

«ИСКУССТВЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ» ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

М.А. Чарная, Ю.А. Морозов, В.Г. Гладышева

ГУ «Российский научный центр хирургии РАМН», Москва

В работе рассматриваются основные виды антикоагулянтов, используемых для создания «искусственной гемофилии» при кардиохирургических операциях в условиях экстракорпорального кровообращения, а также лабораторные методы их мониторинга. Нарушения системы гемостаза при операциях в условиях искусственного кровообращения (ИК) являются результатом разведения факторов свертывания крови и тромбоцитов, а также контактной активацией. Адекватный уровень антикоагуляции позволяет уменьшить эти неблагоприятные эффекты, но не дает возможности полностью избавиться от них. Нефракционированный гепарин (НФГ) является «идеальным» антикоагулянтом. На ранних этапах развития кардиохирургии дозы НФГ и протамина (ПС) рассчитывались с использованием формул, что не учитывало индивидуальную чувствительность больного к препарату. Мониторинг по тесту ВАС имеет существенное значение для безопасности кардиохирургических операций. Фармакокинетика НФГ особенно чувствительна к активности и уровню АТ III. При операциях с ИК у пациентов с ГИТ альтернативными препаратами могут быть ингибиторы тромбина, которые контролируются по АЧТВ, тромбиновому времени или экариновому времени. Другим антикоагулянтом при ИК у больных с ГИТ является ломопаран; контроль за действием осуществляется по определению анти-Ха-активности. Протамин традиционно применяется для нейтрализации НФГ. Системы RxDx и PDA-0 позволяют определить не только дозу ПС, но и полноту нейтрализации НФГ. Количество вводимого ПС должно быть основано только на уровне циркулирующего НФГ. Определение концентрации свободного гепарина позволяет оценить ответ на введение расчетной дозы НФГ, рассчитать дополнительное количество НФГ и дозу ПС для нейтрализации НФГ. Гепариназа – новейший препарат для нейтрализации НФГ, для контроля используется определение ВАС. Для ингибиторов тромбина и фактора Ха не существует эффективных нейтрализующих агентов. В экстремальных случаях можно использовать плазмаферез. Ломопаран может быть нейтрализован небольшим количеством ПС. Контроль нейтрализации ломопарана или НМГ должен быть проведен после того, как они полностью элиминировали из организма.

Нарушения системы гемостаза при операциях в условиях ИК повышают кровоточивость и потребность в трансфузиях донорской крови и ее компонентов. Адекватный уровень антикоагуляции позволяет уменьшить эти неблагоприятные эффекты, но не дает возможности полностью избавиться от них. При операциях в условиях ИК в качестве антикоагулянта обычно используют гепарин. Также в этом качестве могут использоваться и другие препараты.

Антикоагулянтные препараты, используемые при операциях в условиях ИК

Нефракционированный гепарин

Низкомолекулярные гепарины
(фраксипарин, клексан, фрагмин)

Ингибиторы тромбина
(гирудин, бивалирудин, аргатробан)

Ингибиторы фактора Ха (разаксабан, отамиксабан)

Гепариноиды (ломопаран, оргаран)

Нефракционированный гепарин является «идеальным» антикоагулянтом, однако для поддержания крови в жидком состоянии во время ИК необходимо применять высокие его концентрации.

Тактика гепаринизации при операциях с ИК

Коррекция врожденных и приобретенных пороков сердца – 2 мг/кг массы тела

Реваскуляризация миокарда, повторные операции с ИК, опухоли сердца, коррекция пороков при бактериальном эндокардите, аневризмы аорты, тетрада Фалло – 3 мг/кг массы тела

Операции на аорте в условиях глубокой гипотермической остановки кровообращения – 4 мг/кг массы тела

На ранних этапах развития кардиохирургии дозы гепарина и протамина рассчитывались с использованием формул. Недостатком этого метода является то, что рассчитываемые дозы не учитывали индивидуальную чувствитель-

ность больного к препарату. Ответ пациента на гепарин и протамин варьировал более чем на 22% из-за резистентности или повышенной чувствительности к одному или обоим препаратам. Важное значение также имели различные лоты и производители гепарина.

