

АНТИКОАГУЛЯНТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Л.Н.Гавриленко, И.С.Романова, И.Н.Кожанова

Белорусский государственный медицинский университет,
пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь

Отмечены особенности применения любых лекарственных средств во время беременности. Указаны состояния, при которых с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у беременных назначаются прямые антикоагулянты (препараты нефракционированного гепарина, НФГ; низкомолекулярные (фракционированные) гепарины, НМГ), и противопоказания к тромбопрофилактике антикоагулянтами.

Ключевые слова: беременные женщины; венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО); факторы риска; тромбопрофилактика; антикоагулянты; препараты нефракционированного гепарина (НФГ); низкомолекулярные (фракционированные) гепарины (НМГ); дородовый период; послеродовый период; назначение антикоагулянтов; профилактические дозы; лечебные дозы; противопоказания к тромбопрофилактике антикоагулянтами.

Применение любых лекарственных средств (ЛС) у беременных связано с рядом особенностей, из которых одна из главных – наличие потенциального риска неблагоприятного воздействия на плод или новорожденного. Установлено, что около 5% дефектов развития плода обусловлены применением лекарственной терапии во время беременности, у 1/3 новорожденных возникают побочные реакции на лечение их матерей в период беременности.

Клинические исследования с участием женщин, которые на момент проведения исследования беременны или могут забеременеть, должны находиться под особым контролем этических комитетов. Столь пристальное внимание к поставленной проблеме объясняется наличием третьей стороны (плода), который фактически принимает участие в исследовании, но не может дать на это согласие, и поэтому нуждается в максимальной защите от возможного причинения вреда его здоровью. В силу этических причин рандомизированные клинические исследования (РКИ) с участием беременных проводятся крайне редко, а в широкой практике врачи, назначая лекарства, не прослеживают исходы беременности.

Основной объем информации собирается не до, а после выхода препарата на фармацевтический рынок, тогда как данные о других аспектах безопасности ЛС собираются преимущественно в ходе клинических испытаний до его регистрации.

Новые требования к маркировке медикаментов при беременности и кормлении грудью. 30 июня 2015 г. вступило в силу новое правило маркировки лекарственных средств (Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule, PLLR) Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA), согласно которому вместо буквенного обозначения категории риска при беременности необходимо представлять полную информацию о ЛС, понятную и для пациентов, и для медицинских работников.

Категории риска А, В, С, D и X теперь должны быть заменены разделами и подразделами описательного характера: беременность (включая беременность и роды), лактация и подраздел «женщины и мужчины репродуктивного потенциала», который будет содержать информацию о влиянии препарата на контрацепцию, бесплодие, тесты на беременность.

Практически любой фармакологический препарат может оказать вредное влияние на плод, поэтому фармакотерапия беременной должна быть строго и четко обоснованной. Рекомендации избегать применения ЛС во время беременности зачастую не реалистичны: у беременных могут быть очень серьезные заболевания (например, бронхиальная астма, сахарный диабет, артериальная гипертония, эпилепсия и др.), которые требуют активного лечения.

Антикоагулянтная терапия относится к одному из наиболее востребованных в практической медицине подходов.

Антикоагулянты – высокоэффективные препараты, которые показаны в самых разных клинических ситуациях – от неотложных лечебных вмешательств до длительной поддерживающей и профилактической терапии.

Их эффект проявляется в улучшении реологических свойств крови и антитромботическом действии, поэтому цель антикоагулянтной терапии – ограничение начавшегося тромбоза и профилактика тромбоэмболических осложнений. Если тромбоэмболические осложнения уже возникли, то данная терапия уменьшает число рецидивов данного осложнения.

По мере прогрессирования сроков гестации во всех звеньях свертывающей системы крови происходят изменения, направленные на подготовку женщины к возможным осложнениям во время беременности, родов и раннего послеродового периода. Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) – тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – во время гестации примерно в 5 раз выше, чем в популяции сравнимых по возрасту небеременных женщин [1]. Вероятность ВТЭО составляет 1,9 случаев на 1000 беременностей. Послеродовый период (первые 6 недель) опаснее, чем период беременности, в плане развития ВТЭО [2, 3].

При беременности после экстракорпорально оплодотворения риск ВТЭО увеличен в 3,0 раза (95% ДИ 2.1–4.3), синдром гиперстимуляции яичников увеличивает риск венозного тромбоза в 100 раз [4].

