

УДК 616.1-089:615.273.53

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМОГО ИНГИБИТОРА ТРОМБИНА БИВАЛИРУДИНА ВО ВРЕМЯ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В АЛТАЙСКОМ КРАЕВОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ДИСПАНСЕРЕ

А. П. ПОКУТНЕВ, А. Г. ЕФРЕМУШКИН, А. П. КОСОУХОВ, А. И. ДУДА,
А. А. ЕФРЕМУШКИНА, О. А. БЕНДРИКОВ

*Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия*

В статье изложена ключевая информация о механизме действия прямого ингибитора тромбина – бивалирудина, показано его отличие от нефракционированного гепарина. Тезисно представлены основные клинические исследования с использованием бивалирудина в сердечно-сосудистой хирургии и собственный первый опыт применения во время коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

Ключевые слова: бивалирудин, нефракционированный гепарин, тромбин, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, гипокоагуляция, искусственное кровообращение.

THE FIRST EXPERIENCE OF APPLICATION OF INHIBITOR BIVALIRUDIN DIRECT TROMBIN DURING CORONARY BYPASS SURGERY UNDER CONDITIONS OF EXTRACORPOREAL CIRCULATION IN ALTAY REGIONAL CARDIOLOGIC DISPANSARY

A. P. POKUTNEV, A. G. EFREMUSHKIN, A. P. KOSOUKHOV, A. I. DUDA,
A. A. EFREMUSHKINA, O. A. BENDRIKOV

Regional State Budgetary Healthcare Institution Altay Regional Cardiology Dispansary, Barnaul, Russia

In article key information on the mechanism of effect of direct inhibitor trombina-Bivalirudina, its difference from unfractionated heparin is stated. The main clinical trials with Bivalirudin's use in cardiovascular surgery and own first experience of application are presented in thesis during coronary shunting with cardiopulmonary-bypass.

Key words: Bivalirudin, unfractionated heparin, thrombin, geparin-indutsirovanny thrombocytopenia, hypocoagulation, cardiopulmonary-bypass.

Стремительное развитие сердечно-сосудистой хирургии потребовало применения антикоагулянтов, будь то операция с использованием искусственного кровообращения (ИК), технологии работающего сердца, стентирования коронарных артерий, предоперационная подготовка кардиохирургических больных, профилактика тромбоцитарных осложнений. Краеугольным камнем из всех лекарственных препаратов, удовлетворяющих своими фармакологическими свойствами, имеющих для быстрой инактивации антикоагуляционного действия антидот и возможность лабораторного контроля, является нефракционированный гепарин (НФГ). Низкомолекулярные гепарины (НМГ) широко используются в интервенционной кардиологии для предоперационной подготовки больных кардиохирургического профиля. Но во время операций в сердечно-сосудистой хирургии НМГ не нашли применения из-за невозможности лабораторного контроля и бы-

строй инактивации после окончания ИК (отсутствие антидота).

Однако применение универсального антикоагулянта НФГ в сердечно-сосудистой хирургии может быть сдержано такими отрицательными моментами, как:

– развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) 1-го и 2-го типа, частота развития которой составляет до 5 % от общего числа пациентов, получающих НФГ [1, 2];

– гепарин-индуцированные повреждения кожи: некроз кожи, чаще над жировыми отложениями и в области живота, конечностей и носа проявляющийся эритемой, с последующими пурпурой и геморагией, подобно варфариновому поражению кожи. Возможное объяснение подобных проявлений – микротромбоэмболизация сосудистого русла [3, 4];

– острые системные реакции, проявляющиеся лихорадкой, тахикардией, тахипноэ, интенсивной болью в грудной клетке, нарушениями гемодина-

мики, требующими введения вазопрессоров, наблюдающиеся на протяжении 5–30 минут после внутривенного введения гепарина у пациентов с циркулирующими ГИТ-антителами (Ig G) [5, 6];

– необходимость введения гепарина в повышенных дозах для достижения и поддержания адекватной гипокоагуляции, так называемая гепаринорезистентность. Патогенез предполагает нейтрализацию гепарина тканевым фактором-4 ТФ-4, высвобождающимся в избытке из активированных тромбоцитов, или образование тромбоцитарных микрочастиц, обладающих прокоагулянтной активностью [7].

