

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЗОВ ПРЕПАРАТОМ «ГЕПАТРОМБИН» У БЕРЕМЕННЫХ ГРУППЫ РИСКА ПО ТРОМБОЗАМ И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

А.П. Момот¹, Е.В.Ройтман², Г.В.Сердюк¹, Т.А. Агаркова³, Н.И.Фадеева³

Алтайский филиал ГУ ГНЦ РАМН, Барнаул¹; Научное общество «Клиническая гемостазиология», Москва²;

Кафедра акушерства и гинекологии № 1 ГОУ ВПО АГМУ Росздрава, Барнаул³, Россия

EFFECTIVENESS OF TRANSDERMAL PROPHYLAXIS OF THROMBOSES BY "HEPATHROMBIN" IN PREGNANT WITH RISK OF THROMBOSES AND THROMBOEMBOLIC DISEASES

A. P. Momot¹, E.V. Roitman², G.V. Serduk¹, T.A. Agarkova³, N.I. Fadeeva³

Altai Branch of Hematological Research Center RAMS, Barnaul¹; Scientific society "Clinical Hemostasiology", Moscow²;

Chair of midwifery and gynecology № 1, Barnaul³; Russia

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоэмболии и тромботические осложнения занимают важнейшее место в структуре причин материнской заболеваемости и смертности. По обобщенным данным мировой литературы, количество тромботических осложнений в акушерской практике составляет от 2 до 5 на 1000 родов, при этом 50% всех венозных тромбоэмболических осложнений возникают у женщин в возрасте до 40 лет и, как правило, связаны они с ге-

стационарным процессом. Даже при физиологически протекающей беременности, и особенно в III триместре, наступает состояние гиперкоагуляции, что в первую очередь связано с увеличением почти на 200% факторов свертывания крови I, II, VIII, IX, X в сочетании со снижением фибринолитической активности и естественной антикоагулянтной активности (антитромбина III и протеина С). Помимо этого, наблюдается снижение скорости кровотока (в III триместре скорость

кровотока в венах нижних конечностей уменьшается наполовину), что частично обусловлено механической компрессией беременной маткой венозного оттока и частично — снижением тонуса венозной стенки из-за гормональной перестройки организма во время беременности.

Дополнительными факторами риска тромботических осложнений могут являться: возраст женщины — старше 35 лет; эндокринные нарушения; осложненное течение беременности, обусловленное гестозом, заболеваниями почек, гнойно-септическими заболеваниями, а также рядом острых состояний (отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, длительная задержка мертвого плода в матке и др.). При этом гиперкоагуляция может переходить во внутрисосудистое свертывание с различными формами синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС).

В акушерской практике под врачебным контролем с профилактической и лечебной целью используются инъекционные формы гепаринов — обычного (нефракционированного) и низкомолекулярных (НМГ). Последние обладают преимуществом по сравнению с обычным гепарином, поскольку демонстрируют большую противотромботическую активность и достоверно более низкую склонность к геморрагическим осложнениям и другим побочным эффектам (остеопороз, гепарин-индуцированная тромбоцитопения и др.).

Наряду с этим гепариновые мази как средства трансдермальной профилактики венозных тромбозов и хронического ДВС-синдрома представляют несомненный интерес, поскольку их применение относится к наименее инвазивным процедурам, отсутствует риск гепарин-ассоциированных кровотечений и других известных осложнений системной гепаринизации.

Эффективность местного применения гепарина связана с миграцией этого антикоагулянта в слой кожи, содержащий капилляры. Чрезвычайно важен вопрос — проникает ли гепарин, минуя кожу, более глубоко в ткани, в том числе в системный кровоток? Глубина проникновения гепарина может зависеть от его молекулярной массы, величины отрицательного заряда и степени гидрофильности, и при изменении целостности кожного барьера глубокое проникновение гепарина теоретически вполне допустимо.

Применение гепариновой мази показано при варикозном синдроме и его осложнениях — тромбозе поверхностных вен, мигрирующих флебитах, поверхностных перифлебитах, флеботромбозах, хронической венозной недостаточности. Однако применение гепариновой мази при гестозах — традиционной группы риска по тромбоэмболическим осложнениям — с целью снижения вероятности тромбообразования ранее не было исследовано.

Известно, что при наружном применении постепенно освобождающийся гепарин оказывает антитромботическое, антикоагулянтное, противовоспалительное и умеренное противовоспалительное действие, и, кроме того, препятствует образованию новых тромбов.

