

БЕМИПАРИН В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

В последние десятилетия большое внимание уделяется роли аутоиммунных патологических процессов в патогенезе акушерских осложнений, особенно тромбофилических состояний, кровотечений, а также перинатальной патологии. Среди аутоиммунных процессов, ведущих к патологическому течению беременности, основное место занимает антифосфолипидный синдром. В настоящее время доказана роль антифосфолипидных антител в патогенезе осложнений, обусловленных патологией системы гемостаза, таких как неразвивающаяся беременность, невынашивание беременности, преэклампсия, плацентарная недостаточность, потери беременности при ЭКО, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, задержка внутриутробного развития плода, антенатальная гибель плода во II и III триместре беременности.

Ключевые слова: беременность, невынашивание, патология, тромбофилия, бемипарин

В протоколе обследования и медицинского ведения привычного невынашивания беременности (ПН), разработанном Специализированной группой по ранним срокам беременности (SIGEP) Европейского общества репродуктологии человека (ESHRE) и основанном на результатах недавно опубликованных крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и мета-анализе, указывается, что первичное обследование пары с ПН должно включать сбор акушерского, семейного и токсикологического анамнеза, расчет индекса массы тела, общий анализ крови, тестирование на антифосфолипидные антитела (aPL), определение кариотипа родителей, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и/или гистеросальпингографию [6]. Связь между потерями беременности и аутоиммунными нарушениями наиболее очевидна при наличии aPL — волчаночного антикоагулянта и антикардиолипидных антител [7]. Антифосфолипидный синдром (АФС) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием антифосфолипидных антител и по крайней мере одного клинического проявления, наиболее часто — венозного или артериального тромбоза и повторных фетальных потерь. Этот синдром может развиваться самостоятельно или в сочетании с заболеваниями соединительной ткани, в частности с системной красной волчанкой (СКВ) [8]. Кроме того, АФС может присутствовать на фоне различных, в основном аутоиммунных, заболеваний [9]. Будучи распространенной формой тромбофилии, АФС может усугублять уже имеющуюся тромбофилию, сочетаться с разнообразными, в т.ч. с мультигенными причинами тромбофилий, приводя к тромботическим и тромбогеморрагическим осложнениям.

В связи с этим необходима профилактика тромбоэмболических осложнений в течение беременности, в родах, послеродовом периоде у пациенток, перенесших тромботические осложнения в анамнезе, тромбофилические состояния, обусловленные наличием антифосфолипидных антител. Специфическая профилактика тромботических осложнений заключается в проведении антикоагулянтной терапии. Эта терапевтическая стратегия сегодня является наиболее эффективной, однако в медицинских кругах продолжают дискуссии относительно интенсивности и продолжительности антикоагуляции при различных подтипах АФС. В настоящее время в клинической практике широко используются фракционированные или низкомолекулярные гепарины (НМГ), обладающие рядом преимуществ по сравнению с нефракционированным гепарином: большая биодоступность, низкая молекулярная масса, меньшая зависимость от АТ-III (лишь 30% активности связано с воздействием на АТ-III, 70% приходится на ингибитор внешнего пути свертывания, а также на активацию фибринолиза, торможение прокоагулянтной активности лейкоцитов, модуляцию свойств эндотелия). НМГ в меньшей степени подвержены воздействию антигепаринового IV фактора тромбоцитов, в связи с чем меньше вероятность развития иммунной тромбоцитопении. Высокая биодоступность (98%), более длительная циркуляция в крови обеспечивают удобство дозирования и меньшую кратность введения препарата, возможность амбулаторного введения препарата. Dawes и соавт. [14] продемонстрировали, что НМГ могут быть более эффективными, чем нефракционированный гепарин (НФГ), благодаря лучшей абсорбции после подкожного введения и более длительному периоду полужизни в кровотоке. По данным Dulitzki и соавт. [15], НМГ играют важную роль в лечении АФС при беременности, поскольку ассоциируются

