

АНТИКОАГУЛЯЦИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОЦЕДУР ПРОДЛЕННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

*Логинов С.П., Бударина М.С., Андрейцева Э.В.
Макарова Т.Б., Попок З.В., Шабунин А.В.,
Яковлев В.Н.,
ГКБ им. С.П. Боткина, Москва, Россия*

Компоненты свертывающей системы

- Сосудисто-Тромбоцитарный
- Плазменный

Сосудисто-тромбоцитарный компонент свертывающей системы

- Наиболее важными факторами, обеспечивающими первичный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, являются: 1) число тромбоцитов в крови; 2) фактор Виллебранда, способствующий адгезии и агрегации тромбоцитов; 3) наличие в мембранах тромбоцитов специфического рецептора (гликопротеина I_b), обеспечивающего вместе с фактором Виллебранда адгезию пластинок к коллагеновым волокнам поврежденного сосуда; 4) наличие в мембранах активированных тромбоцитов рецепторов (гликопротеины II_b и III_a), вступающих в специфическую реакцию с фибриногеном тромбоспондином и другими белками, что имеет значение в формировании необратимой агрегации пластинок. 5) нормальный синтез в тромбоцитах из арахидоновой кислоты тромбоксана A₂ и простациклина.



Методы исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

- Резистентность (ломкость) капилляров.
- Время кровотечения
- Подсчет числа тромбоцитов
- Ретракция сгустка крови
- Определение ретенции (адгезивности) тромбоцитов
- Исследование агрегации тромбоцитов

Плазменный компонент свертывающей системы

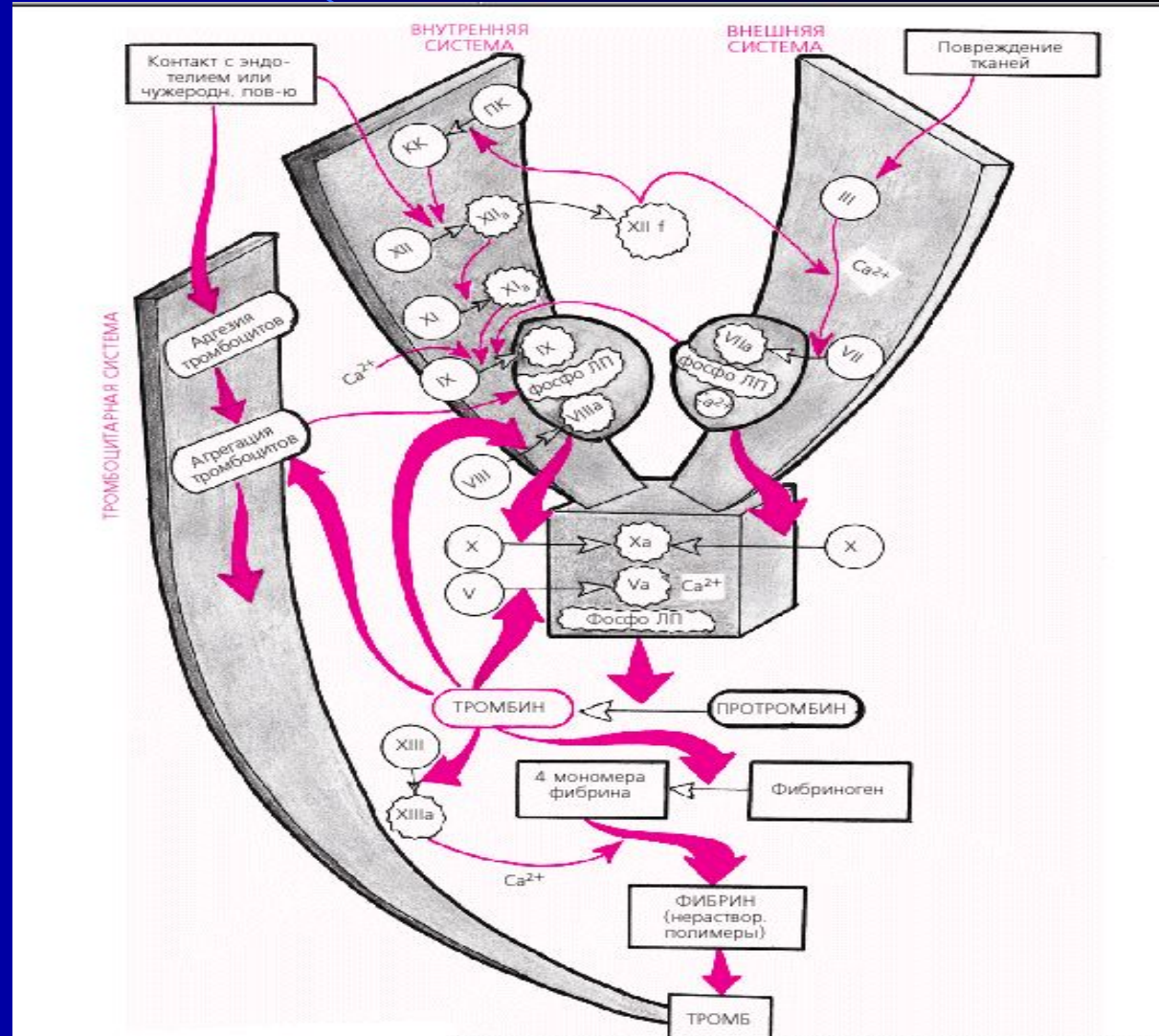
Фактор свертывания	Название	Свойства
I	Фибриноген	Белок
II	Протромбин	α 1-глобулин
III	Тканевой тромбопластин	Фосфолипо-протеиды
IV	Ионы Ca^{2+}	—
V	Проакцелерин	β -глобулин
VII	Проконвертин	α -глобулин
VIII	Антигемофильный глобулин А (АГГ) в комплексе с фактором Вилленбранда	β 2-глобулин
IX	Фактор Кристмаса	α 1-глобулин
X	Фактор Стюарта-Прауэра	α 1-глобулин
XI	Плазменный предшественник тромбопластина (ППТ)	γ -глобулин
XII	Фактор Хагемана	β -глобулин
XIII	Фибринстабилизирующий фактор	β -глобулин
—	Прекалликреин (ПК) фактор Флетчера	β -глобулин
—	Высокомолекулярный кининоген (ВМК), фактор Фитцджеральда	α 1-глобулин

