТ >30 кг/м ² , %	45,8	34,6
Курение, %	16,8	11,9
Многоплодная беременность, %	4,2	5,6
АГ, вызванная беременностью, %	10,9	10,4
СД типа 1, %	1	0,6
Гестационный диабет, %	2,6	5,4

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет.

несших КС по неотложным показаниям, и у тех, кому было произведено плановое КС при наличии факторов риска развития ВТЭ. Продолжительность тромбопрофилактики остается предметом дискуссии, хотя большинство авторов считает, что она должна составлять 7 дней [15]. При проведении терапии не стоит забывать о компрессионных методах профилактики ВТЭ.

В исследовании эффективности бемипарина в качестве средства профилактики ВТЭ после операции КС приняли участие 646 женщин, которых рандомизировали в группы сравнения двух режимов использования препарата: 3500 МЕ подкожно однократно в сутки в течение 5 дней или в той же дозировке в течение 10 дней [16]. Как видно из табл. 2, наиболее распространенными факторами риска ВТЭ были возраст старше 35 лет, избыточная масса/ожирение и курение.

После проведенной операции КС в качестве вновь возникших факторов риска ВТЭ наиболее часто наблюдали анемию (75,4%), артериальную гипертензию (4,9%) и инфекционный процесс (6,4%).

По итогам исследования, наблюдался только один случай венозного тромбоза (ТЭЛА в первый день после КС). Различий в эффективности и переносимости двух режимов дозирования выявлено не было, что позволило сделать заключение о достаточности 5-дневной профилактической терапии бемипарином.

Профилактика тромбозов при тромбофилии и ВТЭ в анамнезе

Известно, что наличие ВТЭ в анамнезе существенно повышает риск развития ВТЭ в послеродовом периоде. У женщин детородного возраста нередко имеются состояния, предрасполагающие к развитию венозных тромбозов, – врожденные тромбофилии. Наибольший риск тромбоза наблюдается при наличии гомозиготного варианта гена фактора V Лейдена и протромбина G20210A. При гетерозиготных вариантах данных генов риск тромбозов выражен в меньшей степени.

Приобретенные тромбофилии изучены меньше, однако известно, что серия повторных положительных тестов на антифосфолипидные антитела говорит о повышенном риске ВТЭ. Большое значение имеет семейный анамнез: вне зависимости от причин ВТЭ у родителей и других близких родственников, риск послеродовых ВТЭ так же более высок. Аналогичные связи установлены для гипергомоцистеинемии.

В рекомендациях АССР касательно тромбофилий и ВТЭ в анамнезе имеются следующие положения [4]:

- всем женщинам с ВТЭ в анамнезе целесообразно проводить тромбопрофилактику в послеродовом периоде в течение 6 нед с использованием низких (профилактических) или средних доз НМГ или с помощью непрямых антикоагулянтов под контролем МНО (в пределах 2,0–3,0) (уровень доказательности 2B);
- женщинам со средним или высоким риском повторных ВТЭ (в том числе одиночные или множественные ВТЭ неакушерской этиологии или эстроген-индуцированные ВТЭ без последующего приема препаратов для тромбопрофилактики в анамнезе), вероятно, более рационально назначение профилактических или средних доз НМГ в дородовом периоде, что представляется более оправданным, чем рутинное наблюдение (уровень доказательности 2B);
- беременным женщинам без анамнеза ВТЭ, но имеющим гомозиготный генотип по фактору V Лейдена или ген протромбина 20210A и отягощенный семейный анамнез ВТЭ, вероятно, более рационально назначение профилактических или средних доз НМГ в дородовом периоде с продолжением профилактической терапии в послеродовом периоде в течение 6 нед (в послеродовом периоде могут быть использованы непрямые антикоагулянты под контролем МНО в пределах 2,0–3,0) (уровень доказательности 2B);
- беременным женщинам без анамнеза ВТЭ с другими видами тромбофилий и семейным анамнезом ВТЭ, вероятно, целесообразно дородовое наблюдение.

