

Ведення жінок із ВТЕ під час пандемії COVID-19: від оцінки ризику до керівних принципів тромбопрофілактики

За матеріалами конференції

Венозний тромбоемболізм (ВТЕ), що включає тромбоз глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА), є серйозним ускладненням вагітності й післяпологового періоду. Це не тільки погіршує якість життя, а й може призвести до стійкої втрати працездатності та смерті жінки. Пандемія COVID-19 стала додатковим фактором ризику розвитку ВТЕ під час вагітності. Ці надзвичайно актуальні проблеми висвітлили у своїх доповідях учасники третього вебінару, що відбувся наприкінці березня. Метою заходу було створення дискусійного майданчика за участю світових експертів для обговорення важливих тем у сфері ВТЕ. Ключові слова: тромбопрофілактика, венозний тромбоемболізм, вагітність, низькомолекулярні гепарини, COVID-19.



Захід розпочала професор Кетрін Нельсон-Пірсі (Велика Британія) доповіддю «COVID-19, ВТЕ і жінки: практичний досвід», яку присвятила надзвичайно актуальному питанню сьогодення — підвищеному ризику ВТЕ у хворих на COVID-19.

Доповідач навести дані нещодавнього систематичного огляду та метааналізу (Jiménez D. et al., 2020), результати якого показали, що загальна захворюваність на ВТЕ у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 становила 17,0% (95% довірчий інтервал [ДІ] 13,4–20,9), захворюваність на ТГВ — 12,1% (95% ДІ 8,4–16,4), на ТЕЛА — 7,1% (95% ДІ 5,3–9,1), що є досить високими показниками. Кровотечі у стаціонарних хворих із COVID-19 спостерігались у 7,8% випадків (95% ДІ 2,6–15,3), зокрема масивні — у 3,9% (95% ДІ 1,2–7,9).

Професор К. Нельсон-Пірсі навести дані зовсім нещодавнього когортного дослідження, проведеного у США (Rentsch C. T. et al., 2021), метою якого було оцінити, чи пов'язаний ранній початок профілактичної антикоагулянтної терапії зі зниженням ризику смерті серед госпіталізованих пацієнтів із підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2. Результати випробування показали, що серед 4297 пацієнтів, які потрапили до стаціонару із COVID-19, 3627 (84,4%) отримували профілактичну антикоагулянтну терапію протягом 24 год після госпіталізації. Більше 99% (n=3600) цих пацієнтів отримували підшкірно гепарин або еноксапарин. Протягом 30 днів після госпіталізації 622 пацієнти померли, у т.ч. 513 із тих, хто отримував тромбопрофілактику. Більшість смертей (510/622, 82%) сталися під час перебування хворих у стаціонарі. Сукупна частота смертності за 30 днів становила 14,3% (95% ДІ 13,1–15,5) серед тих, хто отримував профілактичну антикоагуляцію, і 18,7% (95% ДІ 15,1–22,9) серед тих, хто її не отримував. У пацієнтів, які отримували тромбопрофілактику, ризик 30-денної смертності знизився на 27% (відношення ризику [ВР] 0,73, 95% ДІ 0,66–0,81). Отримання профілактичної антикоагуляції не асоціювалося з підвищеним ризиком розвитку кровотечі, яка вимагала б переливання крові (ВР 0,87, 95% ДІ 0,71–1,05). Отже, рання ініціація профілактичної антикоагулянтної терапії у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 порівняно з неотриманням такої асоціювалася зі зниженням ризику смертності протягом 30 днів та відсутністю підвищеного ризику серйозних кровотеч.

М. В. Whyte et al. (2021) провели тримісячне спостереження за перебігом ТЕЛА у пацієнтів із COVID-19. Тромбоз, як сегментарний, так і субсегментарний, спостерігався у 47% випадків. Летальність під час пандемії COVID-19 зросла до 25% (порівняно з 9% до пандемії). Масивні кровотечі спостерігались у 9% випадків у пацієнтів відділення реанімації (більшість із них отримували терапію нефракціонованим гепарином). Повторні випадки ВТЕ спостерігались у 1,7% випадків, а залишкові тромби — у 30% пацієнтів (через 4–6 тиж після виписки). Дослідники дійшли висновку, що в умовах пандемії COVID-19 необхідно застосовувати стандартні антикоагуляційні стратегії.