*Плазменный компонент
свертывающей системы*



Плазменный компонент свертывающей системы

Схема свертывания крови.
Красными стрелками обозначена активация факторов свертывания, черными — превращения. Римские цифры в кружочках с ровными контурами — неактивированные факторы свертывания, в кружочках с неровными контурами — активированные факторы свертывания



Методы исследования плазменного компонента

Для определения состояния гемокоагуляции используют несколько групп методов

- ориентировочные (базисные) методы, характеризующие процесс свертывания в целом, отдельные его фазы, а также дающие возможность оценить внешний и внутренний механизмы коагуляции
- методы, позволяющие дифференцировать дефицит отдельных факторов свертывания крови
- методы, позволяющие выявить внутрисосудистую активацию системы свертывания крови.

Методы исследования плазменного компонента

К базисным методам относятся:

- определение времени свертывания крови
- определение времени рекальцификации стабилизированной крови (плазмы)
- активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ)
- протромбиновое время (протромбиновый индекс)
- тромбиновое время

Методы исследования плазменного компонента

ВАЖНО!

Удлинение времени свертывания свидетельствует о значительных сдвигах в системе гемокоагуляции и чаще указывает на:

- выраженную недостаточность факторов, участвующих во внутреннем механизме коагуляции;
- дефицит протромбина;
- дефицит фибриногена;
- *наличие в крови ингибиторов свертывания, в частности гепарина.*

Методы исследования плазменного компонента

Удлинение времени рекальцификации может быть обусловлено:

- Недостаточностью большинства плазменных факторов свертывания (кроме факторов VII и XIII).
- Дефицитом тромбоцитарного фактора III (при выраженной тромбоцитопении или нарушении реакции высвобождения).
- Избыточным содержанием в плазме ингибиторов свертывания (гепарина)
- Наличием ДВС-синдрома.

Методы исследования плазменного компонента

ВАЖНО!!!

- АЧТВ чрезвычайно чувствительно к дефициту плазменных факторов свертывания, участвующих во внутреннем механизме свертывания (факторы XII, XI, IX, VIII) и не зависит от дефицита тромбоцитов или их функциональной недостаточности (в связи с добавлением кефалина).
- удлиняется также при наличии в крови ингибиторов свертывания (гепарина) и может быть использован как чувствительный тест для контроля за лечением гепарином, однако взятие проб на постоянной инфузии гепарина делает результаты хаотичными и неинформативными.
- Для точности выполнения исследования необходимо применение специальных реактивов, которые осаждают гепарин.

Методы исследования плазменного компонента

Наиболее частыми причинами изменения протромбинового индекса являются:

- прием непрямых антикоагулянтов (фенилин, синкумор, неодикумарин и др.)
- дефицит соответствующих витамин К-зависимых факторов свертывания (факторы II, VII, IX, X) при тяжелых поражениях паренхимы печени (гепатит, цирроз, рак) и недостаточности витамина К (механическая желтуха, нарушения всасывания в кишечнике, дисбактериоз кишечника и т. п.)
- дефицит фибриногена (гипофибриногенемия), являющегося К-независимым фактором свертывания (тяжелые поражения паренхимы печени и др.).

Методы исследования плазменного компонента

Причинами удлинения тромбинового времени являются:

- афибриногенемия и гипофибриногенемия
- ДВС-синдром и другие патологические состояния, сопровождающиеся феноменом паракоагуляции с нарушением процесса полимеризации фибрина и нарастанием концентрации в крови продуктов деградации фибрина (ПДФ)
- тяжелые поражения белкосинтетической функции печени, сопровождающиеся снижением синтеза фибриногена
- острый фибринолиз
- увеличение в крови концентрации ингибиторов тромбина (антитромбина III, гепарина)
- определение тромбинового времени используется для контроля за лечением гепарином и фибринолитиками.

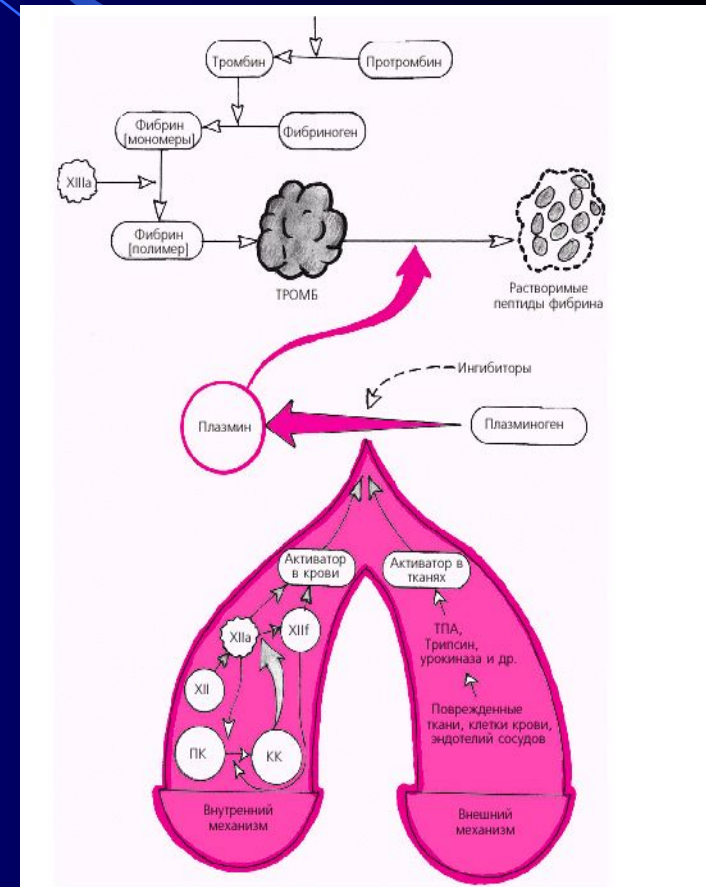
Методы исследования плазменного компонента

ВАЖНО!!!