дение и послеродовое назначение профилактических или средних доз НМГ, а в случае дефицита протеинов С или S – непрямым антикоагулянтам под контролем МНО в пределах 2,0–3,0 (уровень доказательности 2С);

- беременным женщинам без анамнеза ВТЭ, гомозиготным по фактору V Лейдена или гену протромбина 20210А и семейным анамнезом ВТЭ, вероятно, целесообразно предродовое наблюдение с продолжением в послеродовом периоде в виде профилактической терапии в течение 6 нед с использованием профилактических или средних доз НМГ или непрямым антикоагулянтам под контролем МНО в пределах 2,0–3,0 (уровень доказательности 2В).

В наблюдательном клиническом исследовании [17] были изучены осложнения и исходы беременности у 57 женщин, получавших НМГ – бемипарин или тинзапарин – во время беременности по поводу имевшихся в анамнезе тромбофилий, материнского плацентарного синдрома, тромбозов глубоких вен. Использование НМГ в профилактических и лечебных дозах во всех случаях оказалось безопасным и улучшало течение беременности.

Описан опыт использования бемипарина в терапевтической дозе у 13 беременных женщин (у 4 имелись ВТЭ в анамнезе, у 9 – установленный диагноз тромбофилии). Анти-Ха-активность сыворотки измерялась через 4 ч после подкожного введения препарата в каждом триместре, среднее значение составило 0,65–0,9 МЕ/мл. Никаких осложнений ни у новорожденных, ни у родильниц не наблюдалось [18].

Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФС) является одной из причин привычного невынашивания беременности. При этом заболевании наблюдается избыточная продукция тромбина и развитие множественных тромбозов сосудов плаценты. Для профилактики тромбозов при АФС рекомендованы низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) и НФГ [19]. Имеются данные Европейского регистра EUROAPS, показывающие возможность успешного лечения АФС низкими дозами АСК в сочетании с НМГ [20]. В рекомендациях АССР говорится, что

при АФС возможно использование низких доз АСК (75–100 мг/сут) в сочетании как с НФГ, так и с НМГ (уровень доказательности 1В).

Известны данные сравнительного исследования с участием 141 женщины с анамнезом двух и более подряд невынашиваний беременности в связи с АФС, которые были рандомизированы в группы терапии бемипарином 2500 МЕ/сут или АСК в дозе 100 мг/сут. Лечение проводилось с периода до зачатия и до 36 нед гестации. В итоге в группе бемипарина частота рождения живого ребенка составила 86,25%, а в группе АСК – 72,13%. Масса тела новорожденных так же была выше в группе бемипарина. Осложнений со стороны матери и плода в группе бемипарина не наблюдалось [21].

Профилактика ВТЭ при наличии протезированных сердечных клапанов

Беременность повышает риск формирования тромбов, однако при наличии искусственных клапанов привычные средства тромбопрофилактики – непрямым антикоагулянты – использовать нельзя ввиду эмбриотоксичности. НФГ является альтернативным средством тромбопрофилактики, однако его использование требует лабораторного мониторинга и может вести как к повышению частоты тромбозов (при недостаточной дозировке), так и развитию кровотечений при назначении избыточных доз. Предполагается, что НМГ в этом случае более предпочтительны, однако клинических исследований об эффективности и безопасности длительного применения НМГ у беременных недостаточно [22].