Основными методами лабораторного контроля адекватности гепаринизации во время ИК являются: 1. Определение времени активированного свертывания (BAC); 2. High-dose thrombin time (HDTT) тест; 3. Определение концентрации свободного гепарина в плазме.

Метод измерения BAC был предложен в 1966 г. Hattersley. В середине 1970-х гг. Hattersley и Bull применили его для мониторинга за высокими дозами гепарина при ИК. Bull установил дозовую схему, основанную на достижении BAC 480 с. Преимущества и недостатки этого метода приведены ниже.

<i>Время активированного свертывания</i>	
<i>Преимущества</i>	<i>Недостатки</i>
Отражает индивидуальную чувствительность	Не коррелирует с активностью и концентрацией гепарина
Прост в проведении	Удлиняется при гипофибриногенемии (<1,0 г/л), тромбоцитопении, гемодилюции >30%, использовании аprotинина и ингибиторов GPIIb/IIIa
Не требует специального оборудования	Варьирование результатов от 12 до 51% при различных способах определения
Использует пробы цельной крови	Не коррелирует с активностью и концентрацией гепарина
Позволяет получить результат в течение 10 мин	Удлиняется при гипофибриногенемии (<1,0 г/л), тромбоцитопении, гемодилюции >30%, использовании аprotинина и ингибиторов GPIIb/IIIa
Является «золотым стандартом» мониторинга	Варьирование результатов от 12 до 51% при различных способах определения

Во время ИК BAC может сильно изменяться. Оно не коррелирует с активностью гепарина, измеренной по анти-Xa-активности, а также с концентрацией гепарина, особенно во время гипотермии и гемодилюции, связанной с ИК. Мониторинг BAC, проводимый при использовании «классических» доз гепарина во время ИК, имеет существенное значение для безопасности кардиохирургических операций, так как фармакокинетика гепарина гетерогенна, зависит от уровня эндогенных кофакторов и

особенно чувствительна к активности и уровню AT III.

Появление на рынке медицинской техники экстракорпоральных контуров (ЭК) с фиксацией молекул гепарина на инородной поверхности послужило толчком к проведению ряда исследований, в том числе и по уменьшению дозы гепарина. S.T. Baksaas и соавт. (1999) сравнивали влияние оксигенаторов с покрытием (синтетические полимеры или гепарин) с таковыми без специального покрытия на тромбоцитарное звено гемостаза и системный воспалительный ответ. Было показано, что покрытие ЭК приводит к меньшему по сравнению с ЭК без покрытия снижению числа гранулоцитов и тромбоцитов, а также к уменьшению выраженности активации последних. E. Ovrum и соавт. (2003) считают, что использование ЭК с гепариновым покрытием дает возможность снизить дозу гепарина, что способствует уменьшению послеоперационной кровоточивости.

Большой интерес представляет сообщение T. Sawai и соавт. (2003), которым удалось минимизировать дозу гепарина для создания адекватной гипокоагуляции при ИК на ЭК с гепариновым покрытием у пациента с тяжелой формой пищевой аллергии, в том числе и на рыбу. Такая тактика позволила авторам отказаться от применения протамин сульфата для нейтрализации гепарина и снизить объем гемотрансфузий у этого больного.

Все время повышается число пациентов с гепарин-резистентностью, что результируется в потребности в более высоких, чем обычно, гепариновых дозах или другом методе антикоагулянтной терапии.

Основные причины гепарин-резистентности

Врожденный (частота встречаемости от 1:2000 до 1:100 000) или приобретенный (частота развития до 20%) дефицит антитромбина III

Индивидуальная чувствительность больного к гепарину (встречается в 22%)

Тромбоцитозы

Септицемия

Использование гепарина разных фирм-производителей

Активация гемостаза во время ИК у пациентов с гепарин-резистентностью – результат стимуляции тканевого фактора. Использование даже высоких концентраций обычного гепарина не ведет к эффективному ингибированию этого процесса. По мнению W. Dietrich и соавт. (2001), сниженная дооперационная активность

АТ III является основной причиной гепарин-резистентности у взрослых кардиохирургических пациентов, тогда как у детей в возрасте до 1 года низкая активность АТ III не влияет на чувствительность к гепарину. У больных с гепарин-резистентностью тактика антикоагуляции во время ИК должна сочетаться или с введением экзогенного АТ III, или с применением ингибиторов тромбина или ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa короткого действия.

