

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕЖИМІВ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ, ПРООПЕРОВАНИХ З ПРИВОДУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Береговий О.А.

Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М.Амосова АМН України

В статті викладена концепція про патогенетичну роль порушень системи гемостазу в розвитку геморагічних ускладнень при хірургічному лікуванні ішемічної хвороби серця. Визначені гемостатичні критерії при коронарному шунтуванні. При застосуванні НФГ та НМГ виявлена кореляція між рівнями швидкості ексудації та біохімічними показниками системи згортання крові. Проведено порівняльний аналіз ефективності профілактики тромбо-геморагічних ускладнень після АКШ низькомолекулярними гепаринами: еноксапарином натрію «Клексан» (виробник Sanofi Aventis, Франція) та «Фленокс» (виробник ВАТ «Фармак», Україна), дальтепарином натрію «Фрагмін» (виробник Phizer, Бельгія), нефракціонованим гепарином «Гепарин» (виробник РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТИ»).

Ключові слова: аортокоронарне шунтування, нефракціонований гепарин, низькомолекулярний гепарин, система згортання крові.

Актуальність теми. Не зважаючи на новітні методи хірургічного лікування ІХС і покращення методу штучного кровообігу (ШК) [1-3], тромбогеморагічні ускладнення при коронарному шунтуванні у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) становлять серйозну проблему у кардіохірургії. Ці хворі вже мають зміни у системі згортання крові до операції на фоні прийому антикоагулянтів та антиагрегантів у ранньому післяопераційному періоді потребують адекватної антикоагулянтної терапії, направленої на запобігання тромбоемболічних ускладнень, та не погіршуючу кровоточивість післяопераційної рани [3-6].

Мета роботи: оцінити та вдосконалити антикоагулянтну терапію та контроль її ефективності у хворих, прооперованих з приводу ішемічної хвороби серця.

Задачі:

1. Вивчити динаміку показників системи гемостазу при різних режимах антикоагулянтної терапії у хворих на ІХС після АКШ.

2. Оцінити адекватність впровадженої антикоагулянтної терапії в профілактиці тромбогеморагічних ускладнень та вплив на систему гемостазу.

3. Виявити особливості дії на систему гемостазу антикоагулянтів різних виробників, які використовувались у ранньому післяопераційному періоді.

4. Обґрунтувати методологію гепаринотерапії у ранньому післяопераційному періоді при хірургічному лікуванні ІХС на основі клініко-біохімічних та фармакологічних критеріїв.

5. Провести порівняльний аналіз режимів антикоагулянтної терапії у хворих, прооперованих з приводу ІХС та вдосконалити профілактику тромбогеморагічних ускладнень.

Матеріали та методи. Клінічний матеріал склав проспективний аналіз 120 пацієнтів, прооперованих у 2009 році з приводу ІХС та ретроспективний аналіз коагулограм 47 хворих за 2000р. в Національному інституті серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова АМН України.

Прооперовані хворі були розподілені на 2 групи. В 1 групу ввійшли 47 пацієнтів, яким профілактика тромбогеморагічних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді проводилась через 6 годин від закінчення операції за відсутності кровотеч інфузією нефракціонованого гепарину (НФГ) «Гепарин» (виробник РУП «Белмедпрепарати») за допомогою шприцевого дозатора фірми «В/Ваун» зі швидкістю 10 Од/кг/год під контролем коагулограми.

Другу групу склали 120 хворих, яким профілактика тромбогеморагічних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді проводилась низькомолекулярними гепаринами (НМГ) так само через 6 годин від закінчення операції (у 32 хворих застосовували еноксипарин натрію «Клексан» (виробник

Sanofi Aventis, Франція) та у 32-«Фленокс» (виробник ВАТ «Фармак», Україна) 60 мг/добу, у 49-дальтепарин натрію «Фрагмін» (виробник Pfizer, Бельгія) 5000 мг/добу). Крім гепаринотерапії всі хворі після ізольованого АКШ через 6 годин від моменту закінчення операції рутино отримували 100 mg аспірину та 75 mg клопідогрелю. Після АКШ з протезуванням клапана серця, чи резекцією аневризми лівого шлуночка на фоні гепаринотерапії крім аспірину чи клопідогрелю хворі отримували Варфарин під контролем міжнародного нормалізованого відношення (INR) та протромбінового індексу, цільовими значеннями яких були відповідно 2-3 та 40-50% . Гепарин вводився хворому весь час перебування його у відділенні інтенсивної терапії, в середньому 3-5 днів.

