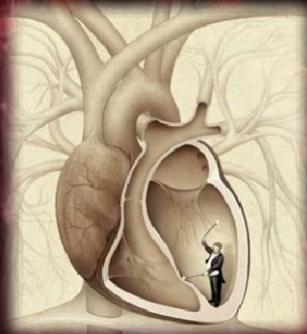


**Беременность, искусственные клапаны  
и антикоагулянтная терапия –  
развивающийся поиск для безопасного  
и эффективного лечения**



**Е. М. Шифман**

# Искусственные клапаны сердца



**Circulation**

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



**Prosthetic Heart Valves: Selection of the Optimal Prosthesis and Long-Term Management**  
Philippe Pibarot and Jean G. Dumesnil

*Circulation*. 2009;119:1034-1048

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886

*Circulation* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2009 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

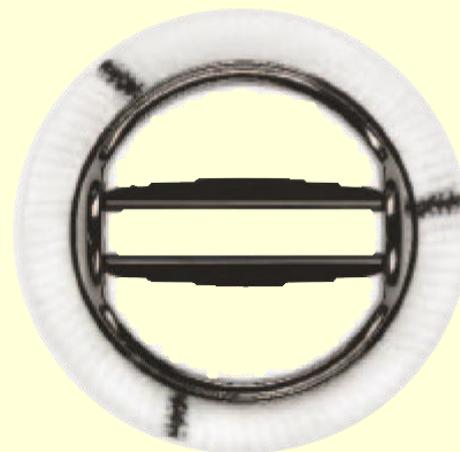
Приблизительно **6000** женщин детородного возраста переносят операцию по установке искусственных клапанов сердца и нуждаются в пожизненной антикоагулянтной терапии для предупреждения тромбоэмболических осложнений.

# Искусственные клапаны сердца



## Биопротезированные клапаны

Низкая частота тромбоэмболий.  
**Нет необходимости в приеме АК.**  
Уступает профиль гемодинамики.  
**Ограниченный срок эксплуатации.**



## Механические клапаны

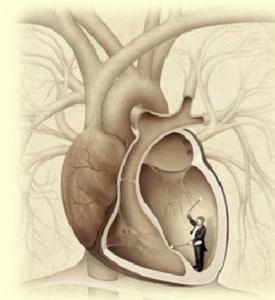
Высокая частота тромбоэмболий.  
**Обязательный прием АК.**  
Улучшенная гемодинамика.  
**Длительный срок эксплуатации.**

# Изменения гомеостаза и системы коагуляции во время беременности



- Нормальная беременность сопровождается изменениями гомеостаза, приводящим к **состоянию гиперкоагуляции** для предупреждения возможного кровотечения или выкидыша.
- Эти изменения могут длиться **всю беременность и 6–8 недель после родов**.
- Приводят к **3–4 кратному** увеличению артериальной и **4–5 кратному** увеличению венозной тромбозности.
- Беременность у женщин **с механическими искусственными клапанами сердца** несет высокий риск тромботических осложнений и требует эффективной антикоагулянтной терапии.

# Искусственные клапаны сердца и беременность



Наличие механического клапана само по себе противопоказание к беременности.

Идеально для пациентки с искусственным клапаном не беременеть.

Наша обычная практика убедить женщину с механическим искусственным клапаном не беременеть.

Если же они забеременели, предлагается прервать беременность.



*T. Traill*



*A.H. James*

# **Антикоагулянтная терапия у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца**

**Нефракционированный гепарин (НГ)**

# Нефракционированный гепарин

## Рекомендации руководства

### ACC/ANA 2008

- Продолженная в/в или п/к подобранная адекватная доза НГ между **6–12 нед.** женщинам, которым решено прекратить прием варфарина (C).
- Продолженная в/в или п/к подобранная доза НГ во время всей беременности после полного обследования (C).
- Продолженная в/в **2–3 нед.** перед плановым родоразрешением (C).

### ESC 2011

- Подобранная доза НГ **после 36 нед.** и между **6–12 нед.**, когда доза варфарина более 50 мг/л (IIa), когда доза варфарина менее 50 мг/л (IIb).

