


На правах рукописи



**ХАЧАТУРОВА Роза Александровна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ  
АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ  
У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

**14.00.37 – анестезиология и реаниматология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Ростов-на-Дону – 2005**

Работа выполнена в ГОУ ВПО Кубанской государственной  
медицинской академии

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук  
**Ямпольский Анатолий Фомич**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук профессор  
**Хапий Халид Хамедович**  
доктор медицинских наук профессор  
**Женило Владимир Михайлович**

**Ведущая организация:** ГОУ ВПО Московская медицинская  
академия им. И.М. Сеченова

Защита состоится 23 декабря 2005 г. в 13<sup>00</sup> часов на заседании  
диссертационного совета Д 208.082.05 при ГОУ ВПО Ростовском  
государственном медицинском университете (344022, г. Ростов-на-Дону,  
пер. Нахичеванский, 29)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО  
Ростовского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан 22» ноября 2005 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доцент

**В.А. Шовкун**

### I. Общая характеристика работы

**Актуальность исследования.** Актуальность диагностики и лечения острой почечной недостаточности (ОПН) определяется ее частотой, тяжестью состояния, высокой летальностью [Лукичев Б.Г., Федотова И.В., 1999; Hoste E.A., Kellum J.A., 2004; Lameire N et al., 2004]. В спектре осложнений ОПН важное место занимают нарушения системы гемостаза, которые развиваются по ряду причин: в результате первоначального повреждения, приведшего к развитию ОПН [Hein V.O. et al., 2004], собственно почечной недостаточности, а также лечения, включающего проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ) [Holt A.W. et al., 1996; Klingel R. et al., 2004]. При этом, возможны разнонаправленные, как компенсаторные, так и патологические изменения системы гемостаза, вследствие чего могут развиваться тромбогенные и/или геморрагические осложнения [Schetz M., 1998]. Проблема оптимизации антикоагулянтной терапии у больных с ОПН актуальна для анестезиологов-реаниматологов, нефрологов, работающих в интенсивной терапии [Ronco C. et al., 2004]. Это связано с возросшей тяжестью течения ОПН, развитием гемостазиологических осложнений, необходимостью проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) - единственно возможного метода протезирования временно утраченной функции почек [Ямпольский А.Ф., 2004; Bellomo R., Ronco C., 1998; Van der Hoven B. et al., 1998] с использованием антикоагулянтов. Вопрос о тактике интрадиализной антикоагуляции является одной из важнейших проблем ЗПТ, особенно при угрозе развития или на фоне уже имеющегося кровотечения [Schetz M., 2001; Cointault O. et al., 2004]. Применение нефракционированного гепарина (НФГ) является стандартным методом предотвращения свертывания крови в экстракорпоральной системе [Ouseph R., Ward R.A., 2000]. Однако оно сопряжено с высокой частотой осложнений при проведении ЗПТ, повышением геморрагического риска [Hein V.O. et al.,

2004], сопровождающемся в 20-30% развитием кровотечений [Palsson R., Niles J.L., 1999], индукцией тромбоцитопении, аллергическими реакциями [Баркаган З.С., 1999; Samama C.M., 1998; Fabris F. et al., 2000]. Следовательно, необходимы новые подходы к решению этой сложной задачи [Klingel R. et al., 2004]. Новый класс гепаринов – низкомолекулярных (НМГ) – дает такую возможность. Предсказуемость антикоагуляционного эффекта, низкая геморрагическая активность, отсутствие большинства побочных эффектов, присущих НФГ [Овечкин А.М., Люосев С.В., 2004] обуславливают необходимость их изучения и определения показаний к применению в интенсивной терапии ОПН.

Таким образом, разработка алгоритма проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с высоким риском развития тромботических и/или геморрагических осложнений остается актуальной [Alban S., 2002].

**Цель исследования:** снизить число гемостазиологических осложнений у больных с острой почечной недостаточностью путем оптимизации антикоагулянтной терапии.

#### **Задачи исследования:**

1. Исследовать исходное состояние системы гемостаза у больных с ОПН.
2. Оценить гемостазиологическую динамику во время проведения ЗПТ и в междиализный период в зависимости от используемого антикоагулянта.
3. Разработать алгоритм выбора препарата для проведения антикоагуляционной терапии у пациентов с ОПН.
4. Оценить эффективность и безопасность разработанного алгоритма оптимизации антикоагулянтной терапии у больных с ОПН

#### **Научная новизна исследования**

Впервые исследовано состояние системы гемостаза больных с олигоанурической стадией ОПН в течение всего периода лечения, в том числе при проведении эфферентных методов, выявлены основные типы нарушений системы гемостаза у пациентов с ОПН до проведения ЗПТ.

Изучены варианты гемостазиологической динамики при проведении ЗПТ и в междиализном периоде, определено ее прогностическое значение.