В связи с изложенным, изучение влияния гепариновой мази на снижение риска тромбообразования представляется актуальной задачей для акушерской практики. Поэтому такое исследование было организовано и проведено Научным обществом «Клиническая гемостазиология» при поддержке Федерального академического центра по проблемам патологии гемостаза (Алтайский филиал ГИЦ РАМН) на базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГОУ ВПО АГМУ Росздрава.

Целью работы явилась оценка возможностей мази «Гепатромбин» к снижению риска тромбообразования у беременных с гестозом, в том числе при варикозной болезни вен нижних конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 беременных в сроки от 30 до 38 недель, страдающих гестозом всех степеней тяжести, в том числе 24 беременных с варикозной болезнью (40%). В исследование были включены пациентки, предварительное исследование плазмы крови которых показало наличие в ней растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК по орто-фенантролиновому тесту) в концентрации не менее 12 мг/100 мл (норма до 4,0 мг/100 мл).

Группа сравнения была составлена по материалам ретроспективного анализа историй болезни 60 беременных, наблюдавшихся по поводу аналогичной патологии беременности в период с 2002 по 2007 гг.

Исследование гемостатических показателей в плазме венозной крови включало определение

активированного парциального тромбопластинного времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ), фибриногена (по Клауссу), активности антитромбина III (с использованием хромогенного субстрата) и количества РФМК в плазме по орто-фенантролиновому тесту с применением соответствующих наборов реагентов фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул, Россия). Для оценки параметров свертывания использовали коагулометр «Start 4» (Diagnostica Stago). Обследование проводили до начала лечения, на 1–2, 3–4, 6–7, 10–14 и 20–25 день после начала лечения.

Наряду с лабораторным обследованием проводили анализ клинических показателей (на основе данных индивидуальной и обменно-уведомительной карты беременной). Пациентки сравниваемых групп достоверно не различались по возрасту, особенностям гинекологического анамнеза и наличию экстрагенитальной патологии.

Методика нанесения мази «Гепатромбин»: на протяжении 10–14 дней утром и вечером мазь наносили на внутреннюю поверхность голени каждой ноги по 5 см (около 2500 ед), без сильного втирания и не массируя. Длительность использования мази обосновывалась динамикой показателей системы гемостаза, в первую очередь уровнем тромбоинемии, оцениваемой по концентрации РФМК в плазме венозной крови.

Часть беременных (12) из первой группы в связи сохраняющейся высокой тромбоинемией на фоне применения гепариновой мази была переведена на инъекционные формы гепаринов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего следует отметить, что случаев непереносимости, других осложнений (включая гепарин-индуцированную тромбоцитопению ГИТ-1 и ГИТ-2) или отказа беременных от применения мази «Гепатромбин» не было.

По результатам гемостазиологических исследований достоверных различий между группами выявлено не было, за исключением тромбоинемии по уровню РФМК в плазме крови: у 36% пациентов, получавших мазь «Гепатромбин», наблюдали положительную его динамику — уровень РФМК достоверно снижался в 1,72 раза через 10–14 дней применения «Гепатромбина» (табл. 1).

В 44% случаев динамика отсутствовала, а в 20% оставшихся случаев, где интенсивность

тромбоинемии даже усиливалась (РФМК в плазме до начала лечения — $21,3 \pm 3,9$ мг/100 мл, после 6–7 дней применения мази — $22,6 \pm 4,2$ мг/100 мл), пациентки были переведены на инъекционные формы гепаринов. Следует понимать, что подобное решение было вызвано клинической необходимостью, а не «неэффективностью» действия «Гепатромбина»: вполне очевидно, что транскутантные гепарин-содержащие препараты не являются первоочередными средствами для лечения гестоза и его осложнений.

Тем не менее, результаты ретроспективного анализа показали, что частота тромботических событий у пациенток, наблюдавшихся в период с 2002 по 2007 гг., была достоверно выше, чем у беременных, включенных в наше исследование.

Эффект снижения уровня РФМК в плазме больных при нанесении мази «Гепатромбин» может свидетельствовать о том, что часть гепарина, входящего в ее состав, через капилляры кожи попадает в общий кровоток и способствует сдерживанию внутрисосудистого свертывания крови, наблюдаемому при гестозах. Иными словами можно предположить, что снижение тромбоинемии может быть связано не только с местным, но и системным действием «Гепатромбина».

