



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
Ръководител: Проф. Д-р Асен Николов, дмн

Д-р КОНСТАНЦА КРАСИМИРОВА НЕЙКОВА

**АНТИТРОМБОТИЧНА МЕДИКАЦИЯ ПРИ БРЕМЕННОСТИ С ВИСОК РИСК ЗА
СВЪРЗАНИ С ПЛАЦЕНТАТА УСЛОЖНЕНИЯ**

Автореферат

на дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен

“ДОКТОР“

Професионално направление – 7.1 Медицина
Област на висше образование – 7. Здравеопазване и спорт
Научна специалност - Акушерство и гинекология

Научен ръководител:

Доц. Д-р Виолета Димитрова, дм

Официални рецензенти:

1. Проф. д-р Асен Николов, дмн
2. Проф. Д-р Елена Димитрова Димитракова, дм

София, 2019 г.

Дисертационният труд е написан на 137 стандартни страници. Библиографската справка включва 312 заглавия, от които 11 на кирилица и 301 на латиница. Материалът е онагледен с 16 таблици и 9 фигури. Проучването е проведено в СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД – София.

Във връзка с дисертационния труд са издадени 4 публикации.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита от Катедрения съвет на Катедра по акушерство и гинекология, Медицински университет – София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 28.03.2019 г. от 13:00 ч. в Аудиторията на СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД, гр. София, ул. „Здраве” № 2, съгласно чл. 76 и 77 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София и въз основа на Заповед № Р1636-75/24.01.2019 г. на МУ – София, пред научно жури в състав:

Научно жури в състав:

1. Проф. Д-р Асен Иванов Николов, дмн
2. Доц. Д-р Виолета Георгиева Димитрова, дм
3. Проф. Д-р Иван Атанасов Костов, дмн
4. Проф. Д-р Елена Димитрова Димитракова, дм
5. Доц. Д-р Валентина Илиева Мазнейкова, дм

Резервни членове:

1. Доц. Д-р Живка Цочева Карагъзова, дм
2. Доц. Д-р Николай Лъчезаров Лазаров, дм

Съдържание

1. Въведение.....	6
2. Цел и задачи.....	7
3. Материал и методи.....	7
4. Резултати и обсъждане.....	13
5. Изводи.....	41
6. Приноси.....	43
7. Научни изяви и публикации във връзка с дисертационния труд	44

Най-често използвани съкращения:

АКЕ - ангиотензин-конвертиращ ензим

АМ - антитромботична медикация

АП - абрупцио на плацентата

АФЛС - антифосфолипиден синдром

АХ – артериална хипертония

ВТ - вродена тромбофилия

ВТЕ - венозен тромбоемболизъм

Г.с. - гестационна седмица

Г.в. - гестационна възраст

ДВТ - дълбока венозна тромбоза

ДИГ – Доплерова изследвана група

ДИГ-НДА – Доплерова изследвана група на АМ само с НДА

ДИГ-НМХ - Доплерова изследвана група на АМ само с НМХ

ДИГ-НДА+НМХ - Доплерова изследвана група на комбинирана АМ с НДА и НМХ

ДИ - Доплерови индекси

ДКГ - Доплерова контролна група

ИГ - изследвана група

ИГ-НДА - изследвана група на лечение само с НДА

ИГ-НМХ - изследвана група на лечение само с НМХ

ИГ-НДА/НМХ - изследвана група на лечение едновременно с НДА и НМХ

ИНО - интензивно неонатологично отделение

ИУРП - интраутеринна ретардация на плода

ИУС - интраутеринна смърт на плода

КГ - контролна група

МА - маточни артерии

МПУ - медиирани от плацентата усложнения

МР - мъртва раждане

НДА - ниски дози аспирин

НМХ - нискомолекулни хепарини

ННС - неонатална смърт

НХ - нефракциониран хепарин

ПЕ - прееклампсия

ППР – предизвикано преждевременно раждане

ПР - преждевременно (предтерминно) раждане

ПТ – придобити тромбофилии

РФ - рискови фактори

СА - спонтанен аборт (спонтанни аборти)

СПР – спонтанно преждевременно раждане

ТИ - трофобластна инвазия

УЗИ - ултразвуково изследване

ФД - фетален дистрес

ЦС - цезарово сечение

PI (pulsatility index) - пулсативен индекс

RI (resistance index) - индекс на резистентност

TOP (termination of pregnancy) – прекъсване на бременността

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Медираните от плацентата усложнения (МПУ), към които се отнасят прееклампсията (ПЕ), интраутерината ретардация на плода (ИУРП), абрупциото на плацентата (АП), мъртворождането (МР), а според някои автори и преждевременното раждане (ПР), проявяват тенденция към честа повтаряемост при последващи бременности. Това е свързано с висок процент рискове за здравето и живота на плода/новороденото, а също – и на бременната.

Водеща роля в патогенезата на МПУ има нарушената трофобластна инвазия (ТИ) на спиралните артерии, която води до хипоперфузия на плацентата. Съществува висок риск от повторение на МПУ при следващи бременности (Barton JR et al., 2008).

През последните две десетилетия интензивно се проучва ролята на ниските дози аспирин (НДА) и нискомолекулните хепарини (НМХ), приложени самостоятелно или в комбинация, с цел превенция на повтарящи се МПУ. Първоначално се е считало, че значение за превенцията има самото антитромботично действие на посочените групи препарати. Понастоящем се проучва хипотезата, че НДА и/или НМХ може би подобряват ТИ, което профилактира развитието на МПУ. Засега липсва единство в мненията кой вид антитромботична медикация (АМ) – само с НДА, само с НМХ или едновременно с НДА и НМХ, и в какви дози е ефективна за превенция на МПУ при последващи бременности (Bar J et al., 2001; Barton JR et al., 2008; Bramham K et al., 2011; Li H et al., 2005).

В нашата страна съществува тенденция приложението на НДА и НМХ да се разпростира и върху случаи/бременности, за които не е доказано, че АМ подобрява изхода на бременността. Такива са пациентките с прекарани ранни (преди 10^{-та} г.с.) спонтанни аборти – епизодични или повтарящи се, както и носителките на нискорискови вродени тромбофилии (ВТ) без анамнеза за тромботични инциденти или за МПУ при предишни бременности. Във връзка с това си поставихме за цел да проучим ролята на АМ с НДА и/или НМХ при бременности с висок риск за МПУ.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1. ЦЕЛ:

Да се изследва ефектът от приложението на различни видове анти тромботична медикация (АМ) при бременности с висок риск за медиранни от плацентата усложнения (МПУ) - прееклампсия (ПЕ), интраутеринна ретардация на плода (ИУРП), абрупцио на плацентата (АП), интраутеринна смърт на плода (ИУС), поради предшестваща бременност с такива усложнения.

2.2. ЗАДАЧИ:

2.2.1. Да се анализират **съществуващите у нас практики** за приложение на АМ (антикоагуланти и/или антиагреганти) през бременността от гледна точка на честота, индикации, дозови режими, схеми на приложение.

2.2.2. Да се оцени влиянието на различни видове АМ върху кръвотока в маточните артерии (МА) при бременни с висок риск от развитие на МПУ.

2.2.3. Да се оцени **честотата на повторно развитие на МПУ** при рискови пациентки, получаващи АМ през настоящата бременност поради предшестваща бременност с такива усложнения.

2.2.4. Да се оцени **изходът на бременността** при пациентки с предшестващи МПУ, получаващи АМ през настоящата бременност.

2.2.5. Да се оцени **изходът за новороденото** при пациентки с предшестващи МПУ, получаващи АМ през настоящата бременност.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО

За периода 2013-2017 г. бяха проведени комбинирани про- и ретроспективни клиничко-епидемиологични, както и срезови проучвания за изясняване на отделни аспекти на АМ при бременни с висок риск за свързани с плацентата усложнения.

3.2. МАТЕРИАЛ НА ПРОУЧВАНИЯТА

3.2.1. Анализ на практиките у нас за приложение на АМ през бременността.

За да се оцени значението на АМ за профилактика на МПУ бяха оценени про- и ретроспективно истории на заболявания на 14 379 пациентки, родили в СБАЛАГ “Майчин дом” за периода 2012-2016 г. Беше изчислен относителният дял на получаващите някакъв вид АМ през бременността (НДА, НМХ или комбинация от тях). Про- и ретроспективно анализирани бяха и индикациите за АМ така, както бяха отразени в медицинската

документация. Поради това, че този подход за анализ на показанията за АМ крие предпоставки за неточности, допълнително беше проведено проучване тип “cross-section”-срезово. Обект на изследване беше група от 84 бременни, при които се прилагаше някакъв вид АМ. Бременните бяха пациентки на Клиника «Фетална медицина» към СБАЛИАГ «Майчин дом» или бяха преминали рутинни ехографски изследвания в МЦ «Фемина» в I-ви или II-ри триместър. На пациентките беше снета анамнеза за придружаващи заболявания и усложнения по време на настоящата и на минали бременности. Анализирани бяха показанията за АМ, видовете използвани медикаменти, дозите им и начините на приложение. Извършен беше описателен анализ.

С цел оценка на влиянието на АМ през бременността върху кръвотока в маточните артерии (МА) при пациентки с повишен риск от МПУ беше извършено комбинирано про- и ретроспективно проучване във II^{ри} и III^{ти} триместър на пулсативния индекс (PI) в МА при общо 636 бременни, разпределени в Доплерова изследвана група (ДИГ) и две Доплерови контролни групи (ДКГ). ДИГ включваше 164 бременни, получаващи АМ поради предшестващи бременности с МПУ. Медираните от плацентата усложнения включваха предшестващи ранна ПЕ, ранна ИУРП, АП и/или МР. Пациентките от тази група получаваха НДА x100 мг/дн, НМХ - надропарин x0.3/0.4/0.6 ml sc/24 ч или еноксапарин x0.4 ml sc/24 ч, или едновременно НДА и НМХ. НДА получаваха 43/164 (26.8%) от пациентките от ДИГ (ДИГ-НДА), 72/164 (45%) аплицираха само НМХ (ДИГ-НМХ), а 49/164 (31%) получаваха едновременно НДА и НМХ (ДИГ-НДА/НМХ).

Първата контролна група - Доплерова контролна група 1 (ДКГ-1) включваше 152 пациентки също с анамнеза за предшестващи МПУ, но без АМ през настоящата бременност. Втората контролна група - Доплерова контролна група 2 (ДКГ-2) включваше 320 пациентки с предшестващи нормално протекли бременности, без анамнеза за МПУ и съответно без АМ.

Бяха сравнени следните показатели в трите групи: 1.) процент случаи с двустранно нормални пулсативни индекси (PI) в МА; 2.) процент случаи с двустранно повишени PI в МА; 3.) процент случаи със стойности на усреднен PI в МА > 95-ти персантил за г.в. Анализът на резултатите беше извършен чрез t-теста на Student и чрез Fischer's exact test, като стойности на $PI < 0.05$ бяха приемани за статистически значими.

За целите на проучването бяха обхванати 647 пациентки с едноплодна бременност на възраст от 17 до 45 години, включени в изследваната или в контролните групи. Основната изследвана група (ИГ) включваше 169 бременни, с предшестващи медираните от плацентата усложнения (МПУ). МПУ обхващаха предишни ранна тежка преекламписия (ПЕ), ранна интраутеринна ретардация на плода (ИУРП), абрупцио на плацентата (АП) и/или интраутеринна смърт на плода (ИУС). Последната включваше както случаите с мъртворождаване (МР) след 26-та гестационна седмица (г.с.), така и тези с аборт на интраутеринно загинал плод преди 26-та г.с. При пациентките с МПУ АМ беше започната

преди включването им в проучването от проследяващите бременности им лекари. Последните бяха определили вида, началото на медикацията и дозировките. В хода на настоящото проучване регистрирахме единствено резултатите от АМ, без да променяме схемата и.

Изследваният контингент от бременни с МПУ на АМ беше разделен в три подгрупи. Първата подгрупа включваше пациентки, получаващи ниски дози аспирин (ИГ-НДА). Ниските дози аспирин варираха от 75 mg/дн до 100 mg/дн, като най-често прилаганата доза беше 100 mg/дн. Втората подгрупа включваше пациентки, аплициращи НМХ - надропарин x0.3/0.4/0.6 ml sc/дн. или еноксапарин x0.4 ml sc/дн (ИГ-НМХ). Третата група пациентки бяха на АМ едновременно с НДА и НМХ (ИГ-НДА+НМХ). ИГ-НДА включваше 44/169 (26%) пациентки, ИГ-НМХ - 74/169 (44%) пациентки, а 51/169 (30%) бременни съставляваха ИГ-НДА/НМХ.

В изследваните групи и подгрупи бяха оценени следните показатели: средна гестационна възраст (г.в.) при раждането, средно тегло на новородените при раждането, процент на случаите с ПЕ - общо, ранна тежка и умерена, както и този на случаите с ИУРП - общо, тежка и умерена. Беше оценен процентът на случаите с тежка ПЕ спрямо общия брой случаи с ПЕ в съответната група. Като критерии за ИУРП бяха използвани тези на Fenton от кривите за фетален растеж, прилагани в неонатална клиника на СБАЛАГ "Майчин дом". ИУРП беше приемана при тегло на плода под 10-ти персантил за съответната г.в., а тежка ИУРП беше приета при тегло на плода под 3-ти персантил за г.в. Отчетен беше и относителният дял на случаите със спонтанно (СПР) и предизвикано ПР (ППР), както и този на случаите с АП, ИУС, неонатална смърт (ННС), на случаите с цезарово сечение (ЦС) - общо и заради фетален дистрес. Беше оценен и относителният дял на ППР спрямо общия брой ПР. Беше отчетен и относителният дял на новородените с ниско тегло, с много ниско тегло и с екстремно ниско тегло при раждането, както и на новородените, приети в интензивно неонатологично отделение (ИНО) след родоразрешението. Показателите в ИГ бяха сравнени със съответните в две контролни групи (КГ). Първата контролна група (КГ-1) включваше 158 пациентки също с анамнеза за предшестващи МПУ, но без АМ през настоящата бременност. Втората контролна група (КГ-2) включваше 320 пациентки с предшестващи нормално протекли бременности, без анамнеза за МПУ и съответно без АМ.

