

Ю.А. Іванів, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Вагітна з протезованим клапаном: принципи лікарського нагляду та особливості антикоагулянтної терапії

Серед пацієнтів з протезованими клапанами серця маємо значну частку дівчат і молодих жінок, яким довелося провести операцію заміни клапана через вроджені чи набуті вади. З часом багато з них вирішують завагітніти і народити дитину. У цих випадках консультування до вагітності, нагляд за пацієнткою протягом вагітності і належне лікування – справжній виклик для лікаря.

Сама по собі вагітність ставить підвищені вимоги до серця і всієї системи кровообігу. Особливостями гемодинаміки при вагітності є те, що поступово зростає об'єм циркулюючої крові аж на 50%, а серцевий викид – на 30-50% (найбільше – між 5-м і 8-м місяцем). Одночасно збільшується частота серцевих скорочень, яка досягає максимальних значень на 32-му тижні: на 10-20 ударів за хвилину більше, ніж до вагітності. Ехокардіографічно визначені розміри камер серця поступово зростають на 2-5 мм. Одночасно зменшується системний судинний опір унаслідок дії гормонів і функціонування плаценти. Таким чином, серце вагітної жінки починає працювати в умовах підвищених вимог, тому під час вагітності може проявитися і почати прогресувати раніше не маніфестована серцево-судинна недостатність.

Крім того, під час вагітності відбуваються суттєві зміни в гемостазі, які сприяють коагуляції: посилюється адгезивність тромбоцитів; зростає концентрація фібриногену і коагуляційних факторів (інгібітор активації плазміногену, фактор VII, VIII і X); слабне фібриноліз. Усі ці процеси для пацієнтки зі штучним клапаном серця створюють загрозу його тромбування.

Кардіологічними протипоказаннями до вагітності є ті хвороби, за яких відзначається значна материнська смертність і висока загроза загибелі плода. До них належать:

- легенева гіпертензія будь-якого походження;
- тяжка лівошлункочкова недостатність (фракція викиду <30%, функціональний клас за NYHA III-IV);
- попередня перипарціальна кардіоміопатія з будь-яким погіршенням функції лівого шлункочка;
- тяжкий мітральний стеноз чи тяжкий симптомний аортальний стеноз;
- синдром Марфана з діаметром аорти понад 45 мм;
- розширення аорти понад 50 мм при двостулковому аортальному клапані;
- тяжка коарктація аорти.

Найчастішою причиною серцевих ускладнень під час вагітності в індустріалізованих країнах є вроджені вади серця (70-80%), а в країнах, що розвиваються – набуті клапанні вади серця (50-90%). Кардіоміопатії трапляються рідко, однак це особливо важкі випадки з дуже поганим прогнозом. У західному світі зростає частота ішемічної хвороби серця серед вагітних насамперед через збільшення віку жінок, які вирішили стати матерями. Часто у вагітних виявляють артеріальну гіпертензію (6-8%), однак тяжкі наслідки виникають надзвичайно рідко. У пацієнток із структурною патологією серця трапляються аритмії, які переважно не вимагають лікування. Особливо загрозливим ускладненням є тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії.

Антикоагулянтна терапія під час вагітності в жінки зі штучним клапаном серця є далеко не простим завданням, адже гіперкоагуляційний стан збільшує ризик тромбування механічних клапанних протезів, а досягати необхідного рівня гіпокоагуляції значно складніше. Зауважено, що ризик тромбозів механічних клапанних протезів нижчий у випадку застосування непрямих антикоагулянтів, ніж при призначенні гепарину, однак ризик для плода є вищим.

Небезпеки застосування похідних кумарину під час вагітності полягають у тому,

що вони проходять через плаценту і блокують утворення білків, залежних від вітаміну К, а ці білки беруть участь у розвитку кісток, хрящів і нервової системи. Ембріопатія від застосування похідних кумарину описана в 1965 р. Основні її прояви – черепна середньоліцева гіпоплазія і зернистість епіфізів кісток, яку виявляють на рентгенограмах. Також можуть виникнути різноманітні аномалії ЦНС: від гідроцефалії до атрофії зорових нервів. Тератогенність кумаринових похідних вивчалася у багатьох дослідженнях. Огляд 17 досліджень за 1982-1999 рр. (D. van Drieli та співавт., 2002) сумарно включив аналіз 979 вагітностей у жінок з протезованими клапанами серця, 33% з них приймали варфарин, а 46% – аценокумарол. Частота скелетних аномалій при застосуванні кумаринових похідних становила 6%, а при застосуванні гепарину як основного антикоагулянта з 6-го по 12-й тиждень вагітності не зафіксовано жодного такого випадку. Частота аномалій ЦНС серед живих новонароджених становила 1% (12 випадків), з них у 11 випадках жінки приймали непрямий антикоагулянт, а в одному випадку – гепарин. Спонтанні аборти сталися в 34% випадків.

