

Опыт клинического применения препарата Гемапаксан (эноксапарин натрия) в акушерско-гинекологической клинике

В.Г. Стуров

БГОУ ВПО Новосибирский государственный университет Минздравсоцразвития РФ, Новосибирск

Целью исследования являлось изучение клинической эффективности препарата Гемапаксан (эноксапарин натрия) в анти тромботической терапии акушерско-гинекологической патологии. Было проведено лечение 20 женщин с гематогенными тромбофилиями (мутация фактора V-Лейден G1691A, мутация протромбина G 20210A, синдром гипофибринолиза, ассоциированный с мутацией в гене PAI-1 и PLAT и синдром наследственной гипергомоцистеинемии – полиморфизмы в генах фолатного цикла – MTHFR, MTRR, MTHFD). Средние дозы Гемапаксана составляли 0,4–0,6 мл – 40–60 мг/сут, что соответствовало 90–100 МЕ/кг массы тела больного в сутки. Средний курс инъекций препарата составлял от 10 до 15 дней. При применении Гемапаксана отмечено достоверное снижение концентрации маркеров внутрисосудистого свертывания (РФМК и Д-димеров) в 1,79 и 2,3 раза соответственно. Не было отмечено снижение уровня анти тромбина-III (ниже 75%), а также случаев развития гепарининдуцированной тромбоцитопении. Заключение: Применение препарата Гемапаксан (эноксапарин натрия) у пациентов с наследственными и приобретенными тромбофилическими состояниями, в частности при акушерско-гинекологической патологии, способствует быстрому и надежному снижению плазменного уровня маркеров внутрисосудистого свертывания, купированию признаков тромбинемии, что определяет высокую клиническую эффективность анти тромботической терапии и профилактики препаратов группы НМГ. Применение препарата оправдано фармакоэкономическими параметрами. Антикоагулянтная терапия препаратами группы НМГ позволяет пролонгировать беременность и надежно профилактировать развития тромбо-эмболических осложнений.

Ключевые слова: низкомолекулярные гепарины, тромбофилия, беременность, эноксапарин натрия, синдром потери плода.

Clinical experience of Gemapaxane (enoxaparinum natrium) use in obstetric-gynecological clinic

V.G. Sturov

Novosibirsk State University of the Health Ministry of the Russian Federation, Novosibirsk

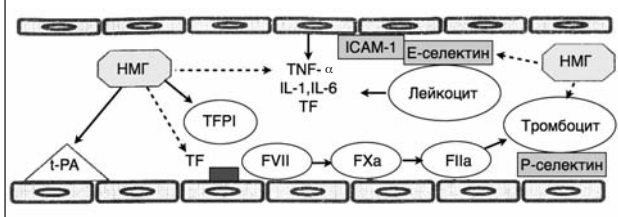
Clinical efficacy of Gemapaxan (enoxaparin sodium) in antithrombotic treatment of obstetric/gynecological pathology was evaluated. Drug was used in 20 women with different thrombophilias (factor V Leiden mutation, prothrombin mutation G20210A, hypofibrinolysis syndrome associated with mutations in PAI-1 and PLAT genes, inherent hyperhomocysteinemia syndrome due to polymorphisms of MTHFR, MTRR, MTHFD genes). Mean doses of Gemapaxan were 40–60 mg per day (90–100 IU/kg per day). Mean duration of treatment was 10–15 days. During administration of Gemapaxan serum levels of soluble fibrin-monomer complexes and D-dimer significantly decreased (1,79 and 2,3 times respectively) while level of antithrombin III did not. There were no cases of heparin-induced thrombocytopenia. So Gemapaxan use in patients with inherent and acquired thrombophilias and obstetric/gynecological pathology promote frequent and reliable decrease in serum markers if intravascular coagulation. These effects of low-molecular-weight heparins are very valuable for efficacy of these drugs for prevention and treatment of thromboses. In addition Gemapaxan possess favorable pharmaco-economical profile.

Key words: thrombophilia, pregnancy, fetal loss, low-molecular-weight heparin, enoxaparin sodium.

