

# Применение низкомолекулярных гепаринов в привычном невынашивании беременности



**Подготовила:**  
**Чернявчик Кристина**  
**Васильевна**  
**студентка 5 курса группы 1503**

*На сегодня известно, что причиной развития акушерской патологии в 70–75% случаев являются наследственные и приобретенные аномалии гемостаза.*

*Современная фармакотерапия обогатилась большим числом высокоэффективных антитромботических лекарственных средств, воздействующих на разные звенья системы гемостаза, позволяющие включать их в комплексную профилактику и терапию у беременных с высоким риском акушерских осложнений.*

# Преимущества НМГ и обоснованность их использования при беременности

- Высокая биодоступность при подкожном введении в отличии от НФГ (85% против 30%)
- Низкий риск геморрагических осложнений
- Обладают большим периодом полувыведения и пролонгированным действием
- Низкий риск развития нежелательных побочных эффектов (ГИТ, остеопороз, алопеция и др.)
- Отсутствие трансплацентарного перехода и тератогенного действия
- Не требуют строгого лабораторного контроля
- Могут использоваться в амбулаторных условиях

Были проанализированы 486 беременностей, при которых применялись НМГ, главным образом надропарин и эноксапарин.

Неблагоприятные исходы беременности, исключая случаи рождения здоровых недоношенных детей, наблюдались при **45 (9,3%)** из 486 беременностей. У женщин с сопутствующей акушерской патологией неблагоприятные исходы у плодов или младенцев наблюдались в **39 (13,4%)** из 290 случаев. Связи между неблагоприятными исходами и продолжительностью лечения и дозой НМГ не выявлено. Выраженный гепарин-индуцированный остеопороз, сопровождавшийся переломом позвонка, наблюдался у **1** женщины, получавшей НМГ в больших дозах, тромбоэмболические осложнения - у **3 (0,6%)**. Переносимость НМГ была хорошей. Аллергические кожные реакции наблюдались в **3 (0,6%)** случаях. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения не встречалась. Клинически значимые геморрагические осложнения не зарегистрированы, а малые наблюдались у **13 (2,7%)** женщин. Сделан вывод о безопасности НМГ во время беременности как для плода, так и матери.

*Баркаган З.С.* Применение низкомолекулярного гепарина при беременности (международное многоцентровое исследование). Клин. Фармакология и терапия. 1998. №7 (4). С. 21–24



European Journal of Obstetrics &  
Gynecology and Reproductive  
Biology



Volume 163, Issue 2, August 2012, Pages 154-159

## Safety of low-molecular-weight heparin during pregnancy: a retrospective controlled cohort study

Päivi J. Galambosi <sup>a</sup>  , Risto J. Kaaja <sup>b</sup>, Vedran Stefanovic <sup>a</sup>, Veli-Matti Ulander <sup>a</sup>

 [Show more](#)

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.05.010>

[Get rights and content](#)



## Results

The incidence rates of various pregnancy complications did not differ between the groups (LMWH group vs control group) 1.56% vs 1.1% for thrombocytopenia, 8.7% vs 6.5% for preterm delivery, 0.7% vs 0.3% for stillbirth, 1.4% vs 1.0% for severe pre-eclampsia, 2.7% vs 2.2% for foetal growth restriction, and 10.7% vs 7.8% for antenatal bleeding. One serious antenatal maternal haemorrhage occurred in the LMWH group (0.15%), but this was unrelated to LMWH use. The caesarean section rate and the amount of bleeding during delivery were similar in the two groups (21% vs 19% and 500 vs 450 ml, respectively). The risk of major blood loss

during labour (>1000 ml) was no higher in the LMWH group compared with the control group. The incidence of allergic skin reactions was 0.3% in the LMWH group. No heparin-induced thrombocytopenia or symptomatic osteoporotic fractures were observed. Recurrent venous thromboembolic events occurred in 2.5% of patients in the LMWH group.

## Conclusion

This study indicates that the use of LMWH is safe during pregnancy.

**Исследование показывает, что использование НМГ во время беременности является безопасным**

# НМГ, применяемые в акушерской практике

В настоящее время разрешены и наиболее применимы в акушерской практике НМГ первого поколения надропарин кальция, дальтепарин, эноксипарин и НМГ второго поколения – бемипарин натрия.