Зауважено, що тератогенний вплив непрямих антикоагулянтів є дозозалежним: застосування варфарину в дозі до 5 мг/день чи аценокумаролу до 2 мг/д не загрожує виникненням аномалій розвитку плода.

У той же час застосування гепарину з метою антикоагуляції у вагітних з механічними клапанними протезами збільшує ризик тромбозу клапанів і тромбоемболічних ускладнень. Це переконливо показано в огляді публікацій, в якій сумарно включено аналіз перебігу 788 вагітностей у жінок з протезованими клапанами (Chan W.S., 2000). Згідно з цими даними тромбоемболічні ускладнення виникли в 3,9% жінок, які приймали пероральні антикоагулянти протягом усієї вагітності, а якщо у першому триместрі їх замінювали на нефракціонований гепарин – в 9,2% випадків. Материнська смертність сталася переважно внаслідок тромбозу штучного клапана відповідно в 1,8 і 4,2% випадків.

Намагання уникнути тератогенного впливу похідних кумарину у вагітних із протезованими клапанами призвело до широкого застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ) у першому триместрі вагітності, адже ці препарати не проникають через плаценту і не викликають розладів ембріогенезу. На відміну від нефракціонованого гепарину НМГ дають можливість досягти стабільнішої антикоагуляції і рідше викликають такі небажані ефекти, як тромбозитопенія й остеопороз.

Заслугує на увагу аналіз 81 випадку вагітності у 75 жінок з протезованими клапанами, зроблений B. Oran і співавт. (2004). У 21 випадку застосували еноксапарин лише під час першого триместру, у решти пацієнток – протягом всієї вагітності. У 51 випадку проводили корекцію дози, досягаючи терапевтичного рівня анти-Ха, а в 30 випадках застосовували фіксовану дозу еноксапарину. Тромбози і тромбоемболії сталися у 10 випадках, 9 з них – у групі з режимом фіксованої дози. Усі 7 тромбозів відбувалися у жінок з механічними мітральними двопелюстковими клапанами. В інших дослідженнях також зауважено, що тромбози клапанів настають переважно у випадках

мітральних протезів, і значно рідше при використанні аортальних протезів. Значно безпечніше можна застосовувати НМГ за умови корекції дози з урахуванням рівнів анти-фактора Ха.

Для забезпечення адекватної антикоагуляції під час вагітності переважно потрібні вищі, ніж звичайно, дози НМГ. Це пояснюють тим, що НМГ виводяться нирками, а під час вагітності зростає рівень гломерулярної фільтрації, а крім того, зростає загальний об'єм плазми. Часто НМГ доводиться застосовувати тричі, а не двічі на день, щоб досягти і підтримувати терапевтичний рівень анти-фактора Ха протягом доби.

Захистити пацієнтку від ризику тромбування штучного клапана чи тромбоемболії може допомогти аспірин, призначений додатково як доповнення до основного антикоагулянтного препарату. Доведено, що малі дози аспірину є цілком безпечними під час вагітності. У хворих з механічними клапанами (не вагітних) доповнення варфарину малими дозами аспірину зменшувало вірогідність тромбоемболічних ускладнень. Тому у вагітних жінок з підвищеним ризиком тромбозу доцільно, крім кумаринових похідних, застосовувати аспірин (табл.).

Тромбоз механічного клапана під час вагітності проявляє себе виникненням раптової задишки або емболічної події. У такому випадку необхідно провести негайну трансторакальну ехокардіографію з оцінкою градієнтів тиску на протезі і розрахунку його площі отвору. Як звичайно, для верифікації діагнозу доводиться додатково проводити черезстраховідну ехокардіографію (рис.). Якщо це обстеження



Ю.А. Іванів

недостатньо однозначно підтверджує чи виключає діагноз, слід провести рентгеноскопію, яку можна розцінити як відносно безпечну процедуру, адже доза опромінення для плода дуже обмежена і навряд чи буде мати негативний вплив за умови екранування живота матері.