- ☹️ Оценка свертывания крови с помощью описанных базисных тестов *позволяет составить общее ориентировочное представление о процессе коагуляции крови*. При этом следует иметь в виду, что такие показатели как время свертывания крови и время рекальцификации плазмы обладают весьма низкой чувствительностью и специфичностью, и, следовательно, информативностью: они изменяются, как правило, лишь при выраженных нарушениях коагуляции крови и не позволяют судить (хотя бы предположительно) о повреждениях отдельных ее механизмов и этапов.
- ☺️ Преимуществом в том, что *они позволяют судить не только о состоянии всей свертывающей системы в целом, но и о возможной недостаточности отдельных факторов свертывания*.

Компоненты противосвертывающей системы (фибринолиза)

- Медленно протекающая коагуляция — нормальный физиологический процесс. В крови даже в отсутствии повреждения сосудов непрерывно происходит превращение небольшого количества фибриногена в фибрин, расщепление и удаление которого обеспечивается специальной системой — системой фибринолиза. Главным компонентом этой системы является плазмин (фибринолизин). Он отщепляет от фибрина растворимые пептиды, способствуя тем самым растворению тромба, расщепляет некоторые факторы свертывания крови (фибриноген, факторы V, VII, IX, XI, XII). Кроме того, образующиеся в процессе тромболитика растворимые пептиды фибрина тормозят действие тромбина. Таким образом, плазмин не только растворяет образовавшийся тромб, но и препятствует дальнейшему свертыванию крови.



Компоненты противосвертывающей системы (фибринолиза)

Антикоагулянты

- Первичные (инактивация всех ключевых факторов свертывания)
- Вторичные (ингибиторы превращения плазминогена в плазмин)

Компоненты противосвертывающей системы (фибринолиза)

К первичным антикоагулянтам относятся:

- **Антитромбин III** - инактивирует все ключевые факторы свертывания: тромбин (IIa), фактор Xa, IXa, XIa, VIIa, XIIa. Кроме того, антитромбин III является плазменным кофактором гепарина, образуя с ним комплекс, обладающий выраженными антикоагулянтными свойствами
- **Гепарин** — ингибитор поливалентного действия, ограничивающий все фазы плазмокоагуляции, особенно в комплексе с антитромбином III
- **α_2 -макрोगлобулин** — белок, являющийся ингибитором тромбина, плазмина, калликреина
- **Протеин С** — витамин-К-зависимый физиологический антикоагулянт, инактивирующий факторы VIII и V при участии двух кофакторов (протеина S и тромбомодулина)
- **α_1 -антитрипсин I** — ингибитор тромбина, факторов IXa, XIa, XIIa, плазмина и калликреина и др.

Компоненты противосвертывающей системы (фибринолиза)

**К основным вторичным антикоагулянтам
относятся:**

- фибрин (обозначаемый антитромбином I)
- продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ)

Методы исследования противосвертывающей системы (фибринолиза)

Наиболее распространенные в клинической практике
методы оценки состояния противосвертывающей
системы:

- Исследование функциональной активности антитромбина III
- исследование времени и степени лизиса (растворения) сгустков крови или эуглобулиновой фракции плазмы (общеоценочные пробы) – позволяет оценить состояние внутреннего и внешнего механизмов образования плазминогена.
- определение концентрации плазминогена, его активаторов и ингибиторов
- выявление растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК)
- выявление продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ).

Методы исследования противосвертывающей системы (фибринолиза)

ВАЖНО!!!

- ⊖ Дефицит антитромбина III (наследственный или приобретенный) сопровождается тяжелым тромботическим состоянием, характеризующимся рецидивирующими тромбозами магистральных вен конечностей и внутренних органов, тромбоэмболиями легочной артерии, инфарктами различных органов. При этом антикоагулянтная активность гепарина, вводимого парентерально, резко снижается из-за отсутствия кофактора — антитрипсина III.
- замедление (более 5 ч) лизиса эуглобулиновой фракции плазмы в условиях основного обмена
- отсутствие реакции системы на стимуляторы внешнего механизма активации плазминогена (манжеточная проба и физическая нагрузка, и др.).

Методы исследования противосвертывающей системы (фибринолиза)

ВАЖНО!!!

- ☹ Признаками недостаточности фибринолитической системы являются: 1) замедление (более 5 ч) лизиса эуглобулиновой фракции плазмы в условиях основного обмена; 2) отсутствие реакции системы на стимуляторы внешнего механизма активации плазминогена (манжеточная проба и физическая нагрузка, и др.).

Методы исследования противосвертывающей системы (фибринолиза)

ВАЖНО!!!

- ⊖ Образующийся в процессе коагуляции плазмы фибрин и являющийся по сути конечным продуктом этого процесса одновременно адсорбирует и инактивирует большие количества тромбина и фактора Ха, т. е. функционирует и как физиологический антикоагулянт.
- ⊖ Продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ), образующиеся в результате действия пламина, ингибируют как агрегацию тромбоцитов, так и процесс полимеризации фибрин-мономеров, т. е. конечный этап свертывания — образование фибрина.
- ⊖ Активация фибринолитической системы в подавляющем большинстве случаев вторична и возникает как следствие тромбозов, тромбоэмболий или ДВС-синдрома.