У новорожденных и детей потребление гепарина выше, чем у взрослых. Некоторые исследователи считают, что минимальные значения ВАС во время ИК у детей должны быть выше. Как у детей, так и у взрослых во время ИК концентрация гепарина снижается, тогда как ВАС увеличивается. Это несоответствие требует помимо измерения ВАС определения концентрации гепарина в крови.

Методы определения концентрации свободного гепарина в плазме

1. Прямое определение концентрации гепарина

<i>Преимущества</i>	<i>Недостатки</i>
Дает оценку адекватности гепаринизации	Требует специального оборудования («Нерсеп»)
Позволяет рассчитать дозу гепарина на основе ОЦК и объема заполнения АИКа	
Позволяет рассчитать дополнительную дозу гепарина во время ИК	
Позволяет рассчитать индивидуальную дозу протамина	

2. Определение анти-Ха-активности плазмы

Еще один способ контроля за адекватностью антикоагуляции во время ИК – определение тромбинового времени при высоких дозах гепарина – НДТТ-тест.

Метод основан на связывании комплекса гепарин-АТ III большими количествами тромбина. Удлинение времени образования фибрина измеряется как НДТТ.

<i>Преимущества</i>	<i>Недостатки</i>
Не зависит от гемодилиции, гипотермии, использования аprotинина	Менее точен при концентрациях гепарина <4,8 МЕ/мл
Не зависит от способа определения	В меньшей степени, чем ВАС, отражает резистентность к гепарину Не может использоваться как единственный тест для оценки адекватности гепаринизации

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) в основном используются для профилактики тромбозов глубоких вен, лечения тромбоэмболии легочной артерии или острого коронарного синдрома. Во время ИК НМГ в России не используются. Экспериментальные работы показали, что их антикоагулянтный эффект приблизительно соответствует таковому гепарина во время ИК, но не лучше гепарина в этих ситуациях. Однако в работе L. Baggi и соавт. (1994) было показано, что адекватность антикоагуляции при использовании НМГ фрагмина легко мониторируется с помощью ВАС и этот препарат может быть безопасной альтернативой гепарину во время ИК.

Низкомолекулярные гепарины имеют более длинный период полураспада, чем гепарин (4 ч против 30 мин) и поэтому протамин не нейтрализует НМГ также эффективно, как гепарин, и потенциальный риск послеоперационных кровотечений более высок. С.Р. Deitrich и соавт. (1999) было показано, что введение АТФ способствует остановке кровотечения, вызванного использованием НМГ.

При проведении операций в условиях ИК у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) возникает необходимость использования других антикоагулянтов, кроме гепарина.

Тактика антикоагуляции у пациентов с ГИТ

Частота встречаемости ГИТ у кардиохирургических больных – 2–4%

Использование гепарина при ИК у больных с ГИТ ведет к гиперагрегации тромбоцитов, тромбоцитопении и тромбоэмболическим осложнениям

Применение обычного гепарина или НМГ способствует дальнейшей выработке антител к гепарину, снижению активации тромбоцитов

Альтернатива – ингибиторы тромбина (гирудин, аргатробан, ломопаран и др.)

В экстренных ситуациях допустимо применение гепарина в сочетании с антагонистами тромбоцитов (эпопротенол, тирофибан)

По мнению N. Lubenow и соавт. (2003), особенности фармакокинетики аргатробана делают его применение предпочтительным по сравнению с гирудином у пациентов с ГИТ и сопутствующей почечной недостаточностью. В экспериментальном пилотном исследовании для создания «искусственной гемофилии» у собак K. Rikitake и соавт. (2004) во время ИК использовали аргатробан в возрастающей дозировке. Авторы делают заключение, что этот препарат можно с успехом использовать для создания «искусст-

венной гемофилии» при операциях с ИК у пациентов с ГИТ или дефицитом АТ III.

