

УДК 616-036.882-08:616.127-005.8-036.11



В. К. Гринь, О. В. Демчук, Я. В. Куриленко,
Р. В. Шустіцький, С. А. Тарасенко, Г. В. Чумак

ГУ «Інститут неотложної і восстановительної хірургії імені В. К. Гусака
НАМН України», Донецьк

АЛГОРИТМ ЕТАПНОЇ ПОСЛЕОПЕРАЦІОННОЇ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ В КАРДИОХІРУРГІЇ ПРИ ОПЕРАЦІЯХ С ІСКУССТВЕНЫМ КРОВООБРАЩЕНІЕМ

Цель работы — улучшить результаты интенсивной терапии у пациентов после кардиохирургических операций с использованием искусственного кровообращения путем применения этапной послеоперационной антикоагулянтной терапии (ЭПАТ).

Материалы и методы. Обследованы 36 больных, из них 9 выполнено протезирование митрального клапана, 8 — протезирование аортального клапана, 3 — двухклапанное протезирование, 14 — аортокоронарное шунтирование (1—3 шунта), у 2 больных удалена миксома левого предсердия. Всем пациентам в послеоперационный период применяли алгоритм ЭПАТ с использованием низкомолекулярного гепарина второго поколения — бемипарина натрия: контроль остаточной гипокоагуляции после искусственного кровообращения, определение анти-Ха-факторной активности и ее контроль в динамике до достижения целевых значений международного нормализованного отношения.

Результаты и обсуждение. На 1-м этапе ЭПАТ при определении активированного частичного тромбопластинового времени у 9 (25,0%) пациентов выявлена гипокоагуляция, у 21 (58,4%) — гиперкоагуляция. На 2-м этапе определение уровня анти-Ха-факторной активности показало, что у 32 (88,9%) пациентов он был достаточный при дозе бемипарина 3500 МЕ в сутки. 4 (11,1%) пациентам потребовалось увеличение дозы до 6000 МЕ. На 3-м этапе корректировка дозы до 6000 МЕ потребовалась в 13,9% случаев. Низкомолекулярный гепарин отменяли в среднем через $(122,4 \pm 13,1)$ ч при достижении величины целевого международного нормализованного отношения 2,5 в результате применения фенилина.

Выводы. ЭПАТ с применением бемипарина у пациентов при операциях на сердце с использованием искусственного кровообращения продемонстрировала высокую эффективность (отсутствие тромбоземболических осложнений в послеоперационный период) и безопасность (тяжелые геморрагические осложнения отмечены у 1 пациента). Она позволяет индивидуализировать показания для начала терапии прямыми антикоагулянтами и дифференцированно проводить ее на каждом этапе. Определены валидные маркеры для контроля эффективности и безопасности ЭПАТ на каждом этапе.

■
Ключевые слова: этапная послеоперационная антикоагулянтная терапия, кардиохирургия, анти-Ха-факторная активность, бемипарин.

Послеоперационная профилактическая антикоагулянтная терапия — одна из актуальных проблем интенсивной терапии в кардиохирургии [4]. Особенности кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения (ИК) обуславливают как тромбоопасность, так и возможность развития кровотечения [3, 7]. Стандартная схема антикоагулянтной терапии с применением нефракционированного гепарина (НФГ) имеет ряд недостатков, в частности достаточно сложный объективный лабораторный контроль действия препарата, требующий четкого мониторинга состояния системы гемостаза [2, 4]. При

использовании НФГ наблюдают формирование иммуноопосредованной тромбоцитопении 1-го и 2-го типа, что определяет высокий риск развития геморрагических осложнений [4]. НФГ обладают низкой биодоступностью при подкожном введении, связываются с белками и эндотелиоцитами, поэтому скорость клиренса трудно определить, а антикоагулянтный эффект трудно предсказуем и требует частого мониторинга активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и корректировки дозы.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) имеют стабильную плазменную концентрацию, прогно-

зируемый антикоагулянтный эффект, не требуют рутинного мониторинга коагулологических параметров за счет преимущественной блокады Ха-фактора, введение — 1–2-кратное [2, 4, 6]. В последнее время показана возможность применения НМГ как связующей (бриджинг) терапии в периоперационный период у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [1, 10]. Идеологией алгоритма этапной профилактической гипокоагуляции у больных кардиохирургического профиля является определение исходного состояния коагуляционной системы с учетом особенностей терапии основного заболевания и тактики хирургического лечения. Это позволяет обеспечить индивидуальный подход к выбору управляемой антикоагулянтной терапии с наилучшим соотношением эффективности/безопасности, что позволяет снизить частоту тромбэмболических и геморрагических послеоперационных осложнений.