Признаками недостаточности фибринолитической системы являются:

- замедление (более 5 ч) лизиса эуглобулиновой фракции плазмы в условиях основного обмена
- отсутствие реакции системы на стимуляторы внешнего механизма активации пламиногена (манжеточная проба и физическая нагрузка, и др.).

ДВС-синдром

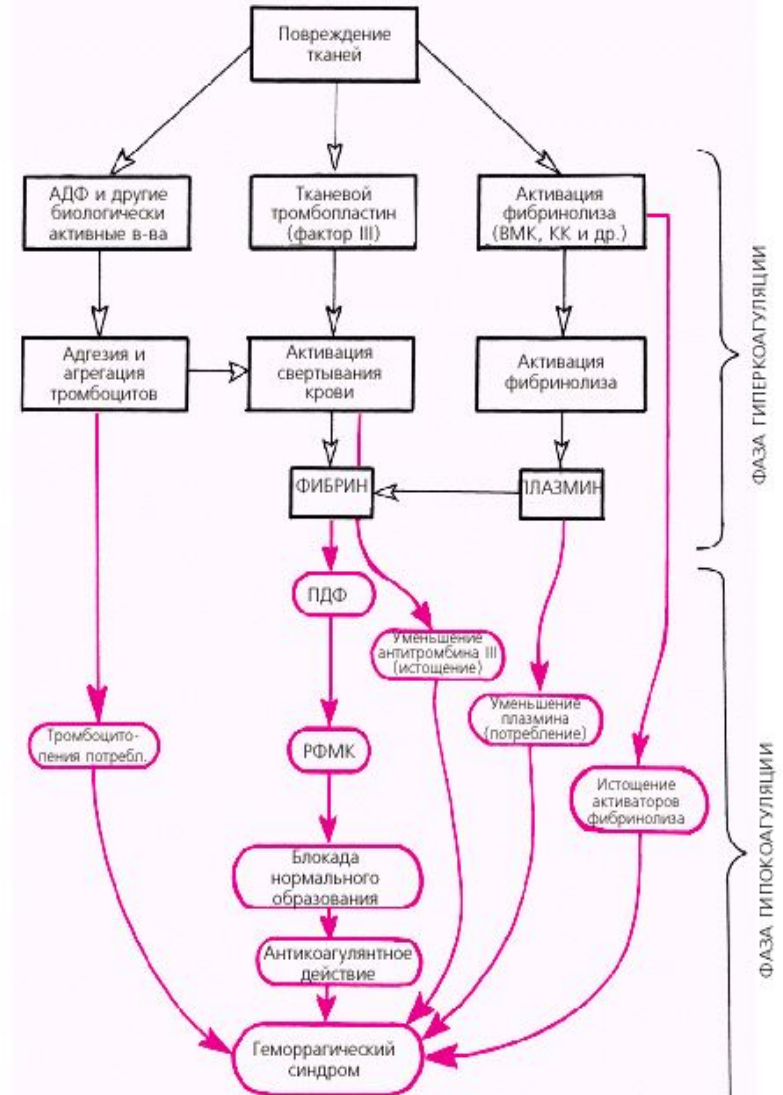
неспецифический патологический процесс, характеризующийся:

- интенсивной активацией системы коагуляции, тромбоцитарного гемостаза, фибринолиза, калликреин-кининовой и других плазменных протеолических систем
- повсеместным внутрисосудистым свертыванием крови и агрегацией тромбоцитов и эритроцитов с образованием множества микросгустков и блокадой кровообращения в органах
- развитием глубоких циркуляторных расстройств, гипоксией тканей, нарушением функции органов (почек, печени, мозга, легких, сердца и др.), тромбогеморрагиями, гемокоагуляционным шоком, ацидозом
- коагулопатией потребления — истощением (вслед за интенсивной активацией) системы тромбоцитарного гемостаза, свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой систем и противосвертывающих механизмов (антитромбин III и др.) с развитием неконтролируемых профузных кровотечений вплоть до полной несвертываемости крови
- вторичной тяжелой эндогенной интоксикацией продуктами протеолиза и развитием эндогенного токсического шока.

ДВС-синдром

Нарушения системы гемостаза, лежащие в основе ДВС-синдрома, проявляются:

- гиперкоагуляцией с распространенным внутрисосудистым свертыванием крови и расстройствами микроциркуляции в органах
- последующим истощением механизмов гемостаза с развитием тяжелого геморрагического синдрома



ДВС-синдром

Нарушения системы гемостаза, лежащие в основе ДВС-синдрома, проявляются:

- гиперкоагуляцией с распространенным внутрисосудистым свертыванием крови и расстройствами микроциркуляции в органах
- последующим истощением механизмов гемостаза с развитием тяжелого геморрагического синдрома

ДВС-синдром

Наиболее частыми причинами ДВС-синдрома являются:

- Генерализованные инфекции и септические состояния
- Все виды шока Острый внутрисосудистый гемолиз
- Опухоли, особенно гемобластозы
- Заболевания, сопровождающиеся иммунной патологией
- Все терминальные состояния, особенно сопровождавшиеся остановкой сердца
- Массивные кровотечения, с последующими массивными гемотрансфузиями и реинфузиями
- Термические и химические ожоги
- Травматичные хирургические вмешательства, особенно при использовании аппаратов искусственного кровообращения, протезирование сосудов, клапанов сердца. внутрисосудистые вмешательства (катетеризация и т. п.)
- Деструктивные процессы в печени, почках, поджелудочной железе и других органах
- Медикаментозные: неправильное, длительное применение антикоагулянтов и фибринолитических препаратов в дозах, вызывающих истощение резервов антитромбина III и фибринолитической системы, а также лечение препаратами, вызывающими агрегацию тромбоцитов и активацию свертывания крови

ДВС-синдром

ВАЖНО!!!