Теоретические основы назначения антикоагулянтов класса прямых ингибиторов тромбина во время оперативных вмешательств в сердечно-сосудистой хирургии

Любое оперативное вмешательство, использование технологии ИК немедленно ведет к активации свертывающей системы гемостаза. Тромбин является ключевым ферментом в свертывании крови – он контролирует финальный шаг в этом процессе: превращение фибриногена в фибрин, основу тромба. При этом тромбин поддерживает процесс коагуляции еще двумя путями. Во-первых, за счет усиления собственного образования через внутренний механизм активации, особенно через факторы XI, IX, VIII и X. Второй путь – активация тромбоцитарного звена гемостаза. Тромбин связывается с фибрином, продуктами его деградации и остается активным даже в связанном состоянии. В своей структуре тромбин имеет активные два экзоучастка (exosite), один из которых – экзоучасток 1 связывается с фибриногеном, ориентируя последний по отношению к активному участку [2]. Гепарины связываются с экзоучастком 2 на тромбине, а также с антитромбином III (АТ III), образуя комплекс, состоящий из трех компонентов. Этот комплекс необходим для ингибирования тромбина III (АТ III). Другими словами, НФГ не обладает собственной активностью против тромбина. Он действует в роли кофактора, облегчающего взаимодействие тромбина и АТIII, лежащее в основе инактивации тромбина. Взаимодействие НФГ и НМГ с АТIII происходит через имеющуюся в их структуре уникальную пентасахаридную последовательность, присутствующую только в 30 % пентасахаридных цепей НФГ (остальные циркулируют в кровотоке, не влияя на коагуляцию). Кроме того, НФГ одновременно связывается с фибрином и тромбином. Образование подобного комплекса несет в себе не антикоагулянтное, а прокоагулянтное действие, ослабляя способность комплекса гепарин – АТIII инактивировать тромбин, поэтому он остается активным в составе комплекса фибрин – гепарин – тромбин. Антитромбиновое действие НФГ

ограничено непредсказуемостью, вариабельностью антикоагуляции и стабильности действия, обусловленными, прежде всего, плохой биодоступностью и неспецифическим связыванием с белками плазмы, нейтрализацией 4-м тромбоцитарным фактором и отсутствием влияния на связанный с фибрином тромбин [8, 9]. Использование НФГ несет в себе явное протромботическое действие, обусловленное ослаблением контроля за высвобождением фактора Виллебранда с активацией и агрегацией тромбоцитов. Это действие обусловлено тем, что часть НФГ связывается с GРIb/IIIa рецепторами тромбоцитов, настраивая их на более высокую активность, что ведет после отмены введения НФГ к избыточному образованию тромбина (феномен рикошета) [10]. Таким образом, НФГ для реализации своего антикоагуляционного потенциала необходим исходный достаточный уровень АТIII, без участия которого его эффект на гемостаз не реализуется.

Представитель класса прямых ингибиторов тромбина бивалирудин воздействует непосредственно напрямую (без связи с АТIII) бивалентно: с активным участком и экзоучастком 2. Бивалирудин является полусинтетическим полипептидом, состоящим из 20 аминокислот, и представляет собой производное гирудина. Являясь прямым ингибитором тромбина, бивалирудин ингибирует все индуцируемые тромбином реакции, включая образование фибрина, активацию V, VIII и XIII факторов свертывания, активацию протеина С и агрегацию тромбоцитов, специфически инактивирует как свободный тромбин, так и тромбин, связанный с тромбом в соотношении 1:1. Среди их важнейших фармакологических характеристик – отсутствие связывания с белками плазмы и 4-м тромбоцитарным фактором, обеспечивающее более предсказуемый, чем у НФГ, фармакодинамический ответ [11, 12].

Низкая иммуногенность не позволяет развиваться тромбоцитопении, в отличие от НФГ, и другим аллергическим реакциям (аллергические реакции не описаны). Устраняя из кровотока активный тромбин, бивалирудин снижает до минимума его влияние на рецепторные структуры тромбоцитов, ограничивая тем самым их активацию [1,12].

