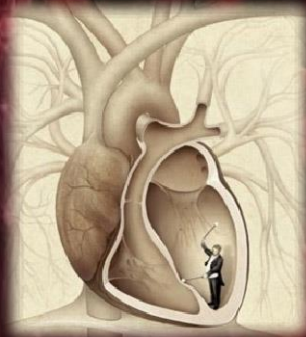
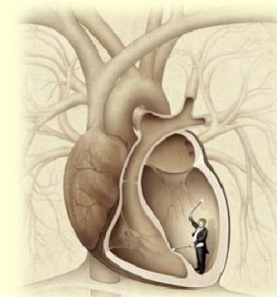


**Беременность, искусственные клапаны
и антикоагулянтная терапия –
развивающийся поиск для безопасного
и эффективного лечения**



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

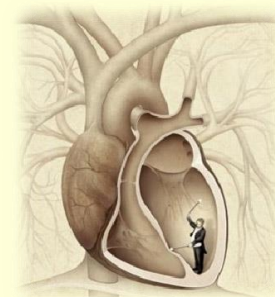
Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

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

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

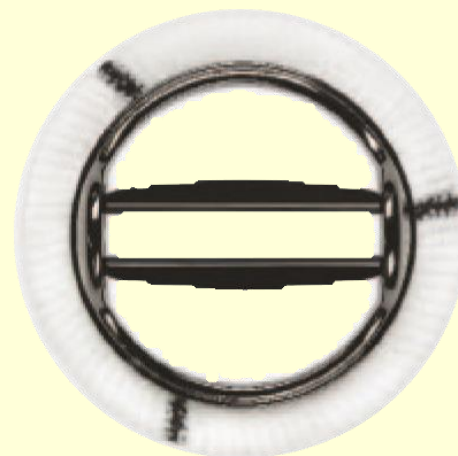
Приблизительно **6000** женщин детородного возраста переносят операцию по установке искусственных клапанов сердца и нуждаются в пожизненной антикоагулянтной терапии для предупреждения тромбоэмболических осложнений.

Искусственные клапаны сердца



Биопротезированные клапаны

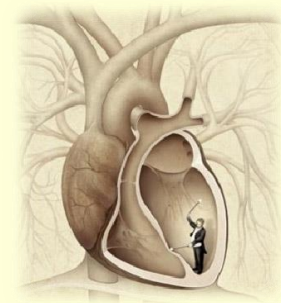
Низкая частота тромбоэмболий.
Нет необходимости в приеме АК.
Уступает профиль гемодинамики.
Ограниченный срок эксплуатации.



Механические клапаны

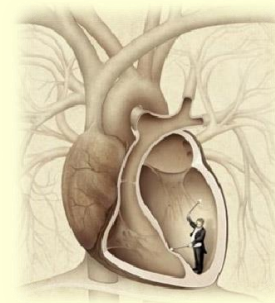
Высокая частота тромбоэмболий.
Обязательный прием АК.
Улучшенная гемодинамика.
Длительный срок эксплуатации.

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).¹⁻⁴ 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.^{5,6} The narrow therapeutic index of UFH, as well as the interpatient and inpatient variability, make close laboratory monitoring necessary.⁷⁻¹⁰ 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.¹¹⁻¹⁴ Of these 2 tests, the aPTT is most frequently used because of its relative accessibility, ease of automation, and cost.¹⁵ 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.¹⁶⁻¹⁸ 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.¹⁹⁻²² Anti-Xa HA determine anticoagulation activity by measuring the ability of the heparin-thrombin (AT) complex to inhibit activated coagulation factor X.²³ 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.¹⁹⁻²² Anti-Xa HA determine anticoagulation activity by measuring the ability of the heparin-thrombin (AT) complex to inhibit activated coagulation factor X.²³ 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 **1042%**).

Гепарин-индуцированный остеопороз во время беременности

- Гепарин индуцирует множественные компрессионные переломы тел позвонков

(Wise, Hall. 1980)

- Большие дозы гепарина приводили к развитию остеопороза.

