

А.М. Караськов, Т.А. Сокольникова, А.С. Борисов

Оценка эффективности цитратной антикоагуляции при проведении продленной заместительной почечной терапии у кардиохирургических больных

ФГБУ «ННИИПК
им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России,
630055, Новосибирск,
ул. Речуновская, 15,
journal@meshalkin.ru

УДК 616.12
ВАК 14.01.20

Поступила в редакцию
26 декабря 2012 г.

© А.М. Караськов,
Т.А. Сокольникова,
А.С. Борисов, 2013

Системная антикоагуляция при проведении продолженной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) у кардиохирургических больных повышает риск послеоперационных осложнений. Перспективным альтернативным методом является цитратная антикоагуляция. Оценка ее эффективности и влияние на параметры гемостаза и осложнения – цель настоящего исследования. Установлено, что эффективная цитратная антикоагуляция достигается при АВС в экстракорпоральном контуре от 120 до 160 с. Ключевые слова: цитратная антикоагуляция; гемостаз; заместительная почечная терапия.

Применение ПЗПТ обеспечивает наибольшую гемодинамическую стабильность и способствует длительному поддержанию гомеостаза и создает оптимальные условия для восстановления утраченной ауторегуляции [1, 2]. Потребность в постоянной антикоагуляции для сохранения эффективности работы экстракорпорального контура (ЭК) остается наиболее уязвимым местом ПЗПТ. Традиционно используемый в качестве антикоагулянта нефракционированный гепарин при длительном применении нередко вызывает тромбоцитопению, геморрагические осложнения (10–50%) и другие нежелательные явления [4, 5].

Эффект гепарина у пациентов в критических состояниях бывает непредсказуем из-за развития резистентности на фоне низких уровней антитромбина III, неспецифического связывания белками, что приводит к частым тромбозам ЭК даже на фоне массивной гепаринизации (свыше 13–15 ЕД/кг/ч) [4]. По данным многоцентрового исследования V.E.S.T. kidney, из-за многочисленных проблем, связанных с применением гепарина, в настоящее время 33% ПЗПТ проводятся без использования антикоагулянтов. Такая практика значительно сокращает эффективное время работы ЭК, повышает риск внезапной потери крови пациента и нарушает важнейший принцип терапии – ее непрерывность [3]. Поэтому возрастает интерес к цитратной антикоагуляции. Несомненное достоинство цитрата состоит в том,

что, что в роли антикоагулянта он действует только в ЭК, образуя хелатные комплексы с ионами кальция [6]. Цитрат подается в ЭК до гемофильтра, образует комплекс с ионами кальция (Ca^{2+}) и блокирует свертывание.

После восполнения ионизированного кальция восстанавливается коагуляция в системном кровотоке. Поэтому предполагается, что цитратная антикоагуляция не влияет на системный гемостаз [8, 9] и может применяться у больных со сложными нарушениями системы свертывания, при выраженной тромбоцитопении, риске геморрагических осложнений и продолжающихся кровотечениях [6–8]. Антикоагуляция цитратом предпочтительна для длительного использования у больных в ОРИТ, часто имеющих стрессовые поражения ЖКТ, постоянно нуждающихся в инвазивных манипуляциях, с сепсисом и расстройствами коагуляции, при острой церебральной недостаточности [6, 8].

Применение цитрата в качестве антикоагулянта для ПЗПТ снижает частоту кровотечений и других геморрагических осложнений, уменьшает потребность в гемотрансфузиях и потери по дренажам в послеоперационном периоде [7, 10, 11]. Отмечено статистически значимое увеличение времени эффективной работы ЭК при сравнении цитратной и других способов антикоагуляции [4, 11]. Одной из технологий цитратной антикоагуляции является проведение гемофильтрации с 0,2% раствором