### ACC

- Подобранная доза НГ в течение всей беременности (IA).
- Подобранная доза НГ **до 13 нед.** (IA).
- Мониторинг: доза, титров анналы до АЧТВ >2 x контроль.

# Потенциальные причины низкой эффективности НГ

- Непредсказуемая биодоступность (изменчивое, не постоянное связывание с эндотелием, моноцитами и белками плазмы), приводящее к:
  - большей интер- и интра- изменчивости.
  - Короткий период полужизни (увеличенный почечный клиренс во время беременности) приводит к субтерапевтическим концентрациям.

# Потенциальные причины низкой эффективности НГ

- Рекомендованные руководства значения АЧТВ  $>2.0$ х контроль могут быть слишком низкими для пациентов с механическими клапанами сердца (установлены для профилактики тромбоза глубоких вен и эквивалентный  $\sim 0,4$  МЕ гепарин/мл)

# Мониторинг НГ у беременных женщин с механическими клапанами сердца

## Преимущества анти Ха

- Анти Ха не подвержен влиянию внешних факторов, демонстрирует меньшую вариабельность.
- Мониторирование НГ с анти-Ха приводит к ускоренному достижению терапевтических доз АК, более постоянным терапевтическим концентрациям и меньшему количеству лабораторных тестов, а так же меньшему числу смены доз.

### Anticoagulation

#### Activated Partial Thromboplastin Time Versus Antifactor Xa Heparin Assay in Monitoring Unfractionated Heparin by Continuous Intravenous Infusion

David J Guervil, Amy F Rosenberg, Abnait G Witenstein, Neil S Harris, Thomas E Johns, and Marc S Zumberg

Unfractionated heparin (UFH) has been the mainstay of intravenous anticoagulation therapy for more than half a century. As a result, it has been extensively studied and used clinically for many indications, including treatment of venous thromboembolism (VTE).<sup>1-4</sup> Since its emergence, clinicians have struggled to overcome the challenge of maintaining a level of anticoagulation that provides optimal protection from thrombotic extension or recurrence, while avoiding the risk of bleeding.<sup>5,6</sup> The narrow therapeutic index of UFH, as well as the interpatient and inpatient variability, make close laboratory monitoring necessary.<sup>7-10</sup> The most common laboratory parameters used to monitor UFH are the activated partial thromboplastin time (aPTT) and heparin activity as measured by antifactor Xa (anti-Xa) analysis.<sup>11-14</sup> Of these 2 tests, the aPTT is most frequently used because of its relative accessibility, ease of automation, and cost.<sup>15</sup> Nevertheless, the test suffers from several limitations including, but not limited to, variation among the sensitivities of different aPTT reagents and susceptibility to factors that do not reflect intrinsic heparin activity.<sup>16-18,19</sup> Thus, patients may receive unnecessarily high or low heparin doses because of both physiologic and nongenetic influences on the aPTT. Although the anti-Xa heparin assay (HA) pos-

sesses its own limitations, it has demonstrated less variability and is not influenced by as many extraneous factors compared with the aPTT.<sup>20-22</sup> Anti-Xa HA determine anticoagulation activity by measuring the ability of the heparin-thrombin (AT) complex to inhibit activated coagulation factor X.<sup>23</sup> Since the anti-Xa HA measures the inhibition of a

sees its own limitations, it has demonstrated less variability and is not influenced by as many extraneous factors compared with the aPTT.<sup>20-22</sup> Anti-Xa HA determine anticoagulation activity by measuring the ability of the heparin-thrombin (AT) complex to inhibit activated coagulation factor X.<sup>23</sup> Since the anti-Xa HA measures the inhibition of a

Author information provided at end of text.  
Reprints: www.annals.org

The Annals of Pharmacotherapy • 2011 July/August, Volume 45 • 861

# Гепаринорезистентность во время беременности

- Гепаринорезистентность: при потребности **> 35.000** единиц НГ для достижения желаемого АЧТВ, которое притупляется, не смотря на терапевтическую дозу АК.
- Обычно связана с наличием гепарин-связывающих протеинов.
- Частая ситуация во время беременности вследствие значительного увеличения VIII фактора (до **104,2%**).