Цель работы — улучшить результаты интенсивной терапии у пациентов после кардиохирургических операций с использованием искусственного кровообращения путем применения этапной послеоперационной антикоагулянтной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 36 больных, 9 из них выполнено протезирование митрального клапана, 8 — протезирование аортального клапана, 3 — двухклапанное протезирование, 14 больным — аортокоронарное шунтирование с формированием 1–3 шунтов, у 2 больных удалена миксома левого предсердия.

Длительность оперативного вмешательства составила ($6,0 \pm 0,5$) ч, пережатие аорты — ($1,1 \pm 0,2$) ч.

Для оценки состояния системы гемостаза у всех больных, наряду с применением традиционной схемы лабораторного обследования, определяли АЧТВ, уровень антитромбина III (АТ III), активированное время свертывания (АВС), международное нормализованное отношение (МНО) и анти-Ха-факторную активность плазмы с использованием коагулологических тест-наборов «Ренам».

Всем пациентам согласно рекомендациям [7, 8, 10], за пять суток до оперативного лечения отменяли базовую антитромбоцитарную терапию («Аспирин кардио» — 100 мг/сут, «Кардиомагнил» — 75 мг/сут, клопидогрель — 75 мг/сут) или терапию непрямыми антикоагулянтами (фенилин — ($30,0 \pm 7,5$) мг/сут, варфарин — ($2,5 \pm 0,3$) мг/сут под контролем МНО) с переводом/без на прямые антикоагулянты (НФГ, НМГ).

Всем пациентам в послеоперационный период применяли алгоритм этапной послеоперационной антикоагулянтной терапии [2] с использованием НМГ второго поколения — бемипарина натрия: проводили контроль остаточной гипокоагуляции после ИК, определение анти-Ха-факторной активности и ее контроль в динамике до достижения целевых значений МНО (рисунок). Бемипарин

был выбран на основании рекомендаций [5], поскольку по сравнению с другими НМГ он имеет лучший фармакологический профиль: более низкую молекулярную массу (3600 Да), больший период полувыведения и наибольшую величину соотношения активности анти-Ха/анти-Па (8 : 1, даль-

