

# Предотвращение венозной тромбоземболии во время беременности

**Ампаро Сантамария**

Отдел гемостаза и тромбоза, Отделение гематологии, Госпиталь Святого Креста и Святого Павла, Барселона, Испания

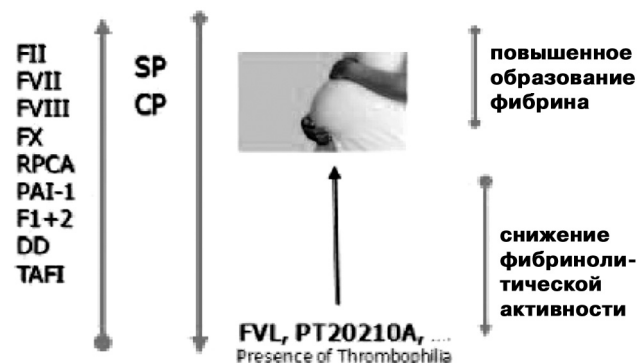
21 Международный конгресс по проблемам тромбообразования, Милан, Италия, 6–9 июля

Венозный тромбоз у беременных женщин наблюдается в 0,76–1,72 случаев из 1000. Риск, что у небеременных женщин будет диагностировано это заболевание, повышается в 4 раза. Две третьих случаев тромбоза глубоких вен диагностируют в период, предшествующий родам, при этом случаи заболевания относительно равномерно распределяются во время всего срока беременности; для сравнения, почти 60% случаев эмболии сосудов легких, связанной с беременностью, происходит в период после родов. По данным исследований, в США и Европе смертность от эмболии сосудов легких определяли в 1,1–1,5 на 100 000 случаев. В сущности, эмболия сосудов легких является главной причиной смерти матери в индустриальных странах.

Тромбоз – это комплексное заболевание, которое возникает в результате наличия генетических факторов или факторов, связанных с окружающей средой. Тромбофилия, или склонность к развитию тромбоза в связи с патологией механизма свертывания крови, особенно часто наблюдается у беременных, которые подвержены повышенному риску возникновения инсульта, эмболии сосудов легких и острого коронарного синдрома. Подсчитано, что 50% случаев венозной тромбоземболии у беременных связаны с наследственной или приобретенной тромбофилией; также было установлено, что повторное проявление заболевания чаще наблюдается у женщин, уже имеющих венозные тромбоземболические осложнения. Сегодня хорошо известны основные патогенные причины возрастающих случаев тромбоземболической болезни во время беременности, принимая во внимание, что в этот период наблюдается состояние гиперкоагуляции (повышение образования фибрина, снижение фибринолитической активности...).

## Факторы риска

В научном труде TREARS (от англ. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening – Тромбоз: риски и экономическое обоснование диагностики тромбофилии) под редакцией С. Тводл и соавторов исследователи пошли далее, применив систематический анализ



**Рис. 1. Состояние гиперкоагуляции**

С разрешения автора

возможного риска и финансовых последствий диагностики тромбофилии у беременных женщин. Авторы выбрали около 234 научных трудов, потенциально представляющих интерес, из них в процессе рассмотрения выбрали 72 работы, где представлена интересующая информация о связи между венозной тромбоземболией и тромбофилией у беременных. Среди других факторов было определено, что риск развития венозной тромбоземболии у женщин с гомозиготным фактором V Лейдена возрастает более чем в 34 раза (фактор риска 34,40), в то время как у женщин с FVL-гетерозиготой риск значительно ниже (фактор риска 8,32), в случаях гомозиготного протромбина риск возрастал в 24 раза (фактор риска 23,89).

Эти результаты очень важны, особенно если брать во внимание сравнительно большую распространенность некоторых из названных факторов. В данных, собранных группой специалистов по изучению тромбоза и гемостаза, которая изучала распространенность врожденной тромбофилии и ее связь с риском развития тромбоземболии во время беременности среди женщин в Европе, сообщается, что гетерозиготная мутация фактора V Лейдена наблюдается в 2–7% случаев (фактор риска 9), гомозигота FVL – в 0,2–0,5% случаев (фактор риска 34), а гетерозиготная мутация протромбина G20210A – в 2% случаев (фактор риска 7).