Європейські настанови з лікування серцево-судинних хвороб під час вагітності за 2011 р. налаштовують на лікування тромбозу механічного протеза у вагітної таким самим чином, як це радять робити, коли вагітності немає. Фібриноліз як метод лікування залишають для пацієнток у тяжкому стані, або коли операція не доступна негайно, а також для хворих із високим хірургічним ризиком. В інших випадках операція є методом вибору. Однак окремі автори обґрунтовано розцінюють фібриноліз як перший вибір у лікуванні всіх пацієнток з клапанним тромбозом. Починають лікування в некритичних випадках згідно з настановою Європейського товариства кардіологів із внутрішньовенного введення гепарину, особливо у хворих, які порушили режим антикоагулянтної терапії або мають неоструктуривний тромб. Якщо ж тромб під впливом лікування не зникає, потрібні інші способи (операція чи фібриноліз). У вагітних жінок ризик хірургічної операції на серці порівняний з ризиком поза вагітністю. Однак є значний ризик втрати плода (від 20 до 30%), пов'язаний із штучним кровообігом.

Завдяки тому що фібринолітики не проникають через плаценту, тромболізіс можна успішно використовувати у вагітних зі штучним клапаном без негативних наслідків для плода. Стрептокіназу чи урокіназу

Таблиця. Схема антикоагулянтної терапії у вагітних з механічними клапанними протезами

До вагітності
<ul style="list-style-type: none"> • Пояснити пацієнтці особливості антикоагулянтної терапії під час вагітності. • Приймати похідне кумарину, аж доки не настане вагітність. • Важливо якомога раніше розізнати вагітність. Якщо менструація не настала в очікуваний день, слід проводити тест на вагітність кожні три дні, поки не буде позитивний результат або не розпочнеться менструація. • Визначити лікаря, відповідального за антикоагулянтну терапію під час вагітності. • Необхідні письмові (друковані) інструкції щодо застосування антикоагулянтів під час вагітності, які треба надати як пацієнтці, так і лікуючому лікарю.
6-12-й тиждень вагітності
<ul style="list-style-type: none"> • Якщо добова доза варфарину <5 мг чи аценокумаролу <2,0 мг, то таку терапію слід проводити далі протягом вагітності. • Якщо дози вищі, то треба замінити похідне кумарину на підшкірний НМГ двічі на день. • Підібрати дозу НМГ так, щоб піковий анти-Ха рівень став від 0,7 до 1,2 Од/л через 4 год після введення препарату. • Якщо перед введенням чергової дози анти-Ха рівень є недостатнім, то треба призначити препарат тричі на день. • Перевіряти анти-Ха рівень щотижня.
13-35-й тиждень вагітності
<ul style="list-style-type: none"> • Перейти знову на прийом похідного кумарину. • Контроль МНВ (INR) що 2 тиж. • У пацієнток з підвищеним ризиком тромбозу призначити додатково аспірин. • Якщо починаються пологи у той час, коли жінка приймає пероральний антикоагулянт, то треба провести кесарів розтин через ризик інтракраніального крововиливу в дитину у випадку вагінальних пологів, адже на дитину також діяв антикоагулянт.
36-й тиждень і далі
<ul style="list-style-type: none"> • Замінити похідне кумарину на підшкірний еноксапарин двічі на день. • Викликати пологи на 38-му тижні • За 36 год до пологів припинити п/ш еноксапарин. • За 24 год розпочати постійну інфузію гепарину. • З початком пологів припинити інфузію гепарину. • Через 6 год після пологів розпочати інфузію гепарину. • На другий день відновити прийом кумаринового антикоагулянта.

застосовують протягом щонайбільше 72 год з частим (кожні три години) визначенням доплерівських параметрів функціонування протезованого клапана трансторакальним методом. Коли ж такі необхідні операції, то треба уникати глибокої гіпотермії, через те що вона пов'язана з втратою плода.

