

# Бемипарин в лечении пациентки с привычным выкидышем

Н.К.Тетраушвили<sup>✉</sup>, А.А.Агаджанова, Т.Б.Ионанидзе

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Изложено клиническое наблюдение – ведение беременности у пациентки 43 лет с тромбофилией низкого риска, привычным выкидышем и венозным тромбозом мозговых сосудов в анамнезе. Получены результаты, свидетельствующие о благоприятном клиническом исходе при назначении препарата бемипарин в терапевтических дозах, побочных эффектов не зарегистрировано. Удалось достичь пролонгирования беременности до доношенного срока при отсутствии тромботических и геморрагических осложнений. Не отмечено тромбозов во время беременности и в послеродовом периоде, тромбоцитопении, кровотечений во II и III триместрах беременности. При родоразрешении кровопотеря составила 700 мл. Антикоагулянтная терапия бемипарином была продолжена в течение 6 нед послеродового периода для профилактики тромботических осложнений.

**Ключевые слова:** тромбофилия, привычный выкидыш, преждевременные роды, венозная тромбоземболия, низкомолекулярные гепарины, бемипарин.

<sup>✉</sup>tetrauly@mail.ru

**Для цитирования:** Тетраушвили Н.К., Агаджанова А.А., Ионанидзе Т.Б. Бемипарин в лечении пациентки с привычным выкидышем. Гинекология. 2017; 19 (5): 34–36. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.5.34-36

## Bemiparin in the treatment of a patient with a habitual miscarriage

N.K.Tetruashvili<sup>✉</sup>, A.A.Agadzhanova, T.B.Ionanidze

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

Clinical observation is outlined – conducting pregnancy in a 43-year-old patient with low-risk thrombophilia, a habitual miscarriage, and venous thrombosis of cerebral vessels in an anamnesis. The results were obtained, indicating a favorable clinical outcome when the drug was administered in therapeutic doses, no side effects were recorded. It was possible to achieve the prolongation of pregnancy until the deadline in the absence of thrombotic and hemorrhagic complications. There were no thromboses during pregnancy and in the postpartum period, thrombocytopenia, bleeding in the II and III trimesters of pregnancy. At delivery, blood loss was 700 ml. Anticoagulant therapy with bemiparin was continued for 6 weeks postpartum period for the prevention of thrombotic complications.

**Key words:** thrombophilia, habitual miscarriage, premature birth, venous thromboembolism, low molecular weight heparins, bemiparin.

<sup>✉</sup>tetrauly@mail.ru

**For citation:** Tetruashvili N.K., Agadzhanova A.A., Ionanidze T.B. Bemiparin in the treatment of a patient with a habitual miscarriage. Gynecology. 2017; 19 (5): 34–36. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.5.34-36

В настоящее время вопросы лечения женщин с привычным выкидышем остаются дискуссионными. Назначение антикоагулянтной терапии широко обсуждается специалистами при тромбофилиях как высокого, так и низкого риска. Ряд исследований свидетельствует о неэффективности терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) при привычном выкидыше ранних сроков и отсутствии тромбофилии высокого риска. В то же время другие авторы указывают на необходимость комплексной оценки разных данных анамнеза, среди которых возраст, многоплодная беременность, неблагоприятный индивидуальный и семейный тромботический анамнез, индекс массы тела (ИМТ) и др. Пациентки с привычным выкидышем – группа риска не только по реализации акушерских осложнений II и III триместров беременности (преждевременных родов, плацентарной недостаточности, задержки роста, антенатальной гибели плода), но и бесплодия в ближайшие 2 года после третьего выкидыша.

Тенденция к планированию беременности в старшем репродуктивном возрасте, репродуктивные неудачи, соматические заболевания, повышение ИМТ в совокупности с данными семейного тромботического анамнеза формируют группу высокого риска по реализации тромботических осложнений у женщин с привычным выкидышем. Тромбозы могут происходить как в плаценте, вызывая акушерские осложнения, так и в периферических сосудах. НМГ, обладая высокой эффективностью и безопасностью, широко используются для предотвращения осложнений беременности [1–4]. В то же время их назначение должно быть обоснованным и осмысленным в каждой клинической ситуации.

