

Katedra i I Klinika Położnictwa i Chorób Kobięcych. Wydział Lekarski.
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr med. Stanisław Liebhart

Stanisław LIEBHART, Jerzy KRYSOSIK

**Wyniki leczenia choroby zakrzepowej w ginekologii i położnictwie
przy pomocy witaminy E — tokoferolu**

**Результаты лечения тромбозной болезни в акушерстве и гинекологии
витамином „Е” — токоферолом**

**The Results of Alfa-Tokopherol Treatment of Phlebothrombosis
in Gynaecology and Obstetrics**

Patogeneza choroby zakrzepowej pozostaje, mimo rozległych badań, nadal zjawiskiem bardzo złożonym i nie w zupełności poznany. Sformułowane przez Virchowa trzy warunki sprzyjające rozwojowi choroby zakrzepowej, a mianowicie: 1) zwolnienie prądu krwi, 2) uszkodzenie ścian naczyń krwionośnych, 3) zmiany fizykochemiczne w składnikach krwi, — są i dzisiaj nadal przyjmowane i uznawane za podstawowe momenty, przyczyniające się do powstania zakrzepu (3, 5, 17, 19). Wprowadzenie do leczenia choroby zakrzepowej szeregu nowych preparatów wybitnie zmniejszyło liczbę niebezpiecznych powikłań z krwotokami na czele, jakie towarzyszyły zbyt intensywnemu leczeniu przy pomocy heparyny czy dwukumarolu (7). Choroba zakrzepowa zajmuje jedno z poważniejszych miejsc pośród przyczyn zgonów w położnictwie i ginekologii. Zagadnienie leczenia choroby zakrzepowej w ginekologii i położnictwie, a w szczególności skuteczne i godne zaufania postępowanie profilaktyczne przeciwko chorobie zakrzepowej w położnictwie — stanowi nadal jeden z najpoważniejszych i najtrudniejszych problemów współczesnej terapii (15).

Przed około 10 laty pojawiły się w literaturze pierwsze doniesienia o klinicznej wartości α -tokoferolu (wit. E), jako skutecznego preparatu, znajdującego zastosowanie zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu choroby zakrzepowej (24). Zastosowanie tego leku nie pociąga za sobą niebezpieczeństwa zwiększenia skłonności do krwawień. W leczeniu przedłużonym nie ma górnej granicy dawki leku, której należało by przestrzegać. W latach następnych pojawiają się prace, w których przedstawione są wyniki uzyskane na dużej liczbie przypadków przy stosowaniu wit. E w przebiegu lub dla zapobieżenia chorobie zakrzepowej (2, 6, 12, 13). Naegeli w zbiorowej monografii poświęconej chorobie zakrzepowej

i metodom jej leczenia umieszcza już osobny rozdział poświęcony wit. E, omawiając ją w grupie „antythrombotica” drugiego rzędu (16).