З 37 хворих на ІХС, яким АКШ виконували в умовах ШК, ізольоване АКШ виконане у 2 випадках, в комбінації з резекцією аневризми лівого шлуночка – 28, з протезуванням аортального клапану – 5, та 2 АКШ в комбінації з пластикою мітрального клапану та резекцією аневризми лівого шлуночка. На працюючому серці АКШ виконувалось 130 пацієнтам. Доопераційні характеристики груп хворих представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Особливості доопераційних характеристик досліджуваних груп (N=167).

Характеристики		Нефракціонований гепарин (n=47)		Низькомолекулярний гепарин (n=120)		р
Вік		65,8 ± 8,3		59,8 ± 9,2		<0,001
> 60 років		32	68,1%	107	89,2%	<0,001
Стать	чол	44	93,6%	97	80,8%	НД
	жін	3	16,4%	23	19,2%	<0,001
Характер стенокардії	стаб.	42	89,3%	92	76,7%	<0,001
	нестаб.	5	10,7%	28	23,3%	<0,001
ФК стенокардії	II	12	25,5%	31	25,8%	НД
	III	22	46,8%	56	46,7%	НД
	IV	13	17,7%	33	27,5%	<0,001
ІМ в анамнезі	Немає	11	23,4%	21	17,5%	НД
	одноразовий	17	36,2%	56	46,7%	<0,001
	повторний	19	40,2%	43	23,8%	<0,001

Групи, що порівнюються загалом можна зіставити за всіма показниками клінічних характеристик хворих. Однак у хворих 2 групи стенокардія частіше мала більш виражений характер, у них частіше зустрічався діабет в анамнезі.

Хворим проводились загально клінічні дослідження крові, біохімічні дослідження та розгорнута коагулограма.

Результати та їх обговорення. Проведений порівняльний аналіз кількісних клінічних та біохімічних характеристик хворих після АКШ в умовах ШК та на ПС дозволив виявити наступні достовірні особливості груп хворих (табл. 2).

Таблиця 2

Кореляція темпу ексудації після АКШ в залежності від режиму антикоагулянтної терапії (n=167)

Параметри	Гепарин (n=47)	НМГ (n=120)
Тромбіновий час	1,0 *	0,4
АЧТЧ	1,0 *	1,0 *
ПТІ	1,0 *	0,5
ПС/ШК	1,0 *	-0,5
Кількість шунтів	0,88	1,0
МКШ	1,0 *	0,5
АД <i>max</i>	1,0 *	0,7

Примечание: * $p < 0,005$

При використанні нефракціонованих гепаринів виявлено достовірний ($p < 0,005$) позитивний кореляційний зв'язок між рівнями швидкості ексудації та наступними показниками коагулограми: тромбіновий час, АЧТЧ, ПТІ, за якими необхідно спостерігати в динаміці кожні 6-8 годин в періопераційному періоді для контролю за системою згортання крові. Використання а.таріа при коронарному шунтуванні, ШК, гіпертензія в періопераційному періоді також мають достовірний ($p < 0,005$) позитивний кореляційний зв'язок з рівнями швидкості ексудації (табл.2).

На відміну від нефракціонованих гепаринів серед низькомолекулярних має

позитивний ($p < 0,005$) кореляційний зв'язок Фленокса та Клексана с АЧТЧ, що може свідчити про їх вплив на ПА фактор згортання, а Клексан та Фрагмін - з АТmax.

Швидкість виділення ексудату в групі хворих де використовувався НФГ мала тільки тенденцію до зниження після початку його інфузії в 1 добу під ретельним контролем АЧТЧ в межах 45-70 сек, в групі з НМГ темп ексудації був достовірно нижче ($p < 0,005$) після введення НМГ, не збільшувало крововтрату та не потребувало контролю за коагуляційною системою.

Швидкість виділення ексудату в залежності від виду операції в умовах ШК або на ПС мала достовірну відмінність ($p < 0,005$) як між НФГ та НМГ, так і в самій групі хворих, у яких застосовувався НФГ ($p < 0,005$): при ШК гепаринізація в післяопераційному періоді приводила до більшої геморагічної ексудації ($0,35 \pm 0,6$), ніж при АКШ на ПС ($0,25 \pm 0,5$).

Серед хворих, що отримували НМГ достовірна ($p < 0,005$) кореляція з АТmax мала місце у клексану і фрагміну, тоді як темп ексудації не залежав від АТmax при введенні фленоксу.

Серед різних НМГ відмінностей в якості профілактики тромбо-геморагічних ускладнень в ранньому післяопераційному періоді після АКШ не було виявлено. При застосуванні НФГ виявлена кореляція між рівнями швидкості ексудації та тромбіновим часом, АЧТЧ, ПТІ. Регресійний аналіз дозволив виявити граничні значення тромбінового часу (15-20 сек), АЧТЧ (45-70 сек), ПТІ (50-60%), при яких були відсутні тромбо-геморрагічні ускладнення. НМГ не потребують контроль за системою згортання крові та простота використання, мають очевидні фармакоекономічні переваги перед НФГ.