3.3 МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

3.3.1. Анкетен метод

Акушерска, минала и фамилна анамнеза.

Снемането на минала и акушерска анамнеза с оглед откриването на рискови фактори за МПУ беше извършено чрез анкетна карта, съставена от 23 въпроса. Беше отчетено наличието на усложнения при предшестващи бременности, като ранна тежка и умерена ПЕ, умерена и

тежка ИУРП, АП, ИУС. Информация за крайния изход на бременността беше получена от документацията на бременната (История на бременността и раждането), както и лично от пациентките (чрез лично интервю или по телефона). Задавахме и въпроси относно вида на проведената АМ - вид медикамент, начало и продължителност на приложението. Бяха включени въпроси относно гестационната възраст при раждането - на термин, спонтанно или предизвикано ПР, както и за начина на родоразрешение - вагинално раждане или цезарово сечение (ЦС). Бяха изяснени показанията за ЦС, включително и за ЦС поради фетален дистрес (ФД) - остър или хроничен. Информация за теглото на новороденото беше получена от История бременността и раждането и на новороденото. Данните за постъпване в ИНО и за настъпила ННС бяха получени от История на новороденото.

3.3.2. Апаратни методи

Ултразвуково изследване (УЗИ)

Ултразвуковото изследване е неинвазивен метод за пренатална оценка на плода, плацентата, околоплодната течност (ОТ) и кръвния ток в майчините и феталните съдове. Чрез него може да се оцени растежът и развитието на плода, да се диагностицират аномалии, да се контролира извършването на инвазивни манипулации, да се търсят маркери за хромозомни аномалии на плода. Може да се оцени локализацията и зрелостта на плацентата и налична патология, количеството на ОТ и двигателната активност на плода. Чрез изследване на кръвотока в МА с помощта на Доплерови методи може да се прогнозира развитието на някои усложнения в по-късна бременност (ранна тежка ПЕ, ИУРП). При вече настъпили усложнения, свързани с хронична хипоксия на плода, се оценява характерът на кръвотока във феталните и майчините съдове.

Доплерово изследване

При оценката на кръвотока в МА във II^{pn} или III^{tn} триместър беше измерван двустранно трансабдоминално PI. Ултразвуковата сонда беше поставена в долния латерален квадрант на коремната област, слабо наклонена медиално. МА се идентифицираха чрез цветен Доплер на нивото на прекръстосването им с a. iliaca externa. Измерването на ДИ беше извършено при минимален ъгъл на инсонация на ултразвуковата сонда спрямо изследвания кръвоносен съд, съгласно критериите на ISUOG (2013 г.) като 'sample-volume' (пробният обем) беше съобразен съгласно размерите на изследвания кръвоносен съд. Допълнително бяха съобразени настройките на филтъра и честотата на повторение на пулсовете (PRF). Използвана беше апаратура Samsung-Medison - Accuvix A30 и A35. Стойности на PI над 95^{tn} персантил за г.в. бяха приемани за повишени, а под 95-ти персантил – за нормални.

3.3.3. Определения и дефиниции

В рамките на проучването бяха използвани определения, залегнали в актуалния към 2017-2018 г. медицински стандарт по „Акушерство и гинекология” (Наредба №12/21.07.2014 г. за утвърждаване на медицинския стандарт по “Акушерство и гинекология”, обн. ДВ бр. 66 от 08.08.2014 г.).

Срок на бременността (г.с./г.в.) – продължителност на бременността, измерена от първия ден на последната редовна менструация (ПРМ), който се приема за „нулев ден” на бременността. Изразява се в навършени г.с.

Съгласно цитирания медицинския стандарт като **Раждане** се дефинира експулсия на плода след 26^{-та} г.с. и/или телесна маса ≥ 800 гр.

Бременност с висок риск - тази, при която рискът от усложнения по време на бременността и раждането е значително по-висок в сравнение с този в общата популация бременни. Възможните рискови фактори (РФ) са многобройни. Сред тях се включва и анамнеза за предшестващи бременности с МПУ, като тежка ПЕ, ИУРП, АП, ИУС, мъртва раждане (Artal R., 2018).

Преeklampсия (ПЕ) – индуцирана от бременността хипертония ($RR > 140/90$ mmHg), съчетана с протеинурия (> 0.3 g/24 h) след 20^{-та} г.с. В зависимост от срока на клинична изява ПЕ се дели на ранна, изискваща родоразрешение преди 34^{-та} г.с., и късна - развиваща се и изискваща родоразрешение след този срок (Raymond Dahlia BA et al., 2011).

Интраутеринна ретардация на плода (ИУРП)

ИУРП (ИУРП, респ. IUGR - Intrauterine Growth Restriction) се дефинира като раждане на плод с тегло под 10^{-ти} персантил за гестационната възраст. В зависимост от тежестта си ИУРП се разделя на умерена - при тегло на новороденото или ехографски оценено фетално тегло между 3^{-ти} и 10^{-ти} персантил за съответната гестационна възраст, и тежка - при тегло под 3^{-ти} персантил (Vaysseyre C et al., 2015). Освен това ИУРП може да се подраздели според срока на изява на ранна, изискваща родоразрешение преди 34^{-та} г.с., и късна, изискваща родоразрешение след 34^{-та} г.с. (Senat MV et al., 2011).

Интраутеринна смърт на плода (ИУС) и мъртва раждане (МР)

Според СЗО, в зависимост от гестационната възраст, в която настъпва, ИУС се разделя на ранна - преди 20^{-та} г.с., интермедиерна - между 20-28^{-ма} г.с., и късна - след 28^{-ма} г.с. Според Центъра за контрол и превенция на заболяванията ИУС се разделя на ранна - между 20-27^{-ма} г.с., късна - между 28-36^{-та} г.с., ИУС на термин - между 37-40^{-та} г.с., и следтерминна - след 41^{-ва} г.с. (Center for Disease Control and Prevention (CDC). Stillbirths. 2009).

ИУС може да настъпи по всяко време на бременността. За целите на нашето проучване сме включили както случаите преди 26^{-та} г.с., отчитани като аборт, така и тези след 26^{-та} г.с., отчитани като мъртва раждане. Това съответства на стандарта по Акушерство и гинекология,

актуален към началото на 2018 г. (Наредба №12/21.07.2014 г. за утвърждаване на медицинския стандарт по “Акушерство и гинекология”, обн. ДВ бр. 66 от 08.08.2014 г.).

Абрупцио на плацентата (АП)

Абрупциото на плацентата (АП) представлява частично или пълно отлепване на плацента, разположена на нормално място. Диагнозата е клинична, а в някои случаи и ехографска. (Lindqvist PG et al., 2006).

Предтерминно раждане (ПР)

Дефинира се като раждане преди 37 навършени г.с. Допълнително предтерминните раждания се разделят на спонтанни и ятрогенни или предизвикани (индуцирани), независимо от начина на родоразрешение (Наредба №12/21.07.2014 г. за утвърждаване на медицински стандарт по “Акушерство и гинекология”, обн. ДВ бр. 66 от 08.08.2014 г.).

Цезарово сечение (ЦС) поради фетален дистрес се определя като такова, извършено поради индикации, като мониторни или ултразвукови данни за влошаващо се състояние на плода при конкретните интраутеринни условия на живот. Такива се нереактивен non-stress test (NST), наличие на децелерации, абнормен кръвен ток в а. umbilicalis и/или ductus venosus и а. cerebri media. За спешното ЦС индикациите са поставени не повече от 2 часа преди извършване на кожния разрез.

Прекъсване на бременността (ТОР)

Предизвикана експулсия на плода и плацентата преди достигане на жизнеспособност на плода - преди 26^{-та} г.с. и тегло под 800 гр., съгласно действащия към началото на 2018 г. стандарт по Акушерство и гинекология.

Ниско тегло на новороденото при раждането

Дефинира се като тегло при раждането под 2500 гр. Тегло при раждането под 1500 гр. се определя като много ниско, а под 1000 гр. - като екстремно ниско.

4.3.4. Методи за статистическа обработка на резултатите

А. Описателни методи

1. Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, медиана, минимум, максимум.

2. Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти - в проценти (Вуков М., 2010).

3. Графични изображения.

Б. Методи за проверка на хипотези

1. Параметрични

1.1 Т-тест за две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на две средни (Fisher L. et al., 1993; McKillup S., 2005).

2. Непараметрични методи

2.1 Метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две качествени променливи.

2.2 Метод на Ман-Уйтни (Mann-Witney) – сравняване на две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално.

2.3 Тест на Крускал-Уолис (Kruskal-Wallis Test) - сравняване на повече от две независими групи по отношение на характеристиките на количествена променлива, която няма нормално разпределение.

2.4. Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива.

Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от α .

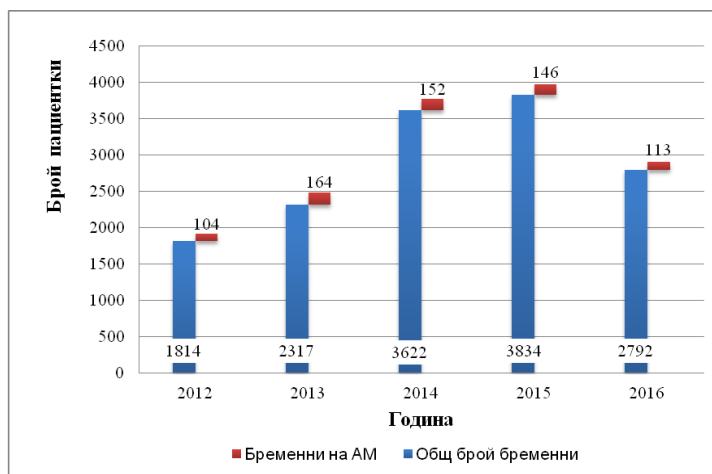
За обработка на данните от проучването, свързано с дисертационната работа, беше използвана версията на SPSS – SPSS for Windows 13.0. (Kinnear P. et al., 1997). Статистическата обработка на данните беше извършена от Доц. Мирчо Вуков.

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

4.1. АНАЛИЗ НА СЪЩЕСТВУВАЩИТЕ У НАС ПРАКТИКИ ЗА АНТИТРОМБОТИЧНА МЕДИКАЦИЯ ПРЕЗ БРЕМЕННОСТТА

4.1-А Честота на случаите с анти тромботична медикация през бременността за периода 2012-2016 г. - ретроспективни данни от СБАЛАГ „Майчин Дом”.

Резултатите са представени въз основа на ретро- и проспективно проучване върху 14 379 пациентки, подбрани на случаен принцип в СБАЛАГ „Майчин дом” за периода 2012-2016 година.



Фиг. 4.1-1. Брой на бременните от СБАЛАГ „Майчин дом” на антикоагулантна и антиагрегантна терапия

4.1-Б Антитромботична медикация при бременни – данни от анкетно проучване

Бяха анализирани показанията за АМ, видовете използвани медикаменти, дозите им и начините на приложение при 84 бременни, при които се прилагаше някакъв вид АМ.

Съгласно анамнезата, пациентките бяха на един от следните профилактични/терапевтични режими: 1) само ниски дози аспирин (НДА) - 100 мг/дневно; 2) само нефракциониран (НХ) или нискомолекулен хепарин (НМХ) - $\times 0.3/0.4/0.6$ ml sc/24 ч или еноксапарин $\times 0.4$ ml sc/24 ч; 3) комбинация от НДА и НМХ.

Показания за антитромботична медикация

В 25/84 (29.8%) от случаите АМ беше провеждана само с НДА, в 20/84 (23.8%) – с НМХ/НХ, а в 39/84 (46.4%) – едновременно с НДА и НМХ. Случаите бяха разделени на 3 подгрупи: А) с добре прецизирани индикации за АМ и адекватно подбрана терапия; Б) с индикации за АМ, но с недобре прецизирана терапия; В) без индикации за АМ (Вж. Табл. 4.1-1).

Подгрупата с добре прецизирани индикации за АМ и адекватно подбрана терапия включваше 18/84 (21.4%) пациентки, от които 12 получаваха НДА, 4 – НМХ/НХ и 2 - комбинация от НДА и НМХ. Лечение с НДА се прилагаше в 8 случая с предишна/настояща ранна тежка ПЕ и/или ИУРП, в 2 – с диабет, в 1 – с хронична хипертония и в 1 – с автоимунно заболяване. НМХ беше аплициран в 2 случая с прекаран ВТЕ без връзка с временни фактори и в 2 – с есенциална тромбоцитемия. При 2 бременни беше прилагана комбинация от НДА и НМХ, при 1 - с АФЛС и при 1 – с анамнеза за флеботромбоза, артериална хипертония и мъртвораждане.

Подгрупата от 21/84 бременни (25%) с ***индикации за АМ, но с недобре прецизирана терапия***, включваше случаи с показания за приложение или на НДА, или на НМХ, но третиранни и с двете групи препарати едновременно. Тя включваше 1 случай с високорискова ВТ, 2 – с автоимунно заболяване (с и без нискорискова ВТ), 1 - с ранна ИУРП, 16 – с предшестващи МПУ (с или без нискорискови ВТ) и 1 – с настояща тежка ПЕ (вж Табл. 4.1-1).

Сумарно, индикации за АМ имаше в 39/84 (46.4%) от третираните случаи, като в 21/39 (53.8%) от тях видът на медикацията не беше добре прецизиран и имаше „свърхлечение” с комбинация от НДА и НМХ.