# Гепарин-индуцированный остеопороз во время беременности

- Гепарин индуцирует множественные компрессионные переломы тел позвонков

*(Wise, Hall. 1980)*

- Большие дозы гепарина приводили к развитию остеопороза.

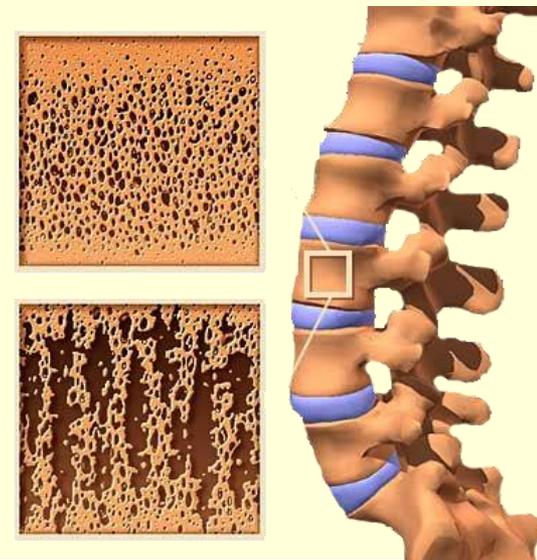
*(Griffiths 1984)*

- Гепарин приводит к развитию остеопороза во время беременности

*(Ziman 1986)*

- Гепарин приводит к остеопорозу

*(Barbour 1994)*



# НГ для антикоагуляции у женщин с механическими искусственными клапанами сердца

## Резюме

- Исследования у женщин с тромбогенными механическими клапанами сердца, преимущественно старого поколения, показали высокую частоту тромбоэмболических осложнений, включая клапанный тромбоз и материнскую смертность.
- Мы располагаем малым количеством информации о безопасности НГ у беременных женщин с новым поколением механических клапанов сердца.
- Непрерывная в/в инфузия НГ обеспечивает более устойчивый эффект по сравнению с подкожным введением.

# НГ для антикоагуляции у женщин с механическими искусственными клапанами сердца

## Резюме

- Рекомендованное значение АЧТВ  $>2$  x контроль во время беременности может быть неадекватным для пациенток с механическими клапанами сердца.
- Мониторинг НГ по активности анти-Ха более реалистичен, чем по АЧТВ.

**USC протокол: в/в НФГ в последние 2 недели в дозе, приводящей к достижению значения анти-Ха  $> 0,7$  МЕ/мл.**

# **Антикоагулянтная терапия у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца**

## **Оральные антикоагулянты**

# Варфарин

## Рекомендации руководства

- **Варфарин весь период беременности:** АНА/АСС (С), АССР (High risk, 2(С), ESC (>5 mg/d IIb, <5 mg/d IIa)
- **12–36 недель:** АНА/АСС(С), АССР(1А), ESC (>5mg/dIIa, <5mg/d IIb)
- **Мониторинг:** МНО 2,5–3,5 (АНА/АСС)

# Антикоагулянты для беременных женщин с механическими клапанами сердца

## Варфарин

- В отличие от гепаринов, варфарин свободно проникает через плаценту и, таким образом, представляет риск для плода.
- Прием варфарина в сроке между **6–12 нед.** беременности может привести к варфариновой фетопатии.

