

Использование бемипарина в лечении акушерского антифосфолипидного синдрома

Н.К.Тетраушвили[✉], Т.Б.Ионанидзе, А.А.Агаджанова, И.В.Менжинская

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России.
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Проведено исследование, посвященное терапии акушерского антифосфолипидного синдрома у женщин с привычным выкидышем, путем назначения низкомолекулярного гепарина – бемипарина. Получены результаты, свидетельствующие о терапевтическом воздействии препарата в профилактических и терапевтических дозах, побочных эффектов не зарегистрировано. Удалось достичь пролонгирования беременности до доношенного срока в 93,5% наблюдений, преждевременные роды в связи с плацентарной недостаточностью отмечены в 6,5% случаев. Ни в одном наблюдении не отмечено тромбозов, тромбоцитопении, кровотечений во II и III триместрах беременности. При родоразрешениях кровопотеря не превышала нормативных показателей. Антикоагулянтная терапия бемипарином была продолжена в течение 6 нед послеродового периода для профилактики тромботических осложнений.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, привычный выкидыш, преждевременные роды, венозная тромбоэмболия, низкомолекулярные гепарины, бемипарин, плацентарная недостаточность.

[✉]tetrauly@mail.ru

Для цитирования: Тетраушвили Н.К., Ионанидзе Т.Б., Агаджанова А.А., Менжинская И.В. Использование бемипарина в лечении акушерского антифосфолипидного синдрома. Гинекология. 2015; 17 (3): 49–51.

The use of bemparin in obstetric antiphospholipid syndrome

N.K.Tetruashvili[✉], T.B.Ionaidze, A.A.Agadzhanova, I.V.Menzhinskaya

V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation.
1179974, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

A study on the treatment of obstetric antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage by assigning low molecular weight heparin – bemparin. The results show that the therapeutic effects of the drug as a preventive and therapeutic doses side effects are not registered. It was possible to achieve a full-term pregnancy to prolong life in 93.5% of cases, premature birth due to placental insufficiency observed in 6.5% of cases. None of the observation is marked by thrombocytopenia, bleeding in the second and third trimesters of pregnancy. At delivery blood loss did not exceed the standard indicators. Anticoagulation bemparin based therapy was continued for 6 weeks of the postpartum period for the prevention of thrombotic complications.

Key words: antiphospholipid syndrome, habitual miscarriage, premature birth, low molecular weight heparin, bemparin, placental.

[✉]insufficiencytetrauly@mail.ru

For citation: Tetruashvili N.K., Ionaidze T.B., Agadzhanova A.A., Menzhinskaya I.V. The use of bemparin in obstetric antiphospholipid syndrome. Gynecology. 2015; 17 (3): 49–51.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) – одна из основных причин материнской смертности в развитых странах мира [1]. Своевременная и комплексная оценка индивидуального риска тромбозов особенно актуальна в акушерской практике, что связано с тем, что риск ВТЭ во время беременности и в послеродовой период заметно выше, чем у небеременных женщин сопоставимого возраста [2, 3].

Кроме того, наследственные и приобретенные тромбофилии, вызывающие нарушения маточно-плацентарного кровотока, – важнейшие факторы развития таких акушерских осложнений, как привычное невынашивание беременности, тяжелые формы преэклампсии, плацентарная недостаточность, включая синдром задержки роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

В развитых странах, где достигнуто снижение смертности от других причин, ВТЭ является одной из наиболее распространенных причин материнской смертности. В период беременности частота ВТЭ составляет 1 случай на 1 тыс. беременностей, а в послеродовой период – более 7 на 1 тыс. родов. Риск развития ВТЭ возрастает в 2,5 раза в период беременности и в 20 раз в послеродовой период по сравнению с таковыми в популяции небеременных женщин сопоставимого возраста. По данным G.Palageti, риск развития ВТЭ в период беременности возрастает в 10 раз [2]. Беременные с приобретенными или наследственными тромбофилиями, в том числе антифосфолипидным синдромом (АФС), подвержены особенно высокому риску ВТЭ [2].

В основе АФС лежит развитие аутоиммунной реакции к фосфолипидным детерминантам, составляющим основу

клеточной мембраны большинства клеток. В патологический процесс вовлекаются клетки эндотелия сосудов, что в совокупности с активацией свертывающей системы крови предрасполагает к развитию тромбозов [4–7].

Нарушения процессов инвазии трофобласта и плацентации на фоне активного аутоиммунного процесса ведут не только к потерям беременности (среди которых наиболее характерной является антенатальная гибель плода), но и к развитию различной акушерской патологии: плацентарной недостаточности с задержкой роста плода, хронической гипоксии плода, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, преэклампсии, HELLP-синдрому. Механизмы воздействия аутоантител многообразны и связаны с воздействием не только на эндотелий сосудов, но и на развивающийся трофобласт.

По данным литературы, у большинства женщин с аутоиммунной патологией в первую очередь развиваются репродуктивные потери до проявления тромботических осложнений [8, 9].