Частину свого виступу професор К. Нельсон-Пірсі присвятила проблемі підвищеного ризику ВТЕ у вагітних із COVID-19. Доповідач навести дані систематичного огляду та метааналізу, в якому досліджували клінічні прояви, фактори ризику та наслідки перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 для матері та новонародженого (Allotey J. et al., 2020). Цей метааналіз включав 77 досліджень за участю 11 432 жінок із COVID-19 із різних країн світу. Загалом 74% вагітних мали безсимптомний перебіг COVID-19. Порівняно з невагітними жінками репродуктивного віку вагітні та жінки, які нещодавно народили, рідше мали такі симптоми, як лихоманка, міалгія та задишка. У 13% вагітних перебіг COVID-19 був тяжким, 4% пацієнток перебували у відділенні реанімації, у 3% — застосовувалася штучна

вентиляція легень, у 0,4% — екстракорпоральна мембранна оксигенація. Шанси госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (відношення шансів [ВШ] 1,62, 95% ДІ 1,33–1,96), потреби в інвазивній вентиляції (ВШ 1,88, 95% ДІ 1,36–2,60) були вищими у вагітних та жінок, які нещодавно народили, ніж у невагітних жінок репродуктивного віку. Старший вік, високий індекс маси тіла, будь-яка супутня патологія, хронічна гіпертензія, вже існуючий цукровий діабет та прееклампсія у вагітної були пов'язані з тяжким перебігом COVID-19. Смертність серед вагітних із COVID-19 становила 0,1% (Allotey J. et al., 2020).

Спікер навести дані національного перспективного когортного дослідження, в якому використовували систему акушерського нагляду Великої Британії (UKOSS) (Knight M. et al., 2020). Учасниками дослідження були 427 вагітних жінок, госпіталізованих із підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 з 1 березня по 14 квітня 2020 року. Орієнтовна частота госпіталізації вагітних із підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 становила 4,9 (95% ДІ 4,5–5,4) на 1000 пологів, 56% госпіталізованих вагітних були представницями груп етнічних меншин. Крім того, 69% госпіталізованих вагітних мали надлишкову масу тіла або ожиріння, 41% були віком ≥ 35 років, 34% мали супутні хронічні захворювання; 10% вагітних потребувала респіраторної підтримки, а 1% жінок померли. Із 265 новонароджених 12 (5%) дітей мали позитивний результат тесту на РНК SARS-CoV-2, шестеро з них — протягом перших 12 год після народження.

Повертаючись до питання ВТЕ у вагітних жінок із COVID-19, доповідач навести дані систематичного огляду (n=1063), результати якого показали, що гематологічні ускладнення частіше спостерігаються у вагітних з інфекцією COVID-19 (1,26%), ніж у вагітних без такої (0,45%). У трьох вагітних було діагностовано тромбоемболічну хворобу (0,28, 95% ДІ 0,0–0,6). Тобто дані дослідження свідчать про те, що коагулопатія та тромбоемболія посилюються у вагітних із COVID-19 (Servante J. et al., 2021).

Спікер представила основні положення рекомендацій Королівської колегії акушерів і гінекологів (RCOG) «Інфекція COVID-19 під час вагітності» (2021) щодо профілактики ВТЕ:

