

Применение Фраксипарина в комплексной терапии гестоза

✎ Л.В. Иткина, Е.В. Мозговая

*НИИ акушерства и гинекологии РАМН им. Д.О. Отта,
Санкт-Петербург*

Поиск эффективных методов лечения гестоза до сих пор остается актуальной проблемой современного акушерства в связи с тем, что этиология и патогенез этого осложнения беременности окончательно не выяснены. При этом в развитии гестоза очевидна решающая роль **дисфункции эндотелия**, которая создает условия для повышенной адгезии и агрегации тромбоцитов, спазма сосудов, нарушений микроциркуляции, тромботических осложнений. Поэтому патогенетически обоснованным в лечении гестоза является применение антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов.

На сегодняшний день наиболее используемым в акушерстве антикоагулянтным средством является **гепарин**, который не проникает через плаценту и не оказывает вредного влияния на плод. По механизму действия гепарин является прямым ингибитором тромбина, а по биохимическому строению — гликозаминогликаном. Синтезируемые в эндотелии гликозаминогликаны поддерживают отрицательный заряд сосудистой стенки, участвуют в регуляции водного и энергетического обмена, активируют процессы фибринолиза, а попадая в циркулирующую кровь, оказывают сильнейшее антитромботическое действие и восстанавливают поврежденный эндотелий. Однако при длительном применении гепарина может развиваться ряд тяжелых осложнений, при его назначении требуется осторожность и тщательный контроль состояния беременной.

Поэтому более целесообразным представляется применение **низкомолекулярных**

гепаринов (НМГ), имеющих ряд преимуществ перед **нефракционированным гепарином (НФГ)**: хорошая биодоступность, длительное действие, более предсказуемый антикоагулянтный эффект, низкая частота развития нежелательных эффектов. Убедительно доказана безопасность НМГ, в том числе отсутствие трансплацентарного перехода и тератогенного действия на плод.

Материал и методы исследования

Нами было проведено исследование сравнительной эффективности традиционной терапии гестоза и ее сочетания с НМГ Фраксипарином.

Все обследованные пациентки ($n = 51$) с гестозом — нефропатией I и II степени тяжести в третьем триместре беременности — были разделены на две группы. В первую группу вошли беременные, получавшие наряду с общепринятой терапией гестоза НМГ Фраксипарин ($n = 23$). Вторую группу составили 28 беременных, получавших только традиционное лечение: гипотензивную, седативную, инфузионную терапию, препараты, улучшающие почечный кровоток. Группы были сопоставимы по возрасту, сроку гестации, паритету, сопутствующей соматической и гинекологической патологии.

Показанием для назначения Фраксипарина служило наличие гестоза — нефропатии I–II степени тяжести. Противопоказаниями к назначению препарата являлись: декомпенсированный сахарный диабет со свежими кровоизлияниями на глазном дне, тяжелые формы гестоза (нефропатия III сте-

Результаты исследований

пени, преэклампсия, эклампсия), тяжелая артериальная гипертензия с артериальным давлением (АД) более 160/100 мм рт. ст., нарушение функции печени, полное предлежание плаценты, обострение гастродуоденальной язвы, повышенная чувствительность к гепарину, гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе.

Фраксипарин назначали в дозе 0,3 или 0,6 мл 1 раз в день в виде подкожных инъекций. Дозировка препарата зависела от массы тела (до 70 кг — 0,3 мл, более 70 кг — 0,6 мл) и тяжести гестоза (при нефропатии II степени доза составляла 0,6 мл независимо от массы тела). Таким образом 16 (70%) беременных получали Фраксипарин в дозе 0,6 мл, а 7 (30%) — по 0,3 мл. Длительность терапии определялась динамикой клинических проявлений гестоза: при нефропатии I степени она составила $6,8 \pm 2,7$ сут, а при нефропатии II степени — $8,3 \pm 2,9$ сут.

До и после проведенного курса терапии в обеих группах анализировались клинико-лабораторные данные, показатели тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, уровни маркеров эндотелиальной дисфункции, а также исходы беременности для матери и плода.

Результаты исследования

В результате традиционной терапии при нефропатии I степени наблюдалось снижение **систолического АД** от 136 ± 1 до 121 ± 2 мм рт. ст. ($p < 0,001$) и диастолического АД от 88 ± 1 до 81 ± 2 мм рт. ст. ($p < 0,01$), однако не отмечалось изменения показателей, характеризующих **функцию почек**. При нефропатии II степени произошло достоверное снижение только систолического АД — от 145 ± 3 до 131 ± 4 мм рт. ст. ($p < 0,05$); при этом суточная доза клофелина (основного применявшегося гипотензивного препарата) увеличилась в 1,4 раза: с $0,18 \pm 0,01$ до $0,26 \pm 0,01$ мг/сут ($p < 0,001$). Несмотря на некоторое улучшение показателей гемодинамики, было отмечено уменьшение суточного диуреза на 13% (с

1408 ± 44 до 1225 ± 30 мл/сут, $p < 0,01$) и увеличение протеинурии в 1,2 раза (с $0,12 \pm 0,01$ до $0,15 \pm 0,01$ г/л, $p < 0,05$).