Ингибиторы тромбина, низкие дозы которых используются также в интервенционной кардиологии или при лечении тромбозов, наиболее просто контролировать при помощи активированного частичного тромбопластинового времени. Для этой цели также можно применять измерение тромбинового времени. В экспериментальных работах по применению ингибиторов тромбина во время ИК показано, что эти препараты нельзя контролировать при помощи ВАС. Наиболее удобный тест для контроля за антикоагуляцией при использовании ингибиторов тромбина – определение экаринового времени свертывания (ЭВС) с использованием яда змеи *Echis carinatus* в качестве активатора свертывания.

Препарат	Метод мониторингования
Гирудин, лепирудин, рекомбинантный гирудин	Экариновое время свертывания
Аргатробан, бивалирудин	Время активированного свертывания
Ломопаран	Анти-Ха-активность
Низкие дозы ингибиторов тромбина	Активированное частичное тромбопластиновое время

Ряд исследователей с успехом применяли гирудин или бивалирудин для системной антикоагуляции, контролируемой с помощью ЭВС. Все авторы отмечают эффективность и безопасность этих препаратов во время ИК, акцентируя внимание на том, что длительность операции, интра- и послеоперационная кровопотеря и потребность в гемотрансфузиях были сопоставимы с таковыми при использовании НМГ.

Другим препаратом, который используется в качестве антикоагулянта при ИК у больных с ГИТ, является гепариноид ломопаран (оргаран). Ломопаран не является гепарином, это смесь хондроитинсульфата, дерматансульфата, гепарансульфата и очень небольшого количества НМГ. Трудность его использования заключается в том, что препарат имеет длительный период полураспада (18 ч). Ломопаран используется у всех пациентов в одной стандартной дозе, и до настоящего времени нет практического способа мониторингования его действия. Таким образом, имеется высокий риск повышенной послеоперационной кровопотери. ВАС и АЧТВ не чувствительны к ломопарану, поэтому контроль за действием препарата осуществляется по определению анти-Ха-активности.

По окончании ИК для нейтрализации вышеупомянутых антикоагулянтов используются различные средства и методы.

Антикоагулянт	Препарат, метод нейтрализации
Гепарин	Протамин Гепариназа Гексадиметрин (полибрен)
НМГ	Протамин? АТФ? Гепариназа
Ингибиторы тромбина, Ингибиторы фактора Ха	Не существует эффективных препаратов для нейтрализации В экстренных случаях – плазмаферез
Гепариноиды	Протамин Гепариназа

Протамин сульфат – традиционный препарат, используемый для нейтрализации антикоагулянтного действия гепарина. Он является пептидом, получаемым из зрелых семенников различных рыб в виде сульфата или хлорида. Молекула протамин содержит два активных центра, один из которых нейтрализует гепарин, а другой обладает умеренной антикоагулянтной активностью, независимо от гепарина. Противосвертывающий эффект проявляется только в тех случаях, когда доза протамин превышает примерно в 3 раза таковую, необходимую для нейтрализации циркулирующего в крови гепарина.

Один мг протамин нейтрализует 100 ЕД гепарина, полученного из слизистой оболочки, или 80 ЕД гепарина, полученного из легких крупного рогатого скота. Поэтому наиболее простым методом для расчета дозы протамин в клинике является фиксированное соотношение 1,3 мг протамин к 1 мг гепарина, введенному пациенту, оперированному в условиях ИК. Однако вопрос об оптимальной дозе протамин, необходимой для адекватной нейтрализации гепарина после ИК, остается до конца не выясненным. Так, например, P. Svenarud и E. Ovgum (2002) считают, что однократная болюсная доза 1,3 мг протамин к 1 мг гепарина наиболее безопасна и эффективна для нейтрализации гепарина после ИК.

В исследовании T. Miyashita и соавт. (2000) было сделано заключение, что использование низких доз (0,8 мг протамин к 1 мг гепарина) протамин позволяет адекватно нейтрализовать антикоагулянтный эффект гепарина и уменьшить протамин-индуцированную тромбоцитарную дисфункцию после ИК.