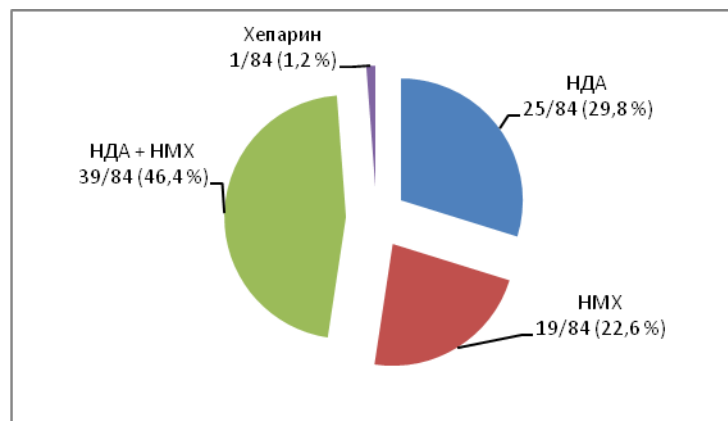
При 45/84 (53.6%) от бременните липсваха обосновани показания за АМ (Вж. Табл. 4.1-1.). Те включваха пациентки с неусложнена акушерска анамнеза или такава за ранни (преди 10 г.с.) спонтанни аборти (СА), но без МПУ при предишни бременности.

В 17/84 (20.2%) случая се касаеше за пациентки с нискорискови ВТ. Те включваха 2/84 (2.4%) хетерозиготни носители на мутация R506Q, 2/84 (2.4%) носители на изолирана мутация С677Т на гена за МТНFR, водещ до хиперхомоцистеинемия, и 1/84 (1.2%) – носител на същата мутация, комбинирана с друг тромбофилен дефект.

12/84 (14.3%) бременни бяха носители на PAI 4G/4G полиморфизъм. Последният е свързан с намалена активност на фибринолизата, а не с повишена съсирваемост на кръвта. При 18/84 (21.4%) от бременните бяха отхвърлени ВТ. АМ в тази подгрупа беше назначавана дори на пациентки – носители на нормалния за нашата популация генетичен вариант PAI 4G/5G на PAI гена (5 случая). При 10/84 (12%) от бременните не бяха провеждани предварителни изследвания, които да доказват необходимост от АМ през бременността.

Видове анти тромботична медицина

На Фиг. 4.1-2. са показани видовете АМ, прилагани в изследваната група. 25/84 (29.8%) от пациентките бяха третирани само с НДА, 19/84 (22.6%) – само с НМХ, 1/84 (1.2%) – с нефракциониран хепарин, а 39/84 (46.4%) – едновременно с НДА и НМХ. Общо 64 пациентки (76.2%) получаваха НДА – самостоятелно или в комбинация с НМХ. 59/84 (70.2%) получаваха НМХ/НХ – самостоятелно или в комбинация с НДА (сумата надхвърля 84 поради това, че в 39 случая бяха прилагани едновременно НДА и НМХ).



Фиг. 4.1-2. Видове анти тромботична медицина

Ниски дози аспирин

НДА – самостоятелно (25) или в комбинация с НМХ (39), получаваха общо 64 бременни. Лечението беше индицирано при 12/25 случая (48%), третирани само с НДА, и при 23/39 (59%) от получаващите едновременно НДА и НМХ. Сумарно, индикации за приложение на НДА имаше в 35 от 64 случая (54.7%), получаващи тази терапия. Приложението на НДА не беше показано при 29/64 (45.3%) случая.

Нискомолекулен/нефракциониран хепарин

НМХ/НХ - самостоятелно (20) или в комбинация с НДА (39), получаваха общо 59 бременни. Лечението беше индицирано при 4/20 случая (20%), третирани само с НМХ/НХ, и при 2/39 (5.2%) от получаващите едновременно НДА и НМХ. Сумарно, индикации за приложение на НМХ/НХ имаше само в 6 от 59 случая (10.2%), получаващи тази терапия. В останалите 53/59 случая (89.8%) приложението на НМХ не беше показано.

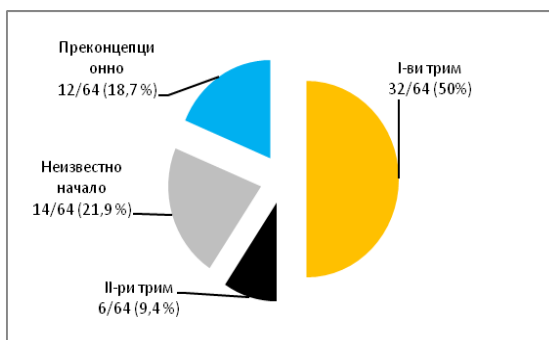
Таблица 4.1-1. Видове АМ и показания за нея при 84 бременни

	Само НДА (N=25)	Само НМХ (N=19) или НХ (N=1) (N=20)	НДА+НМХ (N=39)
А. Случаи с добре прецизирани индикации за АМ и адекватно подбрана терапия	12/25 (48%)	4/20 (20%)	2/39 (5.2%)
	<ul style="list-style-type: none"> • Преходна ранна тежка прееклампсия и/или ИУРП – 8 • Диабет – 2 • Хронична хипертония – 1 • Автоимунно заболяване – 1 	<ul style="list-style-type: none"> • Прекаран ВТЕ без връзка с временни фактори - 2 • Есенциална тромбоцитемия - 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Антифосфолипиден синдром – 1 • Флеботромбоза + АХ + мъртва раждане - 1
	18/84 (21.4%)		
Б. Случаи с наличие на индикации за АМ, но с недобре прецизирана терапия	-	-	21/39 (53.8%)
			<ul style="list-style-type: none"> • Високорискова ВТ - 1 • Автоимунно заболяване – 2 • Ранна ИУРП – 1 • Предшестващи МПУ – 16 • Настояща тежка ПЕ – 1
	21/84 (25%)		
А и Б. Общо случаи с индикации за АМ, вкл. не добре прецизирани	39/84 (46.4%)		
В. Случаи без индикации за АМ	13/25 (52%)	16/20 (80%)	16/39 (41%)
	45/84 (53.6%)		

Използвани в Табл. 4.1-1. съкращения: АМ – антитромботична медикация; НМХ – нискомолекулни хепарини; ВТЕ – венозен тромбоемболизъм; ВТ – вродена тромбофилия; НДА – ниски дози аспирин; ПЕ – прееклампсия; ИУРП – интраутеринна ретардация на плода; АФЛС – антифосфолипиден синдром; МПУ – медириани от плацентата усложнения

Начало и режими на приложение на антитромботичната медикация

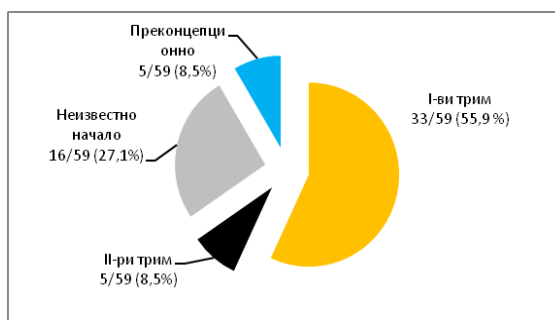
При 12/64 бременни, третирани с НДА (18.7%) – самостоятелно или в комбинация с НМХ, приемът на препарата беше започнат прекоцепционнно, при 32/64 (50%) – в I^{ви}, а при 6/64 (9.4%) - във II^{ри} триместър (Фиг 4.1-3.).



Фиг. 4.1-3. Начало на антитромботичната медикация с НДА

При 5/59 бременни (8.5%), получаващи НМХ/НХ (самостоятелно или в комбинация с НДА), аплицирането беше започнато прекоцепционнно, при 33/59 (56.9%) - в I^{ви}, а при 5/59 (8.5%) - във II^{ри} триместър (Фиг.4.1-5.).

Не можахме да получим надеждна информация за началото на АМ при 14/64 (21.9%) от третираниите с НДА и при 16/59 (27.1%) - от получаващите НМХ/НХ (Вж. Фиг. 4.1-3., Фиг. 4.1-4.).



Фиг. 4.1-4. Начало на антитромботичната медикация с НМХ

В 12/84 случая (14.3%) на АМ терапията беше прилагана през ден. Това се отнасяше за 5/64 (7.8%) случая, приемащи НДА, и за 7/58 (12.1%) случая, третирани с НМХ.

ОБСЪЖДАНЕ

Според American College of Chest Physicians (ACCP) при бременните с висок и с умерено повишен риск от развитие на тромботични инциденти *е показана профилактика с НМХ през бременността и 6 седмици след раждането*. Тук се отнасят пациентки с

високорискови вродени тромбофилии (антитромбинов дефицит, хомозиготни носители на мутация R506Q в гена за фактор V, хомозиготни носители на мутация G20210A на протромбиновия ген, комбинирани хетерозиготни носители на цитираните две мутации); **предходен идиопатичен епизод на ВТЕ, при липса на временен рисков фактор** (продължителна имобилизация, постоперативен период, употреба на медикаменти или пуерпериум); **предходен епизод на ВТЕ и наличие на вродена тромбофилия**, независимо от вида и (Bates SM, 2012; de Stefano V. Et al., 2006). **В случаите с умерено повишен тромботичен риск не се препоръчва антитромботична профилактика с НМХ по време на бременността, а само 6 седмици след раждането.** Тук се отнасят пациентки с **нискорискови вродени тромбофилии** (хетерозиготното носителство на мутациите на фактор V и на протромбиновия ген, дефицитът на протеин S и протеин C, както и някои други генетични дефекти и полиморфизми. Към последните се отнасят PAI 4G/4G полиморфизмът и мутациите на гена, кодиращ синтеза на MTHFR); положителна фамилна анамнеза за ВТЕ, но без носителство на ВТ; предходен епизод на ВТЕ, свързан с временен рисков фактор.

Анализът на данните от нашето проучване показва, че като цяло само при 46.4%, от бременните, получаващи АМ (39/84), са били налице мотивирани основания за тази терапия – 1 високорискова ВТ, прекаран ВТЕ, предишни бременности с медиирани от плацентата усложнения, съпътстващи заболявания. Само в 21.4% обаче (18/84), видът на АМ е бил стриктно съобразен с показанията за нея. В 21/84 случая (25%) се касае за «свръхтерапия», предимно за сметка на ненужно прилагане на НМХ. В останалите 53.6% (45/84 случая) АМ е назначена по повод на нискорискови вродени тромбофилии или при отхвърлени такива, без проведени изследвания или при нормални резултати от тях, най-вече - заради предшестващи един или повече ранни СА преди 10 г.с. Приложението на НДА (самостоятелно или комбинирано с НМХ) е било индицирано в 54.7% от случаите, докато на НМХ – само в 10.2%. Комбинираното приложение на НМХ и НДА е било индицирано с адекватно подбрана терапия само в 2 от 39 случая (5.2%), а в останалите 37/39 случая (94.9%) - не!

„Унифицираното” приложение на АМ с НМХ и/или НДА в редица случаи беше най-малкото дискутабилно, дори - необосновано. Така, например, при PAI 4G/4G полиморфизъм е променена активността на инхибитора на плазминогенния активатор. В резултат на това е потисната фибринолизата на вече образувани тромби, но съсирваемостта на кръвта не е повишена (Koleva R, 2005; Kujovich JL, 2004). Поради това, приложението на НДА или НМХ при този дефект не е патогенетично оправдано. От друга страна, при мутации на гена, кодиращ синтеза на MTHFR, се променя пътят на метаболизиране на хомоцистеина и се стига до хиперхомоцистеинемия (Bates SM, 2004; Koleva R, 2005; Kujovich JL, 2004; Kupferminc M, 1999). Тъкмо тя е отговорна за повишения риск от медиирани от плацентата усложнения. В

случаите с дефекти на гена за MTHFR патогенетично обоснованата терапия е с витамини от група В (и фолиева киселина), а не с антикоагуланти и антиагреганти.

Данните от нашето проучване показват, че в 14.3% приемът на НДА и/или НМХ е назначаван през ден, което е напълно несъобразено с фармакокинетиката и на двата препарата.

Може да се обобщи, че в значителен процент от анализирани случаи АМ при бременни беше провеждана без наличие на индикации за това, без прецизиране и («свърхтерапия» с НМХ) без съобразяване с естеството на съществуващите тромбофилни дефекти и с фармакокинетиката на прилаганите препарати.

4.2. ВЛИЯНИЕ НА РАЗЛИЧНИ ВИДОВЕ АНТИТРОМБОТИЧНА МЕДИКАЦИЯ ВЪРХУ КРЪВОТОКА В МАТОЧНИТЕ АРТЕРИИ ПРИ БРЕМЕННИ С ВИСОК РИСК ОТ РАЗВИТИЕ НА МЕДИИРАНИ ОТ ПЛАЦЕНТАТА УСЛОЖНЕНИЯ

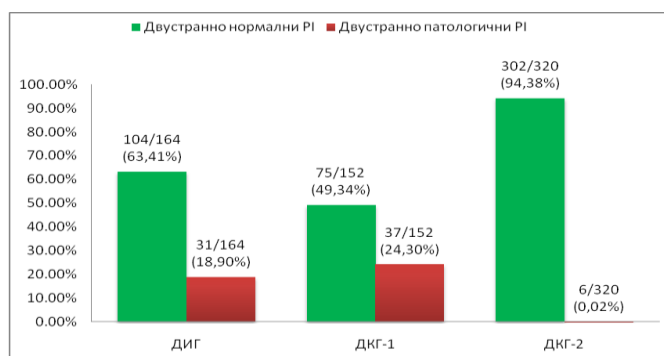
Влиянието на различните видове АМ върху кръвотока в МА при бременни с висок риск от МПУ беше оценено чрез изследване на индекса на пулсативност (PI) в маточните артерии при бременни с различни видове антитромботична медикация (АМ), провеждана поради предшестващи бременности с медиирани от плацентата усложнения (МПУ). Хипотезата ни беше, че АМ би могла да подобри трофобластната инвазия, а оттам – и утероплацентарния кръвен ток, което би се изразило в увеличен процент на случаите с двустранно нормален утеро-плацентарен кръвен ток и намаление на случаите с двустранно патологичен такъв в Доплеровата изследваната група (ДИГ).

Целта на проведеното от нас проучване беше да се изследват PI в МА при бременни с различни видове АМ, провеждана поради предшестващи бременности с МПУ.