Исследована возможность применения НМГ с целью стабилизации крови в экстракорпоральном контуре у больных с ОПН; оценена эффективность НМГ в сравнении со стандартной антикоагуляцией НФГ.

Впервые представлен алгоритм выбора препарата для антикоагулянтной терапии у пациентов с ОПН (в том числе при проведении ЗПТ) и оценена его эффективность и безопасность.

#### **Теоретическая значимость исследования**

Полученные результаты расширяют существующие представления о вариантах повреждения системы гемостаза у больных с ОПН, о гемостазиологической динамике в течение всего периода лечения, в том числе при проведении ЗПТ. Они явились базой для разработки алгоритма выбора антикоагулянта, что позволяет проводить ЗПТ у наиболее тяжелой категории больных с высоким риском развития тромботических и/или геморрагических осложнений.

#### **Практическая значимость исследования**

Представленные алгоритмы исследования системы гемостаза и выбора антикоагулянта для проведения системной (в том числе интрадиализной) антикоагулянтной терапии у больных с ОПН, позволяют:

- оценить характер повреждения системы гемостаза;
- индивидуализировать проводимую антикоагулянтную терапию;
- оценить гемостазиологическую динамику в течение всего периода лечения;
- снизить частоту системных тромбогенных, тромботических (во время ЗПТ) и/или геморрагических осложнений, тем самым, повысить эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии.

### Внедрение результатов исследования в практику

Материалы диссертации представлялись на съездах анестезиологов-реаниматологов Севера-Запада (Архангельск, 2003), Юга России (Анапа, 2003), научно-методической конференции «Рекомендации, протоколы, стандарты в анестезиологии и реаниматологии: мировой опыт и состояние проблемы в регионах России» (Геленджик, 2004), первой научной конференции нефрологов Юга России (Ростов-на-Дону, 2004), второй научно-практической конференции «Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике» (Краснодар, 2005), второй всероссийской научно-методической конференции «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии» (Анапа, 2005). По материалам диссертации опубликовано 9 работ: тезисы – 3, научные статьи – 6. Рекомендации внедрены в практической деятельности палат реанимации и интенсивной терапии отделения диализа Краснодарского краевого нефрологического центра

### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав с изложением собственных исследований и обсуждением полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 10 рисунками и 27 таблицами. Библиографический указатель содержит 87 отечественных и 174 зарубежных источников.

## II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе обобщены и представлены результаты исследования 254 больных в возрасте от 18 до 68 лет, имевших олигоанурическую стадию ОПН. Всем исследуемым лицам в комплексе интенсивной терапии проводили гемодиализ (ГД) и/или гемодиализацию (ГДФ) на

аппаратах 4008 Н с использованием бикарбонатного диализирующего раствора, высокопроницаемых диализаторов F60 с полисульфоновой мембраной («Fresenius», Германия). Длительность процедур 5 часов, скорость потока крови 250 мл/мин, диализирующего раствора – 500 мл/мин, скорость возмещения фильтрационных потерь при проведении ГДФ составляла 50 мл/мин.

Все пациенты были разделены на четыре группы. В I и II группах антикоагулянтная терапия (в т. ч. во время ЗПТ стабилизация крови в экстракорпоральном контуре) проводилась препаратом, назначенным без учета особенностей исходного гемостазиологического статуса. В зависимости от примененного препарата каждая группа разделена на три подгруппы.

I группу составили больные с изолированной ОПН (n=48), в возрасте от 18 до 67 лет (средний возраст  $42,14 \pm 3,85$  лет), из них мужчин – 32, женщин – 16. Проведено 118 ГД. В подгруппе А ежедневная антикоагулянтная терапия проводилась НФГ в дозе 125-150 МЕ/кг/сут (подкожно с интервалом 6 часов 4 раза в сутки), интрадиализная – внутривенно, постоянной инфузией гепариновым насосом в артериальную кровопроводящую линию в дозе 25-40 МЕ/кг/час. В подгруппе В – НМГ надропарин кальция в дозе 40-80 UI аХа/кг 2 раза в сутки подкожно, интрадиализная в дозе 14-20 UI аХа/кг внутривенно болюсно в артериальную кровопроводящую линию. В подгруппе С – антикоагулянтная терапия и интрадиализная стабилизация крови в контуре проводилась НМГ эноксапарином: в дозе 1,25-1,5 мг/кг массы тела подкожно с интервалом 12 часов и в дозе 1,0-1,25 мг/кг внутривенно болюсно на старте процедуры.

Во II группу вошли больные с ОПН, являвшейся компонентом синдрома полиорганной недостаточности (ПОН) (n=92) в возрасте от 18 до 68 лет (средний возраст  $45,27 \pm 4,18$  лет), из них мужчин – 62, женщин – 30.

