



Дискуссионные вопросы применения антикоагулянтов в профилактике венозных тромбозомболических осложнений у беременных с сердечно-сосудистыми и системными заболеваниями. Резолюция Совета экспертов

Иртюга О. Б.¹, Шмаков Р. Г.², Вавилова Т. В.¹, Зазерская И. Е.¹, Ходжаева З. С.², Лебедева В. К.¹, Стрюк Р. И.³

В Санкт-Петербурге 18 декабря 2022 г. состоялся междисциплинарный Совет экспертов, посвященный дискуссионным вопросам применения антикоагулянтов в профилактике венозных тромбозомболических осложнений у беременных с сердечно-сосудистыми и системными заболеваниями, на котором были приняты ряд предложений и рекомендаций, а также рассмотрены результаты международного клинического исследования Highlow. В Совете экспертов приняли участие ведущие эксперты Российского общества кардиологов, Российского общества акушеров-гинекологов, Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, беременность, профилактика венозных тромбозомболических осложнений, дозы низкомолекулярных гепаринов.

Отношения и деятельность. Совет экспертов проходил при поддержке ООО "Аспен Хэлс". Компания не поддерживает и не одобряет применение препаратов вне инструкции по медицинскому применению.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Иртюга О. Б.* — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-8656-3191, Шмаков Р. Г. — д.м.н., профессор, директор Института акушерства, главный внештатный специалист по акушерству Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2206-1002, Вавилова Т. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава России, Заслуженный деятель науки РФ, ORCID: 0000-0001-8537-3639, Зазерская И. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гине-

кологии с клиникой Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-4431-3917, Ходжаева З. С. — д.м.н., профессор, зам. директора института акушерства, ORCID: 0000-0001-8684-4391, Лебедева В. К. — д.м.н., в.н.с. научно-исследовательской лаборатории интервенционной аритмологии, профессор кафедры кардиологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-0507-096X, Стрюк Р. И. — д.м.н., профессор, декан лечебного факультета, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-2848-046X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

olgir@yandex.ru

ABK — антагонисты витамина К, АФС — антифосфолипидный синдром, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВТЭО — венозные тромбозомболические осложнения, ГСД — гестационный сахарный диабет, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гемоглобин, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, СКВ — системная красная волчанка, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 04.04.2022

Принята к публикации 07.04.2023



Для цитирования: Иртюга О. Б., Шмаков Р. Г., Вавилова Т. В., Зазерская И. Е., Ходжаева З. С., Лебедева В. К., Стрюк Р. И. Дискуссионные вопросы применения антикоагулянтов в профилактике венозных тромбозомболических осложнений у беременных с сердечно-сосудистыми и системными заболеваниями. Резолюция Совета экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5421. doi:10.15829/1560-4071-2023-5421. EDN ZZOIOV

Debating points of anticoagulation in the prevention of venous thromboembolism in pregnant women with cardiovascular and systemic diseases. Expert council resolution

Irtuga O. B.¹, Shmakov R. G.², Vavilova T. V.¹, Zazerskaya I. E.¹, Khodzhaeva Z. S.², Lebedeva V. K.¹, Stryuk R. I.³

On December 18, 2022, an interdisciplinary Expert Council was held in St. Petersburg, dedicated to the debatable issues of anticoagulation in the prevention of venous thromboembolism in pregnant women with cardiovascular and systemic diseases, at which a number of proposals and guidelines were adopted, and the results of the Highlow study were considered. Leading experts from the Russian Society of Cardiology, the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, the National Association of Specialists in Thrombosis, Clinical Hemostaseology and Hemorheology took part in the Expert Council.

Keywords: cardiovascular diseases, pregnancy, prevention of venous thromboembolism, low molecular weight heparins.

Relationship and Activities. The Expert Council was supported by ООО Aspen Health. The company does not support the use of drugs beyond the instructions.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow; ³Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Irtuga O. B.* ORCID: 0000-0002-8656-3191, Shmakov R. G. ORCID: 0000-0002-2206-1002, Vavilova T. V. ORCID: 0000-0001-8537-3639, Zazerskaya I. E. ORCID: 0000-0003-4431-3917, Khodzhaeva Z. S. ORCID: 0000-0001-8684-4391, Lebedeva V. K. ORCID: 0000-0002-0507-096X, Stryuk R. I. ORCID: 0000-0002-2848-046X.