При 164 бременни, получаващи АМ поради предшестващи бременности с МПУ (Доплерова изследвана група - ДИГ), беше извършено срезово проучване на PI в маточните артерии във II^{-ри} или III^{-ти} триместър. МПУ включваха предшестващи ранна прееклампсия, ранна ИУРП, абрупцио на плацентата и/или мъртворождане. 43/164 (26%) от пациентките приемаха само НДА (100 мг/дн.), 72/164 (44%) аплицираха само НМХ (надропарин x0.3/0.4/0.6 ml sc/дн. или еноксапарин – x0.4 ml sc/дн), а 49/164 (30%) получаваха едновременно НДА и НМХ. PI над 95-ти персантил (PI>95c) за гестационната възраст (г.в.) бяха приемани за повишени, а под 95-ти персантил – за нормални (O. Gomez, 2008). Беше изчислен процентът на бременните с двустранно нормални и с двустранно повишени PI в МА, както и относителният дял на случаите с усреднен PI>95c в МА в ДИГ. Посочените показатели бяха сравнени със съответните в 2 контролни групи. Първата Доплерова контролна група (ДКГ-1) включваше 152 пациентки също с анамнеза за предшестващи МПУ, но без АМ през настоящата бременност. Втората Доплерова контролна група (ДКГ-2) включваше 320

пациентки с предшестващи нормално протекли бременности, без анамнеза за МПУ и съответно без АМ. Анализът на резултатите беше извършен чрез t-тест на Student и Fischer's exact test, като стойности на $p < 0.05$ бяха приемани за статистически значими.

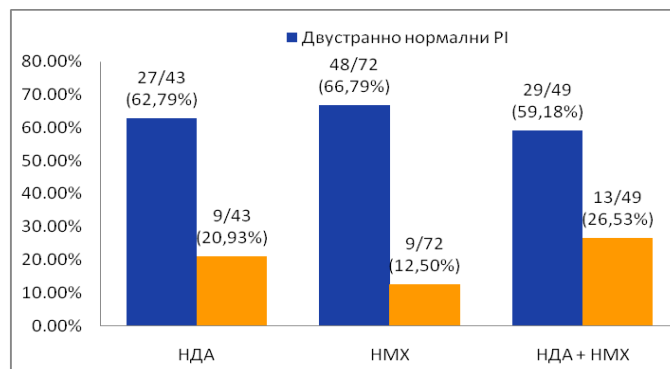
При 164 бременни, получаващи АМ поради предшестващи бременности с МПУ (ДИГ), в 104/164 случая (63.41%) бяха установени **двустранно нормални PI в МА**. В Доплеровата контролна група 1 (ДКГ-1) двустранно нормални PI в МА бяха регистрирани в 75/152 случая (49.34%), като *разликата* между ДИГ и ДКГ-1 *беше статистически значима*, $p < 0.05$. Сравнението между ДИГ и ДКГ-2 показва, че в ДИГ процентът на случаите с двустранно нормални PI (104/164 - 63.41%) е *значимо по-нисък* в сравнение със същия в ДКГ-2 (302/320 - 94.38%), при $p < 0.0001$ (вж Фиг. 4.2-1). Анализът на отделните подгрупи в ДИГ показва, че между тях *липсва статистически значима разлика* в процента на пациентките с двустранно нормални PI. В подгрупата на АМ само с НДА двустранно нормални PI бяха регистрирани в 27/43 (62.79%) случая, в подгрупата на АМ само с НМХ – в 48/72 (66.79%) случая, а в подгрупата, третирана едновременно с НДА и НМХ – в 29/49 (59.18%) случая ($p > 0.05$) – Вж. Фиг. 4.2.2.



Фиг.4.2-1 Относителен дял на случаите с двустранно нормални и двустранно патологични PI в маточните артерии в Доплеровата изследваната група (ДИГ) и в двете Доплерови контролни групи (ДКГ-1 и ДКГ-2)

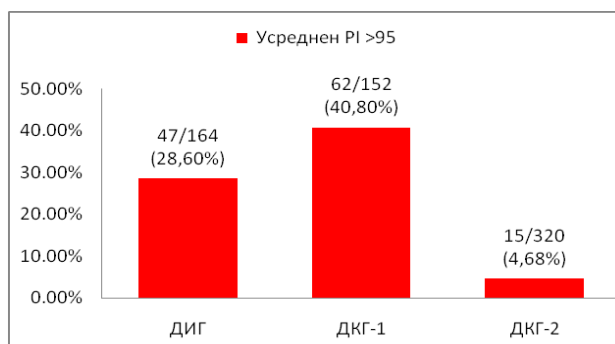
Двустранно патологични PI в МА бяха установени при 31/164 (18.9%) от случаите в ДИГ и при 37/152 (24.3%) от случаите в ДКГ-1, като *разликата* между двете групи *не беше статистически значима* при $p > 0.05$ (Фиг. 4.2-1). В ДИГ обаче, случаите с двустранно патологични PI (31/164 - 18.9%) бяха *значимо по-чести* в сравнение със съответните в ДКГ-2 - 6/320 (0.02%), при ниво на значимост $p < 0.05$) (вж Фиг. 4.2-1).

Не се установи и значима разлика в процента на бременните с двустранно патологични PI между подгрупата, получаваща само НДА - 9/43 (20.93%) случая, третирана само с НМХ - 9/72 (12.50%) случая, или на АМ едновременно с НДА и НМХ - 13/49 (26.53%), $p > 0.05$ - Фиг. 4.2-2.



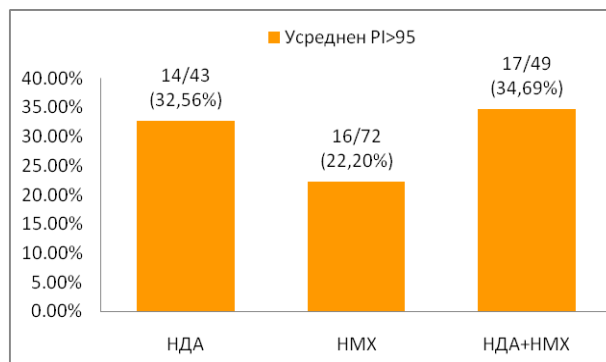
Фиг. 4.2-2 Относителен дял на случаите с двустранно нормални и двустранно патологични PI в маточните артерии в трите подгрупи на Доплеровата изследвана група. НДА – ниски дози аспирин; НМХ – нискомолекулен хепарин

Анализът на случаите с *усреднен PI > 95-ти персантил* за гестационната възраст показва *наличието на статистически значима разлика* между ДИГ и ДКГ-1 по този показател. Усреднен PI > 95с беше установен *значимо по-рядко* в ДИГ в сравнение с ДКГ-1 (съответно 47/164 – 28.6% и 62/152 – 40.8%), $p < 0.05$. Заедно с това обаче, процентът на случаите с усреднен PI > 95с в ДИГ (47/164 – 28.6%) беше *значимо по-висок* от този в ДКГ-2 (съответно 15/320 – 4.68%), $p < 0.05$ – Фиг. 4.2-3.



Фиг. 4.2-3. Относителен дял на случаите с усреднен PI > 95-ти персантил в Доплеровата изследваната група (ДИГ) и в двете Доплерови контролни групи (ДКГ-1 и ДКГ-2)

Допълнително, *не се установи значима разлика* в относителния дял на случаите с усреднен PI > 95^{-ти} персантил в отделните подгрупи на ДИГ (Фиг. 4.2-4). В подгрупата, приемаща само НДА, висок усреднен PI беше установен в 14/43 (32.56%) случая, в подгрупата, аплицираща само НМХ – в 16/72 (22.2%) случая, а в тази, третирана едновременно с НДА и НМХ – в 17/49 (34.69%) случая ($p > 0.05$).



Фиг.4.2-4 Относителен дял на случаите с усреднен PI>95-ти персантил в отделните подгрупи на Доплеровата изследваната група.

НДА – ниски дози аспирин; НМХ – нискомолекулен хепарин

ОБСЪЖДАНЕ

Водещ фактор в патогенезата на МПУ е нарушената трофобластна инвазия на спиралните артерии, водеща до понижена утероплацентарна перфузия. Израз на нарушената трофобластна инвазия са повишените Доплерови индекси (ДИ) в МА на бременната, които се установяват далеч преди клиничното развитие на самите усложнения (Yinon Y, 2010). Чрез мониториране на ДИ биха могли да се идентифицират част от случаите с висок риск за развитие на МПУ, респ. за неблагоприятен перинатален изход (Gomez O, 2008; Yinon Y, 2010).

В извършеното от нас проучване разгледахме ефекта от приложението на АМ с НДА, НМХ или комбинирана терапия с НДА и НМХ върху PI в МА при бременни с предшестващи МПУ. Установихме, че при бременни, получаващи различни видове АМ поради предшестващи МПУ - ДИГ, процентите на случаите с двустранно нормални ДИ в МА се отличават значимо, а тези с двустранно абнормни ДИ в МА незначимо от съответните при бременни със същата анамнеза, но без АМ (ДКГ-1). Процентът на случаите с усреднен PI>95с също е значимо по-нисък в ДИГ спрямо ДКГ-1. Допълнително не се установиха значими различия между процентите на случаите с двустранно нормални PI в МА нито в трите подгрупи от ДИГ - получаващи само НДА, само НМХ или комбинация от НДА и НМХ, нито в относителния дял на случаите с усреднен PI над 95-ти персантил за гестационната възраст. Липсваше също значима разлика и в процента на случаите с двустранно повишени PI в подгрупите от ДИГ, получаващи само НДА, само НМХ или комбинирана АМ с НДА и НМХ.

От друга страна, в ДИГ независимо от получаваната АМ, случаите с нормални, с двустранно повишени PI и с усреднен PI>95с за гестационната възраст бяха *значимо* по-чести от тези в групата с анамнеза за предишни нормални бременности (ДКГ-2).

Данните от настоящото проучване върху влиянието на АМ върху ДИ при бременни с анамнеза за МПУ са в известна степен противоречиви. Някои показатели, характеризиращи

кръвотока в МА са значимо по-добри в ДИГ (напр. по-малко случаи с усреднен $PI > 95c$ и повишаване на честотата на случаите с двустранно нормални $PI < 95c$ в ДИГ) в сравнение с ДКГ-1. По отношение на други показатели, като двустранно повишени PI в МА също се отбелязват разлики в полза на ДИГ, получаваща АМ (понижаване на честотата на случаите с двустранно повишени $PI > 95c$ в ДИГ спрямо ДКГ-1), без обаче разликата да е статистически значима. Данните от проведеното от нас изследване предполагат, че АМ при бременности с предшестващи МПУ вероятно подобрява ТИ на спиралните артерии. Бременните с предшестващи МПУ обаче, независимо от това дали получават или не АМ в указаните дози, имат значимо по-често абнормен утеро-плацентарен кръвоток в сравнение с тези с анамнеза за нормално протекли предишни бременности. Това потвърждава значението и на други патогенетични механизми (освен нарушената ТИ) в патогенезата на МПУ. За да се оцени максимално обективно влиянието на различните видове АМ върху Доплеровите показатели в МА е необходимо провеждането на проспективни проучвания, при точно дефиниране на терапевтичните режими (вид, дози, начало на приложение) и при лонгитудинално проследяване на кръвотока в МА в хода на бременността.

4.3. ЧЕСТОТА НА ПОВТОРНО РАЗВИТИЕ НА МЕДИИРАНИ ОТ ПЛАЦЕНТАТА УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ РИСКОВИ ПАЦИЕНТКИ, ПОЛУЧАВАЩИ АНТИТРОМБОТИЧНА МЕДИКАЦИЯ ПОРАДИ ПРЕДШЕСТВАЩА БРЕМЕННОСТ С ТАКИВА УСЛОЖНЕНИЯ.

Извършено беше комбинирано про- и ретроспективно проучване при общо 647 бременни, разпределени в основна изследвана група (ИГ) и две контролни групи (КГ). ИГ включваше 169 бременни, получаващи АМ поради предшестващи бременности с МПУ. МПУ включваха предшестващи ранна тежка ПЕ, ранна ИУРП, АП и/или мъртворождане (МР). Съгласно анамнезата, пациентките бяха на един от следните профилактични/терапевтични режими: 1) само ниски дози аспирин (ИГ-НДА); 2) само нефракциониран (НХ) или нискомолекулен хепарин (ИГ-НМХ); 3) комбинация от НДА и НМХ (ИГ-НДА+НМХ).

Контролна група 1 (КГ-1) включваше 158 пациентки с предшестващи МПУ, но без АМ през настоящата бременност. Контролна група 2 (КГ-2) включваше 320 бременни без анамнеза за предшестващи МПУ и без терапия през настоящата бременност.

Резултатите са разглеждани и дискутирани в три направления: 1) честотата на повторно развитие на МПУ - ПЕ (общо, тежка и умерена), ИУРП (общо, умерена и тежка), абрупцио на плацентата, интраутеринна смърт; 2) изход на бременността – средна гестационна възраст при раждането, честота на преждевременните раждания (общо, спонтанни и предизвикани), процент цезарови сечения (общо и заради фетален дистрес); 3) изход за новороденото – средно тегло при раждането, случаи с неонатална смърт, случаи,

приети в ИНО, относителен дял на новородените с ниско, много ниско и екстремно ниско тегло.

44/169 (26%) от пациентките от ИГ приемаха само НДА в доза 100 mg/дн., 74/169 (44%) аплицираха само НМХ - Fraxiparine (nadroparin calcium) x0.3/0.4/0.6 ml sc/дн или Слехан (епохаргарин sodium) x0.4 ml sc/дн.), а 51/169 (30%) получаваха едновременно НДА и НМХ.

4.3.1. Честотата на повторно развитие на МПУ при бременните от ИГ, третиранни само с НДА (ИГ-НДА), е показана на Табл. 4.3-1.