Одним из важнейших открытий последних десятилетий явилось признание роли тромбофилии в развитии осложнений беременности (привычное невынашивание, гестозы, антенатальная гибель плода, синдром задержки внутриутробного роста плода (СЗВРП), преждевременная отслойка плаценты), а также гинекологической патологии и некоторых форм бесплодия. Если ранее традиционно в качестве причин привычного невынашивания рассматривались в основном хромосомные, анатомические, эндокринные, инфекционные и иммунные факторы, то в последние годы в отдельную группу причин репродуктивных потерь выделены нарушения в системе свертывания крови – наследственные и приобретенные дефекты гемостаза [1–4, 10] (рис. 1).

За последние годы отмечается значительный рост числа тромботических заболеваний, требующих применения антикоагулянтных препаратов группы низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Гепарин относится к группе препаратов, обладающих анти тромбиновой активностью, действие которых опосредуется эндогенными кофакторами, в основном анти тромбином III (так называемые, не прямые анти тромбины). НМГ получают в результате химической или ферментативной деполимеризации не-

Рис. 1. Современные представления о антикоагулянтных и противовоспалительных эффектах НМГ. Черными стрелками указано активирующее действие компонентов, пунктирными – ингибирующее.

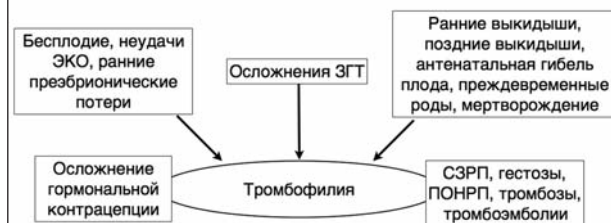


фракционированного гепарина (НФГ), и они обладают рядом преимуществ перед НФГ. Так, НМГ гораздо лучше всасываются при подкожном введении, меньше связываются с белками плазмы крови, эндотелиальными клетками и макрофагами, в меньшей степени инактивируются тромбоцитарным фактором 4. Все это делает эффект НМГ более длительным и предсказуемым, позволяя вводить их подкожно 1–2 раза в сутки. В настоящее время полагают, что при выборе дозы НМГ в большинстве случаев следует ориентироваться только на массу больного. Кроме того, доказано, что дополнительное положительное влияние на эффективность лечения, а также широкое внедрение в клиническую практику определения дозы НМГ по уровню активности против фактора свертывания Ха, представляется в настоящее время малозначимым. Кроме того, в сравнении с НФГ НМГ обладают комплексной антикоагулянтной активностью (блокада каскада коагуляции на более ранних этапах, угнетение высвобождения фактора фон Виллебранда, увеличение высвобождения ингибитора пути тканевого фактора), что позволяет надеяться на их более высокую эффективность [6, 9, 15].

Основу терапии антикоагулянтами в широкой акушерской клинике составляют НФГ и НМГ, причем в настоящее время все чаще клиницистами используются именно фракционированные гепарины [1, 4, 8, 15].

Во-первых, следует отметить основные отличия в точках приложения НМГ и НФГ в ингибировании коагуляционного каскада. Так, высокомолекулярные гепарины (ММ более 20 000 D) активны в отношении угнетения активности фактора II – протромбина (анти-IIa-активность), связываются с белками плазмы, активны только при образовании комплекса «гепарин-АТIII» и имеют целый ряд побочных эффектов, основными из которых являются: геморрагические осложнения, риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, истощения уровня АТIII, проникновение через ГПБ, риск развития остеопороза. Низкомолекулярные же фракции гепаринов (НМГ) имеют длину полисахаридной цепи ММ от 4500 до 40 000 D, причем уменьшение ММ увеличивает антигемостатические и уменьшает антикоагулянтные свойства препаратов, т.е. риск кровотечений. НМГ активны в отношении угнетения активности фактора Ха (анти-Ха-активность), практически лишены побочных эффектов, в терапевтических дозах не ведут к развитию геморрагических осложнений, тромбоцитопении, рикошетного тромбоза, так как не истощают резерв АТIII и других антикоагулянтов, практически не проникают через ГПБ, поэтому могут использоваться в течение всего периода беременности. Также важно подчеркнуть, что применение стандартных или профилактических доз НМГ может проводиться в амбулаторных (домашних) условиях, благодаря форме вы-

Рис. 2. Роль тромбофилий в патогенезе акушерско-гинекологической патологии [3].