В группе Фраксипарина у пациенток с нефропатией I степени не было выявлено различий в динамике АД и функции почек по сравнению с группой традиционной терапии. В то же время у беременных с нефропатией II степени не отмечалось ухудшения концентрационно-выделительной функции почек (при аналогичных с контрольной группой изменениях показателей гемодинамики).

При анализе **показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза** до лечения отмечено, что у беременных с гестозом интенсивность агрегации была выше, чем у здоровых беременных. Однако при увеличении тяжести нефропатии с I до II степени интенсивность агрегации ослабевала, и возростали нарушения обратимости первичной агрегации тромбоцитов.

При традиционной терапии нефропатии I степени усугублялись гиперагрегационные изменения, что проявлялось ускорением АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 14% — с $4,3 \pm 0,06$ до $3,7 \pm 0,1$ мин ($p < 0,001$) и увеличением доли пациенток с нарушением обратимости первичной агрегации на 25%. При применении Фраксипарина у 50% беременных агрегация тромбоцитов становилась обратимой. У беременных с нефропатией II степени в ходе традиционной терапии гестоза наблюдался дальнейший гипоагрегационный сдвиг активности тромбоцитов в виде замедления их взаимодействия на 14,6%: с $3,5 \pm 0,2$ до $4,1 \pm 0,1$ мин ($p < 0,05$), а при добавлении к терапии Фраксипарина дальнейшего угнетения агрегационной активности тромбоцитов не происходило.

Состояние свертывающей системы крови у беременных с гестозом характеризовалось гиперкоагуляцией, прогрессирующей по мере увеличения тяжести нефропатии. При традиционном лечении гестоза не отмечено улучшения показателей коагуля-

Исходы беременности для матери и плода

Исходы беременности	Группа традиционной терапии (n = 28)	Группа Фраксипарина (n = 23)
Срок преждевременных родов, нед	33,5 ± 0,8	35,3 ± 0,5
Кесарево сечение при преждевременных родах	6 (21%)	3 (13%)
Прерывание беременности при доношенном сроке	3	—
Кровотечения в родах до 500 мл	—	—
Кровотечения в родах более 500 мл	1	—
Оценка новорожденного по шкале Апгар, баллы	6,0 ± 0,8	6,6 ± 0,5
Масса тела ребенка при рождении, г	2080 ± 71	2428 ± 25*

* Различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

ционного потенциала крови, а после добавления в терапию Фраксипарина у беременных с нефропатией I степени индекс активированного частичного тромбопластинового времени увеличился с $0,9 \pm 0,01$ до $1,01 \pm 0,03$ ($p < 0,01$).

При анализе **маркеров эндотелиальной дисфункции** исходно у беременных с гестозом выявлено повышение уровня нитритов крови (конечных продуктов метаболизма NO), фактора Виллебранда и количества десквамированных эндотелиоцитов, что находилось в соответствии с тяжестью нефропатии.

После традиционной терапии происходило увеличение уровня всех маркеров эндотелиальной дисфункции: при нефропатии I степени возросло содержание нитритов на 14,3% (с $7,2 \pm 0,4$ до $8,4 \pm 0,3$ мкМ, $p < 0,05$) и фактора Виллебранда на 13,9% (со $142,4 \pm 5,6$ до $165,4 \pm 5,8\%$, $p < 0,05$), а при нефропатии II степени увеличилось количество десквамированных эндотелиоцитов в 1,3 раза (с $18,0 \pm 1,5$ до $23,7 \pm 1,7 \times 10^4/\text{л}$). После лечения с использованием Фраксипарина ухудшения этих показателей эндотелиальной дисфункции не происходило.

При использовании НМГ в комплексной терапии гестоза по сравнению с группой традиционной терапии улучшились показатели, характеризующие благополу-

чие исхода беременности для матери и плода (таблица). Уменьшалось число случаев досрочного родоразрешения в связи с прогрессированием гестоза, беременность пролонгировалась на более длительный срок, новорожденные имели более высокую оценку по шкале Апгар и большие росто-весовые показатели. Кроме того, детям в 2 раза реже требовалось лечение в условиях палаты интенсивной терапии — 6 (21%) и 3 случая (13%). Отмечена также достаточно высокая безопасность Фраксипарина в плане геморрагических осложнений: случаев патологической кровопотери не отмечено.

