

Р.Э. ЯКУБЦЕВИЧ¹, В.В. СПАС², П.П. ПРОТАСЕВИЧ²

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

УОЗ «Гродненская областная клиническая больница»¹,

УО «Гродненский государственный медицинский университет»²,

Республика Беларусь

Важными технологиями лечения критических состояний в интенсивной терапии являются методы экстракорпоральной детоксикации (гемосорбция, гемодиализ, плазмаферез, гемофильтрация и другие). Известно, что при проведении этих процедур для профилактики тромбоза экстракорпорального контура следует применять те или иные антикоагулянты. Разнообразие средств, методов и способов антикоагулянтной терапии на сегодняшний день заставляет специалистов, которые проводят данные виды лечения, выбрать наиболее эффективный и безопасный. В настоящем обзоре литературы авторы проанализировали данные современных исследований, в том числе мультицентровых рандомизированных.

Ключевые слова: гемосорбция, гемодиализ, гемофильтрация, плазмаферез, низкомолекулярные гепарины, гепарин

The important technics of critical conditions treatment in the intensive therapy are the methods of extracorporeal detoxication (hemosorption, hemodialysis, plasmapheresis, hemofiltration and others). It is known that it is necessary to use these or other anticoagulants to prevent extracorporeal contour thrombosis while performing these procedures. Today the diversity of means, methods and ways of anticoagulant therapy makes specialists carrying out the given kinds of treatment choose the most effective and safe one. In the given literature overview the authors have analyzed the data of the modern investigations including multi-central randomized ones.

Keywords: hemosorption, hemodialysis, plasmapheresis, hemofiltration, low-molecular heparins, heparin

Применение современных технологий в отделениях реанимации и интенсивной терапии позволяет не только сократить сроки пребывания больных в стационаре, но и улучшить выживаемость, и тем самым снизить затраты на лечение. К таким методикам относятся методы экстракорпоральной детоксикации: гемосорбция, плазмаферез, плазмафильтрация, гемодиализ и другие.

Показания к применению того или иного варианта детоксикационной терапии с каждым годом расширяются. Одной из основных точек приложения эфферентных методов лечения является эндогенная интоксикация. Их влияние на патологические

процессы не исчерпывается только детоксикацией. При некоторых состояниях целью применения эфферентных методов лечения является необходимость коррекции иммунологических нарушений (путем выведения избытка циркулирующих иммунных комплексов, иммунокомпетентных клеток, аутоантител). Практическое значение имеет также возможность направленной коррекции белкового и водно-электролитного состава крови.

Важной проблемой, которая остаётся дискуссионной в настоящее время, является антикоагуляция во время проведения экстракорпоральных процедур. Традиционно в эфферентной терапии используется

гепаринизация, реже – применение цитрата [1]. Наиболее прогрессивным по внедрению различных методов стабилизации крови стала продлённая почечно-заместительная терапия (CRRT – Continuous Renal Replacement Therapy), так как она требует максимально долгого и непрерывного препятствия свертыванию крови – до 48 часов. В Австралии, например, для антикоагулянтной обработки крови при проведении CRRT у критически больных используют простой нефракционированный гепарин, региональную гепаринизацию, низкомолекулярные гепарины, региональное применение цитрата натрия, антитромбоцитарные агенты (простациклины), антагонисты тромбина (генетически измененный гирудин) и безгепариновую методику [2]. Весьма эффективным способом улучшения выживаемости детей с почечной недостаточностью после проведения тяжёлых оперативных вмешательств на сердце стало применение экстракорпоральной заместительной терапии как с использованием простого гепарина, так и низкомолекулярного гепарина [3]. Исследования степени гепаринизации при плазмаферезе в эксперименте показали, что более высокие дозы гепарина позволяют лучше стабилизировать реологические свойства крови и коагуляционный гемостаз в плазмофилт্রে за счёт удлинения активированного времени свертывания крови [4]. Применение гепарина с целью антикоагулянтной стабилизации при проведении каскадного плазмафереза было предметом исследования группы японских учёных, которые еще в 1989 году показали, что наиболее оптимальной является дозировка, равная 40 ЕД/кг массы тела в час [5].