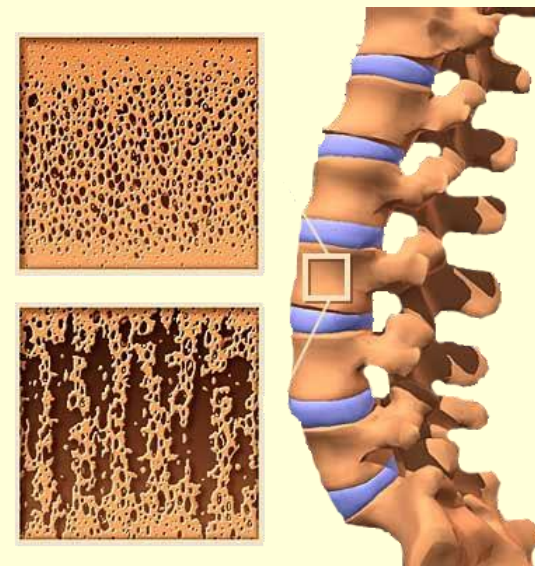
(Griffiths 1984)

- 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
Доза варфарина матери (п)	5 мг или меньше	5,1–7,4 мг	7,5 мг или больше	
Средний вес плода при рождении (кг)	2,9±0,84	2,78±0,83	2,7±1,22	
Потеря беременности	9 (22%)	1 (3%)	4 (17%)	0,339
Выкидыш	8 (20%)	5 (14%)	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

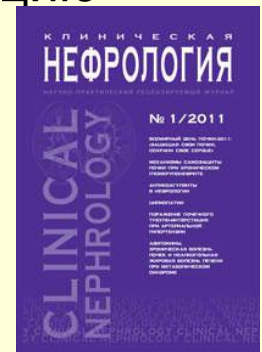
- Эффективен для профилактики тромбоэмболических осложнений.
- Сопровождается высоким риском потери плода (>30%).
- Сопровождается от небольшого до умеренного риска варфариновой эмбриопатии (3–8% живых новорожденных).
- Кровотечение как осложнение терапии варфарином ~ 3%.
- Риск со стороны плода вероятно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

Антикоагулянтная терапия у женщин с механическими искусственными клапанами сердца

Низкомолекулярный гепарин

Серьезным преимуществом **НМГ** является сравнительно малый риск развития геморрагических осложнений при равной с **НФГ** 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 MCLINTOCK¹, Tim BRIGHTON²,
Sanjeev CHUNILAL^{3,4}, Gus DEKKER^{5,6},
Nolan MCDONNELL⁷, Simon MCRAE⁸,
Peter MULLER⁹, Huyen TRAN^{3,4,10}, Barry
N.J. WALTERS¹¹, Laura YOUNG^{12,13}

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

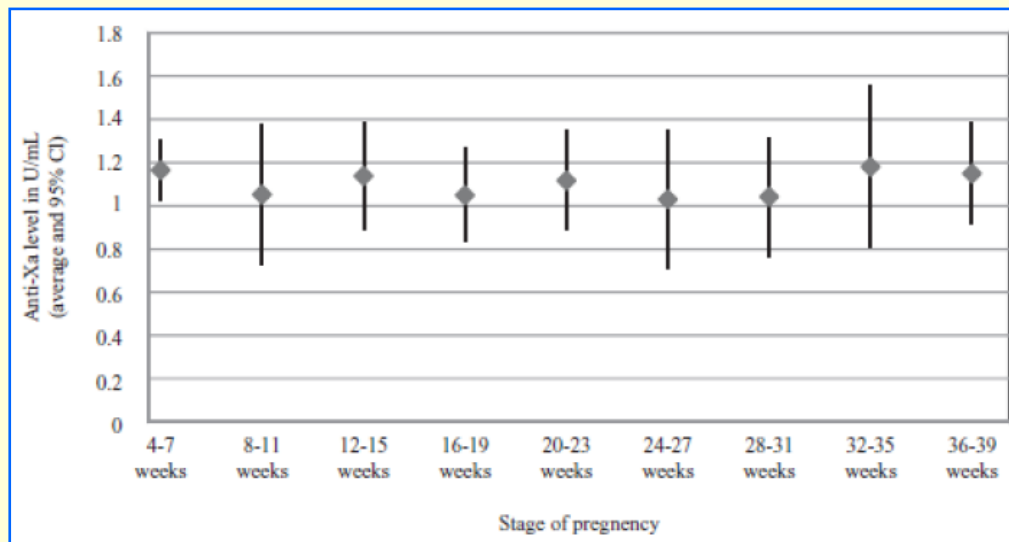
- Все рекомендуют **пик** анти-Ха.
- АНА/АСС 0,7-1,2 МЕ/мл.
- АССР 0,35-0,70 МЕ/мл.
- ESC 0,8-1,2 МЕ/мл.