*Corresponding author:

olgir@yandex.ru

Received: 04.04.2022 Accepted: 07.04.2023

For citation: Irtyuga O. B., Shmakov R. G., Vavilova T. V., Zazerskaya I. E., Khodzhaeva Z. S., Lebedeva V. K., Stryuk R. I. Debating points of anticoagulation in the prevention of venous thromboembolism in pregnant women with car-

diovascular and systemic diseases. Expert council resolution. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5421. doi:10.15829/1560-4071-2023-5421. EDN ZZOIOW

В настоящее время основным руководством при ведении беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) являются национальные рекомендации Российского кардиологического общества "Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности" 2018 [1] и рекомендации Европейского общества кардиологов 2018 [2]. За последние 4 года, которые прошли с момента публикации вышеуказанных документов, появилась необходимость в обновлении клинических данных, объединяющих ранее накопленный опыт и последние рекомендации по отдельным нозологиям за этот период. Важным моментом явилась ожидаемая публикация результатов международного многоцентрового клинического исследования Highlow в журнале *The Lancet* [3, 4], в котором сравнивались эффективность и безопасность использования двух режимов дозирования низкомолекулярных гепаринов (НМГ) для профилактики венозных тромбозов (ВТЭО) у беременных с высоким риском их развития. В исследовании принимали участие 70 центров из 9 стран мира, включая Российскую Федерацию. В исследовании были рандомизированы 1100 беременных с ВТЭО в анамнезе до 14 нед. беременности, которым назначены или промежуточные дозы НМГ с поправкой на вес тела ($n=555$), или фиксированные низкие дозы НМГ ($n=555$). Первичной конечной точкой эффективности была объективно подтвержденная венозная тромбозная эмболия (тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии или венозный тромбоз необычной локализации). Первичной конечной точкой безопасности было большое кровотечение, ранжированное на предродовое, раннее послеродовое (в течение 24 ч после родов) и позднее послеродовое (от 24 ч до 6 нед. после родов). Результаты: ВТЭО наблюдались у 11 (2%) из 555 женщин в группе пациенток, получавших промежуточные дозы НМГ с поправкой на вес тела и у 16 (3%) из 555 женщин в группе фиксированных низких доз (отношение рисков (ОР) 0,69, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,32-1,47; $p=0,33$) (табл. 1). До родов случаи повторной венозной тромбозной эмболии отмечались у 5 (1%) женщин в группе промежуточных доз и у 5 (1%) женщин в группе низких доз, после родов — у 6 (1%) и 11 (2%) женщин, соответственно. Большие кровотечения наблюдались у 23 (4%) из 520 женщин в группе промежуточных доз и у 20 (4%) из 525 в группе низких доз (ОР 1,16, 95% ДИ: 0,65-2,09). Результаты данного исследования подтвердили эффективность и безопасность использования фиксированных низких доз НМГ для про-

филактики ВТЭО у беременных с высоким риском развития данного осложнения.

Оценка факторов риска (ФР) развития ВТЭО и тактика ведения беременности осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями "Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбозная эмболия", одобренными Минздравом России в 2022г¹.

Цель проведения Совета экспертов — обсуждение спорных вопросов применения антикоагулянтов для профилактики ВТЭО у беременных с ССЗ и системными заболеваниями.

В ходе состоявшейся дискуссии эксперты обменялись мнениями и приняли ряд предложений по внесению их в клинические рекомендации по следующим вопросам:

1. Профилактика ВТЭО у беременных с протезированными клапанами сердца

Наличие у беременной механического протеза клапана сердца ассоциировано с высоким риском развития тромбоза клапана и смерти, что определяет показания для превентивного применения антикоагулянтной терапии [1]. В настоящее время известно, что пациент с механическими протезами клапанов сердца должен пожизненно принимать антагонисты витамина К (АВК) под контролем международного нормализованного отношения (МНО). Схемы применения антикоагулянтной терапии во время беременности достаточно подробно описаны в российских и европейских клинических рекомендациях [1, 2, 5], причем схема терапии апробирована и успешно применяется в реальной клинической практике. Следует отметить, что выбор дозы АВК для предупреждения тромбоза зависит от объема данной терапии, которую женщина принимала до беременности. Если суточная доза АВК не превышает 5 мг при достижении терапевтических значений МНО, то с наступлением беременности после подписания информированного согласия женщина может продолжать терапию АВК в прежней дозе с теми же целевыми значениями МНО, которые рекомендованы и вне беременности. При митральной позиции протеза целевые значения МНО составляют 2,5-3,5; при аортальной — 2,0-3,0. Контроль МНО во время беременности должен проводиться не реже 1 раза в 5-7 дней. Перевод на НМГ или нефракционированный гепарин (НФГ) осуществляется на 36 нед. беременности

¹ Шмаков Р.Г., Пырегов А.В., Вавилова Т.В. и др. Клинические рекомендации "Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбозная эмболия, https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/723_1 (28.03.2023).

Таблица 1

Использованные в исследовании Highlow дозы НМГ
[адаптировано из 4]

Вес, кг	Надропарин кальция, доза (МЕ)	Эноксапарин натрия, доза (МЕ)	Далтепарин натрия, доза (МЕ)	Тинзапарин натрия, доза (МЕ)
Дозы, подобранные по массе тела (промежуточные)				
<50	3800	6000	7500	4500
50 — <70	5700	8600	1000	7000
70 — <100	7600	10000	12500	10000
≥100	9500	12000	15000	12000
Фиксированные (низкие) дозы				
<100	2850	4000	5000	3500
>100	3800	6000	7500	4500

Сокращение: МЕ — международные единицы.

