



## Бемипарин в акушерской практике

**26-27 сентября в г. Киеве прошла научно-практическая конференция с международным участием «Репродуктивное здоровье: актуальные вопросы сегодня». Предлагаем читателям ознакомиться с докладом заведующей кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктора медицинских наук, профессора Юлианны Александровны Дубоссарской, посвященным диагностике и тактике ведения беременных с наследственными тромбофилиями.**

Проблема тромботических осложнений в последние годы приобретает все большее значение как в общеклинической, так и в акушерско-гинекологической практике. Венозные тромбозы и эмболии (ВТЭ) остаются одной из ведущих причин материнской смертности в развитых странах, преимущественно за счет тромбоэмболии легочной артерии — до 20% в структуре акушерских ВТЭ (James A.H. и соавт., 2003). Послеродовой период является наиболее опасным по развитию ассоциированных с беременностью и родами тромбозов, риск которых достигает в среднем 2‰ (Стуров Н.В., 2013). Установлено, что частота развития ВТЭ в послеродовом периоде в 3-6 раз выше у женщин после операции кесарева сечения, чем после вагинальных родов (Тооһег R. и соавт., 2010). Риск ВТЭ снижается до исходного уровня через 6 нед после родов.

Тромбофилия — патологическое состояние, которое возникает на фоне нарушений свойств и состава крови и приводит к развитию тромбозов различной локализации. Термин «тромбофилия» впервые был предложен почти 50 лет назад, в 1965 г. O. Egeberg для описания дефицита антитромбина III у членов одной норвежской семьи с венозными тромбозами. Позже этот термин был широко внедрен в клиническую практику и стал объединять как наследственные, так и приобретенные формы тромбофилии.

Наследственные тромбофилии выявляются у 20-50% больных с ВТЭ при беременности (Lim W., 2007). Пациентки с одним эпизодом ВТЭ в анамнезе, ассоциированным с наследственной или приобретенной тромбофилией высокого риска, принадлежат к группе высокого риска повторных тромбозов.

К наследственным тромбофилиям высокого риска относятся:

- гомозиготная мутация V фактора (мутация Leiden);
- гомозиготная мутация II фактора протромбина G20210A;
- сочетание гетерозиготных мутаций V и II факторов;
- дефицит антитромбина III;
- дефицит протеина С;
- дефицит протеина S.

Другие генетические полиморфизмы системы гемостаза и фолатного цикла (в том числе мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR C677T) не связаны с клинически значимым увеличением риска ВТЭ при беременности (Robertson L. и соавт., 2005).

Исследования, посвященные тромбофилиям в акушерской практике, в частности антифосфолипидному синдрому (АФС), мутации V фактора Leiden, мутации протромбина G20210A и MTHFR C677T, которые проводились с начала 90-х годов XX века, показали крайне высокую их частоту не только у пациенток с различными тромбоэмболиями, но и с типично акушерскими осложнениями, такими как привычное невынашивание беременности, в том числе преембрионические потери, тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), синдром задержки внутриутробного роста плода, антенатальная гибель плода и др. (Макацария А.Д. и соавт., 2008).

Распространенность врожденных тромбофилий и риск венозных тромбоэмболических осложнений у беременных в европейской популяции (Marik P.E., Plante L.A., 2008) достаточно высоки, эти показатели представлены в таблице.

Диагностика приобретенной формы тромбофилии — АФС — проводится по критериям

Саппоро (2006) по наличию одного клинического критерия (тромбозы и/или определенные осложнения беременности) в сочетании с одним лабораторным критерием (волчаночный антикоагулянт или антитела IgM или IgG к кардиолипину либо антитела IgM или IgG к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 в средних или высоких титрах, которые выявлены не менее двух раз с интервалом более 12 нед).