Подобный симптомокомплекс, выражающийся в сочетании акушерской патологии и высоких уровней антител к β_2 -гликопротеину, кардиолипину или позитивных проб на волчаночный антикоагулянт (ВА), определенных двукратно с интервалом 12 нед, без тромбозов периферических сосудов получил название «акушерский АФС» [10].

Стандартом терапии при верифицированном диагнозе акушерского АФС является назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [14–16] для эффективной профилактики тромботических нарушений.

| Серологические маркеры АФС | | |
|---|--|-------|
| Выявленные серологические маркеры АФС | Пациентки с привычным выкидышем (n=64) | |
| | абс. | % |
| АФС | | |
| Антитела к кардиолипину в среднем или высоком титре | 64 | 100,0 |
| ВА | 12 | 18,8 |
| Антитела к β_2 -гликопротеину-1 | 32 | 50,0 |
| Выявленные серологические маркеры АФС | Пациентки с привычным выкидышем, забеременевшие за год наблюдения (n=31) | |
| | абс. | % |
| АФС | | |
| Антитела к кардиолипину в среднем или высоком титре | 25 | 80,6 |
| ВА | 5 | 16,1 |
| Антитела к β_2 -гликопротеину-1 | 11 | 35,5 |

Нами проведено исследование, посвященное эффективности и безопасности использования бемипарина – препарата II поколения НМГ, у женщин с привычным выкидышем и верифицированным диагнозом АФС.

Материалы и методы

Критерии включения в группу исследования: подписание формы информированного согласия на участие в исследовании, АФС, подтвержденный одним из классических серологических тестов двукратно с интервалом 12 нед, наличие не менее 2 выкидышей ранних сроков от одного и того же партнера (если в каждом случае был подтвержден нормальный кариотип абортуса), возраст женщины от 20 до 40 лет, нормальный кариотип партнеров, нормозооспермия партнера, самопроизвольное наступление беременности, отсутствие анатомических, генетически обусловленных, гормональных нарушений, тяжелых экстрагенитальных заболеваний.

Лабораторные методы исследования для диагностики АФС включали:

- Определение волчаночного антикоагулянта согласно принятым методикам (коагуляционные тесты).
- Определение титра антикардиолипидных антител (метод иммуноферментного анализа).
- Определение антител к β_2 -гликопротеину-1, аннексину, протромбину, фосфатидилсерину (метод иммуноферментного анализа).
- Гемостазиограмма с определением D-димера.
- Клинический анализ крови для определения уровня тромбоцитов.

На основании описанных критериев в исследование были включены 64 небеременные пациентки с акушерским АФС (см. таблицу).

У 31 из 64 женщин за период наблюдения (в течение 1 года) наступила беременность на фоне приема НМГ (бемипарина) в профилактической дозе 2500 МЕ во II фазе предполагаемого фертильного цикла.

Течение I триместра беременности у исследуемых женщин было благоприятным: лишь в одном случае имели место кровянистые выделения из половых путей – 3,2%, явления угрожающего выкидыша, потребовавшие стационарного лечения, отмечены у 8 (25,8%) женщин. Все беременности были прерогированы в I триместре, потерь беременностей не было.

Антикоагулянтная терапия назначалась в непрерывном режиме в профилактической дозе, в целях профилактики плацентарной недостаточности, учитывая не только анти-тромботический, но и иммуномодулирующий эффект антикоагулянтов [11, 12].

Кроме того, поддержание гемостазиологических параметров на стабильном уровне без резких колебаний в сторону гиперкоагуляции и активации внутрисосудистого свертывания способствует лучшей инвазии трофобласта при отсутствии микротромбоза в спиральных артериях. Во II и III триместрах беременности в подавляющем большин-

стве случаев (90,3%) доза была увеличена до терапевтической – 3500 МЕ, учитывая массу тела беременных и возрастающую гиперкоагуляцию с увеличением гестационного срока.

В 22,6% случаев у женщин отмечена истмико-цервикальная недостаточность во II триместре, проведена хирургическая коррекция. В 4 (12,9%) наблюдениях отмечены явления плацентарной недостаточности, в 2 (6,5%) случаях потребовавшие досрочного оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения в связи с ухудшением состояния плода в сроках 35 и 36 нед беременности. В остальных 29 (93,5%) случаях роды были своевременными с рождением доношенных жизнеспособных детей.

Ни в одном наблюдении не отмечено тромбоцитопении, кровотечений во II и III триместрах беременности. При родоразрешениях кровопотеря не превышала нормативных показателей. Антикоагулянтная терапия бемипарином была продолжена в течение 6 нед послеродового периода для профилактики тромботических осложнений.

Обсуждение результатов

Данное исследование является пилотным, посвященным использованию бемипарина в лечении акушерского АФС. Выбор препарата был обусловлен особенностями его фармакокинетики. Бемипарин быстро всасывается после подкожной инъекции, биодоступность приближается к 96,0%. Максимальная плазменная концентрация, оцениваемая по анти-Ха-активности, достигается через 2–4 ч после подкожного введения. Анти-Ха-активность определяется в течение 12 ч после профилактических доз и в течение более 18 ч после лечебных доз. В этой связи необходима осторожность при использовании эпидуральной анестезии в родах, необходимо использовать этот метод обезболивания отсроченно, не ранее чем через 18 ч после последнего введения препарата. В то же время у бемипарина самый низкий риск кровотечений в связи с высоким соотношением анти-Ха/Па-факторной активности, составляющим 8:1, что было продемонстрировано в нашем пилотном исследовании. Ни антенатально, ни во время родоразрешений не отмечено значимых кровотечений.

