

ИЗМЕНЕНИЯ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ И АНТИСВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМ КРОВИ У БОЛЬНЫХ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НАФАРИНОМ

В. М. Живодеров, Н. М. Пинькевич и Н. Т. Ляхов

*Клиника факультетской терапии (зав.—доц. В. М. Живодеров)
Владивостокского медицинского института*

Нафарин — антикоагулянт кумариновой группы. Клинически препарат изучали Е. И. Чазов, Л. П. Першакова, И. П. Илюшина (1965), В. М. Живодеров, Н. М. Пинькевич (1966), П. Е. Лукомский, К. М. Лакин, П. В. Казьмина, В. А. Люсов (1966).

Настоящее сообщение основано на исследовании влияния нафарина на свертывающую и антисвертывающую систему крови. Под нашим наблюдением было 140 больных коронарной недостаточностью (мужчин — 67, женщин — 73), у 89 из них был инфаркт миокарда в остром периоде, а у 51 — предынфарктное состояние. У всех больных клинически выявлен атеросклероз коронарных сосудов, а у 85 — сочетание атеросклероза с гипертонической болезнью. Подавляющее большинство больных (131) было старше 40 лет. Повторный инфаркт миокарда был у 11 больных. У 42 больных отмечены нарушения ритма (мерцательная аритмия, экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, полная атриовентрикулярная блокада и блокады ножек пучка Гиса). 10 больных с предынфарктным состоянием в прошлом перенесли инфаркт миокарда. У 2 больных был инфаркт легких, развившийся до поступления в клинику.

Лечение нафарином проводилось под контролем протромбинового индекса по методу Квика в модификации В. Н. Туголукова, времени рекальцификации, толерантности плазмы к гепарину, тромбинового времени и свободного гепарина по Сирмаи, фибриногена и фибринолитической активности по Бидвеллу в модификации Г. В. Анлреенко, антигемофильного глобулина по Пул и Робертсону, свертываемости по Бюркеру, тромбозластограмм, регистрируемых на тромбозластографе ИСК-64, исследований мочи на эритроциты. Так как исследовать тромбозластограммы у больных инфарктом миокарда до лечения нафарином не удалось, то для сравнения пользовались данными, полученными у других 73 больных до лечения антикоагулянтами в первые 2 дня болезни. Терапевтическим уровнем считали протромбиновый индекс в пределах 41—60%, что соответствовало удлинению протромбинового времени в 1,7—2,5 раза.

Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики.

В 1-й день лечения назначали начальную дозу: при протромбиновом индексе выше 90% — 50 или 40 мг однократно внутрь, ниже 90% — 30 или 20 мг в сутки; на 2-й день — 10—30 мг препарата. Наиболее оптимальной оказалась начальная доза в 50 мг в 1-й день и 10—20 мг на 2-й. После приема этой дозы протромбиновый индекс снизился через 12 часов в среднем на 26,7% ($P_2 < 0,01$), через 18 — на 30,5%, ($P_2 < 0,001$) и через 24 часа — на 53,8% ($P_2 < 0,001$).

Начальные дозы 40, 30 и 20 мг, назначенные больным с более низким исходным протромбиновым индексом, вызывали снижение протромбинового индекса до терапевтического уровня через более длительный промежуток времени; часто для достижения этого уровня дополнительно давали 20—50 мг препарата. Из 36 больных, которые приняли в 1-й день лечения меньше 50 мг нафарина, терапевтический уровень протромбина через 42 часа был достигнут только у 15. Время, необходимое для достижения терапевтического уровня протромбина при лечении нафарином, в определенной степени зависит от величины начальной дозы.

Дозу 50 мг в 1-й день лечения превышать не следует, так как у 4 больных после приема данной дозы наблюдалось снижение протромбинового индекса ниже 40%.

После отмены нафарина протромбиновый индекс удерживается на уровне 41—60% в течение 42 часов, а через 66 часов выходит за верхнюю границу (60%) этого диапазона. При излишнем снижении протромбинового индекса отмена нафарина на один день возвращает его в нужные пределы. После достижения терапевтического уровня больным 1 раз в сутки (в 13 час.) дают поддерживающую дозу нафарина — от 3 до 18 мг, в зависимости от индивидуальной чувствительности больных (общая средняя ежесуточная доза — 9,4 мг). У большинства больных (122) средние поддерживающие дозы были от 6 до 12 мг в сутки, у 8 — меньше 6 мг и у 10 — больше 12 мг.

Чрезмерное снижение протромбинового индекса (ниже 30%) выявлено в 6,4% всех определений.