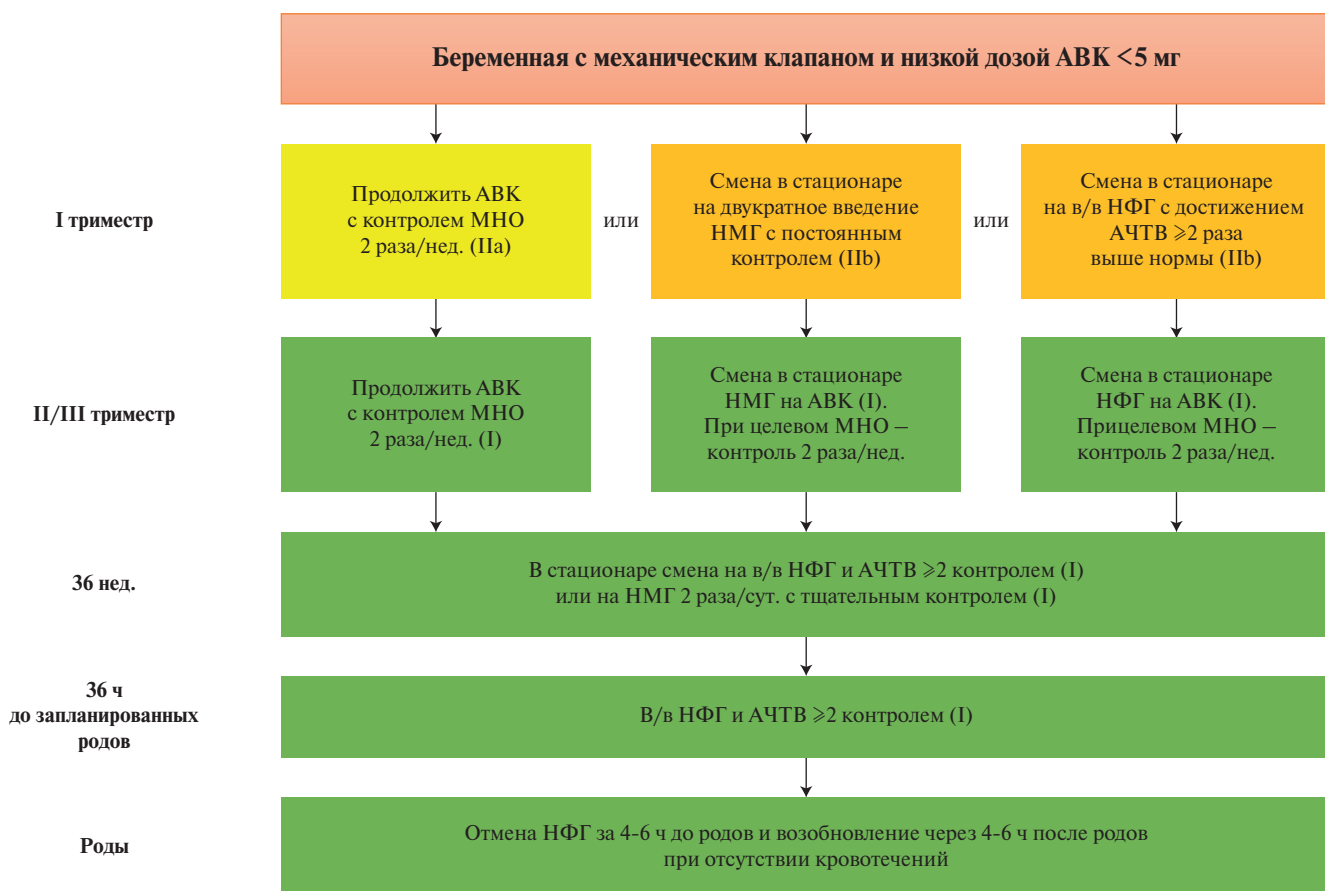


Рис. 1. Схема антикоагулянтной терапии у беременных с механическими протезами клапанов сердца, получающих АВК (варфарин) в дозе ≤5 мг в сут. [адаптировано из 2].

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин.

в условиях стационара. Из-за высоких рисков ВТЭО нежелательна отмена НМГ более чем на 24 ч (в связи с невозможностью планирования самопроизвольных родов), в связи с этим за 36 ч до родов рекомендован перевод пациентки на НФГ под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), уровень которого должен быть увеличен в 1,5-2,0 раза от исходного. Контроль АЧТВ осущест-

вляется каждые 4 ч до достижения целевого уровня показателя. При достижении целевых показателей АЧТВ возможно уменьшение частоты контроля его уровня (рис. 1).