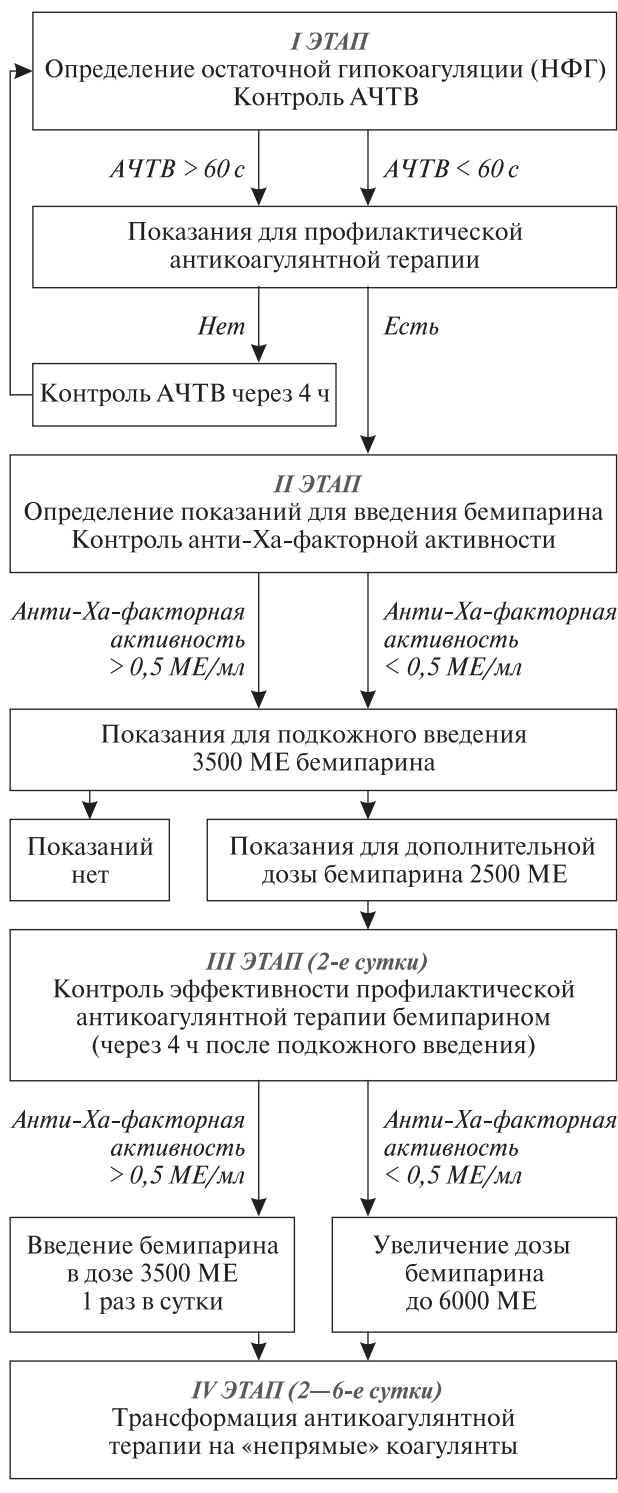


Рисунок. Алгоритм этапной послеоперационной профилактической антикоагулянтной терапии бемипарином у больных кардиохирургического профиля при операциях с искусственным кровообращением

тепарин — 3,2:1,0, эноксапарин — 4:1 и надропарин — 3,7:1,0) [9]. Максимальное анти-Ха-факторное действие в плазме при профилактических дозах препарата (2500 и 3500 МЕ) достигается через 2—3 ч после подкожной инъекции. Биодоступность бемипарина после подкожного введения составляет 96 %, максимальная плазменная концентрация достигается через 2—3 ч, что быстрее по сравнению с НМГ первого поколения. Данные свойства бемипарина обуславливают наличие более выраженного антитромботического эффекта при более низкой частоте побочных эффектов.

Особенностью кардиохирургических вмешательств с использованием ИК было проведение «тотальной» гепаринизации интраоперационно в виде внутривенного введения НФГ в дозе (300,0 ± 1,5) ЕД/кг и 120 ЕД/кг в «оксигенатор». В конце оперативного вмешательства проводили инактивацию введенного НФГ протамин-сульфатом: для инактивации 100 ЕД гепарина вводят 1 мг протамин-сульфата под контролем АВС и АЧТВ. Это требует обязательного контроля остаточной гипокоагуляции до начала послеоперационной тромбопрофилактики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении первого этапа алгоритма послеоперационной антикоагулянтной терапии (см. рисунок) установлено, что у 9 (25,0 %) пациентов в ранний послеоперационный период имела место гипокоагуляция, подтвержденная достоверным ($p < 0,05$) удлинением АЧТВ — (75,0 ± 6,3) с (контроль — (36,0 ± 1,7) с) и АВС — (155,0 ± 1,5) с (контроль — (90,0 ± 2,5) с), что требовало повторного определения исследуемых показателей через 4 ч. Уровень АТ III составлял (95,0 ± 8,5) % и достоверно не отличался от контроля ((100,0 ± 8,5) %).

У 21 (58,4 %) пациента установлено снижение по сравнению с контролем значения АЧТВ ((31,4 ± 3,4) с) и АВС ((82,0 ± 1,5) с), что было расценено нами как гиперкоагуляция и потребовало проведения профилактической антикоагулянтной терапии бемипарином в дозе 3500 МЕ. У этих пациентов уровень АТ III составлял (105,0 ± 6,5) %. У 6 (16,6 %) пациентов при проведении первого этапа алгоритма величина АЧТВ и АВС достоверно не отличалась от контрольной. Этим пациентам также начинали послеоперационную антикоагулянтную терапию НМГ с дозы 3500 МЕ.

На втором этапе алгоритма этапной послеоперационной антикоагулянтной терапии определяли уровень анти-Ха-факторной активности плазмы и показания для введения дополнительной дозы на пике активности антикоагулянта (забор крови через 3—4 ч после подкожного введения). Контрольное значение анти-Ха-факторной активности составляет (0,47 ± 0,03) МЕ/мл. Уровень анти-Ха-факторной активности более (0,50 ± 0,03) МЕ/мл расценивали как достаточный и не требовавший

дополнительного введения НМГ. Значение анти-Ха-факторной активности менее (0,50 ± 0,03) МЕ/мл требовало дополнительного подкожного введения бемипарина в дозе 2500 МЕ сразу после получения результатов. У 32 (88,9 %) пациентов уровень анти-Ха-факторной активности превышал (0,50 ± 0,03) МЕ/мл, 4 (11,1 %) пациентам понадобилось дополнительное введение бемипарина.