Prismocitrate 10/2 на аппарате Prismaflex. Пока это единственный сертифицированный раствор низкой концентрации, который одновременно можно использовать как антикоагулянт и буферный раствор [6]. Такой раствор может более точно дозироваться, а за счет прецизионного разведения крови – снижать потребность в антикоагуляции. В настоящее время доступны единичные публикации о применении раствора Prismocitrate 10/2 на небольших группах больных. Практически отсутствуют данные об эффективности и безопасности его использования у кардиохирургических пациентов [10, 12], которые требуют особого внимания и осторожности в связи с высоким риском кумуляции цитрата. Неясны эффективная для антикоагуляции в ЭК цитратная доза, влияние на системный гемостаз и частоту геморрагических осложнений. Цель исследования – оценка эффективности цитратной антикоагуляции при проведении ПЗПТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведено проспективное когортное исследование эффективности применения раствора Prismocitrate 10/2 в качестве антикоагулянта и субституата во время продолженной гемофильтрации на аппарате Prismalex у больных с острым почечным повреждением (ОПП) после кардиохирургических операций в условиях ИК. Анализировали эффективность цитратной антикоагуляции раствором Prismocitrate 10/2 и ее влияние на системный гемостаз, сравнивали способы контроля антикоагуляции в ЭК, развитие и частота геморрагических осложнений. Рандомизация была невозможна из-за наличия у больных противопоказаний к проведению ПЗПТ с системной антикоагуляцией. С 2009 по 2012 г. проведено 423 процедуры продолженной гемофильтрации у 102 больных после кардиохирургических операций в условиях ИК. У всех больных отмечалось ОПП стадии Failure по международной классификации RIFLE. О тяжести состояния больных свидетельствует высокий средний балл по шкале APACHE II до начала терапии, высокая потребность в респираторной и гемодинамической поддержке.

Характеристика больных (n = 102):

возраст, лет – 59±11;

вес, кг – 73±12;

мужской пол – 59 (58%);

APACHE II, баллы – 29,7±4;

кол-во органических дисфункций – 3,6±0,7;

ИВЛ – 89 (87%);

адреномиметики – 75 (73%);

ХБП II–III стадии – 52 (51%);

ОПП ст. F (RIFLE) – 70 (69%);

среднее время ИК, мин – 186±65;

окклюзия аорты, мин – 113±38.

Показаниями к выбору цитратной антикоагуляции считали: геморрагические осложнения на фоне антикоагуляции гепарином (35%), рецидивирующие крово-

течения в послеоперационном периоде (33%), нарушения коагуляции, выраженную тромбоцитопению (13%), острую церебральную недостаточность (инсульты, субарахноидальные кровоизлияния, отек мозга в послеоперационном периоде, нейрохирургические операции) (29%), частый тромбоз контура на фоне гепарина (8%), аллергию к гепарину в анамнезе (2%). Более чем у трети больных было сочетание нескольких показаний.

Перед началом терапии и каждые сутки у больных определялись биохимические показатели, общий кальций, магний и фосфор; активированное время свертывания (АВС) и АЧТВ, АТ III, МНО (у больных, получающих непрямые антикоагулянты), общий анализ крови и количество тромбоцитов. До начала ПЗПТ и в ходе терапии первые 3 часа – каждый час, в дальнейшем – через каждые 3 часа контролировались газы крови из артерии и из ЭК после гемофильтра; по уровню ионизированного кальция в ЭК подбирались эффективная цитратная доза, по концентрации Ca^{2+} в артерии подбирались адекватная скорость введения кальция глюконата через отдельный венозный доступ. Каждые 4–6 часов и через час после изменения цитратной дозы определяли АВС в контуре и системном кровотоке.