Доказательная база применения бивалирудина во время оперативных вмешательств в сердечно-сосудистой хирургии

История клинического применения бивалирудина насчитывает более 20 лет. За это время его эффективность и безопасность исследовались более чем на 40 тыс. больных с острым коронарным синдромом. Имеется ряд клинических исследований относительно применения его в качестве антикоагулянта в кардиохирургии у больных на открытом сердце как с использованием ИК, так

и при проведении операций на работающем сердце (off-pump). Публикаций по его использованию у больных сердечно-сосудистого профиля в нашей стране нами не найдено.

В исследовании **EVOLUTION-ON** (150 больных, рандомизированных 2:1 между бивалирудином и гепарином) сравнивалась эффективность и безопасность бивалирудина и комбинации гепарина с протаминам сульфатом у больных, подвергшихся операциям на сердце с использованием ИК. Эффективная гипокоагуляция, позволяющая безопасно проводить оперативное лечение, была достигнута у всех больных, вне зависимости от антикоагулянтов, которые им вводились. Продолжительность оперативного лечения, уровень кровопотери, необходимость в переливании препаратов крови были сопоставимы в обеих группах. Бивалирудин вводился внутривенно болюсом 1 мг/кг с последующей инфузией во время проведения ИК 2,5 мг/кг/ч. Гипокоагуляция отслеживалась исходно и через 5 минут после болюсного введения, а затем по принятым технологиям в клиниках. Ориентировались на уровень АСТ (активированного времени свертывания), в 2,5 раза превосходящий исходное значение. Кровопотеря из операционной раны не забиралась отсосом в кардиотомный резервуар, так как была доказана интраоперационная активация плазменного звена гемостаза при использовании в качестве антикоагулянта препарата бивалирудина. Это первое проспективное рандомизированное исследование продемонстрировало сопоставимую эффективность и безопасность двух антикоагулянтов. Не было получено достоверных различий в смертности на 7-й, 30-й день и 12 недель после оперативного лечения. Показатели оперативного лечения (периоперационный инфаркт миокарда, реваскуляризация, инсульт) были одинаково эффективны. В группе бивалирудина отмечалось меньшее количество не Q инфаркта миокарда [13, 14].

В мультицентровое исследование **CHOOSE ON** было включено 150 больных с ГИТ. Все больные были оперированы на открытом сердце с использованием ИК. Переливание компонентов и препаратов крови потребовалось 84 % больных; средний объем кровопотери составил 997 мл ± 595 мл/24 ч. Случаев смерти, инсульта, повторной реваскуляризации не было. Режим дозирования – как в исследовании **EVOLUTION-ON**. Таким образом, в случае развития у больного ГИТ возможно использование бивалирудина при операциях с ИК [13, 15].

В исследовании **EVOLUTION-OFF** сравнивалась эффективность и безопасность бивалирудина с НФГ при операциях на работающем сердце (off-pump). В открытое, рандомизированное многоцен-

тровое исследование было включено 105 больных (группа бивалирудина), 52 больных получали комбинацию НФГ-протамина сульфат. В протоколе исследования бивалирудин вводился как при ангиопластике: 0,75 мг/кг болюсом с последующей инфузией на основном этапе операции 1,75 мг/кг/ч. Безопасность в отношении кровотечений и необходимости проведения гемотрансфузий была сопоставима в обеих группах. Не было различий и в показателях неблагоприятных клинических исходов: смерть, инфаркт миокарда, инсульт, необходимость повторных реваскуляризаций [13,16].

В одноцентровом исследовании **NZ PILOT STUDY** бивалирудин показал одинаковую безопасность в отношении кровотечений (790 мл в группе бивалирудина и 805 мл в группе гепарина) и необходимость гемотрансфузий (24 и 18 %) у больных, оперированных с технологией off-pump. Но в группе бивалирудина была лучшая проходимость шунтов [13,17, 18].

В многоцентровом исследовании **CHOOSE OFF** у больных с ГИТ при проведении АКШ off-pump средний объем кровопотери составил 936 мл/24 ч. Переливание крови потребовалось 53 % больным. Эффективность оперативного лечения составила 94 % [13,19].