Королевское общество акушеров-гинекологов Великобритании в 2015 г. предложило новый доработанный протокол предотвращения тромботических осложнений во время беременности и в послеродовом периоде [2]. Согласно этому документу, оценка риска должна быть проведена при первом обращении беременной к врачу или при изменении клинической ситуации, требующей антенатальной госпитализации. Среди факторов риска указаны: ожирение – ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, возраст старше 35 лет, курение, па-

ритет более 3, варикозная болезнь, тромбозы у близких родственников 1-й линии, тромбофилия низкого риска, многоплодная беременность, наступление беременности после экстракорпорального оплодотворения, гиперстимуляция яичников, миелопролиферативные заболевания, дегидратация, тяжелая рвота беременных, преэклампсия, многоплодие, иммобилизация (более 4 дней bed rest). При наличии 4 факторов риска и более пациентка получает терапию НМГ всю беременность и 6 нед послеродового периода. Подобный подход иллюстрирует необходимость комплексной оценки не столько лабораторных, сколько, в первую очередь, клинико-анамнестических факторов для назначения терапии НМГ.

Приведенное клиническое наблюдение доказывает эффективность и безопасность использования бемипарина – препарата II поколения НМГ у женщины с привычным выкидышем.

### Клинический случай

Пациентка 43 лет, в анамнезе – 3 ранних самопроизвольных выкидыша в сроках 7–8 нед, 1 неразвивающаяся беременность в сроке 18 нед, все беременности от одного партнера. В последнем случае проводилась профилактика НМГ в профилактической дозе. Из перенесенных заболеваний отмечен тромбоз сосудистого синуса головного мозга в возрасте 38 лет, наблюдается у невропатолога, получает терапию ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг/сут. Семейный тромботический анамнез не отягощен.

Вне беременности проведено полное обследование супружеской пары:

- кариотип супругов 46,XX, 46,XY;
- гормональных нарушений не выявлено, менструальный цикл пациентки регулярный с менархе;
- анатомических факторов привычного выкидыша не отмечалось;
- при обследовании на антифосфолипидный синдром: проба на волчаночный антикоагулянт отрицательная, антитела к кардиолипину,  $\beta_2$ -гликопротеину, аннексину, протромбину в пределах низких, нормативных значений;

- совместимости супругов по системе HLA I и II классов не отмечено;
- тромбофилий высокого риска не выявлено.

Может сложиться впечатление, что у пациентки привычный выкидыш неясного генеза, однако личный тромботический анамнез, возраст 43 года, наличие 4 потерь беременности, тромбофилии низкого риска в совокупности с ИМТ 31,4 кг/м<sup>2</sup> дают основание рекомендовать прием антикоагулянтной терапии в течение всей беременности и 6 нед послеродового периода.

Нами был выбран препарат бемипарин (Цибор) в терапевтической дозе 5000 МЕ. Высокий профиль безопасности лечения позволил назначить препарат, начиная со срока 5 нед при подтверждении маточной беременности по данным ультразвукового исследования. Явлений угрожающего выкидыша, кровотечений в I триместре не отмечено. Назначение НМГ также преследовало цель профилактики плацентарной недостаточности, учитывая не только анти-тромботический, но и иммуномодулирующий эффект антикоагулянтов.

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. В данном клиническом наблюдении перенесенный тромбоз венозных мозговых синусов требовал совместного наблюдения с невропатологом, неврологической симптоматики во время беременности и в послеродовом периоде не отмечено.

Проводился гемостазиологический контроль, подсчет уровня тромбоцитов каждые 3 нед, явлений тромбоцитопении не регистрировалось.

По данным ультразвукового исследования рост плода соответствовал гестационному сроку, нарушений в параметрах доплерометрии не отмечено, доплерография вен нижних конечностей – без патологических изменений. В течение беременности не потребовалось стационарного лечения, прибавка массы тела 4 кг, в III триместре беременности не было явлений преэклампсии и плацентарной недостаточности.