Проведено 274 процедуры: 218 ГДФ и 56 ГД. В подгруппе А доза НФГ 50-100 МЕ/кг/сут (подкожно с интервалом 6 часов 4 раза в сутки), интрадиализно - внутривенно, гепариновым насосом в дозе 10-20 МЕ/кг/час. В подгруппе В – НМГ надропарин кальция в дозе 35-40 UI аХа/кг 1-2 раза в сутки подкожно, интрадиализно внутривенно болюсно в дозе 8-10 UI аХа/кг. В подгруппе С - НМГ эноксапарин в дозе 0,75-1 мг/кг массы тела подкожно с интервалом 12 часов, внутривенно болюсно на старте процедуры ЗПТ в дозе 0,5-0,75 мг/кг.

III и IV группы являлись группами сравнения. Антикоагулянтная терапия в подгруппах проводилась препаратом, выбор которого осуществлялся на основе разработанного нами алгоритма. Дозировки используемых антикоагулянтов были аналогичны тем, которые использовались в I и II группах. В качестве ЗПТ в I и III группах - ГД, во II и IV группах - ГДФ и/или ГД.

III группу составили больные (n=38) с изолированной ОПН, в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 47,34±4,26 года), из них мужчин – 23, женщин - 15. Проведено 96 ГД.

IV группу - больные с ОПН в составе ПОН (n=76), из них мужчин – 48, женщин - 28, в возрасте от 18 до 66 лет, средний возраст – 46,54±4,45года. Всего проведено 256 процедур ЗПТ: 46 ГД и 210 ГДФ.

Проведено 1824 лабораторных исследования - гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов гематологическим анализатором «Sysmex SF-3000», 1778 биохимических параметров крови - биохимическим анализатором «Cobas Mira plus», 1456 исследований ВСММ – спектрофотометром СФ-46, электролитов (натрий, калий, кальций) крови на аппарате Ionometer ZEF-НК - 614, электрокоагулограмм – 608 (на электрокоагулографе Н334), биохимических коагулограмм – 1864 (на полуавтоматическом анализаторе «Start 4».

При поступлении пациента в палаты реанимации и интенсивной терапии отделения диализа, до и после процедур ЗПТ, а также на 3, 5, 7, 9, 14 сутки лечения проводился забор крови на исследование. Использовалась венозная кровь, забранная непосредственно перед исследованием и перед очередным введением антикоагулянта, что позволяет свести к минимуму технические погрешности и артефакты. Исследуемые параметры системы гемостаза приведены в таблице 1.

Таблица 1

Карта лабораторного исследования системы гемостаза

Параметры	Норма
<b>Биохимическая коагулограмма</b>	
<b>Тромбоцитарное звено</b>	
Количество тромбоцитов	180-320·10 <sup>9</sup> /л
<b>Коагуляционное звено</b>	
Активированное время свертывания (АВС, каолиновое время)	70-120 с
Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ)	25-40 с
Протромбиновое время (ПВ)	12-15 с
Тромбиновое время (ТВ)	12-19 с
Фибриноген	2- 4 г/л
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК)	<15 нг/мл
D-димеры	<0,5 мг/мл
<b>Антикоагулянтное звено</b>	
Антитромбин III (АТ III)	80-120%
<b>Фибринолитическое звено</b>	
Продукты деградации фибрина/фибриногена (ПДФ)	<5 мг/мл
<b>Электрокоагулограмма (ЭЛКОГ)</b>	
Плотность образующегося сгустка (А <sub>0</sub> )	0,2-0,4 усл.ед.
Фибринолитический потенциал (ФП)	0,7-1,1 усл.ед.
Гемостатический потенциал (ГП)	2,3-3,3 усл.ед.

На основании данных коагулологического обследования оценивали характер повреждения: изолированная тромбоцитопения, гиперкоагуляционный синдром, активация фибринолиза, их сочетание с

тромбоцитопенией; ДВС-синдром и его варианты. Синдром изолированной тромбоцитопении (меньше 150 тыс/мкл) [Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В., 1999] при отсутствии признаков активации коагуляционного и фибринолитического звеньев системы гемостаза. Гиперкоагуляционный синдром: укорочение АПТВ, АВС (каолиновое время), ТВ и/или ПВ, повышение коагуляционной активности по данным ЭЛКОГ. Синдром активации фибринолиза: умеренное повышение ПДФ, увеличение ФП на фоне нормальной коагуляционной активности и плотности образующегося сгустка ( $A_0$ ) по данным ЭЛКОГ. Другие маркеры активации системы гемостаза не повышены. Также выявлены сочетанные повреждения нескольких звеньев: тромбоцитопения с активацией фибринолиза или гиперкоагуляционным синдромом.

Для диагностики синдрома ДВС использовалась диагностическая шкала, предложенная Yu M. et al. (2000) (табл. 2).