- При острых формах ДВС-синдрома фаза гиперкоагуляции кратковременна, рано наступает гипокоагуляция крови и тяжело протекает геморрагический синдром
- Для хронического ДВС-синдрома характерны длительная гиперкоагуляция и рецидивирующие тромбозы вен, хотя в любой момент внезапно может произойти переход в тяжелый острый ДВС с гипокоагуляцией и геморрагическим синдромом

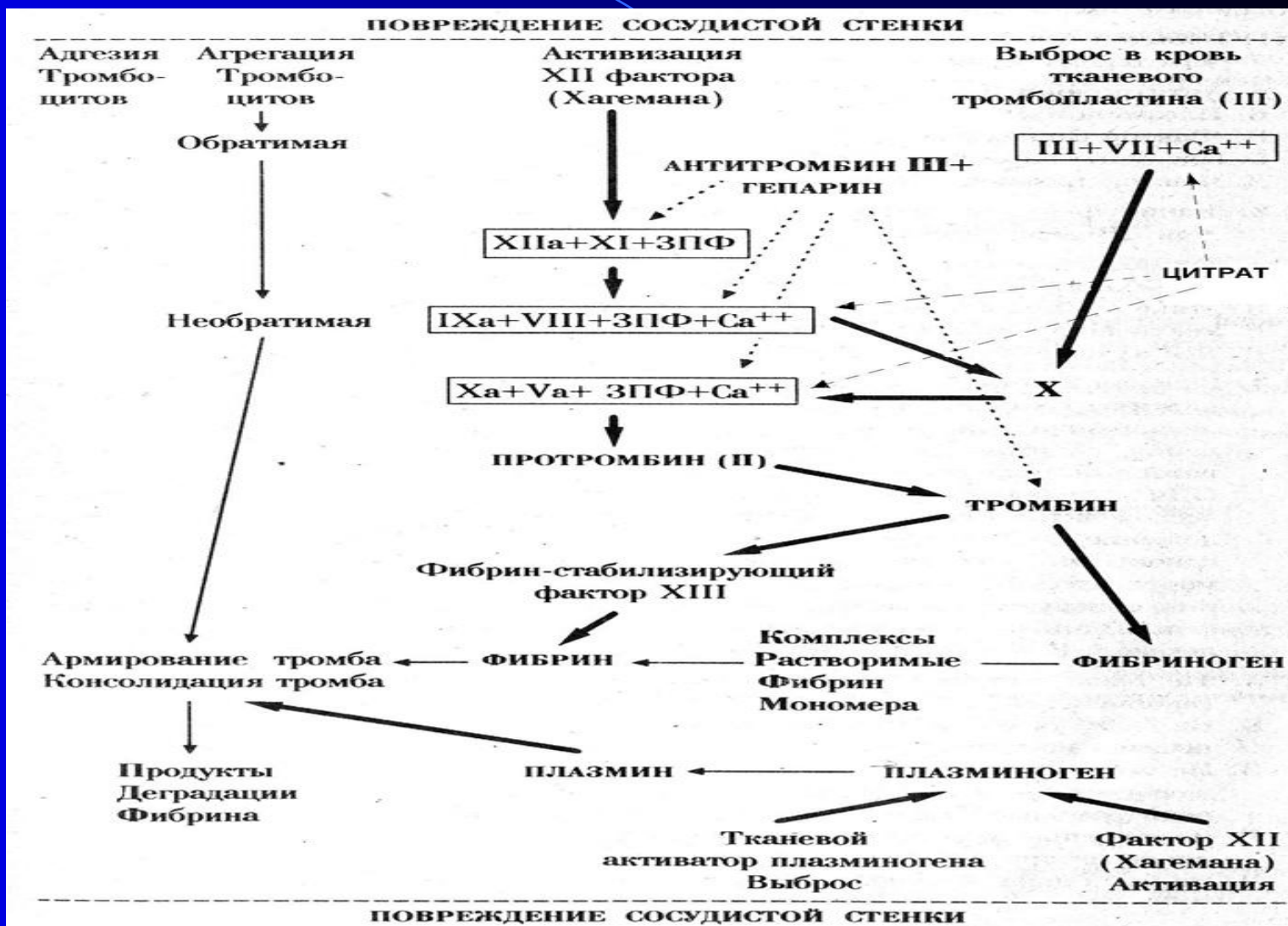
Для надежной первичной верификации ДВС-синдрома у больных с соответствующей патологией, потенциально опасной развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания, достаточно учитывать следующие лабораторные признаки

- тромбоцитопения (менее $150 \times 10^9/\text{л}$)
- повышение в плазме уровня ПДФ (по данным стафилококкового клампинг-теста и иммунопреципитации)
- положительные паракоагуляционные тесты (этаноловый, протаминсульфатный и др.)

Антикоагулянты

- от греч. anti- - приставка, означающая противодействие, и лат. coagulans, род. падеж coagulantis - вызывающий свертывание), в-ва, тормозящие свертывание крови. Применяются в медицине для предупреждения возникновения сгустков крови - тромбов, а также для быстрого прекращения их развития и роста.
- Прямое (быстрого) действия. Угнетают активность тромбина.
- Непрямого (длительного) действия: синтетические производные 4-гидроксикумарина. Угнетают синтез протромбина, действуют как антагонисты витамина К. Индукторы микросомальных ферментов печени, ускоряют превращение производных 4-гидроксикумарина, снижают их антикоагулянтную активность.
- Консерванты. Вариант антикоагулянтов прямого действия. Снижают свертываемость крови, повышают щелочные резервы крови. Связывают Ca^{2+} (IV плазменный фактор свертывания крови) и делает невозможной гемокоагуляцию.
- Антикоагулянтное действие оказывают синтетические низкомолярные ингибиторы тромбина. Среди них особенно активны производные амилина, в частности 4-амидинофенилпировиноградная к-та (IV).
- Лантаноиды. Снижают свертывание как *in vitro*, так и *in vivo*. Механизм их действия изучен недостаточно. вводят в полимеры, в результате чего последние приобретают противотромботические свойства. Эти материалы можно использовать для изготовления деталей аппаратов искусств, кровообращения.