На примере далтепарина было показано, что при назначении рекомендованной дозы НМГ достаточный уровень анти-Ха-активности плазмы крови практически не достигается, что может быть связано как с увеличением объема циркулирующей жидкости при беременности, так и с усилением почечной фильтрации [23]. Возможно, НМГ при беременности могут назначаться в более высоких дозах под контролем анти-Ха-активности плазмы, но этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В обновленных рекомендациях АССР [4] говорится, что наиболее приемлемо (уровень доказательно-

Информация о препарате

ЦИБОР®

Бемипарин натрия

Раствор для подкожного введения 2500 МЕ, 3500 МЕ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика. Бемипарин натрия является антикоагулянтом прямого действия и относится к группе низкомолекулярных гепаринов. Снижение свертываемости крови под влиянием бемипарина натрия связано с тем, что он усиливает угнетающее действие антитромбина III на ряд факторов свертывания крови (Ха и в меньшей степени на IIa).

Фармакокинетика. Абсорбция и элиминация препарата описываются линейной кинетикой 1-го порядка. **Абсорбция:** после подкожного введения бемипарин натрия быстро всасывается, биодоступность составляет 96%. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в профилактических дозах – 2500 МЕ и 3500 МЕ – достигается через 2–3 ч с пиками активности порядка 0,34±0,08 и 0,45±0,07 МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIa активность при введении препарата в вышеуказанных дозах не обнаруживается. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в терапевтических дозах – 5000, 7500, 10 000 и 12 500 МЕ – достигается через 3–4 ч с пиками активности порядка 0,54±0,06, 1,22±0,27, 1,42±0,19 и 2,03±0,25 МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIa активность порядка 0,01 МЕ/мл была обнаружена при введении препарата в следующих дозах: 7500, 10 000 и 12 500 МЕ. **Элиминация:** при

введении бемипарина натрия в дозе 2500–12 500 МЕ период полувыведения составляет около 5–6 ч, поэтому препарат назначают 1 раз в сутки. В настоящее время данных, описывающих способность бемипарина натрия связываться с белками плазмы, его метаболизм и выведение у человека, не имеется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- профилактика тромбоэмболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях;
- профилактика тромбоэмболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства);
- вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска;
- профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа.

Разделы: Режим дозирования, Противопоказания, Особые указания, Передозировка, Лекарственное взаимодействие, Состав, Характеристики – см. в инструкции по медицинскому применению препарата.

сти 1А) использовать НМГ 2 раза в сутки с мониторингом рекомендованных производителем уровней анти-Ха-активности плазмы или НФГ каждые 12 ч под контролем АЧТВ или уровня плазменной анти-Ха-активности гепарина в пределах 0,35–0,7 ЕД/мл. Возможен вариант применения НМГ или НФГ по предложенной методике до 13 нед. гестации с последующим переходом на непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К), а ближе к ожидаемой дате родов вновь вернуться к НМГ или НФГ.

При крайне высоком риске тромбозов (искусственные клапаны более старых поколений, особенно митральный, отягощенный анамнез по тромбозам) рекомендуется использовать непрямые антикоагулянты в течение всей беременности, а переход на НМГ или НФГ делать перед ожидаемым временем родов (уровень доказательности 2С).

Вспомогательные репродуктивные технологии

Использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) ассоциируется с повышенным риском ВТЭ, особенно в случае развития синдрома гиперстимуляции яичников [4]. Поэтому при применении ВРТ, особенно повторных, целесообразно осуществлении тромбопрофилактики.

В проспективное исследование [24] были включены 273 женщины младше 40 лет, перенесшие ранее неудачные имплантации. Пациенткам с тромбофилией выполнялась тромбопрофилактика бемипарином в дозе 3500 МЕ/сут. В итоге уровень удачных повторных имплантаций в этой группе составил 55%, что позволило предположить положительную роль проведенной терапии бемипарином.

Заключение

Имеющиеся клинические данные говорят об эффективности и высоком профиле безопасности использования НМГ, в т.ч. бемипарина, в акушерстве для профилактики тромбозов. Требуется проведение новых исследований, уточняющих показания к применению и схемы назначения бемипарина беременным женщинам.

Литература.