с меньшими кровопотерями как при вагинальных, так и при абдоминальных родоразрешениях. Различные НМГ имеют разную среднюю молекулярную массу — от 4 000 до 7 000 дальтон — и диапазон распределения полисахаридных цепочек вокруг средней величины и соотношение анти-Ха:анти-Па активности. Для стандартных НМГ оно соответствует интервалам 2:1—5:1, более высокое соотношение сопровождается более выраженным антитромботическим эффектом. С этой позиции представлен препарат второго поколения НМГ — бемипарин натрия, со средней молекулярной массой 3 600 дальтон и узким распределением полисахаридных цепей, с соотношением анти-Ха:анти-Па активности 8:1. Бемипарин в дозах, используемых в клинической практике, имеет период полувыведения около 5 часов, что превышает эти показатели других НМГ (дальтепарина, эноксапарина и надропарина). Анти-Ха активность определяется в течение 12 часов после профилактических доз (2 500 Ед.) и в течение 18 часов после подкожного введения лечебных доз бемипарина. Длительность периода полувыведения и анти-Ха активности бемипарина дает возможность использовать бемипарин в виде однократной ежедневной подкожной инъекции. В доступной литературе опубликовано достаточно большое количество работ по использованию бемипарина с целью профилактики тромботических осложнений в общей хирургии, ортопедии и травматологии, терапии. Исследования по применению бемипарина при тромбофилических состояниях у акушерских и гинекологических больных, при невынашивании беременности и АФС единичны. Пилотное исследование проведено S.Alalaf по использованию бемипарина в профилактике привычного невынашивания, ассоциированного с антифосфолипидным синдромом. Главной задачей исследования было сравнить частоту живорождений у женщин с привычным невынашиванием, вызванным АФС, при лечении НМГ или низкодозированным аспирином (НДА) в монотерапии (первичная конечная точка). Вторичными конечными точками были акушерские осложнения, фетальные и материнские неблагоприятные события в обеих группах лечения. Данное исследование проводилось в Центре обучения материнству (г. Эрбиль, Ирак) в период с 15 сентября 2007 г. по 1 августа 2010 г. В исследование включали женщин, соответствующих следующим критериям: возраст 18—42 года на момент обращения; ≥ 2 необъяснимых спонтанных прерываний беременности до 20-й недели гестации; персистирующее наличие антикардиолипидных антител и/или волчаночного антикоагулянта при 2-х обследованиях с интервалом 8 недель. Критериями исключения были СКВ, пептическая язвенная болезнь, гиперчувствительность к аспирину или гепарину (по данным медицинской карты пациентки), текущая антикоагулянтная терапия по поводу ранее диагностированной венозной тромбоэмболической болезни, несогласие пациентки на участие. Случаи с СКВ не включались в исследование потому, что беременные с СКВ имеют повышенный риск осложнений гестации и обычно получают терапию несколькими лекарственными препаратами в зависимости от вовлеченных органов и систем

(пациенткам, нуждающимся в лечении варфарином или циклофосфамидом, беременность противопоказана); они могут принимать нестероидные противовоспалительные препараты, противомаларийные средства, глюкокортикоиды, иммуносупрессанты (например, метотрексат) и должны находиться под медицинским наблюдением на протяжении всей беременности. СКВ во время беременности может обостряться и приводить к характерным осложнениям со стороны плода и новорожденного.

■ Антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием антифосфолипидных антител и по крайней мере одного клинического проявления, наиболее часто – венозного или артериального тромбоза и повторных фетальных потерь.

В исследование не включали женщин с другими (кроме АФС) причинами ПН. Синдром поликистозных яичников и дисфункцию щитовидной железы исключали с помощью соответствующих гормональных исследований, анатомические причины ПН — на основании результатов УЗИ и/или гистеросальпингографии, инфекции влагалища — по данным бактериологического исследования мазка из шейки матки на микоплазму и уреаплазму. Для исключения сахарного диабета (СД) как независимого фактора риска ПН в подозрительных случаях проводили тест на толерантность к глюкозе. Анализ кариотипа обоих родителей осуществлялся в местной лаборатории (кроме случаев, когда он был проведен родителями ранее за границей). Из исследования не был исключен 1 случай СД, т.к. он характеризовался строгим контролем глюкозы крови и высоким уровнем антикардиолипидных антител по данным 2-х определений. **Лабораторные исследования были следующими:** Для подтверждения диагноза АФС у участниц требовалась положительная серология, определенная как ≥ 1 положительный тест из нижеперечисленных по данным 2-х исследований:

■ антикардиолипидные антитела в умеренно высоких и высоких титрах, определенные с помощью стандартизированного иммуноферментного анализа (ELISA): > 15 фосфолипидных единиц IgG (GPL) или > 25 фосфолипидных единиц IgM (MPL);