В случае приема пациенткой АВК в суточной дозе, превышающей 5 мг при достигнутых терапевтических значениях МНО, или если пациентка отказывается подписывать информированное согла-

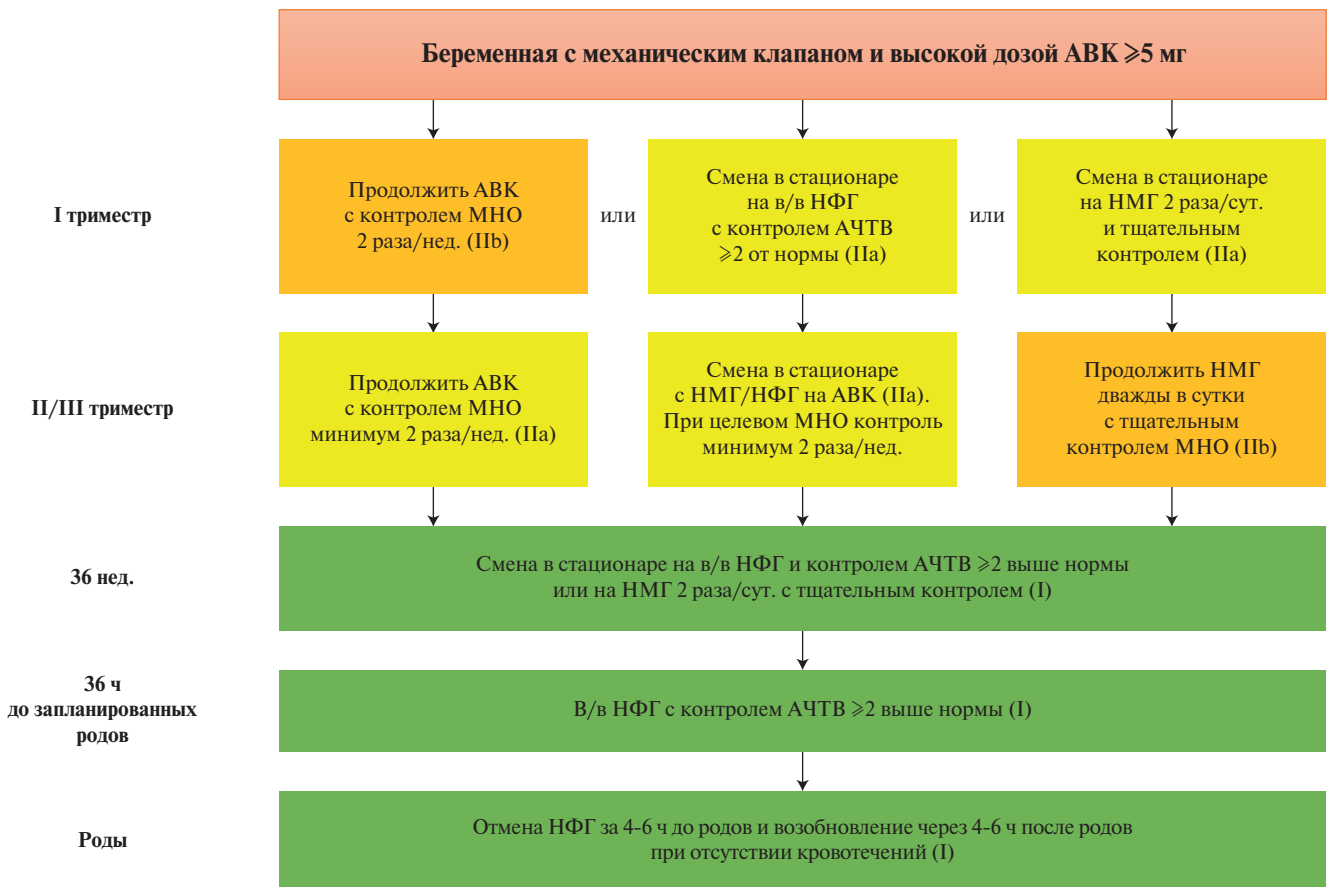


Рис. 2. Схема антикоагулянтной терапии у беременных с механическими протезами клапанов сердца, получающих АВК (варфарин) в дозе ≥ 5 мг в сут. [адаптировано из 2].

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин.

сие на прием АВК в дозе 5 мг и менее, то с наступлением беременности в течение первого триместра рекомендован ее перевод на терапию НМГ п/к под контролем анти-Ха активности (рис. 2). Вследствие усиленного клиренса и увеличения объема распределения, НМГ во время беременности у пациенток с механическими протезами клапанов должны назначаться 2 раза/сут. Первая доза НМГ рассчитывается исходя из массы тела до беременности. Через 4-5 ч после подкожного введения НМГ проводят контроль анти-Ха активности с последующим ежедневным его определением до достижения целевого уровня — 0,8-1,2 МЕ/мл (в зависимости от позиции протеза: 0,8-1,0 МЕ/мл — для протеза в аортальной позиции и 1,0-1,2 МЕ/мл — для протеза в других позициях). При достижении целевого уровня анти-Ха активности его оценка в последующем проводится каждую неделю. При наличии опыта коррекции дозы НМГ по анти-Ха активности возможно его мониторингирование в амбулаторных условиях под тщательным контролем кардиолога или терапевта. Возможно внутривенное введение НФГ, но в свя-