Таблица 2

**Алгоритм выявления синдрома ДВС и определения его стадии**  
[Yu M. et al., 2000]

Соответствующая клиническая ситуация	1 балл
Клинические признаки тромбозов или геморрагий	1 балл
Повышение ПВ (>15с) или ТВ (>16с)	1 балл
Тромбоцитопения (ниже $130 \cdot 10^9/л$ )	1 балл
Снижение фибриногена (ниже 1,5 г/л)	1 балл
Повышение ПДФ (больше 10 мг/мл)	1 балл
Повышение D-димера (больше 0,25 мг/мл)	1 балл
Снижение уровня АТ III (ниже 75%)	1 балл
<b>5 баллов из 8 – синдром ДВС</b>	

В соответствии с рекомендациями Matsuda T. (1996) мы определяли коагуляционный вариант синдрома ДВС (преобладают признаки активации прокоагулянтов и дефицита антикоагулянтов), или фибринолитический вариант синдрома ДВС (преобладают признаки активации профибринолитических и дефицита антифибринолитических

факторов) или коагулопатию потребления, как исход обоих вариантов (преобладают признаки истощения системы гемостаза)

Для оценки среднестатистических значений исследуемых параметров использовались значения медианы и перцентилей в диапазоне 25-75 данного параметра (доверительный интервал – 0,95) (Гланц С.А., 2000). Для определения корреляционной взаимосвязи между динамикой гемостазиологических нарушений и адекватностью проводимой эфферентной терапии использовался метод корреляционного анализа. Приведенные коэффициенты корреляции между параметрами соответствуют уровню значимости не более 5% ( $p < 0,05$ ). Для оценки динамики значений гемостазиологических параметров и маркеров уремий использовался непараметрический критерий множественных сравнений Ньюмена-Кейлса (Гланц С.А., 2000).

### III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### 1. Виды коагулопатий у пациентов с олигоанурической стадией ОПН

Результаты исследования показали (табл. 3), что у больных с изолированной ОПН в большей степени имеют место нарушения сосудисто-тромбоцитарного и фибринолитического звеньев системы гемостаза. Изолированная тромбоцитопения - у 26,2% пациентов. Кроме снижения количества тромбоцитов и формирования вследствие этого рыхлого сгустка на ЭЛКОГ, других нарушений системы гемостаза не отмечено. Гиперкоагуляционный синдром, характеризующийся всеми признаками ускоренного свертывания, отмечался у 13,2% пациентов I группы. Для больных с этим синдромом была характерна активация коагуляционного звена системы и формирование, вследствие этого, сгустка повышенной плотности на ЭЛКОГ. Изолированная активация фибринолиза отмечалась у 11,5% пациентов. Сочетание тромбоцитопении

с гиперкоагуляционным синдромом отмечалось в 11,6% случаев, сочетание тромбоцитопении с активацией фибринолиза – в 37,5% случаев – наиболее часто диагностированное нарушение системы гемостаза у больных I группы.

Таблица 3

## Частота коагулопатий (%) у исследуемых больных

Коагулопатия	I группа	II группа
Изолированная тромбоцитопения	26,2	0
Гиперкоагуляционный синдром	13,2	0
Активация фибринолиза	11,5	0
Сочетание тромбоцитопении с гиперкоагуляционным синдромом	11,6	10,5
Сочетание тромбоцитопении с активацией фибринолиза	37,5	15,2
ДВС-синдром (всего)	0	74,3
1. Коагуляционный вариант	0	18,7
2. Фибринолитический вариант	0	32,5
3. Коагулопатия потребления	0	23,1

Наиболее часто встречавшейся коагулопатией у пациентов с олигоанурической стадией ОПН в составе синдрома ПОН, был ДВС-синдром, выявленный у 74,3% больных II группы. У этих больных выявлены нарушения всех звеньев системы гемостаза: тромбоцитопения, выраженная активация коагуляционного, фибринолитического звеньев, дефицит факторов внешнего и внутреннего пути свертывания и, как следствие этого, формирование рыхлого сгустка на ЭЛКОГ. При этом, коагуляционный вариант ДВС-синдрома выявлен у 18,7% пациентов, фибринолитический – у 32,5%, коагулопатия потребления – у 23,1% больных с ПОН. У пациентов I группы ДВС-синдром не выявлен, что согласуется с литературными данными [Schets M., 1998]. Для больных с ПОН было характерно, помимо ДВС-синдрома, также сочетание тромбоцитопении с гиперкоагуляционным синдромом (10,5%) или с активацией фибринолиза (15,2%).