- вагітні жінки, які знаходяться на самоізоляції вдома, мають багато рухатися й пити достатньо рідини;
- вагітним жінкам слід проводити оцінку ризику ВТЕ відповідно до рекомендації № 37а, інфікування коронавірусом SARS-CoV-2 слід вважати тимчасовим фактором ризику, а отже, важливо проводити переоцінку ризику;
- якщо медичного працівника турбує ризик розвитку ВТЕ протягом періоду самоізоляції, слід провести клінічну оцінку ризику (особисто або віртуально), а також розглянути та призначити тромбопрофілактику в кожному конкретному випадку;
- тромбопрофілактику у вагітних жінок на самоізоляції слід продовжувати до настання одужання (між 7-м та 14-м днями). Жінкам із стабільно високим ризиком ВТЕ слід звернутися за консультацією до клініциста, який має досвід лікування ВТЕ;
- усім вагітним жінкам, які були госпіталізовані з підозрою або підтвердженою інфекцією COVID-19, слід пропонувати профілактичний низькомолекулярний гепарин (НМГ), якщо настання пологів не очікується протягом 12 год або існує значний ризик кровотечі;
- у жінок із тяжкими ускладненнями COVID-19 відповідний режим дозування НМГ слід обговорити з мультидисциплінарною групою, включаючи старшого акушера або клініциста, який має досвід лікування ВТЕ під час вагітності;
- усім вагітним, які були госпіталізовані через COVID-19, слід пропонувати тромбопрофілактику протягом 10 днів після виписки з лікарні. Необхідно враховувати більшу тривалість тромбопрофілактики у жінок із супутньою патологією;
- якщо жінку із підозрою або підтвердженим захворюванням COVID-19 госпіталізують протягом 6 тиж після пологів, слід запропонувати тромбопрофілактику протягом усього періоду перебування у стаціонарі та принаймні протягом 10 днів після виписки. Слід розглянути можливість продовження

цього терміну до 6 тиж після пологів у жінок із тяжкою супутньою патологією.



Продовжуючи тему доцільності тромбопрофілактики у жінок у післяпологовому періоді, на вебінарі виступили світові експерти: доцент Леслі Скейс (Канада), професор Андре Луїс Малавазі (Бразилія) та професор Лай Кок Тан (Сінгапур) із доповіддю-дискусією «Профілактика ВТЕ після кесаревого розтину: за і проти».

Л. Скейс розпочала дискусію та висвітлювала плюси тромбопрофілактики. Доповідач поставила запитання: «Чому ми повинні дбати про запобігання ВТЕ після пологів?». На нього є однозначна відповідь: ТЕЛА є основною причиною прямої материнської смертності під час вагітності та у післяпологовому періоді (MBARACE-UK, 2017).

Розвиток ВТЕ у післяпологовому періоді значно погіршує якість життя жінки, перешкоджає повноцінному відчуттю радості материнства і є додатковим навантаженням у цей стресовий період, адже виникає потреба у повторній госпіталізації або більш тривалому перебуванні у стаціонарі, щоденному прийомі лікарських засобів, додаткових діагностичних процедурах, лабораторних тестах, які можуть обмежувати можливість своєчасного грудного вигодовування, що має негативний вплив на психічне здоров'я як матері, так і новонародженого.

ТГВ у післяпологовому періоді є предиктором посттромбофлебітичного синдрому, який супроводжується постійними набряками, болем, відчуттям важкості в нижніх кінцівках (Wik H. S. et al., 2012). Внаслідок перенесеної легеневої емболії у пацієнток можуть залишатися постійні симптоми та функціональні обмеження, які значно виснажують хворих та погіршують якість життя (Kahn S. et al., 2017). Всі ці обставини негативно впливають на психічний стан жінок і сприяють розвитку тривожного синдрому (Hunter R. et al., 2019).

Кесарів розтин є відомим фактором ризику розвитку ВТЕ у післяпологовому періоді. У рамках теми дискусії Л. Скейс навести дані систематичного огляду, який було проведено з метою підтвердження цього факту. Так, було проаналізовано 28 здебільшого ретроспективних досліджень, які порівнювали ризики ВТЕ після кесаревого розтину й після вагінальних пологів (понад 53 тис. випадків ВТЕ), та 32 проспективних дослідження, що повідомляли про ризики ВТЕ після кесаревого розтину (218 випадків ВТЕ). Порівняно з вагінальними пологами відносний ризик ВТЕ після кесаревого розтину коливався від 1 до 22, ВШ становило 3,7 (95% ДІ 3,0–4,6). Захворюваність для ВТЕ складала 2,6 на 1000 кесаревих розтинів (95% ДІ 1,7–3,5) і була більшою в дослідженнях із більш тривалим та кращим спостереженням у післяпологовому періоді (4,3 на 1000 кесаревих розтинів). Також ризик ВТЕ збільшувався у пацієнток після ургентного кесаревого розтину та у жінок із додатковими факторами ризику (Blondon M. et al., 2016).

