

медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии // Клинические лекции, тезисы докладов. М., 2005. С. 21–23.

4. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Ходоренко С.А. и др. Опыт применения препарата НовоСевен в терапии терминальных кровотечений // Омский научный вестник. – 2005. № 30 (№ 1). С. 86–87.

5. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Цыпкина Л.П. и др. Опыт использования рекомбинантного фактора VIIa в терапии кровотечений после хирургического лечения онкологических заболеваний // Современные технологии в онкологии. Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. 2005. Т. 2. С. 263.

6. Плющ О.П., Копылов К.Г., Городецкий В.М., Шулутко Е.М., Якунина Л.Н., Вдовин В.В., Чернов В.М., Папаян Л.П., Андреева Т.А., Баркаган З.С., Цыпкина Л.П. Новая технология остановки и профилактики кровотечений в клинической практике // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2003. Т. 2. № 2. С. 83–87.

7. Плющ О.П., Андреев Ю.Н., Городецкий В.М., Копылов К.Г., Папаян Л.П., Якунина Л.Н., Вдовин В.В., Чернов В.М., Баркаган З.С., Буевич Е.И., Цыпкина Л.П. Рекомбинантный активированный фактор VII в клинической практике. Пособие для врачей-гематологов. М.: МаксПресс, 2004. 12 с.

8. Плющ О.П., Андреев Ю.Н., Городецкий В.М. и др. Рекомбинантный активированный фактор VII в клинической практике. Пособие для врачей-гематологов // Проблемы гематологии и переливания крови. 2004. № 1. С. 5–10.

9. Румянцев А.Г., Бабкова Н.В., Чернов В.М. Применение рекомбинантного активированного фактора коагуляции VII в клинической практике. Обзор литературы // Гематология и трансфузиология. 2002. № 5. С. 36–41.

10. Шулутко Е.М., Щербакова О.В., Синауридзе Е.М., Васильев С.А. Возможности применения рекомбинантного фактора VIIa для остановки кровотечений // Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Клинические лекции, тезисы докладов. М., 2005. С. 23–25.

11. Bianchi A., Jackson D., Maitz P., Thanakrishnan G. Treatment of bleeding with factor VIIa in patients with extensive burns. *Thromb. Haemost.*, 2004, 91:203–204.

12. Chuansumrit A., Chantrarojanasiri T., Isarangkura P. et al. Recombinant activated factor VII in children with acute bleeding resulting from liver failure and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2000, 11, suppl. 1:101–103.

13. Citak F.E., Akkaya E., Ezer D., et al. Recombinant activated factor VII for severe gastrointestinal bleeding after chemotherapy in children with leukemia. *Turkish J. Haematol.* 2005. V. 22. Suppl. Abstr. 338. P. 155.

14. Citak F.S., Uysal Z., Estem N. et al. Successful use of recombinant FVIIa (NovoSeven) in the management of cardiac surgery under cardiopulmonary bypass in a patient with congenital FVIIa deficiency / *Turkish J. Haematol.* 2005. V. 22. Suppl. Abstr. 346. P. 157.

15. Friederich P.W., Henny C.P., Messeline E.J. et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, 361:201–205.

16. Gilmaz S., Irken G., Tjarker M. et al. Use of recombinant activated factor VII in postoperative life threatening intraabdominal bleeding in a case with amiloidosis / *Turkish J. Haematol.* 2005. V. 22. Suppl. Abstr. 361. P. 162–163.

17. Moscardo F., Perez F., Rubia J. et al. Successful treatment of severe intraabdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII. *Br.J. Haematol.* 2001, 113:174–176.

18. Sacioglu Z., Aydogan G., Acici F. et al. rVIIa in our cases of coagential factor VII deficiency / *Turkish J. Haematol.* 2005. V. 22. Suppl. Abstr. 343. P. 25.

19. Sarper N., Zengin E., Corapcioglu F. Successful tooth extraction with two doses of RFVIIa in a patient with Bernard-Soulier syndrome / *Turkish J. Haematol.* 2005. V. 22. Suppl. Abstr. 364. P. 363.

20. Savic I., Drosovic I., Popovic S. Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of patient with type I von Willebrand's disease with refractory gastrointestinal bleeding / *Turkish J. Haematol.* 2005. V. 22. Suppl. Abstr. 362. P. 163.

