

В.І. Черній, А.А. Єгоров, Н.Н. Смирнова, А.Н. Єгоров, І.Л. Босько

ПОРІВНЯННЯ ФАРМАКОДИНАМІКИ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ГЕПАРИНІВ У ПРОФІЛАКТИЦІ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЕМБОЛІЗМУ ПІД ЧАС ОПЕРАЦІЙ З ПРИВОДУ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Донецький національний медичний університет імені М. Горького, Донецьк

ВСТУП

Венозний тромбоемболізм (ВТЕ), що включає тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА), залишається розповсюдженим явищем. Захворюваність на ТГВ у США складає приблизно 2-3 випадки на рік на 10 000 осіб віком 30-49 років і до 20 випадків для віку 70-79 років [12]. ТГВ посідає третє місце серед серцево-судинних захворювань після ішемічної хвороби серця та інсульту [7]. У країнах СНД також відзначається неухильне зростання частоти ТГВ [3].

У клінічній онкології тромбоемболічні ускладнення належать до найчастіших паранеопластичних синдромів, а адекватна тромбoproфілактика дозволяє знизити летальність у 2-2,5 разу [9].

Наразі існують декілька взаємодоповнюючих методів профілактики ВТЕ у періопераційний період:

фізичні – еластичне бинтування та переміжна пневматична компресія нижніх кінцівок;

анестезіологічні та хірургічні – застосування регіонарної анестезії, дотримання адекватності анестезії, скорочення тривалості операції, кровозберігаючі технології, ретельний гемостаз, встановлення кава-фільтрів;

медикаментозні – прямі та непрямі антикоагулянти, селективні інгібітори Ха-чинника, прямі інгібітори тромбіну, препарати, що поліпшують реологічні властивості крові, венотоніки.

Найбільш розповсюдженим методом сучасної медикаментозної профілактики ВТЕ є застосування прямих антикоагулянтів, що включають нефракціонований і низькомолекулярний гепарин (НФГ і НМГ). Низькомолекулярний гепарин має декілька переваг перед НФГ: високу анти-Ха-чинникову активність, прогнозований антикоагулянтний ефект, триваліший період напіввиведення, ліпшу біодоступність і меншу частоту розвитку кровотеч. НМГ значно переважають НФГ у лікуванні ТГВ щодо зниження летальності та ризику великих кровотеч і посту-

пово замінюють НФГ у лікуванні пацієнтів із ВТЕ та іншими захворюваннями, у тому числі з гострим коронарним синдромом [8].

НМГ – це гетерогенна група препаратів із різними молекулярною масою (ММ) і вмістом глікозаміноглікану, що мають різні антикоагулянтні/антитромботичні властивості. Згідно з постановою Американського комітету з контролю якості харчових продуктів і ліків (FDA) та Всесвітньої організації охорони здоров'я, НМГ не можна вважати взаємозамінними [10].

Нещодавно рекомендовано до клінічного застосування НМГ другого покоління беміпарин (Цибор). Беміпарин отримано шляхом лужної деполімеризації (β -елімінації) та фракціонування комерційного НФГ зі слизової кишечника свиней. Відсоток ланцюгів із ММ між 2000 і 6000 дальтон складає 74,6. Середня ММ – 3600 дальтон, період напіввиведення – 5,3 години (найтриваліший з усіх НМГ). Його антикоагулянтні властивості як гепарину ґрунтуються на наявності специфічної послідовності пентасахаридів, що має високу афінність до антиромбіну та потенціює його анти-Ха-чинникову активність. Оскільки для пригнічення тромбіну (анти-IIa-чинникова активність) необхідна мінімальна довжина ланцюга полісахаридів, що перевищує довжину ланцюгів беміпарину, цей препарат є НМГ із найвищим співвідношенням анти-Ха/анти-IIa активностей, що складає 8:1 [6].

У зв'язку з цим є цікавим пошук паралелей між поліпшеною хімічною будовою та клінічними ефектами беміпарину як антиромботичного засобу у хворих, оперованих з приводу раку щитоподібної залози (РЩЗ).

