

реднього артеріального тиску на 10-15% від вихідного за рахунок введення сульфату магнію та німодипіну і заповнення об'єму циркулюючої крові високомолекулярним гідроксиетильованим крохмалом (стабізол), забезпечило ранній вихід з коматозного стану. Застосування запропонованого інтенсивного лікування дозволило знизити летальність з 15,7% до 4,8%.

V.V.Moroz, Yu.S.Podolsky. Intensive Care for Eclampic Coma. Moscow, Russia.

Key words: eclampic coma, intensive care, cerebral blood flow.

Objective: to enhance the efficiency of treatment of puerperas with eclampic coma, by substantiating, developing, and introducing new algorithms for correction of systemic hemodynamic, metabolic disturbances, and perfusion-metabolic changes in brain tissues. Studies were conducted in 18 puerperas with eclampic coma (Group 2) in whom the authors used a new treatment algorithm aimed at maintaining baseline cerebral perfusion pressure (CPP), restoring volumetric levels at the expense of interstitial fluid. A control group (Group 1) included 30 patients who received conventional standard therapy. Regional cerebral circulation was measured by a non-invasive (inhalation) radioisotopic method, by applying the tracer Xe^{133} , as described by V.D.Obrist et al., on a modified KPRDI-1 apparatus (USSR). The rate of brain oxygen uptake was determined from the oxygen content between the artery and the internal jugular vein. Central hemodynamic parameters were studied by the direct method of right heart catheterization using a flow-directed Swan-Ganz catheter. The volumes of total and extracellular fluids were estimated using 20% urea and mannitol solutions, respectively, at 0,2 g/kg weight by the procedure of V.M.Mogen. Circulating blood volume (CBV) was determined by a radioisotopic method using, I^{131} albumin on an UR1-7 apparatus (USSR). Cerebral spinal fluid pressure was measured by an InND apparatus. Studies were made in four steps: on admission; on days 2-3; during emergence from coma; before transition. The use of the new algorithm for intensive care for eclampic coma, which is aimed at improving the perfusion metabolic provision of brain structures, with a reduction in mean blood pressure by 10-15% of the baseline level, by administering magnesium sulfate and nimodipine, and at compensating for CBV by high-molecular-weight hydroxyethylated starch (stabizol), ensured early emergence from a comatose state. The proposed intensive care could reduce mortality from 15,7 to 4,8%.

Надійшла до редакції 07.03.2011 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасєва, 2011
УДК 616.61 — 085.38 — 073.27

Оптимизация антикоагулянтной терапии при проведении программного гемодиализа у пациентов с различной массой тела

А.Е.Жук

Городская больница №1, отделение амбулаторного диализа
Мариуполь, Украина

В статье излагается опыт применения низкомолекулярного гепарина — бемипарина (Цибор, Berlin-Chemie Menarini) у пациентов во время хронического гемодиализа. Показаны средние дозы препарата в зависимости от массы тела пациентов. Обнаружено, что при применении бемипарина практически отсутствовало тромбообразование в экстракорпоральном контуре. Препарат характеризуется безопасностью и эффективностью.

Ключевые слова: хронический гемодиализ, тромбы, профилактика, бемипарин.

Введение

Во время процедуры гемодиализа происходит контакт крови с экстракорпоральной сис-

темой, который вызывает дисбаланс гемостаза, что приводит к тромбообразованию. Это следствие активации каскада свертывающей систе-

мы крови, тромбоцитов и характерно для всех экстракорпоральных контуров [3-4].

При контактной активизации белки плазмы, такие как высокомолекулярный кининоген и прекаликреин, активируют фактор XII, что приводит к последующей активации других факторов свертывания по ступенчатому или ускоренному пути. Запущенный каскад приводит к активации всех факторов свертывания, что в конечном итоге приводит к конверсии протромбина в тромбин, который конвертирует фибриноген в фибрин, образующий при полимеризации нерастворимый тромб. Центральное место в каскаде свертывания занимает активированный X-фактор [3].