В США также большое внимание уделяется альтернативам гепарину [6] при проведении CRRT. Отчасти это можно объяснить побочными реакциями, встречающимися при гепариновой обработке кро-

ви: гепарин – индуцированная тромбоцитопения, кожный зуд, анафилактическая реакция и др. [7]. Как альтернатива антикоагулянтной терапии при тромбоцитопении может стать использование сулодексида, препарата из группы гликозаминогликанов, обладающего мощным антитромботическим действием [8]. Весьма популярны способы, позволяющие избегать или, по крайней мере, уменьшать дозу системно применяемого антикоагулянта. К ним относится применение специальных мембран, обработанных гепарином. Данная методика позволяет уменьшить вероятность развития побочных реакций системного применения гепарина, однако требует более глубокого изучения [9]. Метод полупродолженного малоэффективного длительного диализа (Sustained low-efficiency daily dialysis SLED) позволяет проводить экстракорпоральную детоксикацию с или без применения антикоагулянтов. В исследованиях A. Berbec et al. (2006) [10] проводилось сравнение SLED методики без гепарина (23 пациента, 165 обработок) с методом CRRT (11 пациентов, 209 дней), при котором в качестве антикоагулянта использовался простой гепарин или цитрат натрия. Оценивалась стоимость процедур, степень антикоагуляции. Ежедневные затраты на проведение SLED методики составили 1431 \$, для CRRT с гепарином 2607 \$ и для CRRT с цитратом 3089 \$. SLED методика по эффективности сопоставима с методиками CRRT, требующими применения гепарина или цитрата натрия, значительно дешевле, однако обладает более высокой вероятностью тромбирования фильтрующего элемента (29% и 18% соответственно).

Иным способом нивелирования отрицательных эффектов гепарина является использование препаратов группы простагландинов, типа илопрост, что позволяет снизить дозу гепарина, продлить время

функционирования фильтра и снизить вероятность тромбоцитопении [11]. Действие простого гепарина при проведении детоксикационной терапии у септических пациентов отделений интенсивной терапии может быть усилено применением антитромбина, позволяя также снизить дозу гепарина и продлить время работы фильтра, однако экономическая целесообразность данной методики является более, чем сомнительной [12].

В случае, когда отмечается выраженная гиперкоагуляция и требуется высокая доза гепарина для достижения необходимого уровня гипокоагуляции, возрастает риск развития осложнений и кровотечения. Альтернативным выходом в такой ситуации может стать применение в роли антикоагулянта простациклинов, типа эпопростенола [13].

Применение новых антикоагулянтов, типа нафамостата мезилата FUT 175 – ингибитора сериновых протеаз, даёт неоценимое преимущество в расширении возможностей экстракорпоральной детоксикации даже у пациентов с высоким риском кровотечения, так как использование данных методик позволяет избегать как тромбоза системы, так и развития тяжёлого кровотечения [14].

Особого внимания заслуживают исследования, продемонстрированные S. Omokawa et al. [15]. Изучению подверглись две системы для плазмафереза: с мембраной на основе ди-ацетата целлюлозы и поливинилхлорида. В качестве антикоагулянта использовались цитрат натрия и гепарин. Уменьшение лейкоцитов на 21% наблюдалось при использовании гепарина на ди-ацетатцеллюлозном фильтре, в то время как при других вариантах никакой разницы не было. Изменения тромбоцитов были сопоставимы, однако при применении поливинилхлорида они были значительно меньшими. Активация комплемента при

применении ди-ацетата не зависела от типа антикоагулянта, а при применении поливинилхлорида отмечалась лишь при гепаринизации. Тромбиновое и протромбиновое время было наиболее длительным при цитратной обработке, хотя его повышение отмечалось и при гепариновой обработке. При применении цитратной обработки изменения показателей клеточных и гуморальных факторов были значительно меньшими.

Избежать применения высоких доз гепарина при проведении заместительной почечной терапии у тяжёлых пациентов с острой почечной недостаточностью и высоким риском кровотечения может позволить использование регионарной обработки контура цитратом натрия в сочетании с системной гепаринизацией [16]. Это позволяет снизить суммарную дозу введённого гепарина, значит и риск осложнений, а также продлить время работы фильтрующего элемента: утверждает S.M. Bagshaw et al. [16]. Однако преимущества данной методики требуют тщательного изучения и подтверждения в больших рандомизированных исследованиях. В пользу такого подхода высказывается L. Cubattoli et al. [17]. После проведения цитратной антикоагуляции бессимптомная гипокальциемия наблюдалась у 6,9% больных, гиперкальциемия отмечалась у 2,5%, гипернатриемия и алкалоз были зарегистрированы у 9,3% и 9,4% соответственно. Ни у одного из 11 проанализированных больных не отмечалось никакого токсического действия цитрата натрия [17]. Применение региональной антикоагулянтной терапии цитратом натрия со скоростью фильтрации 35 мл/кг в час позволяет относительно безопасно и легко достигнуть необходимого уровня антикоагуляции для проведения заместительной почечной терапии у больных с острой почечной недостаточностью [18]. Рандомизированное мультицентровое исследова-