■ волчаночный антикоагулянт, определенный по пролонгированной фосфолипидзависимой коагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время, время формирования сгустка после добавления каолина, тест с разбавленным ядом гадюки Рассела, протромбиновое время), при этом пролонгированное время коагуляции не корригируется добавлением плазмы с очень низким содержанием тромбоцитов, но корригируется путем добавления фосфолипидов [16];

■ анти-β2 гликопротеин-1 IgG и/или IgM в сыворотке или плазме; этот изотип иммуноглобулинов также считается одним из критериев диагноза АФС, однако в настоящем исследовании он не определялся из-за недоступности метода в нашем городе; кроме того, одного клинического и одного лабораторного критерия достаточно для установления диагноза АФС.

В исследование были включены 146 женщин с ПН, наблюдавшихся в Центре обучения материнству. Все участницы были обследованы с помощью клинических и лабораторных методов; были исключены все известные причины ПН, кроме АФС. Женщины получили инструкцию посетить клинику как можно скорее после задержки менструации. Участницам обеих групп рекомендовали пренатальный прием фолиевой кислоты. Исследование продолжалось около 3-х лет. Большинство женщин за этот период забеременели; исключением стали 5 пациенток, которых направили в специализированное отделение по лечению беспло-

Таблица 1. Исходные характеристики пациенток

Показатель	НДА	бемипарин	p
Средний возраст, лет	30,61±6,325	31,44±5,811	0,425
Возрастные группы			
≤ 30 лет	32 (52,45%)	34 (42,5%)	-
> 30 лет	29 (47,55%)	46 (57,5%)	-
Время, прошедшее после последнего выкидыша			0,650
≤ 3 лет	41 (67,21%)	58 (72,5%)	-
< 3 лет	20 (32,79%)	22 (27,5%)	-
Среднее количество выкидышей	3,41±1,76	3,28±1,72	-
Количество родов в анамнезе			0,271
≤ 1	35 (57,37%)	35 (43,75%)	-
≥ 2	26 (42,63%)	45 (56,25%)	-
Среднее количество родов в анамнезе	1,02±1,478	1,29±1,398	-

Таблица 2. Распределение пациенток в зависимости от успешных родов в анамнезе

	НДА		Бемипарин		Всего	
	n	%	n	%	n	%
родов в анамнезе нет	35	57,4	35	43,8	70	49,6
≥ 1 родов в анамнезе	26	42,6	45	56,3	71	50,4
Всего	61	100,0	80	100,0	141	100,1

Примечание: p=0,109

Таблица 3. Распределение пациенток в зависимости от способа родоразрешения

Способ родоразрешения	НДА	бемипарин	p
Вагинальные роды	27 (61,36%)	44 (62,85%)	0,99
Кесарево сечение	17 (38,64%)	26 (37,15%)	
Разность средних	1±0,752	1,20±0,644	

Таблица 4. Распределение пациенток в зависимости от показаний к кесареву сечению

	НДА		Бемипарин	
	n	%	n	%
выкидыш или вагинальные роды	44	72,1	55	68,5
показания к кесареву сечению				
неправильное предлежание плода	4	6,6	7	8,8
клинически узкий таз	1	1,6	5	6,3
дистресс плода в родах	4	6,6	5	6,3
затяжные роды	3	4,9	3	3,8
отягощенный акушерский анамнез	2	3,3	3	3,8
кесарево сечение в анамнезе	3	4,9	2	2,5
всего	61	100,0	80	100,0

для Центра обучения материнству. Пациентки, рандомизированные в группу НДА (n = 61), начинали получать исследуемый препарат еще до наступления беременности (ожидалось, что в отсутствие контрацепции она наступит) и продолжали его прием до 36 недель гестации. Женщины группы бемипарина (n = 80) начинали лечение после диагностики беременности. Последнюю в обеих группах верифицировали по динамике уровня β-субъединицы хорионического гонадотропина человека (повышение в 2-х определениях, проведенных с интервалом в 48 ч) либо по данным УЗИ, подтверждающего сердцебиение плода. Рандомизацию на группы терапии проводили в порядке обращения женщин с жалобами на ПН, соответствовавших критериям включения и исключения (первая пациентка — в группу НДА, следующая — в группу НМГ и т.д.; иногда после 2-х случаев рандомизации в группу НМГ следовал 1 случай распределения в группу НДА). Всех женщин обеих групп обследовали каждые 6 недель на протяжении беременности. В обследование входили детальный сбор анамнеза, акушерское и общеклиническое обследование, заполнение специального акушерского опросника, оценка развития плода и самочувствия матери, наличия осложнений. Исходы родов выясняли у акушера по телефону. Наличие побочных эффектов исследуемых препаратов выясняли с помощью опросника.