Іншою загрозою під час вагітності для пацієнтки з протезованим клапаном є виникнення і наростання проявів хронічної недостатності кровообігу, особливо у випадку вихідної зниженої скоротливої здатності серця, а також у випадку появи тахіаритмії. Крім того, через зміни умов гемодинаміки, пов'язаних з вагітністю, може проявитися себе невідповідність «пацієнт-протез» як мітрального, так і аортального клапана. Найчастішими ризиками для плода крім виникнення аномалій розвитку є недоношеність, мала вага і підвищена смертність.

У випадку біопротезів серцевих клапанів материнська смертність значно нижча через відсутність ризику їх тромбування, а також менші загрози для плода. Однак ризик наростання ХНК й аритмії такий самий, як і при механічних протезах. На мій погляд, навряд чи варто радити молодим жінкам проводити протезування клапанів за допомогою біопротезів з огляду на можливу майбутню вагітність, адже молода жінка з біопротезом клапана неминуче буде потребувати його заміни (до 10 років – 60-80%), а смертність у випадку повторних операцій досягає 4-9% – це перевищує ризики, які виникають у вагітної з механічними протезами, що функціонують без проблем багато десятків років.

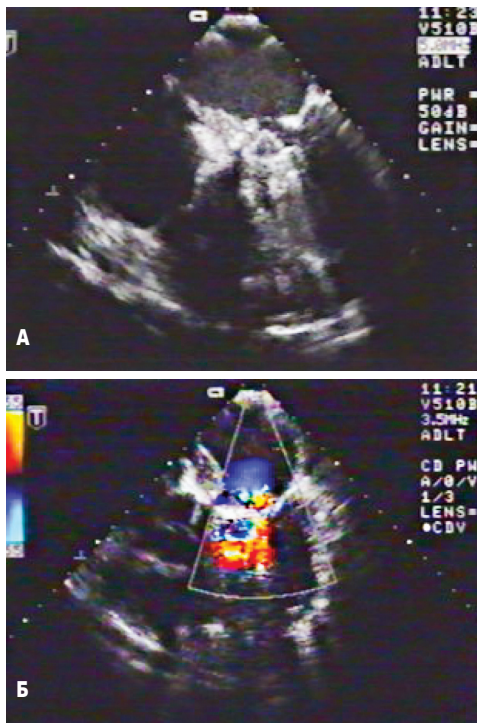


Рис. Черезстравохідна ехокардіографія у випадку тромбозу механічного двопелюсткового мітрального протеза

А. Відкриття пелюсток замикального елемента неповне. На отвір протеза наповнює тромб (вказано стрілкою).
Б. Кольорова доплерографія виявляє вузький ексцентричний діастолічний струмінь. Високий середній градієнт тиску на протезі – 29 мм рт. ст., мала ефективна площа отвору – 0,6 кв. см

Висновки

1. У дівчат і молодих жінок з клапанними вадами серця, які будуть у майбутньому планувати вагітність, треба докладати всіх зусиль, щоб зберегти власні клапани, у цих випадках рекомендується:

- балонна вальвулопластика;
- хірургічна пластика;
- операція Росса;
- не поспішати з заміною клапана у випадках регургітаційних уражень.

2. Пояснити жінці всі ризики вагітності у випадку механічного клапанного протеза.

3. Детально розповісти про особливості антикоагулянтної терапії під час вагітності.

4. Категорично не радити вагітність жінці з механічним протезом серцевого клапана.

5. Протягом вагітності мають тісно співпрацювати лікуючий кардіолог, кардіохірург і акушер-гінеколог.

6. Варто, щоб пологи відбувалися в умовах кардіохірургічної клініки.

Серцево-судинний ризик у хворих із цукровим діабетом та гендерні особливості

Продовження. Початок на стор. 26.

Член-кореспондент НАМН України, завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук розповіла про перехідний період у жінок перименопаузального віку як важливий етап профілактики кардіоваскулярної патології.



– Збільшення середньої тривалості життя наприкінці ХХ – початку ХХІ століття природно призвело до підвищення уваги до здоров'я жінок зрілого віку. Так склалося, що ця увага була спрямована на постменопаузальний період і ускладнення, які з ним пов'язані. Однак після проведення низки масштабних досліджень, у яких вивчали ефективність та безпечність медикаментозного супроводу клімактерію, стало зрозуміло, що процес згасання репродуктивної функції жінки є тривалим і відбувається в декілька етапів, надзвичайно важливим серед яких є перехідний період.