Висновки

1. Профілактика тромбоемболічних ускладнень в ранньому післяопераційному періоді повинна починатися через 6 годин одним із гепаринів в комбінації з антиагрегантами-100 mg аспірину та 75mg клопідогрелю, якщо немає кровотечі по дренажній системі після АКШ. Ця тактика співпадає з міжнародними рекомендаціями з профілактики тромбоемболічних ускладнень.

2. Проведені клініко-біохімічні дослідження свідчать про ефективність в профілактиці тромбоемболічних ускладнень НМГ на основі діючої речовини еноксапарину натрію (клексан, фленокс) та дальтепарину натрію (фрагмін), які не приводять до геморагічних ускладнень після АКШ, як на ПС так і в умовах ШК в ранньому післяопераційному періоді.
3. При застосуванні НФГ виявлено кореляцію між рівнями швидкості ексудації та тромбіновим часом, АЧТЧ, ПТІ, що свідчить про необхідність контролювати в динаміці кожні 8 годин в периопераційному періоді систему згортання крові.
4. Серед НМГ різних виробників НМГ відмінностей в якості профілактики тромбо-геморагічних ускладнень в ранньому післяопераційному періоді після АКШ не було виявлено.
5. Застосування НМГ має очевидні фармакоеконімічні переваги перед НФГ, а серед НМГ вітчизняний препарат Фленокс в клінічних аспектах виявився ідентичним оригінальному еноксіпарину натрію – Клексану та дальтепарину натрію - Фрагміну але має фармакоеконімічну перевагу над іншими НМГ.

Література

1. Наумов В.Г., Лупанов В.П. Профилактика рестенозов после ангиопластики, стентирования и коронарного шунтирования. Сердце 2002; 1(5): 138-143.
2. Чазов Е.И. Ишемическая болезнь сердца и возможности повышения эффективности ее лечения. Клинические исследования лекарственных средств в России 2001; 1: 2-4.
3. Петракова Л.Н. Дезагреганты и прямые антикоагулянты при имплантации коронарных стентов у больных со стабильной стенокардией. Автореф. на соискание сученой степени кандидата медицинских наук. Москва 2008.
4. Акчурин Р.С., Галяутдинов Д.М., Ширяев А.А. Показания к операции коронарного шунтирования у больных с различным течением ИБС. Кардиология. - 2002 г, том 10, № 19.
5. О. М. Богопольская. Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений после аортокоронарного шунтирования. Кардиология и сердечно-сосудистая

хирургия - 2007 г, № 1.

6. Lee KW et al. // Blood.– 2005.– Vol.105.– P. 526-532.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЖИМОВ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ
У БОЛЬНЫХ, ПРООПЕРИРОВАННЫХ ПОПОВОДУ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
Береговой А.А.**

В статье изложена концепция о патогенетической роли нарушений системы гемостаза в развитии геморрагических осложнений при хирургическом лечении ишемической болезни сердца. Определены гемостатические критерии при коронарном шунтировании. При использовании НФГ и НМГ обнаружена корреляция между уровнями скорости эксудации и биохимическими показателями свертывания крови. Проведен сравнительный анализ эффективности профилактики тромбогемморрагических осложнений после АКШ низкомолекулярными гепаринами: эноксапарином натрия «Клексан» (изготовитель Sanofi Aventis, Франция) и «Фленокс» (изготовитель ВАТ «Фармак», Украина), дальтепарином натрия «Фрагмин» (изготовитель Phizer, Бельгия), нефракционным гепарином «Гепарин» (изготовитель РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТИ»).

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, система свертывания крови.

**COMPARATIVE ANALYSIS OF ANTICOAGULANT THERAPY
REGIMENS IN PATIENTS OPERATED
ON THE REASON OF ISCHEMIC HEART DISEASE**

A.A. Beregovyi

This paper highlights the role of haemostatic system abnormalities in haemorrhagic complication after Coronary artery bypass grafting. Haemostatic criteries in Coronary artery bypass grafting are defined. Correlation between application of unfractionated and low-molecular weight heparins and rate exudation, biochemistry of coagulation system

are specified. Comparative analysis of efficacy Sodium Enoxaparin «Clexan» (producer Sanofi Aventis, France) and «Flenox» (Open Joint Stock Company «Farmak», Ukraine), Dalteparin Sodium «Fragmin» (producer Phizer, Belgium), unfractionishe heparins «Heparin» (producer RUP «BELMEDPREPARATI») in trombotic and haemorrhagic complications prophylaxis after Coronary artery bypass grafting are conducted.

Key words: coronary artery bypass grafting, nonfractionated heparin, lowmolecular heparin, blood clotting system.