21. Simsir I.X., Sohni F., Sinetir A. et al. Effective use of high dose recombinant factor VIIa in the treatment of hemorrhagic cystitis induced by cyclophosphamide in a patient with CLL / *Turkish J. Haematol.* 2005. V. 22. Suppl. Abstr. 738. P. 303–304.

22. White B., McHale G., Ravi N. et al. Successful use of recombinant factor VIIa in the management of post-surgical intra-abdominal haemorrhage. *Br.J. Haematol.* 1999, 107 (3):677–678.

23. Yilmaz D., Kavaka K., Balkan E. Use of recombinant factor VIIa for severe bleeding episodes in children without congenital hemorrhagic disorders / *Turkish J. Haematol.* 2005. V. 22. Suppl. Abstr. 360. P. 162.

24. Zafer S., Gьноял A., Akici F. et al. r VIIa use in our patients with glanzman thrombastenia / *Turkish J. Haematol.* 2005. V. 22. Suppl. Abstr. 353. P. 159–160.

Применение низкомолекулярного гепарина надропарина (Фраксипарина) при беременности

Г.В. Сердюк, З.С. Баркаган

Алтайский филиал ГНЦ РАМН и ЦНИЛ

Алтайского медицинского университета,

Барнаул

Введение

Связь акушерских осложнений с различными дефектами в системе гемостаза давно привлекает к себе внимание клиницистов. Наиболее широко в этом аспекте обсуждается проблема репродуктивных потерь, обусловленная приобретенными и наследственными нарушениями гемостаза. Наиболее частой причиной таких нарушений, в 35–42 % случаев, является первичный антифос-

фолипидный синдром (АФС), приводящий не только к таким акушерским осложнениям, как упорное невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, синдром задержки внутриутробного развития плода, гестозы, но и к рецидивирующим тромбозам различной локализации [4, 5, 8–10, 12]. Вместе с тем, первичный АФС далеко не единственный вид нарушений гемостаза, приводящих к акушерским осложнениям. Так, дефицит физиологических антикоагулянтов (плазменного антитромбина III, протеинов С и S), резистентность фактора Va к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, синдром липких тромбоцитов и другие также являются причиной различных осложнений беременности [5, 6, 8–9, 16].

Вместе с тем, наличие гестоза (преэклампсии) приводит к эндотелиозу и патологической активации разных звеньев системы гемостаза (клеточного, коагуляционного и др.), являясь причиной нарушения кровообращения плацентарного ложа и самой плаценты.

В связи с вышеизложенным становится понятно, что профилактика и терапия тромботических осложнений в настоящее время является актуальной, поскольку именно с этими причинами во многом связаны акушерские осложнения и материнская смертность.

Современная фармакотерапия обогатилась большим числом высоко эффективных антитромботических лекарственных средств, воздействующих на разные звенья системы гемостаза,

Таблица 1. Показатели гемостаза у беременных с тромбофилиями и акушерской патологией ($X \pm m$)

Тесты	Первичный АФС (n = 103)	Тромбофилии (n = 59)	Группы беременных	
			Гестоз	
			с фетоплацентарной недостаточностью и ЗВРП (n = 36)	с преэклампсией (n = 12)
Количество тромбоцитов, $1 \times 10^9/\text{л}$	$143,1 \pm 2,1^*$	$187,9 \pm 2,6$	$205,5 \pm 2,4$	$162,3 \pm 2,3^*$
Концентрация фибриногена, г/л	$4,8 \pm 0,6^*$	$5,4 \pm 0,9^*$	$5,7 \pm 0,7^*$	$6,4 \pm 0,9^*$
Растворимый фибрин в плазме, мг %	$8,5 \pm 0,4^*$	$11,9 \pm 0,5^*$	$13,3 \pm 0,7^*$	$16,9 \pm 0,9^*$
XII-а зависимый фибринолиз, мин	$14,8 \pm 0,6^*$	$18,4 \pm 0,5^*$	$24,7 \pm 1,1^*$	$32,3 \pm 1,2^*$

* $P_k < 0,05$ – показатели, достоверно отличающиеся от контроля.

позволяющие включать их в комплексную профилактику и терапию у беременных с высоким риском акушерских осложнений.

Препаратами выбора антикоагулянтной терапии являются низкомолекулярные гепарины (НМГ) в связи с их достаточно высокой эффективностью и меньшим риском нежелательных реакций. Эти препараты вводятся подкожно один раз в сутки в дозе, подобранной с учетом массы тела, не требуют лабораторного мониторингирования, не поступают трансплацентарно в организм плода, редко осложняются геморрагиями и почти не вызывают гепарин-индуцированной тромбоцитической тромбоцитопении, не вызывают остеопороза [1–2, 4, 5, 8–17].