Целью третьего этапа алгоритма был контроль эффективности подбора дозы профилактической антикоагулянтной терапии (начиная со 2-х суток послеоперационного периода) и коррекция дозы бемипарина. Определяли уровень анти-Ха-факторной активности через 3—4 ч после введения бемипарина в дозе 3500 МЕ. При величине, превышавшей (0,50 ± 0,03) МЕ/мл, коррекцию дозы не проводили (подтвержден целевой уровень эффективной профилактической антикоагулянтной терапии), пациент продолжал получать дозу 3500 МЕ. При значении анти-Ха-факторной активности менее (0,50 ± 0,03) МЕ/мл дополнительно вводили бемипарин в дозе 2500 МЕ сразу после получения результатов. У этих пациентов в дальнейшем применяли дозу 6000 МЕ один раз в сутки (3500 МЕ + 2500 МЕ). 5 (13,9 %) пациентам после 3-го этапа назначали дополнительную дозу бемипарина. Уровень АТ III при контрольном исследовании на 5-е сутки не имел достоверных отличий от контрольного показателя и составлял (97,2 ± 5,8) %.

Четвертый этап включал связующую («бриджинг») терапию — перевод пациентов на «непрямые» антикоагулянты. Мы использовали фенилин, который назначали перорально сразу после экстубации (в среднем через (8,2 ± 1,8) ч после окончания операции) и адекватного восстановления сознания. Стартовая доза фенилина — 0,03 г (1 таблетка), далее — каждые 12 ч под контролем МНО. По достижении величины МНО более 2,5 введение бемипарина прекращали. Отмену бемипарина проводили в среднем через (122,4 ± 13,1) ч (5—6-е сутки). Средняя доза фенилина составляла (0,0900 ± 0,0015) г в сутки в два приема, среднее значение МНО — 2,67 ± 0,11.

При контроле магистральных сосудов с помощью доплеровского ультразвукового исследования не обнаружено тромбоэмболических осложнений. Тяжелые геморрагические осложнения отмечены у одного пациента (кровотечение имело хирургический характер). Гематомы в месте инъекций отмечены у 15 (41,7 %) пациентов.

ВЫВОДЫ

Этапная послеоперационная антикоагулянтная терапия с применением бемипарина у пациентов при операциях на сердце с искусственным кровообращением продемонстрировала высокую эффективность (отсутствие тромбоэмболических осложнений в послеоперационный период) и безопас-

ність (тяжелье геморрагические осложнения отмечены у 1 пациента). Она позволяет индивидуализировать показания для начала терапии прямыми антикоагулянтами и дифференцированно про-

водит ее на каждом этапе. Определены валидные маркеры для контроля эффективности и безопасности этапной послеоперационной антикоагулянтной терапии на каждом этапе.

Литература

1. Беляев А. В. Связующая (бриджинг) терапия антикоагулянтами в анестезиологии и интенсивной терапии. — К.: День печати, 2012. — 67 с.
2. Наказ МОЗ України № 329 від 15.06.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології». — К., 2007.
3. Шано В. П., Демчук О. В., Тарасенко С. О. Етапна післяопераційна профілактична антикоагулянтна терапія у хворих кардіохірургічного профілю при операціях зі штучним кровообігом // Інформаційний лист МОЗ України про нововведення в системі охорони здоров'я № 14—2011.
4. Caprini J. A., Arcelus J. I., Reyna J. J. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease // *Sem. Hematol.* — 2001. — Vol. 38, N 2. — P. 12—19.
5. Douketis J. D., Spyropoulos A. C., Spencer F. A. et al. The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition) // *Chest.* — 2012. — Vol. 141 (2). — P. e326S—e350S.
6. Garcia D. A., Baglin T. P., Weitz J. I., Samama M. M. Parenteral Anticoagulants. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* — 2012. — Vol. 141 (2). — P. e24S—e43S.
7. Llau J. V. Anesthesia and surgical prophylaxis of VTE. Program Review of the Venous Thromboembolic Disease. — 2007. — P. 212—234.
8. Llau J., Andres J., Gomar C. et al. Anticlotting drugs and regional anaesthetic techniques: comparative update of the safety recommendations // *EJA.* — 2007. — Vol. 24. — P. 387—398.
9. Martinez-Gonzales J., Vila L., Rodriguez C. Bemiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism // *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2008. — Vol. 6, N 6. — P. 793—802.
10. Santamaria A., Ugarriza A., Munoz C. et al. Bemiparin Versus Unfractionated Heparin as Bridging Therapy in the Perioperative Management of Patients on Vitamin K Antagonists: The BERTA Study // *Clin. Drug Invest.* — 2013. — Vol. 33, N 12. — P. 921—928.