Согласно исследованиям Королевского колледжа гинекологии и акушерства, в группу риска, связанного с появлением венозной тромбоземболии во время беременности, попадают женщины старше 35 лет, имеющие лишнюю массу тела и у которых было несколько плодов.

## Рекомендации

Для того чтобы должным образом предотвращать венозную тромбоземболию (ВТЭ) во время беременности, необходимо учитывать все упомянутые факторы риска. Исходя из научно обоснованной клинической практики Американского колледжа пульмонологов, были наработаны рекомендации, где указаны две группы риска: беременные, у которых ранее наблюдалась ВТЭ, и беременные с тромбофилией, но не имеющие в анамнезе ВТЭ. В целом, доктор Ампаро Сантамария отметила: «Использование низкомолекулярного гепарина является более предпочтительным, чем использование нефракционированного гепарина, для предотвращения и лечения венозной тромбоземболии у беременных женщин (рекомендация степени 2С)».

Беременным женщинам, у которых ранее наблюдался единичный случай ВТЭ, связанный с кратковременными факторами риска (кроме тромбофилии), специалисты Американского колледжа клинической фармакологии (АККФ) рекомендуют строгое клиническое наблюдение в период до родов и противokoагулирующую профилактику после родов (рекомендация степени 1С). Если же временный фактор риска, вызвавший ранее ВТЭ, связан с беременностью или повышенной концентрацией эстрогена, АККФ рекомендует клиническое наблюдение или противokoагулирующую про-

филактику в период перед родами, профилактику следует также проводить после родов (рекомендация степени 2С). Более того, беременным женщинам с единичным идиопатическим случаем ВТЭ с тромбофилией или без нее, а также женщинам, которые не проходили длительную противокоагулирующую терапию, рекомендуется использовать любую из перечисленных далее методов лечения: профилактика тромбоза с использованием низкомолекулярного гепарина или нефракционированного гепарина в средних дозах, клиническое наблюдение на протяжении всего периода беременности и применение противокоагулирующих препаратов после родов (рекомендация степени 1С).

Рассматривались также и другие рекомендации из этого наставления по клинической практике. Беременным женщинам, у которых ВТЭ наблюдали в 2 и более случаях и которые долгое время не принимали противокоагулирующих препаратов, АККФ рекомендует проходить профилактику перед родами – принимать низкомолекулярный или нефракционированный гепарин в средних дозах или в период после родов подобрать необходимую дозу препарата, также рекомендуется наблюдение и прием противокоагулирующих препаратов (рекомендация степени 2С). Женщинам, которые длительное время лечатся противокоагулирующими препаратами, рекомендуется применение низкомолекулярного или нефракционированного гепарина с последующим продолжительным приемом противокоагулирующих препаратов после родов (рекомендация степени 1С). Всем беременным женщинам, у которых ранее наблюдался тромбоз глубоких вен, рекомендуется носить чулки с умеренной упругостью как до, так и после родов (рекомендация степени 2С). Говоря о женщинах с высоким риском тромбофилии (например, женщины с дефицитом антитромбина или с гетерозиготным вариантом протромбина G20219A), у которых наблюдался единичный случай ВТЭ и которые длительное время не принимали противокоагулирующих препаратов, АККФ кроме профилактики после родов рекомендует также клиническое наблюдение и профилактику тромбоза с применением низкомолекулярного или нефракционированного гепарина (в средних дозах или дозах, установленных в ходе профилактики) в период перед родами.

Для беременных с тромбофилией, у которых ранее не была диагностирована ВТЭ (пациенты другой группы), АККФ также предлагает различные рекомендации по лечению. Врачи не рекомендуют использовать в этих случаях обычную фармакологическую профилактику перед родами, поскольку необходимо определить уровень риска для каждого пациента (рекомендация степени 1С). В отдельных случаях беременным, у которых ранее не была диагностирована ВТЭ, но с дефицитом антитромбина, рекомендуется профилактика как до, так и после родов (рекомендация степени 2С). Всем беременным с тромбофилией, у которых ранее не была диагностирована ВТЭ, в период перед родами показано клиническое наблюдение или профилактика с применением низкомолекулярного / нефракционированного гепарина вместе с противокоагулянтной терапией после родов (рекомендация степени 2С). Наконец, женщинам, у которых выявлены антитела к фосфолипидам и у которых во время беременности замирал плод 3 раза и более или была поздняя смерть плода, у которых при этом не было артериального или венозного тромбоза, рекомендуется применение нефракционированного гепарина в профилактических или средних дозах перед родами или низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах вместе с аспирином (рекомендация 1В).