Во время беременности в организме женщины возникают физиологические изменения в системе гемостаза, связанные с появлением маточно-плацентарного круга кровообращения. Сумма всех изменений, происходящих со свертывающей системой крови у беременных, приводит примерно к *двукратному повышению активности свертывающей системы крови* по сравнению с таковой у небеременных женщин (физиологическая гиперкоагуляция беременных).

Концентрация факторов свертывания, в первую очередь, фактора Виллебранда и фактора VIII, нарастает на протяжении всего периода беременности. У здоровых беременных концентрация фактора Виллебранда может увеличиваться на фоне физиологического развития беременности на 200–375% [5]. При этом, концентрация факторов системы естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеин С, протеин S) снижается. К концу беременности наблюдается резкое снижение фибринолитической активности, но уровень плазми-

ногена повышен во время всей беременности (как следствие снижения активности его активаторов). Повышение в III триместре беременности уровня дериватов фибриногена – продуктов деградации фибрина и фибриногена, растворимых фибринномерных комплексов – указывает на усиление процессов внутрисосудистого свертывания крови [5].

Объем циркулирующей плазмы крови увеличивается у беременных до 40%. Повышается концентрация прогестерона, это, в свою очередь, приводит к снижению тонуса мышц венозной стенки, снижению ее возбудимости, способствует ее растяжению. Высокий уровень эстрогенов приводит к увеличению артериального кровотока к тазовым органам [6].

Нарушается отток крови по венам в системе нижней полой вены ввиду развития синдрома аортакавальной компрессии [6].

Во время беременности прямые антикоагулянты (НФГ, НМГ) назначаются в случаях: *применения антикоагулянтов до беременности* (протезированные клапаны сердца, тромбофилии, перенесенные ТГВ, ТЭЛА, инфаркт миокарда, ишемический инсульт); *развития ТГВ, ТЭЛА во время беременности; тромбофилий с высоким риском тромбоза* (дефицит антитромбина, комбинация гетерозиготной мутации протромбина G20210A и фактора V Лейдена, гомозиготная мутация фактора V Лейдена, гомозиготная мутация протромбина G20210A, антифосфолипидный синдром (при корректно выставленном диагнозе)).

Среди антикоагулянтов предпочтительными являются НМГ (эноксапарин, дальтепарин, тинзапарин) и НФГ [7]. Фондапаринукс проходит через плаценту и проникает в грудное молоко; применение его при гестации не рекомендуют и считают возможным лишь в исключительных случаях развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) (на фоне применения антикоагулянтов).

Физиологические изменения, происходящие в организме беременной женщины, влияют на фармакокинетику НМГ, приводя к увеличению объема распределения, увеличению скорости клубочковой фильтрации, большей степени связывания гепарина с белками плазмы, более короткому периоду полужизни, более низким пиковым концентрациям в плазме крови. Поэтому рекомендуется применять в период беременности НМГ два раза в сутки с лечебной или профилактической целью.

Исследование у беременных уровней фибриногена и D-димера не имеет практического при-

ложения, поскольку вышеуказанные показатели коагуляции не коррелируют с риском тромбоза. Кроме того, большинство беременных женщин имеют повышенный тест D-димера во 2-м и 3-м триместрах. Низкий D-димер (в пределах референса для небеременных) во время беременности не исключает наличие тромбоза и ТЭЛА [8]. До родов ни профилактические, ни даже лечебные дозы гепаринов не оказывают существенного влияния на уровень D-димера [9].

Фармакологическая **тромбопрофилактика назначается по клинической ситуации или при известной тромбофилии** с высоким риском ВТЭО (табл. 1).

Оценка риска и тактика профилактики ВТЭО в послеродовой период представлены в табл. 2.

Если у женщины в анамнезе эпизод венозных тромбоземболических осложнений был более 12 мес., то НМГ назначают в профилактической дозе, если в течение ближайших 12 мес., то назначают 3/4 лечебной дозы (промежуточные), а если менее 1 мес. – лечебные дозы НМГ [10].

Дозы НМГ для профилактики ВТЭО в дородовом и послеродовом периоде приведены в табл. 3.

НМГ в профилактических дозах отменяют за 12 ч до родоразрешения и могут быть возоб-

новлены через 6–8 ч после родов при низком риске кровотечения. Профилактические дозы НФГ могут быть отменены за 4 ч до родоразрешения при нормальном уровне АПТВ. Оценка эффективности применения НМГ проводится по уровню анти-Ха-активности – она должна быть 0,8–1,0 ЕД/мл через 3–4 ч после введения препарата. Определение количества тромбоцитов необходимо через 5–7 суток после начала лечения [10].