Таблица 4. Сравнительные фармакологические свойства НМГ

НМГ	Метод деполимеризации	Средняя ММ, дальтон	Соотношение анти-Ха:анти-IIa	Время полувыведения, ч
Дальтепарин	Азотисто-кислотный	6000	1,9–3,2	2,3–2,8
Эноксапарин	Щелочной	4500	3,3–5,3	4,0–4,4
Надропарин	Азотисто-кислотный	4300	2,5–4,0	3,7
Бемипарин	Щелочная деполимеризация	3600	8,0	5,2–5,4

П.А. КИРЮЩЕНКОВ, М.В. КОВАЛЕВ, М.А. ТАМБОВЦЕВА. ЭВОЛЮЦИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕПАРИНА В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ. Акушерство и гинекология, 2013 г., №6. С. 76-81

# НМГ, применяемые в акушерской практике

- **Дальтепарин (Фрагмин)** – основное свойство - выраженное влияние на Ха-фактор при слабом влиянии на тромбин. Дальтепарин выпускается в одноразовых шприцах по 2500 МЕ, 5000 МЕ и 10 000 МЕ. Дальтепарин назначают в дозе из расчета 100–200 анти-Ха/кг 1–2 раза в сутки подкожно. С профилактической целью дальтепарин назначается в дозе 2500–5000 МЕ 1 раз в сутки.





# НМГ, применяемые в акушерской практике

- **Эноксапарин натрия (Клексан)** - является НМГ с высокой активностью в отношении Ха-фактора свертываемости (тромбокиназы) и низкой активностью в отношении фактора IIa (тромбин). Антитромботическая активность эноксапарина сохраняется на протяжении 24 часов, что позволяет вводить препарат 1 раз в сутки. Профилактическая доза эноксапарина натрия составляет 40 мг в сутки подкожно, а максимальная доза – 80–100 мг/сут.



# НМГ, применяемые в акушерской практике

- **Надропарин кальций (Фраксипарин)** выпускается в одноразовых шприцах по 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха), 0,4 мл (3800 МЕ анти-Ха), 0,6 мл (5700 МЕ анти-Ха), 0,8 мл (7600 МЕ анти-Ха), 1 мл (9500 МЕ анти-Ха), 0,6 мл форте (11400 МЕ анти-Ха). Надропарин кальций представляет собой НМГ, который характеризуется более высокой анти-Ха-факторной активностью по сравнению с анти-IIa-факторной или антитромботической активностью. Анти-Ха активность сохраняется в течение 18 ч.



**Таблица 3. Рекомендуемые в акушерстве режимы использования НФГ и НМГ**

Профилактические дозы НФГ	НФГ 5000 МЕ п/к через 12 ч
Терапевтические дозы НФГ	НФГ через 8–12 ч в дозе, необходимой для достижения значений АЧТВ, АВР, r+k, ИТП, близких к верхней границе нормы
Профилактическое дозы НМГ	надропарин кальция 0,3 мл через 24 ч п/к дальтепарин 5000 МЕ через 24 ч п/к эноксипарин 40 мг через 24 ч п/к бемипарин натрия 2500 МЕ через 24 ч п/к* бемипарин натрия 3500 МЕ через 24 ч п/к*
Терапевтические дозы НМГ	надропарин кальция 0,3 мл через 12 ч п/к дальтепарин 5000–7500 МЕ через 24 ч п/к эноксипарин 40–60 мг через 24 ч п/к
Подобранные по весу дозы НМГ	надропарин кальция 86 МЕ/кг через 12 ч п/к дальтепарин 120 МЕ/кг через 24 ч п/к эноксипарин 1 мг/кг через 24 ч п/к бемипарин натрия 115 МЕ/кг через 24 ч п/к

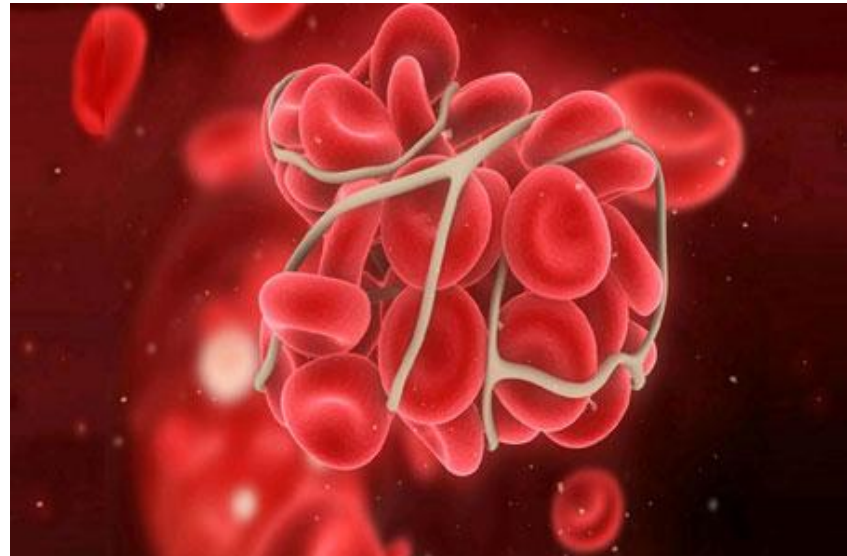
\*в зависимости от степени риска тромбообразования

