

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 1

www.gyn.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su> Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ТРОМБОЗЫ. АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА

Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Резюме

Нарушения сердечного ритма в условиях физиологической гиперкоагуляции во время беременности существенно увеличивают риски кардиоэмболических осложнений. Наличие фибрилляции предсердий во время беременности в условиях дополнительных факторов риска, включая инсульты и тромбоэмболические атаки в анамнезе, клапанных пороков сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца или явлений сердечной недостаточности требует обязательного применения антикоагулянтов на протяжении всего периода гестации. Наличие генетической и/или приобретенной тромбофилии может многократно повышать риски тромбоэмболий у женщин с нарушением сердечного ритма во время беременности.

Ключевые слова

Нарушения сердечного ритма, тромбоэмболизм, материнская смертность, антикоагулянтная терапия, тромбофилия.

Статья поступила: 04.02.2016 г.; в доработанном виде: 24.02.2016 г.; принята к печати: 09.03.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О. Нарушения сердечного ритма и тромбозы. Антикоагулянтная терапия у беременных с нарушениями ритма сердца. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 1: 50-61.

HEART RHYTHM DISORDERS AND THROMBOSIS. ANTICOAGULANT THERAPY OF CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PREGNANCY

Makatsariya A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

Heart rhythm disorders during pregnancy significantly increase the risk of the cardioembolism in terms of the hypercoagulability state of pregnant women. The presence of atrial fibrillation during pregnancy in conditions of additional risk factors, including history of stroke and thromboembolic attacks, artificial heart valves, arterial hypertension, diabetes mellitus, ischemic disease or heart failure require anticoagulant therapy during all pregnancy. Acquired or genetic forms of thrombophilia also can increase the risk of thromboembolism in women with cardiac arrhythmias during pregnancy.

Key words

Heart rhythm disorders, cardiac arrhythmias, thromboembolism, maternal death, anticoagulant therapy, thrombophilia.

Received: 04.02.2016; **in the revised form:** 24.02.2016; **accepted:** 09.03.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Makatsariya A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O. Heart rhythm disorders and thrombosis. Anticoagulant therapy of cardiac arrhythmias in pregnancy. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 1: 50-61 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048.

E-mail address: gemostasis@mail.ru (Makatsariya A. D.).

Введение

Классическим фактором риска артериальных тромбозных осложнений является фибрилляция предсердий. Частота фибрилляции предсердий увеличивается с возрастом: в то время как у лиц моложе 60 лет мерцательная аритмия обнаруживается менее чем у 1%, то в возрасте старше 80 лет – у 6% пациентов, а в среднем в общей популяции она составляет 0,4% [15]. Наиболее часто фибрилляция предсердий развивается у пациентов с заболеваниями сердца: хронической сердечной недостаточностью, заболеваниями клапанов сердца. Фибрилляция предсердий при отсутствии легочно-сердечной патологии (изолированная фибрилляция предсердий) составляет 12-30% от общего числа пациентов с этим нарушением ритма. В настоящее время наблюдается стремительный рост этой патологии. Это связано, с одной стороны, с увеличением заболеваемости гипертонической болезнью, ИБС, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, то есть патологиями, при которых повышается риск развития фибрилляции предсердий. С другой стороны, увеличивается процент пожилого населения, которое более склонно к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний и фибрилляции предсердий. Патогенетической основой развития мерцательной аритмии при сердечной недостаточности является диастолическая дисфункция и формирование интерстициального фиброза. В то же время растет частота фибрилляции предсердий, связанной с поражением клапанов сердца вследствие увеличения в популяции частоты дегенеративных процессов клапанов сердца, в т.ч. и в результате аутоиммунных заболеваний, в частности антифосфолипидного синдрома, для которых характерны нарушения функции клапанов сердца.

Патогенетическими факторами развития артериальных тромбозных осложнений при фиб-

рилляции предсердий являются активация коагуляции, эндотелиальная дисфункция, стаз в полости измененного левого предсердия (то есть все три компонента триады Вирхова). Фибрилляция предсердий сопровождается активацией коагуляции, тромбоцитарного звена гемостаза, повреждениями эндотелиальной дисфункции. Так, у пациентов с фибрилляцией предсердий выявляется повышение маркеров тромбофилии F1+2 [13], D-димера [26]. Об активации эндотелия свидетельствует увеличение концентрации в плазме крови vWF [21].

Интересно, что фибрилляция предсердий может быть не только самостоятельной причиной артериальных тромбозных осложнений, но и служить маркером других заболеваний, при которых повышается риск артериальных тромбозов. Состояние гиперкоагуляции, связанное с фибрилляцией предсердий, уже само по себе может способствовать развитию тромбозов. Так, более чем в 25% случаев развитие инсульта у пациентов с мерцательной аритмией связано не с кардиальной эмболией, а с атеротромбозом из проксимальных отделов аорты и поражением непосредственно сосудов головного мозга [3].

Фибрилляция предсердий является важнейшим независимым фактором риска инсульта, при этом риск по сравнению с общей популяцией повышается в 4-5 раз [39]. В среднем у пациентов с мерцательной аритмией риск инсульта составляет 3% в год [20]. При этом риск значительно выше у пациентов с инсультами или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе (10-12% в год) и у пациентов с митральным стенозом. В настоящее время считается, что риск развития инсульта одинаковый у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой мерцательной аритмии.

Оценка риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

Тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий была разработана при учете соотношения риск/польза при проведении антикоагулянтной терапии. Для более точного определения групп риска по развитию инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и для выбора тактики антикоагулянтной терапии у таких больных были разработаны специальные шкалы:

CHADS2 (включает такие критерии как сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст 75 лет и старше, сахарный диабет и инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе) и более современная шкала CHA2DS2-VASc (включает такие критерии как сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст 75 лет и старше, сахарный диабет, инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболические осложнения в анамнезе, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года, женский пол) (см. табл. 1) [27].

Фактор риска	Шкала CHADS2: оценка в баллах	Шкала CHA2DS2-VASc: оценка в баллах
Сердечная недостаточность или фракция выброса 40% и менее	1	1
Артериальная гипертензия	1	1
Возраст 75 лет и более	1	2
Сахарный диабет	1	1
Инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболические осложнения в анамнезе	2	2
Сосудистые заболевания	–	1
Возраст 65-74 года	–	1
Женский пол	–	1
Максимальная оценка	6	9

Таблица 1. Шкалы CHADS2 и CHA2DS2-VASc, используемые для оценки риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Примечание. Оценка 0 – низкий риск; оценка 1 – умеренный риск; оценка 2 и более – высокий риск.