зи с трудностями контроля терапии и возможностью коррекции дозировки только в стационарных условиях, данный вид терапии нецелесообразен. После подписания пациенткой информированного согласия с 12-13-й нед. беременности рекомендован перевод ее на АВК (варфарин) с достижением целевого уровня МНО и его поддержанием до 36-й нед. или в случае приема НМГ, продолжение данной терапии под контролем анти-Ха активности. С 36-й нед. беременности, если пациентка получала варфарин, целесообразен перевод ее на НМГ дважды в сутки (схема подбора целевой дозы НМГ и ее поддержания во время беременности описана выше) или НФГ в/в через инфузомат под контролем АЧТВ каждые 4 ч до достижения целевых показателей и возможным уменьшением частоты контроля АЧТВ при достижении целевых показателей, но не реже, чем каждые 12 ч (целевые значения — увеличение в 1,5-2,0 раза от нормы). Назначение антикоагулянтной терапии непосредственно до и после родов у беременных с протезированными клапанами сердца представлено в различных клинических

рекомендациях² [1, 2, 6]. На основании имеющихся данных экспертами предложены следующие сроки отмены: НФГ за 4–6 ч до родов, НМГ — за 12–24 ч до родов. В случае отсутствия кровотечения НФГ возобновляют через 6–8 ч после самостоятельных родов и через 8–12 ч после операции кесарева сечения после контрольного ультразвукового исследования малого таза. НМГ возобновляют через 12–24 ч после родов также при отсутствии риска геморрагических осложнений. Варфарин возобновляют через сутки после родоразрешения при условии удовлетворительного гемостаза.

2. Профилактика ВТЭО во время беременности у женщин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)

Вопросы тромбопрофилактики у беременных с ХСН в настоящее время недостаточно освещены в доступных литературных источниках. Согласно шкале оценки риска ВТЭО¹, наличие у беременной СН без указаний на функциональный класс (ФК) и величину фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) соответствует 3 баллам и определяет применение НМГ в профилактических дозировках с 28 нед. беременности с продолжением терапии в течение 6 нед. после родов. В соответствии с другими российскими и международными рекомендациями [1, 2, 6] предлагается назначать антикоагулянты у беременных с СН и фибрилляцией предсердий (ФП), внутрисердечными тромбами и системной эмболией в терапевтических дозировках. В то же время наличие у беременных ХСН с крайне низкой ФВ ЛЖ (<30%) предполагает назначение профилактических дозировок НМГ с момента постановки диагноза и до 6–8 нед. после родов. Эксперты, ссылаясь на результаты исследования ROPAC [7], рекомендуют использовать НМГ в профилактических дозах (табл. 2) с 28-й нед. при наличии ХСН ≥2 ФК по NYHA и/или ФВ ЛЖ <40% при отсутствии дополнительных ФР ВТЭО согласно шкале, дающих дополнительные баллы к проведению профилактики ВТЭО, и не требует контроля анти-Ха активности, если нет особых показаний описанных ниже.

3. Профилактика ВТЭО во время беременности у женщин с ФП

ФП регистрируется с частотой 27 на 100 тыс. госпитализаций беременных по поводу аритмий. Основными предрасполагающими факторами развития ФП во время беременности являются возраст >40 лет, наличие ССЗ (артериальная гипертония, порок сердца), ожирения, что определяет также увеличение распространенности ФП во время беременности в ближайшем будущем [8]. Изолированная ФП во время беременности встречается крайне редко.

Для постановки диагноза ФП во время беременности необходимо наличие зарегистрированного эпизода аритмии с характерными электрокардиографическими признаками длительностью не <30 сек [9]. Согласно существующим международным и российским клиническим рекомендациям [9–11], шкалой оценки риска тромбоэмболических осложнений у беременных с ФП является шкала CHA₂DS₂-VASc, которая используется для всех групп пациентов с ФП. Антикоагулянтная терапия в лечебных дозах требуется женщинам с суммой баллов ≥3 по шкале CHA₂DS₂-VASc. В приказе Минздравсоцразвития от 3 декабря 2007г № 736³ мерцательная аритмия (ФП) без применения антикоагулянтов включена в список медицинских показаний для искусственного прерывания беременности. В случае низкого риска ВТЭО и отсутствия необходимости ее профилактики эксперты рекомендуют проведение консилиума и обсуждение с пациенткой возможности ведения беременности без назначения антикоагулянтной терапии (пациент-ориентированный подход). При высоком риске развития ВТЭО рекомендуется назначение НМГ в терапевтических дозах (табл. 2).