Доктор Ампаро Сантамария отметила, что в других клинических условиях «...отсутствуют существенные показания, поэтому нет и рекомендаций, которым можно было бы следовать».

При рассмотрении научных работ, которое недавно проводилось Кокрановским Сотрудничеством, где оценивалась эффективность профилактики тромбоэмболии, не было обнаружено значительных статистических различий при применении низкомолекулярного гепарина, нефракционированного гепарина или плацебо. Недостаток исследований и ограниченное количество пациентов, включенных в эти исследования, не позволяют сделать окончательные выводы касательно пользы дородовой профилактики. Согласно авторам этого доклада, нет доказательств в поддержку безопасности и эффективности противокоагулянтной профилактики тромбоза во время беременности, а также ее использования вне рамок клинических исследований. Хотя имеется большой опыт лечения беременных низкомолекулярным гепарином в обычной клинической практике.

В статье, опубликованной в журнале Blood (2005), была дана оценка эффективности использования различных видов низкомолекулярного гепарина для лечения и профилактики тромбоэмболии у беременных. Так, при использовании низкомолекулярного гепарина были задокументированы в основном такие осложнения: кровотечения – фактор риска 1,98 и тромбозы – фактор риска 1,37. В этом исследовании доктор Сантамария считает: «...установлено, что использование низкомолекулярного гепарина эффективно и безопасно для предотвращения тромбоэмболии у беременных женщин».

Виды низкомолекулярного гепарина: все ли одинаковы?

Рекомендуемая профилактическая доза низкомолекулярного гепарина неодинаковая – она зависит от препарата. Для бемипарина и тинзапарина доза колеблется в пределах 2500–3500 ед. в сутки подкожно; для эноксапарина рекомендуемая доза составляет 20–40 мг в сутки подкожно; для дальтепарина – 2500–5000 ед. в сутки подкожно и для надропарина – 2850 ед., 3800 ед. или 5700 ед. в сутки подкожно.

С фармакокинетической точки зрения, разные препараты низкомолекулярного гепарина имеют существенные различия. Период полувыведения бемипарина (5,3 ч) является наиболее длительным из всех отмеченных препаратов низкомолекулярного гепарина. Этот гепарин всасывается из

Таблица 1

**Осложнения при использовании почти всех видов низкомолекулярного гепарина для лечения беременных женщин**

Осложнение	Процентное соотношение
<b>Тромбоз</b>	2,37 (0,97±1,87)
Венозная тромбоэмболия	0,88 (0,55±1,28)
Артериальный тромбоз	0,50 (0,28±0,84)
<b>Кровотечение</b>	1,98 (1,50±2,57)
Артериальное кровотечение	0,43 (0,22±0,75)
Кровоизлияние после родов более 800 мл	0,94 (0,61±1,37)
Гематома раны	0,61 (0,38±0,98)
<b>Аллергия</b>	1,80 (1,34±2,37)
<b>Тромбоцитопения</b>	
Тромбоциты	0,11 (0,02±0,32)
ГИТ	0,00 (0,00±0,11)
<b>Остеопороз</b>	0,04 (<0,01±0,20)

\*Грир И.А. и др. журнал Blood 2005; 106 (2) 401–407.  
С разрешения Американского общества гематологии

Таблица 2

Период полувыведения препаратов низкомолекулярного гепарина

Название препарата	Период полувыведения (часов)
Вемипарин	5,2-5,4
Еноксапарин	4,04-4,4
Надропарин	3,7
Дальтепарин	2,3-2,8
Ревипарин	2,5-4,3
Тинзапарин	3,0

С разрешения автора

\* Из книги Planes A. Et al. Expert Opin Pharmacother 2003;4 (9): 1551–1561.

