

Опыт использования сулодексида в качестве средства профилактики венозной тромбоземболии во время беременности

Суханов В.А.
РАО ГУЗ СОКБ №1

Резюме. Частота развития ВТЭ во время беременности возрастает примерно в 2-4 раза по сравнению с небеременными женщинами и выше в случаях операции кесарева сечения, чем при вагинальных родах. Цель исследования: изучение возможности применения сулодексида в качестве вторичной антитромботической профилактики у беременных женщин с высоким риском развития ВТЭ. **Материал и методы исследования:** у 2-х женщин в возрасте 28 и 29 лет, имевших в анамнезе указания на илеофemorальный венозный тромбоз во время предыдущей беременности и получавших в послеродовом периоде и последующие годы жизни препарат варфарин, с наступлением очередной беременности применялся сулодексид парентерально (в/м) в дозе 600-1200 ЛЕ в сутки в течение 20 дней, затем энтерально в дозе 250 - 500 ЛЕ в сутки в капсулах. Контроль дозировки сулодексида осуществляли с помощью тромбозластографии (ТЭГ). Обе беременности закончились в срок вполне благополучно и завершились родоразрешением (вагинальным и кесарево сечение) без большой кровопотери, не потребовавшей гемотрансфузии. **Заключение:** несмотря на небольшое число наблюдений, наш опыт успешного применения препарата сулодексид у беременных с крайне высоким риском тромбоза позволяет рассматривать терапию сулодексидом как вариант профилактики тромбоземболических осложнений в акушерстве и предполагает дальнейшие исследования в этом направлении.

Ключевые слова: риск венозного тромбоза, профилактика, сулодексид

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА) это два различных проявления одного заболевания - венозной тромбоземболии (ВТЭ). Частота развития ВТЭ во время беременности возрастает примерно в 2-4 раза по сравнению с небеременными женщинами и выше в случаях операции кесарева сечения, чем при вагинальных родах [1]. Чаще тромбы образуются в левой нижней конечности, что объясняется отчасти сдавлением левой подвздошной вены левой подвздошной артерией в месте их пересечения. Хотя отечность ног и боли в икрах чаще всего появляются в третьем триместре беременности, как показали объективные исследования, ТГВ может развиваться в любом из трех триместров. Другими факторами, повышающими риск тромбоза при беременности, являются гемодинамические изме-

нения, приводящие к стазу крови в венах, и гиперкоагуляция крови. Риск ВТЭ при беременности еще более увеличивается у женщин с тромбофилией, в частности имеющих фактор V Leiden, мутацию гена протромбина (G20210A), дефицит антитромбина (АТ), протеина С или S или при наличии антифосфолипидного синдрома [2, 3, 4, 5].

Антитромботическая профилактика у женщин с тромбофилией и беременностью является предметом противоречивых суждений. Одни авторы против применения антикоагулянтов у беременных с врожденной тромбофилией и имеющих в анамнезе сведения о преждевременной рецидивирующей потере плода [6]. Другие исследователи представляют аргументы в пользу применения гепарина у таких больных, мотивируя тем, что достигается две цели: профилактика ВТЭ и профилактика потери плода [7]. Противоречивость мнений объясняется, с одной стороны, отсутствием надежного теста выявления тромбоопасности и, следовательно, большой вероятностью про-

Суханов Владимир Александрович - канд. мед. наук, заведующий лабораторией клинической гемостазиологии РАО ГУЗ СОКБ №1

ведения антикоагулянтной профилактики там, где она не нужна [8]. С другой стороны, использование антикоагулянтов (гепарина) несет в себе риск осложнений, как для матери, так и для плода [9]. В последнее время в литературе появились сообщения об эффективности использования гепариноида (сулодексид) в качестве надежной профилактики вторичного ТГВ при достоверно меньшем риске геморрагических осложнений [10].

Целью настоящего исследования было изучение возможности применения сулодексид в качестве вторичной антитромботической профилактики у беременных женщин с высоким риском развития ВТЭ.