Схема воздействия антикоагулянтов



Лабораторный контроль действия антикоагулянтов

- Активированное частичное время свертывания
- Тромбоэластограмма
- Антитромбин III
- Свободный гепарин
- Активированное время свертывания

Цель работы:

- Изучение динамики показателей свертывающей системы крови при использовании различных методик антикоагуляции в процессе проведения процедур ЗПТ
- Изучение сравнительной характеристики методик антикоагуляции по ее управляемости, влиянию на процессы гомеостаза, частоты развития коагулопатий.

Требования к антикоагуляции при проведении ПЗПТ

- Быстрое достижение необходимого уровня антикоагуляции
- Максимальная регионарность
- Управляемость
- Простота в проведении
- Максимально простой, доступный и точный способ контроля

Исследуемые методики антикоагуляции

1. Непрерывная гепариновая антикоагуляция
2. Болюсная фраксипариновая антикоагуляция
3. Антикоагуляция АСД-А
 - а) По общему Са
 - б) По ионизированному Са
4. Сочетание НМГ и АСД-А
5. Сочетание ВМГ и АСД-А
6. Безантикоагуляционное ведение процедур ПЗПТ

ГЕПАРИН

(нефракционированные гепарины)

- Нефракционированный гепарин (НГ) представляет собой смесь кислых макромолекулярных цепей молекулярной массой от 3000 до 40000 Д. Как известно, основные эффекты НГ - антитромбиновый и антитромбопластиновый. Одним из нежелательных эффектов гепарина натрия является истощение АТ III при длительном его применении в больших дозах, что также может вызвать состояние гиперкоагуляции и стать причиной тромбоза. Увеличение дозы гепарина натрия в такой ситуации не приводит к антикоагулянтному эффекту. После его введения наблюдается значительное замедление рекальцификации плазмы, понижение толерантности к гепарину, удлинение тромбинового времени, резкое увеличение свободного гепарина.

АНТИДОТ

к нефракционированным (ВМГ) гепаринам

- Протамина сульфат 1% - специфический антагонист ВМГ
- Перед введением следует оценить состояние свертывающей системы крови, особое внимание желательнo обратить на свободный гепарин плазмы
- **Противопоказан** при назначении пациентам **ЦЕФАЛОСПАРИНОВ, ПЕНИЦИЛЛИНОВ!!!**
- Вводится под контролем АВС, АЧТВ, Времени свертывания по Ли-Уайту
- Стандартная доза введения П.С./ВМГ
1 мл/80-120 ед.
- ✓ С целью профилактики кровотечений, связанных с применением ВМГ целесообразна трансфузия свежезамороженной плазмы.

ФРАКЦИОНИРОВАННЫЕ гепарины (низкомолекулярные)

- Зарекомендовавшие себя с лучшей стороны по сравнению с ВМГ, так как проявляют большую противотромботическую активность и гораздо более низкую выраженность геморрагических осложнений и других побочных эффектов. НМГ не обладают антитромбиновым свойством и, следовательно, не вызывают гипокоагуляции. НМГ способствуют также активации фибринолиза путем освобождения из эндотелия тканевого активатора плазминогена; кроме того, они меньше подвержены действию антигепаринового фактора IV тромбоцитов. Независимо от патогенетического механизма тромбозов общим для гепаринов разных групп является активация тромбинового пути, а преимуществом НМГ является их способность препятствовать образованию тромбина. Применение НМГ, при соблюдении путей и доз введения, практически не создает проблемы гипокоагуляционных эффектов.

АНТИДОТ

к фракционированным (НМГ) гепаринам

- Протамина сульфат - антагонист НМГ.
- Однако, как показывает практика, использование ПС в качестве препарата для купирования передозировки или кровотечений, связанных с введением НМГ, малоэффективно.
- **Указаний по дозам введения ПС/НМГ нет.**
- ✓ Целесообразна трансфузия свежзамороженной плазмы с целью профилактики возможных осложнений при введении НМГ

ЦИТРАТНЫЕ СМЕСИ

- **Натрия цитрат для инъекций.** Применяют для консервирования крови. Длительность полужизни переливаемого цитрата составляет всего несколько минут. Избыток цитрата немедленно связывается ионизированным кальцием. Следовательно, проявления цитратной интоксикации более связаны со скоростью переливания, чем с абсолютным количеством перелитого цитрата. При применении цитрата натрия возможно возникновение или усугубление имеющегося ацидоза.
- В широкой практике ЭМЛ цитрат натрия применяется в виде АСD-A, АСD-B, их отечественный аналог КЦГ и других. В состав раствора помимо цитрата входят лимонная кислота и глюкоза в различных пропорциях. Применение таких смесей позволяет значительно снизить их необходимую концентрацию.