пуска препаратов (шприц с определенной дозой гепарина) и, что также весьма важно, не требуют лабораторного контроля [14].

Во-вторых, в отношении доз препаратов НМГ И НФГ следует отметить, что при профилактическом применении НМГ целевой уровень анти-Ха-активности составляет 0,1–0,5 МЕ/мл; при применении более высоких лечебных доз – 0,6–1,0 МЕ/мл (при применении 1 раз в сутки, $T_{1/2}$ – 6–8 ч) или 1,0–2,0 МЕ/мл (при применении 2 раза в сутки). Анти-Ха-активность плазмы определяется через 4 ч после инъекции НМГ.

Минимальная доза НФГ составляет 5000 ЕД подкожно не менее 3–4 раз в сутки ($T_{1/2}$ – 3–6 ч), средняя доза – 5000 ЕД 3 раза в сутки. При этом уровень АПТВ должен составлять 1,5–2,5 и соответствовать уровню анти-Ха-активности 0,35–0,7 Ед/мл.

На сегодняшний день НМГ являются препаратами выбора у пациентов с тромбофилиями, особенно беременных, позволяют предупредить развитие грозных гравидарных осложнений: угрозы невынашивания, гестозов, ПОНРП, ВУЗРП, антенатальной гибели плода, ФПН, поскольку имеют целый ряд вышеуказанных преимуществ и хорошие фармакокинетические характеристики [11, 13].

В-третьих, механизмы действия НМГ не ограничиваются лишь влияниями на систему гемостаза, они также обладают целым рядом позитивных терапевтических эффектов, отображенных на рис. 2, среди которых:

1. Антикоагулянтный эффект достигается за счет:
 - анти-Ха-активности и антитромбиновой активности;
 - высвобождения TFPI.
2. Механизмы противовоспалительной активности:
 - ингибирование лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий;
 - антицитокиновые эффекты (подавление экспрессии TNF- α);
 - подавление экспрессии TF на мембране эндотелиоцита.
3. Активация фибринолиза:
 - увеличение синтеза t-PA и TFPI;
 - подавление активации тромбоцитов за счет блокады высвобождения vWF.

Среди нескольких антикоагулянтных агентов группы НМГ, зарегистрированных на территории РФ в клинической практике наиболее часто применяются следующие: эноксапарин натрия (Гемапаксан, Клексан), надропарин кальция (Фраксипарин), дальтепарин натрия (Фрагмин). Сравнить по клинической эффективности различные группы НМГ является не совсем оправданным с позиций доказательной медицины, поскольку из-за различий в способах получения, фармакологических свойствах и особенностях биологической активности препараты НМГ рассматривают в настоящее время как отдельные, не взаимозаменяемые лекарственные веще-

Таблица 1. Дозы НМГ, рекомендуемые для профилактики и лечения тромбозмембральных осложнений во время беременности			
Препарат НМГ МФН/КФН*	Профилактика ВТЭ		Лечение ВТЭ
	Средний риск	Высокий риск	
Эноксапарин натрия/Гемапаксан, Клексан, Ловенокс	40 мг 1 раз в сутки	40 мг 2 раза в сутки	1 мг/кг 2 раза в сутки или 1,5 мг/кг 1 раз в сутки
Далтепарин натрия/Фрагмин	5000 ЕД 1 раз в сутки	5000 ЕД 2 раза в сутки	200 ЕД/кг 1 раз в сутки или 100 ЕД/кг 2 раза в сутки (максимум 180 мг/сут)
Надропарин кальция/Фраксипарин	0,3 мл 1 раз в сутки	40–60 ЕД/кг/сут	200 ЕД/кг/сут. При массе тела менее 50 кг – 4100 ЕД/0,3 мл; 50–70 кг – 6150 ЕД/0,4 мл, более 70 кг – 9200 ЕД/0,6 мл – 2 раза в сутки (максимум 17 000 ЕД/сут)
Тинзапарин/Инногеп	3500 ЕД/сут	50–75 ЕД/кг/сут	175 ЕД/кг 1 раз в сутки (максимум 18000 ЕД/сутки)
Ревипарин/Кливарин	1750 ЕД/сут	4200 ЕД 2 раза в сутки	При массе тела 45–69 кг – 4200 ЕД; более 70 кг – 6300 ЕД 2 раза в сутки.
Примечание. Препараты, зарегистрированные в РФ, разрешены к применению у беременных; МФН – международное фармацевтическое название действующего вещества; КФН – коммерческое фармацевтическое название препарата.			

