

ПРИМЕНЕНИЕ БЕМИПАРИНА НАТРИЯ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Хизроева Д.Х.¹, Митрюк Д.В.²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

² Государственный медицинский и фармацевтический университет имени Николае Тестемицану
Республики Молдова, Кишинев

Резюме

В статье представлен клинический пример ведения беременности у женщины с отягощенным акушерским анамнезом и нейросенсорной потерей слуха. После тщательно проведенного обследования системы гемостаза была выявлена циркулирующая антифосфолипидных антител. Учитывая тромбофилический характер изменений, пациентке была назначена противотромботическая терапия – низкомолекулярный гепарин (бемипарин натрия).

Ключевые слова

Антифосфолипидный синдром, тромбозы, нейросенсорная потеря слуха, бемипарин натрия.

Статья поступила: 30.08.2017 г.; в доработанном виде: 18.09.2017 г.; принята к печати: 06.10.2017 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Хизроева Д.Х., Митрюк Д.В. Применение бемипарина натрия в акушерской практике. Клинический пример. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 94-97. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.094-097.

USE OF SODIUM BEMIPARIN IN OBSTETRIC PRACTICE. A CLINICAL CASE

Khizroeva D.Kh.¹, Mityruk D.V.²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

² State Medical and Pharmaceutical University «Nicolae Testemitanu», Republic of Moldova, Kishinev

Summary

The report presents a case of pregnancy management in a woman with a history of obstetric problems and neurosensory hearing loss. After thorough hemostasis tests, the presence of antiphospholipid antibodies in the blood was detected. Given a high risk of thrombophilia in this situation, the patient was treated with antithrombotic therapy – low molecular weight heparin (sodium bemiparin).

Key words

Antiphospholipid syndrome, thromboses, neurosensory hearing loss, sodium bemiparin.

Received: 30.08.2017; in the revised form: 18.09.2017; accepted: 06.10.2017.

Conflict of interests

The author declares she has nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

For citation

Khizroeva D.Kh., Mityuk D.V. Use of sodium bemiparin in obstetric practice. A clinical case. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya]*. 2017; 11 (3): 94-97 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.094-097.

Corresponding author

Address: ul. Zemlyanoi val, 62, Moscow, Russia, 109004.

E-mail: totu1@yandex (Khizroeva D.Kh.).

Введение

Внезапная потеря слуха – это опустошительное испытание для пациента и диагностическая головоломка для врача [1]. Это состояние ассоциируется с аутоиммунным заболеванием и вследствие предполагаемого аутоиммунного васкулита наблюдается при многих заболеваниях соединительной ткани, включая системную красную волчанку, узелковый полиартериит, ревматоидный артрит и рецидивирующий перихондрит. Однако, патофизиологическим механизмом потери слуха таких пациентов может быть микроваскулярный тромбоз вследствие антифосфолипидного синдрома [2]. Мы считаем, что каждый пациент со внезапной потерей слуха должен быть обследован на наличие антифосфолипидных антител (АФА) при исключении других возможных причин тугоухости. В случае подтверждения циркуляции АФА незамедлительно должна быть начата антикоагулянтная терапия с целью предотвращения дальнейших тромботических осложнений.

Несмотря на разработку новых антитромботических препаратов, гепарин и его производные остаются пока наиболее широко применяемыми антикоагулянтами и наряду с оральными антикоагулянтами представляют на сегодняшний день терапию выбора при ведении тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Более того, препараты на основе гепарина до сих пор являются препаратами выбора и в акушерстве, поскольку позволяют обеспечить не только эффективную противотромботическую профилактику, но и предотвратить развитие тяжелых осложнений беременности в большинстве случаев (синдром потери плода, связанный с тромбофилией, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия). Гепарин как антикоагулянтная субстанция был открыт в 1916 году в лаборатории известного физиолога Howell W.H. студентом Mclean J., проводившем опыты на собаках с целью идентификации прокоагулянтных субстанций (фосфолипидов). По иронии судьбы, случайно, студент медицинского факультета университета Jons Hopkins в Балтиморе

вместо прокоагулянтной субстанции выделил субстанцию с антикоагулянтными свойствами [4].