В настоящее время считается, что до 90% пациентов с фибрилляцией предсердий относятся к группе высокого или умеренного риска по развитию тромбоэмболических осложнений, что требует назначения у них антикоагулянтной терапии [36]. Более того, с широким внедрением в клиническую практику Холтеровского мониторирования было показано, что фибрилляция предсердий является причиной ишемического инсульта чаще, чем было принято считать ранее. Так, при Холтеровском мониторировании у пациентов с инсультом и отсутствием нарушений сердечного ритма, по данным стандартной ЭКГ, фибрилляция предсердий дополнительно выявляется в 5-8% [24]. Таким образом, прицельное обследование пациентов с инсультом на предмет наличия пароксизмальной фибрилляции предсердий позволяет расширить показания для антикоагулянтной терапии и, следовательно, возможности вторичной профилактики инсульта. Кроме того, факторы риска инсульта (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, пожилой возраст, сахарный диабет, ИБС) одновременно являются и факторами риска возникновения фибрилляции предсердий. Выявление пациентов с клиническими и эхокардиографическими факторами риска инсульта и фибрилляцией предсердий позволяет обнаружить оккультную фибрилляцию

предсердий до возникновения первого тромбоэмболического осложнения и своевременно назначить антикоагулянтную профилактику [17].

Пероральные антикоагулянты, применяемые для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: антагонисты витамина К и новые антикоагулянты

История применения долгосрочной антикоагулянтной терапии при нарушениях сердечного ритма с целью профилактики инсультов начинается с 1960-х годов, когда подобная тактика была введена для пациентов с фибрилляцией предсердий при ревматических пороках сердца. Однако научные доказательства эффективности антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий были получены только в 1990-х годах по результатам серии рандомизированных исследований. В мета-анализе этих исследований было показано, что относительный риск инсульта при применении варфарина по сравнению с плацебо снижается просто колоссально – на 62% [18]. Хотя антагонисты витамина К высоко эффективны для профилактики тромбоэмбо-

лических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, они характеризуются хорошо известными ограничениями, включая вариабельность, а иногда и непредсказуемость фармакокинетики, многочисленные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, необходимость регулярного лабораторного контроля, зависимость эффекта от индивидуальных генетических характеристик пациента, обуславливающих различия в метаболизме этой группы препаратов [35]. Кроме того, польза от снижения риска тромбоэмболических осложнений требует постоянного сопоставления с риском кровотечений. Так, в метаанализе Hart R.G. и соавт. (2007) было показано, что по сравнению с плацебо относительный риск тяжелых кровотечений при применении варфарина возрастает на 130%. Наибольшая эффективность терапии варфарином при наилучшем профиле безопасности, с точки зрения геморрагических осложнений, достигается при поддержании МНО на уровне от 2 до 3, однако, даже при тщательном контроле целевой диапазон значений МНО удается поддерживать лишь на протяжении 60% времени терапии [2]. Эти недостатки антагонистов витаминов К стали стимулом к разработке новых пероральных антикоагулянтов, которые не требуют мониторинга терапии, характеризуются предсказуемой фармакокинетикой, ограниченными лекарственными взаимодействиями и могут назначаться в фиксированных дозировках.

Согласно двум рандомизированным исследованиям SPORTIF III и SPORTIF V, в которых сравнивался прямой ингибитор тромбина ксимелагатран (36 мг 2 раза в день) и варфарин (МНО=2,0-3,0), ксимелагатран оказался, по крайней мере, столь же эффективным для профилактики инсульта и системных тромбоэмболических осложнений [1,28]. Суммарно в этих двух исследованиях ксимелагатран на 16% снижал риск инсульта (геморрагического и ишемического), системных эмболий, геморрагических осложнений летальных исходов. Несомненное преимущество ксимелагатрана заключается в отсутствии необходимости лабораторного контроля антикоагулянтного эффекта. Однако в обоих этих исследованиях в 6% случаев выявлено повышение уровня печеночных ферментов. В связи с гепатотоксичностью ксимелагатран так и не был запущен для применения в широкую клиническую практику.

В 2010 г. длительные исследования возможностей применения новых пероральных антикоагулянтов наконец-то увенчались успехом. На основании результатов исследования III фазы RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy) FDA одобрило для клинического применения дабигатрана этексилат (Прадакса, Берингер Ингельхайм) для профилактики инсультов и системных эмболий у пациентов с невальвулярной фибрилляцией предсердий [7]. В исследовании RE-LY по оценке не меньшей эффективности двух фиксированных доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день) по сравнению с варфарином было включено 18113 больных. Для дабигатрана

в дозе 150 мг 2 раза в день была выявлена более высокая эффективность в отношении первичной конечной точки – частоты инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином (1,11% против 1,69% в год). При этом частота тяжелых кровотечений статистически значимо не различалась (3,11% против 3,36% в год). Для дозировки дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки была показана не меньшая эффективность в отношении профилактики инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином (1,53% против 1,69%) при более низкой частоте тяжелых кровотечений (2,71% против 3,36%; $p=0,31$). При применении дабигатрана была выявлена достоверно более низкая частота внутричерепных кровоизлияний (0,23% в год для дозы 100 мг и 0,3% для дозы 150 мг соответственно против 0,74% для варфарина).

Современные рекомендации по антитромботической профилактике инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий

В таблице 2 представлены рекомендации по антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий Европейского общества кардиологов (ESC) 2012 г. [5], Азиатско-тихоокеанского общества по нарушениям сердечного ритма (APHRS) 2013 г., Американской ассоциации сердца/Американской кардиологической коллегии (AHA/ACC/HRS) 2014 г. [23], Национального института здоровья и клинического совершенствования (NICE) 2014 г. Во всех этих рекомендациях новые оральные антикоагулянты предлагаются в качестве препаратов выбора или альтернативы варфарину для профилактики инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации сердца (ESC) 2012 г. у пациентов с оценкой по шкале CHA2DS2-VASc 2 и более требуется терапия пероральными антикоагулянтами – варфарином или пероральными антикоагулянтами, не относящимися к антагонистам витамина К. У пациентов с оценкой по шкале CHA2DS2-VASc , равной единице, терапия пероральными антикоагулянтами рекомендуется с учетом рисков кровотечений и предпочтений пациента. У пациентов моложе 65 лет при отсутствии других факторов риска (включая женщин) (то есть у мужчин с оценкой 0 по шкале CHA2DS2-VASc или у женщин с оценкой 1) антикоагулянтная терапия не рекомендуется. Отдельно следует обратить внимание на то, что ацетилсалициловая кислота более не рекомендуется в качестве альтернативы антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Оценка риска кровотечений, связанных с применением пероральных антикоагулянтов