Таблица 4.3-1. Честота на повторно развитие на МПУ (ПЕ, ИУРП, АП, ИУС) при пациентки, третиранни с НДА

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НДА N= 44/169 26%	КГ-1 N= 158	КГ-2 N = 320	Р 1/2	Р 1/3
Случаи с ПЕ – обща N (%)	13/44 29.54%	28/158 17.72%	2/320 0.62%	0.093	<u>0.0001</u>
Случаи с тежка ПЕ – N (%)	5/44 11.36%	19/158 12.03%	-	0.904	-
Случаи с умерена ПЕ – N (%)	8/44 18.18%	9/158 5.70%	2/320 0.62%	<u>0.014</u>	<u>0.0001</u>
Тежка ПЕ/Обща ПЕ	5/13 38.46%	19/28 67.86%	-	0.075	-
Случаи с ИУРП – общо N (%)	8/44 18.18%	45/158 28.48%	16/320 5.0%	0.171	<u>0.0009</u>
Случаи с умерена ИУРП – N (%)	1/44 2.27%	16/158 10.13%	5/320 1.56%	0.097	0.726
Случаи с тежка ИУРП – N (%)	7/44 15.91%	29/158 18.35%	11/320 3.43%	0.711	<u>0.00034</u>
Случаи с абрупцио – N (%)	-	1/158 0.63%	-	-	-
Случаи ИУС – N (%)	-	3/158 1.89%	1/320 0.31%	-	-
Общо МПУ	21/44 47.73%	77/158 48.73%	19/320 5.94%	0.904	<u>0.0001</u>

Не се установи статистически значима разлика между ИГ-НДА и КГ-1 по отношение на показателите, отразяващи честотата на повторно развитие на МПУ, като процента на случаите с ПЕ (общо и тежка ПЕ), на случаите с ИУРП (общо, тежка и умерена), на случаите общо с МПУ, $p > 0.05$. Спрямо КГ-2 (здравни контроли) обаче,

разликите по отношение на изследваните показатели (ПЕ, ИУРП, общо случаи с МПУ) *бяха статистически значими*, въпреки приложената АМ, $p < 0.05$.

В групата с предшестващи МПУ, третирана с НДА през настоящата бременност, честотата на случаите *общо с ПЕ* беше 29.54% (13/44 бременни). В групата с аналогична анамнеза, но без терапия (КГ-1), честотата общо на ПЕ беше 17.72% (28/158 бременни), като разликата между двете групи *не беше статистически значима* ($p = 0.093$). В КГ-2 (бременни с предшестващи нормални раждания) честотата общо на ПЕ - 0.62% (2/320 пациентки) беше *значимо по-малко* от тази в ИГ-НДА ($p = 0.0001$).

Анализът на данните за случаите *с тежка ПЕ* показва, че при конкретната доза аспирин (100 mg/дн) *няма значима разлика* между ИГ-НДА, в която бяха наблюдавани 11.36% (5/44) случаи с тежка ПЕ и КГ-1, в която бяха регистрирани 12.03% (19/158) такива случаи – $p = 0.904$ (Вж. Табл. 4.3-1.).

В третираната с НДА изследвана група случаите *с умерена ПЕ* бяха 18.18% (8/44), а в КГ-1 тези случаи бяха *парадоксално значимо по-малко* – 5.7% (9/158) от ИГ-НДА, $p = 0.014$. В КГ-2 случаите с умерена ПЕ бяха *значимо по-малко* от ИГ-НДА – 0.62% (2/320), $p = 0.0001$. Парадоксалната разлика между ИГ-НДА и КГ-1 по този показател вероятно се дължи на сравнително малкия брой случаи с умерена ПЕ в тези групи.

Като допълнение, в КГ-1 без АМ относителният дял на случаите с тежка ПЕ спрямо общия брой случаи с ПЕ беше 67.86% (19/28), докато в ИГ-НДА този процент беше по-малък – 38.46% (5/13 случая). *Разликата* между тези две групи *не беше статистически значима* ($p = 0.075$), но въпреки това беше отчетлива. В КГ-2 липсваха случаи с тежка ПЕ.

Като цяло, *общата честота на МПУ* в ИГ-НДА – 47.73% (21/44) *не се различаваше съществено* от тази в КГ-1 – 48.73% (77/158) при $p = 0.904$, но беше *значимо по-висока* от тази в КГ-2 (без предшестващи МПУ и без терапия) – 5.94% (19/320), $p = 0.0001$.

4.3.2. Честотата на повторно развитие на МПУ при бременните от ИГ, третиранни само с НМХ (ИГ-НМХ), е показана на Табл. 4.3-2.

Не се установи статистически значима разлика между в третираната с НМХ изследвана група (ИГ-НМХ) и КГ-1 (пациентки с аналогична анамнеза, но без терапия през настоящата бременност) по отношение на повечето показатели, отразяващи честотата на повторно развитие на МПУ (случаи с ПЕ, с АП, общо случаи с МПУ), $p > 0.05$. Спрямо КГ-2 (здрави контроли) обаче, разликите *бяха статистически значими*, въпреки приложената АМ, $p < 0.05$.

В ИГ-НМХ, случаите с *умерена ПЕ* бяха 14.86% (11/74), парадоксално *статистически значимо повече*, отколкото в КГ-1 – 5.70% (9/158), $p = 0.020$. В КГ-2 случаите с умерена ПЕ бяха 0.62% (2/320), като *разликата* спрямо ИГ-НМХ *отново беше статистически значима* ($p = 0.0024$).

Единствено в ИГ бяха регистрирани 12.16% (9/74) случая *общо с ИУРП*, а в КГ-1 този процент беше 28.48% (45/158), като разликата между двете групи *беше статистически значима* ($p=0.006$), предимно за сметка на случаите с тежка ИУРП, които в ИГ-НМХ в ИГ-НМХ бяха 5/74 (6.76%) - *значимо по-малко* спрямо КГ-1 - съответно 29/158 (18.35%), $p=0.02$. В сравнение с КГ-2 - 3.43% (11/320) случаите с тежка ИУРП в ИГ-НМХ бяха отново макар *статистически незначимо повече*, $p=0.194$. Процентът на случаите общо с ИУРП от ИГ-НМХ се оказа обаче, *значимо по-висок* от този в КГ-2 (с предишна нормална бременност), който беше съответно 5% (16/320) – $p=0.023$.

Таблица 4.3-2. Честота на повторно развитие на МПУ (ПЕ, ИУРП, АП и ИУС) при пациентки, третирани с НМХ

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НМХ N= 74/169 44%	КГ-1 N= 158	КГ-2 N =320	P 1/2	P 1/3
Случаи с ПЕ – обща N (%)	20/74 27.03%	28/158 17.72%	2/320 0.62%	0.119	<u>0.0001</u>
Случаи с тежка ПЕ – N (%)	9/74 12.16%	19/158 12.03%	-	0.976	-
Случаи с умерена ПЕ – N (%)	11/74 14.86%	9/158 5.70%	2/320 0.62%	<u>0.020</u>	<u>0.0024</u>
Тежка ПЕ/Обща ПЕ	9/20 45.00%	19/28 67.86%	-	0.114	-
Случаи с ИУРП – общо N (%)	9/74 12.16%	45/158 28.48%	16/320 5.0%	<u>0.006</u>	<u>0.023</u>
Случаи с умерена ИУРП – N (%)	4/74 5.41%	16/158 10.13%	5/320 1.56%	0.234	<u>0.047</u>
Случаи с тежка ИУРП – N (%)	5/74 6.76%	29/158 18.35%	11/320 3.43%	<u>0.02</u>	0.194
Случаи с абрупцио – N (%)	2/74 2.70%	1/158 0.63%	-	0.194	-
Случаи ИУС – N (%)	-	3/158 1.89%	1/320 0.31%	-	-
Общо МПУ	31/74 41.89%	77/158 48.73%	19/320 5.94%	0.332	<u>0.0001</u>

Като цяло *честотата общо на МПУ* в ИГ-НМХ – 41.89% (31/74) *не беше значимо различна* от тази в КГ-1 – 48.73% (77/158), но беше *значимо по-висока*, въпреки терапията, от тази в КГ-2 (без предшествващи МПУ) – 5.94% (19/320) – $p=0.0001$.

4.3.3. Честотата на повторно развитие на МПУ при бременните от ИГ, третиранни едновременно с НДА и НМХ (ИГ-НДА+НМХ), е показана на Табл. 4.3-3.

Не се установи статистически значима разлика между групата бременни на комбинирана АМ с НДА и НМХ (ИГ-НДА+НМХ) и КГ-1 бременни с аналогична анамнеза, но без терапия през настоящата бременност, по отношение на показателите, отразяващи риска от повторно развитие на МПУ (ПЕ, ИУРП, АП, случаи общо с МПУ), $p > 0.05$. Спрямо КГ-2 (зdravi контроли) обаче, разликите бяха статистически значими, въпреки приложената АМ, $p < 0.05$.

Таблица 4.3-3. Честота на повторно развитие на МПУ (ПЕ, ИУРП, АП, ИУС) при пациентки, третиранни с НДА и НМХ

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НДА+НМХ N= 51/169 30%	КГ-1 N= 158	КГ-2 N =320	P 1/2	P 1/3
Случаи с ПЕ – обща N (%)	14/51 27.45%	28/158 17.72%	2/320 0.62%	0.131	<u>0.0001</u>
Случаи с тежка ПЕ – N (%)	8/51 15.69%	19/158 12.03%	-	0.496	-
Случаи с умерена ПЕ – N (%)	6/51 11.76%	9/158 5.70%	2/320 0.62%	0.144	<u>0.001</u>
Тежка ПЕ/Обща ПЕ	8/14 57.14%	19/28 67.86%	-	0.496	-
Случаи с ИУРП – общо N (%)	8/51 15.69%	45/158 28.48%	16/320 5.0%	0.067	<u>0.004</u>
Случаи с умерена ИУРП – N (%)	2/51 3.92%	16/158 10.13%	5/320 1.56%	0.171	0.250
Случаи с тежка ИУРП – N (%)	6/51 11.76%	29/158 18.35%	11/320 3.43%	0.271	<u>0.008</u>
Случаи с абрупцио – N (%)	1/51 1.96%	1/158 0.63%	-	0.395	-
Случаи ИУС – N (%)	-	3/158 1.89%	1/320 0.31%	-	-
Общо МПУ	23/51 45.09%	77/158 48.73%	19/320 5.94%	0.653	<u>0.0001</u>

Като цяло честота *общо на случаите с МПУ* в ИГ-НДА+НМХ – 45.09% (23/51) не се различаваше съществено от тази в КГ-1 - 48.73% (77/158), при $p=0.653$, но беше значимо по-висока от тази в КГ-2 (без предшестващи МПУ) – 5.94% (19/320) – $p=0.0001$.

4.3.4 Сравнение на честотата на повторно развитие на МПУ в трите подгрупи на ИГ (169), получаващи само НДА (N=44), само НМХ (N=74) или едновременно НДА и НМХ (N=51).

При сравняване на трите подгрупи от ИГ на различни видове АМ, *не се установиха статистически значими разлики* по нито един от изследваните показатели, характеризиращи риска от повторно развитие на МПУ, при $p > 0.05$.

Честотата *общо на МПУ* в подгрупата, получаваща НДА беше 47.72% (21/44), в групата, получаваща НМХ беше 41.89 % (31/74), а в тази, получаваща комбинирана АМ с НДА и НМХ – 45.09% (23/51). Разликите между трите подгрупи *не бяха статистически значими*, $p > 0.05$.

ОБСЪЖДАНЕ

През последните две десетилетия интензивно се проучва ролята на ниските дози аспирин (НДА) и нискомолекулните хепарини (НМХ), приложени самостоятелно или в комбинация, с цел превенция на повтарящи се МПУ. Засега липсва единство в мненията кой тип антитромботична медикация (АМ) и в какви дози е ефективна за превенция на МПУ при последващи бременности (Bar J et al., 2001; Barton JR et al., 2008; Bramham K et al., 2011; Li H et al., 2005).

В нашето проучване може да се обобщи, че в изследваната група на АМ само с НДА (ИГ-НДА) честотата общо на случаите с ПЕ беше парадоксално макар и незначимо по-висока спрямо КГ-1 с аналогична анамнеза, но без терапия. Това може да се дължи на сравнително малкия брой случаи в подгрупата, получаваща НДА. В ИГ, получаваща НДА обаче, процентът на случаите с тежка ПЕ беше по-нисък от съответния в КГ-1 – със същата анамнеза, но без терапия. Именно случаите с ранна тежка ПЕ преди 34 г.с. се свързват с по-неблагоприятен майчин и перинатален изход в сравнение с тези с късна ПЕ (Gomathy E et al., 2018). В този смисъл, по-високият процент на случаите общо с ПЕ в ИГ-НДА спрямо този в КГ-1 би могъл да се дължи на по-високата честота на случаите с умерена ПЕ в ИГ-НДА спрямо тези с тежка ПЕ. Като допълнение, в КГ-1 без АМ относителният дял на случаите с тежка ПЕ спрямо общия брой случаи с ПЕ беше 67.86% (19/28), докато в ИГ-НДА този процент беше по-малък – 38.46% (5/13 случая). Разликата между тези две групи *не беше статистически значима*, но въпреки това беше отчетлива. Отбеляза се тенденция и към понижаване и на процента на случаите с ИУРП (общо, с умерена и тежка ИУРП) в ИГ-НДА спрямо КГ-1, но разликата не беше статистически значима. В ИГ-НДА, въпреки терапията обаче, честотата на ПЕ, ИУРП (обща и тежка) и общо на МПУ остана статистически значимо по-висока от тази в КГ-2 (с предшестващи нормално протекли бременности).

В нашето проучване случаите общо с ПЕ бяха незначимо повече в ИГ-НМХ спрямо КГ-1, но предимно отново за сметка на тези с умерена ПЕ. Честотата на последните беше

парадоксално по-висока в ИГ-НМХ в сравнение с тази в КГ-1, вероятно във връзка с по-малката представителна извадка. Липсваше статистически значима разлика в ИГ-НМХ спрямо КГ-1 по отношение на случаите с тежка ПЕ и с АП. По отношение на общата честота на ИУРП, се установи значимо понижаване на нейния процент в ИГ-НМХ спрямо КГ-1, за сметка на случаите с тежка ИУРП, които също бяха статистически значимо по-малко в ИГ-НМХ в сравнение с КГ-1. Като цяло обаче, процентът на случаите общо с МПУ не се отличаваше значимо спрямо съответния в КГ-1 – също с анамнеза за МПУ, но без терапия. В ИГ-НМХ беше отбелязана и съществена тенденция за по-нисък относителен дял на случаите с тежка ПЕ спрямо общия брой случаи с ПЕ, без разликите с КГ-1 да са статистически значими.