Беременные пациентки с антифосфолипидным синдромом подвержены особенно высокому риску ВТЭ, в этой связи назначение бемипарина способствует профилактике не только акушерских, но и тромботических осложнений [3, 13]. В связи с назначением бемипарина в непрерывном режиме в течение всей беременности и 6 нед послеродового периода ВТЭ не отмечена ни в одном наблюдении. Были получены обнадеживающие результаты: 93,5% своевременных родоразрешений и 6,5% преждевременных элективных родоразрешений в связи с плацентарной недостаточностью в сроках 35–36 нед, отсутствие тромбозов, геморрагических осложнений, тромбоцитопении, аллергических реакций на препарат.

Требуются дальнейшие исследования для определения места данного препарата в лечении тромбофилий у беременных, в частности АФС.

Литература/References

1. Abbasi N, Balayla J, Laporta DP et al. Trends, risk factors and mortality among women with venous thromboembolism during labour and delivery: a population-based study of 8 million births. *Arch Gynecol Obstet*.
2. Palareti G. Pregnancy and venous thrombosis [haematologica reports] 2005; 1 (10): 13–7.
3. Stein PD, Hull RD, Kayali F et al. Venous thromboembolism in pregnancy: 21-year trends. *Am J Med* 2004; 117: 121–5.
4. Тетруашвили НК. Клинико-анамнестический анализ и структура причин привычных ранних потерь беременности. *Врач*. 2008; 7. / Tetruashvili N.K. Kliniko-anamnesticheskiy analiz i struktura prichin privychnykh rannikh poter' beremennosti. *Vrach*. 2008; 7. [in Russian]
5. Cervera R, Font J, Gomez Puerta JA et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1205–9.

6. Серов В.Н., Сидельникова В.М., Агаджанова А.А., Тетруашвили Н.К. Плацентарная недостаточность в клинике невынашивания беременности. Рус. мед. журн. 2003; 11 (16): 938–40. / Serov V.N., Sidel'nikova V.M., Agadzhanova A.A., Tetruashvili N.K. Platsentarnaia nedostatocbnost' v klinike nevyasnashivaniia beremennosti. Rus. med. zhurn. 2003; 11 (16): 938–40. [in Russian]
7. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. Под ред. АДМакацария. М.: Руссо, 2000. / Antifosfolipidnyi sindrom v akusberskoi praktike. Pod red. A.D.Makatsariia. M.: Russo, 2000. [in Russian]
8. Макацария АД, Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х, 2003. / Makatsariia A.D., Bitsadze V.O. Trombofilii i protivotromboticheskaia terapiia v akusberskoi. M.: Triada-Kh, 2003. [in Russian]
9. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмобилических осложнений. Флебология. 2010; 4 (1): 42. / Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozbnenii. Flebologiya. 2010; 4 (1): 42. [in Russian]
10. Bick RL, Frenkel EP, Backer WF, Sarode R. Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. UK, Cambridge University press, 2006; p. 604.
11. Lumpkin MM. FDA public health advisory. Anesthesiology 1998; 88: 27A–28A.
12. Navarro-Quilis A et al. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial; J Thromb Haemost 2003; 1 (3): 425–32.
13. Pettker C, Lockwood C. Pregnancy and venous thrombosis. The Global Library of Women's Medicine.
14. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. Thromb Res 2004; 114 (5–6): 409–14.
15. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M et al. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. N Engl J Med 2000; 343 (20): 1439–44.
16. Шулушко Е.М. Бемипарин – низкомолекулярный гепарин второго поколения в лечении и профилактике венозных тромбозмобилиций. Трудный пациент. 2007; 15–16: 5–10. / Sbulutko E.M. Bemiparin – nizkomolekuliarnyi geparin второго поколения v lechenii i profilaktike venoznykh tromboembolii. Trudnyi patsient. 2007; 15–16: 5–10. [in Russian]
17. Gómez-Outes A, Rocha E, Martínez-González J, Kakkar VV. Cost effectiveness of bemiparin sodium versus unfractionated heparin and oral anticoagulants in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. Pharmacoeconomics 2006; 24: 81–92.

Сведения об авторах

Тетруашвили Нана Каргелосовна – д-р мед. наук, рук. 2-го акушерского отд-ния патологии беременности ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: tetrauly@mail.ru

Ионанидзе Тэя Брихаевна – науч. сотр. 2-го акушерского отд-ния патологии беременности ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: teona_21@ Rambler.ru

Агаджанова Анна Арамовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. 2-го акушерского отд-ния патологии беременности ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова.

E-mail: aagadjanova@mail.ru

Менжинская Ирина Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: menirvl@gmail.com