## 2. Влияние ЗПТ на гемостазиологическую динамику

Известно, что система гемостаза у больного с синдромом ОПН вовлечена в патологический процесс, инициированный основной патологией и собственно уремией. Не менее важным повреждающим фактором является прямой контакт крови пациента с искусственной поверхностью во время ЗПТ, что приводит к активации тромбоцитов, плазменной коагуляции, фибринолиза [Klingel R. et al., 2004]. Для оценки гемостазиологической динамики во время проведения ЗПТ нами использовалась шкала Yu M. et al. (2000) (табл.2). Разница баллов (определенных по указанной шкале) перед процедурой и после ее окончания свидетельствовала о направленности происшедших изменений.

Таблица 4

## Частота (%) вариантов гемостазиологической динамики и осложнений во время ЗПТ в подгруппах I, II групп

Признак	Гемостазиологическая стабильность		Гемостазиологическая нестабильность		Частота осложнений	
	I	II	I	II	I	II
Подгруппа А	82,1	61,1	17,9	38,9	11,5	32,1
Подгруппа В	93,4	74,4	6,6	25,6	7,8	28,3
Подгруппа С	74,3	54,8	25,7	45,2	17,4	37,5

Нами выявлено два варианта гемостазиологической динамики (табл.4). Увеличение балла после ГД/ГДФ свидетельствовало о нарастании коагулологической дисфункции. Второй вариант - гемостазиологическая стабильность характеризовалась отсутствием изменений или уменьшением балла ДВС [Kobayashi T. et al., 2001]. При адекватно выбранном антикоагулянте достоверных отличий исследуемых гемостазиологических параметров после процедуры ЗПТ по сравнению с исходным уровнем не наблюдалось, что свидетельствовало о гемостазиологической стабильности на фоне выбранного режима антикоагулянтной терапии. Полученные данные свидетельствовали о том, что при использовании

надропарина реже, чем при использовании НФГ и эноксапарина, наблюдалось усиление гемостазиологической нестабильности после процедуры ЗПТ. У пациентов, получавших клексан, увеличение суммарного балла обусловлено повышением фибринолитической активности (повышение значений ПДФ и D-димеров), что можно объяснить профибринолитическим эффектом данного препарата. У пациентов, получавших НФГ, увеличение балла происходило преимущественно за счет усугубления тромбоцитопении. Данный факт объясняется проагрегационным эффектом НФГ и его способностью вызывать гепарин-индуцированную тромбоцитопению. Увеличение балла ДВС к концу процедуры ЗПТ можно объяснить неадекватно выбранным режимом антикоагуляции, что, соответственно, сопровождалось развитием гемостазиологических осложнений во время проведения ЗПТ и в последующем периоде. Между частотой повышения суммарного балла (оцененного по шкале Yu M. et al., 2000) и частотой интрадиализных осложнений (тромбозов и/или кровотечений) наблюдалась сильная прямая корреляционная связь –  $r = 0,86$ .

### 3. Динамика гемостазиологических параметров в междиализный период

У пациентов I группы, получавших в качестве антикоагулянта НФГ, уровень тромбоцитов достоверно повысился по сравнению с исходным уровнем на 5 сутки наблюдения, тогда как у больных, получавших надропарин и эноксапарин – уже на 3 сутки. Уровень фибриногена достоверно снижался при использовании эноксапарина на 7 сутки. Содержание РФМК достоверно повышалось на 3-5 сутки по сравнению с исходным уровнем, а затем возвращалось к прежним значениям при использовании НФГ. На фоне надропарина повышение РФМК наблюдалось в течение более короткого промежутка времени – на 3 сутки

наблюдения. При использовании эноксапарина отмечено достоверное снижение РФМК начиная с 3 суток. В отношении ПДФ и Д-димеров наблюдалась аналогичная РФМК закономерность динамики при использовании НФГ и надропарина. На фоне эноксапарина выявлено повышение уровня ПДФ, начиная с 1 суток наблюдения и стабильность значений Д-димеров, что свидетельствовало о сохраняющейся активации фибринолиза в этой подгруппе больных. Об активации фибринолиза свидетельствовало и повышение значений ФП по ЭЛКОГ при применении эноксапарина, тогда как у больных, получавших НФГ и надропарин, значения ФП ЭЛКОГ снижались, начиная с 7 суток наблюдения.

У пациентов II группы наблюдалась аналогичная закономерность гемостазиологической динамики под влиянием используемых антикоагулянтов, что и в I группе, но в более поздние сроки. Так, достоверное повышение содержания тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших надропарин и эноксапарин, так же как и в группе изолированной ОПН, начиналось на 3 сутки наблюдения, но при этом разрешалась тромбоцитопения только на 7-9 сутки. Уровень РФМК повышался на 3 сутки, возвращаясь к исходному уровню к 9 суткам в подгруппах А и В. В подгруппе С снижение РФМК отмечалось с 3 суток. Увеличение содержания ПДФ и Д-димера в подгруппе II С, так же как и в I С, наблюдалось с первых суток в связи с активацией фибринолитического звена, снижаясь к 11-14 суткам наблюдения.