Съгласно резултатите от нашето проучване, може да се обобщи, че липсваше статистически значима разлика между ИГ, получаваща комбинирана АМ с НДА и НМХ (ИГ-НДА+НМХ) и КГ-1 по отношение на честотата на повторно развитие на МПУ през настоящата бременност. Наблюдавано беше известно понижаване на честотата на случаите общо, с умерена, и с тежка ИУРП, но разликите не бяха статистически значими. Що се отнася до случаите общо, с тежка и с умерена ПЕ, честотата въпреки АМ беше парадоксално по-висока в ИГ-НДА+НМХ спрямо КГ-1, отново без разликите да бъдат статистически значими. Тези резултати вероятно се дължат на малкия брой случаи в изследваните подгрупи. В ИГ-НДА+НМХ обаче, докато случаите с тежка ПЕ съставляваха 57.14% от всички случаи с ПЕ, то в КГ-1 без терапия този процент беше отчетливо по-висок – 67.86%.

В изследваните от нас групи, получаващи различни видове АМ поради предшестващи бременности с МПУ, се наблюдаваше значимо по-висока честота на МПУ в сравнение с КГ-2 (бременни без анамнеза за МПУ, с предшестващи нормално протекли бременности). Този факт се отнасяше общо за всички МПУ и поотделно за случаите с ПЕ и ИУРП. Това доказва, че патогенезата на МПУ е сложна и за тяхното възникване имат значение множество фактори, а не само плацентарната хипоперфузия и исхемия.

При сравняване на честотата на повторно развитие на МПУ в нашето проучване – общо и по видове, нямаше значими разлики между трите подгрупи, получаващи само НДА, само НМХ или комбинация от тях, по отношение на нито един от анализирания показател. Липсваха статистически значими разлики между трите подгрупи по отношение на процента случаи с ПЕ – общо, умерена и тежка, с ИУРП – общо, умерена и тежка, с абрупция на плацентата и интраутеринна смърт, и общо – с МПУ. Въпреки липсата на статистически значими разлики между трите подгрупи на ИГ, отчетливо най-нисък относителен дял на случаите с тежка ПЕ спрямо общия брой случаи с ПЕ беше установен в ИГ-НДА спрямо другите две подгрупи – ИГ-НМХ и ИГ-НДА+НМХ.

С оглед на казаното по горе е уместно при бременни с предшестващи МПУ АМ да се осъществява само с НДА поради ниската цена, лесното приложение и липсата на сериозни

странични ефекти. Препоръчително е да се следват съвременните тенденции, като се прилагат дози от 150 мг/дн, чиито ефект е по-изразен в сравнение с този на по-ниските дози (най-нови данни от ASPRE-проучването).

4.4. ИЗХОД НА БРЕМЕННОСТТА ПРИ ПАЦИЕНТКИ С ПРЕДШЕСТВАЩИ МЕДИИРАНИ ОТ ПЛАЦЕНТАТА УСЛОЖНЕНИЯ, ПОЛУЧАВАЩИ АНТИТРОМБОТИЧНА МЕДИКАЦИЯ ПРЕЗ НАСТОЯЩАТА БРЕМЕННОСТ.

Беше анализиран изходът на бременността при пациентки, получаващи АМ поради предшестваща бременност с МПУ, и беше сравнен с този при бременни със същата анамнеза, но без АМ (КГ-1), както и с този при бременни с предшестващи нормално протекли бременности (КГ-2).

4.4.1. Изходът на бременността при пациентки от ИГ на АМ само с НДА спрямо КГ-1 и КГ-2 е представен на Табл. 4.4-1.

Липсваха статистически значими разлики между ИГ-НДА и контролната група бременни с аналогична анамнеза, но без терапия (КГ-1) по отношение на показателите, характеризиращи изхода на бременността, като средна г.в. при раждането, процентът на случаите с ПР (общо, спонтанни - СПР и предизвикани - ППР), на случаите с ЦС (общо и поради ФД), както и на случаите с необходимост от прекъсване на бременността по медицински показания поради тежка ПЕ и/или ИУРП (ТОР), $p>0.05$. Спрямо КГ-2 (здрави контроли) обаче, разликите *бяха статистически значими*, въпреки приложената АМ, $p<0.05$.

Въпреки липсата на статистически значими разлики, се установи отчетливо по-нисък процент на случите с ПР (общо и ППР), както и по-нисък относителен дял на бременностите с ППР спрямо общия брой на случаите, завършили с ПР, $p>0.05$ (вж Табл. 4.4-1.).

Честотата общо на **ПР** в ИГ-НДА беше 37.21% (16/43), а в КГ-1 (без терапия) – 41.83% (64/153). *Разликата* между двете групи *не беше статистически значима* ($p=0.589$). Същевременно обаче, процентът на ПР в ИГ-НДА беше *значимо по-висок* спрямо този в КГ-2 съответно 7.81% (25/320) – $p=0.0001$ (вж Табл. 4.4-1.).

Не съществуваха статистически значими различия в процентите на ППР между ИГ-НДА – 25.58% (11/43) и КГ-1 – 34.64% (53/153) – $p=0.263$. Процентът на ППР обаче, беше *значимо по-висок* в ИГ-НДА в сравнение с този в КГ-2, където този процент възлизаше на 4.06% (13/320) – $p=0.0001$ (вж Табл. 4.4-1.).

Таблица 4.4-1. Изход на бременността при пациентки, третиран с НДА поради предшестващи бременности с МПУ

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НДА N=44/169 26%	КГ-1 N= 158	КГ-2 N =320	P 1/2	P 1/3
Средна гестационна възраст при раждането (г.с.)	36.81	36.57	39.16	0.533	<u>0.0001</u>
Преждевременно раждане – общо – N (%)	16/43 37.21%	64/153 41.83%	25/320 7.81%	0.589	<u>0.0001</u>
Предизвикано преждевременно раждане – N (%)	11/43 25.58%	53/153 34.64%	13/320 4.06%	0.263	<u>0.0001</u>
Относителен дял на предизвикани преждевременни раждания/общ брой преждевременни раждания	11/16 68.75%	53/64 82.81%	13/25 52%	0.208	0.289
Спонтанно преждевременно раждане – N (%)	5/43 11.63%	11/153 7.19 %	12/320 3.75%	0.347	<u>0.039</u>
ЦС – общо N (%)	31/44 70.45%	101/158 63.92%	135/320 42.19%	0.477	<u>0.0001</u>
ЦС заради фетален дистрес – N (%)	6/31 19.35%	14/101 13.86%	8/135 5.93%	0.453	<u>0.015</u>
ТОР - N (%)	1/44 2.27%	5/158 3.16%	-	1	-

Относителният дял на ППР спрямо общия брой ПР в ИГ-НДА беше 68.75% (11/16), а в КГ-1 беше 82.81% (53/64), като разликата *не беше статистически значима*, $p=0.208$. Относителният дял на ППР в ИГ-НДА беше обаче *незначимо по-висок* в ИГ в сравнение с КГ-2, където стойността на този показател беше 52% (13/25), $p=0.289$.

4.4.2. Изходът на бременността при пациентки от ИГ на АМ само с НМХ спрямо КГ-1 и КГ-2 е представен на Табл. 4.4-2.

Липсваха статистически значими разлики между ИГ-НМХ и контролната група бременни с аналогична анамнеза, но без терапия (КГ-1) по отношение на показателите, характеризиращи изхода на бременността, като средна г.в. при раждането, процента на ПР (общо, СПР и ППР), относителния дял на ППР, процента на бременностите, прекъснати по медицински показания при $p>0.05$. Спрямо КГ-2 (зdravi контроли) обаче, разликите *бяха статистически значими*, въпреки приложената АМ, $p<0.05$.

Въпреки терапията, не се отбелязва тенденция за спад на процента общо на случаите с ПР, който в ИГ-НМХ беше незначимо по-висок - 45.83% (33/72) спрямо КГ-1 – 41.83% (64/153), при $p=0.569$. Разликата по отношение на същия показател спрямо КГ-2 беше статистически значима – съответно 45.83% (33/72) и 7.81% (25/320), при $p=0.0001$.

Аналогична тенденция се установи и по отношение на процента на случаите с ППР, който в ИГ-НМХ беше се оказа макар и незначимо, но по-висок - 37.5% (27/72) спрямо КГ-1 - 34.64% (53/153), при $p=0.674$. Спрямо КГ-2 разликата беше статистически значима – съответно 37.5% (27/72) в ИГ-НМХ и 4.06% (13/320) в КГ-1, при $p=0.0001$ (Вж. Табл. 4.4-2).

Относителният дял на случаите с ППР спрямо общия брой ПР в ИГ-НМХ не се различавае значимо от този в КГ-1 – съответно 81.8% (27/33) спрямо 82.81% (53/64), при $p=0.904$. Спрямо КГ-2 обаче, беше отчетена статистически значима разлика – съответно 81.8% (27/33) и 52% (13/25), при $p=0.015$.

Статистически значимо по-висока беше честотата на ЦС (общо) за ИГ, третирана с НМХ - 79.73% (59/74), спрямо тази в КГ-1 - 63.92% (101/158) - $p=0.015$. Значимо по-висок беше и процентът на ЦС (общо) в ИГ-НМХ в сравнение с този в КГ-2, който беше съответно 42.19% (135/320) – $p=0.0001$.

Таблица 4.4-2. Изход на бременността при пациентки, третирани с НМХ поради предшестващи бременности с МПУ

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НМХ N=74/169 44%	КГ-1 N= 158	КГ-2 N =320	P 1/2	P 1/3
Средна гестационна възраст при раждането (г.с.)	36.7	36.57	39.16	0.829	<u>0.0001</u>
Преждевременно раждане – общо – N (%)	33/72 45.83%	64/153 41.83%	25/320 7.81%	0.569	<u>0.0001</u>
Предизвикано преждевременно раждане – N (%)	27/72 37.5%	53/153 34.64%	13/320 4.06%	0.674	<u>0.0001</u>
Относителен дял на предизвикани преждевременни раждания/общ брой преждевременни раждания	27/33 81.8%	53/64 82.81%	13/25 52%	0.904	<u>0.015</u>
Спонтанно преждевременно раждане – N (%)	6/72 8.33%	11/153 7.19 %	12/320 3.75%	0.764	0.093
ЦС – общо N (%)	59/74 79.73%	101/158 63.92 %	135/320 42.19%	<u>0.015</u>	<u>0.0001</u>
ЦС заради фетален дистрес – N (%)	7/59 11.86%	14/101 13.86%	8/135 5.93%	0.719	0.156
ТОР – N (%)	2/74 2.70%	5/158 3.16%	-	1	-

4.4.3. Изходът на бременността при пациентки от ИГ на АМ с НДА и НМХ спрямо КГ-1 и КГ-2 е представен на Табл. 4.4-3.

Липсваха статистически значими разлики между ИГ-НДА+НМХ и контролната група бременни с аналогична анамнеза, но без терапия (КГ-1) по отношение на всички показатели, характеризиращи изхода на бременността, $p > 0.05$. Спрямо КГ-2 (здравни контроли) обаче, разликите бяха статистически значими, въпреки приложената АМ, $p < 0.05$. (Вж. Табл. 4.4-3)

Въпреки терапията, не се отбелязва тенденция за спад на процента общо на случаите с ПР, който в ИГ-НДА+НМХ беше *незначимо повече* - 56.25% (27/48), спрямо КГ-1 (без терапия) – 41.83% (64/153), при $p = 0.08$. ПР в ИГ-НДА+НМХ бяха обаче *значимо по-чести* спрямо КГ-2 - 7.81% (25/320), $p = 0.0001$.

Таблица 4.4-3. Изход на бременността при пациентки, третирани едновременно с НМХ и НДА при предшестващи бременности с МПУ

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НДА и НМХ N= 51/169 30%	КГ-1 N= 158	КГ-2 N =320	P 1/2	P 1/3
Средна гестационна възраст при раждането (г.с.)	36.15	36.57	39.16	0.200	<u>0.0001</u>
Преждевременно раждане – общо – N (%)	27/48 56.25%	64/153 41.83%	25/320 7.81%	0.08	<u>0.0001</u>
Предизвикано преждевременно раждане – N (%)	22/48 45.83%	53/153 34.64%	13/320 4.06%	0.162	<u>0.0001</u>
Относителен дял на предизвикани преждевременни раждания/общ брой преждевременни раждания	22/27 81.48%	53/64 82.81%	13/25 52%	0.881	<u>0.0238</u>
Спонтанно преждевременно раждане – N (%)	5/48 10.42%	11/153 7.19 %	12/320 3.75%	0.472	<u>0.04</u>
ЦС – общо N (%)	38/51 74.51%	101/158 63.92 %	135/320 42.19%	0.117	<u>0.0001</u>
ЦС заради фетален дистрес – N (%)	7/38 18.42%	14/101 13.86%	8/135 5.93%	0.596	<u>0.024</u>
ТОР – N (%)	3/51 5.88%	5/158 3.16%	-	0.407	-

Не съществуваха обаче, статистически значими разлики в процентите на *предизвиканите ПР (ППР)* между ИГ, третирана с НДА и НМХ – 45.83% (22/48) и КГ-1 -

34.64% (53/153), при $p=0.162$, въпреки приложената терапия. *Процентът* на ППР беше *значимо по-висок* в ИГ-НДА+НМХ в сравнение с този в КГ-2, при която този процент беше 4.06% (13/320) – $p=0.0001$ (Вж. Табл. 4.4-3.).

Относителният дял на ППР в ИГ-НДА+НМХ спрямо общия брой ПР беше 81.48% (22/27), а в КГ-1 – 82.81% (53/64), като разликата между двете групи *не беше статистически значима* ($p=0.881$). В КГ-2 обаче, относителният дял на ППР беше *значимо по-нисък* от този в КГ-1 – 52% (13/25), $p=0.0238$.