1. James A.H., Tapson V.F., Goldhaber S.Z. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jul; 193 (1): 216–9.
2. Chang J., Elam-Evans L.D., Berg C.J. et al. Pregnancy-related mortality surveillance-United States, 1991–1999. *MMWR Surveill Summ.* 2003 Feb 21; 52 (2): 1–8.
3. National Clinical Guideline Centre – Acute and Chronic Conditions (UK). Venous Thromboembolism: Reducing the Risk of Venous Thromboembolism (Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism) in 4. Patients Admitted to Hospital. London: Royal College of Physicians (UK); 2010.
4. Bates SM, Greer I.A., Middeldorp S. et al. 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 Feb; 141 (2 Suppl): e691S–736S.

5. Chan W.S. The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009 Jun; 21 (3): 207–18.
6. Jacobsen A.F., Drolsum A., Klow N.E. et al. Deep vein thrombosis after elective cesarean section. *Thromb Res.* 2004; 113 (5): 283–8.
7. Lindqvist P., Dahlbäck B., Maršál K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol.* 1999 Oct; 94 (4): 595–9.
8. James A.H., Jamison M.G., Brancazio L.R. et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 May; 194 (5): 1311–5.
9. Marik P.E. Venous thromboembolism in pregnancy. *Clin Chest Med.* 2010 Dec; 31 (4): 731–40.
10. González J.M. Use of bempiparin in pregnancy and puerperium. *LAB. FCOS. ROVI S.A. / MEDICAL DPT.* 2012; 12.
11. Planès A. Review of bempiparin sodium – a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother.* 2003 Sep; 4 (9): 1551–61.
12. Chapman T.M., Goa K.L. Bempiparin: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism and treatment of deep vein thrombosis. *Drugs.* 2003;63(21):2357–77.
13. Falcon L., Garí M., Sáenz-Campos D. et al. Kinetic behaviour of the TFPI and anti-FXa effects, after the injection of a LMWH (RO-11) in healthy subjects. *Thromb Haemost.* 1995 Apr; 73 (4): 728–9.
14. Toohar R., Gates S., Dowswell T. et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 May 12; (5): CD001689.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Prevention and Management of Venous Thromboembolism. A National Clinical Guideline, 2010.
16. Cruz M., Fernández-Alonso A.M., Rodríguez I. et al. Postcesarean thromboprophylaxis with two different regimens of bempiparin. *Obstet Gynecol Int.* 2011;2011:548327.
17. Santamaría A., Vila J., Marco A. et al. Clinical management using low-molecular-weight heparin (LMWH) in pregnant women with thrombophilia, thromboembolic disease (DVT) or thrombophilia-related maternoplacental syndrome: experience in one center. *J Thromb Haemost.* 2007; 5 Suppl. 2: P-W-587.
18. Sierra A., Santamaría A., Hernández L. et al. Monitoring Anti-Xa activity of tinzaparin and bempiparin [low-molecular-weight-heparins(LMWHs)] at therapeutic dosages during pregnancy. *Thromb Res.* 2011; 127: Suppl. 3: S136.
19. Greer I.A. Antithrombotic treatment for recurrent pregnancy loss? *J Thromb Haemost.* 2011 Jul; 9 Suppl 1: 302–5.
20. Alijotas-Reig J., Ferrer-Oliveras R. EUROAPS Study Group. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a preliminary first year report. *Lupus.* 2012 Jun; 21 (7): 766–8.
21. Alalaf S. Bempiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Mar; 285 (3): 641–7.
22. Lee J.H., Park N.H., Keum D.Y. et al. Low molecular weight heparin treatment in pregnant women with a mechanical heart valve prosthesis. *J Korean Med Sci.* 2007; 22 (2): 258–61.
23. Barbour L.A., Oja J.L., Schultz L.K. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Sep; 191 (3): 1024–9.
24. Sharif K.W., Ghunaim S. Management of 273 cases of recurrent implantation failure: results of a combined evidence-based protocol. *Reprod Biomed Online.* 2010 Sep; 21 (3): 373–80.