

ПРОТИВОТРОМБОТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА У ЖЕНЩИНЫ С ОТЯГОЩЕННЫМ АКУШЕРСКИМ И ТРОМБОТИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В статье представлен клинический пример ведения беременности у женщины с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом. После тщательно проведенного обследования системы гемостаза была выявлена роль генетической и приобретенной тромбофилии. С современной точки зрения тромбофилия считается этиопатогенетическим фактором для широкого спектра заболеваний и синдромов – синдрома потери плода, преэклампсии, тромбоэмболических осложнений гормональной контрацепции и гормональной заместительной терапии. Обсуждается роль антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, в частности применение дипиридамола в акушерской практике.

Ключевые слова: дипиридамола, бемипарин натрия, тромбофилия, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, ишемический инсульт, антенатальная гибель плода.

D.K. KHIZROEVA, PhD in medicine, Prof.

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

ANTITHROMBOTIC PREVENTION IN WOMEN WITH MEDICAL HISTORY SIGNIFICANT FOR OBSTETRIC AND THROMBOTIC EVENTS

Clinical observation

The article presents a clinical case of management of pregnancy in a woman with medical history significant for obstetric and thrombotic events. After a thorough examination of the hemostatic system the role of genetic and acquired thrombophilia was identified. From a modern point of view thrombophilia is considered to be the etiopathogenetic factor for a wide range of diseases and syndromes – fetal loss syndrome, preeclampsia, thromboembolic complications of hormonal contraception and hormonal replacement therapy. The role of anticoagulant and antiplatelet therapy is discussed, in particular the use of dipyridamole in obstetric practice.

Keywords: dipyridamole, bemiparin sodium, thrombophilia, antiphospholipid syndrome, hyperhomocysteinemia, ischemic stroke, antenatal fetal death.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования, посвященные роли тромбофилий, в частности антифосфолипидного синдрома (АФС), мутации фактора V Leiden, протромбина G20210A и MTHFR C677T, которые проводились нами с начала 90-х годов, показали крайне высокую их частоту не только у пациенток с различными тромбоэмболическими осложнениями, но и типично акушерскими осложнениями, такими как привычные выкидыши, тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром задержки внутриутробного роста плода, антенатальная гибель плода и др. Противотромботическая терапия оказалась единственно эффективной, так как была подобрана соответственно патогенетическим механизмам АФС и генетической тромбофилии. Широко стали применяться препараты с антикоагулянтной и антиагрегантной активностью. Ниже представлен пример ведения беременности у женщины с осложненным акушерским и тромботическим анамнезом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка В., 36 лет, поступила с диагнозом *беременность 8 недель*. Угроза прерывания беременности.

Была направлена врачом женской консультации в связи с изменениями в гемостазиограмме: признаки активации внутрисосудистого свертывания крови.

Из акушерского анамнеза – данная беременность третья по счету. Первые две беременности были прерваны на сроке 20 и 35 недель в связи с антенатальной гибелью плода.

Тромботический анамнез – в возрасте 27 лет после острой респираторной инфекции и на фоне приема антибиотиков и оральных контрацептивов с целью контрацепции у женщины развился ишемический инсульт.

Семейный тромботический анамнез отягощен: у дедушки – тромбоз сосудов головного мозга в 65 лет, у бабушки – гипертоническая болезнь.

При более детальном исследовании системы гемостаза обнаружено: гиперкоагуляция, функция тромбоцитов повышена, нарушения в системе протеина С, тромбоцито-



Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант¹

Вазодилатирующее средство¹

Курантил® N 25 таблетки 25 мг №120¹

Курантил® N 75 таблетки 75 мг №40¹

- Улучшает микроциркуляцию¹
- Препятствует агрегации тромбоцитов¹
- Обладает сосудорасширяющими свойствами¹

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил® N25, Курантил® N75 (МНН: дипиридамола). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил®25, Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактанная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. Побочное действие нечасто (> 1/1000; <1/100): тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилаторами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (>1/10000-1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (<1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: ксантиновые производные (кофе, чай, производные теофилина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамола при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамола усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, заливая небольшим количеством воды, не разламывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® в суточной дозе 75–225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® в дозе 75–225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамола составляет 225–450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4–5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8–10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® N25 (№016001/01-190112 и №016001/01-26092014), препарата Курантил® N25 (№013897/01-280312 и №013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (№013899/01-280312 и №013899/01-040614).