Opierając się na powyższych wynikach badań klinicznych i eksperymentalnych, zastosowaliśmy zarówno w celach zapobiegawczych, jak i leczniczych przy chorobie zakrzepowej, u położnic w okresie ciąży i łożu i chorych ginekologicznych w okresie pooperacyjnym — wysokie dawki wit. E podawane domięśniowo i doustnie. W początkowej fazie naszych badań podawaliśmy wit. E w połączeniu z heparyną lub dwukumarolem. Następnie jednak, aby uniknąć powikłań występujących po stosowaniu heparyny lub dwukumarolu, zaniechaliśmy ich całkowicie, pozostając wyłącznie przy alfa-tokoferolu. W okresie ostatnich pięciu lat mieliśmy możność obserwować działanie i wyniki uzyskane przez stosowanie witaminy E — 148 pacjentkom leczonym w I Klinice Położn. i Chorób Kobięcych Akademii Medycznej w Lublinie. Wskazania do leczenia choroby zakrzepowej ilustruje tab. 1. Uderzające jest w naszym materiale zestawienie liczb chorych leczonych z powodu choroby zakrzepowej lewej kończyny dolnej (34 chore — 23 %) i prawej kończyny dolnej (6 chorych — 4%). Na częstsze umiejscowienie zakrzepu w lewej kończynie dolnej zwraca uwagę J a s c h k e (20) i szczegółowo wyjaśnia stosunki anatomiczne warunkujące ten stan rzeczy. Podkreślenia godnym jest fakt, że spośród 89 chorych (60,2 %) zarówno położniczych, jak i ginekologicznych, które otrzymywały wit. E zapobiegawczo, tylko u jednej chorej doszło do powstania zakrzepu w łożu i do śmiertelnego zatoru tętnicy płucnej. U pozostałych 88, wśród których około 20 % przechodziło w poprzednich ciążach chorobę zakrzepową, ani razu nie doszło do wystąpienia objawów tej choroby. W pozostałej grupie 59 chorych (39,8 %) leczonych już w przebiegu choroby zakrzepowej, nie straciliśmy ani jednej kobiety. Wiek leczonych przez nas kobiet przedstawiono w tab. 2. Dwie trzecie pacjentek znajduje się w grupie wieku od 30 do 50 lat. Pozostałe 30% przypada na grupę wieku do lat 30 i grupę wieku powyżej lat 50. Najczęściej w naszym materiale zapadają na chorobę zakrzepową kobiety w wieku od 30 do 40 lat — było ich aż 54 (36,5 %).

Interesujących danych dostarcza tab. 3, w której najwyraźniej zarysowuje się różnica okresów, w jakich pojawiają się objawy choroby zakrzepowej po zabiegach operacyjnych i po porodzie. I tak, obie grupy są liczbowo prawie jednakowe (odpowiednio 29 i 30 kobiet); u chorych ginekologicznych objawy zakrzepicy występują najczęściej w pierwszym i drugim tygodniu po zabiegu operacyjnym, natomiast w łożu dopiero w drugim względnie nawet w trzecim tygodniu po porodzie. Istnieje również pewna znamienna różnica w średniej liczbie

Tabela 1

Z powodu choroby zakrzepowej	Chore otrzymywały tokoferol			
	Po zabiegu operacyjnym	Po porodzie	Zapobiegawczo	Razem
Kończyny dolnej lewej	19 (12,9 %)	15 (10,1 %)	45 (30,5 %)	79 53,5 %
Kończyny dolnej prawej	3 (2,0 %)	3 (2,0 %)	29 (19,6 %)	35 (23,6 %)
Kończyn dolnych i miednicy	7 (4,7 %)	12 8,1 %	15 (10,1 %)	34 22,9 %
Razem	29 (19,6 %)	30 (20,2 %)	89 (60,2 %)	148 (100 %)

Tabela 2

Wiek chorych	Chore leczone tokoferolem		
	Liczba	%	
do 20 lat	2	1,35	27— 18,25 %
od 21 do 25 lat	5	3,4	
od 26 do 30 lat	20	13,5	
od 31 do 35 lat	21	14,2	54— 36,5 %
od 36 do 40 lat	33	22,3	
od 41 do 45 lat	22	14,8	46— 31,1 %
od 46 do 50 lat	24	16,3	
od 51 do 55 lat	11	7,4	19— 12,8 %
od 56 do 60 lat	8	5,4	
powyżej 60 lat	2	1,35	2— 1,35 %
Razem	148	100,0	148—100,0 %

dni, w których prowadzono kurację u chorych ginekologicznych i u położnic. U tych ostatnich jest ona przeważnie znacznie wyższa, co naszym zdaniem tłumaczyć należy u położnic większym nasileniem wszystkich trzech warunków wspomnianych we wstępie, a sprzyjających rozwojowi choroby zakrzepowej. Najkrótszego okresu czasu wymaga zapobiegawcze stosowanie wit. E, a wyniki są tym pewniejsze, im wcześniej zacznie się ją podawać. W zasadzie uważamy, że tygodniowy okres podawania wit. E zapobiegawczo nie powinien być nigdy skracany, a raczej winien być przedłużony do przynajmniej dwóch tygodni. Wśród naszych 89 chorych przeważają okresy od trzech do 9