В результате исследований, проводимых последние 20 лет, посвященных поиску форм гепарина, которые бы наилучшим образом отвечали соотношению структура-активность, был синтезирован низкомолекулярный гепарин (НМГ), который включал фракции с более короткими молекулярными цепями с лучшим анти-тромботическим эффектом [5]. Бемипарин натрия (цибор) – это новое второе поколение низкомолекулярных гепаринов. Он обладает более низкой молекулярной массой (3600 Да) и большим периодом полувыведения (5,3 часов). Снижение молекулярного веса гепарина вызывает значительные качественные изменения его активности. Уменьшение длины цепей гепарина снижает его способность связываться с белками крови, эндотелиальными клетками (что также обеспечивает длительную циркуляцию препарата в крови – в 2 раза дольше, чем нефракционированный гепарин – НФГ), макрофагами и тромбоцитами; снижает аффинность НМГ к фактору фон Виллебранда, что способствует уменьшению его влияния на тромбоциты и развитию тромбоцитопении, а, следовательно, снижению частоты геморрагических осложнений при его применении. При этом период полувыведения НМГ из плазмы крови больных существенно увеличивается, что обеспечивает более прогнозируемый лечебный эффект препарата. Соотношение анти-IIa/анти-Xa активности составляет 1:8, это наивысшее соотношение для препаратов НМГ. Только 30% антикоагулянтной активности НМГ осуществляется через антитромбин III, а 70% активности – через ингибитор внешнего пути свертывания [6, 7]. Именно поэтому у пациентов сохраняется «антитромботическое состояние» после подкожного введения профилактической дозы НМГ в течение 24 часов, несмотря на то, что уже через 12 часов после инъекции анти-Xa активность не обнаруживается. Бемипарин способствует большему, чем НФГ, высвобождению ингибитора внешнего пути свертывания, что обуславливает большую эффективность по сравнению с другими НМГ [8]. Использо-

ние бемипарина в нашей практике не сопровождалось тромбоцитопенией, геморрагическими осложнениями. Не было рецидивов тромбоза.

В последующем требуется длительная антикоагулянтная терапия варфарином с поддержанием МНО более 3,0 для предотвращения артериальных тромбозов и в пределах от 2,0 до 3,0 для предотвращения венозных тромботических осложнений.

Клинический случай

Пациентка Р., 28 лет, поступила в клинику с диагнозом: 10-е сутки после родов. Неврит слухового нерва (?)

Семейный анамнез: у матери – артериальная гипертония, у бабушки по материнской линии – инфаркт миокарда, у бабушки по линии отца – мозговой инсульт.

Гинекологический анамнез: менархе в 13 лет, менструации регулярные, умеренные, безболезненные, по 5 дней. Половая жизнь с 22 лет. Контрацепция – кондом, coitus interruptus, оральные контрацептивы (в течение 2 лет принимала Марвелон).

Акушерский анамнез: данная беременность – третья по счету. Предыдущие 2 беременности закончились неразвивающимися беременностями в сроки 6-7 и 8-9 недель.

Течение беременности: I триместр – легкая форма раннего токсикоза, со II триместра стали беспокоить периодические кровотечения из носа, десен, повышение артериального давления. В 28 недель появился звон, жужжащий шум в правом ухе. Также пациентку беспокоило преходящее головокружение и чувство давления в правой половине головы, которое irradiировало на шейную область. Головокружение быстро прошло, но потеря слуха осталась. С этими жалобами беременная поступила в стационар, где при обследовании выявлено нарушение венозного оттока в правом ухе, и диагностирован неврит слухового нерва. В анамнезе отсутствовали боли в суставах, кожные высыпания, язвы ротовой полости или указания на общее недомогание. На фоне проводимого лечения, включавшего в/в трентал, церебролизин, парацетам, наблюдалось незначительное улучшение общего состояния. Беременная была выписана домой под наблюдение врачей женской консультации. К моменту родов наступила полная потеря слуха в правом ухе. В 36 недель произошли преждевременные роды. В третьем периоде родов в связи с начавшейся асфиксией плода (двойное тугое обвитие пуповины) под эпидуральной анестезией было произведено наложение акушерских щипцов и извлечена живая недоношенная девочка (2960 кг, 46 см).