Статистически незначимо по-висока беше честотата на **ЦС (общо)** за ИГ, третирана с НДА и НМХ - 74.51% (38/51), спрямо тази за КГ-1 - 63.92% (101/158), при $p=0.117$, въпреки терапията. *Значимо по-висок* обаче, беше процентът на ЦС (общо) в ИГ-НДА+НМХ спрямо този в КГ-2 - 42.19% (135/320), при $p=0.0001$.

4.4.4. Сравнение между показателите, отразяващи изхода на бременността на фона на различните видове АМ поради предшестващи бременности с МПУ.

При сравняване на трите подгрупи от ИГ на различни видове АМ, не се установиха статистически значими разлики по нито един от изследваните показатели, отразяващи изхода на бременността, $p>0.05$.

Честотата **общо на ПР** в ИГ-НДА беше 37.21% (16/43), в ИГ-НМХ съответно 45.83% (33/72), а в ИГ-НДА+НМХ - 56.25% (27/48) т.е. *не бяха отчетени статистически значими разлики* по отношение на този показател ($p>0.05$). Що се отнася до показателите, характеризиращи **ППР**, *не съществуваха значими разлики* в честотата на ППР между ИГ-НДА - 25.58% (11/43) и ИГ-НМХ – 37.5% (27/72) при $p=0.190$, както и между ИГ-НМХ – 37.5% (27/72) и ИГ-НДА+НМХ – 45.83% (22/48), при $p=0.363$. Честотата на ППР в ИГ-НДА – 25.58% (11/43) обаче, *беше статистически значимо по-ниска* спрямо тази в групата, третирана с НДА и НМХ – 45.83% (22/48) – $p=0.044$. Относителният дял на ППР в ИГ-НДА беше *най-нисък* – 68.75% (11/16), при 81.8% (27/33) в ИГ-НМХ и 81.48% (22/27) в ИГ-НДА+НМХ ($p>0.05$).

Статистически незначими бяха разликите общо в честотата на ЦС в разглежданите подгрупи: в ИГ-НДА – 70.45% (31/44), в ИГ-НМХ – 79.73% (59/74) и в ИГ-НДА+НМХ – 74.51% (38/51) – $p>0.05$.

ОБСЪЖДАНЕ

Според резултатите от нашето проучване на фона на АМ само с НДА гестационният срок при раждането не се отличава значимо от този в КГ-1, но е значимо по-нисък спрямо КГ-2. Отбелязва се тенденция към по-нисък процент общо на ПР спрямо КГ-1. Относителният дял на случаите с ППР макар и незначимо е по-нисък в групата, третирана с НДА (68.75%) в сравнение с контролната група с аналогична анамнеза, но без терапия (82.81%). Процентът на

ЦС заради фетален дистрес е незначимо по-висок от този в КГ-1 и значимо по-висок от този в КГ-2.

Липсваше статистически значима разлика в ИГ пациентки на АМ само с НМХ спрямо КГ-1 по отношение на следните показатели: средна г.в. при раждането и честотата на случаите с ПР (спонтанно и предизвикано). Установена беше статистически значима разлика в процента на ЦС (общо), които бяха значимо повече в ИГ-НМХ спрямо КГ-1, вероятно във връзка с обременената акушерска анамнеза при пациентките. Установи се по-ниска честота на ЦС заради фетален дистрес в ИГ-НМХ спрямо КГ-1, но разликата не беше статистически значима.

Липсваше статистически значима разлика в ИГ-НДА+НМХ спрямо КГ-1 по отношение на следните показатели: средната г.в. при раждането, честотата на ПР (общо, спонтанно и предизвикано), ЦС (общо и заради фетален дистрес). В ИГ-НДА+НМХ честотата на тези показатели беше макар и незначимо по-висока, въпреки приложената терапия. При сравнение на ИГ и КГ-2 обаче, разликата беше статистически значима по отношение на всички показатели, характеризиращи изхода на бременността, като резултатите бяха значимо по-добри в КГ-2.

При сравняването на трите подгрупи АМ по нито един от анализиранияте показатели, отнасящи се до изхода на бременността (средна г.в. при раждането, ПР - общо, спонтанно и предизвикано, ЦС – общо и заради ФД) не бяха отбелязани статистически значими различия. В ИГ-НДА обаче, относителният дял на ППР (68.75%) беше отчетливо по-нисък от този в другите две подгрупи на ИГ. В ИГ-НМХ този относителен дял възлизаше на 81.8%, а в ИГ-НДА+НМХ - 81.48%. С оглед на това, че аспириновът в ниски дози е най-лесно приложим, най-евтин и с най-малко странични ефекти, би следвало опитите за профилактика на усложненията и подобряване изхода на бременността при пациентки с предшестващи МПУ, да бъдат правени именно с НДА. При това е уместно да се прилагат по-високи дози – от порядъка на 150 мг/дн, с оглед доказаните им ефекти в най-нови рандомизирани проучвания (ASPRE).

4.5. ИЗХОД ЗА НОВОРОДЕНОТО ПРИ ПАЦИЕНТКИ, ТРЕТИРАНИ С РАЗЛИЧНИ ВИДОВЕ АМ ПОРАДИ ПРЕДШЕСТВАЩИ БРЕМЕННОСТИ С МПУ

4.5.1. Изходът за новороденото при пациентки на АМ само с НДА поради предшестващи бременности с МПУ е показан на Табл. 4.5-1.

При 44 бременни, получаващи АМ с НДА заради предшестващи бременности с МПУ, изходът за новороденото беше сравнен с този при 158 бременни с аналогична анамнеза, но без терапия (КГ-1) и със съответния при 320 бременни без предшестващи МПУ, с нормални предишни бременности (КГ-2).

Липсваха статистически значими разлики между ИГ-НДА и контролната група бременни с аналогична анамнеза, но без терапия (КГ-1) по отношение на показателите,

характеризиращи изхода за новороденото, като средното тегло при раждането, процента на случаите с ННС, както и този на приетите в ИНО, при $p > 0.05$. Спрямо КГ-2 (здрави контроли) обаче, разликите *бяха статистически значими*, въпреки приложената АМ, $p < 0.05$.

Таблица 4.5-1. Изход за новороденото при бременни, третирани с НДА поради предшестващи бременности с МПУ

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НДА N =44/169 26%	КГ-1 N= 158	КГ-2 N = 320	P 1/2	P 1/3
Средно тегло при раждането (г.с.)	2667.38	2462.6	3304.66	0.060	<u>0.0001</u>
Ниско тегло <2500 гр.	10/42 23.8%	51/151 33.8%	10/320 3.12%	0.263	<u>0.0001</u>
Много ниско тегло <1500 гр.	4/42 9.5%	19/151 12.58%	2/320 0.6%	0.789	<u>0.002</u>
Екстремно ниско тегло <1000 гр.	1/42 2.38%	4/151 2.65%	-	1	-
Случаи с ННС – N (%)	-	1/147 0.68 %	-	-	-
Приети в ИНО – N (%)	20/41 48.78%	83/147 56.46%	46/319 14.42%	0.478	<u>0.0001</u>

Отчетена беше отчетлива тенденция за спад на честотата на случаите с ниско <2500 гр. и много ниско тегло <1500 гр. в ИГ-НДА спрямо КГ-1, макар и *разликата да не беше статистически значима*, при $p > 0.05$.

Процентът на случаите с *ниско тегло на новороденото <2500 гр.* в ИГ-НДА беше 23.8% (10/42), спрямо 33.8% (51/151) в КГ-1, при $p = 0.263$. В КГ-2 обаче, броят на случаите с ниско тегло на плода <2500 гр. - 3.12% (10/320) беше *значимо по-малък* в сравнение с този в ИГ-НДА - 23.8% (10/42), $p = 0.0001$.

Аналогичен беше и резултатът от статистическата обработка на случаите с *много ниско тегло на новороденото <1500 гр.*, които в ИГ-НДА възлизаха на 9.5% (4/42), в КГ-1 12.58% (19/151) при *липса на статистически значима разлика* ($p = 0.789$), докато в КГ-2 – 0.6% (2/320), беше *отчетена статистически значима разлика* $p = 0.002$ (Вж. Табл. 4.5-1).

Случаите с *екстремно ниско тегло <1000 гр.* в ИГ-НДА бяха 2.38% (1/42), в КГ-1 – 2.65% (4/151), а в КГ-2 липсваха такива случаи. *Разликата* между ИГ-НДА и КГ-1 отново *не беше статистически значима*, при $p = 1$.

Процентът на приетите в *ИНО* новородени - 48.78% (20/41) от ИГ-НДА беше отчетливо по-нисък спрямо този в КГ-1 - 56.46% (83/147), въпреки че *не се отчете статистически значима разлика* – $p = 0.478$. Същевременно процентът на приетите в ИНО от ИГ-НДА беше *значимо по-висок* в сравнение с този от КГ-2 - съответно 14.42% (46/319) – $p = 0.0001$.

4.5.2. Изходът за новороденото при пациентки на АМ само с НМХ поради предшестващи бременности с МПУ е показан на Табл. 4.5-2.

Липсваха статистически значими разлики между ИГ-НМХ и контролната група бременни с аналогична анамнеза, но без терапия (КГ-1) по отношение на показателите, характеризиращи изхода за новороденото, при $p > 0.05$. Спрямо КГ-2 (зdravi контроли) обаче, разликите бяха статистически значими, въпреки приложената АМ, $p < 0.05$.

На фона на АМ в ИГ-НМХ беше наблюдавана отчетлива тенденция за спад на честотата на случаите с **ниско тегло на новороденото <2500 гр.** - 26.38% (19/72), спрямо 33.8% (51/151) в КГ-1, без разликите да са статистически значими ($p = 0.284$), докато в КГ-2 процентът на случаите с ниско тегло на плода <2500 гр. – 3.12% (10/320) беше **значимо по-нисък** в сравнение с този в ИГ-НМХ – 26.38% (19/72), $p < 0.0001$.

Статистически значими разлики между ИГ-НМХ и КГ-1 липсваха и за случаите с **много ниско тегло на новороденото <1500 гр.**, които в ИГ-НМХ бяха 6.9% (5/72), а в КГ-1 - 12.58% (19/151) при $p = 0.204$, като отново беше отчетена тенденция към по-ниска честота на новородените с много ниско тегло на плода на фона на приложената АМ. В КГ-2 случаите с много ниско тегло при раждането (2/320 – 0.6%) бяха **значимо по-малко** от тези в ИГ-НМХ – 6.9% (5/72), $p = 0.0001$.

Таблица 4.5-2. Изход за новороденото при бременни, третирани с НМХ поради предшестващи бременности с МПУ

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НМХ N =74/169 44%	КГ-1 N= 158	КГ-2 N =320	P 1/2	P 1/3
Средно тегло при раждането (г.)	2607.81	2462.6	3304.66	0.109	<u>0.0001</u>
Ниско тегло <2500 гр.	19/72 26.38%	51/151 33.8%	10/320 3.12%	0.284	<u><0.0001</u>
Много ниско тегло <1500 гр.	5/72 6.9%	19/151 12.58%	2/320 0.6%	0.204	<u>0.0001</u>
Екстремно ниско тегло <1000 гр.	3/72 4.16%	4/151 2.65%	-	0.542	-
Случаи с ННС – N (%)	-	1/147 0.68 %	-	-	-
Приети в ИНО – N (%)	30/70 42.86%	83/147 56.46%	46/319 14.42%	0.081	<u>0.0001</u>

Случаите с **екстремно ниско тегло <1000 гр.** в ИГ-НМХ бяха 4.16% (3/72), в КГ-1 – 2.65% (4/151), а в КГ-2 липсваха такива случаи. *Разликата* между ИГ-НМХ и КГ-1 отново *не беше статистически значима*, при $p = 0.542$.

В **ИНО** бяха приети 42.86% (30/70) от новородените в ИГ-НМХ и 56.46% (83/147) от тези в КГ-1. *Разликата* в честотата между ИГ-НМХ и КГ-1 по отношение на този показател *не беше статистически значима* – $p=0.081$. Същевременно *процентът* на приетите в ИНО от ИГ-НМХ беше *значимо по-висок* в сравнение с този в КГ-2 - съответно 14.42% (46/319), $p=0.0001$.

4.5.3. Изходът за новороденото при пациентки на комбинирана АМ с НДА и НМХ поради предшестващи бременности с МПУ е показан на Табл. 4.5-3.

Липсваха статистически значими разлики между ИГ на АМ с НДА и НМХ (ИГ-НДА+НМХ) и контролната група бременни с аналогична анамнеза, но без терапия (КГ-1) по отношение на повечето показатели, характеризиращи изхода за новороденото, при $p>0.05$. Спрямо КГ-2 (зdravi контроли) обаче, разликите *бяха статистически значими*, въпреки приложената АМ, $p<0.05$.

Новородените с ниско тегло <2500 гр. в ИГ-НДА+НМХ бяха 22.92% (11/48), а в КГ-1 - 33.8% (51/151). *Разликата не беше статистически значима* при $p=0.159$. Новородените с ниско тегло <2500 гр. в КГ-2 обаче, бяха *статистически значимо по-малко* спрямо ИГ-НДА+НМХ - 3.12% (10/320), $p<0.0001$.

Таблица 4.5-3. Изход за новороденото при бременни на комбинирана АМ с НДА и НМХ поради предшестващи бременности с МПУ

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НДА и НМХ N= 51/169 30%	КГ1 N= 158	КГ2 N =320	P 1/2	P 1/3
Средно тегло при раждането (гр.)	2420.10	2462.6	3304.66	0.677	<u>0.0001</u>
Ниско тегло <2500 гр.	11/48 22.92%	51/151 33.8%	10/320 3.12%	0.159	<u><0.0001</u>
Много ниско тегло <1500 гр.	2/48 4.17%	19/151 12.58%	2/320 0.6%	0.099	<u>0.0001</u>
Екстремно ниско тегло <1000 гр.	8/48 16.67%	4/151 2.65%	-	<u>0.00038</u>	-
Случаи с ННС – N (%)	2/47 4.25%	1/147 0.68 %	-	0.084	-
Приети в ИНО – N (%)	24/47 51.06%	83/147 56.46%	46/319 14.42%	0.516	<u>0.0001</u>

Много ниско тегло <1500 гр. беше отчетено в 4.17% (2/48) от случаите в ИГ-НДА+НМХ, в 12.58% (19/151) от случаите в КГ-1 и в 0.6% (2/320) от случаите в КГ-2. *Разликите* по отношение на този показател в ИГ-НДА+НМХ спрямо КГ-1 *не бяха*

статистически значими при $p=0.099$. В КГ-2 обаче, честотата на новородените с много ниско тегло <1500 гр. беше значимо по-малка от тази в ИГ-НДА+НМХ, $p=0.0001$.