ние, сравнивающее продолжительность работы фильтрующих элементов и эффективность противосвертывающей системы среди гепариновой, цитратной и безгепариновой методики показало, что время работы фильтров в группах с гепарином и цитратом было практически одинаковым и значительно более продолжительным по сравнению с безгепариновой группой ($p < 0,001$) [19]. Однако опасные кровотечения более часто отмечались в гепариновой группе, чем в цитратной, и не встречались при безгепариновой обработке.

Хорошие результаты по использованию региональной цитратной обработки были получены при проведении вено-венозной непрерывной гемофильтрации с гемодиализом. В работе R. Swartz et al. [20] использовались стандартные диализирующие растворы без содержания ионов кальция. Данный метод позволил достигнуть хорошей антикоагуляции, продлить время работы фильтра, по сравнению со стандартным гепарином, и существенно не влиял на электролитный и кислотно-щелочной баланс.

Разные методы детоксикации по-разному влияют на систему коагуляции. Так, традиционная гемофильтрация и гемодиализация по сравнению с высокообъемной гемодиализацией вызывают более сильную прокоагуляцию крови в контуре, что требует больших доз антикоагулянтов [21]. Весьма популярны способы, позволяющие избегать или, по крайней мере, уменьшать дозу системно применяемого антикоагулянта. К ним относится применение специальных мембран, обработанных гепарином. Данная методика позволяет уменьшить вероятность развития побочных реакций системного применения гепарина, однако требует более глубокого изучения [9].

Преимущества применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) при проведе-

нии хронического гемодиализа доказаны и признаны во всем мире, так как позволяют избежать неблагоприятных эффектов гепарина, более легко дозируются и не требуют ежедневного лабораторного контроля [22, 23, 24]. Хотя есть данные, что низкомолекулярные гепарины, в частности эноксапарин, могут вызывать быстрое «сверхдиалитическое», но кратковременное дозозависимое увеличение уровней трансформированного фактора роста бета 1 (TGF-beta1), в отличие от простого гепарина [25]. Кроме того, недавно проведенное исследование, изучающее фармакокинетику НМГ, при помощи определения уровня анти-Ха-фактора у диализных больных показало, что у последних наблюдается сверхчувствительность к применению НМГ. Вероятнее всего, это происходит из-за накопления в крови продуктов метаболизма гепарина, которые не улавливаются исследованием анти-Ха-фактора [26]. Изучение преимуществ НМГ над простым гепарином показало, что низкомолекулярные гепарины требуют более простого введения в виде однократной инъекции для подготовки, сокращение суммарной дозы при проведении полной процедуры, 70% снижение вероятности осложнений в виде кровотечения [27]. Аналогичное исследование возможности применения дальтепарина для поведения плазмафереза показало, что эта методика позволяет относительно легко достигнуть необходимого уровня антикоагуляции, избегая осложнений, характерных для проведения стандартной гепаринизации (кровотечение, тромбоцитопения и т.д.) [28]. При проведении гемодиализа однократная инъекция НМГ позволяет в течение 10 часов поддерживать антикоагуляционную способность плазмы на хорошем уровне [29].

В проанализированной литературе встречаются лишь единичные случаи осложнений применения НМГ при проведе-

нии экстракорпоральных процедур. Как правило, этим осложнением чаще всего являются кровотечения на фоне коагулопатии [30].

Неоднозначным остаётся вопрос возможности применения НМГ при гемосорбции, ввиду небольшой продолжительности самой процедуры гемоперфузии (60–90 минут). Специальных исследований, посвящённых сравнительной характеристике различных антикоагулянтов при гемосорбции в доступной литературе нет. Поэтому, с нашей точки зрения, более оправданным методом антикоагуляции в этом случае было бы применение традиционного гепарина, который имеет меньший период полувыведения. Вопрос об использовании НМГ при гемосорбции является предметом дальнейшего изучения.