У больных инфарктом миокарда в первые два дня болезни отмечается укорочение времени рекальцификации, повышение свертываемости крови, укорочение времени реакции R и времени образования сгустка K на тромбозластограмме, повышение уровня антигемофильного глобулина и фибриногена, что свидетельствует о повышенной

свертываемости крови и склонности к тромбозу. Одновременно наблюдается угнетение антисвертывающей системы крови, что выражается снижением уровня свободного гепарина и тенденцией к снижению фибринолитической активности, к повышению толерантности плазмы к гепарину и к укорочению тромбинового времени.

У больных с предынфарктным состоянием, как и у больных инфарктом миокарда, констатируется повышение свертываемости крови и угнетение антисвертывающей системы крови, что указывает на склонность к тромбозу, но у больных инфарктом миокарда наблюдалось более выраженное угнетение антисвертывающей системы крови, проявляющееся более низким уровнем свободного гепарина и фибринолитической активности.

При лечении нафарином у больных инфарктом миокарда удлиняется время рекальцификации. На 10-й день болезни оно достигает нормы, а по отношению к первым дням болезни увеличивается в 1,5 раза. На 30-й день этот показатель превышает средние цифры, полученные у доноров. На 50-й день время рекальцификации удлинняется в 2,2 раза при одном и том же среднем уровне протромбина.

Толерантность плазмы к гепарину уменьшается уже на 10-й день лечения (разница статистически достоверна как по отношению к первым двум дням заболевания, так и по отношению к донорам), на 50-й день она снижена в 1,9 раза.

Антигемофильный глобулин снижается медленно: на 10-й день лечения разница статистически еще не достоверна. В течение первых 30 дней болезни и лечения его уровень превышает норму, и только на 40 и 50-й день болезни опускается до верхней границы нормы.

Фибринолитическая активность так же постепенно повышается: на 10-й день лечения в 1,5 раза, на 50-й день — в 2,8 раза.

Количество фибриногена возрастает с первых дней болезни: в первые 2 дня болезни в среднем в 2,2 раза, на 10-й день — в 2,3 раза, а затем постепенно снижается, достигая на 50-й день заболевания верхней границы нормы.

Содержание свободного гепарина при лечении нафарином повышается до нормальных величин и остается одинаковым в течение всего курса лечения.

На тромбозастиограмме регистрируется удлинение времени реакции R в среднем в 1,8 раза и времени образования сгустка K в 2 раза. Максимальная амплитуда та и эластичность сгустка E снижаются в меньшей степени. Протромбиновый индекс в среднем уменьшался в 1,7—1,8 раза по сравнению с первыми 2 днями болезни. Время свертывания по Бюркеру удлинялось, не выходя за пределы нормальных величин. Аналогичные не только по направленности, но и по величине изменения наблюдаются при лечении нафарином больных с предынфарктным состоянием. Результаты исследований свидетельствуют, что при лечении нафарином наступает понижение свертываемости крови и активация антисвертывающей системы крови.

Полного параллелизма между динамикой протромбина и других показателей свертывающей системы крови нет. При одинаковом терапевтическом уровне протромбина изменения других компонентов свертывающей и антисвертывающей системы крови нарастают постепенно, достигая максимальных величин у больных инфарктом миокарда на 50-й день лечения.

Умерло 8 больных инфарктом миокарда: 7 от сердечно-сосудистой недостаточности и одна от разрыва задней стенки левого желудочка на 5-й день болезни.

У одной больной на 5-й день болезни при лечении нафарином инфаркт миокарда осложнился тромбоэмболией средней мозговой артерии. Протромбиновый индекс за сутки до развития осложнения был 52%.

Геморрагические осложнения развились у 8 больных (5,7%). У 2 больных возникло маточное кровотечение при протромбиновом индексе 43 и 84% вследствие наличия ранее не диагностированных фибромиом матки.

У 6 больных наблюдалась гематурия: у одного — макрогематурия и у 5 — микрогематурия при протромбиновом индексе 21, 23, 31, 49, 51, 70%. У больного с макрогематурией для остановки кровотечения применяли викасол, хлористый кальций, у остальных больных достаточно было отмены препарата. У 2 больных с микрогематурией после 3-дневного перерыва лечение нафарином было продолжено.

Побочных явлений при лечении нафарином не отмечено.

Все больные с предынфарктным состоянием выписаны из клиники в удовлетворительном состоянии. Ни у одного больного инфаркт миокарда не развился.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Г. В. Лаб. дело, 1962, 5. — 2. Чазов Е. И., Першакова Л. П., Илюшина И. П. Тер. арх., 1965. — 3. Лукомский П. Е., Лакин К. М., Казьмина П. В., Люсов В. А. Кардиология, 1966, 4.