Пациенток группы НМГ обеспечили бемипарином (2 500 МЕ анти-Ха/0,2 мл, раствор для инъекции в предварительно наполненных шприцах) и проинструктировали на предмет самостоятельного введения — подкожно в переднюю брюшную стенку или переднюю поверхность верхней части бедра 1 раз в день до 36-й недели гестации. НДА (Aspirin protect 100, таблетки, покрытые оболочкой; действующее вещество — ацетилсалициловая кислота 100 мг; Bayer) пациенткам соответствующей группы назначали еще до наступления беременности; прием препарата продолжался также до 36-й недели гестации. На протяжении исследования в обеих группах проводили мониторинг побочных эффектов, таких как гастрит, вагинальное кровотечение, экхимозы и разрыв плаценты. Исследование было одобрено научным комитетом при Центре обучения материнству.

Таблица 5. Различие между двумя группами в отношении показаний к кесареву сечению

	Тест Левена		t-тест						
	F	Знач.	t	df	Знач. (2-ст.)	Разн. ср.	SD	95% ДИ	
								от	до
С поправкой на равенство дисперсий	0,668	0,415	0,220	139	0,826	0,06332	0,28793	-0,50598	0,63261
Без поправки на равенство дисперсий			0,217	121	0,829	0,06332	0,29243	-0,51562	-0,64226

Примечание: F — квартиль F-теста; df — степень свободы; знач. — значимое значение; знач. (2-ст.) — двухстороннее значимое значение; разн. ср. — разность средних; SD — стандартное отклонение; ДИ — доверительный интервал.

■ Главной задачей исследования было сравнить частоту живорождений у женщин с привычным невынашиванием, вызванным АФС, при лечении НМГ или низкодозированным аспирином (НДА) в монотерапии.

После всестороннего разъяснения целей исследования пациентки предоставили письменное информированное согласие на участие.

Статистический анализ проводили с помощью Статистического пакета для социальных наук (SPSS, версия 18). Данные описывали в виде средних значений и стандартного отклонения для непрерывных переменных и в виде процентов для категориальных переменных. Различие между двумя средними значениями анализировали с помощью независимого t-теста. Для оценки равенства дисперсий использовали тест Левена. Различие между значениями в процентах анализировали с помощью теста χ^2 . Статистически значимым различие считали при $p < 0,05$.

Автором получены следующие результаты: в целом в исследование включили 141 женщину; из них 61 пациентка получала НДА и 80 участниц — бемипарин. По основным исходным характеристикам (табл. 1), а также по количеству успешных родов в анамнезе (табл. 2) группы статистически не различались.

Успешно выносили беременность 44 пациентки в группе НДА и 70 пациенток из группы из бемипарина. Среди этих женщин примерно две трети (НДА — 61%, бемипарин — 63%) родили через естественные родовые пути (табл. 3), в осталь-

ных случаях было осуществлено абдоминальное родоразрешение. Показания к кесареву сечению во всех случаях акушерские приведены в таблице 4.

Тест Левена показал отсутствие различий между группами в отношении показаний к кесареву сечению (табл. 5).

Частота живорождений в группе бемипарина была значительно выше таковой в группе НДА (86,25 vs 72,13% соответственно); во всех случаях женщины родили одного ребенка. В то же время средний вес новорожденных был значительно ниже в группе НДА (табл. 6).

Нормализация веса в обеих группах с помощью теста Левена показала высокодостоверное различие в отношении возраста гестации и при этом отсутствие значимого различия по количеству родов в анамнезе (табл. 7).

В случаях неэффективности назначенного лечения происходил выкидыш до 10-й недели гестации.

У большинства пациенток обеих групп роды происходили после 37-й недели гестации. В 2-х случаях в группе НДА и в 3-х случаях в группе бемипарина имели место преждевременные роды (на 32-й неделе гестации; различие между группами недостоверно, $p > 0,05$). Недоношенные дети были переведены в неонатальное отделение интенсивной терапии Центра обучения материнству и выписаны через 1 неделю в удовлетворительном состоянии.

