

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Научно-исследовательский институт гематологии
и переливания крови
Институт физико-органической химии АН Республики Беларусь
Производственное объединение "Белмедпрепараты"
Государственного комитета Республики Беларусь
по фармацевтической и микробиологической промышленности
Могилевский филиал научно-исследовательского института
радиационной медицины

МАТЕРИАЛЫ
научно-практической конференции
"СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В
РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ.
РАЗРАБОТКА, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ИЗУЧЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
ПРЕПАРАТА НЕОРОНДЕКС"

(24 - 27 мая 1994 г.)

Могилев - 1994

**Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Научно-исследовательский институт гематологии
и переливания крови
Институт физико-органической химии АН Республики Беларусь
Производственное объединение "Белмедпрепараты"
Государственного комитета Республики Беларусь
по фармацевтической и микробиологической промышленности
Могилевский филиал научно-исследовательского института
радиационной медицины**

**МАТЕРИАЛЫ
научно-практической конференции
"СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В
РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ.
РАЗРАБОТКА, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ИЗУЧЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
ПРЕПАРАТА НЕОРОНДЕКС"**

(24 - 27 мая 1994 г.)

Могилев - 1994

Сборник включает материалы республиканской научно-практической конференции "Совершенствование трансфузиологического обеспечения в Республике Беларусь. Разработка, экспериментальное изучение и клиническое применение препарата Неорондекс", проведенной согласно приказа Министерства здравоохранения N 425 - А от 01.12.93 г. НИИ гематологии и переливания крови МЗ Беларуси, Институтом физико-органической химии Академии Наук Беларуси, НПО "Белмедпрепараты" и Могилевским филиалом НИИ радиационной медицины. Материалы конференции, помимо организационных вопросов о совершенствовании трансфузиологической службы в Республике Беларусь, содержат сведения о новом отечественном препарате из класса кровезаменителей - Неорондексе, синтезированном в Институте физико-органической химии совместно с НИИ гематологии и переливания крови. Опытное-промышленное производство нового кровезаменителя Неорондекс осуществлено на научно-производственном объединении "Белмедпрепараты".

Спонсоры конференции:

— фирма "OGRANON TEKNICA"

—фирма "Elf SANOFI"

© Могилевский филиал НИИ радиационной медицины МЗ
Беларуси С ред. д.м.н. В.А. Остапенко, к.м.н. Н.Г. Кручинский и
к.м.н. В.Н. Гапанович.

СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНА И ПЛАЗМОЗАМЕНИТЕЛЯ "НЕОРОНДЕКС" У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОТИЧЕСКИМИ ЭПИЗОДАМИ И ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ ГЕМОРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

*Кручинский Н.Г.,
Тепляков А.И.*

Могилев, филиал НИИ радиационной медицины

Профилактика окклюзионно-тромботических осложнений путем использования малых доз гепарина и непрямых антикоагулянтов зачастую сопровождается геморрагическими осложнениями различной степени тяжести.

Альтернативным вариантом антикоагулянтной терапии является в данной ситуации применение низкомолекулярного (фракционированного) гепарина (НМГ), обладающего, в отличие от нефракционированного, селективной анти-Ха активностью и не влияющего на функциональное состояние кровяных пластинок. Подобный подход делает антитромботическое лечение более безопасным. Следует обратить внимание и на способность НМГ активировать фибринолитический потенциал крови.

При развитии окклюзионно-тромботических осложнений большое значение имеет постстенотическое замедление органного кровотока, следствием которого является ухудшение микроциркуляции, активация клеточного (тромбоциты, лейкоциты и эритроциты), а затем и гуморального компонентов гемостаза. Это вносит существенный дополнительный вклад в течение и прогноз окклюзионно-тромботических осложнений. Важное место в коррекции микроциркуля-

торных нарушений занимают препараты декстранового ряда, в частности кровезаменитель "Неорондекс".

В связи с вышеизложенным, представляется чрезвычайно актуальным исследование сочетанного применения НМГ "Фраксипарина" и плазмозамещающего раствора "Неорондекс" с целью более качественной коррекции как гемостазиологических, так и микроциркуляторных нарушений.

Для достижения поставленной цели было обследовано 15 пациентов с тромботическими и тромбоэмболическими эпизодами (тромбоз глубоких вен голени, осложненный тромбоэмболией легочной артерии; дилатационная кардиомиопатия с пароксизмальным трепетанием предсердий; облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей; инфаркт миокарда; состояние после протезирования сердечных клапанов, осложненное рецидивирующими тромботическими эпизодами).

Всем обследованным пациентам проводилась противотромботическая терапия, включавшая курс инфузий препарата "Неорондекс" с введением во флакон 5-12,5 тыс.МЕ НМГ. Кратность инфузий - ежедневно, 3-5 на курс. После этого введение НМГ проводилось подкожно в адекватной дозировке.