ства. Поэтому целью нашей работы не являлось сравнение разных препаратов НМГ, а апробация нового препарата Гемапаксан, представленного фармацевтической фирмой «Италфармако» (Италия), при лечении наследственных и приобретенных тромбофилических состояний у женщин с акушерско-гинекологической патологией.

Препарат Гемапаксан является чистым эноксапарином натрия и по клиническому эффекту полностью сопоставим с широко применяемым в клинике Клексаном, но имеет более низкую стоимость, что является его несомненным фармакоэкономическим преимуществом в современной отечественной медицине. Эноксапарин натрия представляет собой гепарин с низкой молекулярной массой с высокой анти-Ха активностью (100 МЕ/мг) и низкой анти-Па или активностью антитромбина (28 МЕ/мг). При дозах, требуемых для различных показаний, эноксапарин натрия не увеличивает время кровотечения. При профилактических дозах, эноксапарин натрия не вызывает заметного изменения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Он не влияет ни на агрегацию тромбоцитов, ни на связывание фибриногена с тромбоцитами [7].

До настоящего времени отсутствуют утвержденные рекомендации по антикоагулянтной терапии во время беременности в виду отсутствия сравнительных исследований по эффективности различных доз НФГ и НМГ. Приводим одни из предложенных рекомендаций, являющиеся патогенетически обоснованными с целью превенции тромбозмембральных осложнений во время беременности [3, 4, 8, 12]:

1. При наличии одного эпизода ВТЭ в анамнезе, связанного с временными факторами риска, при отсутствии тромбозмембральных осложнений рекомендуется применение антикоагулянтов только в послеродовом периоде. При наличии дополнительных факторов риска тромбозмембральных осложнений (например, ожирения, сахарного диабета, атеросклероза и т.п.) или, если эпизод ВТЭ произошел на фоне приема оральных контрацептивов, рекомендуется применение антикоагулянтов как во время беременности, так и в послеродовом периоде.
2. У пациенток с единичным идиопатическим эпизодом ВТЭ в анамнезе, не получающих пролонгированную антикоагулянтную профилактику, рекомендуется применение НМГ или НФГ (низкие и средние дозы) (табл. 1) во время беременности и в послеродовом периоде или наблюдение во время беременности и антикоагулянтная профилактика только в послеродовом периоде.
3. У пациенток с единственным эпизодом ВТЭ при наличии тромбофилии или тромбозмембральных осложнений в семейном анамнезе (свидетель-

ствующее о возможно еще не открытой генетической предрасположенности к тромбозам), не получающих длительную антикоагулянтную профилактику, рекомендуется применение НМГ (низкие и средние дозы) во время беременности и в послеродовом периоде.

4. У пациенток с эпизодом ВТЭ при наличии генетических форм тромбофилии (в частности, дефицита антитромбина Ша гомо- или гетерозиготных форм мутаций протромбина G20210A, FV Leiden, гомозиготных полигенных мутаций/полиморфизмов в генах фолатного цикла MTHFR, MTRR, MTHFD, с синдромом гипергомоцистеинемии) рекомендуется антикоагулянтная профилактика с применением средних доз НМГ.
5. При наличии двух или более эпизодов ВТЭ в анамнезе у пациенток, получающих постоянную антикоагулянтную терапию, рекомендуется применение высоких доз НМГ или НФГ в течение беременности и в послеродовом периоде с последующим продолжением пролонгированной антикоагулянтной терапии.
6. У всех женщин с ВТЭ в анамнезе в родовом периоде и во время родов рекомендуется применение эластической компрессии (эластические чулки, колготки, бинты).
7. У женщин с ВТЭ в семейном и личном анамнезе рекомендуется проводить исследование на наличие генетических форм тромбофилии и АФС. У пациенток с АФС патогенетически оправдано назначение низких доз аспирина (75–150 мг/сут).
8. При мутации MTHFR C677T (особенно при наличии ее гомозиготной формы) на этапе планирования и в период беременности (особенно до 15-й недели гестации) рекомендуются большие дозы фолиевой кислоты (до 4 мг/сут), витамины группы В и антиоксиданты.
9. Антикоагулянтную профилактику в послеродовом периоде должны получать все женщины с тромбофилиями, ВТЭ в личном или семейном анамнезе, а также при наличии других факторов риска.
10. Низкомолекулярный гепарин следует отменять за сутки до операции кесарева сечения или с момента начала родовой деятельности.
11. Прием НГ или НМГ следует возобновить через 6–8 ч после родов.
12. При наличии ВТЭ в анамнезе или у женщин с тромбофилией прием антикоагулянтов нужно продолжать не менее 6 нед после родов.
13. Прием варфарина можно начать через 24–48 ч после родоразрешения в сочетании с прямыми антикоагулянтами. Прием гепарина можно прекратить при достижении МНО > 2 в течение 48 ч.