Таблица 6. Распределение пациенток в зависимости от частоты живорождений и веса новорожденных

	НДА	Бемипарин	P
Частота живорождений	44 (72,13%)	69 (86,25%)	0,045
Средний вес новорожденного, кг	2,323±1,5	3,129±1,263	0,001

Таблица 7. Нормализация веса новорожденных в зависимости от гестационного возраста и количества родов в анамнезе

		Тест Левена		t-тест					
		F	Знач.	t	Знач. (2-ст.)	Разн. ср.	SD	95% ДИ	
								от	до
Гестационный возраст	С поправкой на равенство дисперсий	330	0	12,172	0	24,043	1,975	20,138	27,949
	Без поправки на равенство дисперсий			10,633	0	24,043	2,261	19,521	28,566
Количество родов в анамнезе	С поправкой на равенство дисперсий	0,104	0,747	-1,113	0,268	-0,271	0,244	-0,753	0,210
	Без поправки на равенство дисперсий			-1,105	0,271	-0,271	0,245	-0,757	0,215

Примечание: F — квартиль F-теста; df — степень свободы; знач. — значимое значение; знач. (2-ст.) — двухстороннее значимое значение; разн. ср. — разность средних; SD — стандартное отклонение; ДИ — доверительный интервал.

Тромботических осложнений во время беременности и в послеродовом периоде не наблюдалось в обеих группах. У 1 пациентки, получавшей бемипарин, развилась тяжелая преэклампсия. Это была женщина 24 лет с длительным анамнезом сахарного диабета (10 лет), у которой во время предыдущих беременностей, завершившихся выкидышем в I триместре, глюкоза крови строго контролировалась. В исследование пациентку включили на основании высоких уровней антикардиолипидных антител, свидетельствующих в пользу антифосфолипидной этиологии ПН. В 5 случаях из 80 в группе бемипарина отмечен легкий экхимоз в месте инъекции.

■ Результаты настоящего исследования показали, что использование НМГ второго поколения (бемипарина) у пациенток с ПН вследствие АФС улучшает частоту живорождений по сравнению с таковой в случае применения НДА.

Результаты настоящего исследования показали, что использование НМГ второго поколения (бемипарина) у пациенток с ПН вследствие АФС повышает частоту живорождений по сравнению с таковой в случае применения НДА — данный показатель в группе бемипарина составил 86,25% по сравнению с 72,13% в группе НДА. Сегодня стандартным лечением женщин с наличием aPL и ПН является применение гепарина и НДА [17]. За последние 15 лет проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучались НФГ и НМГ у пациенток с ПН вследствие АФС; независимо от aPL-статуса частота живорождений в различных исследованиях была сопоставимой и равнялась 71,1—84%. В то же время исходы данных рандомизированных контролируемых исследований значительно различались в группах монотерапии НДА, в которых частота живорождений варьировала от 42,2 до 80% [18].

Согласно результатам ряда исследований, лечение НМГ в комбинации с НДА можно рассматривать как стандартную терапию повторных потерь беременности вследствие aPL [19, 20]. Во всех этих испытаниях применялись НМГ первого поколения, такие как эноксапарин. При использовании НМГ второго поколения бемипарина, ожидаемо получение результатов, сопоставимых с таковыми предыдущих исследований с НМГ.

Проведенное исследование — одна из первых опубликованных работ по изучению эффективности и безопасности бемипарина, назначаемого беременным с момента верификации беременности до 36-й недели гестации, при этом частота живорождений у женщин с АФС-ассоциированным ПН превысила 86%. Значимые неблагоприятные события, связанные с терапией, отсутствовали в обеих группах. Это согласуется с результатами РКИ, проведенного Carl и соавт. с целью

сравнения частоты живорождений у женщин с ПН и аутоиммунными или коагуляционными нарушениями, получавших гепарин + аспирин или монотерапию аспирином [19].

Средний вес новорожденных в настоящем исследовании был выше в группе бемипарина. Этот относительный по сравнению с НДА эффект требует дальнейшего изучения.