Оценка риска кровотечений представляет собой сложную проблему, которую каждый раз необходимо

Рекомендации	Высокий риск	Средний риск	Низкий риск
	CHA2DS2-VASc ≥ 2	CHA2DS2-VASc =1	CHA2DS2-VASc=0
ESC 2012	NOAC	NOAC	Антикоагулянты не требуются
	Варфарин как альтернатива		
APHRS 2013	Пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан/варфарин)	NOAC (дабигатран/апиксабан) Варфарин/ривароксабан (альтернатива)	Антикоагулянты не требуются
АНА/ACC/HRS 2014	Пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан/варфарин) (класс I)	Пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан/варфарин) или профилактика может не назначаться, или возможно назначение аспирина (класс IIb)	Антикоагулянты не требуются (класс IIa)
NICE 2014	Пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан/варфарин)	Женщины: антикоагулянты не требуются	Антикоагулянты не требуются
		Мужчины: возможно назначение пероральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, апиксабан/варфарин)	

Таблица 2. Рекомендации ведущих мировых кардиологических сообществ по профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Примечание. NOAC – пероральные антикоагулянты, не относящиеся к антагонистам витамина К.

учитывать при назначении антикоагулянтов. Многие факторы риска геморрагических осложнений одновременно являются и факторами риска ишемического инсульта. В 2010 г. была предложена шкала HAS-BLED, которая затем была валидизирована и в настоящее время предлагается для использования в большинстве международных клинических рекомендаций [30].

Шкала HAS-BLED включает следующие факторы риска кровотечений:

- Артериальная гипертензия (неконтролируемое систолическое артериальное давления ≥160 мм рт. ст.);
- Нарушение функции почек;
- Нарушение функции печени;
- Инсульт в анамнезе;
- Кровотечения в анамнезе или предрасположенность к ним;
- Лабильные значения МНО;
- Пожилой возраст;
- Одновременно применяемые лекарственные препараты;
- Злоупотребление алкоголем.

Каждый из перечисленных факторов риска оценивается в 1 балл. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED может составлять от 0 до 9. При оценке по шкале HAS-BLED в 3 и более нужна особо тщательная оценка соотношения риска и пользы при назначении антикоагулянтной терапии, хотя сама по себе оценка по шкале HAS-BLED не является причиной для отмены антитромботических препаратов.

Сравнение эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов

Краткий обзор результатов основных рандомизированных исследований III фазы по применению перо-

ральных антикоагулянтов, не относящихся к антагонистам витамина К, для профилактики инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий представлен в таблице 3.

В отношении первичной конечной точки (комбинированный показатель риска инсульта и тромбоэмболий) в исследовании RE-LY и ARISTOTLE [22] была показана более высокая эффективность дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день и апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в день или 2,5 мг 2 раза в день (которая применялась у пациентов, подходивших под два или более из следующих критериев: возраст >80 лет, масса тела <60 кг, сывороточный креатинин >1,5 мг/дл) по сравнению с варфарином. Дабигатран 110 мг 2 раза в день, ривароксабан 20 мг в сут. (15 мг при клиренсе креатина 30-49 мл/мин.) и эдоксабан в дозе 60 мг или 30 мг (у пациентов с СКФ 30-50 мл/мин., массой тела <60 кг или одновременно применяющих ингибиторы гликопротеина р) оказались не менее эффективными по сравнению с варфарином. Что касается вторичных конечных точек, только для дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день было выявлено статистически значимое снижение риска ишемического инсульта, тогда как назначение эдоксабана 30 мг сопровождалось более высоким риском ишемических инсультов по сравнению с варфарином. Все остальные препараты (ривароксабан 20 мг, дабигатран 110 мг 2 раза в сут. эдоксабан 60 мг, апиксабан 5 или 2,5 мг 2 раза в сут.) показали не меньшую эффективность по сравнению с варфарином с точки зрения снижения риска ишемического инсульта. Для всех изученных новых пероральных антикоагулянтов был показан более низкий риск геморрагического инсульта по сравнению с варфарином [29]. Для всех новых антикоагулянтов была показана тенденция к снижению летальности от любых причин по сравнению с варфарином, что было

Первичная конечная точка	Вторичные конечные точки		
	Ишемический инсульт	Геморрагический инсульт	Летальность от любых причин
<i>Дабигатран 150 мг</i> <i>ОР=0,66 (95% ДИ 0,53-0,82)</i>	<i>Дабигатран 150 мг</i> <i>ОР=0,76 (95% ДИ 0,6-0,98)</i>	<i>Дабигатран 150 мг</i> <i>ОР=0,26 (95% ДИ 0,14-0,49)</i>	<i>Эдоксабан 30</i> <i>ОШ=0,87 (95% ДИ 0,79-0,96)</i>
<i>Апиксабан</i> <i>ОШ=0,79 (95% ДИ 0,66-0,95)</i>	Апиксабан ОШ=0,92 (95% ДИ 0,74-1,12)	<i>Дабигатран 110 мг</i> <i>ОР=0,31 (95% ДИ 0,17-0,56)</i>	<i>Апиксабан</i> <i>ОШ=0,89 (95% ДИ 0,8-0,99)</i>
Эдоксабан 60 ОШ=0,87 (95% ДИ 0,73-1,04)	Ривароксабан ОШ=0,94 (95% ДИ 0,75-1,17)	<i>Эдоксабан 30</i> <i>ОШ=0,33 (95% ДИ 0,22-0,50)</i>	Ривароксабан ОШ=0,85 (95% ДИ 0,70-1,02)
Ривароксабан ОШ=0,88 (95% ДИ 0,75-1,03)	Эдоксабан 60 ОШ=1,00 (95% ДИ 0,83-1,19)	<i>Апиксабан</i> <i>ОШ=0,51 (95% ДИ 0,35-0,75)</i>	Дабигатран 150 мг ОР=0,88 (95% ДИ 0,77-1,00)
Дабигатран 110 мг ОР=0,91 (95% ДИ 0,74-1,11)	Дабигатран 110 мг ОР=1,11 (95% ДИ 0,89-1,4)	<i>Эдоксабан 60</i> <i>ОШ=0,54 (95% ДИ 0,38-0,77)</i>	Дабигатран 110 мг ОР=0,91 (95% ДИ 0,748-1,03)
Эдоксабан 30 ОШ=1,13 (95% ДИ 0,96-1,34)	Эдоксабан 30 ОШ=1,41 (95% ДИ 1,19-1,67)	<i>Ривароксабан</i> <i>ОШ=0,59 (95% ДИ 0,37-0,93)</i>	Эдоксабан 60 ОШ=0,92 (95% ДИ 0,83-1,01)

Таблица 3. Оценка эффективности пероральных антикоагулянтов, не относящихся к антагонистам витамина К, по сравнению с варфарином в исследованиях RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48 [12,17,33].