Клинический случай применения бивалирудина при проведении АКШ с ИК в Алтайском краевом кардиологическом диспансере

Больной К. 60 лет поступил в диспансер с клиникой нестабильной прогрессирующей стенокардии. В анамнезе в 2002 и 2011 гг. перенес инфаркты миокарда. Во время госпитализации в 2011 г. на подкожные введения НФГ возникали кожные аллергические проявления по типу крапивницы с последующим развитием пурпуры и геморрагий на коже живота и нижних конечностей. В клиническом анализе крови в тот момент отмечалось снижение числа тромбоцитов – менее 100 тыс.

Настоящее ухудшение у больного произошло в течение двух недель, когда резко снизилась толерантность к физическим нагрузкам на фоне приема антиангинальных препаратов, и с клиникой затянувшегося приступа стенокардии больной госпитализирован в Алтайский кардиодиспансер. Диагностического титра кардиоспецифических ферментов получено не было. Проведена коронарография: ствол левой коронарной артерии (ЛКА) – субокклюзия, передняя межжелудочковая артерия (ПМЖВ) – хроническая окклюзия от ствола ЛКА, огибающая ветвь (ОВ) – без гемодинамически значимых стенозов, правая коронарная артерия (ПКА) – хроническая окклюзия в средней трети. По ЭхоКГ: небольшое увеличение левого предсердия и левого желудочка с гипертрофией его стенок

[межжелудочковая перегородка (МЖП) – 12 мм, задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) – 12 мм]. Умеренное снижение фракции выброса по Симпсону – 30 %. Конечный диастолический объем – 135 мм, конечный систолический объем – 94 мм, ударный объем – 41 мм. Гипокинез передней стенки и межжелудочковой перегородки в средних и апикальных сегментах, гипокинез нижней стенки в 3 сегментах за счет рубцовых изменений. Минимальная митральная и трикуспидальная регургитация. Нарушение диастолической функции левого желудочка по рестриктивному типу. В общем анализе крови: Hg – 136 г/л, лейкоциты – $6,3 \times 10^9$ /л, эритроциты – $4,86 \times 10^{12}$ г/л, тромбоциты – 276×10^9 /л. Показатели гемостаза перед оперативным лечением: фибриноген – 3,3 г/л, протромбиновое время – 14 с (контроль – 14 с), АЧТВ – 48 с, РФМК – 4,0 мг%, АТШ – 75 %, АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов – 41 %, адреналининдуцированная – 17 %, длительность кровотечения – 1 мин, время свертывания – 4 мин 10 с.

Больной осмотрен кардиохирургом, обсужден на кардиохирургической конференции. Было принято решение о проведении коронарного шунтирования в условиях ИК. В качестве антикоагулянта, учитывая анамнестические данные, было решено использовать прямой ингибитор тромбина – «Ангиокс» (бивалирудин); производитель Бен Венью Лабораторис Инк., Бедфорд, США. До оперативного лечения в течение пяти дней больной принимал: аспирин – 100 мг/сут, эноксапарин – 100 мг 2 раза/сут, биспролол – 5 мг/сут, рамиприл – 5 мг/сут, моонитраты. При поступлении больной получил нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг.

Оперативное лечение выполнялось через трое суток после поступления в клинику. Пациенту провели стандартную комбинированную анестезию: фентанил – 2,5 мг/кг/ч; кетамин – 1,5 мг/кг/ч, севофлюран МАК – ситуационно. ИВЛ аппаратом Dräger Fabius Tigo в режиме IPPV, миорелаксация поддерживалась пипикурониума бромидом. Пациенту проводилось нормотермическое ИК на аппарате Jostra 20HL с использованием мембранного оксигенатора: объемная скорость перфузии – 2,5 л/мин/м² площади тела и комбинированной антеградной фармакологической кардиopleгией раствором «Кустодиол». Оперативное лечение выполнялось в объеме МКШ ПМЖВ, АКШ ОВ и ПКА. Бивалирудин вводился болюсом 1,75 мг/кг/ч во время выделения левой внутренней грудной артерии с последующей инфузией 2 мг/кг/ч. Гипокоагуляция контролировалась по АСТ, уровень которого составлял 380–395 с. Время ИК составило 84 мин, окклюзия аорты – 57 мин. С момента кож-