В отношении 1 случая СД 1 типа, сочетавшегося с АФС, следует отметить, что СД 1 типа указывает на иммунный дисбаланс, который развивается в результате аутоиммунного процесса. По данным Mohamed и соавт. (2002), у пациентов с СД 1 типа определяются высокие уровни антикардиолипидных антител как маркер аутоиммунных нарушений [21]. У женщин с хорошим гликемическим контролем ПН может быть связана с другими типами аутоантител, что предстоит оценить в будущих исследованиях. Настоящая работа имеет ряд ограничений, заслуживающих рассмотрения. Критерием включения в исследование было наличие приобретенного АФС, диагностируемого по наличию aPL, при этом диагностика врожденной тромбофилии не проводилась. По нашему мнению, у пациенток с ПН необходимо исследовать более широкий спектр аутоантител.

В исследование включали женщин с наличием в анамнезе 2-х и более выкидышей в I триместре, т.е. с ПН, определенной по критериям ACOG [2], в то время как традиционное определение ПН подразумевает наличие 3-х и более выкидышей [6]. Тем не менее исследования по ПН, в которых использовались различные протоколы лечения, показали отсутствие значимых различий в исходах у пациенток с ≥ 2 и 3 выкидышами в анамнезе [18, 22]. Примечательно, что в настоящем исследовании у женщин обеих групп с < 3 и > 3 выкидышами в анамнезе исходы беременности не различались. Данное испытание было открытым РКИ; пациенток распределяли по группам лечения случайным образом, однако впоследствии они знали, в какую группу их распределили. Открытый дизайн исследования был выбран из этических соображений, чтобы беременные на протяжении 36 недель гестации не получали инъекции плацебо.

Выбор НДА в качестве препарата сравнения обусловлен тем, что это хорошо изученное антикоагулянтное средство, использовавшееся в многочисленных исследованиях как в монотерапии, так и в комбинации с гепарином при ПН вследствие АФС; НДА применялся в группе активной терапии либо в контрольной группе для сравнения с НМГ. Таким образом, применение во время беременности НМГ второго поколения (бемипарина) вместо НДА с целью профилактики ПН у женщин с АФС является безопасным и эффективным методом, обеспечивающим высокую частоту живорождений при отсутствии каких-либо материнских и фетальных осложнений.

Аналогичное исследование по применению бемипарина у беременных с тромбофилией провели испанские ученые J.Villa, A.Marco, A.Santamaria и соавт. [23]. Ими в период с 2003 по 2006 г. обследовано 38 женщин, средний возраст составил 33 года (диапазон 27—39). Выборка была поделена на 2 группы: группа пациентов, подвергавшихся профилактике тромбозомболических заболеваний (ТЭЗ) ($n = 30$), и



БЕМИПАРИН ЦИБОР®

**Современный выбор для профилактики
венозной тромбозной болезни**

- **Оптимальный
фармакологический
профиль***
- **Выраженный
анти тромботический эффект.
Минимальный риск развития
кровотечений***
- **Удобство применения
в клинической практике**



* Planes A; Expert Opin Pharmacother 2003; 4(9):1551-61



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

■ Представленные первые работы по использованию бемипарина с целью профилактики тромботических осложнений у женщин с ПН и антифосфолипидным синдромом, у беременных с тромбофилией свидетельствуют об возможности использования бемипарина в акушерско-гинекологической практике.

группа беременных женщин, страдающих спонтанными венозными ТЭЗ (n = 8). Исследование тромбофилии включало: количество фактора V, мутацию РТ20210А, дефицит протеинов S и C, рост фактора VIII и антифосфолипиды. Критериями исключения из исследования были: аллергия на гепарин, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, заболевания печени или острая почечная недостаточность с риском кровотечения. Применяли бемипарин и тинзапарин. У 38 женщин низкомолекулярный гепарин назначался в соответствии с симптомами. Терапевтические дозы использовались у 27 женщин, профилактические дозы у 11 женщин. Длительность и инициация терапии низкомолеку-

лярным гепарином варьировала в зависимости от показаний со средней продолжительностью 7,5 месяца (3–11). Активность подавления фактора Ха определялась у 21 женщины (среднее: 0,75 МЕ, диапазон: 0,27–2,49). Осложнения наблюдались всего в 3-х случаях: 1 экхимоз в месте инъекции и 2 незначительных маточных кровотечения, сопровождавшихся патологией плаценты. Роды проходили безопасно и без осложнений, связанных с применением низкомолекулярного гепарина. Авторы делают заключение: терапия тромбофилических состояний у беременных женщин с использованием низкомолекулярного гепарина бемипарина безопасна и эффективна.