Для подтверждения этого предположения в рамках настоящей работы был проведен эксперимент на двух здоровых добровольцах (после получения информированного согласия), у которых лабораторные эффекты гепарина оценивали в крови спустя 3, 6, 12, 18 и 24 часа после кожного нанесения мази «Гепатромбин». В качестве тест-системы, отслеживающей появление гепарина в системном кровотоке, был выбран модифицированный вариант тромбоинового теста, использующийся для оценки прогрессивной активности антитромбина III (по Abildgaard), описание которого приведено в руководстве З.С. Баркагана и А.П. Момота [1]. Тромбиновое время измеряли в пробах бедной тромбоцитами плазмы из венозной крови до и после сорбции из нее гепарина реагентом «Генасорб-1», производством фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул, Россия).

Результаты представлены на рисунке 1, откуда видно, что гепарин в составе мази «Гепатромбин» способен попадать в венозную кровь, а максимальная его концентрация определяется между 6 и 18 часами после нанесения мази. Следует отметить, что нами был использован наи-

Параметры гемокоагуляции при использовании мази «Гепатромбин» у пациенток с положительной динамикой (снижением) тромбинемии

Параметры	Длительность применения гепариновой мази «Гепатромбин»				
	До применения	1–2 дня	3–4 дня	6–7 дней	10–14 дней
РФМК в плазме (мг/100 мл)	16,3±1,8	15,6±2,4	12,0±2,9	10,5±1,9	9,5±1,4*
АПТВ (сек.)	32,8±3,1	33,3±2,8	35,2±2,9	34,3±3,0	35,5±2,5
ПВ (сек.)	12,1±1,0	12,2±0,9	11,9±0,8	12,0±0,7	12,2±1,1
Концентрация фибриногена (г/л)	4,6±0,3	4,4±0,4	4,4±0,2	4,1±0,4	4,0±0,3
Активность аянтромбина III (%)	94,3±3,6	95,7±4,0	92,3±5,8	93,9±4,1	94,5±3,4

Примечание: * $p < 0,05$ — различия достоверны по сравнению с исходным показателем.

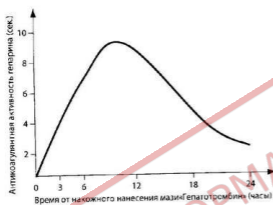


Рис. 1. Антикоагулянтная активность гепарина в составе мази «Гепатромбин» (измеренная по удлинению модифицированного тромбинового времени)

более высокочувствительный к антикоагулянтному действию гепарина тест, способный идентифицировать его эффекты в тех случаях, когда другие коагулологические тесты не чувствительны к гепарину.

Полученные результаты предполагают следующее. Безусловно, гепарин-содержащая мазь или гель не должны рассматриваться как панацея для пациенток с гестозом и высоким риском развития тромботических осложнений. Однако хорошая переносимость препарата делает возможным его использование в ситуациях, для которых характерно развитие и/или усиление ХВН. Установленный системный эффект «Гепатромбина» также следует рассматривать как позитивный и обуславливающий целесообразность применения этого средства у беременных с гестозом.

При назначении необходимо учитывать состояние кожи, подкожной клетчатки, васкуляризацию кожи и т.п., т.е. подходить индивидуально. И при этом, возможно, не слишком опасаться развития системного гипокоагуляционного эффекта как фактора риска развития геморрагических осложнений и угрозы плоду.

ВЫВОДЫ

1. Использование гепаринов в составе мази «Гепатромбин» сопровождается в целом снижением уровня тромбинемии и профилактирует внутрисосудистое тромбообразование и тромбоэмболический синдром при гестозах у беременных, в том числе при варикозной болезни.
2. Нанесение мази «Гепатромбин» в течение 1–2 недель приводит к нормализации тромбинемии у беременных с гестозом. Условием прогноза положительного эффекта от применения данной мази у беременных служит умеренное повышение уровня РФМК, не превышающего 18–20 мг/100 мл.
3. Следует признать целесообразным включение мази «Гепатромбин» в спектр средств, рутинно применяемых для снижения риска тромбообразования у беременных с гестозом, в том числе при варикозной болезни вен нижних конечностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза. — М.: Ньюдиамед, издание 3-е. — 292 с.