Примечание. ОР – относительный риск; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. Курсивом выделены препараты, для которых были получены статистически значимые различия по сравнению с варфарином.

связано со снижением риска фатальных кровотечений и тромбозмболий, однако статистически значимые различия были получены только для эдоксабана в дозе 30 мг в сут.

Что касается безопасности терапии, в отношении первичной конечной точки (тяжелые кровотечения) были выявлены статистически значимые преимущества дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день (ОР = 0,8, 95% ДИ 0,69-0,93), эдоксабана 30 и 60 мг в сут. и апиксабана 5 мг 2 раза в сут. по сравнению с варфарином. В то же время, значимых различий, с точки зрения риска тяжелых кровотечений, для дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день и ривароксабана 20 мг в день по сравнению с варфарином выявлено не было. При рассмотрении вторичных конечных точек, характеризующих безопасность антикоагулянтной терапии, было показано следующее. Для всех NOAC было показано достоверное снижение риска внутричерепных кровоизлияний по сравнению с варфарином (ривароксабан 20 мг: ОШ 0,67, 95% ДИ 0,47-0,93, дабигатран 110 мг: ОР 0,31, 95% ДИ 0,2-0,47; дабигатран 150 мг: ОР 0,4, 95% ДИ 0,27-0,6). Для дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день и эдоксабана в дозе 60 мг в сут. был выявлен более высокий риск желудочно-кишечных кровотечений (ОР 1,5, 95% ДИ 1,19-1,89 для дабигатрана и ОШ 1,23, 95% ДИ 1,02-1,5 для эдоксабана). При применении дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день повышения риска желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином выявлено не было. Кроме того, применение дабигатрана в обеих дозировках было связано с увеличением риска инфаркта миокарда по сравнению с варфарином (ОР 1,38 и 1,35 соответственно для доз 150 и 110 мг). Механизмы этого явления пока остаются не ясны.

Персональный подход к выбору антикоагулянтной терапии

Таким образом, в исследованиях новые пероральные антикоагулянты показали, по крайней мере, не меньшую эффективность и безопасность по сравнению с варфарином. Более того, была выявлена тенденция к снижению риска геморрагического инсульта и внутричерепных кровоизлияний при применении NOAC по сравнению с варфарином. Однако каждый из новых антикоагулянтов обладает своими уникальными свойствами, что может влиять на выбор терапии у каждого конкретного пациента. Так, у пациентов с крайне высоким риском инсультов, например, при рецидивирующих инсультах на фоне терапии варфарином, можно рассмотреть назначение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день. Однако такая терапия характеризуется сходным с варфарином риском массивных кровотечений, в частности кровотечений из желудочно-кишечного тракта. У пациентов с высоким риском кровотечений (оценка по шкале HAS-BLED 3 и более) выбор можно сделать в пользу эдоксабана, апиксабана или дабигатрана в дозе 100 мг 2 раза в сут., так как эти схемы характеризуются меньшим риском геморрагических осложнений. Однако применение эдоксабана в дозе 30 мг связано с большим риском кровотечений. Пациентам, которые предпочитают принимать препарат один раз в день, например, в связи с необходимостью одновременно принимать большое количество препаратов по поводу сопутствующих заболеваний, можно рекомендовать ривароксабан или эдоксабан [9,29].

Особую проблему представляют пациенты с хроническими заболеваниями почек, для которых характерен как повышенный риск инсультов, так и высокий

риск кровотечений. Уровень выведения через почки значительно варьирует при сравнении NOAC и составляет 80% для дабигатрана, 33% для ривароксабана, 25% для апиксабана и 50% для эдоксабана. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин.) доза дабигатрана должна быть снижена со 150 до 110 мг 2 раза в день, а при клиренсе креатина менее 30 мл/мин. и у пациентов, находящихся на гемодиализе, назначения дабигатрана следует избегать (дабигатран выводится при гемодиализе). У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин.) дозу ривароксабана следует снизить с 20 до 10 мг в сут., а при клиренсе креатинина менее 15 мл/ч применение ривароксабана не показано. У пациентов с двумя или более факторами риска повышенной экспозиции апиксабана (масса тела менее 60 кг, возраст более 80 лет, сывороточный креатинин более 1,5 мг/дл) дозу следует снизить с 5 до 2,5 мг 2 раза в сут. В анализе в подгруппах исследования ARISTOTLE была показана более высокая эффективность апиксабана по сравнению с варфарином в отношении профилактики инсульта и снижения летальности, вне зависимости от функции почек. Более того, применение апиксабана по сравнению с варфарином было связано с меньшим риском тяжелых кровотечений, вне зависимости от скорости клубочковой фильтрации, а относительное снижение риска тяжелых кровотечений для апиксабана было даже более выраженным при СКФ < 50 мл/мин. В то же время в исследовании ROCKET-AF не было выявлено значимых различий между варфарином и ривароксабаном в дозе 15 мг в сут. по частоте инсультов и тяжелых кровотечений [14].

Нарушения сердечного ритма во время беременности

В условиях состояния гиперкоагуляции, характерной для беременности, при оценке риска тромбоэмболических осложнений важно оценивать не только известные факторы риска ВТЭ (в частности, возраст старше 35, дегидратация, ожирение, курение, преэклампсия, генетическая и приобретенная тромбофилия т.д.), но и тромботические риски, связанные с состоянием сердечно-сосудистой системы, в т.ч. дилатацию камер сердца, наличие врожденных или приобретенных пороков сердца, нарушений сердечного ритма. Благодаря успехам в области кардиохирургии все больше пациентов со врожденными пороками сердца достигают детородного возраста и пополняют когорту беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хотя в последние несколько десятилетий отмечается устойчивая тенденция к снижению частоты ревматических пороков сердца, неуклонно возрастает частота выявления ИБС у женщин детородного возраста. Это обусловлено стремлениями к реализации детородной функции в более позднем возрасте, а также увеличением распространенности таких факторов риска, как сахарный диабет, курение, ожирение,

артериальная гипертензия. В настоящее время тромботические осложнения являются ведущей причиной материнской смертности. По данным крупного проспективного исследования по исходам беременности с сердечно-сосудистыми заболеваниями (CARPREG) среди 562 беременных, у 75% были врожденные заболевания сердца, а у 25% – приобретенные, было зарегистрировано три летальных исхода и четыре случая эмболического инсульта [34]. Тромбоэмболические осложнения представляют основной риск во время беременности у пациенток с заболеваниями сердца. Если частота тромбоэмболических осложнений в общей популяции во время беременности составляет 1 на 1000–2000 беременностей, риск тромбозов у пациенток с заболеваниями сердца, по данным исследованию ZAHARA, в которое было включено 2500 пациенток, повышается в 50 раз [11,16].