«Ці цифри можуть бути статистично низькими, але із власного досвіду роботи з ВТЕ можна однозначно сказати, що статистика не має значення, коли це трапляється з вами чи вашою коханою», — зазначено у матеріалах Канадської мережі досліджень венозної тромбоемболії (CanVECTOR).

Проте існує проблема у раціональному призначенні тромбопрофілактики — це відсутність єдиної шкали з визначення підвищеного ризику ВТЕ та єдиних рекомендацій із призначення антикоагулянтів після кесаревого розтину.

Рекомендації щодо фармакологічної профілактики ВТЕ в акушерстві від Американської колегії акушерів і гінекологів (ACOG), RCOG та Американського торакального товариства (CHEST) суттєво різняться. Так, за даними систематичного огляду (293 пацієнтки після кесаревого розтину), частка пацієнток, які отримували б НМГ після пологів, значно варіювалась. Відповідно до рекомендацій RCOG, 85,0% жінок отримували б фармакологічну профілактику після кесаревого розтину (95% ДІ 80,5-88,6) порівняно з 1,0% породіль згідно з рекомендаціями ACOG (95% ДІ 0,3-3,0) та 34,8% – за настановами CHEST (95% ДІ 29,6-40,4) (Palmerola K. L. et al., 2016).

Чому ж існує така невизначеність? Все через брак наукових даних, адже для остаточної відповіді на питання щодо ефективності профілактики НМГ необхідний дуже великий обсяг вибірки, якого надзвичайно складно досягнути у такій когорті, як вагітні (Tooher R. et al., 2014). Застосування ін'єкцій НМГ обмежує можливість проведення великого рандомізованого контрольованого дослідження, адже жінки зазвичай відмовляються від участі в них (Rodger M. A. et al., 2016).

Повертаючись до питання безпеки, доповідач зауважила: якщо приймається рішення про призначення НМГ, слід зважати на ризик розвитку кровотечі. За даними рандомізованих досліджень такий ризик є невисоким – 0,3% (95% ДІ 0-1) (Greer I. et al., 2005; Rodger M. A. et al., 2014; Skeith L. et al., 2017). Існує ризик розвитку ускладнень у вигляді гематом або розходження країв рани, проте немає достатньої кількості даних для його оцінки. За даними систематичного огляду та метааналізу AFFIRM, де вивчали застосування НМГ для профілактики ускладнень вагітності, було виявлено, що частота кровотеч складала 1% і була однаковою серед жінок, які отримували тромбoproфілактику й не отримували такої (Rodger M. A. et al., 2014).

Тобто за відсутності доказів рівня 1А все одно слід приймати рішення щодо призначення НМГ. Можливо, у подальшому буде проведено рандомізоване контрольоване дослідження, але поки потрібно керуватися міжнародними рекомендаціями, думкою експертів, наявними науковими даними, а також важливо враховувати побажання самих пацієнток. Адже, за даними міжнародного дослідження, проведеного за участю 123 жінок, які мали в анамнезі ВТЕ і були вагітними, планували вагітність або могли розглянути можливість майбутньої вагітності й яким були представлені реальні та гіпотетичні сценарії ризику розвитку ВТЕ, виявилось, що серед жінок із низьким ризиком розвитку ВТЕ (0-5%) 60% учасниць були згодні приймати НМГ, а серед жінок із високим ризиком ВТЕ (5-10%) – 85% (Bates S. M. et al., 2016).

Опонентами Л. Скейс у дискусії виступили професор А.Л. Малавазі та професор Л.К. Тан, які детально й структуровано розповіли про негативні сторони тромбoproфілактики після кесаревого розтину.

Експерти розпочали свою доповідь з окреслення проблеми. Не викликає сумнівів те, що кесарів розтин рятує життя, але, з іншого боку, він є хірургічною операцією, що, як і будь-яка інша, спричиняє місцеву та системну травматизацію тканин, тим самим збільшуючи ризик розвитку ВТЕ (Shannon M. et al., 2012). Після оперативного лікування відносний ризик ВТЕ значно збільшується протягом перших 4-8 тиж після втручання (Sweetland S. et al., 2009). Крім того, під час вагітності й у післяпологовому періоді ризик ВТЕ підвищується у 3-4 рази, а ризик ВТЕ після кесаревого розтину у 3-10 разів вищий, ніж після вагінальних пологів. Але, незважаючи на ці факти, рекомендації щодо тромбoproфілактики у вагітних екстрапольовані на рекомендації щодо невагітних пацієнток (Bates S. M. et al., 2012).