Материал и методы исследования

Исследовали 2 женщин в возрасте 28 и 29 лет. У обеих в анамнезе были указания на илеофemorальный венозный тромбоз слева во время предыдущей беременности, причем у одной женщины имела место ТЭЛА с клинической смертью. В одном случае родоразрешение было вагинальным, а в другом (ТЭЛА в анамнезе) произведено кесарево сечение. Обе женщины в послеродовом периоде получали варфарин. Попытка отмены варфарина через 6 и 8 месяцев после родов в обоих случаях привела к ретромбозу по данным ультразвукового доплерометрического исследований. В связи с этим обе больные до наступления настоящей беременности продолжали получать варфарин, который был заменен на сулодексид (весел дуз ф) сразу, как только стало известно о беременности - на 3-4 неделе. Сулодексид сначала назначили парентерально (в/м) в дозе 600-1200 ЛЕ в сутки в течение 20 дней с переходом на пероральный в дозе 250-500 ЛЕ в сутки в капсулах. Контроль дозировки сулодексид осуществляли с помощью тромбоэластографии (ТЭГ) - интегрального теста, наиболее ценного для клиники [11], модифицированного нами специально для диагностики гиперкоагуляции и опасности тромбообразования, и контроля антиромботической терапии. Главным параметром ТЭГ считали время реакции (г), которое выражалось в секундах. В норме данный показатель колебался от 780 до 1280с, укорочение параметра до 500с считалось признаком напряжения в системе гемостаза, но не представляющим опасности для тромбообразования. Дальнейшее укорочение "г" говорило об опасности тромбообразования. Кроме ТЭГ определяли также ряд других показателей: РТ, МНО, АВС, д-димеры. Контроль системы гемостаза осуществляли раз в 4 недели, а в случаях изменения дозировки

антикоагулянтов - через 2-5 дней после коррекции антиромботической терапии. Раз в 6-12 месяцев проводили ультразвуковую доплерографию вен нижних конечностей.

Результаты

У обеих женщин в течение первых 20-22 недель беременности доза сулодексид (1 капсула два раза в сутки или 500 ЛЕ) была вполне достаточной (г колебалось от 547 с до 678 с), то есть не было гиперкоагуляции крови, способной осложниться венозным тромбозом. В дальнейшем стала нарастать гиперкоагуляция крови (г укорачивалось до 432 с и 389 с). Мы не решились полностью перейти на низкомолекулярный гепарин (НМГ), а лишь добавили НМГ к сулодексиду. В одном случае это был клексан в дозе 20 мг в сутки (больная ранее получала клексан), в другом - фраксин в дозе 2500 ед. (0,2 мл) в сутки. В течение 4-6 последующих недель г увеличилось и колебалось в пределах 587 и 612 с. После чего вновь стало укорачиваться (г достигло 432с и 476с, соответственно). В результате увеличили дозу клексана до 20 мг два раза в сутки и фраксина - до 0,2 мл два раза в сутки. У больной с клексаном величина г увеличилась до 712с (контроль через 2 дня) и в последующем колебалась в безопасном диапазоне (в пределах 586 - 657с) до дня родов. У больной, получавшей фраксин, величина г колебалась примерно в тех же пределах. Однако за 4-5 недель до родов у этой больной стала нарастать гипокоагуляция крови (г достигла 1378 с), это сопровождалось двумя небольшими эпизодами носовых кровотечений. Как показало дополнительное исследование, основной причиной кровотечения была чрезмерная активация фибринолиза (добавление *in vitro* к крови ЭАКК укорачивало величину г на 38%, в норме - до 15%). Уменьшение дозы фраксина до 0,2 мл в сутки привело к укорочению величины г до 612 с (контроль через 3 дня). В дальнейшем величина г колебалась в пределах 567с до 623с вплоть до самых родов. Учитывая значительную тромбоопасность оперативного родоразрешения, у одной больной роды были вагинальными после родовозбуждения, а у другой - операция кесарева сечения в связи с наличием рубца на матке после предыдущего оперативного родоразрешения. Антикоагулянты отменили в день родов или операции и назначили вновь в тех же дозах через 12 часов после родов с последующим переводом на варфарин. После родовое кровотечение не превышало обычной кровопотери и не потребовало гемотрансфузии. Проводимое УЗИ ДГ нижних конечностей не зафиксировало рецидива венозного тромбоза.