В связи с этим нами была исследована целесообразность использования НМГ надропарина (Фраксипарина) у беременных с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Материалы и методы исследования

Влияния НМГ надропарина (Фраксипарина) на показатели системы гемостаза и маточно-плацентарного кровотока изучено нами у 210 беременных, средний возраст которых составил $28,4 \pm 0,6$ лет.

Все обследованные женщины были разделены на две группы. Первую составили 162 беременных, имевших в анамнезе повторные потери плода

с различными видами тромбофилий, диагностика которых проводилась по методикам, описанным в наших руководствах [3–4, 7]. Так, у 103 женщин был диагностирован первичный АФС, у 31 беременной – гипергомоцистеинемия, у 10 – снижение уровня плазменного АТ-III, у 18 – нарушения в системе протеина С. Во вторую группу включены 48 женщин, беременность которых осложнилась гестозом, из них у 12 была диагностирована преэклампсия.

Исследовались такие лабораторные показатели, как подсчет количества тромбоцитов в крови, определение маркеров тромбоинемии по наличию растворимого фибрина в плазме, концентрация фибриногена, фибринолитическая активность плазмы.

Всем женщинам проводилась доплерометрия маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока.

Эффективность антитромботической терапии НМГ надропарин (Фраксипарином) оценивалась по вышеперечисленным лабораторным показателям по клиническим проявлениям осложнения беременности.

Для объективной оценки все регистрируемые параметры были подвергнуты статистической обработке с помощью пакета статистических программ «Statistica». Сравнение средних значе-

Информация о препарате

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика тромбообразования при хирургических и ортопедических вмешательствах; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации; профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или сердечной недостаточности в условиях отделения интенсивной терапии); лечение тромбозов; лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Наиболее частые побочные эффекты – образование маленькой подкожной гематомы в месте инъекции. В некоторых случаях наблюдается появление плотных узелков, не означающих инкапсулирование гепарина, которые исчезают через несколько дней.

Большие дозы препарата могут провоцировать кровотечения различных локализаций, чаще у пациентов с другими факторами риска, и легкую тромбоцитопению (тип I), которая обычно исчезает в процессе дальнейшей терапии. Возможно временное умеренное повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ). Некроз кожи (обычно в месте введения) и аллергические реакции возникают очень редко. В таких случаях лечение следует немедленно отменить.

Сообщалось о нескольких случаях анафилактических реакций и иммунной тромбоцитопении (тип II), сочетающейся с артериальным и/или венозным тромбозом или тромбозом.

Крайне редко отмечались эозинофилия (обратимая после отмены

ФРАКСИПАРИН (ГлаксоСмитКляйн ЭКСПОРТ ЛИМИТЕД)

Надропарин кальций

Р-р для п/к введения 9500 МЕ анти Ха/мл

препарата), гиперкалиемия (особенно у пациентов в группе риска – см. раздел «Особые указания» в инструкции по применению), приапизм.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Подкожно (за исключением применения в процессе гемодиализа).

Не вводить внутримышечно!

Лечение нестабильной стенокардии / инфаркта миокарда без изменения зубца Q

Надропарин кальций применяют в форме двух подкожных инъекций в сутки (с промежутком в 12 часов), каждая в дозе 86 МЕ анти-Ха факторной активности, в комбинации с аспирином (рекомендованные дозы – 75–325 мг внутрь после вводной минимальной дозы 160 мг). Начальную дозу следует вводить как внутривенный болюс в дозе 86 МЕ антиХа/кг, затем подкожно в той же дозе. Рекомендованная продолжительность лечения составляет 6 дней, до стабилизации состояния больного в дозах, скорректированных в соответствии с массой тела больного.

Разделы: Побочное действие, Передозировка, Применение во время беременности и лактации, Взаимодействие с другими лекарственными средствами – см. в инструкции по применению препарата.

За дополнительной информацией обращаться в компанию Glaxo-SmithKline по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, корп.3. Телефон: (495) 777 89 00

ний двух выборочных совокупностей проводили с определением критерия Стьюдента (t) и уровня значимости (p). Статистически достоверным считали различия, уровень значимости (p) которых был менее 0,05.

Результаты исследования

У всех обследованных женщин нами были обнаружены нарушения в системе гемостаза, наибольшая выраженность которых отмечалась в группе женщин с гестозом, осложненным преэклампсией (табл. 1).