Состояние системы гемостаза исследовалось с помощью развернутой гемостазиограммы: количество и функциональные свойства (адгезия и агрегация) кровяных пластинок, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), концентрация фибриногена и растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ), тромбиновое время (ТВ), активность антитромбина III (АТ-III), спонтанный фибринолиз (СФ), ретракция

кровенного сгустка (РКС) и активность фибринстабилизирующего фактора (фибриназа).

Анализ состояния системы гемостаза проводился до начала курса лечения, а также на следующий день после каждой инфузии.

Полученные результаты представлены в таблице. Исходное состояние системы гемостаза характеризуется не только достаточно низким количеством, но и выраженной дисфункцией тромбоцитов. Коагуляционный гемостаз отличается широким диапазоном индивидуальных колебаний. Следует отметить существенное укорочение АЧТВ, свидетельствующее о наличии контактной активации гемостаза. Среднее значение ПТИ обусловлено приемом пятью пациентами непрямых антикоагулянтов (диапазон изменений от 0,3 до 1,2). Повышение концентрации РКМФ указывает о развитии тромбинемии на фоне истощения антикоагулянтного (активация ТВ и низкая активность АТ-III) и фибринолитического потенциалов. Описанная картина состояния системы гемостаза расценена нами как тромбоцитопения-тромбоцитопатия потребления, т.е. микроциркуляторный вариант II стадии ДВС крови. Появление на этом фоне даже невыраженной геморрагической сыпи должно рассматриваться как манифестация хронического или развитие подострого варианта течения ДВС крови.

Антитромботическая терапия НМГ и препаратом "Неорондекс" не сопровождалась ни в одном случае развитием геморрагических осложнений и отличалась хорошей переносимостью.

Обращает на себя внимание восстановления как количества, так и функционального состояния тромбоцитов. При этом отмечается транзиторное, но значительное увеличение их адгезивности. Данный эффект обнаружен нами при применении препарата "Неорондекс" (смотри настоящий сборник) и может быть связан с его дезагрегантными свойствами. Следствием этого воздействия указанного плазмозаменителя является поступление активированных кровяных пластинок в циркулирующий кровоток, а возможно, и влияние конформационно-модифицированной молекулы декстрана.

Применение указанной комбинации препаратов показало улучшение микроциркуляции, сопровождавшееся транзиторным ростом РКМФ. Включение "Фраксипарина", удлиняющего АЧТВ, способствует купированию тромбинемии, исключает роль тромбина в этом процессе и подтверждает предположение о том, что временное увеличение концентрации РКМФ является результатом выброса пула, "заблокированного" в микроциркуляторном русле. Улучшение состояния антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов, при удлинении АЧТВ и отсутствии отрицательного влияния на сосудисто-тромбоцитарный компонент, сопровождается хорошим клиническим эффектом (прекращение рецидивов тромбозов).

Таблица
**ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗИОГРАММЫ ПРИ СОЧЕТАННОМ
 ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТОВ ДЕКСТРАНА И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНА**

Показатель	До инфузии	после 1-й инфузии	через 48 часов после инфузии
1	2	3	4
Тромбоциты (1×10^9 /л)	129,50±28,19	236,67±23,23	202,43±20,48
АДГ (с)	21,23±1,54	41,70±2,04	35,42±1,80
Агрегация (с)	13,92±1,43	14,70±0,46	14,63±0,92
АЧТВ (с)	32,00±2,06	60,64±13,64	50,42±1,15
ПТИ (усл. ед.)	0,85±0,08	0,69±0,09	0,72±0,07
Фибриноген (г/л)	3,20±0,42	2,86±0,26	2,81±0,31
РКМФ (мл/л)			
нэфтоловая проба	124,00±8,99	144,38±16,57	73,33±9,15
этаноловая проба	14,67±3,31	9,13±2,52	5,22±1,76
протаминовая проба	27,70±1,51	22,18±3,08	20,71±1,29
Тромбиновое время (с)	10,11±2,46	14,09±1,06	13,34±1,36
АТ-III (%)	65,50±1,66	59,82±3,21	78,42±2,34
Спонтанный фибринолиз (%)	9,06±1,71	19,95±2,64	15,31±2,34
Ретракция сгустка (%)	77,56±3,74	65,25±3,75	69,92±2,53
Фибриназа (с)	62,89±11,40	68,00±5,89	70,96±5,73

Таким образом, сочетанное применение НМГ и кровезаменителя "Неорондекс" существенно не усиливает геморрагических тенденций и является адекватным методом терапии пациентов с тромботическими осложнениями и повышенным геморрагическим риском.

Одним из возможных механизмов аддитивного эффекта этих препаратов можно считать образование нестабильных комплексов НМГ с молекулой декстрана, в которых "Неорондекс" играет роль матрицы, обеспечивающей как более длительный эффект "Фраксипарина", так и улучшение его доставки в микроциркуляторное русло.