ного разреза, согласно принятой в клинике технологии, проводилась профилактика кровотечения ингибитором фибринолиза – транексамовой кислотой (Транексам) по схеме 10 мг/кг болюсом с последующей инфузией перфузором 1 мг/кг/ч. Нами учитывались особенности техники перфузии согласно протоколу исследования EVOLUTION-ON. Кровопотеря из операционной раны не забиралась отсосом в кардиотомный резервуар из-за высокой вероятности активации плазменного звена гемостаза. Использование технологии «cell-saver» не применялось, так как в качестве антикоагулянта необходим НФГ. Данных по применению бивалирудина при выполнении кровосберегающей технологии нами найдено в литературе не было. После остановки ИК инфузия бивалирудина была остановлена. Зашивание грудины произвели через 35 мин после прекращения введения антикоагулянта. Кровопотеря во время операции составила 700 мл, уровень Hg – 80 г/л, Ht – 25 %, АСТ – 106 с, протромбиновое время – 19 с (контроль – 14 с), фибриноген – 1,6 г/л, РФМК – 5,7 мг%, АЧТВ – 47 с, АТШ – 67 % после окончания операции. В послеоперационном периоде проводилась стандартная интенсивная терапия: ИВЛ до восстановления сознания и мышечного тонуса, коррекция волеми, инотропная поддержка допамином в среднетерапевтической дозе в первые часы, антибиотикопрофилактика. Кровопотеря по дренажам за сутки составила 300 мл. Показатели гемостаза через сутки после оперативного лечения: протромбиновое время – 15 с (контроль – 14 с), фибриноген – 2,3 г/л, РФМК – 5,5 мг%, АЧТВ – 43 с, АТШ – 78 %, АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов – 47 %, адреналининдуцированная – 27 %, тромбоциты – 213×10^9 /л, Hg – 85 г/л, Ht – 26 %, длительность кровотечения – 1 мин, время свертывания – 4 мин 45 с.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Уровень тропонина I не превышал нижней границы нормы. На третьи сутки после оперативного вмешательства потребовалась гемотрансфузия в объеме 500 мл однокрупной эритроцитарной массы, так как отмечалось снижение Hg – 75 г/л, Ht – 22 %, тромбоциты – 276×10^9 /л. Показатели гемостаза на данный период были следующими: протромбиновое время – 14 с (контроль – 14 с), фибриноген – 2,9 г/л, РФМК – 5,8 мг%, АЧТВ – 40 с, АТШ – 80 %, АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов – 40 %, адреналин-индуцированная – 21 %, длительность кровотечения – 1 мин, время свертывания – 4 мин 30 с.

Дальнейшее лечение и реабилитация в отделении кардиохирургии проходили стандартно, согласно принятым в клинике технологиям. Больной

выписан на амбулаторный этап реабилитации через 11 дней после кардиохирургического лечения.

Выводы

Прямой ингибитор тромбина бивалирудин имеет достаточно высокий уровень доказательной базы при проведении оперативных вмешательств у кардиохирургических больных как с ГИТ, так и без нее, что подтверждено рядом клинических исследований. Полученный результат в нашем случае свидетельствует о достаточной безопасности и эффективности Ангиокса и может быть рекомендован как альтернатива НФГ для обеспечения медикаментозного сопровождения кардиохирургических операций с ИК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Пирогов А. Л. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения при сердечно-сосудистых вмешательствах. Механизмы развития, диагностики и методы коррекции. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014; 4: 96–98.
2. Пирогов А. Л. Heparin inducent thrombocytopenia in cardiovascular surgery. Pathogenesis, diagnostics and correction methods. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2014; 4: 96–98.
3. Чарная М. А., Деметьева И. И., Морозов Ю. А., Гладышева В. Г., Исаева А. М. «Искусственная» гипокоагуляция у больных с гепарин-индуцированными тромбоцитопениями (обзор литературы). Часть 1. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 2: 87–89. Часть 2. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 3: 90–91.
4. Charnaia M. A., Dementeva I. I., Morozov Yu. A., Gladysheva V. G., Isaeva A. M. Artificial hypocoagulation in with Heparin-induced thrombocytopenias (literature review). Part I. Cardiology & cardiovascular surgery. 2013; 2: 87–89. Part II. Cardiology & cardiovascular surgery. 2013; 3: 90–91.
5. Greinacher A., Warkentin T. E. Heparin-induced thrombocytopenia. N. Y: Marcel Dekker. 2004; 627.
6. Mar A. W., Dixon B., Ibrahim K., Parkin J. D. Skin necrosis following subcutaneous heparin injection. Australas. J. Dermatol. 1995; 36 (4): 201–203.
7. Warkentin T. E., Roberts T. S., Hirsch J., Kelton J. G. Heparin-induced skin lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced-thrombocytopenia syndrome: a nested cohort study. Chest. 2005; 127 (5): 1857–1861.
8. Ling E., Warkentin T. E. Intraoperative heparin flushes and subsequent acute heparin-induced thrombocytopenia. Anesthesiology. 1998; 89 (6): 1567–1569.
9. Warkentin T. E., Kelton J. G. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. Am. J. Med. 1996; 101 (5): 502–507.
10. Xiao Z., Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with

