

УДК 616-089.8-005.3-08:616.151.5-084:615.273

Е.Н. Клигуненко, О.С. Козина

ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

Влияние эноксапарина на плазменные белки гемостаза

АННОТАЦИЯ

В норме функциональные звенья гемостаза находятся в равновесии, их взаимодействие при активации гемостаза детально описывает каскадно-матричная теория свертывания крови и классическая схема последовательности развития гемостатических реакций в системе кровотока после повреждения сосудистой стенки. Стресс любого генеза приводит к нарушению гемостатического баланса и сдвигу его в сторону гиперкоагуляции. Нами были обследованы 70 пациентов, перенесших абдоминальные оперативные вмешательства в размере лапароскопической холецистэктомии или аллопластики больших ventральных грыж под тотальной внутривенной анестезией с миорелаксацией и ИВЛ, которые в зависимости от применяемого препарата для тромбопрофилактики и времени его дооперационного введения были распределены на 3 группы. В ходе исследования выявлено, что на фоне применения НФГ для профилактики тромбоэмболических осложнений до 5 сут послеоперационного периода наблюдается недостаточная активация фибринолитической системы при стабильности свертывающей системы, что обуславливает сдвиг гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции и создает угрозу развития тромбозов. На фоне использования для профилактики тромбоэмболических осложнений эноксапарина за 2 ч до операции, в 1-е сутки после операции отсутствует значимая активация системы фибринолиза. С учетом удлинения времени образования сгустка данный факт повышает риск развития геморрагических осложнений как в ходе операции, так и в ранний послеоперационный период. Тромбопрофилактика с использованием эноксапарина за 8 ч до операции обеспечивает устойчивое динамическое равновесие звеньев гемостатического баланса, устраняя риск развития геморрагических осложнений.

Ключевые слова:

эноксапарин, плазменные белки гемостаза, плановые абдоминальные операции.

Гемостаз – это система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение крови в кровеносном русле в жидком агрегатном состоянии, а с другой – остановку кровотечения и предотвращение кровопотери при повреждении кровеносных сосудов [1, 3, 4].

Выделяют морфологические и функциональные компоненты системы гемостаза. К морфологическим компонентам относят сосудистую стенку (эндотелиальный и субэндотелиальный слой), тромбоциты и другие элементы крови, плазменные компоненты (белки, пептиды, небелковые медиаторы гемостаза, цитокины, гормоны), костный мозг, печень, селезенку. К функциональным компонентам системы гемостаза относят прокоагулянты, ингибиторы коагуляции, антикоагулянты, профибринолитики, ингибиторы фибринолиза. В норме функциональные звенья гемостаза находятся в равновесии. Сложное взаимодействие их при активации гемостаза детально описывает (М. Hoffmann и соавт., 2001; Walsh, 2001) каскадно-матричная теория свертывания крови. Однако не утратила своего значения и классическая схема последовательности развития гемо-

статических реакций в системе кровотока после повреждения сосудистой стенки, состоящая из первичного, вторичного гемостаза и фибринолиза. В основе первичного гемостаза лежит активация тромбоцитов, которые при повреждении эндотелиальной выстилки контактируют с коллагеном, что обуславливает целый ряд морфологических и функциональных изменений в них. Активированные тромбоциты воздействуют на плазменные белки гемостаза, которые образуют две ферментные системы крови (свертывающую и фибринолитическую). Конечной целью системы свертывания плазмы является образование фермента тромбина и в итоге – фибринового сгустка как основы тромба; конечной целью фибринолиза – образование плазмина и лизис фибринового сгустка. В норме системы поддерживают динамическое равновесие, или так называемый гемостатический баланс. Благодаря гемостатическому балансу системы гемостаза обеспечивается жидкое состояние крови в течение всей жизни, в то же время при повреждении кровь быстро сворачивается, купируя кровотечение. Стресс любого генеза приводит к

нарушению гемостатического баланса и сдвигу его в сторону гиперкоагуляции.

