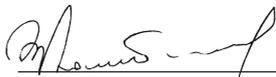


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель
министра здравоохранения



В.В. Колбанов

28 ноября 2003 г.

Регистрационный № 84-0602

**СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ
АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН
С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ**

Инструкция по применению
(рац. предложение № 140 от 14.12.2001)

Учреждение-разработчик: Гродненский государственный медицинский университет

Автор: Е.Л. Савоневич

ВВЕДЕНИЕ

Проблема привычного невынашивания беременности в акушерстве весьма актуальна, так как частота этой патологии колеблется от 10 до 25% к числу желанных беременностей. Наряду с высокими перинатальными потерями, прерывание беременности неблагоприятно сказывается на репродуктивной функции матери. При этом формируется вторичное бесплодие, появляются эндокринные и психосоматические нарушения, развиваются воспалительные и другие гинекологические заболевания. Около 25% случаев невынашивания составляет привычный выкидыш, при этом беременность чаще всего прерывается по типу самопроизвольного выкидыша и/или неразвивающейся беременности. Выяснение причин невынашивания беременности является чрезвычайно важным в практическом акушерстве. Установив причины и патогенез прерывания беременности можно более успешно проводить профилактику и лечение акушерских осложнений. За последние годы структура причин привычного невынашивания претерпела значительные изменения. В отдельную группу выделены наследственные и приобретенные тромбофилии как одна из причин привычного невынашивания беременности.

Антифосфолипидный синдром (АФС) относят как к группе иммунных нарушений ведущих к невынашиванию беременности, так и к группе приобретенных тромбофилических осложнений. АФС является причиной невынашивания беременности в 16–40% случаев, а у пациенток с системной красной волчанкой (СКВ) — в 25–87% случаев (Kutteh W., 1997; Welsch S., 1997). На сегодняшний день с наличием в крови беременных антифосфолипидных антител (АФЛ) связывают:

- ОПГ-гестозы, включая преэклампсию и эклампсию;
- преждевременные роды;
- преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты;
- плацентарную недостаточность и задержку внутриутробного развития плода;
- HELLP-синдром;
- рецидивирующие тромбозы при беременности и в анамнезе;
- осложнения при приеме гормональных контрацептивов;
- тромбоцитопению;
- неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения.

Для лечения АФС у беременных применяли кортикостероиды, прямые антикоагулянты, антиагреганты, низкомолекулярные декстраны и их комбинации. Однако отмечали высокую частоту ятрогенных осложнений. Поэтому актуальной является разработка безопасного способа для длительного применения в амбулаторных условиях с минимальными побочными эффектами для матери и плода. Особый интерес и новые перспективы в лечении АФС представляет новый класс препаратов прямого антикоагулянтного действия: группа низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Эти препараты имеют ряд преимуществ перед нефракционированным гепарином (НГ). НМГ характеризуются более высокой биодоступностью по сравнению НГ (38%), большим периодом полувыведения, они меньше связываются с белками плазмы и не проходят через плаценту (Dulitzki M., 1996; Galli M., 1992). По данным разных авторов, эффективность применения НМГ в сочетании с малыми дозами аспирина значительно выше (более 75%), а количество побочных эффектов меньше. Применение малых доз аспирина (40–80 мг) подавляет синтез тромбосана (ТхА₂) при сохранении простаглицлина. Дозы 150 мг и более не являются селективными. Повышая продукцию лейкотриенов, аспирин обеспечивает повышенный уровень интерлейкина-3, который является мощным фактором роста трофобласта, улучшает имплантацию, развитие плаценты и способствует увеличению количества тромбоцитов (Lockshin M., 1994; Welsch S., 1997; Shoenfeld V., 1994). Большинство исследований подтверждают, что чем раньше начата профилактика акушерских осложнений, тем она эффективнее (Kwack J.Y., 1994). Если АФЛ выявлены и диагноз АФС подтвержден, необходимо проводить лечение в течение всей беременности и в послеродовом периоде.