### 4. Разработка алгоритма выбора антикоагулянта

В основу предлагаемого алгоритма были положены результаты, полученные в ходе первого этапа исследования (на основании данных I, II групп). Если имеет место изолированная тромбоцитопения (без синдрома ДВС), то выбор остается за НМГ, лучший эффект из которых показал



фраксипарин. При использовании НМГ гораздо быстрее, чем при применении НФГ удастся скорректировать тромбоцитопению и предотвратить ее усугубление.

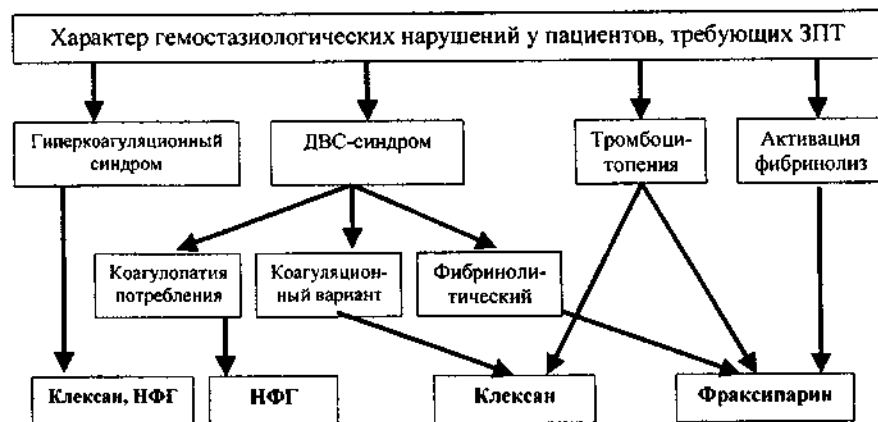


Рис 1. Алгоритм выбора антикоагулянта у больных с ОПН

При гиперкоагуляционном синдроме – клексан или НФГ. При изолированной гиперактивации фибринолиза или фибринолитическом варианте ДВС-синдрома антикоагулянт выбора – фраксипарин, энноксапарин – при коагуляционном варианте ДВС-синдрома, НФГ – при коагулопатии потребления. При сочетании тромбоцитопении с гиперкоагуляционным синдромом антикоагулянт выбора – клексан, при сочетании тромбоцитопении с активацией фибринолиза – фраксипарин.

Таблица 5

Частота осложнений (%) при проведении ЗПТ

ОСЛОЖНЕНИЯ	ТРОМБОТИЧЕСКИЕ		ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ	
	I, II	III, IV	I, II	III, IV
НФГ	18,7	3,4*	30,2	8,9*
клексан	19,0	8,5*	7,1	0*
фраксипарин	15,4	2,9*	0	0

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с I, II группами (критерий Стьюдента)

Таблица 6

Частота системных тромбогенных осложнений (%)

показатель	группы	Изолированная ОПН				ОПН в составе ПОН			
		подгруппы			в целом по группе	подгруппы			в целом по группе
		A	B	C		A	B	C	
Очаговая пневмония	1, 2 3, 4	0 0	0 0	0 0	0 0	9,4 0*	9,5 8,3	12,5 8,3*	10,5 5,1*
Очаговые изменения миокарда	1, 2 3, 4	0 0	0 0	6,5 0*	3,1 0*	6,2 0*	11,1 8,3	12,5 8,3*	6,5 5,1
Всего (%) тромбогенных осложнений	1, 2 3, 4	0 0	0 0	6,5 0*	3,1 0*	15,6 0*	20,6 16,6*	25,0 16,6*	17,0 10,2*

\* -  $p < 0,05$  между группой сравнения и основной группой (критерий Стьюдента)

Применение указанного подхода помогло улучшить соотношение эффективность/безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с ОПН. Частота тромботических осложнений во время ЗПТ во всех подгруппах снизилась в 3,5 раза; частота геморрагических осложнений при использовании энноксапарина - в 7 раз, НФГ - в 3,4 раза; достоверное снижение частоты системных тромбогенных осложнений в 1,5 раза (табл. 6). Таким образом, была эффективной не только интрадиализная, но и междиализная антикоагулянтная терапия.