# Антикоагулянтная терапия для беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца

## Варфариновая фетопатия

- Варфариновая эмбриопатия: Гипоплазия кости носа и точечная хондродисплазия.
- Множественные пороки развития ЦНС (**1%**) и потеря плода (во время беременности **> 30%**)

# Варфариновая эмбриопатия



**Точечная хондродисплазия, группа нарушений, характеризующаяся поражением эпифизов, что воздействует на рост длинных костей (плечи, бедра, пальцы) и может привести к обезображиванию суставов**

# Варфариновая эмбриопатия



**Мальформация носа**

# Фетотоксичность при приеме варфарина

Варфарин 2–3 мг/д



*Вдавленная спинка носа*



# Влияние доз варфарина на исход у матери и плода у беременных женщин с искусственными клапанами сердца

## Доза варфарина у матери и исход у плода

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P
	5 мг или меньше	5,1–7,4 мг	7,5 мг или больше	
Доза варфарина матери (n)	38	21	13	
Средний вес плода при рождении (кг)	2,9±0,84	2,78±0,83	2,7±1,22	
Потеря беременности	9 (24%)	3 (14%)	4 (31%)	0,339
Выкидыш	8 (21%)	5 (24%)	1 (7,7%)	0,16
Мертворождение	1 (3,6%)	3 (14%)	5 (38,5%)	0,012
Среднее МНО	2,5	2,8	2,7	

**Риск варфариновой эмбриопатии был 12% и присутствовал независимо от дозы варфарина, которую получала мать**

\* Выделенные показатели достоверны



# Антикоагулянты у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца:

## 5-летний опыт в медицинском центре третьей ступени

- Ретроспективный обзор 56 пациенток с механическими искусственными клапанами сердца и АК.
- **Рождены живыми 67%**
- **Выкидыш 20%.**
- **Замершая беременность 10%.**
- **Варфариновая эмбриопатия 8%**
- **Ранняя неонатальная смерть 0,4%.**
- **Клапанный тромбоз 8%**
- **Раневая гематома при КС 8%**



# Руководство ESC по лечению кардиоваскулярных заболеваний во время беременности 2011 год – малые дозы варфарина

## Механических клапаны

Оральные АК рекомендуют принимать во втором и третьем триместре беременности до 36 недель.

Смена АК во время беременности должна проводиться в условиях стационара.

Если роды начались на приеме АК показано КС.

Следует прекратить прием оральных АК и подобрать дозу НМГ (частичное тромбластиновое время > 2х контроль) или НМГ (целевой уровень анти-Ха 4–6 часов после приема 0,8–1,2 Ед/мл) начиная с 36 недели беременности.

Если беременная принимает НМГ, уровень анти-Ха должен оцениваться еженедельно.

НМГ должен быть заменен на в/в НФГ хотя бы за 36 часов до планового родоразрешения. Введение НФГ следует продолжить до 4–6 часов до планируемого родоразрешения и возобновить через 4–6 часов после родов при условии отсутствия такого осложнения, как кровотечение.

Женщинам с механическими клапанами при наличии диспноэ или эмболии требуется срочное проведение ЭХО-КС.

Если доза варфарина, обеспечивающая терапевтическую антикоагуляцию, составляет < 5 мг/сут (или фенпрокоумон < 3 мг/сут или аценокумарол < 2 мг/сут) следует продолжить прием ОАК после получения информированного согласия пациентки.

Прекращение приема ОАК между 6 и 12 неделями и замена подобранной дозой НФГ (ЧТВ > 2х контроль; у пациенток высокого риска следует обеспечить внутривенную инфузию) или НМГ дважды в сутки (с подбором дозы по весу и целевому значению уровня анти-Ха пост-дозы через 4–6 часов 9,8–1,2 Ед/мл) следует проводить у пациенток, на дозе варфарина > 5 мг/сут (или фенпрокоумона > 3 мг/сут или аценокумарола > 2 мг/сут).

Прекращение ОАК между 6–12 нед. и замена на НФГ или НМГ под строгим контролем (как описано выше) следует проводить индивидуально пациенткам на терапевтической дозе варфарина < 5 мг/сут (или фенпрокоумона < 3 мг/сут или аценокумарола < 2 мг/сут).

Продолжение приема ОАК между 6–12 нед. следует продолжить у пациенток при приеме адекватной терапевтической дозы варфарина > 5 мг/сут (или фенпрокоумона > 3 мг/сут или аценокумарола > 2 мг/сут).

Следует избегать назначения НМГ до мониторинга уровня анти-Ха.