Мета дослідження – характеристика впливу Цибору на анти-Ха-чинникову активність плазми, а також показники стандартної коагулограми за старту терапії за 12 годин перед операцією порівняно з іншими низькомолекулярними гепаринами, застосовуваними для профілактики венозного тромбоемболізму у хірургічному лікуванні РЩЗ.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження проводили на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії (без ліжок), 10-го торакального відділення Донецького обласного клінічного територіального медичного об'єднання 2008-2010 роками. До дослідження було включено 20 пацієнтів, оперованих з приводу РЩЗ, без тяжкої супутньої патології (фізичний статус за ASA I-III). Вік пацієнтів – від 32 до 75 років, чоловіків було 1, жінок – 19. Обсяг хірургічного втручання – від субтотальної резекції ЩЗ до тиреоїдектомії. Усі хворі мали ступінь ризику поопераційних венозних тромбоемболічних ускладнень 1С за Samama [11], або середній за класифікацією ACCP [8].

Пацієнтів розподілили на 2 групи залежно від застосовуваного для профілактики ТГВ і ТЕЛА низькомолекулярного гепарину. У першій групі (10 осіб) застосовували Цибор – 0,2 мл (2500 МО анти-Ха-активності) п/ш, старт за 12 годин перед операцією. У другій групі (10 осіб) застосовували ендоксапарин – 0,2 мл (2000 МО анти-Ха-активності) п/ш, старт за 12 годин перед операцією. Після старту протитромботичної профілактики НМГ вводили через 24 години до цілковитого відновлення активності пацієнта (зазвичай 3-5 днів).

Анестезіологічна підтримка в усіх пацієнтів – комбінована інгаляційна анестезія севофлураном з інтубацією трахеї та ШВЛ. До премедикації включали: атропін (1 мг / 10 кг, в/в), сибазон (0,2 мг/кг, в/в), фентаніл (50 мкг, в/в), димедрол (10 мг, в/в), дексаметазон (4 мг). Індукцію анестезії здійснювали тіопенталом натрію (5-6 мг/кг, в/в) і фентанілом (3 мкг/кг, в/в).

Інтубацію трахеї здійснювали після міорелаксації дитиліном (2 мг/кг) із попередньою прекураризацією ардуаном (0,01 мг/кг). Параметри ШВЛ були такими: ХОД визначали за величиною EtCO₂, що відповідає нормокапнії (33-40 мм рт. ст.), у середньому 6-8 л/хв. Дихальний об'єм складав 6-8 мл/кг маси тіла. Піковий тиск на вдиху не перебільшував 25 см вод. ст., EtCO₂ – 0,8-0,9.

Для підтримання анестезії проводили інгаляцію парами севофлурану від 0,8 до 3% об. Дозу добирали залежно від показників ЧСС та АТ. Обирали максимальну концентрацію (але не більше за 2 МАК), що не призводила до зниження АТ і ЧСС більше, ніж на 20% від вихідних.

Використовували циркуляційний реверсійний дихальний контур. Впродовж перших 10 хвилин

проводили вентиляцію з потоком газу O₂ 9 л/хв. з метою денітрогенації та насичення організму анестетиком. Далі використовували потік газу 1-1,5 л/хв. O₂. Інгаляцію анестетика припиняли за 10 хв. до закінчення операції, а потік газу збільшували до 9 л/хв. O₂. Підтримання аналгезії, міорелаксації та вегетативного гальмування здійснювали введенням фентанілу, ардурану та діазепаму за стандартними методиками.

Інтраопераційний моніторинг включав спостереження за станом шкірних покривів, величиною та фотореакцією зіниці, аускультацию дихальних шумів у легенях, вимірювання ЧСС, АТ, SpO₂, EtCO₂, реєстрацію фотоплетизмограми.

Кров для аналізу забирали з ліктьової вени у пластикову пробірку з цитратом натрію (1 частина цитрату натрію на 9 частин крові).