Во время беременности, даже при отсутствии структурных аномалий сердца, отмечается тенденция к тахикардии, а также к возникновению наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии, однако в основном эти изменения носят доброкачественный характер. Имеющиеся наблюдения также свидетельствуют об увеличении частоты возникновения наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии во время беременности [4,37]. Подобные эпизоды желудочковой экстрасистолии бывают нередко ассоциированы с физической нагрузкой и эмоциональным стрессом, то есть обусловлены катехоламинергическими влияниями, и поддаются терапии бета-блокаторами. По данным Международного регистра пациентов с удлинением интервала QT, было выявлено увеличение риска кардиальных осложнений (включая летальные исходы, внезапную остановку сердца, обморочные состояния) в послеродовом периоде, в то время как во время беременности физиологическая тахикардия оказывает протективный эффект у этой группы больных [32]. К счастью, большинство нарушений сердечного ритма во время беременности возникают при отсутствии структурных аномалий сердца и хорошо переносятся. Важным профилактическим фактором является профилактика синдрома нижней полой вены, в условиях которого происходит сдавление нижней полой вены беременной маткой при положении женщины на спине. Это приводит к уменьшению сердечного выброса и возникновению рефлексорной синусовой брадикардии. Женщинам детородного возраста с нарушениями сердечного ритма необходимо рекомендовать катетерную аблацию до планирования беременности. Выраженность AV-блокады у пациенток с нераспознанными врожденными патологиями AV-узла во время беременности может возрастать. Рекомендуется установка временного кардиостимулятора при наличии прогрессирующей симптомной AV-блокады во время беременности или перед родами при наличии бессимптомной AV-блокады. По возможности процедуру следует планировать после 8 нед. беременности после завершения органогенеза.

Возможности применения антиаритмической терапии во время беременности

Большинство антиаритмических препаратов во время беременности рассматриваются как относительно безопасные. Наиболее важные исключения составляют фенитоин, амиодарон и атенолол (категория D по FDA). Фенитоин (антиаритмик IB-класса) ассоциируется с возникновением тяжелых врожденных аномалий у плода. Применение амиодарона (антиаритмик III класса) связано с возникновением гипотиреоза, задержкой роста у плода и преждевременными родами. В связи с этим амиодарон назначается во время беременности только в условиях жизнеугрожающих желудочковых тахикардий. Бета-блокаторы (антиаритмики II класса) в течение многих лет применения доказали свою безопасность во время беременности. Однако при использовании атенолола было показано увеличение частоты задержки роста плода, в основном, при его применении в первом триместре [25].

При наличии наджелудочковой тахикардии в первую очередь необходимо попытаться купировать симптомы при помощи вазовагальных проб, что позволяет снизить необходимость в назначении антиаритмиков. Препаратом первого выбора для купирования наджелудочковой тахикардии служит внутривенный аденозин, для которого не было отмечено неблагоприятных влияний на частоту сердечных сокращений у плода. Внутривенного ведения верапамила следует избегать в связи с описанными случаями брадикардии у матери и плода, блокад и гипотензии. Для длительной терапии наджелудочковых тахикардий наиболее длительный опыт безопасного применения накоплен для дигоксина, однако этот препарат малоэффективен у пациентов с подобными нарушениями ритма. Кардиоселективный бета-блокатор метопролол не связан с возникновением задержки роста у плода и может рассматриваться в качестве препарата первого выбора у этой группы больных, однако назначение бета-блокаторов следует отложить до второго триместра беременности. При возникновении стабильной желудочковой тахикардии в условиях кардиомиопатии лечение можно начать со внутривенного введения лидокаина. При ограниченной эффективности такая тактика, тем не менее, характеризуется высокой безопасностью. Более эффективно может быть внутривенное введение прокаинамида, что также является безопасным при беременности. При возникновении идиопатической желудочковой тахикардии при отсутствии структурных аномалий сердца эффективным может быть внутривенное введение бета-блокаторов. При возникновении любой нестабильной тахикардии необходимо помнить о важности стабильного артериального давления для жизнедеятельности плода. Накоплен опыт проведения процедур дефибрилляции во время беременности, который свидетельствует о низкой частоте осложнений. В связи с риском транзиторного

дистресса у плода дефибрилляция должна выполняться в условиях мониторинга состояния плода.

Антикоагулянтная терапия при нарушениях сердечного ритма во время беременности

Особо важное значение во время беременности при наличии нарушений сердечного ритма имеет антикоагулянтная терапия. Даже при физиологической беременности риск тромбозов повышается в 6-10 раз. Наличие нарушений сердечного ритма в условиях физиологической гиперкоагуляции во время беременности может существенно увеличить риски кардиэмболических осложнений. Наличие фибрилляции предсердий во время беременности в условиях дополнительных факторов риска, включая инсульты и тромбэмболические атаки в анамнезе, наличие митрального стеноза, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца или явлений сердечной недостаточности требует обязательного применения антикоагулянтов на протяжении всего периода гестации. Препаратами выбора во время беременности являются низкомолекулярные гепарины. Варфарин ассоциируется с тератогенными эффектами, аномалиями ЦНС и геморрагическими осложнениями у плода, в связи с чем его назначение возможно лишь у пациенток с искусственными клапанами сердца и крайне высоким риском тромботических осложнений. В доклинических исследованиях были выявлены тератогенные эффекты новых пероральных антикоагулянтов, в связи с чем беременность была строгим критерием исключения при проведении клинических исследований с использованием этих препаратов. Пациенткам, получающим новые антикоагулянты, в настоящее время рекомендуется переход на низкомолекулярные гепарины еще на этапе планирования беременности.