Для поддержания гемостатического потенциала в равновесии при стрессе и при оперативных вмешательствах в частности используют антикоагулянты, одним из которых является низкомолекулярный гепарин (НМГ) – эноксапарин. В проведенном нами исследовании применяли эноксапарин – Фленокс производства «Фармак» (Украина). Эноксапарин обладает сходной с гепарином активностью при ингибировании фактора Ха, но его способность ингибировать фактор Па снижена. Эноксапарин ингибирует протромбиназный комплекс, блокируя образование тромбина. Препарат практически не влияет на функции тромбоцитов, слабее, чем нефракционированный гепарин (НФГ), связывается с эндотелиальными клетками, что улучшает его биодоступность [2].

К побочным действиям проводимой тромбопрофилактики с использованием НМГ относят:

- геморрагические осложнения, такие как капиллярная кровоточивость в ране во время операции, что повышает общую кровопотерю в ходе операции, увеличение геморрагического отделяемого по дренажам в послеоперационный период;

- тромботические осложнения, такие как тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) [2].

По данным литературы [14] на фоне дооперационного введения эноксапарина средняя кровопотеря при лапароскопической холецистэктомии (во время операции и по дренажам в послеоперационный период) составляла $64,7 \pm 48,9$ мл, что соответствовало величине кровопотери без применения антикоагулянта. При этом использование эноксапарина сопровождалось экономией 75 дол. на одного пациента [8, 10, 11, 15]. На основании метаанализов [5, 13] показано, что дооперационное применение НМГ уменьшает частоту тромботических осложнений, но повышает риск возникновения геморрагических осложнений [6, 7, 16, 17]. Согласно данным исследований [9, 18, 19] ТГВ чаще возникает во время операции и в ранний послеоперационный период, что дало основание рекомендовать введение НМГ за 12 ч до операции. В последнее время тромбопрофилактику с применением эноксапарина рекомендуют проводить за 2 ч до операции, однако еще в 2000 г. эноксапарин рекомендовали вводить за 6–8 или 10–12 ч [20]. Поскольку в большинстве исследований при анализе эффективности использования для тромбопрофилактики НМГ преобладает учет тромботических осложнений [6, 12] и только в единичных работах ведется учет геморрагических осложнений, целью нашей работы было изучение влияния эноксапарина на плазменный гемостаз при введении его за 2 и 8 ч до плановых абдоминальных операций для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 80 пациентов, перенесших абдоминальные оперативные вмешательства в размере лапароскопической холецистэктомии или аллопластики больших ventральных грыж под тотальной внутривенной анестезией с миорелаксацией и ИВЛ. Ин-

дукцию в наркоз проводили тиопенталом натрия (4–5 мг/кг), поддерживающую анестезию – путем постоянной инфузии пропофола (4–5 мг/кг в 1 ч). Аналгезию обеспечивали введением фентанила (5 мкг/кг в первый час и 3 мкг/кг в 1 ч в дальнейшем). Для миорелаксации использовали атракурия бесилат (200 мкг/кг в 1 ч) длительностью 45 ± 15 мин.

Критерии включения: возраст от 40 до 65 лет, индекс массы тела от 20 до 35, отсутствие сопутствующих заболеваний или сопутствующие заболевания в стадии стойкой компенсации, наличие умеренного тромбоэмболического риска развития ТГВ и низкий или умеренный риск возникновения ТЭЛА по шкале Wells, согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст до 39 или старше 65 лет, индекс массы тела до 20 или более 35, наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, высокий риск развития ТГВ и риск возникновения ТЭЛА по шкале Wells, аллергические реакции на применяемые препараты, отказ пациента от участия в исследовании.

В зависимости от начала тромбопрофилактики больные «слепым» методом были распределены на 3 группы:

1-я группа (n=30) (контрольная) – пациенты, которым проводилась профилактика тромбоэмболических осложнений НФГ (гепарин 5000 МЕ за 2 ч до операции и по 5000 МЕ 2 раза в сутки в течение 7 дней после операции);

2-я группа (n=30) – пациенты, которым проводилась профилактика тромбоэмболических осложнений эноксапарином (Фленокс, 0,2 мл раствора), который вводили за 2 ч до операции и далее 1 раз в сутки в течение 7 дней после операции;

3-я группа (n=20) – пациенты, у которых для профилактики тромбоэмболических осложнений использовался эноксапарин (Фленокс, 0,2 мл раствора), вводимый за 8 ч до операции и 1 раз в сутки в течение 7 дней после операции.