Проводилась продолженная гемофильтрация на аппарате Prismaflex с антикоагуляцией раствором Prismocitrate 10/2, использовали гемофильтры HF1000 и HF1400 (мембрана полиарилэтерсульфон), начинали согласно протоколу GAMBRO [12]. Антикоагулянт Prismocitrate 10/2 вводился в прецилицию насосом перед насосом крови (НПНК) в соответствии с выбранной цитратной дозой и скоростью кровотока. Целью был подбор эффективной дозы цитрата для максимально продолжительной работы контура при минимально возможной цитратной нагрузке. Цитратная доза, достаточная для антикоагуляции в ЭК, выражалась в ммоль цитрата на 1 л перфузированной крови и подбирались таким образом, чтобы концентрация Ca^{2+} в контуре после фильтра находилась в пределах 0,25–0,35 ммоль/л, что достаточно для антикоагуляционного эффекта [13].

Если уровень ионизированного кальция в контуре превышал 0,35 ммоль/л, цитратная доза увеличивалась на 0,1–0,5 ммоль/л крови, если снижался ниже 0,25 ммоль/л, доза цитрата снижалась. Замещающий бикарбонатный раствор PrismaSol 2 подавался строго в постдилюцию со скоростью 1,0–1,5 л/ч. Растворы кальция глюконата 10% и магния сульфата 25% инфузировались автошприцами через отдельный сосудистый доступ, скорость устанавливалась так, чтобы поддерживать уровень ионизированного кальция и магния в системном кровотоке в пределах 0,85–1,0 и 0,8–1,0 ммоль/л. Параметры цитратной антикоагуляции подбирались каждому больному индивидуально в соответствии с исходным коагуляционным статусом, динамикой изменений уровня ионизированного кальция в плазме и ЭК, контролировались индексом кальция и КОС. Эффективность антикоагуляции оценивали по динамике сни-

Таблица 1
Сравнительные параметры антикоагуляции Prismicitrate 10/2 3P – замещающий раствор Primasol 2 в постдилацию

Параметр	Рекомендуемые параметры протокола фирмы-производителя	Результаты исследования
Скорость кровотока, мл/мин	150	122±11
Доза цитрата, ммоль на 1 л крови	3	3,53±0,25
Скорость НПНК, мл/ч	2250	2135±188
Скорость 3P, мл/ч	1000	1190±155
Скорость кальция глюконата 10%, мл/ч	10	16±5
Скорость магния сульфата, мл/ч	2	1,5±0,2

жения азотемии и поддержания ее в нормальных пределах, определяли среднюю продолжительность жизни гемофильтра. Считали количество гемофильтров, прекративших функционирование по причине угрожающего тромбоза или в связи с тромбозом контура, и общее количество израсходованных гемофильтров по другим причинам (транспортировка больного в операционную или на диагностическое исследование, окончание терапии и т. п.).

В полученных результатах подсчитывали средние параметры скорости кровотока и потока Prismicitrate 10/2, замещающего раствора, кальция глюконата и магния сульфата, среднюю цитратную дозу. Анализировали динамику количества тромбоцитов, влияние терапии на системный гемостаз, влияние системного гемостаза на начальную цитратную дозу, зависимость ABC в контуре от цитратной дозы и скорость ABC в контуре, соответствующую адекватной длительной антикоагуляции, соотношение ее с системным ABC. Изучали колебания ионизированного кальция в плазме и ЭК и зависимость их от параметров антикоагуляции.

Статистическая обработка данных велась в программе Statistica 6.0, применяли методы дескриптивной статистики. Для количественных признаков с нормальным распределением определяли среднее значение и стандартное отклонение, для качественных – абсолютное количество и процент от общего числа; статистическую значимость различий средних значений, полученных исходно и в процессе терапии, рассчитывали с использованием парного критерия Стьюдента. За требуемый уровень значимости принят $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Продолжительность лечения одного больного составляла 118 ч (20–672 ч). Максимальная длительность непрерывной цитратной гемофильтрации была 28 суток. Использованы 238 гемофильтров, 109 из них прекратили функционирование по причине прогрессирующего снижения эффективности работы, риска тромбоза контура. В 129 случаях прерывание работы ЭК с гемофильтром происходило из-за прекращения лечения, диагностических процедур. Средняя «жизнь» фильтра составила 42 ± 12 ч. При сравнении у тех же больных, получавших до начала цитратной гепариновую антикоагуляцию ($n = 53$), средняя «жизнь» гемофильтра составила 26 ± 9 ч ($p < 0,001$). Перед началом ПЗПТ средний уровень мочевины был $24,7 \pm 3,5$ ммоль/л, креатинина – 256 ± 43 мкмоль/л. В процессе терапии в среднем на третьи сутки достигалось снижение азотемии. Мочевина снижалась до $8,7 \pm 1,8$ ммоль/л, креатинин 108 ± 21 мкмоль/л. В дальнейшем показатели азотемии стабилизировались в этих пределах, что подтверждает достаточную эффективность проводимой ПЗПТ. Общая доза ПЗПТ по эффлюенту составила 44 ± 6 мл/(кг · ч), без учета предилуции.