У других пациенток прием НМГ следует продолжать не менее 5 дней после родов (оптимально 7–10 дней).

Дозы НМГ, используемые для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у беременных, представлены в табл. 1 [4, 14, 15].

Чтобы выбрать наиболее эффективный и безопасный метод антитромботической профилактики или терапии, следует учитывать разные группы риска:

Группа высокого риска:

- Генетическая тромбофилия:
 - дефицит антитромбина III;
 - дефицит протеина C;
 - дефицит протеина S;
 - резистентность к APC / FV Leiden.
- Антифосфолипидный синдром:
 - волчаночный антикоагулянт и/или высокие титры антифосфолипидных антител;
 - высокие титры антител к кофакторам (анти-β₂-GP1, протромбин, аннексии 5β и др.).
- Рецидивирующие тромбозы в анамнезе.
- Тромбоэмболические осложнения в течение настоящей беременности.

Пациентки этой группы будут вступать в роды, получая антенатальную профилактику в том или ином виде: она должна продолжаться в родах и/или при оперативном родоразрешении в следующих дозах;

- НФГ 10 тыс ЕД/сут п/к (2 раза в сутки);
- НМГ:
 - а) эноксапарин (Гемапаксан) 40 мг ежедневно;
 - б) надропарин (Фраксипарин) 150 ЕД/кг (0,3 мл) – 1 раз в сутки подкожно;
 - в) дальтепарин (Фрагмин) 5000 ЕД ежедневно.
- Антиагреганты: всем пациентам с АФС показана комбинация антикоагулянтов с низкими дозами аспирина (50–80 мг/сут).

У этой группы пациенток требуется продолжать терапию гепарином или переходить на варфарин на первой неделе после родов и проводить антикоагулянтную терапию в течение 6 нед после родов.

Терапия в родах не является абсолютным противопоказанием для региональной анестезии. Введение эпидурального катетера или спинального анестетика должно проводиться не менее чем через 4–6 ч после очередной подкожной инъекции.

Лабораторные тесты: АЧТВ, ПИ, ТВ – все показатели времени коагуляции должны быть в пределах нормы. Анализ на анти-Ха-активность гепарина должен быть менее 0,2 МЕ/мл в течение 2 нед, предшествующих родам/операции кесарева сечения, если нет возможности провести этот тест urgently.

Группа среднего риска. Один эпизод тромбоэмболизма в анамнезе при условии:

- а) дополнительные факторы риска отсутствуют;
- б) нет семейного анамнеза.

Эти пациентки могут получать 75 мг аспирина в сутки в антенатальном периоде во II триместре вплоть до середины III триместра. В родах или перед кесаревым сечением могут быть назначены:

- эноксапарин (Гемапаксан) 40 мг/сут;
- надропарин (Фраксипарин) 150 ЕД/кг 1 раз в сутки п/к;
- дальтепарин (Фрагмин) 5000 ЕД/сут;
- гепарин 7500 ЕД.

Эпидуральную или спинальную анестезию начинают за 2 ч до начала введения гепарина или как можно позже после первой подкожной инъекции, при этом:

- нет необходимости анализа анти-Ха-активности;
- коагуляционные скрининговые тесты желательны;

- время кровотечения (менее 10 мин) должно определяться анестезиологом для того, чтобы убедиться в нормальном взаимодействии тромбоцит/сосуд, однако обычно не требуется и не проводится.