До 30 сут после операции ни у одного больного не было зарегистрировано тромботических осложнений в виде ТГВ и ТЭЛА. Анализ геморрагических осложнений показал, что только на фоне введения эноксапарина за 2 ч до операции у 26,7% (8 из 30 больных) возникали геморрагические осложнения. При этом у 3 (10%) пациентов при лапароскопической холецистэктомии наблюдалась повышенная капиллярная кровоточивость в ране, потребовавшая дополнительного введения гемостатических препаратов. У 5 пациентов (16,7%) при аллопластике грыжевых ворот отмечалось увеличение объема геморрагического отделяемого по дренажам в послеоперационный период, что также потребовало фармакологической коррекции: введения гемостатических препаратов, а у одного из них – релапаротомии.

В ходе исследования мы определяли количество тромбоцитов, протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена крови, анти-Ха факторную активность, анти-тромбин III (АТ III), протеин С, растворимые фибрин мономерные комплексы (РФМК), уровень D-димера крови. ПВ, АЧТВ, МНО, фибриноген крови. Количество тромбоцитов определяли на полуавтоматическом коагулометре

BFT-2 ANALYZER (DADEBEHRING, Германия) с оптико-механическим принципом измерения времени свертывания цитратной плазмы. Версия программного обеспечения 2.1. Процессор MC 68331. Температура 37,4 °C. Мощность 80 ВА. Напряжение 220В. Определение анти-Ха факторной активности, АТ III, протеина С, РФМК производили наборами «Протеин С-тест», РеаPrC/FV, «РФМК в плазме о- фенантролиновым методом», «Реаклот-Гепарин-тест» фирмы НПО РЕНАМ (Россия) соответственно. Уровень D-димера определяли на анализаторе Roshe (Kobas Integra 400+) методом иммунотурбидиметрической латексной агглютинации.

Точки контроля: 1-й этап (до операции), 2-й (1-е сутки) и 3-й (5-е сутки) после операции.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программного обеспечения (пакет MSExcel). Для всех параметров вычисляли средние значения и доверительные интервалы ($p < 0,05$). При критерии Стьюдента менее 0,05 показатели считали достоверными. В таблицах приведены только достоверные данные.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ выявил, что до операции показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (количество тромбоцитов), свертывающей (ПВ, МНО, АЧТВ, фибриноген, Ха факторная активность), противосвертывающей (анти-тромбин III, протеин С) и косвенно фибринолитической (D-димер) систем находились в пределах нормы без отличия между группами. В то же время показатели РФМК были выше нормы на 11,8%, что свидетельствовало об угнетении фибринолитической системы крови и исходном риске тромбообразования.

На фоне тромбопрофилактики НФГ на 1-е сутки после операции (табл. 1) сосудисто-тромбоцитарный гемостаз оставался стабильным: количество тромбоцитов не выходило за пределы нормы. Изменение плазменного гемостаза выражалось в активации внешнего пути свертывания, что подтверждалось повышением уровня ПВ на 8% сверх нормы, недостоверным ростом МНО при стабильных показателях АЧТВ. Активация общего пути

свертывания проявлялась достоверным ростом фибриногена и Ха факторной активности, соответственно на 15,5% и на 17% сверх нормы.

Параллельно отмечался достоверный рост АТ III (на 13% сверх нормы). Об активации ферментативных систем свертывания плазмы и недостаточной активации фибринолиза свидетельствовал рост D-димера (на 78,3% сверх нормы) и РФМК (на 23,3% сверх нормы).

К 5-м суткам наблюдения у больных этой группы (см. табл. 1) количество тромбоцитов продолжало достоверно увеличиваться (на 24,6% сверх нормы), уровень ПВ достоверно снижался до нормы при стабильном АЧТВ, что свидетельствовало о стабильности внутреннего пути свертывания крови. Ха факторной активности снижалась на 16,5% от нормы при продолжающемся росте фибриногена, уровень которого на 28,4% превышал исходный. Это свидетельствовало о снижении активации общего пути свертывания плазмы крови. О сдвиге гемокоагуляционного баланса в сторону гиперкоагуляции, вследствие недостаточной активности фибринолиза свидетельствовали рост РФМК на 12% против исходного и пикообразный подъем D-димера, уровень которого превышал норму на 408,6%, уровень 1-х суток – на 185%. Это сопровождалось стабильно нормальным уровнем протеина С и ростом до 16,6% сверх нормы антитромбина III. Таким образом при использовании для профилактики тромбоэмболических осложнений НФГ в 5-е сутки послеоперационного периода наблюдается недостаточная активация фибринолитической системы при стабильности свертывающей системы, что приводит к сдвигу гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции и создает угрозу развития тромбозов.