Исследование уровня тромбин-активированного ингибитора фибринолиза и других показателей активации коагуляции среди больных, получающих программный гемодиализ, показало, что при применении гепарина они значительно выше, чем при применении НМГ (эноксапарина и дальтепарина). Это свидетельствует о том, что НМГ значительно меньше влияют на расстройство системы коагуляции при гемодиализе по сравнению с нефракционированным гепарином [31]. Кроме того, применение НМГ значительно более просто в использовании, но на 16% может оказаться дороже применения простого гепарина [32].

Немаловажным является тот факт, что применение методов эфферентной терапии приводит к уменьшению содержания антикоагулянта в системном кровотоке. Так, плазмаферез после первого сеанса снижает уровень плазменного дальтепарина у больных, получающих плановую тромбопрофилактику, на 50% [33], а при проведении гемодиализа через акрилонитриловые и полисульфоновые мембраны

привели к существенному снижению концентрации и активности НМГ в плазме как в эксперименте, так и в клинике [34]. Причём, разницы между фильтрами выявлено не было.

Таким образом, проанализировав данные литературы, становится очевидно, что при методах экстракорпоральной детоксикации, требующих большего времени проведения процедуры, преимущества НМГ над гепарином неоспоримы. НМГ более безопасны, легко дозируются, не требуют ежедневного лабораторного контроля. Однако при применении кратковременных методов, таких, как гемосорбция, целесообразнее может быть использование простого гепарина, который имеет меньший период полувыведения. В случае исходной некорригированной гиперкоагуляции выгоднее и безопаснее применение НМГ. Использование цитрата натрия является весьма эффективным методом, однако основной его недостаток – высокая стоимость методики. Применение безгепариновой методики уместно лишь при выраженных нарушениях коагуляции или высоком риске кровотечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воинов, В. А. Мембранный плазмаферез: рекомендации для врачей / В. А. Воинов. – Москва, 2004.
2. Davies, H. Anticoagulation in CRRT: agents and strategies in Australian ICUs / H. Davies, G. Leslie // Aust. Crit. Care. – 2007. – Vol. 20, N 1. – P. 15-26.
3. Continuous veno-venous hemodiafiltration in children after cardiac surgery / A. Jander [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2007. – Vol. 31, N 6. – P. 1022-1028.
4. Influence of different heparin concentrations on the results of in vitro investigations in plasmaseparation technology using capillary membrane filters / J. K. Unger [et al.] // Artif. Organs. – 2003. – Vol. 27, N 7. – P. 649-657.
5. Hosokawa, S. Optimization of heparinization in clinical double filtration plasmapheresis / S. Hosokawa, A. Oyamaguchi, O. Yoshida // Int. J.