# Противопоказания к назначению НМГ во время беременности

- Дородовые или массивные послеродовые кровотечения
- Повышенный риск кровотечения (например, предлежание плаценты)
- Геморрагические состояния и заболевания (болезнь фон Виллебранда, гемофилии или приобретенные коагулопатии)
- Острый инсульт в течение последних 4 недель (ишемический или геморрагический)
- Тяжелые заболевания почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин)
- Тяжелые заболевания печени
- Неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление выше 200 мм рт. ст., диастолическое – выше 120 мм рт. ст.)
- Тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее  $75 \times 10^9$ )

# НМГ при тромбофилиях в рамках ПНБ

- **Тромбофилии** – это состояния, характеризующиеся склонностью к развитию рецидивирующих тромбозов кровеносных сосудов различной локализации, вследствие нарушений состава и свойств крови.



# НМГ при тромбофилиях в рамках ПНБ

## *Наследственные тромбофилии низкой группы риска*

- Гетерозиготный фактор V Лейден
- Гетерозиготная протромбиновая мутация  
G20210A
- Дефицит белка S
- Дефицит белка C



# НМГ при тромбофилиях в рамках ПНБ

## *Наследственные тромбофилии высокой группы риска*

- Гомозиготный фактор V Лейден
- Мутация гомозиготного протромбина G20210A
- Сочетание гетерозиготной мутации FV Лейден с протромбиновой мутацией
- Дефицит антитромбина

## Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis.

Rey E<sup>1</sup>, Kahn SR, David M, Shrier I.

### ⊕ Author information

#### Abstract

**BACKGROUND:** Our aim was to assess the strength of the controversial association between thrombophilia and fetal loss, and to examine whether it varies according to the timing or definition of fetal loss.

**METHODS:** We searched Medline and Current Contents for articles published between 1975 and 2002 and their references with terms denoting recurrent fetal and non-recurrent fetal loss combined with various thrombophilic disorders. We included in our meta-analysis case-control, cohort, and cross-sectional studies published in English, the methodological quality of which was rated as moderate or strong. Pooled odds ratios (OR) with 95% CI were generated by random effects models with Cochrane Review Manager software.

**FINDINGS:** We included 31 studies. Factor V Leiden was associated with early (OR 2.01, 95% CI 1.13-3.58) and late (7.83, 2.83-21.67) recurrent fetal loss, and late non-recurrent fetal loss (3.26, 1.82-5.83). Exclusion of women with other pathologies that could explain fetal loss strengthened the association between Factor V Leiden and recurrent fetal loss. Activated protein C resistance was associated with early recurrent fetal loss (3.48, 1.58-7.69), and prothrombin G20210A mutation with early recurrent (2.56, 1.04-.29) and late non-recurrent (2.30, 1.09-4.87) fetal loss. Protein S deficiency was associated with recurrent fetal loss (14.72, 0.99-218.01) and late non-recurrent fetal loss (7.39, 1.28-42.63). Methylenetetrahydrofolate mutation, protein C, and antithrombin deficiencies were not significantly associated with fetal loss.

**INTERPRETATION:** The magnitude of the association between thrombophilia and fetal loss varies, according to type of fetal loss and type of thrombophilia.

- Метаанализ 31 ретроспективного исследования показал, что существует связь между унаследованными тромбофилиями и прерыванием беременности. По данным метаанализа, врожденная тромбофилия имеет большую связь с прерыванием беременности на поздних сроках, чем на ранних. Была найдена зависимость между потерей беременности и мутацией Лейдена, мутацией протромбина, дефицитом протеина S.

# НМГ при тромбофилиях в рамках ПНБ

На фоне публикации результатов некоторых исследований, демонстрирующих связь между тромбофилиями (врожденными или приобретенными) и невынашиванием, стала популярна теория о применении гепарина, отдельно или в сочетании с аспирином, для лечения женщин с привычным невынашиванием. Предлагалось применять лечение только на основании наличия привычного невынашивания без подтверждения наличия тромбофилии.

## The Use of Antithrombotics in the Prevention of Recurrent Pregnancy Loss

Scientific Impact Paper No. 26

June 2011

Четыре рандомизированных контролируемых исследований были проведены в Великобритании, Нидерландах, Канаде и Финляндии. В результате не удалось продемонстрировать какого-либо улучшения в исходе беременности у женщин с идиопатическим невынашиванием беременности с применением НМГ. Лишь при АФС рекомендуется применение аспирина и НМГ.

## A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia.

Skeith L<sup>1</sup>, Carrier M<sup>2</sup>, Kaaja R<sup>3</sup>, Martinelli I<sup>4</sup>, Petroff D<sup>5</sup>, Schleußner E<sup>6</sup>, Laskin CA<sup>7</sup>, Rodger MA<sup>8</sup>.