Установлены следующие **противопоказания к тромбопрофилактике антикоагулянтами:**

врожденная или приобретенная коагулопатия с повышенной кровоточивостью;

активное кровотечение во время беременности или после родов;

высокий риск кровотечения (предлежание плаценты);

геморрагический инсульт в пределах 4 недель; тяжелая почечная недостаточность (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²);

тяжелые заболевания печени (увеличение МНО, варикозно расширенные вены пищевода);

неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление более 200/120 мм рт.ст.)

Таблица 1

Оценка риска и тактика профилактики ВТЭО на период беременности [7]

Факторы риска	Степень риска и тактика
Любой эпизод ВТЭО в прошлом, кроме одиночного спровоцированного большой хирургической операцией	Высокий риск: требуется дородовая тромбопрофилактика НМГ
Госпитализация Тромбофилия высокого риска без ВТЭО (дефициты антитромбина III, протеинов С, S, сочетание или гомозиготность полиморфизмов ф.V Лейден или ф. II тромбин (G20210A) Тяжелая сопутствующая патология (например, рак, сердечная недостаточность, диабет I типа с нефропатией и др.) Требуется хирургическое вмешательство Синдром гиперстимуляции яичников (I триместр)	Средний риск: рассмотреть дородовую профилактику НМГ
Ожирение (ИМТ более 30) Возраст старше 35 лет Множественные роды (третьи и более) Курение Клинически значимый варикоз (симптоматический, выше колена или с флебитом/отеком/трофические расстройства) Текущая преэклампсия Иммобильность (например, параплегия) Семейная история неспровоцированного венозного тромбоземболизма или эстроген-зависимого ВТЭО (родственники первой линии) Тромбофилия низкого риска (гетерозиготность полиморфизмов ф. V Лейдена или ф. II тромбин G20210A) Многоплодная беременность	Средний риск (4 фактора и более): тромбопрофилактика с I триместра Средний риск (3 фактора): тромбопрофилактика с 28-й недели Низкий риск (менее 3 факторов): подвижность (мобильность) и избегание обезвоживания

Таблица 2

Оценка риска и тактика профилактики ВТЭО в послеродовой период [7]

Факторы риска	Степень риска и тактика
Любой эпизод ВТЭО в прошлом Применение НМГ до родов по любым причинам Тромбофилия высокого риска Тромбофилия низкого риска + положительный семейный анамнез ВТЭО	Высокий риск: требуется послеродовая тромбопрофилактика НМГ 6 недель
Кесарево сечение ИМТ более 40 Повторная госпитализация или стационарное лечение дольше 3 дней в послеродовом периоде Любое хирургическое вмешательство после родов (кроме ушивания разрывов/рассечений промежности) Тяжелая сопутствующая патология (например, сердечная недостаточность, диабет I типа с нефропатией и т.п.)	Средний риск: требуется послеродовая тромбопрофилактика НМГ по меньшей мере в течение 10 дней NB! Если фактор риска действует или имеется больше 3 факторов – рассмотреть продленную тромбопрофилактику НМГ
Ожирение (ИМТ более 30) Возраст старше 35 лет Курение Клинически значимый варикоз (симптоматический, выше колена или с флебитом/отеком/трофические расстройства) Текущая преэклампсия Иммобильность (например, параплегия) Семейная история неспровоцированного венозного тромбоза или эстроген-зависимого ВТЭО (родственники первой линии) Тромбофилия низкого риска (гетерозиготность полиморфизмов ф.V Лейдена или ф.II тромбин G20210A) Многоплодная беременность Экстренное кесарево сечение Текущая системная инфекция Преждевременные роды в текущую беременность <37 недель Мертворождение в текущую беременность. Оперативное родоразрешение Длительные роды (>24 ч) Послеродовое кровотечение более 1 литра или гемотрансфузия	Средний риск (2 фактора или больше): требуется послеродовая тромбопрофилактика НМГ по меньшей мере в течение 10 дней NB! Если фактор риска действует или имеется больше 3 факторов – рассмотреть продленную тромбопрофилактику НМГ
	Низкий риск (менее 2 факторов): ранняя мобилизация и избегание обезвоживания

Таблица 3

Дозы НМГ для профилактики ВТЭО в дородовом и послеродовом периоде [7]