В. К. Гринь, О. В. Демчук, Я. В. Куриленко, Р. В. Шустницький, С. О. Тарасенко, Г. В. Чумак
ДУ «Інститут невідкладної та відновної хірургії імені В. К. Гусака НАМН України», Донецьк

АЛГОРИТМ ЕТАПНОЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ В КАРДІОХІРУРГІЇ ПРИ ОПЕРАЦІЯХ ЗІ ШТУЧНИМ КРОВООБІГОМ

Мета роботи — поліпшити результати інтенсивної терапії пацієнтів після кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу шляхом застосування етапної післяопераційної антикоагулянтної терапії (ЕПАТ).

Матеріали і методи. Обстежено 36 хворих, з них 9 хворим виконано протезування мітрального клапана, 8 — протезування аортального клапана, 3 — двоклапанне протезування, 14 — аортокоронарне шунтування (1—3 шунти), у 2 хворих видалено міксому лівого передсердя. Всім пацієнтам у післяопераційний період застосовано алгоритм ЕПАТ з використанням низькомолекулярного гепарину другого покоління — беміпарину: контроль залишкової гіпокоагуляції після штучного кровообігу, визначення анти-Ха-факторної активності та її контроль у динаміці до досягнення цільових значень міжнародного нормалізованого відношення.

Результати та обговорення. На 1-му етапі ЕПАТ при визначенні активованого часткового тромбoplastинового часу у 9 (25,0%) пацієнтів виявлено гіпокоагуляцію, у 21 (58,4%) — гіперкоагуляцію. На 2-му етапі визначення рівня анти-Ха-факторної активності показало, що у 32 (88,9%) пацієнтів він був достатнім при дозі беміпарину 3500 МЕ на добу. 4 (11,1%) пацієнтам знадобилося збільшення дози до 6000 МЕ. На 3-му етапі коригування дози до 6000 МЕ знадобилося у 13,9% випадків. Низькомолекулярний гепарин відмінено в середньому через $(122,4 \pm 13,1)$ год після досягнення величини цільового міжнародного нормалізованого відношення 2,5 у результаті застосування феніліну.

Висновки. ЕПАТ із застосуванням беміпарину в пацієнтів при операціях на серці з використанням штучного кровообігу продемонструвала високу ефективність (відсутність тромбоемболічних ускладнень у післяопераційний період) і безпечність (тяжкі геморагічні ускладнення виявлено в 1 пацієнта). Вона дає змогу індивідуалізувати показання для початку терапії прямими антикоагулянтами і диференційовано проводити її на кожному етапі. Визначено валидні маркери для контролю ефективності та безпечності ЕПАТ на кожному етапі.

Ключові слова: етапна післяопераційна антикоагулянтна терапія, кардіохірургія, анти-Ха-факторна активність, беміпарин.

V. K. Grin, O. V. Demchuk, Ya. V. Kurylenko, R. V. Shustytskiy, S. A. Tarasenko, G. V. Chumak

Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak NMAS of Ukraine, Donetsk

POSTOPERATIVE ANTICOAGULANT THERAPY ALGORITHM IN CARDIAC SURGERY WITH ARTIFICIAL BLOOD CIRCULATION

The aim — to improve the intensive care results in cardiac surgery with artificial blood circulation (ABC) by postoperative anticoagulant therapy (PAT) application.

Materials and methods. 36 patients (9 patients after mitral valve replacement, 8 — after aortic valve replacement, 3 patients after combine (mitral and aortic) valve replacement, 14 patients — after coronary artery bypass grafting, 2 patients — after left atrial myxoma resection) were observed. The PAT algorithm with bemparin sodium (LMWH second generation): residual hypocoagulation after ABC control, anti-Xa factor activity and dynamic assessment until the target INR achievement was used for all patients.

Results and discussion. At the 1st stage after APTT level determination the hypocoagulation in 9 (25.0 %) patients, hypercoagulation in 21 patients (58.4 %) was observed. At the 2nd stage the antiXa-factor activity level assessment showed that in 32 patients (88.9 %) this level was sufficient after bemparin 3500 ME once daily administration, 4 patients (11.1 %) had need to increase the dose to 6000 ME once daily. At the 3rd stage dose adjustment to 6000 ME required in 13.9 % of cases. The LMWH therapy canceling occurred in 122.4 ± 13.1 h after 2.5 target INR achieving by phenindione.

Conclusions. The postoperative anticoagulant therapy with bemparin application in cardio surgical patients operated with artificial blood circulation showed high efficiency (no thromboembolic complications in postoperative period) and safety (severe bleeding complications were observed in the 1 patient). PAT allows personalizing the indications for initiation of therapy with anticoagulants and differentially using it on every stage. Determined the validity of markers to monitor the effectiveness and safety SPAT at each stage.

Key words: postoperative anticoagulant therapy, cardiac surgery, anti Xa-factor activity, bemparin. □