Антикоагулянтная терапия продолжается в течение 6 нед послеродового периода. Перевод на варфарин осуществляется в течение первой недели.

Группа низкого риска. Эту группу составляют женщины, у которых нет семейного или личного анамнеза ВТЭ, но присутствуют следующие факторы риска:

- кесарево сечение;
- возраст более 35 лет;
- продолжительная иммобилизация по разным причинам (токолиз и др.);
- тяжелый гестоз.

Этим женщинам назначается: эноксапарин (Гемапаксан) 20–40 мг/сут или НФГ 7500 ЕД, или надропарин (Фраксипарин) 0,3 мл, или дальтепарин (Фрагмин) 5000 ЕД/сут, когда они вступают в роды или перед elective родоразрешением.

При оперативном родоразрешении в некоторых случаях возможна повышенная кровоточивость. Вероятно, это связано с тем, что:

- во-первых, не учитывается потенцирующий эффект других препаратов, назначаемых накануне и во время операции (седативные препараты, низкомолекулярные декстраны, вводимые внутривенно капельно во время операции и др.);
- во-вторых, не учитывается возможный эффект НМГ (особенно, надропарина) на функцию тромбоцитов, которая на фоне длительной профилактики снижается, вероятно, как в результате снижения уровня образуемого тромбина, который является агонистом тромбоцитов, так и в результате усиления эффектов простаглицина;
- в-третьих, не выявляются подострые формы ДВС-синдрома накануне и в процессе родов/кесарева сечения.

В настоящее время общепризнанным является тот факт, что НМГ обладают рядом преимуществ перед нефракционированным гепарином, а именно:

- 1) более продолжительной биологической активностью, что позволяет уменьшить кратность их введения до 1–2 раз в сутки;
- 2) более высокой биодоступностью при подкожной инъекции;
- 3) низким сродством к гепариннейтрализующим белкам плазмы;
- 4) низкой частотой развития тромбоцитопений [12, 13].

Основные антикоагулянтные эффекты НМГ, так же как и нефракционированного гепарина, опосредуются антитромбином III и кофактором II гепарина, которые, в свою очередь, относятся к физиологическим ингибиторам сериновых протеаз свертывающей системы. Основные различия в механизмах действия этих препаратов заключаются в том, что нефракционированный гепарин является ингибитором преимущественно IIa, IXa и XIa факторов свертывания, а НМГ – факторов Ха, XIIa и калликреина [3, 8].

Учитывая широкое применение вышеуказанных препаратов в клинической практике, требуется постоянный контроль над дозой и действием этих препаратов. В настоящее время разработаны достаточно надежные методы такого контроля с использованием общих коагуляционных параметров: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), тромбиновое время (ТВ), определение анти-Ха-активности, а также учет динамики маркеров тромбинемии по определению содержания в плазме растворимых фибрин-мономерных комплексов [5].

Таблица 2. Динамика коагулологических показателей у пациенток на фоне применения Гемапаксана

Показатель	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (без курса НМГ), n=15	Контрольный референс-норматив
	До назначения Гемапаксана	После курса Гемапаксана		
РФМК, мкг/мл	95±25,3	53±12,4*	79,2±7,2 *	46,5±6,4
Д-димеры, нг/мл	728±59,4	315±31,7*	612±48,7 *	395±35,8
АЧТВ, с	32,8±3,8	36,9±2,6*	33,6±2,0	34,6±2,9
Фибриноген, г/л	4,09±0,68	3,41±0,5*	4,06±0,51	3,41±0,67
Антитромбин-III, %	106,8±12,3	96,7±8,5	100,6±11,7	98,6±5,5

Примечание. Шрифтом выделены показатели, достоверно отличающиеся от нормативных значений ($p < 0,05$). * – достоверные внутригрупповые различия до и после терапии.

Таким образом, препараты группы НМГ являются препаратами выбора в терапии и профилактике тромбозомболических состояний у женщин с синдромом привычного невынашивания беременности.

Целью исследования являлось изучить клиническую эффективность препарата Гемапаксан (эноксапарин натрия) в антитромботической терапии акушерской патологии.