Масса тела (кг)	Эноксапарин	Дальтепарин	Тинзапарин*	
Профилактические дозы	<50	20 мг/сут.	2500 ЕД/сут.	3500 ЕД/сут.
	50–90	40 мг/сут.	5000 ЕД/сут.	4500 ЕД/сут.
	91–130	60 мг/сут.	7500 ЕД/сут.	7000 ЕД/сут.
	131–170	80 мг/сут.	10000 ЕД/сут.	9000 ЕД/сут.
	>170	0,6 мг/кг/сут.	75ЕД/кг/сут	75 ЕД/кг/сут.
Высокая профилактическая доза (промежуточная)	40 мг каждые 12 часов	5000 Ед каждые 12 часов	4500 ЕД каждые 12 часов	
Лечебная доза	<50 кг – 40 мг 2 р/сут. 50–69 кг – 60 мг 2 р/сут. 70–89кг – 80 мг 2 р/сут. >90 кг – 100 мг 2 р/сут.			

* Тинзапарин не зарегистрирован в Республике Беларусь

ЛИТЕРАТУРА

1. *Alshawabkeh, L.* Anticoagulation during pregnancy. Evolving Strategies with a focus on mechanical valves / L.Alshawabkeh // *J Am Coll Cardiol*, 2016 vol. 68(16):1804-1813
2. *Bates, S.M.* VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / S.M.Bates // *Chest*. – 2012. – Vol.141, Suppl.2. – P.e691S–e736S.
3. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization / A.T.Hansen [et al.] // *Hum Reprod*. – 2014. – Vol.29, No.3. – P.611–617.
4. *Nelson, S.M.* Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies / S.M.Nelson // *Thromb Res*. – 2013. – Vol.131, Suppl.1. – P.S1–S3.
5. *Katz, D.* Disorders of coagulation in pregnancy / D.Katz, Y.Beilin // *British Journal of Anaesthesia*. – 2015. – Vol.115, Suppl.2. – P.ii75–88.
6. *Chan, W.S.* Venous thromboembolism in pregnancy / W.S.Chan // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. – 2010 Dec. – Vol.8, No.12. – P.1731–1740.
7. Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium [Electronic resource] // Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Green-top Guideline No.37a. – London, UK, 2015. – 40 p. – Mode of access: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>. – Date of access: 21.03.2018.
8. *Leung, A.N.* An official American Thoracic Society/ Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy / A.N.Leung, T.M.Bull, R.Jaeschke // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2011 Nov 15. – Vol.184, No.10. – P.1200–1208.
9. Changes in thrombin generation and D-dimer concentration in women injection enoxaparin during pregnancy and the puerperium [Electronic resource] / J.P.Patel [et al.] // *BMJ. Pregnancy and Childbirth*. – 2014. – Vol.14. – 384 (doi: 10.1186/s12884-014-0384-0). – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4240885/>. – Date of access: 21.03.2018.
10. *Куликов, А.В.* Профилактика и лечение венозных тромбозомболических осложнений в акушерстве [Электронный ресурс] / А.В.Куликов. – Екатеринбург, 2013. – 26 с. – (Серия «Протоколы Областного перинатального центра»). – Режим доступа: https://praesens.ru/bitrix/templates/praesens-index/assets/files/Ekb/Protokol_TGV_OPC.pdf. – Дата доступа: 21.03.2018.

ANTICOAGULANTS IN PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PREGNANT WOMEN

L.N.Gavrilenko, I.S.Romanova, I.N.Kozhanova

Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus

Specific features of any drug use during pregnancy are reflected. Health conditions, when direct anticoagulants are prescribed for the prevention of venous thromboembolic complications (VTEC) in pregnant women (unfractionated heparins, UFH; low molecular weight (fractionated) heparins, LMWH), and contraindications to clotting prevention with anticoagulants are indicated.

Keywords: pregnant women; venous thromboembolic complications (VTEC); risk factors, clotting prevention; anticoagulants; unfractionated heparins (UFH); low molecular weight (fractionated) heparins (LMWH); prenatal period; postnatal period; anticoagulants prescription; preventive doses; therapeutic doses; contraindications to clotting prevention with anticoagulants.

Сведения об авторах:

Гавриленко Лариса Николаевна, канд. мед. наук, доцент; УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра клинической фармакологии, главный внештатный специалист по клинической фармакологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь; тел.: (+37544) 7975951; e-mail: larisa.gavrilenko@gmail.com.

Романова Ирина Сергеевна, канд. мед. наук, доцент; УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра клинической фармакологии; тел.: (+37529) 6017830; e-mail: irina.romanova@tut.by.

Кожанова Ирина Николаевна, канд. мед. наук, доцент; УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра клинической фармакологии, докторант; тел.: (+37529) 6870401; e-mail: kozhanovairina@mail.ru.