подкожных областей и быстро попадает в систему кровообращения. Он имеет практически полную биодоступность (96%), что позволяет введением одной дневной дозы проводить профилактику венозной тромбоэмболии. В фармакокинетическом исследовании (А. Плейнз и др.) было отмечено, что адекватная антикоагуляция может наблюдаться, по крайней мере, в течение 18 ч после подкожного введения препарата.

В открытом перекрестном исследовании 12 здоровым добровольцам были введены бемипарин (3500 МЕ) и эноксапарин (4,000 МЕ) для анализа различных фармакокинетических параметров (Антонийоан Р.М. и др.). Доктор Ампаро Сантамария подтвердила: «...у бемипарина длительность активности антифактора Ха и область под кривой на диаграмме были значительно выше аналогичных показателей эноксапарина, что предполагает больший эффект антифактора Ха у бемипарина». В другом открытом перекрестном исследовании 12 здоровым добровольцам вводили бемипарин (3500 МЕ) и тинзапарин (4500 МЕ) для оценки фармакокинетики обоих препаратов (Депас Ф. и др.). У бемипарина длительность активности антифактора Ха и область под кривой на диаграмме были значительно выше, чем у тинзапарина.

Средняя молекулярная масса бемипарина составляет 3600 Дальтон, это наиболее низкая молекулярная масса препаратов низкомолекулярного гепарина, имеющих в Испании, при этом у бемипарина наилучшее соотношение активности фактора Ха и фактора II. Низкомолекулярный

гепарин поддерживает активность антифактора Ха, но тенденция к инактивации фактора II ниже, чем у нефракционированного гепарина. Соотношение активности антифактора Ха и антифактора II для гепатоцитного ядерного фактора составляет 1:1, хотя при регулярном использовании низкомолекулярного гепарина соотношение наблюдается в пределах 2:1–5:1. Более высокое соотношение может означать более высокую антитромботическую активность. У бемипарина соотношение активности антифактора Ха и антифактора II составляет 8:1, что значительно выше, чем у ревивипарина, дальтепарина, эноксапарина, надропарина или тинзапарина.

Относительно эффективности и безопасности использования препарата при беременности Доктор Сантамария уверила: «...подкожное введение бемипарина связано с полным отсутствием утробной токсичности у подопытных крыс и кроликов». Исследование, проведенное Запатоеро и соавторами, на 20 беременных крысах и 20 беременных кроликах, показало, что бемипарин имеет хороший токсикологический профиль для утробного развития плода.

На этой встрече специалист Госпиталя Святого Креста и Святого Павла (Барселона, Испания) продемонстрировала богатый опыт лечебного заведения по применению бемипарина для лечения беременных женщин. В исследовании, представленном ее группой на 21-м Конгрессе Международного общества по изучению тромбоза и гемостаза, была показана безопасность и эффективность применения этого препарата для лечения беременных с тромбофилией, тромбоэмболической болезнью или плацентарным синдромом, связанным с тромбофилией. В исследовании принимали участие 57 беременных женщин (средний возраст 34 года), которые лечились низкомолекулярным гепарином или принимали его для профилактики. Женщин разделили на две группы в зависимости от того, проходили они профилактику тромбоза (42) или лечились низкомолекулярным гепарином (10). Пациенты получали бемипарин или тинзапарин. 29 женщинам вводили профилактические дозы, а 28 вводили дозы терапевтические. Лишь у 7 женщин были выявлены осложнения, не связанные, однако, с применением низкомолекулярного гепарина. Были зафиксированы только один случай тромбоза глубоких вен и одна смерть плода во время беременности. В своих выводах авторы иссле-