1999	C
2000	C
2002	C
2004	C
2005	C
2007	C
2011	C
IIa	C
IIa	C
IIb	C
IIb	C
III	C

# Варфарин в лечении женщин с механическими клапанами сердца во время беременности

## Резюме

- Эффективен для профилактики тромбоэмболических осложнений.
- Сопровождается высоким риском потери плода (>30%).
- Сопровождается от небольшого до умеренного риска варфариновой эмбриопатии (3–8% живых новорожденных).
- Кровотечение как осложнение терапии варфарином ~ 3%.
- Риск со стороны плода вероятно выше при дозе >5 мг/д.
- Тем не менее, безопасность плода не может быть гарантирована и дозой <5 мг/д

# **Антикоагулянтная терапия у женщин с механическими искусственными клапанами сердца**

**Низкомолекулярный гепарин**

Серьезным преимуществом **НМГ** является сравнительно малый риск развития геморрагических осложнений при равной с **НГ** антитромботической активности.

Это обусловлено их меньшей способностью связываться с тромбоцитами, а следовательно, ингибировать их функцию и отсутствием влияния на сосудистую проницаемость.



# Низкомолекулярный гепарин

- НМГ как и НГ не проникает через плаценту.
- Превосходная абсорбция и биодоступность (90% против 10%).
- Период полужизни в два-четыре раза превышает аналогичный показатель НГ.
- Не связывается с белками плазмы и за счет этого обеспечивает более предсказуемый и стабильный биологический ответ.
- Ниже риск степени и гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Рекомендации по диагностике и лечению тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии во время беременности и в послеродовом периоде



The Australian and  
New Zealand Journal  
of Obstetrics and  
Gynaecology

# ANZJOG

*Opinion*

## **Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period**

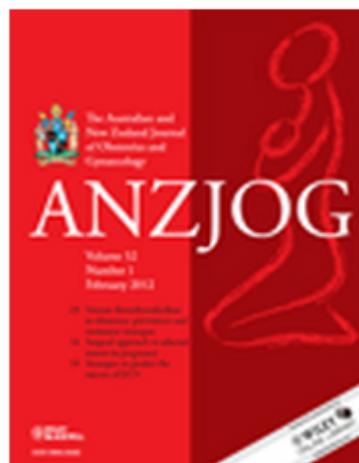
Claire MCLINTOCK<sup>1</sup>, Tim BRIGHTON<sup>2</sup>,  
Sanjeev CHUNILAL<sup>3,4</sup>, Gus DEKKER<sup>5,6</sup>,  
Nolan MCDONNELL<sup>7</sup>, Simon MCRAE<sup>8</sup>,  
Peter MULLER<sup>9</sup>, Huyen TRAN<sup>3,4,10</sup>, Barry  
N.J. WALTERS<sup>11</sup>, Laura YOUNG<sup>12,13</sup>

Article first published online: 6 OCT 2011

DOI: 10.1111/j.1479-828X.2011.01361.x

© 2011 The Authors. ANZJOG © 2011 The Royal  
Australian and New Zealand College of  
Obstetricians and Gynaecologists

*Issue*



**Australian and New Zealand  
Journal of Obstetrics and  
Gynaecology**

**Volume 52, Issue 1, pages  
14–22, February 2012**

При введении НМГ в настоящее время нет рекомендаций по целевому уровню анти-Ха или доз НМГ.

Антикоагуляционную терапию следует проводить до окончания беременности и хотя бы еще **6** недель после родов в случае развития проксимального тромбоза глубоких вен или легочной тромбоэмболии во время беременности.



# Низкомолекулярный гепарин

## Рекомендации руководства

- **В течение всей беременности:** АНА/АСС(С), АССР (1А).
- **6–12 недель:** АНА/АСС (С), АССР (1А), ESC (IIa).
- **36 недель до 36 часов до родов:** ESC (I).

# Низкомолекулярный гепарин

## Рекомендации руководства

### Мониторинг

- Все рекомендуют **пик** анти-Ха.
- АНА/АСС 0,7-1,2 МЕ/мл.
- АССР 0,35-0,70 МЕ/мл.
- ESC 0,8-1,2 МЕ/мл.