В 1-е сутки после операции в группе больных, получавших эноксапарин за 2 ч до операции (табл. 2), количество тромбоцитов достоверно превышало норму на 7%, что свидетельствовало об активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

ПВ достоверно не отличалось от исходного, МНО на 10% превышало норму. При этом уровень АЧТВ был выше нормы на 15%, что свидетельствовало об увеличении времени формирования сгустка. Это сопровождалось

Таблица 1

Динамика показателей гемостаза при тромбопрофилактике гепарином за 2 ч до операции

| Показатель | Норма | 1-й этап (до операции) | 2-й этап (1-е сутки) | 3 этап (5-е сутки) |
|--------------------------------|--------------|---------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Тромбоциты, г/л | 243,00±31,57 | 236,00±11,80 | 249,50±22,60 | 294,10±17,54 |
| Протромбиновое время, с | 11,56±0,38 | 12,00±0,21 | 12,96±0,31 | 11,90±0,22 |
| МНО, у.е. | 1,01±0,03 | 1,02±0,09 | 1,04±0,04 | 1,03±0,02 |
| АЧТВ, с | 28,12±0,74 | 28,50±1,25 | 29,03±0,94 | 29,59±0,99 |
| Фибриноген, г/л | 2,75±0,19 | 2,78±0,14 | 3,21±0,19 | 3,57±0,21 |
| Ха факторная активность, МО мл | 0,30±0,03 | 0,30±0,04 | 0,35±0,02 | 0,25±0,03 |
| Антитромбин III, % | 92,20±7,33 | 92,50±3,84 | 105±3,78 | 107,88±2,55 |
| Протеин С, у.е. | 0,87±0,03 | 0,87±0,07 | 0,82±0,03 | 0,83±0,03 |
| D-димер, мкг/мл | До 0,5 | 0,46±0,04 | 0,82±0,03 | 2,34±0,52 |
| РФМК, у.е. | 3,48±0,12 | 3,89±0,19 | 4,29±0,15 | 4,36±0,23 |

Таблиця 2

Динамика показателей гемостаза при тромбопрофилактике эноксапарином за 2 ч до операции

| Показатель | Норма | 1-й этап (до операции) | 2-й этап (1-е сутки) | 3-й этап (5-е сутки) |
|--------------------------------|--------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Тромбоциты, г/л | 243,00±31,57 | 253,63±23,71 | 271,04±13,73 | 303,82±26,99 |
| Протромбиновое время, с | 11,56±0,38 | 12,65±0,14 | 12,67±0,2 | 12,50±0,2 |
| МНО, у.е. | 1,01±0,03 | 1,01±0,01 | 1,11±0,02 | 1,09±0,02 |
| АЧТВ, с | 28,12±0,74 | 30,73±1,10 | 32,37±1,02 | 30,39±0,84 |
| Фибриноген, г/л | 2,75±0,19 | 2,76±0,12 | 3,12±0,09 | 3,71±0,12 |
| Ха факторная активность, МО мл | 0,30±0,03 | 0,32±0,06 | 0,33±0,02 | 0,34±0,02 |
| Антитромбин III, % | 92,20±7,33 | 93,17±2,56 | 99,46±1,79 | 103,47±1,79 |
| Протеин С у.е. | 0,87±0,03 | 0,86±0,06 | 0,77±0,01 | 0,82±0,02 |
| D-димер, мкг/мл | До 0,5 | 0,44±0,07 | 0,39±0,04 | 0,52±0,06 |
| РФМК, у.е. | 3,48±0,12 | 3,89±0,19 | 3,88±0,09 | 3,85±0,06 |

повышением уровня фибриногена на 13% от исходного при относительной стабильности показателей Ха факторной активности, что отражало отсутствие значительной активации ферментных систем свертывания крови. Уровень антитромбина III был недостоверно увеличен, а уровень протеина С достоверно снижался на 10% от нормы. Показатели РФМК достоверно не отличались от исходного уровня, тогда как уровень D-димера имел тенденцию к снижению. Это свидетельствовало об отсутствии значимой активации системы фибринолиза и, с учетом роста АЧТВ, об угрозе развития геморрагических осложнений в ранний послеоперационный период.