4. Профилактика ВТЭО во время беременности у женщин с системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС) без ВТЭО в анамнезе

Системные заболевания соединительной ткани в результате эндотелиальной дисфункции и тяжелой воспалительной реакции с гиперпродукцией аутоантител и циркуляцией иммунных комплексов в ряде случаев могут индуцировать иммунотромбоз [12]. Развитие АФС на фоне СКВ и воспалительной полиартропатии приводит к резкому повышению частоты неблагоприятных исходов беременности, прежде всего, за счет развития ВТЭО. Вышеперечисленные обстоятельства определяют необходимость осуществления тромбопрофилактики в течение всей беременности, в некоторых случаях и пожизненно [13, 14]. В клинических рекомендациях¹ представлены вопросы тромбопрофилактики у беременных с анамнезом ВТЭО, поэтому экспертами рассмотрены и предложены схемы тромбопрофилактики у женщин с СКВ и/или АФС без анамнеза ВТЭО.

Беременным с СКВ при любой степени активности эксперты рекомендуют профилактику ВТЭО в течение всей беременности профилактическими дозами НМГ и до 6 нед. после родов (табл. 2), с последующей консультацией ревматолога и/или гематолога для решения вопроса о необходимости дальнейшей антитромботической терапии. Беременным с АФС, диагностированным до беременности, ре-

² Заболотских И. Б., Киров М. Ю., Афончиков В. С. и др. Методические рекомендации "Периоперационное ведение взрослых пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию", Федерация анестезиологов и реаниматологов, 2021, (transfusion.ru) (28.03.2023).

³ Приказ Минздравсоцразвития РФ от 03.12.2007 № 736 об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности, зарегистрирован в Минздраве РФ 25.12.2007 № 10807. Редакция от 27.12.2011. Контур.Норматив (kontur.ru) (28.04.2023).

Таблица 2

Профилактические и терапевтические режимы дозирования НМГ у беременных
[адаптировано из 18]

	Далтепарин натрия, B01AB04	Надропарин кальция, B01AB06	Парнапарин натрия*, B01AB07	Бемипарин натрия, B01AB12	Эноксапарин натрия, B01AB05
Профилактическая доза	5000 ЕД ежедневно	0,3 мл (2850 МЕ) ежедневно	0,3 мл (3200 МЕ) ежедневно	2500 МЕ или 3500 МЕ п/к (в зависимости от массы тела)	0,4 мл (4000 МЕ) ежедневно
Терапевтическая доза	100 ЕД/кг/каждые 12 ч	86 ЕД/кг/каждые 12 ч	96 ЕД/кг/каждые 12 ч	–	1 мг/кг/каждые 12 ч

Примечание: * — может быть рекомендован только в послеродовом периоде ввиду отсутствия данных о безопасности и эффективности при беременности.
Сокращение: МЕ — международные единицы.

комендовано получать тромбопрофилактику НМГ и антиагрегантами (если получали до беременности) в течение всей беременности.

5. Профилактика ВТЭО во время беременности у женщин с сахарным диабетом (СД)

В настоящее время наблюдается увеличение частоты СД среди женщин, в т.ч. беременных⁴. Стоит отметить, что риск развития как венозных, так и артериальных тромбозов повышается при наличии у беременной СД 1 и 2 типов. Это объясняется сложными механизмами гиперкоагуляции, возникающими вследствие инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, повышения активности свертывающей системы и снижения фибринолитической активности [15, 16]. Вместе с тем тромбогенный потенциал в случае развития гестационного СД (ГСД) невелик, и он не является доказанным ФР артериальных тромбозов при беременности и после родов. ГСД может быть фактором развития ВТЭО при беременности в случае возникновения раннего ГСД, а также позднего в сочетании с ожирением или артериальной гипертензией. Также ГСД является ФР развития ВТЭО в послеродовом периоде⁵ [17]. Поэтому рутинную профилактику ВТЭО при ГСД без дополнительных ФР эксперты не рекомендуют. При наличии у беременной СД 1 или СД 2 типов рекомендуется назначать профилактические дозы НМГ (табл. 2) с 28-й нед. беременности и в течение 6 нед. после родов.

6. Особенности лабораторного контроля антикоагулянтной терапии у беременных с ССЗ

В зависимости от клинической ситуации у беременных с ССЗ для профилактики ВТЭО могут использоваться: НФГ под контролем АЧТВ, варфарин под контролем МНО и НМГ под контролем или без контроля анти-Ха активности с валидной для НМГ

тест-системой [1, 2]. Анти-Ха активность обычно измеряется через 3–4 ч после введения НМГ, когда концентрация лекарственного вещества в плазме и антикоагулянтный эффект максимальны. Целевой уровень анти-Ха активности при назначении терапевтических доз НМГ беременным с ССЗ (исключая пациенток с протезированными клапанами сердца) составляет 0,5–1,0 МЕ/мл [19]. Необходимо подчеркнуть, что измерение анти-Ха активности необходимо для оценки наличия препарата и его фармакологического действия, но не для подбора дозы. Это обстоятельство, а также ряд накопленных литературных данных, ставит под вопрос необходимость рутинного измерения анти-Ха активности у беременных с ССЗ, за исключением пациенток с механическими протезами клапанов сердца.