В группах сравнения отмечалось, хоть и не достоверное, но снижение летальности. Понятно, что коррекция гемостазиологических нарушений не единственный механизм снижения летальности пациентов с ОПН, особенно являющейся компонентом ПОН. Отмечалось достоверное уменьшение длительности олигоурии, показателя «койко-день» у пациентов групп сравнения, получавших в качестве антикоагулянта фраксипарин (табл. 7). Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что антикоагулянтная терапия НМГ надропарином, проводимая у

больных с ОПН, обеспечила лучшее соотношение эффективности/безопасность

Таблица 7

## Показатели лечебной работы

Показатель	группы	Изолированная ОПН				ОПН в составе ПОН			
		подгруппы			в целом по группе	подгруппы			в целом по группе
		А	В	С		А	В	С	
Летальность (%)	1, 2	0	0	0	0	31,2	16,6	25,0	28,3
	3, 4	0	0	0	0	41,1	15	16,6	27,7
Койко-день#	1, 2	23,2	18	18,5	19,9	24,9	19,6	23,6	22,7
	3, 4	25,0	14,3*	14,2*	17,8	25,5	14,3*	26,1	21,9
Олигоурия (дни) #	1, 2	9,4	9,3	9,2	9,3	10,3	9,5	10,6	10,1
	3, 4	9,7	7,2*	6,4*	7,8	13,1	6,0*	11,8	10,3

\* -  $p < 0,05$  между группой сравнения и основной группой (критерий Стьюдента)

# - посчитаны у выживших пациентов

## ВЫВОДЫ

1. У больных с олигоанурической стадией острой почечной недостаточности, требующих проведения заместительной почечной терапии, выявлены следующие коагулопатии. В группе пациентов с изолированной ОПН: изолированная тромбоцитопения – 26,2%, гиперкоагуляционный синдром – 13,2%, активация фибринолиза – 11,5%; сочетание тромбоцитопении с гиперкоагуляционным синдромом – 11,6%, с активацией фибринолиза – 37,5%. У больных с острой почечной недостаточностью в составе синдрома полиорганной недостаточности: ДВС-синдром – 74,3%, сочетание тромбоцитопении с активацией фибринолиза – 15,2%, с гиперкоагуляционным синдромом – 10,5%.

2. Увеличение суммарного балла (по шкале Yu M. et al., 2000) к концу процедуры ЗПТ обусловлено неадекватно выбранным режимом антикоагуляции, что, соответственно, сопровождается развитием

интрадиализных гемостазиологических осложнений (сильная прямая корреляционная связь –  $r = 0,86$ ). Гемостазиологическая нестабильность во время процедур гемодиализа или гемодильтрации у больных, получавших клексан, обусловлена увеличением фибринолитической активности; у пациентов, получавших НФГ - преимущественно за счет усугубления тромбоцитопении.

3. В междиализный период более быстрое повышение количества тромбоцитов и снижение активности маркеров ДВС-синдрома наблюдалось при использовании надропарина и эноксапарина, но у больных, получавших последний, отмечалась более выраженная активация фибринолиза, чем при применении других антикоагулянтов.

4. Антикоагулянт выбора для больных с изолированной ОПН

- ✓ изолированная тромбоцитопения – любой из НМГ
- ✓ гиперкоагуляционный синдром – эноксапарин или НФГ
- ✓ активация фибринолиза или сочетание тромбоцитопении с активацией фибринолиза – надропарин
- ✓ сочетание тромбоцитопении с гиперкоагуляционным синдромом – эноксапарин

Антикоагулянт выбора для больных с ОПН в составе ПОН

- ✓ коагуляционный вариант ДВС-синдрома, сочетание тромбоцитопении с гиперкоагуляционным синдромом – эноксапарин
- ✓ фибринолитический вариант ДВС-синдрома, сочетание тромбоцитопении с активацией фибринолиза – надропарин.
- ✓ коагулопатия потребления при ДВС-синдроме – НФГ

5. Использование предложенного алгоритма выбора антикоагулянта позволило улучшить качество лечения: снизить частоту тромботических осложнений во время ЗПТ в среднем в 3,5 раза; частоту геморрагических осложнений при использовании эноксапарина в 7 раз, НФГ – в 3,4 раза; достоверно снизить длительность олигоурии,

уменьшить показатель «койко-день» в группе пациентов, получавших фраксипарин.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении больного с ОПН в отделение интенсивной терапии обязательным является полное коагулологическое обследование с целью выявления характера повреждения системы гемостаза и определения тактики антикоагулянтной терапии.
2. Для больных с изолированной ОПН:
  - при изолированной тромбоцитопении антикоагулянты выбора – НМГ. Ежедневно подкожно с интервалом 12 часов: эноксапарин в дозе 1 мг/кг/сут или надропарин в дозе 80 аХа IU/кг/сут. На старте процедуры ЗПТ внутривенно в артериальную линию: эноксапарин в дозе 1 мг/кг или надропарин в дозе 14–20 аХа IU/кг.
  - при гиперкоагуляционном синдроме и при его сочетании с тромбоцитопенией антикоагулянт выбора – эноксапарин: ежедневно подкожно с интервалом 12 часов в дозе 1,25 мг/кг/сут- 1,5 мг/кг/сут. Для интрадиализной стабилизации крови внутривенно на старте процедуры в артериальную линию в дозе 1,25 мг/кг.
  - при активации фибринолиза (не являющейся компонентом ДВС-синдрома) и при ее сочетании с тромбоцитопенией антикоагулянт выбора - надропарин: ежедневно подкожно с интервалом 12 часов в дозе 40- 80 аХа IU/кг/сут. При проведении ГД/ ГДФ внутривенно на старте процедуры в артериальную линию в дозе 14–20 аХа IU/кг.
3. Для больных с ОПН в составе ПОН:
  - при коагуляционном варианте ДВС-синдрома, а также при сочетании гиперкоагуляционного синдрома с тромбоцитопенией, антикоагулянт выбора – НМГ эноксапарин: ежедневно подкожно с интервалом 12 часов в дозе 0,75 мг/кг/сут- 1 мг/кг/сут. Для интрадиализной