Выбор антикоагулянтной терапии при наличии приобретенных пороков сердца и нарушениях сердечного ритма во время беременности

Митральный и аортальный стеноз. Существует два клапанных порока сердца, которые ассоциированы с наибольшим риском тромбэмболических осложнений, как во время беременности, так и вне беременности: митральный стеноз (чаще ревматического характера) и стеноз трикуспидального клапана, который возникает вследствие ревматического поражения или вследствие наличия врожденных аномалий клапанного аппарата. Частота митрального стеноза варьирует от 0,02% в развитых странах до 0,5% в развивающихся странах (например, в Индии). Поражения митрального клапана при ревматической болезни завершаются формированием митрального стеноза или митральной недостаточности. При обоих вариантах этих пороков митрального клапана наблюдается дилатация

левого предсердия, что значительно повышает риск трепетания и фибрилляции предсердий. В связи с риском сладжирования крови в предсердиях и развития аритмий многие пациенты уже с умеренной степенью стеноза митрального или трикуспидального клапана даже в условиях синусового ритма получают постоянную пероральную антикоагулянтную терапию. Крайне часто первым проявлением митрального стеноза являются нарушения мозгового кровообращения, связанные со вновь возникшими нарушениями сердечного ритма. При наличии постоянной формы фибрилляции предсердий или пароксизмальных эпизодов фибрилляции/трепетания предсердий постоянная антикоагулянтная терапия показана при любой степени клапанного стеноза. При слабой выраженности стеноза (площадь $>1,6$ см²) и дилатации левого предсердия ($<3,9$ см) и при отсутствии нарушений сердечного ритма в анамнезе для тромбопрофилактики возможно изолированное применение аспирина. Во время беременности пациентки, ранее получавшие варфарин, должны быть переведены на терапевтические дозы НМГ, а женщины, получавшие аспирин, должны получать профилактические дозы НМГ.

Аортальный стеноз. Другие обструктивные поражения клапанного аппарата сердца, например, аортальный стеноз, сами по себе не сопряжены с высоким риском тромбообразования в связи с высокой скоростью кровотока через клапан. При оценке риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с аортальным стенозом необходимо учитывать выраженность кальцификации и утолщения клапана, а также размер и функцию левого желудочка. При наличии выраженного кальциноза клапана, значительной дилатации левого предсердия ($>6,2$ см) и фракции выброса менее 40% во время беременности необходима тромбопрофилактика НМГ при необходимости в сочетании с аспирином.

Митральная недостаточность. Наиболее частыми причинами митральной недостаточности служат пролапс митрального клапана, миксоматозная дегенерация, дилатация кольца митрального клапана, а также инфекционный эндокардит. Вне зависимости от этиологии, при наличии выраженной митральной регургитации создаются условия для дилатации левого предсердия и развития нарушений сердечного ритма, что требует назначения антитромботической профилактики.

Аортальная недостаточность часто развивается в условиях дилатации клапанного кольца вследствие аортопатий или заболеваний соединительной ткани, например, при синдроме Марфана. Кроме того, аортальная недостаточность может быть проявлением порока аортального клапана (двустворчатый аортальный клапан) или развиться вследствие эндокардита. При решении о назначении тромбопрофилактики у пациентов с аортопатией необходимо взвешивать преимущества антикоагулянтной профилактики и риска диссекции аорты у таких пациентов.

Ишемическая болезнь сердца. В последние годы острый коронарный синдром, включая инфаркт миокарда и диссекцию коронарных артерий, становятся все более частой причиной смертей от сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности. Вне беременности пациенты с проявлениями ИБС в анамнезе и пациенты, перенесшие вмешательства на коронарных артериях, традиционно получают двойную антитромботическую терапию: аспирин в сочетании с клопидогрелом. Применение аспирина в дозах до 150 мг в настоящее время признано безопасным на всех сроках беременности. В то же время клопидогрел проникает через плаценту, и описаны лишь единичные случаи его безопасного применения во время беременности [8].

Приобретенные дилатационные кардиомиопатии в молодом возрасте наиболее часто бывают связаны с вирусными миокардитами, воздействием токсических веществ и лекарственных препаратов, а также с кардиомиопатией беременных. Вне зависимости от этиологического фактора, даже небольшое снижение функции левого желудочка грозит дальнейшим прогрессированием сердечной недостаточности во время беременности. В условиях выраженной дилатации левого желудочка или левого предсердия создаются условия для стаза крови в полостях сердца, что повышает тромботические риски. Риск тромбоэмболических осложнений в условиях дилатационных кардиомиопатий усугубляется еще и за счет фоновой эндотелиальной дисфункции, характеризующейся снижением антитромботических свойств эндотелия, и повышения адгезивных свойств тромбоцитов. Многие пациенты с дилатационной кардиомиопатией и низкой фракцией выброса (менее 40%) получают постоянную антикоагулянтную терапию варфарином даже при отсутствии других факторов тромботического риска. Пациенткам с дилатационной кардиомиопатией и фракцией выброса менее 40% беременность противопоказана в связи с крайне высоким риском летальных исходов. В случае пролонгирования беременности у таких больных терапия НМГ является обязательной. У пациенток с дилатационной кардиомиопатией и фракцией выброса более 40% во время беременности требуется назначение аспирина в дозах 75 мг в сут. или НМГ.

Кардиомиопатия, связанная с беременностью, определяется как идиопатическая кардиомиопатия, проявляющаяся систолической дисфункцией и недостаточностью левого желудочка, которая развивается в течение последнего месяца беременности и в течение пяти месяцев после родов. Это состояние является диагнозом-исключением, при котором должны быть исключены другие причины кардиомиопатии. Кардиомиопатия, связанная с беременностью, может остро дебютировать с формированием отека легких или проявляться прогрессирующими симптомами сердечной недостаточности. При этой патологии существенно возрастает риск тромбоэмболических осложнений, в связи с чем во время беременности таким пациенткам требуется назначение НМГ, а в послеродовом периоде – переход

на непрямые антикоагулянты. Приблизительно у 50% пациенток в течение 6 мес. наблюдается восстановление функции левого желудочка. Однако в течение всего этого времени требуется антикоагулянтная терапия. При планировании последующей беременности необходимо помнить о том, что риск рецидива кардиомиопатии составляет 50% и особенно повышен у пациенток с остаточными нарушениями функции левого желудочка. При персистирующих нарушениях функции левого желудочка и фракции выброса менее 50% беременность считается противопоказанной. Если пациентка настаивает на пролонгировании беременности, на протяжении всего периода гестации показана терапия НМГ. При нормальной функции левого желудочка возможно изолированное применение аспирина.

Наследственная дилатационная кардиомиопатия характеризуется дилатацией и дисфункцией как левого, так и правого желудочка и высоким риском нарушений сердечного ритма. Такие пациенты нередко получают постоянную антикоагулянтную терапию варфарином и должны быть переведены на НМГ во время беременности.

Наследственная гипертрофическая кардиомиопатия является наиболее частой формой наследственной кардиомиопатии и выявляется с частотой 1 на 500. Это заболевание характеризуется ассиметричной гипертрофией преимущественно левого желудочка, реже – правого желудочка. Часто встречается гипертрофия базальных отделов межжелудочковой перегородки, что может вызывать обструкции выходного тракта левого желудочка. Для гипертрофической кардиомиопатии характерны структурные аномалии миокарда, что приводит к систолической и диастолической дисфункции. Диастолическая дисфункция обуславливает формирование дилатации левого предсердия и развитие предсердных аритмий, которые при данной патологии встречаются примерно в 30% случаев. При наличии предсердных аритмий в анамнезе пациентам с гипертрофической кардиомиопатией требуется постоянная терапия варфарином, которая должна быть заменена на НМГ во время беременности.