АНТИДОТ

к цитрату

- Антидотом к цитрату являются препараты кальция, вводимые при жестком лабораторном контроле как общего, так ионизированного кальция.
- Большую роль в правильной коррекции кальция играет отношение Ca/iCa
- Передозировка цитрата может потребовать коррекции КЩС - переливание бикарбоната под контролем КЩР
- Наблюдаемая при передозировке цитрата гипернатриемия так же требует незамедлительной коррекции.
- ✓ ОБЫЧНОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ
 - Ca/ЦИТР = 300мг/50мл (в пересчете на чистый цитрат)
- Но при проведении фильтрации такой способ замещения не корректен, так как **скорость выведения цитрата** находится в прямой зависимости от **скорости фильтрации**

Количество больных с ПОН по группам

Метод антикоагуляции	Кол-во больных	Кол-во процедур ПЗПТ	Сред.п продолжительность процедуры (час.)
1 гр. Неперерывная гепариновая антикоагуляция	78	105	56
2 гр. Болюсная фраксипариновая антикоагуляция	16	12	41
3 гр. Антикоагуляция АСD-A			
Расчет по общему кальцию	15	49	72
Расчет по ионизированному кальцию	17	48	69
4 гр. Сочетанное применение НМГ и АСD-A (Ca ²⁺)	22	24	72
5 гр. Сочетанное применение гепарина и АСD-A (Ca ²⁺)	24	35	70
6 гр. Проведение процедур ПЗПТ без применения антикоагулянтов	21	41	62
Контрольная группа	10	Методы ПЗПТ не проводились	

Расчет ВМГ при антикоагуляции гепарином

- При моноантикоагуляции гепарином применялись стандартные дозы гепарина - 8-15 ед/кг/час, в зависимости от начальных показателей свертывающей системы.
- Дальнейшая коррекция дозы производилась по показателям коагуллограммы.
- При комбинированной цитратной антикоагуляции доза уменьшалась до 3-7 ед/кг/час

Расчет НМК при антикоагуляции фраксипарином

- При моноантикоагуляции использовались стандартные дозировки - 65 МЕ/кг/4 час. В дальнейшем производилось повторное введение фраксипарина в той же дозе. Суточное введение - 390 МЕ/кг, что соответствовало допустимым дозам для суточного введения препарата.
- При комбинированной цитратной антикоагуляции доза фраксипарина уменьшалась до 15-19 МЕ/кг/4 час (90-114 МЕ/кг/сут)

Расчет АСД-А при моно и полиантикоагуляции

- $2C_6H_5O_7 + 3Ca_2 = (C_6H_5O_7)_2Ca_3$
цитрат кальций цитрат кальция
- $X = 29,3 \times (40 \times 3) / (189 \times 2) = 9,3 \text{ г Ca,}$
- $1000 \times 0,1/9,3 = 10,75 \text{ мл АСД-А.}$

Следовательно, при скорости перфузии крови 100 мл/мин (6 л/ч), необходимо введение АСД-А со скоростью 64,5 мл/ч, при скорости перфузии крови в 150 и 200 мл/мин, темп инфузии АСД-А 96,7 и 129 мл/ч соответственно.

Расчет кальция при моно и полиантикоагуляции

- Для коррекции Ca использовался раствор кальция хлорида 10%
- ✓ Введение Ca необходимо контролировать постоянным измерением уровня Ca, iCa и отношения Ca/iCa каждые 6 часов.
- Стандартно для возмещения Ca необходимо в каждый литр крови, проходящей через экстракорпоральный контур, при стандартных скоростях введения цитрата, добавить 1,25 ммоль\л или 50 мг кальция в режиме постдилюции.
- При скорости перфузии крови 100 мл/мин (6 л\ч), следует вводить 300 мг\ч (3 мл\ч раствора), при скорости перфузии крови в 150 и 200 мл/мин, 450 и 600 мг\ч (4,5 и 6 мл\ч) соответственно

Расчет коррекции КЩС при моно и полианτικοагуляции

ВАЖНО!!!

- Чем выше скорость фильтрации, тем потери цитрата с эффлюентом выше
- При скоростях фильтрации более 2-х л/ч при использовании ГЕМОФИЛЬТРОВ коррекции цитрата в постдилюции не требуется.
- Обязательный контроль КЩР так как при тромбировании фильтра клиренс цитрата резко снижается.

Изменения основных показателей кислотно-щелочного равновесия при расчете ACD-A по общему Са

Показатель	Значение до начала процедуры	Значение через 6-10 часов после начала процедуры
Насыщение O ₂	86-90%	88-92%
P CO ₂	3,7-4,0 кПа	4,0-4,3 кПа
Стандартный бикарбонат	17-18 ммоль/л	14,6-15,5 ммоль/л
BE	-5 ± 2	-14,5 ± 3

Изменения основных показателей кислотно-щелочного равновесия при расчете АСD-А по ионизированному Са

Показатель	Значение до начала процедуры	Значение через 6-10 часов после начала процедуры
Насыщение O ₂	86-90%	92-95%
P CO ₂	3,7-4,0 кПа	4,2-5,2 кПа
Стандартный бикарбонат	17-18 ммоль/л	18-20 ммоль/л
BE	-5 ± 2	-2 ± 2

Динамика основных показателей коагулограммы при различных вариантах коагуляции во время проведения ПЗПТ...

	Антитромбин III (N – 85-110%)			Пр. Дегр. фибриногена (N – 7,3-3,9 мг%)		
	24 час	48 час	72 час	24 час	48 час	72 час
Гепарин	95%	80%	72%	5%	7,2%	7,8%
Фраксипарин	95%	90%	80%	5%	6%	7,5%
АСD-A	95%	88%	80%	5%	6,5%	7,3%
АСD-A + Факсипарин	95%	90%	85%	5%	6%	7,5%
АСD-A + гепарин	95%	92%	87%	5%	6%	7,5%
Без А/К	95%	92%	70%	5%	7%	8,2%

Динамика основных показателей коагулограммы при различных вариантах коагуляции во время проведения ПЗПТ...

	Тромбоциты (N 200-400 10 ⁹ /L)			АЧТВ (N 45-55 сек.)		
	24 час	48 час	72 час	24 час	48 час	72 час
Гепарин	300	200	150	50	х	х
Фраксипарин	300	250	250	50	х	х
АСD-A	300	250	200	50	х	х
АСD-A + Факсипарин	300	250	200	50	х	х
АСD-A + гепарин	300	250	200	50	х	х
Без А/К	300	100	70	50	х	х

Динамика основных показателей коагулограммы при различных вариантах коагуляции во время проведения ПЗПТ...