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (№016001/01-190112 и №016001/01-26092014), Курантил® N25 (№013897/01-280312 и №013897/01-290514), Курантил® N75 (№013899/01-280312 и №013899/01-040614)
ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

патия потребления. Пациентка была обследована на наличие приобретенной и генетической тромбофилии. Выявлена циркулирующая антител к β 2-гликопротеину I Ig G – 11,1 Ед/мл ($N < 5$ Ед/мл), IgM – 80,07 Ед/мл ($N < 5$ Ед/мл). Обнаружен повышенный уровень гомоцистеина в крови (32 μ моль/л при норме < 15 μ моль/л). Уровень гемоглобина 112 г/л, тромбоциты – 432×10^9 /л, лейкоциты – $7,1 \times 10^3$ /л. Выявлены следующие формы генетической тромбофилии: гетерозиготная форма мутации в гене протромбина G20210A, гомозиготная форма мутации C677T MTHFR, гомозиготный полиморфизм в гене ингибитора активатора плазминогена-I 4G/4G, I/D-полиморфизм в «807C/T» в гене гликопротеина Gp-Ia тромбоцитов – гомозиготная форма, полиморфизм I/D в гене ангиотензин-превращающего фермента – гетерозиготная форма.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выставленный окончательный диагноз – *беременность 8 недель. Осложненный акушерский анамнез (антенатальная гибель плода в 20 и 35 недель во время предыдущих беременностей). Осложненный тромботический анамнез (ишемический инсульт на фоне приема КОК и перенесенной инфекции). Генетическая тромбофилия. Антифосфолипидный синдром. Гипергомоцистеинемия. Тромбоцитоз.*

Учитывая наличие сочетанной тромбофилии, повышенного уровня тромбоцитов и резкой активации внутрисосудистого свертывания крови, незамедлительно была начата антикоагулянтная и антиагрегантная терапия. Базисной терапией в данном случае был ультранизкомолекулярный гепарин – бемипарин натрия (цибор в дозе 2500 x 2 р/сут). В качестве антиагрегантной терапии был назначен аспирин в малой дозе 75 мг/сут. Но по параметрам системы гемостаза в динамике мы не увидели положительного эффекта – функция тромбоцитов оставалась повышенной, уровень тромбоцитов не снижался. Назначение дипиридамола в лечебной дозе оказало желаемый эффект. Уровень тромбоцитов снизился до 334×10^9 /л, функция тромбоцитов была в пределах нормы. Доза дипиридамола варьировала от 150 до 225 мг/сут. Препарат был отменен в 36 недель. Учитывая наличие гипергомоцистеинемии, наряду с противотромботической терапией, были назначены Омега-3, витамины группы B, фолиевая кислота 5 мг/сут. С наступлением беременности пациентка в течение 24 недель получала микронизированный прогестерон, показанием к которому явилась циркуляция антифосфолипидных антител и возможный анти-ХГЧ-эффект и вторичная прогестероновая недостаточность. Проводимая терапия бемипарином натрия под контролем системы гемостаза проводилась вплоть до родов. В сроке 39 недель произошли самопроизвольные роды доношенным плодом, ребенок оценен по шкале Апгар 9–10 баллов. Через 10 ч после родов антикоагулянтная терапия бемипарином натрия в профилактической дозе была возобновлена и продолжалась еще в течение месяца. Послеродовый период протекал без осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ таких случаев сразу наталкивает клинициста на мысль о возможной патогенетической роли тромбофилии в генезе акушерских и тромботических проблем. Огромный прогресс в понимании причин и патогенетических механизмов возникновения акушерских и тромботических осложнений был сделан благодаря открытию и изучению тромбофилии. Под тромбофилией понимают наследственные или приобретенные аномалии в системе гемостаза, способствующие развитию тромбозов. Тромбофилия многогранна как с точки зрения клинических ее проявлений, так и ее форм. Она может быть генетически обусловленной, приобретенной (антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, ятрогенная и пр.), а также комбинированной – сочетание генетически приобретенной эндогенной и экзогенной формы тромбофилии. Открытие в конце XX в. (1987 г.) антифосфолипидного синдрома (АФС) и целого ряда ранее неизвестных, но наиболее распространенных форм генетических дефектов системы гемостаза, predisposing к разнообразным тромботическим осложнениям: мутации в генах фактора V Leiden, протромбина, метилентетрагидрофолатредуктазы, полиморфизмы генов активатора плазминогена, тромбоцитарных рецепторов (1993–2000 гг.) как основных причин приобретенной и генетической тромбофилий, позволило с принципиально новых позиций оценить патогенез различных осложнений как в общеклинической, так и в акушерско-гинекологической практике. Так, до 1994 г. считалось, что тромбофилии являются причиной тромботических осложнений у 10% пациентов с тромбозами. На тот момент было известно лишь о таких генетически обусловленных аномалиях гемостаза, как дефицит протеина C, протеина S и антипротромбина III. Однако взгляд на роль тромбофилий в патогенезе тромботических осложнений существенно изменился после открытия мутации FV Leiden, протромбина и антифосфолипидного синдрома (АФС). В настоящее время установлено, что генетические аномалии гемостаза ответственны за развитие тромбозов в 80–90% случаев. Низкомолекулярные гепарины позволили значительно повысить частоту вынашивания беременности, снизить риски развития тяжелых форм преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты, фето-плацентарной недостаточности, не говоря уже о риске повторных венозных и артериальных тромбозов как во время беременности, так и в послеродовом периоде. В то же время новое развитие получило научное обоснование применения антиагрегантов и ангиопротекторов в акушерстве.