Яким же є вирішення проблеми? Спікери зазначили, що фармакологічна тромбoproфілактика насправді зменшує материнську смертність і її варто використовувати, але з обережністю! Адже застосування НМГ збільшує ризик розвитку масивних кровотеч на 1,97% (Greer I. A. et al., 2005). Відповідно до даних CHEST, відомо, що на 1000 кесаревих розтинів припадає 2 випадки ВТЕ, однак, за призначення фармакологічної тромбoproфілактики, на 1000 кесаревих розтинів припадатиме 30 випадків кровотеч (Bates S. M. et al., 2012). За даними дослідження, у якому взяли участь 1600 жінок, яким призначали або не призначали тромбoproфілактику НМГ, було виявлено, що її призначення збільшує частоту розвитку гематом рани на 2,1% (Lindqvist P. G. et al., 2011).

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, Бразилія посідає друге місце в рейтингу країн із найбільшим відсотком проведення кесаревих розтинів у світі (55%), поступаючись лише Домініканській Республіці (WHO, 2021). У Бразилії проводиться майже 2 млн кесаревих розтинів на рік, і якби там повністю дотримувалися настанов RCOG щодо тромбoproфілактики, то щороку 800 тис. жінок у післяпологовому періоді потребували б призначення НМГ і 15 840 із них мали б масивну кровотечу.

Здавалося б, фармакологічна тромбoproфілактика ВТЕ при виконанні кесаревого розтину у пологах – це ціна, яку

потрібно заплатити за зниження материнської смертності, проте, незважаючи на широке використання НМГ відповідно до рекомендацій RCOG, смертність від ТЕЛА у Великій Британії залишається на рівні 1985-1987 років (MBRRACE, 2019).

Крім того, існує також економічна сторона проблеми тромбoproфілактики. Вартість 7 днів профілактичного застосування НМГ обходиться системі охорони здоров'я у Великій Британії у 22 фунти стерлінгів, у США – у 100 доларів. Прямі витрати на лікарські засоби для запобігання одному випадку ВТЕ із 7-денним застосуванням НМГ у Великій Британії складають 80 тис. фунтів стерлінгів, а у США – 400 тис. доларів США (Kotaska A., 2018).

До інших мінусів фармакологічної тромбoproфілактики можна віднести складнощі, пов'язані з анестезіологічним забезпеченням під час кесаревого розтину, адже зростає ризик виникнення гематоми в ділянці спинного мозку. Крім того, НМГ виготовляють на основі тканин свиней, що може бути етичною проблемою як для лікарів, так і для пацієнток деяких національностей.

Та все ж не можна заперечувати, що кесарів розтин є фактором ризику смерті від ТЕЛА (Lewis G., 2007). Жінки, які перенесли плановий кесарів розтин, мають щонайменше подвоєний ризик розвитку ВТЕ після пологів порівняно з вагінальними пологами (Liu S. et al., 2007). Тому тромбoproфілактика у післяпологовому періоді має важливе значення. Альтернативою застосуванню НМГ є нефармакологічна тромбoproфілактика, наприклад використання еластичних компресійних панчіх.

У Кокранівському огляді, проведеному з метою визначення ступеня ефективності градуированих компресійних панчіх у запобіганні ТГВ у різних групах госпіталізованих пацієнтів, було виявлено, що у групі пацієнтів, які застосовували панчохи, у 81 із 624 розвинувся ТГВ (13%) порівняно з контрольною групою – 57/581 (27%), ВШ 0,34 (95% ДІ 0,25-0,46) (Amaragiri S. V. et al., 2000).

Отже, за відсутності якісних наукових даних варто діяти за принципом «Primum non nocere» («Не нашкодь», Гіппократ). Тобто фармакопрофілактику ВТЕ слід використовувати насамперед у пацієнток із високим ризиком; при цьому рання активізація жінок після кесаревого розтину та використання компресійних панчіх є прийнятним та економічно ефективним методом тромбoproфілактики.