Пациентка была проконсультирована нами после родов. Осмотрена невропатологом.

Клинический анализ крови:

гемоглобин – 95 г/л,
эритроциты – $3,68 \times 10^{12}/л$,
лейкоциты – $6,8 \times 10^9/л$,

тромбоциты – $178 \times 10^9/л$,
общий белок – 68 г/л,
глюкоза – 5,5 ммоль/л.

Общий анализ мочи: белка, глюкозы, кетоновых тел нет, лейкоциты – 1-2 в поле зрения.

Гемостазиограмма: АЧТВ – 29 с (норма – 20-40 с), ПИ – 140, агрегационная активность тромбоцитов с АДФ – 67% (норма – 30-50%), с ристомидином – 89%. Определение волчаночного антикоагулянта (ВА) было проведено 3 скринирующими тестами; наличие ВА не выявлено.

Проведен скрининг на АФА:

- 1) антитела к кардиолипину IgG,
IgM – отрицательный результат;
- 2) антитела к подгруппе фосфолипидов IgG,
IgM (фосфатидилсерину,
фосфатидилинозитолу,
фосфатидиловой кислоте) – 4,4 Ед/мл
(норма < 10 Ед/мл).

Больная обследована на генетические формы тромбофилии. Обнаружен полиморфизм 675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена-I (PAI-I). Мутации метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T, мутации в гене протромбина G20210A и мутации в гене фибриногена не выявлены.

Было проведено определение антител к белкам-кофакторам:

- 1) антитела к протромбину:
IgG – 8,1 Ед/мл (норма < 10 Ед/мл),
Ig M – 4,3 Ед/мл (норма < 10 Ед/мл);
- 2) антитела к β_2 -гликопротеину I:
IgG – 5,1 Ед/мл (норма < 5 Ед/мл),
IgM – 54,3 Ед/мл (норма < 5 Ед/мл);
- 3) антитела к аннексину V:
IgG – 2,1 Ед/мл (норма < 5 Ед/мл),
Ig M – 3,3 Ед/мл (норма < 5 Ед/мл).

Таким образом, выявлены антитела к главному кофактору антифосфолипидных антител – β_2 -гликопротеину I.

Клинический диагноз: Послеродовый период. Антифосфолипидный синдром. Нейросенсорная потеря слуха. Полиморфизм 675 4G/5G в гене PAI-I.

Учитывая тромбофилический характер изменений, пациентке была назначена противотромботическая терапия – низкомолекулярный гепарин (бемипарин натрия) и малые дозы аспирина. Слух не восстановлен. Наблюдалась в течение года. Признаков активации внутрисосудистого свертывания крови не обнаружено. От беременности предохраняется барьерным способом.

Заключение

У данной пациентки мы не увидели улучшения в состоянии слуха, что скорее всего объясняется поздним началом антикоагулянтной терапии. И тем не менее, благодаря антикоагулянтной терапии у пациентки не было рецидива тромбоза. У пациентов с тромбо-

зом в анамнезе и циркулирующей АФА существует очень серьезный риск повторения тромботического эпизода.

Анализ таких случаев, как этот, не сразу наталкивает клинициста на мысль об антифосфолипидном синдроме (АФС). Иначе бы терапия, которая являлась единственно эффективной, была подобрана соответственно принципам ведения АФС больных сразу же. Клиническая картина, развившаяся у данной пациентки, была нетипичной для АФС (и венозные, и артериальные макротромбозы). Однако, потеря слуха не была расценена как тромбоз, и антифосфолипидные антитела не определялись. Дискутабельным является вопрос, можно ли было расценивать наличие у данной пациентки АФС, если она не подходит под классические критерии диагностики антифосфолипидного синдрома. Как известно, для подтверждения диагноза АФС требуется присутствие обязательно и клинических, и лабораторных критериев. Нейросенсорная потеря слуха не входит в традиционные критерии АФС,