2012 року в журналі Climacteric (Siohan D. et al.) опубліковано статтю, присвячену вивченню етапів старіння репродуктивної системи у жінок. Її автори відповідно до класифікації STRAW розрізняють два варіанти переходу в менопаузу: пізній і ранній. Пізній період переходу в середньому триває 1-3 роки. Виходячи з того, що середній вік настання менопаузи становить 51 рік, починається вона приблизно в 48 років і має свої клініко-лабораторні ознаки: порушення менструального циклу та вазомоторні симптоми; підвищений рівень фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ), низький рівень антимюллерового гормону (АМГ) і низький рівень інгібіну В.

Ранній період переходу в менопаузу відрізняється не лише більш ранньою маніфестацією, а й значним діапазоном варіабельності щодо початку характерної симптоматики і її загальної тривалості. Маніфестними ознаками раннього періоду, як правило, є симптоми вегетосудинної дистонії – їх поява в 40-річному віці має зорітувати лікаря для проведення необхідних гормональних досліджень. Незначне підвищення рівня ФСГ, зниження інгібіну В та АМГ, збільшення кількості ановуляторних циклів та циклів з недостатністю лютеїнової фази свідчать про початок перехідного періоду. Ці клініко-лабораторні орієнтири підтверджуються власним дослідженням, яке показало, що жінки з кардіальною патологією мали знижений рівень АМГ та інгібіну В.

Таким чином, період клімактерію можна представити у вигляді сходинок, умовне сходження якими починається у середньому з 42-річного віку з нерегулярних менструацій та появи вегетосудинних порушень і триває майже до 60-річного віку. Порушення сну, безсоння, погіршення інтелектуальної діяльності проявляються із 45 років. Із 50 років на жінку чекають такі неприємні явища, як сухість шкіри та уrogenітальні розлади, до яких згодом (у віці 55-57 років) приєднуються серцево-судинні захворювання й остеопороз. Загальна тривалість усього періоду досягає 20 років, перебіг якого значною мірою

залежить від вибору жінки, оскільки клімакс – це специфічний природний стан, щодо лікування якого немає суворих регламентних норм та який не підлягає обов'язковій медикаментозній корекції загалом.

Згідно із сучасними уявленнями ведення клімактерію передбачає короткострокові й довгострокові цілі. До короткострокових належать зменшення або усунення приливів, пітливість, дратівливості та інших проявів клімактеричного синдрому; покращення стану шкіри, волосся і нігтів; зниження уrogenітальних розладів. Довгострокові цілі – нормалізація артеріального тиску, кардіоваскулярна профілактика, уповільнення прогресування остеопорозу, збереження інтелекту і пам'яті. Безпосередньо ведення менопаузи складається з таких напрямів: терапія основного захворювання, замісна гормональна терапія (ЗГТ), немедикаментозна терапія (спосіб життя, дієта, активність, спостереження).

На сьогодні у світі найбільшу увагу приділяють ЗГТ, що пояснюється, з одного боку, ефективністю, а з іншого – проблемами безпеки застосування гормональних препаратів. Одним із перших досліджень, яке продемонструвало ступінь вираження захисного впливу естрогенів у жінок з високим ризиком серцево-судинних захворювань, було дослідження NHS, проведене 1994 року.

Однак дослідження HERS, у якому вивчали безпеку та ефективність комбінованого застосування естрогенів і гестагенів з метою вторинної профілактики кардіоваскулярної патології у жінок старших вікових груп (середній вік – 67 років) з діагностованою ІХС, було призупинено 1998 р., через 4,1 року через відсутність ефектів лікування, а також збільшення кількості випадків ІХС протягом першого року терапії.

Також було достроково припинено дослідження WHI 2002 р. після 5,2 року спостережень у зв'язку з підвищенням ризику інвазивного раку грудної залози – РГЗ (відносний ризик 1,26) та отриманням даних, що свідчать про те, що загалом ризик, пов'язаний з лікуванням, перевищує користь від нього. Дослідження проводилося в 40 центрах США (середній вік – 70 років) з 1993 р. і, крім збільшення відносного ризику РГЗ, показало збільшення відносного ризику ІХС без летальних наслідків (1,29), інсульту (1,41) і тромбозу вен (2,11).