dni, gdyż chodzi tutaj o położnice, które opuszczały klinikę w 5, 6 względnie następnych dniach połogu, otrzymując na dalszy okres leczenia receptę na witaminę E w kapsułkach. W oparciu o dotychczasowe wyniki, uzyskane na obserwacji 148 chorych leczonych witaminą E stwierdzamy, że średni czasokres leczenia chorych pooperacyjnych wynosił 22,2 dni, położnic — około 25 dni, zaś leczenie zapobiegawcze trwało średnio około 7 dni.

Dawki wit. E zarówno zapobiegawcze, jak i lecznicze, stosowane przez dowolnie długi okres czasu, nie manifestują się żadnymi objawami działania ubocznego. Najwyższa dobową dawką wit. E wynosiła 1 200 mg, natomiast najniższa nie powinna naszym zdaniem być mniejsza niż 60 mg. Czasokres podawania wit. E może być dowolnie długi, aż do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów choroby zakrzepowej.

Tabela 3

Czasokres wystąpienia objawów	Liczba dni leczenia tokoferolem		
	po operacji	po porodzie	zapobiegawczo
1—7 dni	12, 14, 14, 15, 19, 21, 21, 25, 32, 36, 38	22, 23, 24	3, 3, 3, 3, 3, 4, 4, 4, 4, 4, 4, 4, 4, 4, 4, 4, 4, 5, 5, 5, 5, 5 5, 5, 5, 5, 5, 5, 5, 5, 5, 5, 6, 6, 6,
	11—22,4 dni	3—23 dni	6, 6, 6, 6, 6, 6, 6, 6, 6, 6, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 8, 8, 8, 8, 8, 8, 9, 9, 9 10,
7—14 dni	15, 15, 16, 16, 16, 16, 17, 17, 17, 17, 21, 24, 27, 35	15, 15, 16, 17, 18, 18, 18, 28, 29, 30, 36, 38, 42	10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 11, 11, 14, 14, 14, 14
	14—19,2 dni	12—25,1 dni	
14—21 dni	24, 32, 34, 38	15, 15, 16, 17, 18, 18, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 38, 38, 42	
	4—32 dni	15—25,4 dni	
Razem	29 chorych	30 chorych	89 chorych
Średnio	22,2 dni	25,1 dni	7,4 dni

Wyższość leczenia wit. E nad innymi antykoagulantami polega między innymi na tym, że w przebiegu leczenia wit. E nie ma potrzeby kontrolowania układu krzepnięcia krwi, jak również unieruchamiania chorych na przeciąg dłuższego czasu. Chore opuszczające Klinikę w dobrym stanie zawsze otrzymywały zalecenie dalszego przyjmowania wit. E w kapsułkach doustnie. Mieliśmy możliwość obserwowania takich przypadków choroby zakrzepowej w połogu, które przed zastosowaniem wit. E w naszej Klinice — leczone były uprzednio poza Kliniką heparyną i dwukumarolem. Wskutek zastosowania tych leków

proces chorobowy powikłał się dodatkowo przez wystąpienie niebezpiecznych krwawień z narządu rodnego.