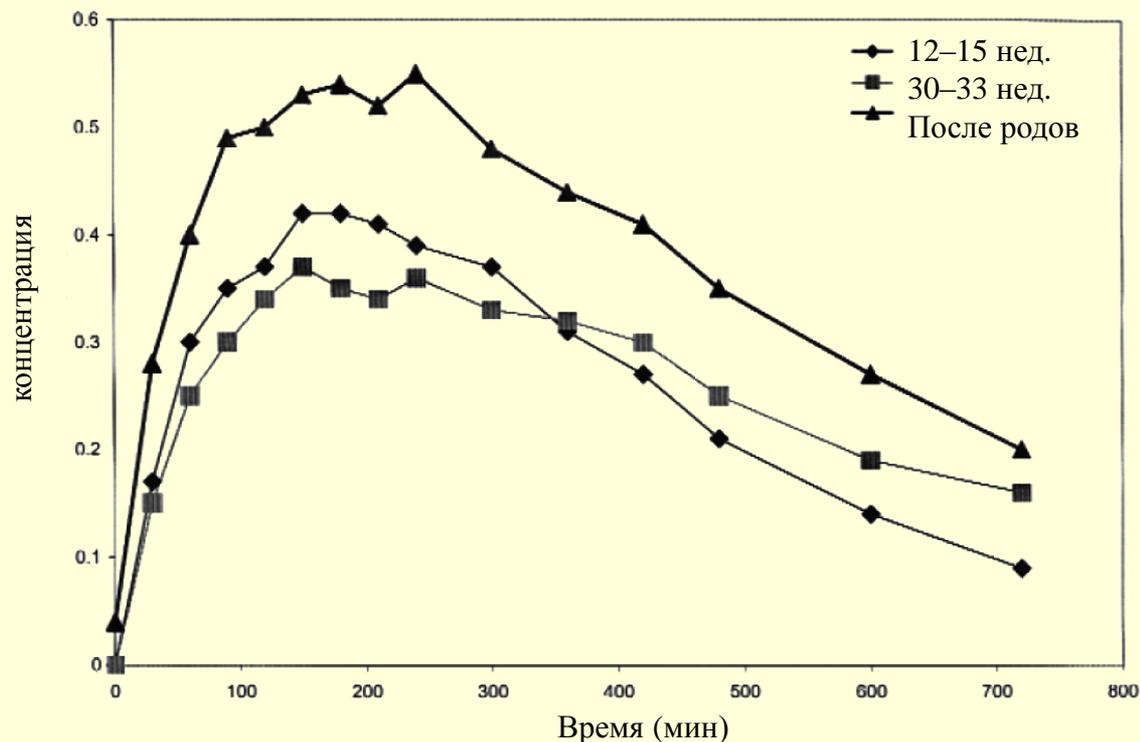
# Исход беременности у женщин с механическими искусственными клапанами сердца на варфарине и НМГ

**Исход всех беременностей до и после внедрения НМГ для механических искусственных клапанов сердца в 2007**

До 2007 (гепарин-варфарин-гепарин)			2007	НМГ Эноксапарин во время всей беременности		
Группа	№	Исход		Группа	№	Исход
A	1	Выкидыш в 15 нед.	Внедрение НМГ	A	4	Нормальные роды в срок ч/з ЕРП
	2	Внутриутробная смерть плода в 22 нед.		B	7	Нормальные роды в срок ч/з ЕРП
	3	Выкидыш в 14 нед.		C	10	Нормальные роды в срок ч/з ЕРП
B	5	Выкидыш в 17 нед.		D	11	Индукцированные роды в срок, ч/з ЕРП
	6	Выкидыш в 10 нед.		E	13	Нормальные роды в срок ч/з ЕРП
C	8	Выкидыш в 10 нед.				
	9	Выкидыш в 11 нед.				
D	NA	NA				
E	12	Внутриутробная смерть плода в 20 нед.				