НМГ – исход у матери

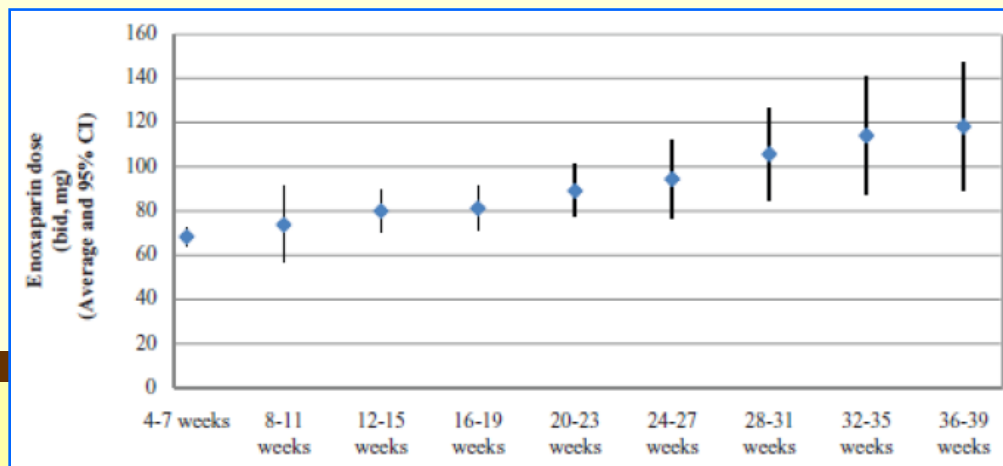
Автор	Год	Количество беременностей	Тромбоз клапана	Другие ТЭ осложн.	Субтерапевтический уровень АК	Комментарии	Кровотечение
Rowan	2001	14	1	–	1	Пик анти-Ха – 0,6 Е/мл	–
Oran	2004	81	10	–	10	9 стандартн. доз, 1 подобранная	–
Abiedgaard	2009	12	1	1	2	Средний пик анти-Ха 0,64/0,7	–
Quinn	2009	12	1	0	1	Тромбофилия, В-5 механ. к-н без к-ля анти-Ха	3
McLintoc	2009	41	5	0	5	3 плохой комплаенс	5
Saeed	2011	15	0	0	–		–
Valayatham	2012	5	0	0	0		–
Elkayam/ Goland	2014	14	0	0	0		2
Total		192	19 (10%)	1 (0,5%)	19 (100%)		10 (5%)

Перспективное исследование, демонстрирующее безопасность эноксапарина для тромбопрофилактики у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца

Колебания уровня анти-Ха во время беременности



Колебания дозы эноксапарина во время беременности



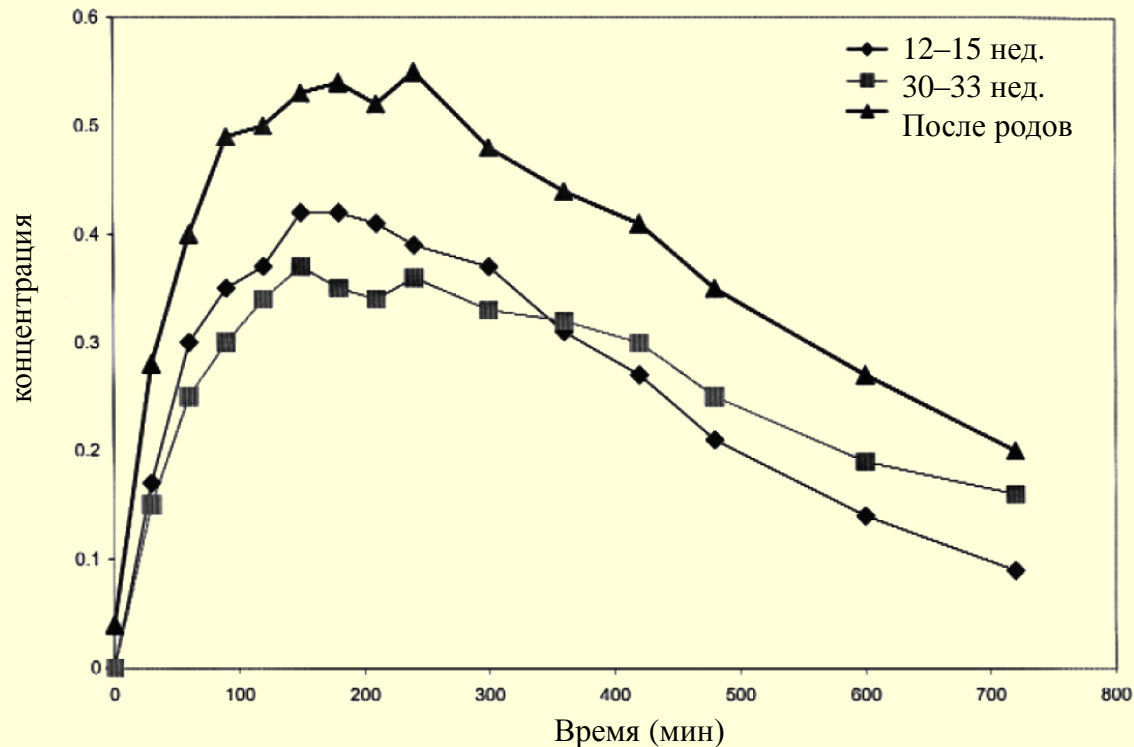
Исход беременности у женщин с механическими искусственными клапанами сердца на варфарине и НМГ