### ⊕ Author information

#### Abstract

We performed a meta-analysis of randomized controlled trials comparing low-molecular-weight heparin (LMWH) vs no LMWH in women with inherited thrombophilia and prior late ( $\geq 10$  weeks) or recurrent early ( $< 10$  weeks) pregnancy loss. Eight trials and 483 patients met our inclusion criteria. There was no significant difference in livebirth rates with the use of LMWH compared with no LMWH (relative risk, 0.81; 95% confidence interval, 0.55-1.19;  $P = .28$ ), suggesting no benefit of LMWH in preventing recurrent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia.

Согласно этому метаанализу нет пользы от применения НМГ для предотвращения повторной потери беременности у женщин с наследственной тромбофилией.

# НМГ при АФС

- Антифосфолипидный синдром (АФС) - системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся рецидивирующими тромбозами и повторными эпизодами гибели плода в присутствии устойчивого повышения антифосфолипидных антител включающих волчаночный антикоагулянт, антитела классов IgG/IgM к кардиолипину и антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I
- Антифосфолипидный синдром является наиболее частой причиной ПНБ





## The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First- trimester and Second-trimester Miscarriage

Green-top Guideline No. 17  
April 2011

# НМГ при АФС

**Pregnant women with antiphospholipid syndrome should be considered for treatment with low-dose aspirin plus heparin to prevent further miscarriage.**

A meta-analysis<sup>76</sup> of randomised controlled trials examined the outcomes of various treatments - including aspirin, steroids, intravenous globulin and heparin - given to improve pregnancy outcome of women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies. This meta-analysis reported that the only treatment or treatment combination that leads to a significant increase in the live birth rate among women with antiphospholipid syndrome is aspirin plus unfractionated heparin. This treatment combination significantly reduces the miscarriage rate by 54% (aspirin plus unfractionated heparin compared with aspirin alone: RR 0.46, 95% CI 0.29-0.71).

# НМГ при ПНБ неясного генеза

- В исследовании Khan, E.S.; Basharat, A.; Jamil, M.; Ayub, S.; Khan, M.A 160 беременных женщин были распределены поровну в 2 группы:

Группа А (НМГ)	Группа В (плацебо)
На протяжении всей беременности женщины получали ежедневно 40 мг эноксапарина подкожно	На протяжении всей беременности женщины получали ежедневно мультивитамины

- По результатам исследования в группе А у **78,8%** (n=63) женщин беременность завершилась живорождением, в группе В – **73,8%** (n=59). Разница не была статистически значимой (p = 0,574).

# НМГ при ПНБ неясного генеза

- В аналогичном исследовании Pasquier et al. зарегистрировано 258 беременных женщин с повторным выкидышем неясного генеза без наследственной тромбофилии. Им случайным образом назначали одну ежедневную подкожную инъекцию 40 мг эноксапарина или плацебо до 35 недель беременности. Их результаты показали, что у **66,6%** женщин, которые получали эноксапарин, беременность завершилась живорождением против **72,9%** женщин, которые получали плацебо ( $p > 0,05$ ).
- **Вывод:** Подкожная инъекция эноксапарина в дозе 40 мг один раз в сутки не улучшала шансы живорождения у женщин с идиопатическим ПНБ по сравнению с плацебо.



# RECURRENT PREGNANCY LOSS

Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology

NOVEMBER 2017

ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group

**Первые  
международные  
рекомендации по  
привычному  
невынашиванию  
беременности –  
опубликованы ESHRE  
в ноябре 2017 года**

# Рекомендации ESHRE

## Recommendation

For women with hereditary thrombophilia and a history of RPL, we suggest not to use antithrombotic prophylaxis unless in the context of research, or if indicated for VTE prevention.

Conditional ⊕⊕○○

## Recommendations

For women who fulfill the laboratory criteria of APS and a history of three or more pregnancy losses, we suggest administration with low-dose aspirin (75 to 100 mg/day) starting before conception, and a prophylactic dose heparin (UFH or LMWH) starting at date of a positive pregnancy test, over no treatment.

Conditional ⊕○○○

The GDG suggests offering anticoagulant treatment for women with two pregnancy losses and APS, only in the context of clinical research.

GPP

# Выводы:

1. НМГ не рекомендуется применять при ПНБ с подтвержденной наследственной тромбофилией. Они могут быть назначены лишь в целях профилактики ВТЭ.
2. НМГ не рекомендованы при идиопатическом ПНБ, т.к. не доказана эффективность в сравнении с плацебо.
3. При ПНБ, обусловленным АФС показаны НФГ или НМГ в профилактических дозах в сочетании с низкой дозой аспирина.



**Спасибо за  
внимание!**