Материалы и методы исследования

В условиях медицинского консультативного центра НГМУ, приема гематолога-гемостазиолога и адекватного лабораторного обеспечения для оценки состояния системы гемостаза в лаборатории гемостаза МКЦ НГМУ проведено лечение 20 женщин с использованием препарата Гемапаксан. Больные распределены по нозологическим единицам следующим образом: 15 человек с синдромом привычного невынашивания беременности: из них 10 с наследственной формой тромбофилии (подтвержденной коагулологическими и генетическими исследованиями), 5 пациенток – с иммунной формой приобретенной тромбофилии – антифосфолипидным синдромом средней и низкой степени активности; 3 женщины с идиопатической формой бесплодия, имевшие носительства тромбогенных аллельных генетических полиморфизмов (2 – мутацию фактора V-Лейден и 1 – носительство мутации в гене PAI-1); 2 пациентки имели в анамнезе тромбоз глубоких вен (подтвержденной УЗИ-сканированием и доплерометрией) на фоне длительного применения оральных контрацептивов. При этом генез тромбогенных осложнений на фоне приема половых гормонов укладывался в понятие гормониндуцированной тромбофилии.

Характер наследственных тромбофилических синдромов (n=18) распределился следующим образом: мутация фактора V-Лейден – 22% (4), мутация протромбина G 20210 – 11% (2), синдром гипофибринолиза, ассоциированный с мутацией в гене PAI-1 и PLAT – 17% (3) и нарушения в цикле фолатного метаболизма в виде синдрома наследственной гипергомоцистеинемии – 39% (7). Еще у 2 пациенток (11%) имела место комбинированная форма тромбофилии.

В контрольной группе у 15 женщин с аналогичной патологией антитромботическая терапия проводилась без применения НМГ, а лишь с использованием дезагрегантов, ангиопротекторов, препаратов фолиевой кислоты и антиоксидантов.

Все пациенты, находившиеся под наблюдением гематолога-гемостазиолога в условиях медицинского консультативного центра НГМУ в возрасте от 25 до 39 лет (средний возраст 29,6±4,13 года).

Для контроля эффективности и качества проводимого лечения основными критериями служили: 1) динамика лабораторных коагулологических сдвигов, в виде снижения концентрации маркеров тромбинемии (РФМК, ТАТ и Д-димеров), достиже-

ние нормокоагуляции (в тестах АЧТВ, ПО, ТВ), восстановление нормальной плазменной концентрации фибриногена; 2) клиническая эффективность по обеспечению наступления беременности у пациенток с бесплодием; 3) положительная доплерометрическая динамика по реканализации сосудов нижних конечностей после тромбоза глубоких вен, спровоцированного приемом оральных контрацептивов.

Поскольку до настоящего времени нет подтверждения того, что эноксапарин натрия проникает через плацентарный барьер, нами применялся Гемапаксан и у беременных (начиная с 10 нед срока гестации). Многоцентровые исследования доказывают также безопасность применения эноксапарина натрия (Гемапаксана) у беременных с эклампсией на фоне гематогенной тромбофилии. Однако при его применении требуется контроль числа тромбоцитов и оценки риска геморрагических осложнений. Эноксапарин натрия не рекомендуется для применения у беременных женщин с искусственными клапанами сердца, но в данном отчете мы не представляем данные о клинической эффективности применения Гемапаксана у беременных.

Средние дозы Гемапаксана составляли 0,4–0,6 мл – 40–60 мг эноксапарина натрия в виде подкожного введения 1 раз в сутки, что соответствовало 90–100 МЕ/кг массы тела больного в сутки, что согласуется с международными рекомендациями. Средний курс инъекций препарата составлял от 10 до 15 дней.

В табл. 2 представлена динамика лабораторных показателей (маркеров тромбинемии) на фоне применения Гемапаксана у основной и контрольной группы.

Таким образом, в сравнении с пациентами контрольной группы, при применении Гемапаксана отмечено достоверное снижение концентрации маркеров внутрисосудистого свертывания (РФМК и Д-димеров) в 1,79 и 2,3 раза соответственно, что является адекватным лабораторным критерием эффективности антитромботической терапии препаратами группы эноксапарина. Не было отмечено снижения уровня антитромбина-III (ниже 75%), а также случаев развития гепарининдуцированной тромбоцитопении (уровень PLT колебался в пределах 198–276 тыс./мкл).