Представленные первые работы по использованию бемипарина с целью профилактики тромботических осложнений у женщин с ПН и антифосфолипидным синдромом, у беременных с тромбофилией свидетельствуют о возможности использования бемипарина в акушерско-гинекологической практике. Вместе с тем требуются дальнейшие исследования, накопление клинического опыта использования бемипарина в акушерско-гинекологической практике у пациенток с тромбофилическими состояниями.



ЛИТЕРАТУРА

- Bricker L, Farquharson G. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice. Hum Reprod 2000; 17: 1345-1350.
- Carson A, Branch W. Management of recurrent early pregnancy loss, Compendium selected publications, 2001. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC, pp 372-383.
- Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. Lancet 2006; 368: 601-611.
- Clifford K, Rai R, Waston H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. Hum Reprod 1994; 9: 1328-1332.
- Clark A. Critically examining the immunologic causes of recurrent miscarriage. MedGenMed 1(3). Formerly published in Medscape Women's Health eJournal 1999; 4(3). Available at <http://www.medscape.com/vei/article/4053226>.
- Jauniaux E, Farquharson G, Christiansen B, Exalto N. Evidence based guidelines for the investigation and medical treatment for recurrent miscarriage. Hum Reprod 2006; 21 (9): 2216-2222. Advance Access originally published online on May 17, 2006.
- Gautam A, Swati A. Low molecular weight heparin in immunological recurrent abortion — the incredible cure. J Assist Reprod Genet 2003; 20: 2.
- John H. Antiphospholipid syndrome: an overview. Can Med Assoc J 2003; 168(13): 1675-1682.
- Abaci A, Bober E, Yesikaya E, Bidec A, Cinaz P, Buyukgebiz A. Prevalence of anticardiolipin antibodies in type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis. Pol Arch Med Wew 2010; 120(3): 71-75.
- De Wolf E, Carreras O, Moerman P, Vermeylen J, Van A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. Am J Obstet Gynecol 1982; 142(7): 829-834.
- Walport J. Pregnancy and antibodies to phospholipids. Ann Rheum Dis 1989; 48: 795-797.
- Mehdi A, Uthman I, Khamashta M. Treatment of antiphospholipid antibody Syndrome. Int J Clin Rheumatol 2010; 5(2): 241-254.
- Out J, Kooijman D, Bruinse W, Derksen H. Histopathological findings in placenta from patients with intra uterine fetal death and antiphospholipid antibodies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 41: 179-186.
- Dawes J, Bara L, Billaud E, Samma M. Relationship between biological activity and concentration of a low molecular weight heparin (PK 10169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration. Haemostasis 1986; 16 (116): 122.
- Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P, Many A, Schiff E. Low molecular weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies. Obstet Gynecol 1996; 87: 380-383.
- Asherson A, Cervera R, de Groot G. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. Lupus 2003; 12(7): 530-534.
- Kutteh H. Antiphospholipid antibody associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low dose aspirin alone. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1584-1589.
- Carla A, Karen A, Christine A, Mark R, Jeff S. et al. Low molecular weight heparin and aspirin loss: result from the randomized, controlled HepASA trial. J Rheumatol 2009. doi: 10.3899/jrheum.080763. Published online before print February 4.
- Triolo G, Ferrante A, Ciccio F, Accardo Palum A, Perino A. et al. Randomize study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. Arthritis Rheum 2003; 48(3): 728-731.
- Royal College of Obstetrician and Gynaecologists. The investigation and treatment of recurrent miscarriage [internet]. Guideline No 17. London: RCOG Press, 2003 May [cited 2009 Feb 8]. 13 p.
- Mohamed M, Abdou O, Assem M, Mustafa M, Soghier M. Anticardiolipin antibodies in children with insulin dependent diabetes mellitus. Metabolism 2002; 51: 1148-1152.
- Stef K, Mariette G, Joris M, Van P, Barbara H. et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. N Engl J Med 2010; 362: 1586-1596. Archives of Gynecology and Obstetrics. August 13, 2011.
- Villa J, Marco A, Santamaria A, Mateo J, Simy M, Constans M. и Fontcuberta J. Haemostasis and Thrombosis Unit, Haematology Service. Gynaecology and Obstetrics Department, Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona, Spain. 2006, The 2nd International symposium Women's health issues in thrombosis and Haemostasis. Budapest, Hungary, Feb 4-6, 2005.