- Artif. Organs. – 1989. – Vol. 12, N 8. – P. 544-548.
6. Amanzadeh, J. Anticoagulation and continuous renal replacement therapy / J. Amanzadeh, R. F. Jr. Reilly / *Semin. Dial.* – 2006. – Vol. 19, N 4. – P. 311-316.
 7. Tejedor, Alonso M. A Thrombocytopenia and anaphylaxis secondary to heparin in a hemodialysis patient / Alonso M. A. Tejedor // *Clin. Nephrol.* – 2005. – Vol. 63, N 3. – P. 236-240.
 8. Sulodexide for hemodialysis anticoagulation in heparin-induced thrombocytopenia type II / J. Borawski [et al.] // *J. Nephrol.* – 2007. – Vol. 20, N 3. – P. 370-372.
 9. Optimal anticoagulation strategy in haemodialysis with heparin-coated polyacrylonitrile membrane / S. Lavaud [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18, N 10. – P. 2097-2104.
 10. Berbece, A. N. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: cost, anticoagulation, and solute removal / A. N. Berbece, R. M. Richardson // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70, N 5. – P. 963-968.
 11. Iloprost for additional anticoagulation in continuous renal replacement therapy - a pilot study / J. Birnbaum [et al.] // *Ren. Fail.* – 2007. – Vol. 29, N 3. – P. 271-277.
 12. Antithrombin supplementation for anticoagulation during continuous hemofiltration in critically ill patients with septic shock: a case-control study / D. du Cheyron [et al.] // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 10, N 2. – P. R45.
 13. Role of prostacyclin (epoprostenol) as anticoagulant in continuous renal replacement therapies: efficacy, security and cost analysis / F. J. Gainza [et al.] // *J. Nephrol.* – 2006. – Vol. 19, N 5. – P. 648-655.
 14. Hosokawa, S. Clinical evaluation of nafamstat mesilate (FUT 175). A new anticoagulant for plasmapheresis / S. Hosokawa, A. Oyamaguchi, O. Yoshida // *ASAIO J.* – 1992. – Vol. 38, N 1. – P. 59-60.
 15. Effect of anticoagulant on biocompatibility in membrane plasmapheresis / S. Omokawa [et al.] // *Int. J. Artif. Organs.* – 1990. – Vol. 13, N 11. – P. 768-777.
 16. Is regional citrate superior to systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy? A prospective observational study in an adult regional critical care system / S. M. Bagshaw [et al.] // *J. Crit. Care.* – 2005. – Vol. 20, N 2. – P. 155-161.
 17. Citrate anticoagulation during CVVH in high risk bleeding patients / L. Cubattoli [et al.] // *Int. J. Artif. Organs.* – 2007. – Vol. 30, N 3. – P. 244-252.
 18. A practical citrate anticoagulation continuous venovenous hemodiafiltration protocol for metabolic control and high solute clearance / A. J. Tolwani [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 1, N 1. – P. 79-87.
 19. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT) / P. D. Brophy [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20, N 7. – P. 1416-1421.
 20. Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation / R. Swartz [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2004. – Vol. 61, N 2. – P. 134-143.
 21. Comparative analysis of procoagulatory activity of haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration with a polysulfone membrane (APS) and with different modes of enoxaparin anticoagulation / R. Klingel [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19, N 1. – P. 164-170.
 22. Al-Arrayed, S. Use of low molecular weight heparin for hemodialysis: a short-term study / S. Al-Arrayed, R. Seshadri // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* – 2002. – Vol. 13, N 2. – P. 146-150.
 23. Safety and efficacy of single bolus anticoagulation with enoxaparin for chronic hemodialysis. Results of an open-label post-certification study / R. Klingel [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2004. – Vol. 27, N 4. – P. 211-217.
 24. Naumnik, B. Unfractionated Heparin but Not Enoxaparin Causes Delayed Plasma PAI-1 Depletion in Hemodialysis Patients: A Prospective Study / B. Naumnik, K. Pawlak, M. Mysliwiec // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2007. – Sept. 25.
 25. Enoxaparin but not unfractionated heparin causes a dose-dependent increase in plasma TGF-beta 1 during haemodialysis: a cross-over study / B. Naumnik [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22, N 6. – P. 1690-1696.
 26. The pharmacokinetics of enoxaparin do not correlate with its pharmacodynamic effect in patients receiving dialysis therapies / D. F. Brophy [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 46, N 8. – P. 887-894.
 27. The initial experience of using fraxiparin in extracorporeal detoxication in clinical cardiology / Iu. N. Sirenko [et al.] // *Klin. Khir.* – 1994. – N 12. – P. 23-25.
 28. Anticoagulation with low-molecular-weight heparin (dalteparin) in plasmapheresis therapy: initial experience / H. Schinzel [et al.] // *Transfusion.* – 2006. – Vol. 46, N 4. – P. 624-629.
 29. Pharmacokinetics of the low molecular weight heparin enoxaparin during 48 h after bolus administration as an anticoagulant in haemodialysis / B. Guillet [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18, N 11. – P. 2348-2353.
 30. Schneider, S. Bleeding complication due to accumulation of low-molecular-weight heparin in a patient with renal insufficiency / S. Schneider, U. Huynh-Do, M. Heizmann // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* – 2007. – Vol. 96, N 18. – P. 733-737.

31. Comparison of effects of different heparins on thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in hemodialyzed patients / J. MaByszko [et al.] // Am. J. Nephrol. – 2004. – Vol. 24, N 6. – P. 624-629.
32. Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation / D. Saltissi [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 1999. – Vol. 14, N 11. – P. 2698-2703.
33. Sabloff, M. The effect of plasmapheresis on the serum activity level of dalteparin: a case report / M. Sabloff, P. S. Wells // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2000. – Vol. 11, N 4. – P. 395-400.
34. In vitro and in vivo evaluation of enoxaparin removal by continuous renal replacement therapies

with acrylonitrile and polysulfone membranes / A. Isla [et al.] // Clin. Ther. – 2005. – Vol. 27, N 9. – P. 1444-1451.

Адрес для корреспонденции

230017, Республика Беларусь,
г. Гродно, Бульвар Ленинского Комсомола (БЛК),
строение 52,
УОЗ «Гродненская областная
клиническая больница»
тел. моб.: +375-29-1-13-30-54
Якубцевич Р.Э.

Поступила 14.11.2008 г.