При применении Гемапаксана ни у одного пациента не было отмечено ни геморрагических, ни аллергических осложнений. Также не было отмечено каких-либо местных реакций на применение данного препарата, тогда как при использовании иных фракционированных гепаринов нередко пациенты отмечают образование инфильтратов и микрогематом в месте инъекций.

Пациентами отмечено удобство однократного применения препарата, а также, что немаловажно для российского потребителя, финансовая экономичность применения Гемапаксана в сравнении с иными формами НМГ.

Заключение

Применение препарата Гемапаксан (эноксапарин натрия) у пациентов с наследственными и приобретенными тромбофилическими состояниями, в частности при акушерско-гинекологической патологии, способствует быстрому и надежному снижению плазменного уровня маркеров внутрисосудистого свертывания, купированию признаков тромбемии, что определяет высокую клиническую эффективность антитромботической терапии и профилактики препаратов группы НМГ.

Применение Гемапаксана оправдано фармако-экономическими показателями: наряду с высокой антикоагулянтной эффективностью, стоимость его терапевтического курса на 25–30% доступнее по цене в сравнении с иными препаратами группы фракционированных гепаринов.

Благодаря успехам молекулярной медицины, углублению знаний о патогенетических механизмах тромботических осложнений в акушерской практике, а также механизму действия НМГ, на сегодняшний день появляется все больше данных о том, что применение НМГ является патогенетически оправданным для профилактики и лечения целого ряда патологических процессов в акушерстве.

На сегодняшний день НМГ является препаратом выбора у беременных с тромбофилией и позволяет предупредить развитие как венозных тромбозов и тромбоэмболий, так и целого ряда акушерских осложнений: невынашивания беременности, гестозов, ПОНРП, внутриутробной задержки развития плода, антенатальной гибели плода, фетоплацентарной недостаточности.

Согласно нашим данным, лучшие исходы имеют место у пациенток, которые получали терапию НМГ с ранних сроков беременности и в фертильном цикле.

НМГ является препаратом выбора для профилактики и лечения тромботических осложнений у онкологических больных.

Возможность столь широкого применения НМГ связана с его влиянием на систему свертывания крови, противовоспалительными, антицитокинными свойствами, со способностью подавлять активность системы комплемента, а также с наличием противовоспалительной активности.

Список литературы:

1. Макацария А.Д. Низкомолекулярный гепарин и тромбофилические состояния в акушерстве. М.: АдамантЪ, 2002.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х, 2003.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: Рук. Для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007; 1064.
4. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Рук. для врачей. Изд. МИА, 2011; 1056.
5. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: ФормаТ, 2006; 208.
6. Abu-Asab N.S., Ayesh S.K., Ateeq R.O. et al. Association of inherited thrombophilia with recurrent pregnancy loss in palestinian women. *Obstet. Gynecol. Int.* 2011; Article ID 689684: 12–7.
7. ACOG Committee Opinion No. 276: Safety of Lovenox in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 2002; 100: 4: 845–846.
8. Bates S.M., Greer I.A., Hirsh J., Ginsberg J.S. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep; 126 (3): Suppl: 627S–44S.
9. Bick R.L., Frenkel E.P., Backer W.F., Sarode R. Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. UK: Cambridge University press, 2006; 604. Articles.
10. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *Thrombosis Haemostas* 1999; 82 (2): 634–41.
11. Kuperman A., Di Micco P., Brenner B. Fertility, infertility and thrombophilia. *Womens Health (Lond Engl).* 2011; 7 (5): 545–53.
12. Kutteh W.H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174 (5): 1584–9.
13. Kutteh W.H., Triplett D.A. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2006; 24 (1): 54–66.
14. Stock S.J., Walker M.C., Edelshain B.T., et al. Fixed dosing regimens of enoxaparin for thromboprophylaxis do not reliably achieve target anti-Xa levels in women of normal weight during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 158: 1: 112–3.
15. Vignoli A., Marchetti M., Balducci D., Barbui T., Falanga A. Differential effect of the low-molecular-weight heparin, dalteparin, and unfractionated heparin on microvascular endothelial cell hemostatic properties. *Haematologica.* 2006; 91: 2: 207–14.