Единствено случаите с **екстремно ниско тегло <1000 гр.** бяха, въпреки терапията парадоксално статистически значимо повече в ИГ-НДА+НМХ – 16.67% (8/48), спрямо КГ-1 – 2.65% (4/151), при $p=0.00038$. В КГ-2 липсваха случаи с екстремно ниско тегло на новородените <1000 гр.

В **ИНО** бяха приети 51.06% (24/47) от новородените в ИГ-НДА+НМХ и 56.46% (83/147) от тези в КГ-1. Разликата в честотата между ИГ-НДА+НМХ и КГ-1 по този показател *не беше статистически значима* – $p=0.516$. Същевременно процентът на приетите в ИНО от ИГ-НДА+НМХ беше *значимо по-висок* в сравнение с този от КГ-2 – съответно 14.42% (46/319) – $p=0.0001$.

4.5.4. *Беше сравнен изходът за новороденото в 3^{ме} подгрупи на ИГ, получаващи различни видове АМ заради предшестващи МПУ.*

Средното тегло при раждането в ИГ-НДА беше 2667 гр., в ИГ-НМХ - 2607 гр., а в ИГ-НДА+НМХ – 2420 гр. *Разликата* между трите подгрупи на АМ *не беше статистически значима* ($p>0.05$), но беше установена тенденция към по-високо средно тегло на новороденото на фона на АМ с НДА.

Новородените с ниско тегло <2500 гр. в ИГ-НДА са 23.8% (10/42), в ИГ-НМХ – 26.38% (19/72), в ИГ-НДА+НМХ – 22.92% (11/48), като отново *не беше отбелязана статистически значима* разлика между трите подгрупи ($p>0.05$).

Същото се отнасяше и за новородените с **много ниско тегло <1500 гр.**, които в ИГ-НДА възлизаха на 9.5% (4/42), в ИГ-НМХ – 6.9% (5/72), в ИГ-НДА+НМХ – 4.17% (2/48). И в тези подгрупи разликите *не бяха статистически значими*, $p>0.05$.

Новородените с екстремно ниско тегло <1000 гр. в ИГ-НДА+НМХ бяха 16.67% (8/48). Този процент беше *значимо по-висок* от съответния в ИГ-НДА - 2.38% (1/42), и от този в ИГ-НМХ – 4.17% (3/72), $p<0.05$. Сравненията между ИГ-НДА и ИГ-НМХ *не показаха статистически значими разлики* в процента на новородените с екстремно ниско тегло при $p=0.617$, но тенденцията към понижаване на процента на новородените с екстремно ниско тегло <1000 гр. Беше в полза на АМ с НДА, където тази честота беше по-ниска.

Процентът на случаите, приети в **ИНО** от ИГ-НДА беше 48.78% (20/41), от ИГ-НМХ - 42.86% (30/70), а от ИГ-НДА+НМХ – 51.06% (24/47). *Разликите* между трите подгрупи *не бяха статистически значими*, $p>0.05$.

Обобщено, *липсваха значими различия* в трите подгрупи на ИГ (ИГ-НДА, ИГ-НМХ, ИГ-НДА+НМХ) по отношение на повечето показатели, характеризиращи изхода за новороденото. Най-ниско средно тегло на новороденото беше установено в ИГ-НДА+НМХ, въпреки че *разликите не бяха статистически значими*. В подгрупата на комбинирана АМ процентът на

новородените с екстремно ниско тегло <1000 гр. беше *значимо по-висок* спрямо този в ИГ-НДА и в ИГ-НМХ.

ОБСЪЖДАНЕ

В нашето проучване се установи, че съществува тенденция за малко по-високо средно тегло на новороденото на фона на АМ само с НДА спрямо КГ-1, въпреки че разликите не бяха статистически значими. Макар и статистически незначимо, по-нисък беше и процентът на приетите в ИНО новородени спрямо КГ-1. Процентът на новородените с много ниско тегло <1500 гр. и екстремно ниско тегло <1000 гр. в ИГ-НДА беше макар и статистически незначимо по-нисък в сравнение с КГ-1. По отношение на всички показатели, отразяващи изхода на бременността за новороденото обаче, значимо по-добри бяха резултатите в КГ-2 спрямо ИГ-НДА.

В сравнение с КГ-1, в ИГ-НМХ беше регистрирано малко по-високо средно тегло на новороденото, малко по-нисък процент на новородените с ниско тегло и малко по-нисък процент на приетите в ИНО, без разликите да са статистически значими. Процентът на новородените с екстремно ниско тегло в ИГ-НМХ беше по-висок от този в КГ-1, без разликата да беше статистически значима.

Не беше отчетена статистически значима разлика и в ИГ, получаваща комбинирана АМ с НДА и НМХ, спрямо КГ-1 по отношение на средното тегло на новороденото, честотата на случаите с ниско тегло <2500 гр. и с много ниско тегло <1500 гр., както и в честотата на случаите с ННС и на приетите в ИНО новородени, въпреки проведената терапия. Новородените с екстремно ниско тегло <1000 гр. в ИГ-НДА+НМХ обаче, се оказаха парадоксално значимо повече в сравнение с тези в КГ-1. Това може да се дължи на малкия брой случаи, но може да се дължи също и на неблагоприятно взаимно действие между аспирина и НМХ.

Съгласно резултатите от нашето проучване липсваха значими различия в трите подгрупи на ИГ (ИГ-НДА, ИГ-НМХ, ИГ-НДА+НМХ) по отношение на повечето показатели, характеризиращи изхода за новороденото. Най-ниско средно тегло беше установено в ИГ-НДА+НМХ, въпреки че разликите бяха статистически незначими. Процентът на новородените с екстремно ниско тегло <1000 гр. беше парадоксално неочаквано *значимо по-висок* в ИГ-НДА+НМХ спрямо този в ИГ-НДА и ИГ-НМХ, като най-ниска честота беше отчетена в ИГ-НДА, отново без разликите да са статистически значими.

5. ИЗВОДИ

5.1. В значителен процент от анкетираните от нас бременни АМ се провеждаше без реални или при недобре прецизирани индикации, без съобразяване естеството на терапията с вида на наличните хемостазни дефекти (при наличие на такива) и по начин, несъобразен с фармакотерапията на прилаганите препарати. Налице беше свръхупотреба на НМХ при бременни без утвърдени индикации за такава терапия.

5.2. АМ при бременни с предшестващи МПУ води до подобрене на някои показатели, характеризиращи кръвния ток в маточните артерии:

- Процентът на случаите с усреднен PI в маточните артерии $>95с$ е значимо по-нисък в групата с АМ, а този на случаите с двустранно нормални PIs в маточните артерии $<95с$ - значимо по-висок в сравнение с контролната група бременни със същата анамнеза, но без терапия. Няма, обаче, статистически значими различия, между изследваната и контролната група в процентите на случаите с двустранно повишени Доплерови индекси в МА $>95с$.

- Няма значими разлики в показателите, характеризиращи кръвотока в МА, между трите подгрупи, получаващи различни видове АМ (само НДА, само НМХ или комбинация от тях).

5.3. АМ при бременни с анамнеза за МПУ, прилагана в дозите от проучването, има известно влияние върху повторното развитие на МПУ през настоящата бременност:

- Относителният дял на случаите с тежка ПЕ спрямо общия брой случаи с ПЕ беше по-нисък в изследваните групи с различна АМ в сравнение с контролните.

- Нямаше значими различия между изследваните и контролните групи по отношение на общата честота на МПУ.

- Нямаше значими разлики в честотата на МПУ (по отделни видове и сумарно) между трите подгрупи, получаващи различни видове АМ.

5.4. АМ при бременни с анамнеза за МПУ, прилагана в дозите от проучването, не влияе значимо върху изхода на бременността, оценен чрез показателите средна г.в. при раждането, процент преждевременни раждания (общо, спонтанни и предизвикани), процент ЦС (общо и заради фетален дистрес), прекъснати бременности.

- Значима разлика се установи само в общия процент на ЦС в подгрупата, третирана с НМХ, който беше значимо по-висок от този в съответната контролна група.

- Не се установиха значими разлики в анализираниите показатели между трите групи, получаващи различни видове АМ, с изключение на процента на предизвиканите преждевременни раждания, който беше най-нисък в групата, приемала само НДА.

5.5. АМ при бременни с анамнеза за МПУ, прилагана в дозите от настоящото проучване, не влияе значимо върху изхода за новороденото, оценен чрез показателите средно тегло при раждането, процент новородени с ниско и много ниско тегло, прием в ИНО, неонатална смъртност, които не се отличават значимо между изследваните и контролните групи с аналогична анамнеза, но без терапия.

- Не съществува значима разлика по отношение на същите показатели и между трите групи, получаващи различни видове АМ.

- Единствената значима разлика беше установена по отношение на процента новородени с екстремно ниско тегло, който в групата, третирана едновременно с НДА и НМХ, беше значимо по-висок както от този в съответната контролна група, така и от тези в групите, третирани само с НДА или само с НМХ.

5.6. Въпреки прилаганата АМ, бременните с предшестващи МПУ имат значимо по-често абнормен кръвоток в МА, по-чести повторни МПУ (по отделни видове и сумарно), по-ниска средна г.в. при раждането, по-висок процент ПР и раждания чрез ЦС и по-наблагоприятни показатели, отразяващи изхода за новороденото в изследваните групи в сравнение със съответните показатели при пациентки с анамнеза за предишни неусложнени бременности.

5.7. С оглед липсата на значими различия между подгрупите, третирани само с НДА, само с НМХ или с комбинация от тях, по отношение на почти всички изследвани показатели (повторно развитие на МПУ, изход на бременността, изход за новороденото), е уместно АМ при пациентки с анамнеза за предшестващи МПУ да се провежда само с НДА.

- В сравнение с НМХ аспириът е по-евтин, лесно приложим и има минимални странични ефекти.

- Дневна доза от 150 мг вероятно би била по-ефективна от изследваната в настоящото проучване и прилагана доскоро у нас доза от 100 мг.

6. ПРИНОСИ

6.1. НАУЧНО - ТЕОРЕТИЧЕСКИ

6.1.1. За пръв път у нас е проведено изследване (анкетно проучване) и критичен анализ на индикациите, поради които се назначават и провеждат различни видове антитромботична медикация при бременни.

6.1.2. За първи път у нас е проведено изследване върху кръвотока в маточните артерии при пациентки, получаващи АМ поради анамнеза за предшестващи бременности с МПУ и е оценен ефектът от нея.

6.1.3. За първи път у нас е проведено системно проучване на ефектите на различни видове АМ при пациентки с предшестващи МПУ върху повторното развитие на МПУ, изхода на бременността и изхода за новороденото.

6.1.3.1. Ефектите на АМ върху повторното развитие на МПУ, изхода на бременността и изхода за новороденото са сравнени между отделни подгрупи, получаващи различни видове АМ, и съответни контролни групи със същата анамнеза, но без терапия, както и с контролна група с предишни нормални бременности.

6.1.3.2. Ефектите на АМ върху повторното развитие на МПУ, изхода на бременността и изхода за новороденото са директно сравнени между отделните подгрупи, получаващи само НДА, само НМХ или комбинация от НДА и НМХ.

6.2. НАУЧНО - ПРИЛОЖНИ

6.2.1. Формулирана е практическа препоръка за провеждането на АМ при бременни с анамнеза за предшестващи МПУ.

7. НАУЧНИ ИЗЯВИ И ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ

1. **Нейкова К**, Димитрова В, Димитров Р, Савов А. (2015) **Индикации за антитромботична медикация през бременността – анализ на практиките в България.** «Акушерство и гинекология» 54 (5):3-12.
2. **Нейкова К**, Димитрова В, Димитров Р, Вакрилова Л. (2016) **Антитромботична медикация при бременни с предшестваща интраутеринна ретардация на плода.** «Акушерство и гинекология» 55(2): 3-9.
3. **Нейкова К**, Димитрова В. (2017) **Медицирани от плацентата усложнения (литературен обзор).** «Акушерство и гинекология» 56 (2):32-42.
4. **Nejkova K**, Dimitrova V, Dimitrov R. (2019) Antithrombotic medication outcome on uteroplacental blood flow in patients with previous obstetric history of placental mediated disorders. Comp rend bulg acad sci. (in print).

УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И СИМПОЗИУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

1. **Нейкова К**, Димитрова В, Димитров Р, Савов А, Вакрилова Л. Антитромботична медикация през бременността: Къде сме ние? 13^{-ти} Национален конгрес по акушерство и гинекология. 13-16 Март 2014, Пловдив, България. (доклад)
2. **Нейкова К**, Димитрова В, Димитров Р, Вакрилова Л. Антитромботична медикация при бременни с предшестваща интраутеринна ретардация на плода. 34^{-ти} Национален конгрес по акушерство. 18-20 Юни 2015, ком. Елените, България. (доклад)
3. **Nejkova K**, Dimitrova V, Dimitrov R, Savov A, Vakrilova L. Antithrombotic Medication during Pregnancy: Where are we? European Congress on Perinatal Medicine. 4-7 June 2014, Florence, Italy. (poster)
4. **Nejkova K**, Dimitrova V, Dimitrov R, Vakrilova L. Antithrombotic Medication in Pregnant Women with Previous Intrauterine Growth Restriction. 25^{-th} European Congress on Perinatal Medicine. 15-18 June 2016, Maastricht, The Netherlands (oral presentation).
5. **Nejkova K**, Dimitrova V, Dimitrov R. The Impact of Antithrombotic Medication on Uteroplacental Blood Flow in Patients with Previous Obstetric History of Placental Mediated Disorders. BIRTH Congress – Clinical Challenges in Labor and Delivery. 14-17 November 2018, Venice, Italy.