В настоящее время в арсенале врача имеется множество лекарственных средств, воздействующих на различные звенья каскада свертывания. Их задачами являются предотвращение тромбообразования в экстракорпоральном круге кровообращения (иглы, диализатор, магистрали) и предотвращение тромбирования как во время процедур, так и в период между ними сосудистых доступов (артериовенозные (АВ) фистулы, центральные катетеры, сосудистые протезы).

Неадекватность антикоагуляционной терапии при проведении хронического гемодиализа приводит к синдрому «недодиализа» (уменьшение эффективной поверхности диализатора за счет микротромбозов капилляров, выпадения фибриновой пленки), тромбированию экстракорпорального контура (кровопотеря 210-300 мл), хронической кровопотере (длительная кровотоочивость А-В фистулы, носовые кровотечения и кровотечения из желудочно-кишечного тракта), анемии, потере сосудистого доступа.

Наиболее часто используемыми средствами для предупреждения тромбирования экстракорпорального контура являются прямые антикоагулянты — низкомолекулярные гепарины (НМГ), которые являются деполимеризированной фракцией гепарина и, соответственно, состоят из меньшего числа элементов. Молекулярный вес составляет от 4 кДа до 6,5 кДа. Количественные структурные изменения гепарина приводят к изменению его фармакодинамики и фармакокинетики. В отличие от нефракционированных гепаринов (НФГ), НМГ обладают большей активностью в ингибировании фактора Ха, фактора XIIa и калликреина, вызывая при этом незначительное подавление тромбина и факторов IX и XI, что приводит к минимальному удлинению тромбинового времени и АЧТВ и, соответственно, снижает риск кровотечений. Отношения анти-Ха к анти-Па активности различных НМГ колеблются от 2:1 до 4:1, в связи с чем, в отличие от обычного

НФГ, они обладают более выраженным анти-тромботическим эффектом. Кроме того, НМГ не нарушают метаболизм липидов и не повышают адгезивность тромбоцитов. ГИТ встречается приблизительно в 10 раз реже при использовании гепаринов с низким молекулярным весом, чем при применении НФГ [5].

Бемипарин — это НМГ с самой низкой молекулярной массой (3600 дальтон) и самым продолжительным периодом полувыведения (5,3 ч) [10]. Его антикоагулянтные свойства, как и гепарина, основываются на наличии специфической последовательности пентасахаридов, которая имеет высокую афинность к антитромбину и потенцирует его анти-Ха-факторную активность. Поскольку для ингибирования тромбина (анти-Па-факторная активность) требуется минимальная длина цепи полисахаридов, которая превышает длину цепей бемипарина, этот препарат является НМГ с самым высоким соотношением анти-Ха/анти-Па-факторных активностей, которое составляет 8:1

Бемипарин натрий (RO11; номер по Chemical Abstracts Service: 91449795; АТХ-код: В01АВ12) — это НМГ, полученный путем щелочной деполимеризации (элиминация) и фракционирования коммерческого НФГ из слизистой оболочки кишечника свиней. Процент цепей с ММ между 2000 дальтон и 6000 дальтон составляет 74,6 [7].

Специфическая анти-Ха-факторная активность бемипарина составляет 80-120 МЕ/мг, анти-Па-факторная активность — 5-20 МЕ/мг [7, 8]. Как и другие НМГ, бемипарин увеличивает плазменные уровни свободного и общего ингибитора тканевого фактора (TFPI) [9].

Отмечено, что в эквивалентных анти-Па-факторных концентрациях бемипарин, эноксапарин, надропарин, дальтепарин и тинзапарин показывали сходное ингибирующее действие во всех фазах образования тромбина [10]. При сравнении же НМГ по их анти-Ха-факторной активности бемипарин оказался наименее мощным среди НМГ по влиянию на образование тромбина (анти-Па-факторной активности) из-за самого высокого соотношения анти-Ха/анти-Па-факторных активностей. Соответственно, бемипарин, как и другие НМГ, ингибирует образование тромбина главным образом посредством своей анти-Па-факторной активности. С клинической точки зрения следует принять во внимание то, что анти-Па-факторная активность НМГ быстро уменьшается после подкожного введения, тогда как анти-Ха-активность сохраняется в плазме в течение более длительного периода [9-10].