стабилизации внутривенно на старте процедуры в артериальную линию в дозе 0,5 мг/кг - 0,75 мг/кг.

- при фибринолитическом варианте ДВС-синдрома, а также при сочетании активации фибринолиза с тромбоцитопенией, антикоагулянт выбора – НМГ надропарин. Для проведения системной антикоагулянтной терапии подкожно с интервалом 12 часов: надропарин в дозе 35-40 аХа IU/кг/сут. Для интрадиализной стабилизации внутривенно на старте процедуры в артериальную линию: надропарин в дозе 8–10 аХа IU/кг.
  - НФГ - антикоагулянт выбора при коагулопатии потребления: ежедневно подкожно с интервалом 6 часов в дозе 70 МЕ/кг/сут. Во время проведения ЗПТ внутривенно в артериальную кровопроводящую линию в дозе 10-20 МЕ/кг/час.
4. Лабораторный контроль системы гемостаза проводить 2 раза в сутки. При проведении ЗПТ: скрининг-контроль до ЗПТ; во время ЗПТ через 2 часа - для оценки достаточности интрадиализной стабилизации крови в экстракорпоральном контуре; после ЗПТ – для оценки гемостазиологической динамики.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хачатурова Р.А., Ямпольский А.Ф., Синьков С.В. Изменения гемостазиологических показателей у больных с острой почечной недостаточностью во время заместительной терапии // II съезд межрегиональной ассоциации общественных объединений анестезиологов и реаниматологов Севера-Запада. Сборник докладов и тезисов. Архангельск, 2003.-С141-142.
2. Хачатурова Р.А., Ямпольский А.Ф., Синьков С.В. Состояние системы гемостаза у пациентов, требующих проведения заместительной почечной терапии// Клиническая анестезиология и реаниматология, М.- 2004.-№3.-С.102-103.

3. Хачатурова Р.А., Ямпольский А.Ф., Синьков С.В. Алгоритм выбора антикоагулянта во время заместительной почечной терапии // Вестник интенсивной терапии.- М., 2004.- №5.-С.214-216.
4. Хачатурова Р.А., Ямпольский А.Ф., Синьков С.В. Эффективность использования алгоритма выбора антикоагулянта во время заместительной почечной терапии// Клиническая анестезиология и реаниматология, М., 2004. -№3.-С104-105.
5. Хачатурова Р.А., Ямпольский А.Ф. Частота геморрагического синдрома у больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ)// Сборник научных трудов первой конференции нефрологов Юга России. Ростов-на-Дону, 2004.-С.114-115.
6. Хачатурова Р.А., Ямпольский А.Ф. Дифференциальный подход к антикоагуляции во время заместительной почечной терапии (ЗПТ)// Сборник научных трудов первой конференции нефрологов Юга России. Ростов-на-Дону, 2004.-С113-114.
7. Хачатурова Р.А., Лазарева С.Н., Ямпольский А.Ф. Сравнительная оценка применения нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов для антикоагуляции у больных на программном гемодиализе// Материалы VIII съезда анестезиологов-реаниматологов России.- Иркутск, 2004. – С.152-153.
8. Ямпольский А.Ф., Хачатурова Р.А., Синьков С.В. Антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами у больных с острой почечной недостаточностью // Материалы VIII съезда анестезиологов-реаниматологов России.- Иркутск, 2004. – С.154-155.
9. Хачатурова Р.А., Ямпольский А.Ф., Синьков С.В. Оптимизация антикоагулянтной терапии у больных с острой почечной недостаточностью// Вестник интенсивной терапии. -М.- 2005. - №5. - С. 197-199.

Лицензия ПП № 177924 от 13.03.2005

Подписано в печать 25.10.2005

Бумага Офсетная

Печ. л. 1,0

Тираж 100

Формат 60 x 84

Печать ризография

Заказ № 354

---

ООО "Краснодарская фабрика картонажных изделий".  
г. Краснодар, ул. Красноармейская, 76.