К 5-м суткам после операции количество тромбоцитов продолжало увеличиваться и превышало норму на 20%, уровень 1-х суток – на 12%. Уровни ПВ, МНО, АЧТВ, Ха факторной активности достоверно не отличались от исходных, тогда как уровень фибриногена продолжал увеличиваться и на 34% был выше нормы, а на 18,9% – 1-е сутки после операции. Это свидетельствовало об отсутствии активации внешнего пути свертывания крови при некоторой активации общего пути свертывания. При этом уровень

антитромбина III превышал норму на 11%, а уровень протеина С достоверно не отличался от нормы. Количество РФМК по прежнему не отличалось от нормальных показателей, тогда как уровень D-димера на 18% превышал исходный и на 33% уровень 1-х суток, что свидетельствовало об активации фибринолитической системы направленной на восстановление гемостатического баланса.

При введении эноксапарина (Фленокс) за 8 ч до операции (табл. 3) количество тромбоцитов в 1-е сутки после операции снижалось на 15% от нормы. ПВ повышалось на 16%, а уровень МНО на 23% от исходного при отсутствии достоверных изменений АЧТВ. При этом Ха факторная активность повышалась на 17% и сопровождалась стабильным уровнем фибриногена, что свидетельствовало о стабильности ферментных свертывающих систем крови. Уровень антитромбина III имел тенденцию к недостоверному снижению, тогда как уровень протеина С достоверно превышал норму на 17%. РФМК находились в пределах референтной нормы, а уровень D-димера был на 43,7% ниже исходного, что свидетельствовало о стабильности гемостатического баланса и об отсутствии угрозы

Таблиця 3

Динамика показателей гемостаза при тромбопрофилактике эноксапарином за 8 ч до операции

| Показатель | Норма | 1-й этап (до операции) | 2-й этап (1-е сутки) | 3-й этап (5-е сутки) |
|--------------------------------|--------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Тромбоциты, г/л | 243,00±31,57 | 253,63±23,71 | 214,56±18,55 | 281,33±30,82 |
| Протромбиновое время, с | 11,56±0,38 | 12,38±0,22 | 14,30±0,35 | 13,31±0,28 |
| МНО, у.е. | 1,01±0,03 | 1,01±0,03 | 1,24±0,03 | 1,14±0,03 |
| АЧТВ, с | 28,12±0,74 | 30,73±1,10 | 31,64±0,89 | 25,92±0,47 |
| Фибриноген, г/л | 2,75±0,19 | 2,74±0,21 | 2,99±0,11 | 3,78±0,29 |
| Ха факторная активность, МО мл | 0,30±0,03 | 0,30±0,03 | 0,35±0,03 | 0,24±0,04 |
| Антитромбин III, % | 92,20±7,33 | 92,83±1,75 | 89,22±1,59 | 89,22±1,59 |
| Протеин С, у.е. | 0,87±0,03 | 0,86±0,07 | 1,01±0,04 | 1,02±0,02 |
| D-димер, мкг/мл | До 0,5 | 0,55±0,06 | 0,29±0,04 | 0,36±0,03 |
| РФМК, у.е. | 3,48±0,12 | 3,78±0,2 | 3,61±0,16 | 3,79±0,24 |

повышения тромбообразования или геморрагических осложнений.

К 5-м суткам послеоперационного периода количество тромбоцитов резко увеличивалось и превышало исходный уровень на 11%, уровень 1-х суток – на 31%. Уровни ПВ, МНО, АЧТВ, Ха факторной активности находились в пределах референтных значений, тогда как уровень фибриногена увеличивался на 38% от исходного и 26,4% от 1-х суток после операции. Значения антитромбина III и протеина С достоверно не отличались от предыдущего этапа, а уровень РФМК увеличивался и достигал исходного значения. Формировалась тенденция к повышению D-димера, уровень которого на 24% превышал предыдущий этап, что было ниже нормы на 34,6% и свидетельствовало о замедлении фибринолиза. Таким образом, применение эноксапарина (Фленокс) за 8 ч до операции обеспечивало динамическое равновесие звеньев гемостатического баланса, устраняя риск развития геморрагических осложнений.