Стратегия расчета дозы гепарина и протамина, базирующаяся только на весе больного, не учитывает различную индивидуальную чувствительность пациента к препаратам. Использование более низкой дозы протамина после измерения концентрации гепарина в плазме не только эффективно нейтрализовало гепарин, но и приводило к меньшей активации тромбоцитов и снижению секреции из их альфа-гранул. Таким образом, высокие дозы протамина способствуют выраженной дисфункции тромбоцитов и могут служить причиной повышенной кровопотери в послеоперационном периоде. Эти результаты подтверждаются и работой Т. Mochizuki и соавт. (1998), в которой было показано, что при введении протамина свыше 1,3 мг на 1 мг гепарина избыточное количество протамина удлиняло время активированного свертывания и дозозависимо снижало АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов после ИК. По нашим данным, у 33% больных, оперированных на сердце в условиях ИК, повышенная кровопотеря в раннем послеоперационном периоде обусловлена нарушением тромбоцитарного звена системы гемостаза (тромбоцитопенией, снижением агрегационной способности тромбоцитов или сочетанием этих причин).

Кровопотеря у кардиохирургических больных может быть уменьшена за счет более точного контроля за уровнем гепарина во время ИК и его нейтрализацией. Количество вводимого протамина должно быть основано только на уровне циркулирующего гепарина. Такой подход позволяет существенно снизить дозу протамина по сравнению со стандартным протоколом его введения, уменьшить генерацию тромбина, активацию фибринолиза, а также объема послеоперационной кровопотери.

В качестве альтернативы автоматическим импортным приборам ранее нами было предложено использование определения анти-Ха-активности плазмы с учетом ОЦК и гематокрита для расчета дополнительной дозы протамина сульфата. У больных после операций на сердце в условиях ИК с недостаточной нейтрализацией гепарина по данным скриннинговых методов (BAC, время свертывания крови по Ли-Уайту, активированное частичное тромбопластиновое время) и клинической картиной повышенной кровоточивости по анти-Ха-активности вычисляли концентрацию свободного гепарина. Это позволило минимизировать дозу вводимого протамина сульфата с нормализацией параметров коагулограммы и уменьшением кровоточивости.

Указанные методы позволяют определять даже низкие концентрации свободного гепарина в плазме, что важно при проведении гепаринотерапии, а также в диагностике и лечении феномена «рикошетного» гепарина (heparin-rebound).

Феномен «heparin-rebound» – это повторное появление гепарина в кровеносном русле после его нейтрализации. Считается, что его возникновение обусловлено высвобождением гепарина из эндотелия. При этом удлинение времени свертывания крови наблюдается через 1 ч после нейтрализации гепарина и может продолжаться в течение 6 ч.

В 1974 г. для предупреждения возникновения феномена «heparin-rebound» было предложено превентивно вводить дополнительное количество протамина. Однако эта стратегия, по мнению R. Piffare и соавт. (2000), может приводить к передозировке протамина, и они используют для профилактики рикошетного эффекта гепарина дробное введение протамина: 75% от расчетной дозы – после окончания ИК и 25% – после окончания подброса крови из аппаратов ИК и «Cell-saver».

P. Subramanian и соавт. (1995) изучали частоту возникновения этого феномена у больных после кардиохирургических операций в условиях ИК. Через 2 ч после операции он регистрировался у 43%, через 4 ч – у 31%, через 8 ч – у 37% больных. Несмотря на то, что феномен «heparin-rebound» ассоциировался с достоверным увеличением объема послеоперационной кровопотери, это увеличение не носило клинически значимого характера. В наших исследованиях heparin-rebound как причина послеоперационной геморрагии диагностирован в 3,4% случаев. Поэтому мы считаем, что, несмотря на распространенность феномена «heparin-rebound» после операций в условиях ИК, он не является клинически значимой проблемой и дополнительное введение протамина для его лечения должно базироваться на следующих позициях: 1. Повышенный темп отделяемого по дренажам в раннем послеоперационном периоде; 2. Динамическое увеличение концентрации свободного гепарина плазмы, установленное вышеописанными методами, при условии отсутствия экзогенного введения нефракционированного или низкомолекулярных гепаринов.

Более того, избыток протамина дозозависимо нарушает структуру фибринового сгустка, снижает функцию тромбоцитов, а увеличение BAC крови после инфузии дополнительной дозы протамина может быть неправильно интер-

претировано как наличие свободного гепарина в крови.

В исследовании В.Л. Межак и соавт. (2000) при анализе осложнений, развившихся после ИК, оказалось, что наиболее часто (1 на 783 операции) возникали отрицательные реакции на введение протамина.