Анти-Ха активність гепарину визначали коагулологічним методом за допомогою набору реагентів НПО "РЕНАМ" (РФ) "РеаКлот-гепарин-тест".

Для аналізу впливу різних НМГ на варіативність показників коагулограми використовували дані нашого попереднього дослідження [5], контингент хворих, обсяг операції та режим введення НМГ були ідентичними.

Як міру розкиду показників коагулограми (протромбінового часу – ПЧ, тромбінового часу – ТЧ та активованого часткового тромбoplastинового часу – АЧТЧ) використовували дисперсію – квадрат стандартного відхилення.

Відповідність нормальному закону розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для порівняння анти-Ха активності з вихідним рівнем використовували критерій Данна. Для порівняння дисперсій застосовували критерій Фішера. Розрахунки проводили за допомогою ліцензійного пакета програм Med-Stat [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У нашій попередній роботі [5] ми повідомили про те, що застосування Цибору за 2 години перед операцією (згідно з інструкцією до препарату) викликало підвищену кровоточивість у частини пацієнтів після операцій з приводу РЩЗ (рясне промокання поопераційної пов'язки). Проте поопераційний старт через 6 годин після завершення хірургічного втручання (альтернативний метод введення згідно з інструкцією до препарату) викликав розвиток гематом м'яких тканин шиї та підшкірної клітковини грудей у 3

із 4 пацієнтів, після чого даний режим введення Цибору у хворих, які оперуються з приводу РЦЗ, було нами відкинуто. Переваги передопераційного старту антитромботичної терапії ми обговорили раніше. Отже, єдиним адекватним способом введення Цибору у даного контингенту хворих із точки зору мінімізації ризику підвищеної кровоточивості ми вважаємо введення препарату за 12 годин перед плановим хірургічним втручанням.

Натомість, наскільки такий режим введення Цибору ефективний для профілактики венозного тромбоемболізму у пацієнтів, які зазнають хірургічного лікування РЦЗ? Аби відповісти на це питання, ми провели дослідження анти-Ха активності плазми як критерію ефективності дії препарату. Результати наведено на рис. 1.

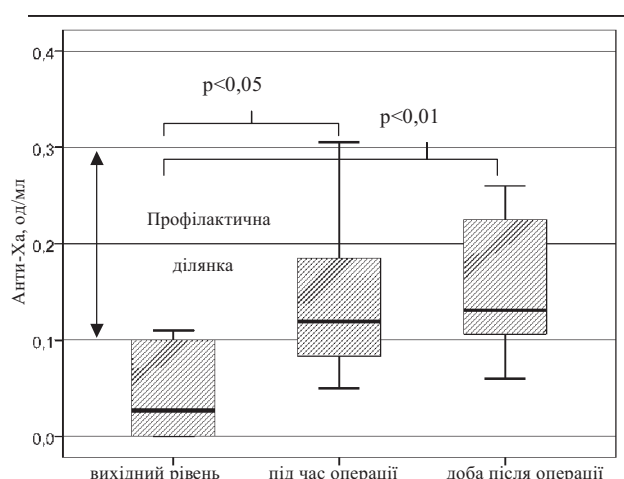


Рис. 1. Динаміка анти-Ха активності плазми (од/мл) у пацієнтів, оперованих з приводу РЦЗ (медіана, I-III кuartилі, мінімум, максимум). Початок антитромботичної профілактики Цибором (2500 МО) – за 12 годин перед операцією.

Як видно з рис. 1, через 12 годин після підшкірного введення 2500 МО Цибору анти-Ха активність плазми хворих залишалася вірогідно вищою, ніж перед введенням препарату. Під час операції у 6 осіб із 10 значення анти-Ха активності плазми крові залишались у межах "профілактичного" діапазону (0,1-0,3 од/мл) [1, 2]. Через 12 годин після повторного введення (доба після операції) – у 9 осіб із 10.

У ході дослідження анти-Ха активності плазми хворих на РЦЗ, у яких під час хірургічного лікування для профілактики венозного тромбоемболізму використовували "золотий стандарт" – ендоксапарин, отримано подібні результати,

проте статистичну вірогідність підвищення анти-Ха активності було визначено лише після повторного введення препарату (рис. 2).