Выводы

1. На фоне применения НФГ для профилактики тромбоземболических осложнений до 5 сут послеоперационного периода наблюдается недостаточная активация фибринолитической системы при стабильности свертывающей системы, что обуславливает сдвиг гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции и создает угрозу развития тромбозов.

2. На фоне использования для профилактики тромбоземболических осложнений эноксапарина (Фленокс) за 2 ч до операции в 1-е сутки после операции отсутствует значимая активация системы фибринолиза. С учетом удлинения времени образования сгустка данный факт повышает риск развития геморрагических осложнений как в ходе операции, так и в ранний послеоперационный период.

3. Тромбопрофилактика с использованием эноксапарина (Фленокс) за 8 ч до операции обеспечивает устойчивое динамическое равновесие звеньев гемостатического баланса, устраняя риск развития геморрагических осложнений, что является оптимальным режимом проведения такой профилактики.

Список литературы

1. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирич. – М.–Тверь: ООО «Издательство Триада», 2005. – С. 41–149.
2. Кучин Ю.Л. Вплив початку тромбопрофілактики на частоту геморагічних та тромботичних ускладнень у хворих із травмою / Ю.Л. Кучин, А.В. Шашкевич, С.О. Тарасенко // Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. – Досягнення біології та медицини. – 2012. – № 1 (19).
3. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей / Под ред. А.Д. Макацария. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – С. 30.
4. Мильный М.Н. Фармакоэкономическое исследование профилактики периоперативных осложнений эноксапарином и их актуальность для здравоохранения

- Белоруссии / М.Н. Мильный // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16, № 3. – С. 144–154
5. Bergqvist D. Comparison of the cost of preventing postoperative deep vein thrombosis with either unfractionated or low molecular weight heparin / D. Bergqvist, B. Lindgren, T. Matzsch // Br. J. Surg. – 1996. – Vol. 83. – P. 1548–1552.
6. Bergqvist D. Cost-effectiveness of prolonged of a low molecular weight heparin for the prevention of deep venous thrombosis (DVT) following total hip replacement / D. Bergqvist, B. Jnsson // Value Health. – 1999. – Vol. 2. – P. 288–2946.
7. Cost effectiveness of a low-molecular weight heparin in prophylaxis against prolonged deep vein thrombosis after total hip replacement / B. Detournay [et al.] // Pharmacoeconomics. – 1998. – Vol. 13. – P. 81–89.
8. Demicheli V. Effectiveness estimates in economic evaluation / V. Demicheli, T. Jefferson, L. Vale // Evidence-based Health Economics: From effectiveness to efficiency in systematic review / eds. C. Donaldson, M. Mugford, L. Vale. – London: BMJ Books, 2002. – P. 89–98.
9. Double-blind randomized comparative study of enoxaparin and standard heparin in the prevention of thromboembolic disease during insertion of total hip replacement / A. Planes [et al.] // Rev. Med. Interne. – 1988. – Vol. 9, N 3. – P. 327–333.
10. Drummond M.F. Basic types of economic evaluation / M.F. Drummond, G.L. Stoddart, G.W. Torrance // Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. – Oxford: Oxford University Press, 1997. – P. 6–26.
11. Economic evaluation of standard heparin and enoxaparin for prophylaxis against deep vein thrombosis in elective hip surgery / M. Drummond [et al.] // Br. J. Surg. – 1994. – Vol. 81. – P. 1742–1746.
12. Economic evaluation of enoxaparin as post discharge prophylaxis for deep vein thrombosis in elective hip surgery / L.M. Davies [et al.] // Value Health. – 2001. – Vol. 3, N 6. – P. 397–406.
13. Economic analysis of low-dose heparin vs the lowmolecular-weight heparin enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery / E. Etchells [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1999. – Vol. 159. – P. 1221–1228.
14. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group // Br. J. Surg. – 1997. – Vol. 84, N 8. – P. 1099–1103.
15. Hawkins D.W. Pharmacoeconomic model of enoxaparin versus heparin for prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement / D.W. Hawkins, P.C. Langley, K.P. Krueger // Am. J. Health Syst. Pharm. – 1997. – Vol. 54. – P. 1185–1190.
16. Low-molecularweight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement / D. Bergqvist [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 696–700.

17. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo / A. Planes [et al.] // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 224–228.
18. Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty. A randomized, multi-center, open-label, parallel-group comparison of enoxaparin and warfarin / R.H.Jr. Fitzgerald [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2001. – Vol. 83-A, N 6. – P. 900–906.
19. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. Enoxaparin Clinical Trial Group / P.C. Comp [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2001. – Vol. 83-A, N 3. – P. 336–345.
20. The 3rd Annual VTE Experts Meeting entitled Controversies in VTE Management: Are Our Practices Evidence Based? Was held in Budapest? – 2000. – P. 17–18. – P. 5.

Вплив еноксапарину на плазмові білки гемостазу

Є.Н. Клігуненко, О.С. Козина

РЕЗЮМЕ. В нормі функціональні ланки гемостазу перебувають у рівновазі, їх взаємодію при активації гемостазу ретельно описує каскадно-матрична теорія згортання крові і класична схема послідовності розвитку гемостатичних реакцій в системі кровотоку після пошкодження судинної стінки. Стрес будь-якого генезу призводить до порушення гемостатичного балансу і зрушенню його у бік гіперкоагуляції. Нами було обстежено 70 пацієнтів, які перенесли абдомінальні оперативні втручання у розмірі лапароскопічної холецистектомії або алопластики під тотальною внутрішньо-венною анестезією з міорелаксацією і ШВЛ, які залежно від застосовуваного препарату для тромбoproфілактики і часу його доопераційного введення були розділені на 3 групи. У ході дослідження виявлено, що на тлі застосування НФГ для профілактики тромбоемболічних ускладнень до 5 діб післяопераційного періоду спостерігається недостатня активація фібринолітичної системи при стабільності системи згортання, що обумовлює зсув гемостатичного балансу в бік гіперкоагуляції і створює загрозу розвитку тромбозів. На тлі використання для профілактики тромбоемболічних ускладнень еноксапарину за 2 год до операції в 1-шу добу після операції відсутня значуща активація системи фібринолізу. Це з урахуванням подовження часу утворення згустка збільшує ризик розвитку геморагічних ускладнень як в ході операції, так і в ранній післяопераційний період. Тромбoproфілактика з використанням еноксапарину за 8 год до операції забезпечує стійку динамічну рівновагу ланок гемостатичного балансу, усуваючи ризик розвитку геморагічних ускладнень.

Ключові слова: еноксапарин, плазмові білки гемостазу, планові абдомінальні операції.

Influence of enoxaparin to plasma proteins hemostasis

E.N. Kligunenko, O.S. Kozina

SUMMARY. In norm, the functional components of hemostasis are in equilibrium, and their interaction under hemostasis activation have been described, in detail. By the cascade-matrix theory of blood coagulation and classical scheme of circulatory hemostatic reactions sequence after vascular wall injuries. Stress of any genesis results in hemostasis balance violation and its shift to hypercoagulation. We examined 70 patients who had undergone abdominal surgery at a rate of laparoscopic cholecystectomy or alloplasty of large ventral hernias under total intravein anesthesia with muscle relaxation and mechanical ventilation. All patients were ascribed to three groups. Depending on the drug used for thromboprophyllaxis and the time of its preoperative administration were reassigned into 3 groups. In the course of up to five-postoperative day treatment with non-fractionated heparin for preventing thromboembolic complications, we observed an insufficient activation of the fibrinolytic system under stable coagulation, causing the shift of the hemostatic balance towards hypercoagulation and creating the threat of thrombosis. Against the background of the use of enoxaparin 2 hours prior to surgery for preventing thromboembolic complications, no significant activation of the fibrinolytic system on day 1 after operation was seen. With increasing the time for clot formation the risk for hemorrhagic complications increases both in the course of operation and at early post-operation period.

Key words: enoxaparin, plasma protein homeostasis, routine abdominal surgery.

Адрес для переписки:

Ольга Станиславовна Козина
 ГУ «Днепропетровская медицинская академия»
 49044, Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9