Одним из таких препаратов является дипиридамол [1]. Он является дериватом пиримидопиримидина и обладает сосудорасширяющими свойствами [2]. Обнаружено, что он угнетает агрегацию тромбоцитов в цельной крови в более низких концентрациях, чем в плазме, однако механизмы антитромбоцитарного эффекта все еще остаются спорными. В качестве возможных антитромбоцитарных механизмов в настоящее время рассматриваются:

а) угнетение тромбоцитарной фосфодиэстеразы – фермента, расщепляющего цАМФ до 5-АМФ, в результате чего происходит накопление цАМФ в тромбоцитах;

б) блокада аденозина на уровне А2-аденозиновых рецепторов тромбоцитов, что стимулирует тромбоцитарную аденилатциклазу [2, 3]. Дипиридамолом обладает ангиопротекторной активностью, антиоксидантными свойствами, улучшает микроциркуляцию путем снижения тонуса артериол, уменьшения адгезии и агрегации тромбоцитов, снижения деформируемости эритроцитов, способствует формированию коллатералей, препятствует развитию эндотелиальной дисфункции. Дипиридамолом улучшает показатели доплерометрии при оценке кровотоков в системе «мать – плацента – плод», что связано, по-видимому, как с влиянием на функцию тромбоцитов, так и с вазодилатирующими эффектами и улучшением микроциркуляции [4]. Другой благоприятный эффект дипиридамола – иммуномодуляторный, благодаря которому повышается резистентность организма к инфекциям [5].

Дипиридамолом много лет применяется в России с целью профилактики фетоплацентарной недостаточности. Его часто используют в акушерстве, в том числе и при преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности и внутриутробном страдании плода [2, 6]. Однако, к сожалению, часто применяемые дозы слишком малы, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект. Доза дипиридамола может варьировать от 75 до 225 мг/сут, разделенная на 3–5 приемов.

У пациенток с тромбофилией и акушерскими осложнениями в анамнезе применение низкомолекулярных гепаринов желательно начинать как можно с более ранних сроков беременности в целях снижения гипертромбинемии, если таковая определяется до беременности, и продолжать в течение всего срока гестации. В клинической практике информация о наличии или отсутствии тромбофилии крайне важна с практической точки зрения.

Присутствие тромбофилии ухудшает перинатальные исходы и острые осложнения беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во время беременности в группах высокого риска венозных и артериальных тромбозов у пациенток с АФС и/или генетической тромбофилией, а также у пациенток с тромбозами в анамнезе в сочетании с низкомолекулярным гепарином следует назначать дипиридамолом. Точная доза и продолжительность приема определяются индивидуально в зависимости от состояния женщины, наличия или отсутствия сосудистых нарушений и аномалий в системе гемостаза, индивидуального ответа на терапию, наличия резистентности к препарату.

Помимо гормональных препаратов и витаминов, дипиридамолом можно назначать на этапе планирования беременности с целью снижения риска тромбозов. В некоторых случаях гиперкоагуляционное состояние крови у будущей мамы нарушает процесс фолликулогенеза, приводя к бесплодию. В таких случаях, когда исключены другие причины бесплодия, назначение антикоагулянтной и антиагрегантной терапии оправданно с целью улучшения микроциркуляции в тканях, что обеспечивает адекватный рост эндометрия и способствует нормальной имплантации оплодотворившейся яйцеклетки [7]. Во время беременности дипиридамолом улучшает циркуляцию крови в сосудах, стабилизирует тонус сосудистой стенки, предотвращает образование тромбозов в плацентарных сосудах и обеспечивает адекватное кровоснабжение плода питательными средствами и доставку кислорода. Благоприятный исход у описанной выше пациентки стал возможным только благодаря антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. Только такая терапия имеет решающее значение в предотвращении акушерских и тромботических проблем.



ЛИТЕРАТУРА

- Ciacciarelli M, Zerbinati C, Violi F, Iuliano L. Dipyridamole: a drug with unrecognized anti-oxidant activity. *Curr Top Med Chem*, 2015, 15(9): 822-9.
- Duley L, Henderson-Smith DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007.
- Iuliano L, Colavita AR, Camastra C, Bello V, Quintarelli C, Alessandroni M, Piovella F, Violi F. Protection of low density lipoprotein oxidation at chemical and cellular level by the anti-oxidant drug dipyridamole. *Br J Pharmacol*, 1996 Dec, 119(7): 1438-46.
- Kam A, Razmovski-Naumovski V, Zhou X, Troung J, Chan K. Nucleoside Transport Inhibition by Dipyridamole Prevents Angiogenesis Impairment by Homocysteine and Adenosine. *J Pharm Pharm Sci*, 2015, 18(5): 871-81.
- Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, Pellegrino M, Calabriso N, Storelli C, Martines G, De Caterina R. Dipyridamole decreases inflammatory metalloproteinase-9 expression and release by human monocytes. *Thromb Haemost*, 2013 Feb, 109(2): 280-9. doi: 10.1160/TH12-05-0326.
- Taddei S, Arzilli F, Arrighi P, Salvetti A. Dipyridamole decreases circulating renin-angiotensin system activity in hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 1992 Jan, 5(1): 29-31.
- Yarrington CD, Valente AM, Economy KE. Cardiovascular Management in Pregnancy: Antithrombotic Agents and Antiplatelet Agents. *Circulation*, 2015 Oct 6, 132(14): 1354-64.