Осложнения, связанные с введением протамина

Анафилактоидные реакции – 12–13% от числа всех осложнений (Н.А. Трекова, 2000)

Некардиогенный отек легких – 0,2% случаев (J.C. Brooks, 1999)

Нарушение гемодинамики

Вазоспазм легочных сосудов

Ишемия миокарда, связанная со спазмом коронарных сосудов

Тромбозы

S.E. Kimmel и соавт. (1998) выявили три основных ($p < 0,05$) фактора риска возникновения побочных эффектов после инфузии протамина: использование ранее протамина, аллергия на рыбу, лекарственная аллергия в анамнезе. По их данным, около 39% кардиохирургических пациентов имеют один или более из этих факторов риска. Кроме того, R. Porsche и Z.R. Brenner (1999) относят к факторам риска вазэктомии в анамнезе, инсулинозависимый сахарный диабет, а также скорость введения протамина.

В экспериментальной работе на собаках M.R. Morgan и соавт. (2000) показали, что наименьшее число гемодинамических реакций на протамин возникало при его медленном введении через периферические вены. В противовес этому, M.E. Cominale и соавт. (2003) не выявили различий в частоте развития легочной вазоконстрикции, связанной с введением протамина через центральные или периферические вены. Использование протамина в анамнезе также ассоциировалось с большей частотой развития легочных осложнений.

По данным клинических и экспериментальных исследований известно, что введение протамина может быть причиной повышения давления в легочной артерии и снижения систолического и диастолического артериального давления, потребления кислорода миокардом, сердечного выброса, частоты сердечных сокращений и системного сосудистого сопротивления. Ишемия миокарда, связанная со спазмом коронарных сосудов и их тромбозом, наиболее часто наблюдается в конце операции и в раннем послеоперационном периоде. Причиной это-

го могут быть изменения системы гемостаза во время ИК, значительное повреждение эндотелия коронарных сосудов в результате кардиоплегической остановки сердца и последующей реперфузии. Вазоспазм и тромбоз могут также развиваться из-за введения протамина.

Протамин как иммунологически активный препарат может быть причиной нарушений механики легких после операций с ИК. Подъем среднего давления в легочной артерии на фоне введения протамина связан как с активным спазмом сосудов легких, так и с их пассивной обструкцией вследствие агрегации тромбоцитов. Это подтверждается одновременным измерением давления в легочной артерии, в левом желудочке и давления заклинивания легочных капилляров. Давление в легочной артерии и давление заклинивания легочных капилляров при введении протамина повышалось, а давление в левом желудочке не изменялось. Было высказано предположение, что пассивная обструкция сосудов легких агрегированными тромбоцитами снижает давление в легочной вене, поэтому наиболее важную роль в повышении сопротивления сосудов легких играет активная вазоконстрикция.

Некардиогенный отек легких как реакция на введение протамина, по данным J.C. Brooks (1999), встречается в 0,2% случаев после операций с ИК и сопровождается высокой смертностью (около 30%). В обзоре по токсичности протамина J.C. Horrow (1985) приводит данные исследований на животных по влиянию дозы и скорости введения протамина на системное кровообращение. Скорость инъекции была очень важным фактором: если дозу протамина вводили в течение 4 мин, то особых изменений системного артериального давления она не вызывала, тогда как та же доза, вводимая за 15 с, приводила к его резкому падению. В другой экспериментальной работе при постоянном мониторинге системной гемодинамики было установлено, что системное артериальное давление у животных падает после введения протамина, причем возникновение эффекта не зависело от пути введения препарата: внутривенно, внутримышечно, в центральные или периферические сосуды. Также было отмечено повышение давления в портальной системе.

I.J. Welsby и соавт. (2005) проанализировали взаимосвязь гемодинамических реакций на введение протамина с частотой послеоперационной летальности. Было показано, что системная гипотензия и легочная гипертензия, возникающие в течение 30 мин после инфузии

препарата, достоверно ассоциировались с увеличением летальности после операции аортокоронарного шунтирования. При ретроспективной оценке летальности у кардиохирургических больных S.E. Kimmel и соавт. (2002) выявили, что послеоперационная летальность прямо коррелировала с частотой развития побочных эффектов на введение протамина. Авторы подчеркивают, что профилактика осложнений, связанных с протамином, а также поиск альтернативных средств для нейтрализации гепарина в будущем позволят снизить госпитальную летальность. Такого же мнения придерживаются и H.A. Seifer и соавт. (2003).