В связи с выявленными тромбогенными нарушениями гемостаза нами применялся НМГ надропарин (Фраксипарин) в профилактической дозе по 0,3 мл с учетом массы тела один раз в сутки под кожу живота. Эффективность терапии оценивалась нами по показателям гемостаза, по частоте развития тромботических, геморрагических осложнений, тромбоцитопении, остеопорозу, а также по результатам доплерометрии маточно-плацентарного кровообращения и улучшению клинических проявлений течения беременности.

У беременных с различными тромбофилиями профилактические дозы Фраксипарина использовались нами в комплексном лечении на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде. У женщин с первичным АФС комплексное лечение включало в себя использование дискретного плазма фереза, мини-доз аспирина и витаминно-фолатного комплекса. При проведении лечения Фраксипарином у беременных в этой группе отмечалось снижение концентрации фибриногена, уменьшение растворимого фибрина в плазме, повышение лизиса эуглобулинов по показаниям XII-а зависимого фибринолиза (табл. 2). Одновременно было зарегистрировано и улучшение маточно-плацентарного кровотока, устранение явлений фетоплацентарной недостаточности по результатам доплерометрии.

Из 36 беременных женщин с гестозом, протекающим с фетоплацентарной недостаточностью и задержкой внутриутробного развития плода (ЗВРП), Фраксипарин применялся нами в профилактической дозе по 0,3 мл с учетом массы тела под кожу живота один раз в сутки в течение одного месяца. Использование в комплексной терапии этих женщин Фраксипарина позволило улучшить показатели гемостаза (табл. 2). Результаты доплерометрии показали устранение фетоплацентарной недостаточности и ЗВРП.

У 12 женщин с гестозом, осложненным преэклампсией, использование в комплексной терапии профилактических доз Фраксипарина по 0,3 мл с учетом массы тела под кожу живота один раз в сутки в течение месяца позволило значительно улучшить как параметры гемостаза, так и показатели маточно-плацентарного кровообращения (табл. 2).

У беременных женщин в обеих группах переносимость НМГ Фраксипарина была хорошей. Аллергические проявления в виде кожных реакций нами не наблюдались.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения при лечении Фраксипарином встречалась только у двух женщин с первичным АФС на фоне имеющейся умеренной тромбоцитопении.

Мы не наблюдали тромбоэмболических осложнений во время беременности у женщин с тромбофилиями при применении в комплексной терапии профилактических доз НМГ Фраксипарина. Клинически значимые геморрагические осложнения при применении НМГ Фраксипарина нами не зарегистрированы. Клинических проявлений



Просто
Надежно
Эффективно



GlaxoSmithKline

За дополнительной информацией
обращаться:

117418 Россия, Москва,
ул. Новочеремушкинская, 61,
тел. (495) 777 8900,
факс (495) 777 8901

Фраксипарин®
надропарин

Регистрационное удостоверение: П №015872/01 от 02.08.2004

Таблица 2. Показатели гемостаза у беременных на фоне лечения фраксипарином (X ± m)				
Тесты	Группы беременных			
	Первичный АФС (n=103)	Тромбофилии (n=59)	Гестоз	
			с фетоплацентарной недостаточностью и ЗВРП (n=36)	с преэклампсией (n=12)
Количество тромбоцитов, 1X10 ⁹ /л	165,4 ± 2,6**	206,2 ± 2,4	212,3 ± 2,5	194,4 ± 2,9**
Концентрация фибриногена, г/л	4,1 ± 0,5**	4,5 ± 0,9**	4,6 ± 0,7**	5,4 ± 1,1**
Растворимый фибрин в плазме, мг%	4,8 ± 0,3**	6,7 ± 0,6**	9,5 ± 0,7**	10,3 ± 0,5**
XII-а зависимый фибрино-лиз, мин	10,4 ± 0,6 **	14,6 ± 0,78**	16,1 ± 1,5**	22,8 ± 1,6**
**P < 0,05 – достоверное отличие показателей в группах беременных в процессе лечения Фраксипарином.				

гепарин-индуцированного остео по роза при при-
менении НМГ Фраксипарина не наблюдалось.

Обсуждение

Проведенные исследования показали, что
использование в комплексной терапии беремен-
ных НМГ надропарина (Фраксипарина) у бере-
менных с тром бофилиями и гестозом позволило
улучшить показатели гемостаза, избе жать
тромбозмболических осложнений,
нормализовать, а в некоторых случаях
значительно улучшить плацентарное крово обра-
щение, тем самым добиться успешного
завершения бере менности.