Mechanizm leczniczego działania α -tokoferolu w przypadkach choroby zakrzepowej nie został do chwili obecnej definitywnie wyjaśniony. Istnieje na ten temat szereg rozbieżnych poglądów (1, 8, 10, 22). Zdaniem Ochsnera i współprac. wit. E ma spełniać rolę fizjologicznej antytrombiny krążącej we krwi w postaci związanej z białkami frakcji α - i γ -globulinowej (18). Rola α -tokoferolu jako aktywatora względnie inhibitora różnych układów enzymatycznych nie została jeszcze dokładnie poznana. Panuje pogląd oparty na danych eksperymentalnych, że pod wpływem wysokich dawek wit. E następuje w organizmie, w układzie siateczkowo-śródbłonkowym rozplam komórek tłuszcznych Ehrlicha, które syntetyzują endogenną heparynę. Na tej drodze ma dochodzić do zwyczajki heparyny we krwi chorej. Wit. E ma poza tym korzystny wpływ na poziom hemoglobiny i liczbę krwinek czerwonych, których nie uszkadza, tak jak heparyna względnie dwukumarol (21).

Niektórzy badacze są zdania, że wit. E ma oddziaływać na leczony organizm poprzez przysadkę mózgową oraz mechanizmy neurowegetatywne międzymózgowia (11). Znani badacze tego zagadnienia Beckmann i Kuhlmann (2) uważają, że efektem regulacji przysadkowo-międzymózgowej jest przemiana materii na szczeblu komórki, w której α -tokoferol ujawnia swe wybitne zdolności redukcyjne i nazwany dlatego został czynnikiem „antyoksygennym”. Witamina E ma mieć decydujący wpływ na prawidłowy stosunek zredukowanych grup -SH do utlenionych grup -SS w tym układzie redoksyjnym. Inny pogląd na antykoagulacyjne właściwości α -tokoferolu przedstawiają Rose i György (20), którzy uważają, że w wypadku niedoboru wit. E w organizmie chorego następuje podwyższenie wrażliwości krwinek czerwonych na różne czynniki, wywołujące ich hemolizę. W przebiegu hemolizy uwalnia się ze zrzębu erytrocytów substancja tromboplastyczna, tzw. erytrocytyna, która prowadzi do powstawania śródnaczyniowych zakrzepów. O udziale ściany naczyniowej w procesie trombogenezy pojawiło się, szczególnie w ostatnich latach, wiele prac. Na specjalną uwagę zasługują w tym względzie prace Buluka i Astrupa (4). Dane tych autorów wiążą się ściśle z kolei z danymi przedstawionymi przez Shute i współprac. o wpływie wit. E na układ naczyniowy (23). Stwierdzają oni, że α -tokoferol posiada zdolność zmniejszania patologicznej kruchości i przepuszczalności naczyń włosowatych, powoduje rozszerzenie naczyń co najmniej w końcowej sieci naczyń włosowatych i posiada zdolność rozluźniania względnie zmiękczenia zbliżowaceń tkankowych poprzez układ hyaluronidazy.