low molecular weight heparin and with direct thrombin inhibitor. Circulation. 1998; 97: 251–256.

9. Warkentin T. E., Cook R. J. et al. Anti-PF 4/heparin antibody formation postorthopedic surgery thromboprophylaxis: the role of nondrug risk factor and evidence for a stoichiometry-based model of immunization. J. Thromb. Haemost. 2010; 8 (3): 505–511.
10. Montalescot G., Collet J. P., Lison L. et al. Effects of various anticoagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 36: 110–1115.
11. Sciulli T. M., Mauro V. F. Pharmacology and clinical use of bivalirudin. Ann. Pharmacother. 2002 Jun; 36 (6): 1028–1041. Review.
12. Maraganore J. M., Bourdon P., Jablonski J., Ramachandran K. L., Fenton J. W. 2nd. Design and characterization of hirulogs: a novel class of bivalent peptide inhibitors of thrombin. Biochemistry. 1990 Jul; 31; 29 (30): 7095–7101.
13. Ганюков В. И., Протопопов А. В. Медикаментозное сопровождение чрезкожных коронарных вмешательств. Новосибирск. 2014; 19–20, 47–48, 59–61.
14. Ganiukov V. I., Protopopov A. V. Medicamentoznoe soprovozhdenie chrezkognykh koronarnykh vmeshatelstv. Novosibirsk. 2014; 19–20, 47–48, 59–61.
15. Dyke C. M., Smedira N. G., Koster A., Aronson S., Harry L., McCarthy II et al. A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: The EVOLUTION-ON study. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2011 (3): 534–539.
16. Koster A., Dyke C. M., Aldea G. et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. Ann. Thorac. Surg. 2007; 83 (2): 572–577.
17. Smedira N. G., Dyke C. M., Koster A., Jurmann M., Bhatia D. S. et al. Anticoagulation with bivalirudin for off-pump coronary artery bypass grafting: The results of the EVOLUTION-OFF study. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. March 2006; 688–692.
18. Dyke C. M., Koster A., Aldea G. et al. Off-pump coronary artery bypass with Bivalirudin for patients with heparin-induced thrombocytopenia antiplatelet factor four/heparin antibodies. Ann. Thorac. Surg. 2007; 84 (3): 836–839.
19. Riess F. C., Poetzsch B., Madlener K. et al. Recombinant hirudin as an alternative for cardiopulmonary bypass anticoagulation: a randomized, prospective, and heparin-controlled pilot study. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2007; 55 (4): 233–238.
20. Koster A., Hansen R., Kuppe H. et al. Recombinant hirudin as an alternative for anticoagulation during cardiopulmonary bypass in patients with previous with heparin-induced thrombocytopenia type II 1 year experience in 57 patients. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2000; 14 (3): 243–248.

Статья поступила: 28.02.2015

Для корреспонденции:

Покутнев Андрей Павлович
Адрес: 656055, г. Барнаул
ул. Малахова 46
Тел. 8 (961) 232 23 66
E-mail: apokutnev72@mail.ru

For correspondence:

Pokutnev Andrew
Address: 46, Malahova st., Barnaul,
656055, Russian Federation
Tel. 8 (961) 232 23 66
E-mail: apokutnev72@mail.ru