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка представляет собой редкую врожденную кардиомиопатию, характеризующуюся дилатацией правого желудочка и злокачественными желудочковыми аритмиями (желудочковая тахикардия, фибриляция желудочков, внезапная сердечная смерть). Реже развиваются предсердные аритмии. Многим таким пациентам проводится имплантация кардиовертера-дефибриллятора для предотвращения внезапной сердечной смерти. Со временем у таких больных происходит прогрессирующее ремоделирование правого желудочка, развивается его дилатация и дисфункция. При наличии дилатации правого желудочка и пароксизмальных желудочковых нарушений сердечного ритма показана длительная антикоагулянтная терапия варфарином, которая должна быть заменена на НМГ во время беременности.

Выбор антикоагулянтной терапии при врожденных пороках сердца и нарушениях сердечного ритма во время беременности

Дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки представляют собой наиболее частые виды врожденных пороков, которые составляют около 10% в их структуре. В большинстве случаев эти пороки выявляются и корригируются в детстве, однако дефекты межпредсердной перегородки нередко обнаруживаются во взрослом возрасте, особенно во время беременности. При любом виде дефектов межпредсердной перегородки создаются условия для сброса крови слева направо, что приводит к перегрузке правых отделов сердца и дилатации правого предсердия и правого желудочка. В свою очередь, это создает условия для возникновения предсердных аритмий. Пациентки с дефектами межпредсердной перегородки при отсутствии аритмий в анамнезе должны получать аспирин в течение беременности, однако при наличии указаний на предсердные нарушения ритма сердца во время беременности показано назначение НМГ.

Большинство дефектов межжелудочковой перегородки также выявляется и корригируется в раннем детстве. У взрослых основным последствием этой группы пороков являются предсердные нарушения ритма. При наличии постоянных или персистирующих аритмий такие пациенты должны получать длительную терапию варфарином и требуют перевода на НМГ во время беременности.

Транспозиция магистральных сосудов. У пациентов, перенесших коррекцию транспозиции магистральных сосудов, несмотря на восстановление физиологической направленности кровотока, сохраняются анатомические аномалии. С течением времени у таких больных развивается гипертрофия и дилатация левого желудочка и часто возникают предсердные нарушения ритма. При фракции выброса более 50% во время беременности возможно изолированное назначение аспирина, однако при наличии нарушений сердечного ритма показана терапия НМГ. Все пациентки, получавшие варфарин до беременности, должны быть переведены на НМГ.

Аномалия Эбштейна – это врожденный порок развития трикуспидального клапана, при котором он смещается апикально в правый желудочек. В результате происходит «атриализация», уменьшение функционального размера и полости правого желудочка. У большинства пациентов эта аномалия сочетается с открытым овальным окном или мелкими дефектами межпредсердной перегородки. Нередко у таких больных обнаруживаются дополнительные электрофизиологические пути, обуславливающие высокую частоту предсердных нарушений сердечного ритма. При выраженных формах смещения трикуспидального клапана происходит существенное снижение функциональных свойств правого желудочка и развитие рестриктивной кардиомиопатии. Постепенно развивается сердечная

недостаточность и выраженная регургитация трикуспидального клапана. В результате формируется синий порок сердца за счет право-левого сброса через открытое овальное отверстие (ООО) или дефект межпредсердной перегородки (ДМПП). У этой гетерогенной группы больных с разной выраженностью аномалий Эбштейна антикоагулянтная терапия должна каждый раз подбираться индивидуально.

Кровообращение Фонтена. Операция Фонтена – это паллиативная операция, производящаяся в условиях некорректируемого дефекта правого желудочка (например, при его атрезии), которая обеспечивает нормальную работу малого круга кровообращения путем создания шунта между легочными артериями и правым предсердием. В условиях кровообращения Фонтена кровь попадает в легочные артерии пассивно за счет отрицательного давления, создаваемого в грудной клетке при дыхании. В результате создаются условия для сладжа крови, что сочетается с характерными аномалиями коагуляции у таких больных (активация агрегации тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция, приобретенная резистентность к протрину С [38]. В результате для пациентов с кровообращением Фонтена характерна крайне высокая частота тромбоемболических осложнений – приблизительно у 20% таких больных развивается бессимптомная ТЭЛА. Большинство пациентов с после операции Фонтена получают варфарин в постоянном режиме, часть больных принимают аспирин, однако при планировании беременности у всех больных с кровообращением Фонтена необходимо назначение НМГ.

Синдром Эйзенменгера характеризуется цианозом, легочной гипертензией и право-левым сбросом крови.

Наиболее частыми причинами этого синдрома служат некорректированные дефекты предсердной и желудочковой перегородки, открытый аортальный проток. Исходно имеет место лево-правый сброс крови, что обуславливает перегрузку легочного кровотока и ремоделирование микрососудов малого круга кровообращения. В результате нарастает сопротивление в легочных артериях, развивается вторичная гипертензия в правом желудочке и формируется сброс справа налево. В условиях право-левого сброса деоксигенированной крови развивается цианоз и вторичная полицитемия, обуславливающие многогранные нарушения в системе гемостаза, включая эритроцитоз, повышение вязкости крови и дефицит железа. Протромботическое состояние, характеризующееся гиперфибриногемией в сочетании с подавлением фибринолиза, при синдроме Эйзенменгера сочетается с повышенным риском геморрагических осложнений в связи с тромбоцитопенией вследствие подавления продукции тромбоцитов и их повышенной активации. ТЭЛА развивается у таких больных примерно в трети случаев [10]. Четких рекомендаций по антикоагулянтной терапии у таких больных до сих пор не выработано, однако при наличии тромботических осложнений в анамнезе необходима длительная антикоагулянтная терапия. Беременность у таких больных считается абсолютно противопоказанной и ассоциируется с 30-50% материнской смертностью. Шанс на рождение живого ребенка напрямую зависит от сатурации у матери и варьирует от 92% при сатурации более 90% до 12% при сатурации менее 85% [31]. В случае категорического отказа от прерывания беременности больным с синдромом Эйзенменгера показана терапия НМГ в течение всей беременности.