Продолженную заместительную почечную терапию начинали с цитратной дозы 3 ммоль/л крови, рекомендованной протоколом GAMBRO для ПГФ с антикоагуляцией Prismicitrate 10/2. В процессе терапии начальная цитратная доза 3 ммоль/л крови была изменена на большую (от 3,3 до 4,5 ммоль/л) в 87%. Средняя цитратная доза составила $3,53 \pm 0,25$ ммоль/л крови. При неадекватной стартовой цитратной дозе и исходной гиперкоагуляции отмечался быстрый рост трансмембранного давления с увеличением риска тромбоза гемофильтра. Поэтому для подбора оптимальной дозы мы определяли концентрацию Ca^{2+} в контуре и плазме первые 3 часа каждый час (табл. 1). В настоящем исследовании не получено отрицательного влияния цитратной антикоагуляции на динамику количества тромбоцитов, АТ III, АЧТВ и системное ABC независимо от цитратной дозы и длительности непрерывной терапии. Напротив, по сравнению с исходной гипокоагуляцией отмечается значимое возрастание количества тромбоцитов, уровня АТ III и укорочение АЧТВ (табл. 2).

Поэтому для подбора оптимальной дозы мы определяли концентрацию Ca^{2+} в контуре и плазме первые 3 часа каждый час (табл. 1). В настоящем исследовании не получено отрицательного влияния цитратной антикоагуляции на динамику количества тромбоцитов, АТ III, АЧТВ и системное ABC независимо от цитратной дозы и длительности непрерывной терапии. Напротив, по сравнению с исходной гипокоагуляцией отмечается значимое возрастание количества тромбоцитов, уровня АТ III и укорочение АЧТВ (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Перед началом ПЗПТ с цитратной антикоагуляцией у больных, по данным коагулограммы, преобладала гипокоагуляция. Отмечался значительно сниженный уровень тромбоцитов, АТ III и удлинение АЧТВ, что обусловлено использованием гепарина, кровопотерей, применением экстракорпоральных методов поддержания гемодинамики, проявлениями печеночной недостаточности, сепсисом, уремией. В связи с высоким риском кровотечений у таких пациентов рекомендуется использовать антикоагуляцию цитратом [4, 8, 13]. Отмена гепарина в таких случаях и переход на альтернативную (цитратную) антикоагуляцию приводили к постепенному (с 3-х до 7–10-х суток)

Таблица 2

Показатели коагуляционного статуса до начала и в процессе терапии

Параметр	До начала ПЗПТ	В течение терапии	p
АЧТВ системное, с	61±18	46±12	<0,01
АВС в магистральном кровотоке, с	123±15	115±15	<0,01
АВС крови в ЭК, с	–	135±10	
АТ III, %	56,2±10	71,6±11	<0,01
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	93±42	112±36	<0,01
Общая жизнь гемофильтра, ч		38±12	
Ca ²⁺ в крови ЭК, ммоль/л	–	0,33±0,03	

восстановлению нормального количества тромбоцитов, которое существенно не изменялось на фоне длительной (до 28 суток подряд) терапии. Также был отмечен статистически значимый рост уровня АТ III и укорочение АЧТВ.