Таблиця 1

Расчеты доз бемипарина (Цибор) для предотвращения тромбообразования в экстракорпоральном контуре при проведении сеанса гемодиализа в зависимости от веса пациента

Категория по массе тела	Масса, кг	Вводимые дозы, МЕ	Доза, МЕ анти-Ха/кг	Среднее значение, МЕ анти-Ха/кг
До 50 кг	48	3500	72,91	72,91±0,00
	51	3500	68,6	
51-60 кг	53	3500	66,03	63,77±1,59
	54,5	3500	64,2	
	55	3500	63,6	
	57	3500	61,4	
	59,5	3500	58,8	
61-70 кг	62	2500+2500	80,64	77,33±1,15
	63	2500+2500	79,36	
	64	2500+2500	78,12	
	64,5	2500+2500	77,51	
	65	2500+2500	76,9	
	65,5	2500+2500	76,33	
71-80 кг	69	2500+2500	72,46	69,11±0,64
	71,5	2500+2500	69,9	
	72	2500+2500	69,4	
81-90 кг	73,5	2500+2500	68,02	71,71±1,31
	80	3500+2500	75	
	82	3500+2500	73,17	
	85	3500+2500	70,5	
	85,5	3500+2500	70,17	
Свыше 90 кг	88	3500+2500	68,18	69,9±0,00
	96	3500+3500	72,9	
	104	3500+3500	67,03	
Средняя доза				70,78±2,26

Объем распределения бемипарина натрия после внутривенной инъекции здоровым добровольцам составил 5,1 л. Бемипарин быстро абсорбируется после подкожной инъекции, его биодоступность достигает 96% [6, 8]. Однократное введение бемипарина (2500-12500 МЕ) подкожно здоровым добровольцам увеличивает анти-Ха-факторную активность, достигая максимума (Emax) в течение 2-6 ч. Бемипарин имеет линейную элиминацию через почки. Доза бемипарина 2500-12500 МЕ имеет длинный период полувыведения (4-5 ч). Измеряемые плазменные уровни анти-Ха-факторной активности охраняются более 18 ч после профилактического и терапевтического подкожного введения бемипарина [8].

Материалы и методы исследования

Работа проводилась на базе отделения амбулаторного диализа ГБ №1 г. Мариуполя в течение 5 мес. и построена на результатах 2300 процедур хронического диализа, проводимых у 23 паци-

ентов. Оценивалась эффективность применения бемипарина в виде препарата Цибор для проведения гемодиализной терапии. Эффективность оценивалась по образованию видимых на глаз стужков в конце диализа. Безопасность процедуры оценивалась по времени установления гемостаза в месте пункции к концу 4 ч процедуры.

На фармацевтическом рынке Украины бемипарин представлен препаратом Цибор производства компании «Berlin-Chemie Menarini».

Процедуры гемодиализа проводились на аппаратах «Иннова» производства «Гамбро». Диализаторы применялись синтетические (полиамикс) типа «Polyflux».

По массе пациенты распределились следующим образом: до 50 кг — 1 (4,4%) человек; 51-60 кг — 6 (26,0%); 61-70 кг — 7 (30,4%); 71-80 кг — 3 (13,0%); 81-90 кг — 5 (21,8%); свыше 91 кг — 1 (4,4%) человек. Мужчин было 16 (69,5%), женщин — 7 (30,5%).

Все пациенты получают заместительную почечную терапию методом амбулаторного хронического гемодиализа по поводу терми-

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

нальної стадії ХПН, розвившейся на фоні хронічного гломерулонефриту — 11 (47,8%) чоловік; полікістоза нирок — 8 (34,8%) чоловік; діабетическої нефропатії — 2 (8,7%) чоловіка; вроджених захворювань мочевиводячої системи — 2 (8,7%) чоловіка.