Литература / References:

- Albers G.W., Diener H.C., Frison L., Grind M., Nevinson M., Partridge S., Halperin J.L., Horrow J., Olsson S.B., Petersen P., Vahanian A. SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005 Feb 9; 293 (6): 690-8.
- Amouyel P., Mismetti P., Langkilde L.K., Jasso-Mosqueda G., Nelander K., Lamarque H. INR variability in atrial fibrillation: a risk model for cerebrovascular events. *Eur J Intern Med*. 2009 Jan; 20 (1): 63-9.
- Bogousslavsky J., Van Melle G., Regli F., Kappenberg L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology*. 1990 Jul; 40 (7): 1046-50.
- Brodsky M., Doria R., Allen B., Sato D., Thomas G., Sada M. New-onset ventricular tachycardia during pregnancy. *Am Heart J*. 1992 Apr; 123 (4 Pt 1): 933-41.
- Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S.H., Hindricks G., Kirchhof P. ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012 Oct; 14 (10): 1385-413.
- Cohen H., O'Brien P (eds). Disorders of thrombosis and Haemostasis in Pregnancy. Springer-Verlag. London. 2012.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P.A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B.S., Darius H., Diener H.C., Joyner C.D., Wallentin L. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17; 361 (12): 1139-51.
- Cuthill J.A., Young S., Greer I.A., Oldroyd K. Anaesthetic considerations in a parturient with critical coronary artery disease and a drug-eluting stent presenting for caesarean section. *Int J Obstet Anesth*. 2005 Apr; 14 (2): 167-71.
- Dempfle C.E. Direct oral anticoagulants--pharmacology, drug interactions, and side effects. *Semin Hematol*. 2014 Apr; 51 (2): 89-97.
- Diller G.P., Gatzoulis M.A. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007 Feb 27; 115 (8): 1039-50.
- Drenthen W., Pieper P.G., Roos-Hesselink J.W., van Lottum W.A., Voors A.A., Mulder B.J., van Dijk A.P., Vliegen H.W., Yap S.C., Moons P., Ebels T., van Velthuisen D.J. ZAHARA Investigators. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jun 19; 49 (24): 2303-11.
- Eikelboom J.W., Weitz J.I. 'Realworld' use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): Lessons from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2015 Jun; 113 (6): 1159-61.
- Feinberg W.M., Cornell E.S., Nightingale S.D., Pearce L.A., Tracy R.P., Hart R.G., Bovill E.G. Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *Stroke*. 1997 Jun; 28 (6): 1101-6.
- Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., Becker R.C., Halperin J.L., Nessel C.C., Paolini J.F., Hankey G.J., Mahaffey K.W., Patel M.R., Singer D.E., Califf R.M. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with

- warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011 Oct; 32 (19): 2387-94.
15. Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio T.A., Gardin J.M., Smith V.E., Rautaharju P.M. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994 Aug 1; 74 (3): 236-41.
 16. Greer I.A. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet*. 1999 Apr 10; 353 (9160): 1258-65.
 17. Haft J.I. Stroke prevention in atrial fibrillation: impact of novel oral anticoagulants. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013 Jun; 19(3): 241-8.
 18. Hart R.G., Benavente O., Pearce L.A. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: A meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis*. 1999 Jul-Aug; 9 (4): 215-7.
 19. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19; 146 (12): 857-67.
 20. Hart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M., McAnulty J.H., Asinger R.W., Halperin J.L. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jan; 35 (1): 183-7.
 21. Heppell R.M., Berkin K.E., McLenachan J.M., Davies J.A. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart*. 1997 May; 77 (5): 407-11.
 22. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L., Alexander J.H., Amerena J., Hanna M., Keltai M., Lanos F., Lopes R.D., Lopez-Sendon J., Granger C.B., Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012 Nov; 33 (22): 2821-30.
 23. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr., Conti J.B., Ellinor P.T., Ezekowitz M.D., Field M.E., Murray K.T., Sacco R.L., Stevenson W.G., Tchou P.J., Tracy C.M., Yancy C.W. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2; 64 (21): e1-76.
 24. Liao J., Khalid Z., Scallan C., Morillo C., O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2007 Nov; 38 (11): 2935-40.
 25. Lip G.Y., Beevers M., Churchill D., Shaffer L.M., Beevers D.G. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol*. 1997 May 15; 79 (10): 1436-8.
 26. Lip G.Y., Lowe G.D., Rumley A., Dunn F.G. Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis. *Am Heart J*. 1996 Apr; 131 (4): 724-30.
 27. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., Lane D.A., Crijns H.J. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb; 137 (2): 263-72.
 28. Olsson S.B. Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Nov 22; 362 (9397): 1691-8.
 29. Palareti G. Direct oral anticoagulants and bleeding risk (in comparison to vitamin K antagonists and heparins), and the treatment of bleeding. *Semin Hematol*. 2014 Apr; 51 (2): 102-11.
 30. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R., de Vos C.B., Crijns H.J., Lip G.Y. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov; 138 (5): 1093-100.
 31. Presbitero P., Somerville J., Stone S., Aruta E., Spiegelhalter D., Rabajoli F. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation*. 1994 Jun; 89 (6): 2673-6.
 32. Rashba E.J., Zareba W., Moss A.J., Hall W.J., Robinson J., Locati E.H., Schwartz P.J., Andrews M. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators. *Circulation*. 1998 Feb 10; 97 (5): 451-6.
 33. Senoo K., Lip G.Y. Comparative efficacy and safety of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost*. 2015 Mar; 41 (2): 146-53.
 34. Siu S.C., Sermer M., Colman J.M., Alvarez A.N., Mercier L.A., Morton B.C., Kells C.M., Bergin M.L., Kiess M.C., Marcotte F., Taylor D.A., Gordon E.P., Spears J.C., Tam J.W., Amankwah K.S., Smallhorn J.F., Farine D., Sorensen S. Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001 Jul 31; 104 (5): 515-21.
 35. Steffel J., Luscher T.F. Vitamin K antagonists. Ready to be replaced? *Hamostaseologie*. 2012; 32 (4): 249-57.
 36. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2008 Jun; 39 (6): 1901-10.
 37. Tawam M., Levine J., Mendelson M., Goldberger J., Dyer A., Kadish A. Effect of pregnancy on paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1993 Oct 1; 72 (11): 838-40.
 38. Varma C., Warr M.R., Hendler A.L., Paul N.S., Webb G.D., Therrien J. Prevalence of "silent" pulmonary emboli in adults after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 18; 41 (12): 2252-8.
 39. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Mar; 22 (3): 312-8.

Сведения об авторах:

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Акиншина Светлана Владимировна – к.м.н., научный сотрудник кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ПГМУ И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. E-mail: svetlana_akin@mail.ru. Тел.: +7(495)7885840.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Makatsariya Aleksandr Davidovich – MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Akinshina Svetlana Vladimirovna – PhD, research associate of the Ob/Gyn Department of The First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: svetlana_akin@mail.ru.

Bitsadze Victoria Omarovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.