

Вессел-Дуз Ф в профилактике тромбофилических осложнений у беременных с дефектами гемостаза

Н. В. Путилова, М. В. Сивова

Отделение антенатальной охраны плода ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург.

Vessel-due f in the prevention of thrombophilic complications of expectant mothers with defects of hemostasia

N. V. Putilova, M. V. Sivova

Federal Agency of High-Tech Medicine, Ural Research Institute of Maternity and Infancy Welfare, Ekaterinburg, Russia

Резюме

С целью изучения эффективности использования препарата Вессел-Дуз-Ф в профилактике тяжелых осложнений гестации у больных с различными формами тромбофилий, было обследовано 105 пациенток во 2 и 3 триместре беременности. При помощи простой рандомизации методом двух конвертов все пациентки были разделены на 2 группы: основную, включающую 74 беременных группы высокого риска на развитие перинатальных осложнений гестации, получавших терапию вессел-дуз-ф и группу сравнения, состоящую из 31 пациентки получавших только традиционную терапию.

В результате проведенного исследования отмечено значимое снижение показателя активности ВА и активация ФА после двух-недельного применения Вессел-Дуз-Ф в дозе 1000 ед./сут. ($p < 0,02$, эффективность 85%) и улучшение кровотоков в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном русле ($p < 0,03$, эффективность 77%).

Кроме того, установлено, что целесообразно продлевать назначение препарата вплоть до родоразрешения и в послеродовом периоде, что не увеличивает величину кровопотери в родах и надежно предупреждает тромбозы во время беременности, родового и операционного стресса у пациенток с дефектами гемостаза.

Ключевые слова: тромбофилии, беременность, волчаночный антикоагулянт, гепариноиды, вессел-дуз-ф, сулодексид.

Resume

The main purpose of the work is research of the effectiveness of Vessel-Due F use like the prevention of grave complications of gestational process of the patients with different forms of thrombophilia. 105 patients in 2 and 3 trimester of pregnancy were inspected. With the help of simple randomization by the methods of 2 envelopes all patients were divided into 2 groups: main group (74 expectant mothers with high level of risk in development of perinatal complications in gestational process with Vessel-Due F therapy) and the group of comparison (31 patients with traditional therapy only).

As a result of research the following regularity was noted: significant reduction of the index of the activity of lupous anticoagulant and activation of fibrinolytic activity after the two-week use of Vessel-Due F in the dose of 1000 units per 24 hours ($p < 0,02$, effectiveness 85%), improvement of bloodstreams in uteroplacental and fetalplacental course ($p < 0,03$, effectiveness 77%).

Moreover, it was determined, it is better to prolong the prescription of the preparation to the point of the delivery and during puerperal period. It does not increase the level of hemorrhage after the delivery, but effectively prevents thrombosis during the pregnancy, generic and operating stress of patients with defects of hemostasia.

Key words: thrombophilia, pregnancy, lupous anticoagulant, heparinoids, Vessel-Due F, sulodexid.

Введение

Наследственные и приобретенные формы тромбофилий являются одной из основных проблем акушерства, приводя к таким серьезным осложнениям, как привычное невынашивание беременности, тяжелые гестозы вплоть до преэклампсии и эклампсии, HELLP-синдрому, суб- и декомпенсированным формам первичной плацентарной недостаточности, антенатальной гибели плода на разных сроках и тромбофилическим осложнениям у матери (тромбозы крупных сосудов, ТЭЛА) [1, 2, 3].