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

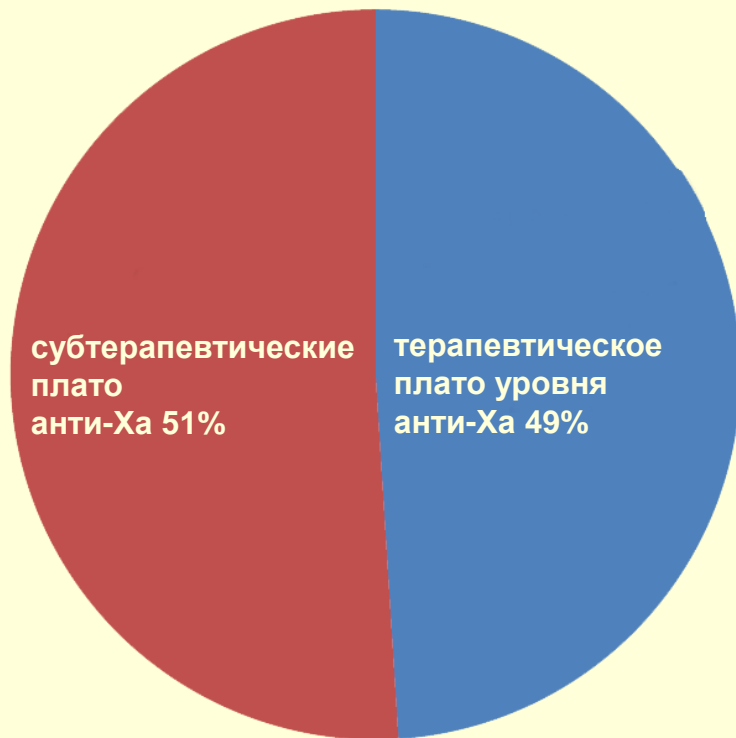


Средняя активность фактора анти-Ха после подкожного введения 40 мг эноксапарина натрия (4000Е) на ранних сроках беременности, на поздних сроках беременности и после родов у одних и тех же 13 женщин.



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

Терапевтические и субтерапевтические уровни плато анти-Ха при целевых пиковых уровнях анти-Ха (0,7–1,2 единиц/мл)



**30 беременных женщин,
получавших НМГ
187 парных определения
уровня анти-Ха**



Goland S., Elkayam U. et al. J. CV Pharmacol. Ther. 2014 in press

Биологические препараты и биоаналоги

Сложность строения биологических препаратов - IV

■ ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

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.

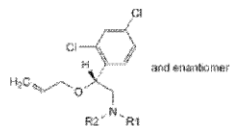
1 mL of 0.1 M *perchloric acid* is equivalent to 29.72 mg of $C_{14}H_{14}Cl_2N_2O$.

STORAGE

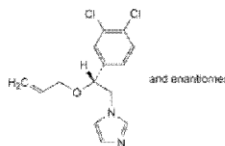
In an airtight container, protected from light.