Публікації результатів цих досліджень суттєво позначилися на ставленні до застосування ЗГТ, яке стало досить обмеженим протягом декількох років. Змінити погляд на використання ЗГТ вдалося після проведення низки рандомізованих сліпих плацебо-контрольованих досліджень і метааналізу (Effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women, 2006), а також більш уважного вивчення результатів дослідження HERS. Ретроспективний аналіз останнього показав, що відсутність очікуваного позитивного впливу естрогенів на серцево-судинну систему було пов'язано з підбором учасниць, середній вік яких становив 67 років, а 2/3 жінок ЗГТ була призначена вперше. При цьому у 36% учасниць початково була наявна артеріальна гіпертензія, у 12,7% – гіперхолестеринемія. Тобто, рандомізовані клінічні дослідження, у яких ЗГТ не продемонструвала кардіопротекторного ефекту, були проведені у жінок у постменопаузі через більш ніж 10 років від моменту настання менопаузи

(середній вік 60 років і очікувана висока частота субклінічної ІХС на момент початку ЗГТ) (ACE Menopause Guidelines. Endocrin. Pract. 2011; Suppl. 6).

На сьогодні завдяки патоморфологічним дослідженням знайдені відповіді щодо контрверсійних моментів, які стосуються застосування естрогенів. З'ясувалося, що холестеринова бляшка формується у віці 45-50 років з фіброзуванням у віці 55 років та розвитком центрального некрозу у віці 60 років. Естрогени сприяють підвищенню рівня матричних металопротеїназ 9 типу, що порушує стабільність бляшки та призводить до кардіо- і цереброваскулярних подій.

Детальне вивчення питання про застосування ЗГТ дозволило дійти висновку, що при вже наявному клінічно вираженому атеросклеротичному ураженні судин у жінок вплив гормонів буде протилежним протекторному. У таких ситуаціях не слід очікувати позитивного впливу на маніфестуючий атеросклероз, більше того, збільшується ризик порушення цілісності атеросклеротичної бляшки. Тому ЗГТ не рекомендується для застосування у літніх жінок віком понад 60 років з ІХС (Climacteric, 2011). Зниження захворюваності та смертності від ІХС слід очікувати при призначенні ЗГТ у віці до 60 років, але не пізніше 10 років після останньої менструації.

Ці висновки були зроблені після низки досліджень, найбільшим з-поміж яких був метааналіз, проведений 2006 року (Salpeter S.R. et al.), до якого увійшли 23 рандомізованих дослідження.

Значний інтерес викликають дослідження, у яких вивчалася можливість застосування ЗГТ та різних груп препаратів для лікування кардіоваскулярної патології. Так, за даними досліджень, поєднання статинів та ЗГТ у жінок із серцево-судинними ризиками в пері- і постменопаузі забезпечує більш виражений вплив на рівень ліпопротеїнів високої щільності, однак статини мають більш виражену кардіопротекторну дію порівняно із ЗГТ. Поєднання ЗГТ і статинів підвищує ефективність профілактики ССЗ у жінок у постменопаузі (Heggy J., 2008). Дослідження WHI показало позитивний вплив естрогенів на зменшення захворюваності на цукровий діабет 2 типу.

На сьогодні сформовано такі вимоги до ЗГТ:

- ранній початок лікування;
- натуральні компоненти ЗГТ;
- прийом мінімально ефективних доз, застосування розпочинають з низьких доз естрадіолу (0,5-1 мг);
- неперервний прийом естрогенів;
- застосування гестагенів не менше 14 днів;
- використання метаболічно нейтральних гестагенів.

Таким чином, представлені дані пояснюють важливість такого поняття, як «перехідний період», і необхідність виділення його в окремий етап клімактерію, який відкриває вікно терапевтичних можливостей для профілактики багатьох соматичних захворювань. При цьому слід ураховувати, що реалізацію геропротекторних програм у жінок слід починати орієнтовно з 30-річного віку зі своєчасного та грамотного лікування передменструального синдрому, аномальних маткових кровотеч, дисгормональних гіперпроліферативних захворювань і у разі необхідності – обгрунтованого хірургічного лікування.

Підготував **Анатолій Якименко**

31