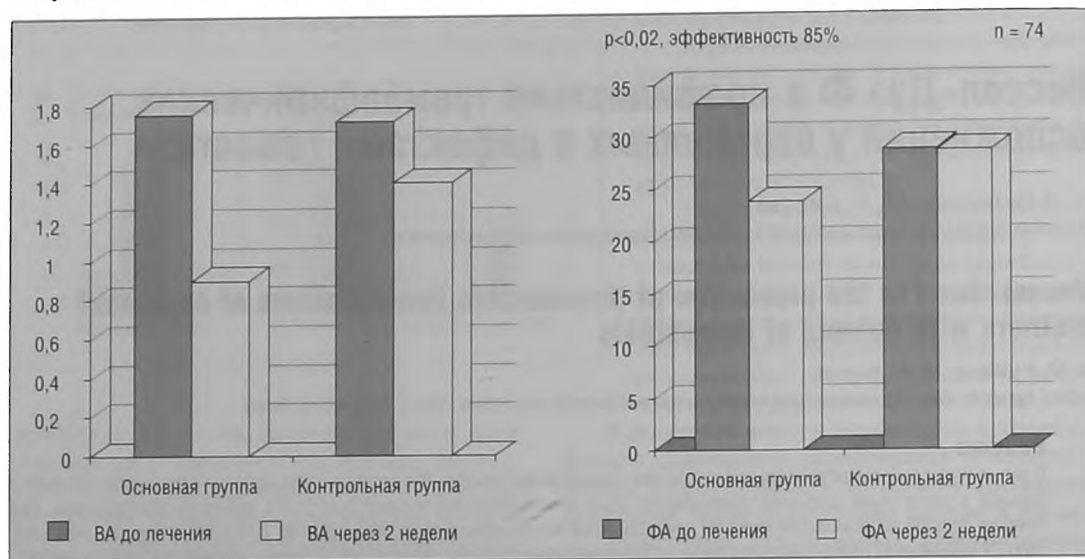
Прорыв в лечении этих патологических состояний наметился лишь тогда, когда на фармакологическом рынке появились препараты, сочетающие антикоагулянтные свойства с воздействием на тромбоцитарное звено гемостаза, улучшающие микроциркуляцию и восстанавливающие нормальную функцию и биопотенцию сосудистого эндотелия [4, 5, 6].

К таким препаратам относятся гликозамингликаны или «гепариноиды», ярким представителем которых является сулодексид (Вессел-Дуз-Ф).

Н. В. Путилова — к. м. н., с. н. с., вед. научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода;

М. В. Сивова — зав. второго акушерского отделения патологии беременности.

Рисунок 1. Действие Вессел-Дуэ-Ф на гемостаз (1000 ед/сут., 2 недели)



Вессел-Дуэ-Ф является гликозамингликаном высокой степени очистки, который появился на итальянском фармацевтическом рынке в 1974 г. и с тех пор применяется во всем мире как антитромботический препарат.

По своему составу Вессел-Дуэ-Ф (сулодексид) занимает промежуточное положение между дерматан-сульфатами (ДС) и гепарин-сульфатами (ГС), что и определяет его биологический эффект. Присутствие в его составе высокоподвижной гепариновой фракции (80%) и ДС (20%) обеспечивает синергический эффект, повышающий антитромботический потенциал сулодексида в сравнении с нефракционированным гепарином и низкомолекулярными гепаринами (НМГ) при меньшем риске кровотечения [7, 8].

Вессел-Дуэ-Ф оказывает комплексное воздействие на состояние эндотелия, микроциркуляцию и систему гемостаза [9, 3]. Уникальность препарата обусловлена его способностью восстанавливать содержание гликозамингликанов в структуре микрососудов, повышать отрицательный заряд эндотелиальных клеток, стимулировать фибринолиз (ФА), ослаблять адгезию и, в меньшей степени, агрегацию тромбоцитов, а при длительном применении снижать уровень фибриногена (ФГ) в плазме крови, разрешен к применению во время беременности со второго триместра. [9, 10, 8]

Повышение отрицательного заряда эндотелиальных клеток увеличивает их резистентность к повреждающему действию многих веществ, в том числе эндо- и экзотоксинов, иммунных комплексов, лейкоцитарных протеаз, цитокинов и др., что делает применение сулодексида особенно перспективным при тромбофилиях, од-

ним их пусковых моментов которых является эндотелиальная дисфункция. [11, 8].