*11 беременностей на варфарине и 5 беременностей на НМГ, проведенных на основании пикового уровня и уровня плато анти-Ха у одних и тех же 5 беременных.*

# Изменения фармакокинетики НМГ во время беременности



*Средняя активность фактора анти-Ха после подкожного введения 40 мг эноксапарина натрия (4000Е) на ранних сроках беременности, на поздних сроках беременности и после родов у одних и тех же 13 женщин.*



*Casele H.L. et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 181:1113*

# Биологические препараты и биоаналоги

## Сложность строения биологических препаратов - IV

Монографии  
D-E

### Enoxaparin sodium

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 7.0

*Relative retention* with reference to enilconazole (retention time = about 10 min): impurity A = about 0.6; impurity B = about 0.7; impurity C = about 0.8; impurity D = about 0.9; impurity E = about 1.03; impurity F = about 1.1.

*System suitability*: reference solution (a):

– *resolution*: minimum 2.5 between the peaks due to enilconazole and impurity E.

*Limits*:

- *impurities A, B, C, D, E, F*: for each impurity, not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (1.0 per cent), and not more than 1 such peak has an area greater than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.5 per cent);
- *unspecified impurities*: for each impurity, not more than 0.4 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.20 per cent);
- *total*: not more than 4 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (2.0 per cent);
- *disregard limit*: 0.1 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.05 per cent).

**Loss on drying** (2.2.32): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying *in vacuo* at 40 °C for 4 h.

**Sulfated ash** (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

#### ASSAY

Dissolve 0.230 g in 50 mL of a mixture of 1 volume of *anhydrous acetic acid R* and 7 volumes of *methyl ethyl ketone R*. Titrate with 0.1 M *perchloric acid* using 0.2 mL of *naphtholbenzein solution R* as indicator.

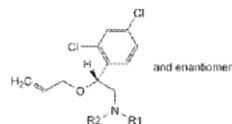
1 mL of 0.1 M *perchloric acid* is equivalent to 29.72 mg of  $C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_6$ .

#### STORAGE

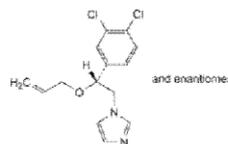
In an airtight container, protected from light.

#### IMPURITIES

*Specified impurities*: A, B, C, D, E, F.



A. R1 = R2 = H; (2RS)-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(prop-2-enyloxy)ethanamine,

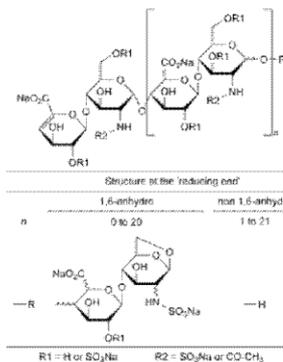


F. 1-[(2RS)-2-(3,4-dichlorophenyl)-2-(prop-2-enyloxy)ethyl]-1H-imidazole.

01/2008:1097

### ENOXAPARIN SODIUM

Enoxaparinum natricum



#### DEFINITION

Enoxaparin sodium is the sodium salt of a low-molecular-mass heparin that is obtained by alkaline depolymerisation of the benzyl ester derivative of heparin from porcine intestinal mucosa. Enoxaparin consists of a complex set of oligosaccharides that have not yet been completely characterised. Based on current knowledge, the majority of the components have a 4-enopyranose uronate structure at the non-reducing end of their chain. 15 per cent to 25 per cent of the components have a 1,6-anhydro structure at the reducing end of their chain.

## ■ ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

Эноксапарин образован сложным набором олигосахаридов, некоторые из которых еще до конца не определены.