а является лишь одним из минорных признаков синдрома. Подтверждение синдрома произошло только после диагностирования у пациентки АФА. Бывает ситуации, когда имеют место клинические проявления синдрома, однако лабораторные тесты оказываются отрицательными. Важно отметить, что в условиях прогрессирующего развития тромбозов результаты лабораторных исследований по выявлению АФА могут быть отрицательными. Поэтому часто АФС не диагностируется. При подозрении на АФС необходимо повторное определение антител через несколько недель после развития осложнений. При отрицательных результатах тестов на волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и β_2 -гликопротеину I мы рекомендуем определение антител к аннексину V и протромбину, а также определение антител к фосфолипидам класса IgA. Однако при подозрении на АФС противотромботическая терапия должна быть начата незамедлительно.

Литература:

1. Khizroeva J., Kapanadze D., Andreeva M., Abramyan G. Antiphospholipid antibodies circulation and fetal loss syndrome. Papers and Abstracts of the 6th International Symposium on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis. February 13-5. Berlin, Germany. *Thromb Res.* 2015: 51.
2. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Идрисова Л.Э., Абрамян Р.Р., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Катастрофический антифосфолипидный синдром. Вопросы

патогенеза. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015; 9 (2): 32-53.

3. Heilmann L., Rath W. Thrombophilia in pregnancy. *Bremen, London, New York: Unimed.* 2002.
4. Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations. *J Thromb Thrombolysis.* 2010; 29: 233-40.
5. Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005; 106 (2): 401-7.

6. Keeling D., Davidson S., Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2006; 133: 259-69.
7. Baglin T., Barrowcliffe T.W., Cohen A., Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol.* 2006; 133: 19-34.
8. Abbas M.S. Bimiparin versus Enoxaparin in the Prevention of Venous Thromboembolism among Intensive Care Unit Patients. *Indian J Crit Care Med.* 2017; 21 (7): 419-23. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_23_17.

References:

1. Khizroeva J., Kapanadze D., Andreeva M., Abramyan G. Antiphospholipid antibodies circulation and fetal loss syndrome. Papers and Abstracts of the 6th International Symposium on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis. February 13-5. Berlin, Germany. *Thromb Res.* 2015: 51.
2. Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Idrisova L.E., Abramyan R.R., Andreeva M.D., Makatsaria A.D. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Questions of pathogenesis [Katastroficheskiy

antifosfolipidnyj sindrom. Voprosy patogeneza]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2015; 9 (2): 32-53 (in Russian).

3. Heilmann L., Rath W. Thrombophilia in pregnancy. *Bremen, London, New York: Unimed.* 2002.
4. Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations. *J Thromb Thrombolysis.* 2010; 29: 233-40.
5. Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005; 106 (2): 401-7.

6. Keeling D., Davidson S., Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2006; 133: 259-69.
7. Baglin T., Barrowcliffe T.W., Cohen A., Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol.* 2006; 133: 19-34.
8. Abbas M.S. Bimiparin versus Enoxaparin in the Prevention of Venous Thromboembolism among Intensive Care Unit Patients. *Indian J Crit Care Med.* 2017; 21 (7): 419-23. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_23_17.

Сведения об авторах:

Хизроева Джамия Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. E-mail: totu1@yandex.ru.

Митрюк Диана Викторовна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГМФУ им. Николае Тестемитану Республики Молдова. Адрес: бул. Штефан чел Маре, 165, Кишинев, Молдова. E-mail: diana.mitriuc@gmail.com.

About the authors:

Khizroeva Dzhamilya Hizrievna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Address: ul. Zemlyanoi val, 62, Moscow, Russia, 109004. E-mail: totu1@yandex.ru.

Mitryuk Diana Viktorovna – assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, SMPPhU «Nicolae Testemitanu» Republic of Moldova. Address: bul. Shtefan chel Mare, 165, Kishinev, Republic of Moldova. E-mail: diana.mitriuc@gmail.com.