В группе больных, получавших ПЗПТ с цитратной антикоагуляцией, до начала терапии у 65,7% (67 пациентов) в послеоперационном периоде развились геморрагические осложнения. В 34% случаев (23 пациента) потребовалось оперативное лечение с целью гемостаза, остальные велись консервативно. После начала заместительной почечной терапии с цитратной антикоагуляцией только в 4,9% (5 пациентов) отмечались рецидивы кровотечений, что характеризует безопасность этого способа антикоагуляции при лечении больных с высоким риском геморрагических осложнений.

Согласно литературным данным и инструкции по применению раствора Prismocitrate 10/2, мониторинг антикоагуляции в ЭК можно осуществлять различными способами – контролем концентрации Ca²⁺ и определением АВС, где АВС необходимо поддерживать в пределах 200–250 с для адекватной антикоагуляции в контуре [8, 9, 14]. Мы изучали оба способа и установили, что при цитратной антикоагуляции, сохраняющей эффективную работу гемофильтра до нескольких суток непрерывно (максимально до 4 суток без замены фильтра с поддержанием нормальной азотемии и отсутствии признаков тромбоза контура), АВС в контуре в среднем составляло 135±10 с (127–151). При увеличении дозы до 4 ммоль/л крови отмечалось постепенное, через 30–40 мин, возрастание АВС в контуре в среднем на 15%. При этом системное АВС не изменялось. Несмотря на незначительное увеличение АВС в контуре (135±10) по сравнению с системным (115±15) (p<0,01). Попытки поддержания АВС в контуре на уровне 200–250 с

могут привести к значительному увеличению цитратной дозы и повышению риска накопления цитрата в системном кровотоке.

ВЫВОДЫ

1. Цитратная антикоагуляция – метод выбора при проведении ПЗПТ у больных с высоким риском кровотечения.
2. Рекомендуемая стартовая цитратная доза для кардиохирургических пациентов при проведении гемофильтрации на аппарате Prismaflex составляет 3,5 ммоль/л.
3. Эффективная цитратная антикоагуляция достигается при АВС в ЭК от 120 до 160 с.
4. Применение ПЗПТ с антикоагуляцией раствором Prismocitrate 10/2 не оказывает существенного влияния на системный гемостаз в дозах до 4,5 ммоль/л.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Uchino S., Bellomo R., Kellum J.A. et al. // International J. Artificial Organs. 2007. V. 30, № 4. P. 281–292.
2. Clark W.R. et al. // Blood Purif. 2006. V. 24. P. 487–498.
3. Uchino S. et al. // Intensive Care Med. 2007. V. 33. P. 1563–1570.
4. Straaten H.M. et al. // Critical Care. 2011. V. 15, № 1. P. 202–211.
5. Логинов С.П., Павлова Т.А., Евдокимов Е.А. и др. // Неотложная медицина. 2011. Т. 15, № 3. С. 33–36.
6. Davenport A., Tolwani A. // NDT Plus. 2009. V. 2. P. 439–447.
7. Palsson R., Niles J.L. // Kidney Int. 1999. V. 55. P. 1991–1997.
8. Straaten H.M. // Blood Purif. 2010. V. 29. P. 191–196.
9. Mehta R.L., Donald B.R. et al. // Kidney Int. 1990. V. 38. P. 976–981.
10. Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Григорьев Е.В. // Досягнення Біології та Медицини. 2012. № 1. P. 64–66.
11. Monchi M. et al. // Intensive Care Med. 2004. V. 30. P. 260–265.
12. Мухоедова Т.В., Сокольникова Т.А. // Анестезиология и реаниматология. 2010. № 5. С. 41–45.
13. Kutsogiannis D.J. et al. // Am. J. Kidney Dis. 2000. V. 35. P. 802–811.
14. Dorval M. et al. // Int. Care Med. 2003. V. 29, № 7. P. 1186–1189.