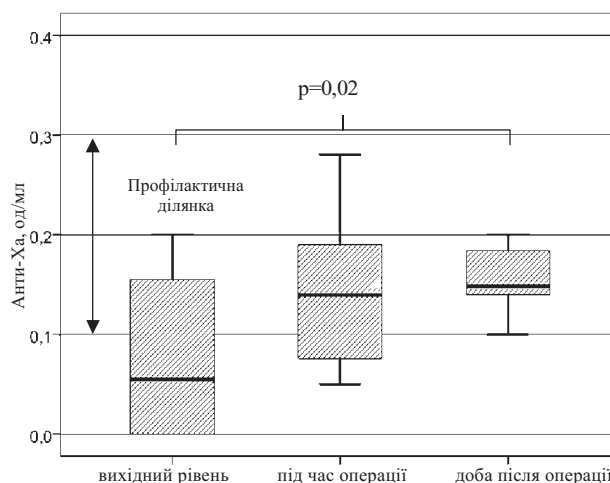


Рис. 2. Динаміка анти-Ха активності плазми (од/мл) у пацієнтів, оперованих з приводу РЦЗ (медіана, I-III кuartилі, мінімум, максимум). Початок антитромботичної профілактики ендоксапарином (2000 МО) – за 12 годин перед операцією.

Отже, введені за 12 годин перед операцією в еквіпотенційних дозах, і Цибор, і ендоксапарин забезпечують анти-Ха активність плазми крові у більшості пацієнтів на рівні "профілактичного" діапазону. Після повторного введення даний ефект посилюється. Статистичної значущості ці зміни у нашому дослідженні досягали за використання Цибору, незважаючи на малий обсяг вибірки (10 осіб).

У попередній роботі було наведено дані про вплив різних НМГ на показники коагулограми у пацієнтів, оперованих з приводу РЦЗ. Як і слід було сподіватися, вплив НМГ на стандартні показники коагулограми був незначним [5]. Натомість після порівняння розкиду значень показників коагулограми навкруг середнього (дисперсії) було отримано дані, наведені на рис. 3-5. Усі НМГ починали вводити за 12 годин перед операцією в еквіпотенційних дозах (дальтепарин – 2500 МО, надропарин – 2850 МО, Цибор – 2500 МО).

У групі Цибору дисперсія (s^2) протромбінового часу була значуще меншою на першу добу по операції порівняно з такою у групах дальтепарину та надропарину ($p < 0,05$).

У групі Цибору дисперсія (s^2) тромбінового часу була значуще меншою під час операції порівняно з такою у групі надропарину ($p < 0,05$).

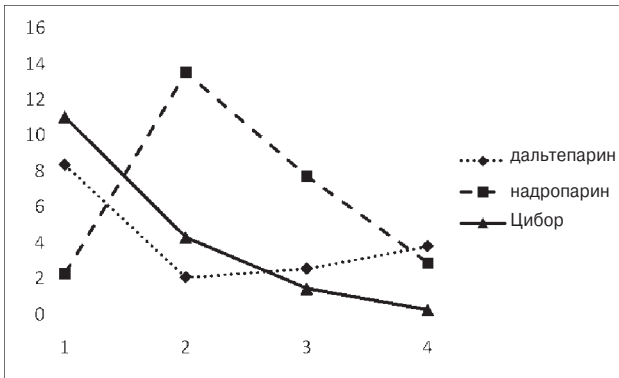


Рис. 3. Динаміка дисперсії (s^2) протромбінового часу у хворих, оперованих з приводу РЩЗ, із використанням для профілактики тромбоемболізму різних НМГ. 1 – вихідний рівень, 2 – початок операції, 3 – завершення операції, 4 – доба після операції.