В настоящее время ведутся активные поиски альтернативных средств и методов нейтрализации антикоагулянтного эффекта гепарина. M. Kikura и соавт. (1996) сообщают об успешном опыте применения для этих целей гексадиметрина бромида (полибрена). Аналогичные данные приводят и A. Cooney и T.J. Mann (1999), использовавшие этот препарат для нейтрализации гепарина после ИК у 4 пациентов с аллергией на протамин.

Гепариназа (нейтралаза) – один из последних разработанных препаратов для нейтрализации гепарина после операций с ИК. Нейтрализует гепарин путем ферментного расщепления длинных полисахаридных цепей гепарина до дисахаридов (50%), тетрасахаридов (25%), гексасахаридов (15%) и декасахаридов (10%). Эта смесь по сравнению с гепарином обладает 10–20% уровнем анти-Ха-активности, анти-II-активность практически отсутствует.

Преимущества	Недостатки
Эффективно нейтрализует гепарин	Высокая стоимость препарата
Не влияет на гемодинамику	
Практически не влияет на тромбоцитарную активность	
Может использоваться у больных с аллергией на протамин	

Об успешном использовании гепариназы после операции аортокоронарного шунтирования у пациента с аллергией на протамин сообщают F.E. Ralley и B. De Varennes (2000).

В последние годы успешно ведутся активные разработки новых средств и методов для нейтрализации гепарина.

Новые препараты и методы нейтрализации гепарина

HepArrest («Commonwealth Biotechnologies, Inc») – относится к группе низкомолекулярных спиралевидных пептидов, не обладает побочными эффектами протамина, может использоваться для нейтрализации НМГ

Рекомбинантный тромбоцитарный фактор 4 – нейтрализует гепарин

Полиэтилен-модифицированный протамин (ПЭГ-протамин) – нейтрализует гепарин, уменьшает активность комплемента

Экстракорпоральная адсорбция гепарина на поли-L-лизине – позволяет избежать гемодинамических и аллергических осложнений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. и др. Тромбоцитарное звено гемостаза при кардиохирургических операциях. М., 2005. 34 с.
2. Трекова Н.А., Соловова Л.Е., Кузнецов Р.В., Асмангулян Е.Т. // Анестезиология и реаниматология. 2000. № 5. С. 21–25.
3. Чарная М.А., Морозов Ю.А., Ройтман Е.В. и др. // Грудная и серд.-сосуд. хирургия. 2003. № 5. С. 41–45.
4. Carr J.A., Silverman N. // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). 1999. V. 40 (5). P. 659–666.
5. Horrow J.C. // Anesth. Analg. 1985. V. 64 (3). P. 348–361.
6. Jones K., Nasrallah F., Darling E. et al. // J. Extra Corpor. Technol. 2004. V. 36 (1). P. 51–57.
7. Kimmel SE., Sekeres M., Berlin JA., Ellison N. // Anesth. Analg. 2002. V. 94 (6). P. 1402–1408.
8. Koster A., Fisher T., Gruendel M. et al. // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2003. V. 17 (2). P. 171–175.
9. Management of bleeding in cardiovascular surgery. Ed. Piffare R. // Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia. 2000. 502 p.
10. Mirow N., Brinkmann T., Minami K. et al. // J. Cardiovasc. Surg. 2001. V. 42 (5). P. 579–585.
11. Reiss F.C. // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005. V. 17 (1). P. 85–96.
12. Shore-Lesserson L. // Sem. Cardiothor. Vasc. Anesth. 2005. V. 9. № 1. P. 41–52.
13. Svenarud P., Ovrup E. // Asisan Cardiovasc. Thorac. Ann. 2002. V. 10 (2). P. 119–123.
14. von Segesser L.K., Mueller X., Marty B. et al. // Perfusion. 2002. V. 17 (2). P. 411–416.
15. Welsby I.J., Newman M.F., Phillips-Bute B. et al. // Anesthesiology. 2005. V. 102 (2). P. 308–314.