Все перечисленные выше особенности Вессел-Дуэ-Ф, а также возможность его длительного лечебно-профилактического как парентерального, так и перорального применения без контроля за параметрами системы гемостаза и хорошая переносимость делают возможным использование данного препарата у больных с различными формами тромбофилий, в том числе и во время беременности.

Цель исследования: оценка эффективности препарата Вессел-Дуэ-Ф (сулодексид) — «Alfa Wasserman», Италия- в коррекции коагулопатии беременных, у пациенток с существующими дефектами гемостаза.

Материал и методы исследования

Дизайн исследования

Категория: в исследование были включены женщины репродуктивного возраста ($n=105$) с привычным невынашиванием беременности, перинатальными потерями, гестозами средней и тяжелой степени, первичной суб- и декомпенсированной фетоплацентарной недостаточностью, отслойкой плаценты, экстрагенитальными тромбофилическими осложнениями.

Критерием включения пациенток в исследование явилось выявление у них волчаночного антикоагулянта (ВА), как основного маркера тромбофилии. ВА определялся по оригинальному тромбоэластографическому способу (патент № 2104552 от 10. 02. 98).

В дальнейшем, распределение пациенток по группам производилось при помощи простой рандомизации методом двух конвертов.

Были сформированы две группы:

Основная — 74 женщины во 2 и 3 триместре беременности, которым в комплексе с традиционной терапией, направленной на стабилизацию системы гемокоагуляции и функционального состояния фетоплацентарного комплекса, назначался препарат Вессел-Дуз-Ф в терапевтической дозе 1000 ЛЕ/сут.

Группа сравнения — 31 пациентка во 2 и 3 триместре беременности, получавшая только традиционную терапию.

Обе группы были сравнимы по возрасту (25 ± 2 года), соматическому статусу, акушерскому анамнезу.

У всех пациенток беременность с ранних сроков протекала с выраженной угрозой прерывания, реализующейся в частичную отслойку хориона с образованием ретрохориальной гематомы. У 83 пациенток во втором триместре сформировалась первичная фетоплацентарная недостаточность: компенсированная форма в 21 случае, субкомпенсированная в 62, проявляющаяся нарушением кровообращения в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном русле.

Эффективность и переносимость лечения препаратом Вессел-Дуз-Ф оценивали по динамике клинико-лабораторных проявлений тромбофилии через 2 недели приема препарата

Лабораторный контроль осуществлялся при помощи мониторингования системы гемостаза с определением показателя активности ВА, как интегрального показателя суммарного свертывающего потенциала крови, уровня тромбоцитов, фибриногена и ФА.

Для оценки состояния фетоплацентарного комплекса и определения кровотока в маточных и пуповинных артериях проводилось ультразвуковое исследование с доплерометрией.

Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel.

Результаты исследования и обсуждение

В результате проведенных исследований выявлено значимое снижение показателя активности ВА с $1,76 \pm 0,32$ до $0,90 \pm 0,26$ и активация ФА с $33,2 \pm 3,8$ до $23,8 \pm 2,6$ мин в основной группе после двухнедельного применения вессела в дозе 1000 ед./сут. ($p < 0,02$, эффективность 85%), что свидетельствует об улучшении общего гемостатического потенциала за счет внутренне-

го звена гемостаза и фибринолитической активности крови. В контрольной группе результаты значительно хуже: ВА снизился с $1,72 \pm 0,43$ до $1,4 \pm 0,37$, ФА осталась практически без изменений (рис. 1).

При применении препарата в дозе 500 ед./сут. подобного эффекта удавалось достичь только через 6-8 недель приема, что делает нецелесообразным назначение такой дозировки с лечебной целью во время беременности в виде монотерапии пациенткам с высоким показателем активности ВА. Доза 500 ед./сут. на протяжении гестационного периода, на наш взгляд, является профилактической во 2 и 3 триместре беременности и может использоваться у пациенток без клинических проявлений тромбофилического процесса.