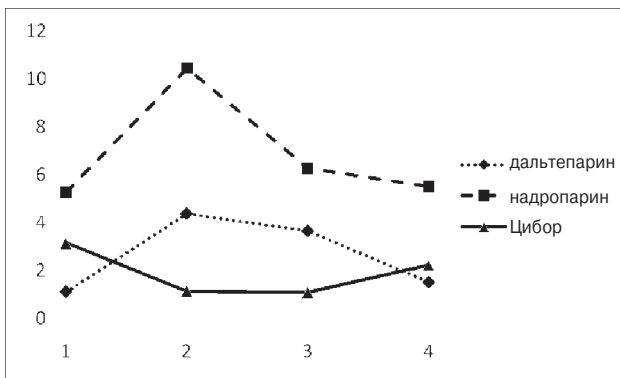


Рис. 4. Динаміка дисперсії (s^2) тромбінового часу у хворих, оперованих з приводу РЩЗ, із використанням для профілактики тромбоемболізму різних НМГ. 1 – вихідний рівень, 2 – початок операції, 3 – завершення операції, 4 – доба після операції.

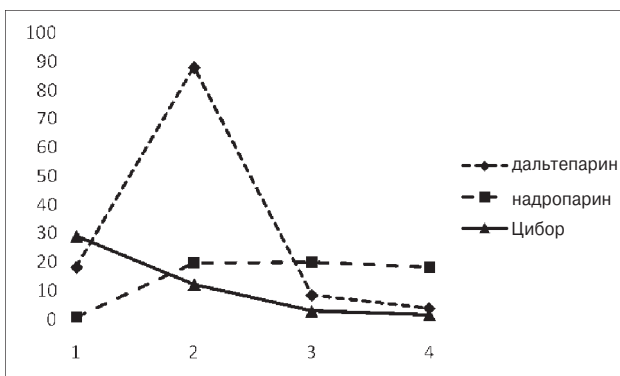


Рис. 5. Динаміка дисперсії (s^2) АЧТЧ у хворих, оперованих з приводу РЩЗ, із використанням для профілактики тромбоемболізму різних НМГ. 1 – вихідний рівень, 2 – початок операції, 3 – завершення операції, 4 – доба після операції.

У групі Цибору дисперсія АЧТЧ була значуще меншою наприкінці та на першу добу після операції порівняно з такою у групі надропарину ($p < 0,05$).

Аналіз дисперсій вихідних показників коагулограми (ТЧ, ПЧ, АЧТЧ) у пацієнтів вірогідної різниці не виявив. Але після початку застосування НМГ, як видно з рис. 3-5, найменший розкид показників коагулограми виявлявся у пацієнтів, які отримували Цибор. Це можна пояснити більшою специфічністю анти-Ха дії Цибору та незначною анти-IIa активністю (співвідношення анти-Ха та анти-IIa активностей 8:1 – найвище серед порівнюваних препаратів), у той час як через сильнішу дію на чинник IIa вплив дальтепарину та надропарину на ТЧ, ПЧ та АЧТЧ є значнішим і менш передбачуваним, що і призводить до зростання варіативності даних показників коагулограми після застосування дальтепарину та надропарину.

ВИСНОВКИ

1. На відміну від ендоксапарину, через 12 годин після підшкірного введення 2500 МО Цибору рівень анти-Ха активності плазми крові у пацієнтів із РЩЗ залишається вірогідно вищим, ніж перед введенням препарату.

2. Застосування передопераційного старту протитромботичної профілактики Цибором (2500 МО, п/ш) за 12 годин перед операцією дозволяє отримати у більшості хворих під час хірургічного втручання рівень анти-Ха активності плазми крові, що вважається достатнім для профілактики тромбоутворення.

3. Повторне введення Цибору (2500 МО, п/ш) через добу після першої профілактичної дози посилює анти-Ха активність плазми крові у пацієнтів через 12 годин після цього введення порівняно з її рівнем через 12 годин після першого введення.

4. Більш специфічна дія Цибору на систему гемостазу приводить до меншої варіативності показників коагулограми (ПЧ, ТЧ, АЧТЧ) на тлі дії цього препарату порівняно з дальтепарином і надропарином.