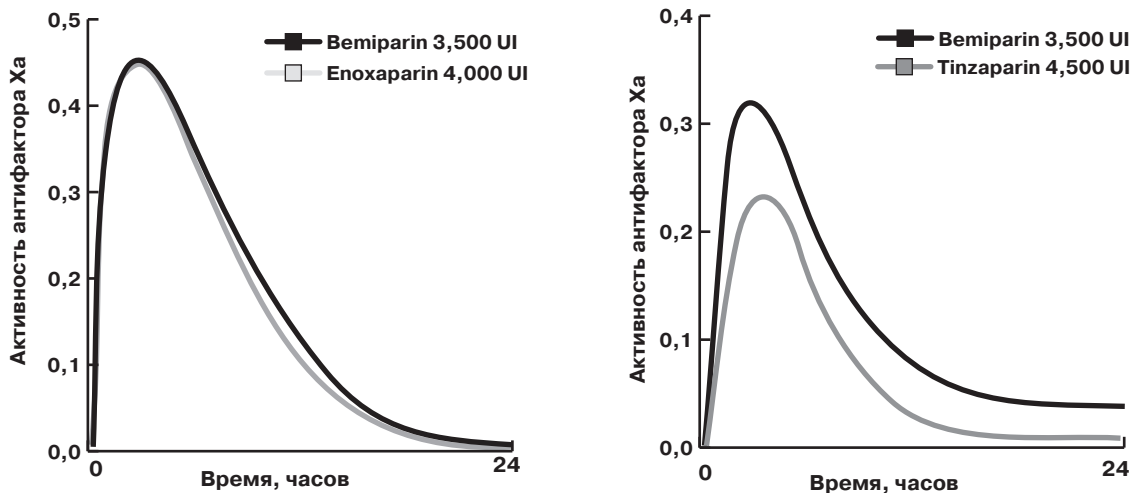
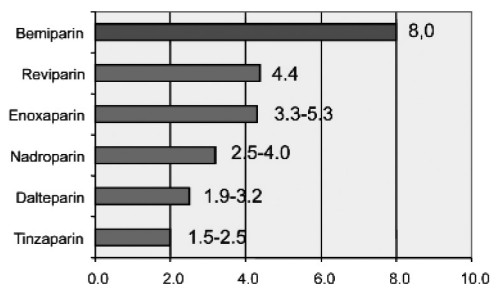


Рис. 4. Сравнение фармакокинетики препаратов низкомолекулярного гепарина

© Antonijooan R Metal. Int. Jour .Clinic.Pharmaco.Therapeutics. 2009;47(12):726-732.

С разрешения издательства Dustri Verlag.

© Depasse F et al. Thromb Res.2003; 109(2-3):109-17. С разрешения Elsevier



**Рис. 5. Соотношение активности антифактора Xa и антифактора II**

*С разрешения автора*

Данные взяты из Planes A. Etal. Expert Opin Pharmacother 2003;4(9):1551-1561.

дования отмечают, что лечение низкомолекулярным гепарином во время беременности было безопасным, улучшило родоразрешение; кроме того, было указано, что, принимая во внимание недостаток клинического опыта в

подобных случаях, есть необходимость создания многофункциональных медицинских отделений, где бы беременные женщины с болезнями, связанными с тромбофилией, получали наилучший уход.

Доктор АмпароСантамария в своих выводах подчеркнула: «Низкомолекулярный гепарин – это *золотой стандарт* в лечении и профилактике тромбоза во время беременности. Сегодня есть весомые доказательства положительного результата противokoагулирующей профилактики тромбоза после родов и ношения чулков умеренной упругости во время беременности; и в то же время возможная польза профилактики тромбоза перед родами все еще под вопросом». Также она добавила: «Препараты низкомолекулярного гепарина, как, например, бемипарин, являются безопасными и эффективными при профилактике тромбоза во время беременности; хотя необходимо больше исследований для наработки рекомендаций как по профилактике тромбоза перед родами, так и профилактики акушерских осложнений, связанных с тромбофилией. В любом случае, необходимо учитывать мнение пациента при принятии решений во время всего периода профилактики тромбоза».

Таблица 3

Условие № 38	Возраст, лет	Диагноз пациентов	Лечение
Профилактика	34,8 (27-39)	Тромбофилия – 26 Тромбоз глубоких вен – 14 Недоразвитие плода – 9	Терапия бемипарином – 6 человек Профилактика бемипарином – 9 человек Терапия тинзапарином – 9 человек Профилактика тинзапарином – 1 человек Профилактика энокзапарином – 1 человек Терапия фраксипарином – 3 человека
Лечение	33,4 (28-38)	Тромбофилия – 4 Тромбоз глубоких вен – 9 Недоразвитие плода – 2	Терапия бемипарином – 5 человек Терапия энокзапарином – 3 человека Терапия фраксипарином – 1 человек