Значимого изменения уровня ФГ и тромбоцитов отмечено не было, что, по-видимому, объясняется небольшой длительностью приема препарата.

При оценке клинического эффекта действия Вессел-Дуз-Ф во время беременности выявлено значимое улучшение кровотоков в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном русле у пациенток основной группы после монотерапии препаратом в течение 2 недель в дозе 1000 ед./сут. ($p < 0,03$, эффективность 77%) — (рис. 2). В группе контроля выраженных изменений в состоянии фетоплацентарного комплекса за 2 недели лечения отмечено не было.

С целью предупреждения повышенной кровопотери в родах, мы отменяли препарат в основном в сроке 36-37 недель беременности. Однако 25 пациенткам прием препарата был продлен вплоть до родоразрешения и продолжался еще в течение 1 месяца после родов. В этой группе беременность была завершена способом операции кесарева сечения 12 боль-

Рисунок 2. Клинический эффект Вессел-Дуз-ф (1000 ед./сут., 2 недели)

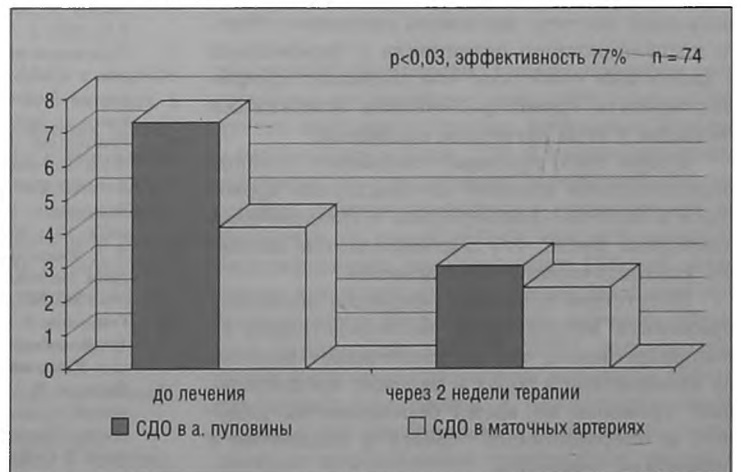
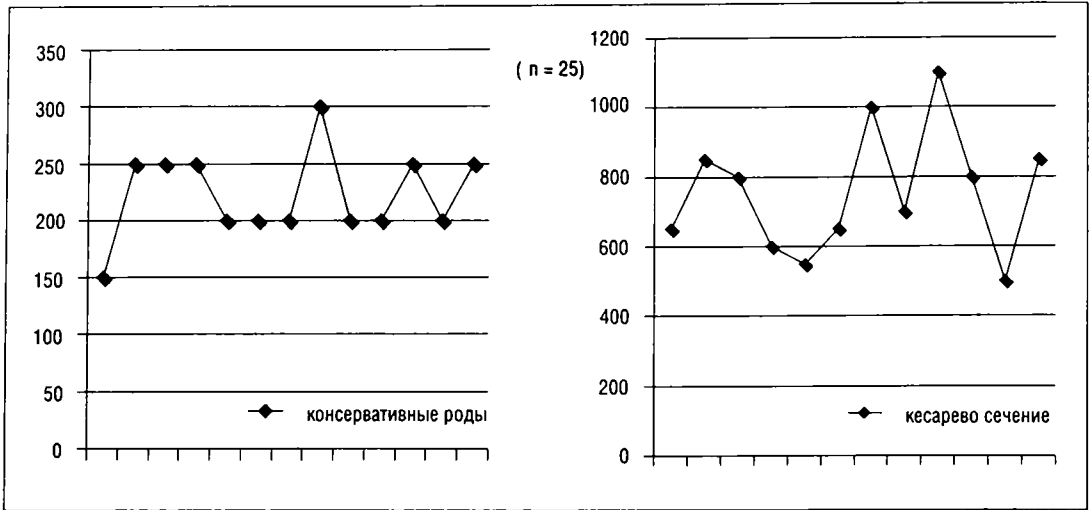