5. Низькомолекулярний гепарин другого покоління – беміпарин (Цибор) має ліпші фармакокінетичні параметри порівняно з іншими НМГ, що підтверджується дослідженнями анти-Ха активності та клінічно.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Лихачев С.А. Лабораторный мониторинг терапии низкомолекулярными гепаринами при инфаркте мозга // Военная медицина. – 2009. – № 1. – С. 93-97.
2. Инструкция по применению набора реагентов для определения анти-Ха активности гепарина коагулологическим методом "РеаКлот-гепарин-тест" НПО "РЕНАМ" Общества больных гемофилией, 125167 Москва, Ново-Зыковский пр., 4а.
3. Котельников М.В. Тромбоэмболия легочной артерии (современные подходы к диагностике и лечению). – М., 2002.
4. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: издатель Папакица Е.К., 2006.
5. Черний В.И., Смирнова Н.Н., Егоров А.А., Котлова Е.А. Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных, оперируемых по поводу рака щитовидной железы // Практическая ангиология. – 2010. – № 2.
6. Шулушко Е.М. Бемипарин – низкомолекулярный гепарин второго поколения в лечении и профилактике венозных тромбоэмболий // Трудный пациент. – 2007. – № 15.
7. Яковлев В.Б. Тромбоэмболия легочной артерии. Диагностика, лечение, профилактика // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 6. – С. 16-21.
8. Geerts W.H. et al. Prevention of venous thromboembolism. // J. Chest. – 2004. – № 126. – P. 338-400.
9. Lyman Gary H. Venous Thromboembolism in the Patient With Cancer // Cancer. – 2010. – Vol. 8. – P. 1-16.
10. Martinez-Gonzalez J., L. Vila, C. Rodriguez. Bemiparin: second generation, low molecular weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism // Expert Review of Cardiovascular Therapy. – 2008. – № 6. – P. 793-802.
11. Samama C.M., Samama M.M. Prevention of venous thromboembolism. Congress ESA. Amsterdam. – 1999. – P. 39-43.
12. White R.H. et al. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996 // J. Thromb Haemost. – 2005. – № 93. – P. 298-305.

РЕЗЮМЕ

Сравнение фармакодинамики низкомолекулярных гепаринов в профилактике венозного тромбоемболизма при операциях по поводу рака щитовидной железы
В.И. Черний, А.А. Егоров, Н.Н. Смирнова, А.Н. Егоров, И.Л. Босько

В данной статье изучается влияние Цибора (бемипарина) на анти-Ха активность плазмы, а также на показатели стандартной коагулограммы при старте терапии за 12 часов до операции по сравнению с другими низкомолекулярными гепаринами, применяемыми для профилактики венозного тромбоемболизма при хирургическом лечении рака щитовидной железы. Доказана более высокая анти-Ха активность через 12 часов после введения Цибора по сравнению с эндоксапарином, а также меньшее влияние на вариабельность тромбинового, протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени по сравнению с надропарином и дальтепарином.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, профилактика тромбоемболии, коагулограмма, анти-Ха активность гепарина, низкомолекулярные гепарины.

SUMMARY

Comparison of low molecular weight heparins pharmacodynamics in prevention of venous thromboembolism during thyroid cancer surgery
V. Cherniy, A. Egorov, N. Smirnova, A. Egorov, I. Bosko

In given article influence of Zibor (Bemiparin sodium) on anti-Xa activity of plasma as well as on standard indices of coagulogram at start therapy in 12 hours prior to operation in comparison with others low molecular weight heparins for preventive maintenance of venous thromboembolism at surgical treatment of a cancer of a thyroid gland is studied. Increase in anti-Xa activity in 12 hours after administration of Zibor in comparison with Endoxaparine as well as lower influence on thrombin, prothrombin and activated partial thromboplastin times variability are proved in comparison with Fraxiparine and Fragmin.

Key words: thyroid gland cancer, thromboembolism prevention, coagulogram, anti-Xa activity of plasma, low molecular weight heparins.

Дата надходження до редакції 14.03.2011 р.