Обсуждение

Частота рецидива ВТЭ во время беременности у женщин, имевших в анамнезе ТГВ, довольно высока и достигает 13%. Это диктует необходимость проведения рутинной антикоагулянтной профилактики в пождобных случаях как в течение всей беременности, так и после родов [9]. Использование гепаринов (как нефракционированного - НФГ, так и низкомолекулярного - НМГ) считается наиболее оправданным, так как они не пересекают плацентарного барьера [1] и, следовательно, потенциально не могут вызвать геморагий или тератогенного эффекта у плода, хотя при этом не исключается риск образования гематом в области утероплацентарного соединения [9]. Два исследования говорят в пользу использования НФГ в плане безопасности плода, а другое большое системное исследование - в пользу НМГ. Тем не менее, кровотечение у матери остается главным отрицательным моментом применения как НФГ, так и НМГ [17]. Кроме того, как НФГ, так и НМГ несут риск возникновения гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) у матери. ГИТ несет опасность развития не только рецидива ВТЭ, но и возникновения артериальных тромбозов.

Наше внимание привлек относительно новый антикоагулянт - сулодексид (весел дуэ ф). Сулодексид - это гликозаминогликан, состоящий из гепарана (высокоподвижной гепариноподобной фракции) - 80% и дерматан сульфата - 20%. Сулодексид прекрасно зарекомендовал себя в качестве антитромботического средства как в эксперименте, так и в клинике [14]. Его фармакокинетические и фармакодинамические свойства хорошо изучены и выведение из организма, главным образом, осуществляется через почки (40-60%) и с желчью через желудочно-кишечный тракт (20-30%). Главным же достоинством препарата был относительно низкий процент геморагических осложнений и отсутствие способности вызывать ГИТ и возможность перорального введения [10].

В работе представлено 2 случая беременности с очень высоким риском рецидива ВТЭ. Достаточно указать на то, что отмена

варфарина у больных после первых родов привела к рецидиву венозного тромбоза, несмотря на большой промежуток времени после первого эпизода ТГВ и отсутствие дополнительных факторов риска этого осложнения. Поэтому при возникновении повторной беременности было решено непременно продолжать антитромботическую профилактику. Главным же вопросом был выбор средства этой профилактики. Поскольку варфарин был способен проникать через плаценту и мог вызвать как тератогенный эффект и кровотечение у плода, так и создавал большой риск геморагических осложнений у матери, было принято решение об его отмене и замене на гепарин. Одним из основных недостатков использования гепаринов (особенно с точки зрения самих пациентов) был парентеральный путь введения на протяжении всей беременности, а также возможность развития вышеперечисленных осложнений гепаринотерапии [17]. Поэтому был выбран сулодексид, основной механизм действия которого, опосредовался также через антитромбин III, но при этом он был лишен целого ряда побочных эффектов, присущих гепарину [10]. Использование тромбоэластографии подтвердило высокую информативность данного метода в клинике в качестве способа выявления гиперкоагуляции и позволило во время подключить НМГ к сулодексиду на определенном сроке беременности, а также правильно подобрать необходимую дозу НМГ. Обе беременности закончились в срок вполне благополучно и завершились родоразрешением (вагинальным и кесарево сечение) без большой кровопотери, не потребовавшей гемотрансфузии.

Заключение

Несмотря на небольшое число наблюдений, наш опыт успешного применения препарата сулодексид у беременных с крайне высоким риском тромбоза позволяет рассматривать терапию сулодексидом как вариант профилактики тромбозомболических осложнений в акушерстве и предполагает дальнейшие исследования в этом направлении.

Литература

- Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Chest 2001; 119: 122s-31s.
- Lindquist PG et al. Thromb Haemost 1999; 81: 532-7.
- Gerhardt A et al. N Engl J Med 2000; 342: 374-80.
- Simioni P et al. Thromb Haemost 1999; 81: 198-202.
- Martinelli I et al. Br J Haematol 2000; 111: 1223-9.
- Middeldorp MS. Thromb Haemost 2003; 1: 2073-4.
- Brenner B. Thromb Haemost 2003; 1: 2070-2.
- Zotz RB et al. Thromb Haemost 2004; 2: 1182-3.
- Ginsberg JS, Bates SM. Thromb Haemost 2003; 1: 1435-42.
- Cirujeda JL, Granado PC. Angiology 2006; 57: 53-64.
- Kolde H-J. Haemostasis. Pentapharm Ltd., Basel/Switzerland, 2nd edition, 2004, p.60-5.
- Sanson B et al. Thromb Haemost 1999; 81: 668-72.
- Ramos R et al. Rev Esp Cir Osteoart 2000; 35: 419-23.
- Errichi BM et al. Angiology 2004; 55: 243-9.