Наличие тромбофилии, даже в сочетании с гиперкоагуляционным состоянием при беременности, не обязательно приводит к тромботическому исходу. Поэтому рутинная диагностика наследственных тромбофилий на этапе прегравидарной подготовки и в течение беременности с точки зрения соотношения «стоимость/эффективность» нецелесообразна. Однако женщинам с осложненным личным и семейным анамнезом (тромбоэмболии, тромбозы, инсульты, инфаркты в возрасте до 50 лет или диагностированная наследственная тромбофилия у близких родственников, тромбозы необычной локализации, например, мезентериальных вен), с привычным невынашиванием беременности, после исключения АФС и других факторов, с тяжелой преэклампсией, с ПОНРП можно рекомендовать обследование системы гемостаза (коагулограмма, D-димер и др.) с последующей консультацией гематолога.

В Украине в сертифицированных лабораториях возможно обследование на наследственные тромбофилии методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью тест-систем ДНК-Технология (Россия). Исследование «тромбофилия» проводится по восьми генам, включающим мутации и полиморфизмы I, II, V, VII, XIII факторов свертывания крови, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), тромбоцитарных рецепторов к коллагену (ITGA2 — интегрин альфа-2) и к фибриногену (ITGB3 — интегрин бета-3), также доступно исследование четырех генетических полиморфизмов фермента фолатного цикла при гипергомоцистеинемии.

Возможно сочетание антифосфолипидного синдрома и наследственных форм тромбофилии, так называемые комбинированные тромбофилии, при которых риск тромбозов значительно возрастает.

Согласно последнему руководству по антиромботической терапии и профилактике тромбозов 9 пересмотра Американской коллегии торакальных врачей (ACCP, 2012) при беременности и в послеродовом периоде для профилактики тромбоэмболий следует отдавать предпочтение низкомолекулярным гепаринам (НМГ), а не нефракционированному гепарину (НФГ). В разделе «Венозная тромбоэмболия, тромбофилия, антиромботическая терапия и беременность» (ACCP, 2012) указаны следующие рекомендации.

1. Всем женщинам с ВТЭ в анамнезе целесообразно проводить тромбопрофилактику

в послеродовом периоде в течение 6 нед с использованием профилактических или средних доз НМГ или с помощью антагонистов витамина К под контролем международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0 (2В).

2. Пациенткам со средним или высоким риском повторных ВТЭ (в том числе единичные или множественные ВТЭ неакушерской этиологии или эстроген-индуцированные ВТЭ без последующего приема препаратов для тромбопрофилактики в анамнезе) более рационально назначение профилактических или средних доз НМГ в родоразрешительном периоде, чем рутинное наблюдение (2С).

3. Беременным без анамнеза ВТЭ, но имеющим гомозиготный генотип по мутации V фактора Leiden или гену протромбина G20210A и отягощенный семейный анамнез ВТЭ, рекомендуется назначение профилактических или средних доз НМГ в родоразрешительном 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 (2В).

4. Пациенткам без анамнеза ВТЭ, с другими видами тромбофилий и отягощенным семейным анамнезом ВТЭ, вероятно, целесообразно родоразрешение и послеродовое назначение профилактических или средних доз НМГ, или женщинам без дефицита протеинов С или S — непрямым антикоагулянтам под контролем МНО в пределах 2,0-3,0 (2В).

5. Беременным без личного и семейного анамнеза ВТЭ, но имеющим гомозиготный генотип по мутации V фактора Leiden или гену протромбина G20210A, рационально родоразрешение и назначение профилактических или средних доз НМГ или непрямым антикоагулянтам под контролем МНО в пределах 2,0-3,0 (2В).

6. Пациенткам с другими тромбофилиями без личного и семейного анамнеза ВТЭ рекомендовано родоразрешение и послеродовое наблюдение, а не фармакологическая профилактика (2С).

7. Для женщин с привычным невынашиванием на ранних сроках беременности (три и более самопроизвольных аборта до 10 нед беременности) следует проводить скрининг на антифосфолипидные антитела (1В).

8. Для пациенток с осложнениями беременности в анамнезе предлагается не проводить рутинный скрининг на наследственные тромбофилии (2С).