Na zakończenie wspomnieć należy, że wit. E jako dobry przeciwutleniacz działa ochronnie na witaminę A i C oraz na karotenoidy znajdujące się w płynach i tkankach ustrojowych. Jej udział w regulacji procesów przemiany podstawowej i swoistego dynamicznego działania niektórych związków w przemianie energetycznej i mineralnej ustroju wskazuje niezbicie na udział tej witaminy w nie poznanym jeszcze bliżej układzie enzymatycznym. Eksperyment kliniczny potwierdza w całej rozciągłości doświadczenie na zwierzętach, że wit. E sama oraz w połączeniu z preparatami wapnia zapobiega wytwarzaniu się patologicznych skrzepów krwi i rozpuszcza skrzepy już istniejące. W oparciu o własne obserwacje i uzyskane wyniki stwierdzamy, że α -tokoferol jest skutecznym, wygodnym i bezpiecznym antykoagulem drugiego rzędu, który powinien znaleźć szerokie zastosowanie zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu choroby zakrzepowej w przypadkach położniczych i ginekologicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Bayer R.: *Int. Journ. Fertil. (Mex.)* 5, 170—178, 1960.
2. Beckmann R., Kuhlmann F.: *Münc. med. Wschr.* 96, 970—973, 1954.
3. Boyd A. M.: *Brit. Med. Journ.* 4701, 295—296, 1951.
4. Buluk K., Astrup T.: *Post. Hig. Med. Dośw.* 13, 651, 1959.
5. Crosby W. H., M. Stefanini: *J. Lab. & Clin. Med.* 40, 374—386, 1952.
6. Crump W. E., Heiskell E. F.: *Texas Journ. Med.* 48, 11—14, 1952.
7. Dryjski J.: *Pol. tyg. Lek.* 41, 1318—1323, 1954.
8. Ingram G., Biggs R.: *J. Clin. Path.* 6, 46—51, 1953.
9. Jaschke P.: *Zbl. Gynäk.* 73, 479—482, 1951.
10. Keller R.: *Schw. med. Wschr.* 19, 503—507, 1960.
11. Kierst W.: *Leczenie witaminami*, PZWL, Warszawa 1958.
12. Kraus H.: *Zbl. Gynäk.* 32, 1249—1251, 1953.
13. Mantero O., Rindi J., Trozzi M.: *Atti Cong. Cardiologie Stresa*, V, 1949.
14. Michels B.: *Sammlungen von Abhandlungen aus dem Gebiete der Frauenheilkunde und Geburtshilfe* H. 9, 1951.
15. Müller H.: *Konservative Gynäkologie*. Springer Verlag, Wien 1956.
16. Naegeli T. i inni: *Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung*. Schattauer Verlag, Stuttgart 1955.
17. Niewiarowski S.: *Krzepnięcie krwi*. PZWL, Warszawa 1960.
18. Ochsner A., De Bakey M.: *Arch. Surg.* 49, 208—211, 1940.
19. Ochsner A., Kay J. H., De Camp P. T., Hutton S. B., Balla G. A.: *Ann.* 131, 652—665, 1950.
20. Rose C. S., György P.: *Am. J. Physiol* 163, 414—420, 1952.
21. Roy A. B.: *Schw. med. Wschr.* 39, 1030—1034, 1950.
22. Samochowiec E.: *Pol. Tyg. Lek.* 40, 1256—1259, 1958.
23. Shute E. V.: *Brit. Med. Journ.* I, 526—528, 1943.
24. Shute E. V., Shute W.: *Am. J. Surg.* 84, 187—191, 1952.

РЕЗЮМЕ

На протяжении 5-ти лет лечились 148 больных тромбозом, сосредоточенным в венных сосудах нижних конечностей и таза. Самую большую группу составляли больные в возрасте 31—40 лет — 36,5%; больные в возрасте 41—50 лет составляли 31,1%. Больные получали витамин „Е” (α -токоферол) в суточной дозе: для профилактики — 60 мг, для лечения — до 1200 мг — в зависимости от клинического состояния и от продолжительности лечения. Продолжительность профилактического лечения составляла в среднем 7 дней, в послеродовом периоде — 25 дней, после гинекологических операций — 22 дня. У одной больной (0,67%), в послеродовом периоде развился тромбоз и произошла смертельная эмболия легочной артерии. Авторы обсудили механизм лечебного действия α -токоферола и установили, что он является эффективным, выгодным и безопасным антикоагулянтом, который должен найти широкое применение при лечении тромбоза в акушерстве и при гинекологических заболеваниях.

SUMMARY

Puerperal phlebothrombosis and some gynaecological disturbances were treated with high doses of alfa-tokopherol administered orally or through intramuscular injections. The daily dosis was 60 mg — 1200 mg of vitamin „E”. The results of observations obtained from more than 148 patients in the years 1958—1963 indicate, that the mean duration of treatment in the cases of operated phlebothrombosis amounted to 22 days and in those of puerperal women — about 25 days. The preventive administration of α -tokopherol was applied during one week. Current views on the mechanism of this curative action of α -tokopherol were discussed. It appears to be an efficient, safe and convenient anticoagulant drug, which promotes fibrynolysis and prevents pathological blood coagulation.

Pracę otrzymano 15 II 1964.