Таким образом, НМГ Фраксипарин в комплексном лечении гестоза оказал положительное влияние на динамику клинко-лабораторных данных, агрегационной активности тромбоцитов, параметров свертывающей системы крови и исходы беременности для матери и плода. Это позволяет рекомендовать Фраксипарин как эффективное средство для лечения сосудистых повреждений при гестозе. Для иллюстрации данных нашего исследования приводим **клинические примеры**.

Пациентка П., 29 лет, страдающая хроническим пиелонефритом, поступила в клинику при сроке беременности 35 нед с диагнозом нефропатии I степени. При поступлении уровень АД 140/90 мм рт. ст., протеинурия 0,19 г/л, явления гиперкоагуляции по

Результаты исследований

данным коагулограммы, повышение степени и скорости агрегации тромбоцитов, снижение порога чувствительности первичной агрегации. Была начата комплексная терапия гестоза и назначен Фраксипарин по 0,3 мл 1 раз в день в течение 7 дней. В результате проведенного лечения произошло снижение и стабилизация уровня АД в пределах 120/80–130/80 мм рт. ст., протеинурия в разовой порции мочи не превышала 0,033 г/л, отмечено снижение интенсивности агрегации тромбоцитов. Роды в срок через естественные родовые пути, оценка новорожденного по шкале Апгар 8 баллов. Кровопотеря в родах составила 200 мл. Мать и новорожденный были выписаны домой на 7-е сутки послеродового периода.

Пациентка Д., 36 лет, страдающая гипертонической болезнью II стадии, варикозной болезнью и ожирением, поступила в клинику при сроке беременности 34 нед. Предыдущая беременность осложнилась тяжелым гестозом, что потребовало ее досрочного прерывания при сроке 35 нед. Уровень АД составлял, несмотря на гипотензивную терапию, 150/100–160/100 мм рт. ст., наблюдалась протеинурия 0,066 г/л, снижение суточного диуреза, выраженные отеки голеней, кистей рук, передней брюшной стенки. По данным коагулограммы выявлялась гиперкоагуляция (уровень фибриногена превышал 5 г/л), гиперагрегация тромбоцитов. В результате проведенной терапии с применением Фраксипарина 0,6 мл в сутки в течение 10 дней удалось стабилизировать АД в пределах 130/90 мм рт. ст. без увеличения дозировки гипотензивных средств, нормализовать диурез, уменьшить протеинурию. Отмечено улучшение показателей свертывающей системы крови (снижение уровня фибриногена до 4–4,2 г/л) и уменьшение интенсивности агрегации тромбоцитов. Беременность была пролонгирована до доношенного срока, пациентка родоразрешена через естественные ро-

довые пути с применением длительной эпидуральной анестезии. Оценка новорожденного по шкале Апгар составила 7 баллов, через 5 мин – 8 баллов. Кровопотеря в родах 250 мл. Послеродовый период протекал без осложнений, пациентка с ребенком выписана домой на 9-е сутки.

Пациентка Ц., 21 года, первородящая, с миопией высокой степени и дистрофическими изменениями в сетчатке, поступила в клинику при сроке беременности 34–35 нед с явлениями гестоза (нефропатия II степени), хронической плацентарной недостаточности. Уровень АД 150/100 мм рт. ст., протеинурия в разовой порции мочи 0,099 г/л, по данным тромбограммы – снижение скорости АДФ-индуцированной агрегации. По данным фетометрии – асимметричная форма гипотрофии плода, повышение резистентности кровотоку в маточных артериях и артерии пуповины без централизации плодового кровотока. После проведенной терапии гестоза с применением Фраксипарина (0,6 мл в течение 14 дней) АД стабилизировано в пределах 130/80–130/90 мм рт. ст., протеинурия не более 0,033 г/л, нормализовался диурез, уменьшилась выраженность отеков, интенсивность агрегации тромбоцитов пришла в соответствие с нормой для данного срока беременности. По данным доплерометрии отмечено снижение резистентности кровотоку в артерии пуповины. Беременность была пролонгирована до 37 нед, проведено плановое кесарево сечение под эпидуральной анестезией в связи с миопией. Фраксипарин отменен за сутки до родоразрешения. Родился доношенный мальчик с признаками гипотрофии I степени, оценка по шкале Апгар 7 баллов, через 5 мин – 8 баллов. Кровопотеря во время операции составила 600 мл. Послеродовый период протекал без осложнений, мать с ребенком выписана домой на 12-е сутки.