Беременная была родоразрешена путем операции кесарево сечение, принимая во внимание возраст первородящей, отягощенный акушерский и соматический анамнез. Родилась живая доношенная девочка массой 3100 г, длиной 50 см, оценка состояния по шкале Апгар 8–9 баллов. За 24 ч до родоразрешения терапия бемипарином была отменена для предотвращения анестезиологических осложнений.

Кровопотеря составила 700 мл. Антикоагулянтная терапия бемипарином была продолжена в течение 6 нед послеродового периода для профилактики тромботических осложнений.

## Обсуждение

Назначение лечения НМГ, а именно бемипарина, пациентке с привычным выкидышем позволило достичь успешного течения беременности, отсутствия тромботических осложнений и благополучного родоразрешения. Дискуссионным остается вопрос, является ли привычный выкидыш в сочетании с тромбофилией низкого риска показанием для антикоагулянтной терапии. Мы полагаем, что комплексная оценка факторов риска, включая клинико-анамнестический анализ (ИМТ 31,4 кг/м<sup>2</sup>, перенесенные 4 потери беременности, тромбоз венозных синусов, возраст 43 года) дает полное основание в данном случае для назначения антикоагулянтной терапии в непрерывном режиме. Выбор препарата был обусловлен особенностями его фармакокинетики [1, 5, 6]. 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 связи с этим необходима осторожность при использовании эпидуральной анальгезии в родах, необходимо использовать этот метод обезболивания отсроченно, не ранее чем через 18 ч после последнего введения препарата. В то же время у бемипа-

рина самый низкий риск кровотечений в связи с высоким соотношением анти-Ха/Па-факторной активности, составляющим 8:1 [6–8]. Ни антенатально, ни во время родоразрешения не отмечено кровотечений.

Требуются дальнейшие исследования для обоснования использования в акушерской практике препарата бемипарин, однако полученные данные свидетельствуют о его высокой эффективности и безопасности.

#### Литература/References

1. Alalaf S, Jawad R, Mubammad P. Bemiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2015; 15: 7.
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 37a. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. 2015.
3. Макацария АД., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М.: Russo, 2001. / Makatsariia AD., Bitsadze V.O. Trombofilicheskie sostoiianiia v akusberskoi praktike. M.: Russo, 2001. [in Russian]
4. Макацария АД., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х, 2003. / Makatsariia AD., Bitsadze V.O. Trombofilii i protivotromboticheskaia terapiia v akusberskoi praktike. M.: Triada-Kh, 2003. [in Russian]
5. Alalaf S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 641–7.
6. Guwen D, Bakay K, Kocak I, Ozdemir A. Effectiveness of Bemiparin Sodium for Preventing Pregnancy Loss in Patients with MTHFR C677T Mutation and Habitual Abortus. *Open J Obstet Gynecol* 2014; 4: 930–4. <http://dx.doi.org/10.4236/ojog.2014.415131>
7. Villa J, Marco A, Santamaria A et al. Haemostasis and Thrombosis Unit, Haematology Service, Gynaecology and Obstetrics Department, Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona, Spain. 2006. The 2nd International symposium Women's health issues in thrombosis and Haemostasis. Budapest, Hungary, Feb 4–6, 2005.
8. Ciccone MM, Corbo F, Corrales NE et al. Review: Bemiparin, an effective and safe low molecular weight heparin: A review. *Vascul Pharmacol* 2014; 62 (1): 32–7.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Тетруашвили Нана Каргосовна** – д-р мед. наук, рук. 2-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «НМИЦАГиП им. В.И.Кулакова». E-mail: tetrauly@mail.ru

**Агаджанова Анна Арамовна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. 2-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «НМИЦАГиП им. В.И.Кулакова».

E-mail: aagadjanova@mail.ru

**Ионанидзе Тэя Брихаевна** – науч. сотр. 2-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «НМИЦАГиП им. В.И.Кулакова». E-mail: teona\_21@rambler.ru