У пациенток с ССЗ во время беременности и в послеродовом периоде, получающих антикоагулянтную терапию в профилактических дозах, необходимо контролировать уровень анти-Ха активности в следующих случаях: пациентки с массой тела <50 кг и >90 кг, пациентки с хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин), при клинической неэффективности. Целевой уровень анти-Ха активности при использовании профилактических доз НМГ должен составлять 0,2–0,6 МЕ/мл.

Следует отдельно отметить, что в целом при беременности повышенный уровень D-димера не является основанием для назначения антикоагулянтной терапии и не служит критерием ее эффективности¹ [5].

7. Интерпретация результатов исследования Highlow

Исследование выявило, что у женщин с ВТЭО в анамнезе использование НМГ в дозах, адаптированных по весу тела в родовом и послеродовом периодах, не ассоциировалось с меньшим риском повторных ВТЭО по сравнению с использованными низкими фиксированными дозами НМГ. Эти результаты указывают на достаточность использования низких фиксированных доз НМГ (табл. 1) для профилактики ВТЭО у беременных высокого риска. Так, например, при использовании надропарина кальция у женщин с массой тела <100 кг доза 0,3 мл (2850

⁴ Решетняк Т. М. Федеральные клинические рекомендации по лечению Антифосфолипидного синдрома, Общероссийская общественная организация Ассоциация ревматологов России, 2013, доступно на [\(afs.doc\(live.com\)\)](https://afs.doc(live.com)) (28.03.2023).

⁵ Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. RCOG Green-top Guideline No. 37b, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2015:2-32, [gtg-37b-1.pdf](https://www.rcog.org.uk/gtg-37b-1.pdf) (rcog.org.uk) (28.03.2023).

МЕ) является достаточной для проведения профилактики ВТЭО у пациенток высокого риска⁶ [4].

Данные *post hoc* анализа предварительно показали возможно большую эффективность адаптированных по весу тела доз НМГ в послеродовом периоде, что согласуется с данными о более высоком риске ВТЭО в послеродовом периоде и требует дополнительно изучения. Важно, что частота развития больших и малых кровотечений в дородовом и послеродовом периодах у женщин, использующих низкие фиксированные и промежуточные дозы НМГ, статистически не отличалась, хотя в количественном выражении была ниже, чем в первой группе [4].

**По результатам проведенных
в ходе обсуждения научных докладов
и дискуссий было согласовано:**

1. Беременные с механическими протезами клапанов сердца должны получать антикоагулянтную терапию в течение всей беременности. Выбор терапии зависит от дозы АВК, которую женщина принимала до беременности, и от согласия пациентки продолжать прием варфарина при его дозировке ≤ 5 мг в сут. При терапии НМГ необходим контроль анти-Ха активности с целевыми значениями 0,8-1,2 МЕ/мл (в зависимости от позиции протеза). Отмена НФГ за 4-6 ч до родов, НМГ за 12-24 ч до родов. В случае отсутствия кровотечений использование НФГ возобновляют через 4-8 ч при самостоятельных родах и через 8-12 ч при родоразрешении путём операции кесарева сечения после контрольного ультразвукового исследования малого таза. Варфарин возобновляют через сутки после родоразрешения при условии удовлетворительного гемостаза.

2. При наличии у беременной ХСН ≥ 2 ФК (NYHA) и/или ФВ ЛЖ $< 40\%$ рекомендована тромбопрофилактика НМГ с 28 нед. в профилактических дозах до 6 нед. после родов.

3. Для оценки риска развития ВТЭО у беременных с ФП необходимо использовать шкалу CHA₂DS₂-VASc. В случае низкого риска ВТЭО (< 3 баллов) и отсутствия необходимости профилактики целесообразно проведение консилиума и обсуждение с пациенткой возможности ведения беременности без назначения антикоагулянтной терапии. При высоком риске развития ВТЭО (≥ 3 баллов) целесообразно назначение НМГ в терапевтических дозах.

4. Беременным с СКВ рекомендована тромбопрофилактика при любой степени активности в течение всей беременности профилактическими дозами НМГ до 6 нед. после родов, с последующей консультацией ревматолога для решения вопроса о необходимости дальнейшей антикоагулянтной терапии.

5. Беременные с АФС, диагностированным до беременности, должны получать тромбопрофилактику НМГ и антиагрегантами (если получали до беременности) в течение всей беременности. Схемы назначения НМГ у беременных с АФС и наличием ВТЭО в анамнезе осуществляются в соответствии с клиническими рекомендациями "Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия", одобренными Минздравом России в 2022г. Выбор режима антиромботической терапии после родов определяется совместно с гематологом и/или ревматологом.

6. При СД 1 и СД 2 типов необходима тромбопрофилактика НМГ с 28 нед. беременности до 6 нед. после родов. В случае наличия у беременной ГСД без дополнительных ФР профилактика ВТЭО нецелесообразна.

7. У пациенток с ССЗ во время беременности и в послеродовом периоде, получающих антикоагулянтную терапию в профилактических дозах, необходимо контролировать уровень анти-Ха активности в следующих случаях: при массе тела < 50 кг и > 90 кг, при хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин), при клинической неэффективности. Целевой уровень анти-Ха активности профилактических доз составляет 0,2-0,6 МЕ/мл.