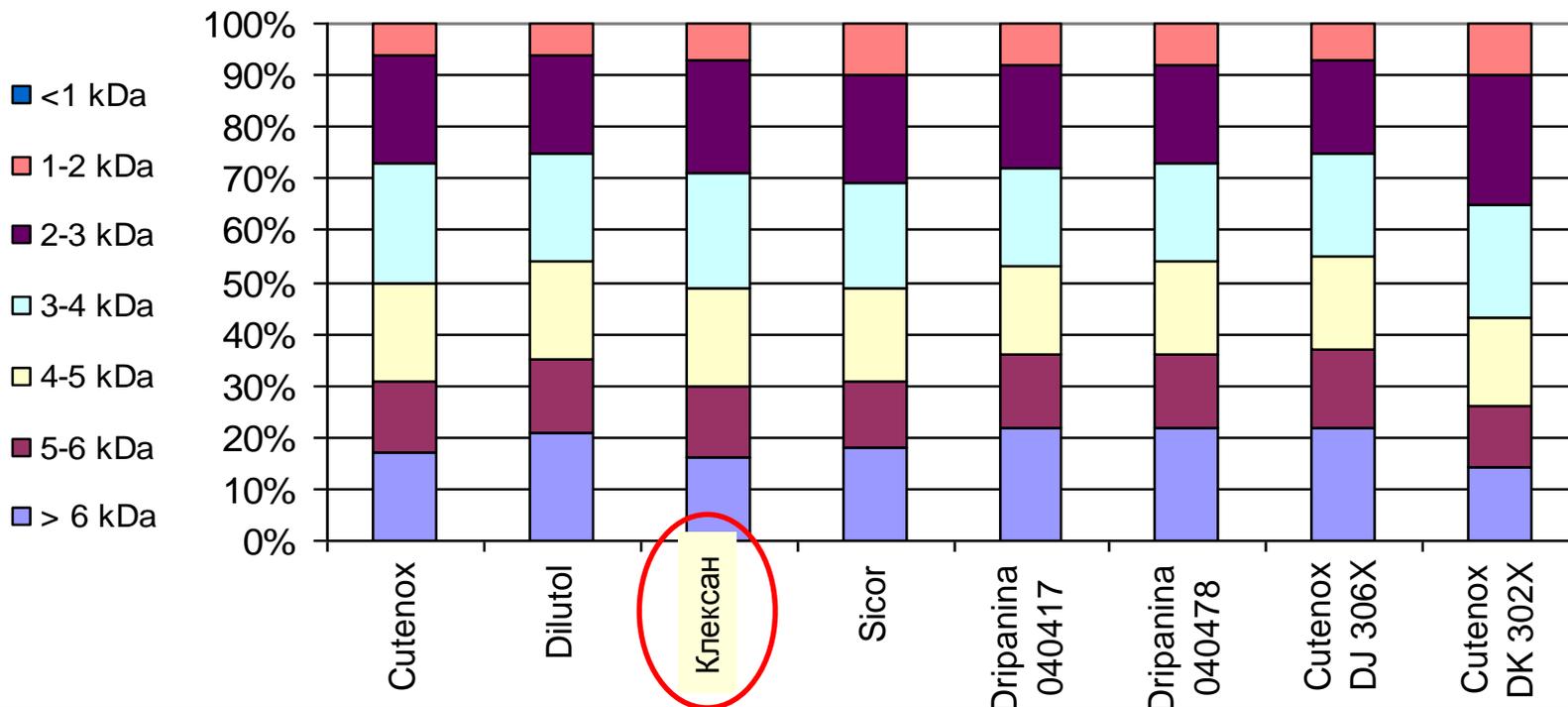
# Биологические препараты и биоаналоги

## Качественная дифференциация - I

- **Препарат и его копии отличаются по распределению молекулярной массы.**

Незначительные изменения на любой из стадий производства ведут к значительным изменениям в структуре молекулы действующего вещества, а значит и **к изменению его клинических свойств.**

**Эноксапарин различных производителей**  
**Различия в распределении фракций (по молекулярной массе)**



# НМГ в лечении беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца

## Резюме

- НМГ эффективны для профилактики тромбоэмболических осложнений у беременных женщин с новым поколением механических искусственных клапанов сердца.
- Применение НМГ сопряжено с допустимой частотой такого осложнения как кровотечение.
- Применение НМГ требует очень тщательного наблюдения и возможности безотлагательного контроля уровней анти-Ха.
- Рекомендованные руководства пиковые уровни анти-Ха часто обеспечивают только субтерапевтические уровни плато.

**Спасибо за внимание!**