9. Для женщин, у которых наблюдаются клинические (три и более самопроизвольных аборта до 10 нед беременности) и лабораторные критерии АФС, рекомендуется родоразрешение с назначением профилактических или средних доз НФГ или профилактических доз НМГ в сочетании с низкими дозами аспирина по 75-100 мг 1 раз в сутки (1В) (что соответствует клиническому протоколу



Ю.А. Дубоссарская

МЗ Украины № 624 от 03.11.2008 г. «Невиношування вагітності»).

10. Для пациенток с наследственной тромбофилией и осложнениями беременности в анамнезе предлагается не использовать антиромботическую профилактику (2С).

В Украине антиромботическая профилактика в послеродовом периоде, включающая раннюю активизацию, механические методы (компрессионный трикотаж) и НМГ, проводится в соответствии с приказом МЗ Украины № 329 от 15.06.2007 г. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології».

НМГ являются эффективными и безопасными препаратами для профилактики ВТЭ у беременных и родильниц. НМГ в меньшей степени, чем НФГ, связываются с тромбоцитами и тромбоцитарным фактором IV, поэтому риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении ниже, и назначение НМГ не требует контроля уровня тромбоцитов. Не рекомендуется проводить ежедневный контроль уровня анти-Ха фактора у беременных, получающих низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах. НМГ практически не активируют остеокласты, поэтому риск развития остеопороза и переломов костей при их применении также очень низкий, не более 0,04%.

В последнее время появились исследования, продемонстрировавшие эффективность и безопасность применения НМГ второго поколения — бемипарина — при акушерской патологии (Cruz M. и соавт., 2011, Gonzalez J.M., 2012). В нашей клинической практике также используется бемипарин натрия (Цибор, «Берлин-Хеми»), отличающийся наименьшей молекулярной массой из всех используемых сегодня НМГ (3600 Да) и высоким соотношением анти-Ха фактора/анти-IIa фактора (8:1), что объясняет высокую антиромботическую активность и низкий риск развития кровотечений. Максимальная анти-Ха активность наблюдается в среднем через 2-3 ч после введения препарата, период полувыведения бемипарина составляет 5-6 ч, что обеспечивает меньшую кратность введения препарата, чем НФГ. Биодоступность бемипарина, как и у остальных НМГ, очень высокая и после подкожного введения достигает 96%. Для профилактики ВТЭ при беременности и в послеродовом периоде бемипарин используется в средней профилактической дозе подкожно по 2500 МЕ (0,2 мл) 1 раз в сутки. Побочных реакций при применении бемипарина в нашей практике не наблюдалось.

Необходимо помнить, что применение антиагрегантной и антикоагулянтной терапии необходимо прекратить у женщин, у которых отмечается значительный риск акушерского кровотечения. Аспирин при АФС и комбинированной тромбофилии отменяют за 7-10 дней до срока предполагаемых родов, а НМГ вводят за 24 ч до родоразрешения и продолжают через 6-12 ч после родов или операции кесарева сечения при отсутствии кровотечения.

Подготовила **Наталья Карпенко**

Таблица. Распространенность тромбоэмболий у беременных европейской популяции			
Факторы риска	Частота (%)	Отношение шансов (доверительный интервал)	
Мутация V фактора Leiden	Гетерозиготная	2,0-7,0	8,32 (5,44; 12,70)
	Гомозиготная	0,2-0,5	34,40 (9,86; 120,05)
Мутация протромбина G20210A	Гетерозиготная	2,0	6,80 (2,46; 18,77)
	Гомозиготная	Редко	26,36 (1,24; 559,29)
Дефицит антитромбина III (<80% активности)	<0,1-0,6	4,76 (2,15; 10,57)	
Дефицит протеина С (<75% активности)	0,2-0,3	4,76 (2,15; 10,57)	
Дефицит протеина S (<65% активности)	<0,1-0,1	2,19 (1,48; 6,00)	