Не менш цікаву й актуальну тему висвітлює у своїй доповіді «Оцінка ризику та тромбoproфілактика під час вагітності» професор Енн Флем Якобсен (Норвегія).

Рівень захворюваності на ВТЕ під час вагітності й у післяпологовому періоді становить 1,2 випадку на 1000 вагітностей, а рівень летальності від ВТЕ – 0,68% (Kourlaba G. et al., 2016). Одним із головних завдань лікарів акушерів-гінекологів має бути запобігання або раннє виявлення та лікування ВТЕ у вагітних, тому важливо повідомляти своїм пацієнткам про симптоми й ознаки ТГВ під час вагітності, як-от односторонній біль униз живота або в паху, переважно лівобічний, а також про симптоми ТЕЛА – раптовий напад задишки та відчуття серцебиття.

На думку професора Е.Ф. Якобсен, важливо також регулярно під час візитів пацієнтки проводити оцінку ризику ВТЕ. За якого ж ризику рекомендована фармакологічна тромбoproфілактика? За рекомендаціями RCOG (2015), розпочинати фармакологічну тромбoproфілактику ВТЕ необхідно при ризикі 0,5%, натомість як за рекомендаціями Американського товариства гематологів (ASH, 2018) цей поріг становить 2%. Тобто існує проблема значних відмінностей у світових рекомендаціях.

До факторів ризику розвитку ВТЕ під час вагітності відносяться (Sultan A. A. et al., 2013; Ewins K. et al., 2020):

- ВТЕ в анамнезі, успадкована тромбофілія;
- вік >35 років;
- індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²;
- анемія;
- куріння;
- варикозне розширення вен нижніх кінцівок;
- хронічні серцево-судинні захворювання та ін.

Серед факторів ризику, пов'язаних безпосередньо із вагітністю, виділяють такі:

- застосування допоміжних репродуктивних технологій;
- індукція овуляції;
- багатоплідна вагітність;
- гіперемезис;
- прееклампсія;
- іммобілізація.

За результатами систематичного огляду та метааналізу, загальна частота ВТЕ, пов'язаного з вагітністю, становила 1,2 на 1000 пологів. Рівень смертності серед вагітних від ВТЕ склав 0,68%, а частота рецидивів – 4,27% (Kourlaba G.

et al., 2016). Частка рецидивів у пацієнток із ВТЕ в анамнезі становила 0,9% серед вагітних у передпологовому періоді, які приймали профілактично антикоагулянти, проти 4,2% вагітних, які їх не приймали, та 1,7% серед вагітних у післяпологовому періоді, які приймали антикоагулянти, проти 6,5%, які їх не приймали. Крім того, частка ВТЕ у пацієнток у передпологовому періоді становила 3,6% серед вагітних, які не приймали НМГ і не мали попередньо спровокованого ВТЕ, 1,0% вагітних, які не приймали НМГ і мали попередньо спровокований ВТЕ, але не пов'язаний з естрогенами, та 6,4% вагітних, які не приймали НМГ і мали попередньо спровокований естроген-асоційований ВТЕ (Rodger M. et al., 2014).

Отже, у більшості міжнародних рекомендацій НМГ у перед- та післяпологовому періодах показані вагітним, які мали в анамнезі неспровокований та естроген-асоційований ВТЕ. Вагітним, які мали в анамнезі спровокований іншими причинами ВТЕ, а також тромбофілії, призначення НМГ показано лише у післяпологовому періоді.

Що стосується тромбофілії, то спікер навела дані дослідження «випадок – контроль», згідно з якими у гетерозиготних (за фактором Лейдена) пацієнток молодше 35 років абсолютний ризик ВТЕ під час вагітності становив 0,5%, у гомозиготних пацієнток такий ризик дорівнював 2,2%. У вагітних >35 років ці показники становили 0,7 та 3,4% відповідно. У пацієнток <35 років, які були гетерозиготними щодо мутації гена протромбіну, абсолютний ризик ВТЕ під час вагітності становив 0,4%, а у вагітних >35 років – 0,6%. У пацієнток <35 років із поєднаною мутацією цей ризик становив 5,5%, а у вагітних >35 років – 8,2%. У жінок із середнім дефіцитом антитромбіну ризик ВТЕ становив 0,2 та 0,3% у віці молодше та старше 35 років відповідно. При тяжкому дефіциті антитромбіну такий ризик зростав до 6,1 та 9,0% (Gerhardt A. et al., 2016).