8. Целевой уровень анти-Ха активности при назначении терапевтических доз НМГ беременным с ССЗ (исключая пациенток с механическими протезами клапанов сердца) составляет 0,5-1,0 МЕ/мл. Оптимальное время забора крови для определения анти-Ха активности — через 3-4 ч после инъекции НМГ.

9. Повышенный уровень D-димера не является основанием для назначения антикоагулянтной терапии во время беременности/послеродовом периоде и не служит критерием ее эффективности.

10. Для профилактики ВТЭО у беременных высокого риска достаточно использования низких фиксированных доз НМГ.

Отношения и деятельность. Совет экспертов проходил при поддержке ООО "Аспен Хэлс". Компания не поддерживает и не одобряет применение препаратов вне инструкции по медицинскому применению.

⁶ Fraxiparine Summary Product Characteristic. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фраксипарин РУ: П N015872/01, доступен на Государственный реестр лекарственных средств (rosminzdrav.ru), (28.03.2023).

Литература/References

1. Struyk RI, Bunin YA, et al. Diagnosis and treatment cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(3):91-134. (In Russ.) Стрюк Р.И., Бунин Ю.А. и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации 2018. Российский кардиологический журнал. 2018;(3):91-134. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-91-134.
2. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2018;39(34):3165-241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340.
3. Bleker SM, Buchmüller A, Chaleur C, et al. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: Rationale and design of the Highlow study, a randomised trial of two doses. Thrombosis Research. 2016;144:62-8. doi:10.1016/j.thromres.2016.06.001.
4. Bistervels IM, Buchmüller A, Wiegers HMG, et al. Intermediate dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet. 2022;400(10365):1777-87. doi:10.1016/S0140-6736(22)02128-6.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No 196: Thromboembolism in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018;132(1):e1-e17. doi:10.1097/AOG.0000000000002706.
6. Zabolotskikh IB, Bautin AE, Bayalieva AZh. Russian National Methodological Guidelines "Perioperative management patients with heart valve comorbidities". Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2020;4:6-31. (In Russ.) Заболотских И.Б., Баутин А.Е., Баялиева А.Ж. и др. Методические рекомендации "Периоперационное ведение пациентов с сопутствующей патологией клапанного аппарата сердца". Анестезиология и реаниматология. 2020;4:6-31. doi:10.17116/anaesthesiology20200416.
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;3(145):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
8. Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M, et al. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC). European Heart Journal. 2019;40(47):3848-55. doi:10.1093/eurheartj/ehz136.
9. Williams DS, Mikhova K, Sodhi S, et al. Arrhythmias and Pregnancy Management of Preexisting and New-Onset Maternal Arrhythmias. Cardiol Clin. 2021;39:67-75. doi:10.1016/j.ccl.2020.09.013.
10. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasileva EYu, et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
11. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. European Heart Journal. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
12. Sisto M, Ribatti D, Lisi S, et al. Organ Fibrosis and Autoimmunity: The Role of Inflammation in TGFβ-Dependent EMT. Biomolecules. 2021;11,310:2-26. doi:10.3390/biom11020310.
13. Sukontseva TA, Kaplina OYu. On the pathogenesis of thrombosis in antiphospholipid syndrome. J Obstetrics, gynecology, and reproduction. 2018;12(3):72-8. Суконцева Т.А., Каплина О.Ю. К вопросу о патогенезе тромбозов при антифосфолипидном синдроме. Акушерство, гинекология и репродукция. 2018;12(3):72-8. doi:10.17749/2313-7347.2018.12.3.072-078.
14. Bates ShM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST. 2012;141(Suppl 2):E691S-E736S. doi:10.1378/chest.11-2300.
15. Tam WH, Ma RC, Yang X, et al. Glucose intolerance and cardiometabolic risk in adolescents exposed to maternal gestational diabetes: a 15-year follow-up study. Diabetes Care. 2010;33(6):1382-4. doi:10.2337/dc09-2343.
16. Hakanen T, Saha MT, Salo MK, et al. Mothers with gestational diabetes are more likely to give birth to children who experience early weight problems. Acta Paediatr. 2016;105(10):1166-72. doi:10.1111/apa.13468.
17. Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho Md, et al. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. J Diabetes Complications. 2016;30(4):738-45. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018.
18. Shmakov RG, Vavilova TV, Nikolaeva MG, et al. Brief algorithms for the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolic complications during pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2022;12 (appendix):4-12. (In Russ.) Шмаков Р.Г., Вавилова Т.В., Николаева М.Г. и др. Краткие алгоритмы диагностики, профилактики и лечения венозных тромбозмемболических осложнений во время беременности. Акушерство и гинекология 2022;12 (приложение):4-12.
19. Babin JL, Traylor KL, Witt DM. Laboratory Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparins and Fondaparinux. Semin Thromb Hemost. 2017;43(3):261-9. doi:10.1055/s-0036-1581129.