Результати дослідження і їх обговорення

Первоначально в течение 1 недели проведено 69 процедур с применением рекомендованной дозы Цибора: 2500 МЕ а/Ха (41,6 МЕ а/Ха/кг) — для пациентов с массой тела до 60 кг, 3500 МЕ а/Ха (43,7 МЕ а/Ха /кг) — для пациентов с массой тела свыше 60 кг. Препарат вводился однократно болюсно в начале процедуры в артериальный коннектор экстракорпорального контура. В 69 (100%) случаях в конце процедуры отмечалось образование сгустков крови в экстракорпоральном контуре. В 5 (7,24%) случаях отмечалось тромбирование диализатора.

Литература

1. Анашкин В.А., Лосев В.С. Гипокоагуляционная терапия низкомолекулярными гепаринами на заместительной почечной терапии гемодиализом // Тр. пациент. — 2006. — №7.
2. Шулутко Е.М. Бемипарин — низкомолекулярный гепарин второго поколения в лечении и профилактике венозных тромбозов // Тр. пациент. — 2007. — Т.5. — №15-16.
3. Kolb G., Fischer W., Seitz R. et al. Hemodialysis and blood coagulation: the effect of hemodialysis on coagulation factor XIII and trombin-antitrombin III complex // Nephron. — 1991. — Vol. 58. — P. 106-108.
4. Ishii Y., Yano S., Kanai H. et al. Evaluation of blood coagulation-fibrinolysis system in patients receiving chronic hemodialysis // Nephron. — 1996. — Vol. 73. — P. 407-412 (B).
5. Bick R.L., Frenkel E.P. Clinical aspects of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis and other side effects of heparin therapy // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 1999. — Vol. 5 (Suppl. 1). — P. 7-15.
6. Weitz J.L. Low-molecular-weight heparins // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 33. — P. 688-699.
7. Gebaska M.A., Tittley I., Paterson H.F. et al. High-affinity binding sites for heparin generated on leukocytes during apoptosis arise from nuclear structures segregated during cell death // Blood. — 2002. — Vol. 99. — P. 2221-2227.
8. Canovas M., De Luna M., Basi N. RO-11, a new low molecular weight heparin / Proceedings of the 13th International Congress on Thrombosis. — Bilbao, Spain, 1994.
9. Falkon L., Saenz-Campos D., Antonijoan R. et al. Bioavailability and pharmacokinetics of a new low molecular weight heparin (RO-11). A three way cross-over study in healthy volunteers // Thromb. Res. — 1995. — Vol. 78. — P. 77-86.
10. Falkon L., Bayes M., Frontera G. et al. Pharmacokinetics and tolerability of a new low molecular mass heparin (RO-11) in healthy volunteers — a dose-finding study within the therapeutic range // Thromb. Haemost. — 1997. — Vol. 77. — P. 133-136.

А.Є.Жук. Оптимізація антикоагулянтної терапії при проведенні програмного гемодіалізу у пацієнтів з різною масою тіла. Маріуполь, Україна.

Ключові слова: хронічний гемодіаліз, тромби, профілактика, беміпарин.

У статті наведено досвід застосування низькомолекулярного гепарину — беміпарину (Цибор, Berlin-Chemie Menarini) у пацієнтів під час хронічного гемодіалізу. Показано середні дози препарату в залежності від маси тіла пацієнтів. Виявлено, що при застосуванні беміпарину практично було відсутнім тромбоутворення в екстракорпоральному контурі. Препарат характеризується безпечністю та ефективністю.

A.E.Zhuk. Optimization of anticoagulant therapy in programming hemodialysis at patients with different body mass. Mariupol, Ukraine.

Key words: chronic hemodialysis, clots, prevention, bempiparin.

The experience of use of low weight heparin — bempiparin (Cibor, Berlin-Chemie Menarini) at patients with chronic hemodialysis was given. The average doses depending from body mass of patients are shown. It was demonstrated that clotting in extracorporeal bypass was absent in case of use of bempiparin. This drug is safe and effective.

Надійшла до редакції 15.02.2011 р.