Отже, до тромбофілії високого ризику розвитку ВТЕ відносять: гомозиготність за фактором Лейдена, гомозиготність щодо мутації гена протромбіну, комбіновану мутацію цих двох генів, дефіцит антитромбіну. До тромбофілії низького ризику відносять: гетерозиготність за фактором Лейдена та гетерозиготність щодо мутації гена протромбіну.

Повертаючись до показань до призначення тромбoproфілактики під час вагітності, професор Е.Ф. Якобсен, як і доцент Л. Скейс, наголосила на проблемі відсутності узгодженості у світових рекомендаціях. Проте зазначила, що препаратами вибору для її проведення залишаються НМГ, адже вони не проходять через плацентарний бар'єр (Nelson-Piercy et al., 2015; Bates S. M. et al., 2018; Hart C. et al., 2020).

На прикладі клінічного випадку доповідач продемонструвала різницю в рекомендаціях провідних країн світу. Жінці віком 37 років, з вагітністю внаслідок процедури екстракорпорального запліднення, гетерозиготній за фактором Лейдена, з обтяженим сімейним анамнезом (її мати мала епізод ВТЕ), настанови RCOG беззаперечно рекомендуватимуть призначення НМГ, настанови Канадського товариства акушерів і гінекологів (SOGC) та Товариства з дослідження тромбозу й гемостазу Німеччини (GTH), можливо, будуть рекомендувати цій жінці призначення НМГ, а ASH не рекомендуватиме їй тромбoproфілактику.

Щодо дозування НМГ під час вагітності, то більшість настанов рекомендують обирати дозу залежно від маси тіла вагітної. Наразі немає завершених клінічних досліджень, які б оцінювали ефективність тромбoproфілактики стандартними дозами НМГ порівняно з використанням дози залежно від маси тіла. Щодо тривалості тромбoproфілактики, то вона має починатись у I триместрі й тривати до 6 тиж після пологів (Jacobsen A. F. et al., 2008; Bates S. M. et al., 2018).

У підсумку конференції експертами було сформульовано ряд важливих висновків:

- жінки мають бути проінформовані щодо ознак та симптомів ВТЕ;
- усі вагітні мають пройти оцінку факторів ризику ВТЕ на ранніх термінах або до початку вагітності, а також повторно, якщо виникли супутні проблеми, й одразу ж після пологів;
- якщо вагітні жінки потребують тромбoproфілактики, вони повинні отримувати відповідні призначення, пояснення і доступ до лікарських препаратів одразу після настання вагітності;
- тромбoproфілактика після пологів шляхом кесаревого розтину залишається суперечливою – рекомендації різних країн різняться, тому додаткові рандомізовані контрольовані дослідження допомогли б гармонізувати міжнародні протоколи.

Підготувала **Марія Грицуля**

Перегляньте запис глобального вебінару
"Венозний тромбоемболізм у жінок"



Доведений та передбачуваний захист¹



Наявність
мультидозового
флакона²



Висока ефективність
та безпека, що доведено
клінічними дослідженнями¹



Шприц-доза
з захисною
системою голки³



SANOFI

Інформація про препарат: Клексан®, розчин для ін'єкцій. КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1. РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10. РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, № 2: по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки. РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019. **Склад.** Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг, або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг, або 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій (і спирт бензиловий в КЛЕКСАН®300). Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишечника свиней. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ B01A B05. **Показання.** Препарат показаний для застосування дорослим для: профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загальному хірургічному оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імуноопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність злоякісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очах, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спинальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Додатково для КЛЕКСАН®300: підвищена чутливість до бензилового спирту; з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не повинен призначатися новонародженим та недоношеним новонародженим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат не можна вводити внутрішньом'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалітичного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, алергічна реакція; головний біль; кропив'янка, свербіння, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції). **Категорія відпуску.** За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Zafar Iqbal et al. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(7):1157-1170. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1. РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.20. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10. РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки № 2. РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» Україна, 01033, Київ, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua

MAT-UA-2001097 (31.12.20)