Тактика ведения женщин с АФС вне беременности индивидуальна, однако общим для всех является отказ от гормональной контрацепции и курения, контроль артериального давления, так как у них имеется высокий риск развития тромбозов, атеросклероза, злокачественных заболеваний крови (Insko E.K., 1997; Krnic-Barrie S., 1997; Urter C., 1996; Vaarala, 1996).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Метод рекомендован к применению:

- у беременных женщины с АФС;
- у впервые беременных женщины с наличием в крови АФЛ;
- у беременных с хронической формой синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Фраксипарин (Sanofi) 0,3–0,6 мл (2.850 jм anty Ха; 5.700 jм anty Ха).
2. Аспирин для детей (Health Care) 81 мг.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Необходимые исследования перед применением метода

1. Общий анализ крови, количество тромбоцитов.
2. Коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время), протромбиновое время, фибриноген).
3. Агрегация тромбоцитов с индуктором агрегации АДФ.
4. Биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, мочевины).
5. Общий анализ мочи.

Применение метода

Метод применяется у беременных женщин с наличием АФЛ в крови и требует выполнения следующих условий:

- начало лечения с момента наступления беременности (фраксипарин 150 ICU/кг, что составляет 0,3–0,6 мл/сут, 1–2 раза; аспирин 81 мг/сут);
- определение количества тромбоцитов в периферической крови (каждые две недели);
- коагулограмма (каждые 4 недели);
- агрегация тромбоцитов (каждые 4 недели);
- УЗИ для оценки развития беременности (первые исследования для подтверждения беременности, затем каждые 4 недели, при наличии отслойки плаценты — каждые 7 дней);

- доплерометрическое исследование маточно-плацентарного кровотока с 16 недель гестации, повторяется по показаниям;
- кардиотокография плода с 34–35 недель, повторяется по показаниям.

Прием препаратов проводится пациентками самостоятельно. Прием аспирина прекращают за две недели до предполагаемого срока родов. Прием фраксипарина продолжают до родов. В послеродовом периоде первая инъекция фраксипарина показана через 7 ч после родов, затем ежедневно в течение 7–14 дней.

Госпитализация показана при развитии осложнений в течение беременности, таких как угроза прерывания беременности, ОПГ-гестоз, фетоплацентарная недостаточность, гипотрофия плода, тромбоцитопения.

Методы оценки эффективности метода

Эффективность применения профилактических доз фраксипарина и малых доз аспирина в непрерывном режиме на протяжении беременности оценивается по значительному снижению случаев задержки внутриутробного развития плода и прерывания беременности в различных сроках, тромботических осложнений у матери. Увеличение дозы НМГ позволяет купировать клинические признаки прерывания беременности у этих женщин и обеспечить положительную динамику показателей маточно-плацентарного кровообращения по данным доплерометрии. На фоне терапии НМГ в непрерывном режиме практически полностью отсутствуют лабораторные признаки активации внутрисосудистого свертывания крови. Применение малых доз аспирина позволяет нормализовать функцию тромбоцитарного звена гемостаза.

Преимущества предложенного метода:

1. Повышение эффективности проводимых профилактических мероприятий в плане предупреждения прерывания беременности в различные сроки.
2. Профилактика тромбоэмболических осложнений в родах и послеродовом периоде у женщин с тромбофилией, обусловленной циркуляцией в крови АФЛ.
3. Отсутствие необходимости постоянного гемостазиологического скрининга, что особенно актуально в амбулаторных условиях.

4. Минимальное количество побочных эффектов при длительном применении.

5. Простота, доступность использования в женских консультациях метода, не требующего специального оборудования и инструментария.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ОШИБКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДА И СПОСОБЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

1. Аллергическая реакция, связанная с индивидуальной непереносимостью препаратов. Необходима срочная отмена препаратов с введением антигистаминных лекарственных средств, раствора хлористого кальция.

2. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (развивается на 5–7-е сутки от начала приема препарата). При количестве тромбоцитов менее 150 тыс./мкл необходима отмена препарата и динамическое наблюдение до нормализации количества тромбоцитов. При количестве тромбоцитов менее 50 тыс./мкл показано назначение кортикостероидов.

3. Кровотечение (крайне редко). Необходима отмена препаратов и назначение гемостатической терапии.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

1. Индивидуальная непереносимость препаратов.

2. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.