Рисунок 3. Влияние Вессел-Дуэ-Ф на величину кровопотери в родах



ным, в 13 случаях роды проводились через естественные родовые пути. Показаниями к абдоминальному родоразрешению явились: многоплодная беременность (3 человека), 1-2 рубца на матке после предыдущего кесарева сечения (6 человек), отсутствие готовности родовых путей (2 чел.), в 1 случае — преждевременная отслойка плаценты в 36 недель.

При всех родах *per vias naturalis* кровопотеря не превышала физиологическую, составив в среднем 250 мл. При абдоминальном родоразрешении физиологическая кровопотеря отмечалась в 83% случаев, составив в среднем 750 мл. В двух случаях (17%), у пациенток с 2 рубцами на матке и преждевременной отслойкой плаценты, кровопотеря составила 1100 мл, что определялось техническими особенностями оперативных вмешательств (рис. 3).

В послеродовом периоде гемостазиологических осложнений не было ни у одной пациентки.

Таким образом, терапия Вессел-Дуэ-Ф позволяет достичь значимого снижения общего коагуляционного потенциала у беременных с дефектами гемостаза, что позволяет профилактировать тромбофилические осложнения гестации у этой категории пациентов.

Кроме того, препарат оказывает стойкое положительное влияние на показатели кровотоков в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном русле, что подтверждается данными ультразвукового исследования.

Отсутствие побочных эффектов позволяет применять Вессел-дуэ-ф непосредственно до родоразрешения, что не увеличивает величину кровопотери в родах и надежно предупреждает тромбозы во время беременности, родового и операционного стресса у пациенток с дефектами гемостаза.

Немаловажным преимуществом препарата является удобная таблетированная форма и отсутствие необходимости контроля за параметрами системы гемостаза.

Литература

1. Макацария А. Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. М.: Триана-Х, 2003.-904с.
2. Решетняк Т. М. «Тромбо АСС» в профилактике сосудистых нарушений при антифосфолипидном синдроме. Т. М. Решетняк, Э. С. Мач, Е. Н. Александрова. Клин. мед. 1999; 10: 30-35.
3. Cano A. The mechanisms of thrombotic risk induced by hormone replacement therapy. A. Cano, W. M. Van Baa. Maturitas. 2001; 4: 17-38.
4. Cushman M. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. M. Cushman, J. A. M. A. 2004; 292: 13: 1573-1580.
5. Herrington D. M. Estrogen Receptor Polymorphism Augments Effects of 1 Replacement Therapy on E-Selectin but Not C-Reactive Prot. D. M. Herrington, D. Howard, K. B. Brosnihan. Circulation. 2002; 105: 1879-1882.
6. Kennon S. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. S. Kennon, C. P. Price, P. G. Mills. J. Amer. Coll. Cardiol. 2001; 37: 1266-1270.
7. Сидельникова В. М. Лекарственная терапия у беременных с антифосфолипидным синдромом. В. М. Сидельникова. Человек и лекарство: тез. докл. I Росс. национ. конгр. (г. Москва, 12-16 апреля 1992 г.). М., 1992; 21.
8. Braunstein J. B. Interaction of Hemostatic Genetics With Hormone Therapy: New Insights To Explain Arterial Thrombosis in Postmenopausal Women. J. B. Braunstein, D. W. Kershner, G. Gerstenblith. CHEST. 2002; 121: 906-920.
9. А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиньюшина. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М.: МИА, 2006. 470 с.
10. Решетняк Т. М., Алекберова З. С., Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром: диагноз и принципы терапии. Клин. мед. 1998; 3: 36-40.
11. Бицадзе В. О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: дис. докт. мед. наук. В. О. Бицадзе. М., 2003. 268с.