IMPURITIES

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



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

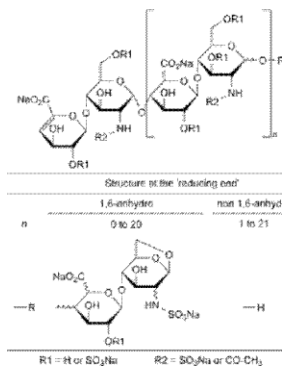


F. 1-[(2RS)-2-(3,4-dichlorophenyl)-2-(prop-2-enyloxy)ethyl]-1H-imidazole.

01/2008:1097

ENOXAPARIN SODIUM

Enoxaparinum natrium



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.

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

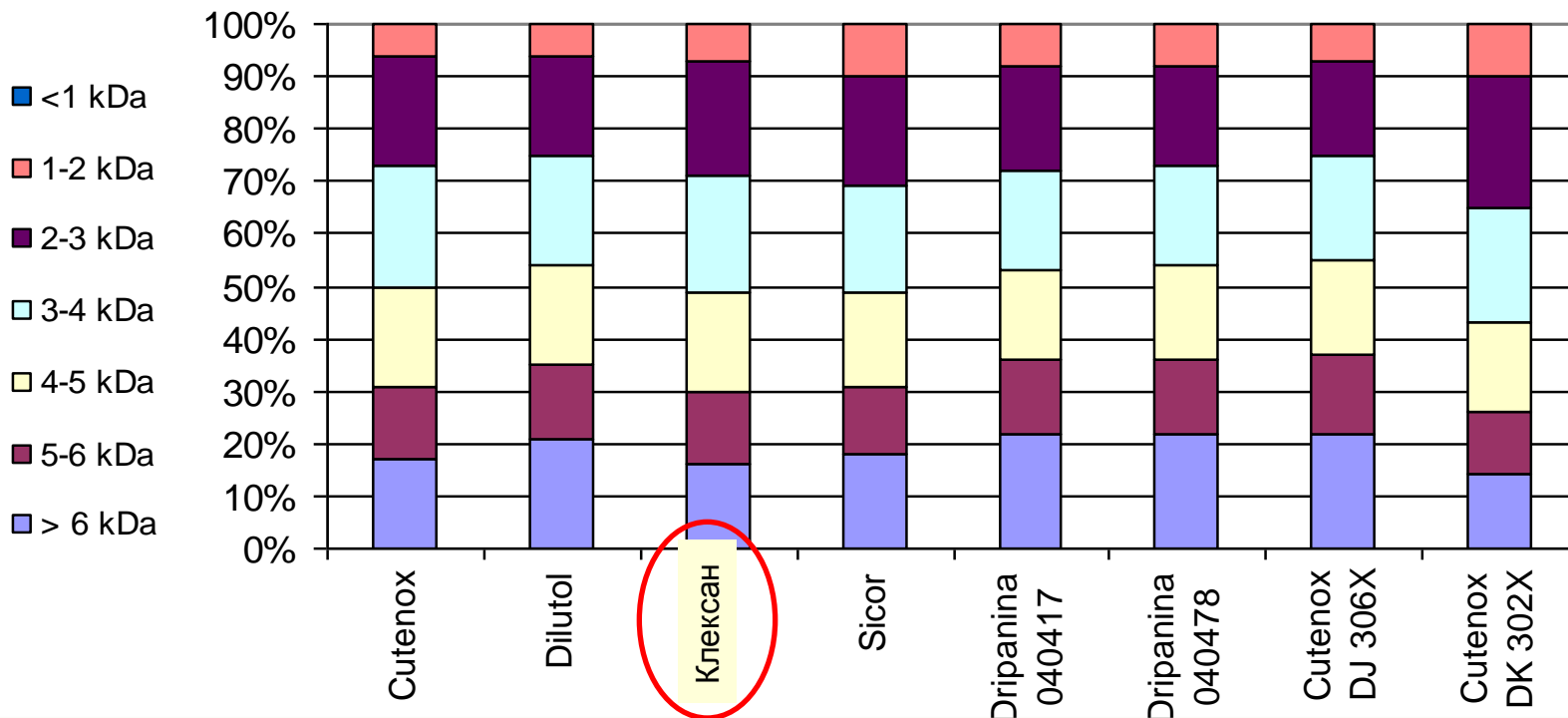
Биологические препараты и биоаналоги

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!