Литература

1. Баркаган З.С., Sanson B.J., Lensing A.W.A. и др. Применение низко-
молекулярных гепаринов при беременности // Клиническая фармакология
и терапия. 1998. № 7. С. 21–24.
2. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и
терапии. М.: Ньюдиамед, 2000. 142 с.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия
нару-шений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 285 с.
4. Баркаган З.С., Момот А.П., Сердюк Г.В., Цывкина Л.П. Основы
диагности-ки и терапии антифосфолипидного синдрома. М.: Ньюдиамед,
2003. 45 с.
5. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф., Сердюк Г.В. и др. Тромбофилии и
пути совершенствования антитромботической профилактики и терапии
при беременности // Сибирский медицинский журнал. 2004. № 5. С. 62–68.
6. Кешежева А.З., Гузов И.И., Ефимов Б.С., Кух Т.А.
Гипергомоцистеинемия как этиологический фактор репродуктивной

недостаточности при тромбо-филии // Тромбоз, гемостаз, реология. 2002.
№ 4 (12). С. 22–26.

7. Костюченко Г.И., Баркаган З.С. Диагностика и методы коррекции
гипер-гомоцистеинемии в кардиологической практике. Методические
указания. М., 2003. 20 с.
8. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и
противотромботическая терапия в акушерстве. 2003. 904 с.
9. Макацария А.Д., Бицадзе В. О., Баймурадова С.М. Роль материнской
и фетальной тромбофилии в формировании акушерской патологии // Новые
медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и
неонатологии. Мате-риалы семинара / под ред. Т.А. Федоровой. М., 2005.
С. 52–56.
10. Сидельникова В.М. Антифосфолипидный синдром в акушерской
прак-тике // Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и
нео-натологии / под ред. Т.А. Федоровой. М., 2005. С. 39–45.
11. Cris J.C., Mercier E., Quere I. et al. Low molecular- weight heparin ver-
sus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional throm-
bophilic disorder // Blood. 2004. V. 103. P. 3695–3699.
12. Fanquharson R.G., Quenby S., Greaves M. Antiphospholipid syndrome
in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment // Obstet. Gynecol.
2002. V. 100. P. 408–413.
13. Lindqvist P., Merlo J. Low molecular weight heparin for repeated pregnancy
loss-is based on solid evidence // Thromb. Haemost. 2005. V. 3. P. 221–223.
14. MacKay A., Berg C., Atrarh H.K. Pregnansy-related mortality from
preeclampsia and eclampsia // Obstet. Gynecol. 2001. V. 97. P. 533–538.
15. Quenby S., Mountfield S., Cartwright J.E. et al. Effects of low -molecu-
lar- weight heparin unfractionated heparin on trophoblast function. // Obstet.
Gynecol. 2004. V. 104. P. 354–361.
16. Rey E., Kahn S.R., David M., Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal
loss: a meta-analysis // Lancet. 2003. V. 362. P. 901–908.
17. Walken D. The use of LMWH in pregnancies at risk: new evidence or per-
ception // Thromb. Haemost. 2005. № 4. V. 3. P. 778–779.

Интранатальное состояние плода с задержкой внутриутробного развития

А.Б. Бычкова, В.Е. Радзинский
Кафедра акушерства и гинекологии ФПК МР
РУДН, Москва

Ведение беременности и родов у пациенток с
задержкой развития плода является одним из са-
мых сложных в акушерстве. По данным отече-
ственных и зарубежных исследователей, частота
данной патологии колеблется от 3 до 17 % [3, 6,
11]. Не менее трудна и диагностика задержки раз-
вития плода, вполне объяснимая различными
диагностическими подходами и соответственно
широкой вариабельностью показателей частоты
данной патологии. В настоящее время существуют
также терминологические разногласия. В назва-
ния «задержка внутриутробного развития плода»,
«задержка внутриутробного роста плода», «синд-
ром задержки внутриутробного развития плода»,
«задержка развития плода» вкладывается откло-
нение фетометрических показателей плода от
нормативных. Кроме того, ещё Л.С. Персианинов
указывал на неудобный термин «задержка внут-
риутробного развития плода», ибо «плод» – ребенок
в утробе. Мнения зарубежных исследователей
тоже неоднозначны. С недавних пор введен тер-
мин intrauterine growth restriction вместо исполь-