	Этаноловый			Прот-сульфатный		
	24 час	48 час	72 час	24 час	48 час	72 час
Гепарин	-	-+	+	-	-+	+
Фраксипарин	-	-	-	-	-	+
АСD-A	-	-+	+	-	-	+
АСD-A + фраксипарин	-	-	+	-	-	+
АСD-A + гепарин	-	-	+	-	-	-+
Без А/К	-	+	+	-	+	+

Динамика АТIII, ПДФ при работе на мембранах AN-69 и полисульфоновых мембранах при антикоагуляции гепарином.

Антитромбин III

	4 час	12 час	24 час	
AN-69	95%	80%	76%	N – 85-110%
Полисульфон	95%	90%	80%	

Продукты деградации фибриногена

	4 час	12 час	24 час
AN-69	5%	7,2%	8%
Полисульфон	5%	6%	7,50%

N – 7,3-3,9 мг%

ОСЛОЖНЕНИЯ различных вариантов антикоагуляции при проведении ПЗПТ



Частота кровотечений, спровоцированных длительным применением различных видов антикоагуляции при ПЗПТ

- Желудочно-кишечные кровотечения - 28
 - Панкреонекроз в стадии гнойно-септических осложнений - 32
 - Повреждения паринхиматозных органов, сопровождавшиеся их разрывами и кровотечениями – 17
 - Кровотечения из зон анастомозов ЖКТ – 14
- ВСЕГО - 1

Частота кровотечений, спровоцированных длительным применением различных видов антикоагуляции при ПЗПТ

	Кол-во больных
Гепарин	31
Фраксипарин	14
АСД-А	15
АСД-А + Факсипарин	20
АСД-А + гепарин	9
Без А/К	2

Частота кровотечений, спровоцированных длительным применением различных видов антикоагуляции при ПЗПТ

	24час	48час	72 час	96 час
Гепарин	4	6	16	28
Фраксипарин	-	-	14	
АСD-A	-	-	-	15
АСD-A + Факсипарин	-	1	14	20
АСD-A + Гепарин	-	-	4	9
Без А/К *	-	-	2	-

ВАЖНО!!!

- ★ Без А/К ПЗПТ при высоком риске кровотечения являлась методом выбора, однако количество расходуемых сетов возрастала в геометрической прогрессии!
- ★ Через 24-48 часов без А/К ведения ПЗПТ отмечается активация противосвертывающей системы, что часто являлось причиной стимуляции развития ДВС-синдрома.

Снижение риска развития ДВС-синдрома и увеличения продолжительности «жизни» сета при проведении Б/А ПВВГ

- Умеренная гемодилюция, снижение уровня гематокрита и поддержание его на уровне 21-23%
- Адекватный сосудистый доступ с катетеризацией вен большого диаметра
- Контроль локализации катетера по УЗИ и минимально короткая его длина при максимальном диаметре. Возможна отдельная катетеризация артерии и вены.
- ПРИ ВОЗМОЖНОСТИ использование фильтров тропных к гепарину.
- Проведение процедуры ПГДФ значительно удлиняет жизнь фильтра по сравнению с ПГД
- Увеличение скорости кровотока и объемов фильтрации удлиняет «жизнь» фильтра
- Жесткое соблюдение протокола замены систем и фильтров (не реже 12 часов)
- Внимательная работа среднего медицинского персонала: адекватная оценка тревог, правильная и своевременная реакция на предупреждающие сигналы

ВАЖНО!!!

- ☒ На сегодняшний день доказано используется одна мембрана, тропная к гепарину. Ее отсутствие в арсенале сводит к пустой трате времени предпроцедурную гепаринизацию контура!

ВАЖНО!!!

- ☒ Длительное применение фраксипарина в максимальных суточных дозах при использовании внутривенного пути введения приводит к неуправляемой антикоагуляции и частому возникновению кровотечений.

Осложнения связанные с проведением цитратной антикоагуляции

- Накопление цитрата
- Гиперкальциемия
- Гипокальциемия
- Гипернатриемия
- Гипонатриемия
- Метаболический алкалоз
- Метаболический ацидоз



ВАЖНО!!!

- ★ У больных с тяжелой печеночной недостаточностью клиренс цитрата резко снижается. В связи с этим применение цитратной антикоагуляции у больных с печеночной недостаточностью не рекомендуется!

ВАЖНО!!!

- ★ У больных с печеночной недостаточностью нарушается синтез протромбина, что значительно повышает риск возникновения кровотечения при использовании другой антикоагулянтной терапии!

ВАЖНО!!!

- ★ У больных с тяжелой почечной недостаточностью клиренс Na и Ca снижается. В связи с этим применение цитратной антикоагуляции у больных с почечной недостаточностью не рекомендуется!

Накопление цитрата

- ☹ Печеночная недостаточность .
- ☹ Непреднамеренное введение большого количества цитрата При патологии алкалоз сопровождается гипокальциемией.
- 😐 Мметаболический ацидоз, увеличение анионной разницы, снижение ион. Са, увеличение *отношения Са* (сумм. Са/ ион. Са) или *разницы Са* (сумм. Са минус ион. Са), увеличение концентрации лактата;
- 😐 Метаболический алкалоз, низкая концентрация ион. Са, увеличение *отношения Са* (сумм. Са/ ион. Са) или *разницы Са* (сумм. Са минус ион. Са).
- ☺ Проводить ПЗПТ при скоростях фильтрации более 2 л/ч. Необходимо корригировать количество Са и КЩР: снизить или прекратить подачу цитрата, продолжить гемофильтрацию без антикоагуляции или на низких дозах гепарина, восполнить кальций (целевой уровень ион. Са 1,0 ммоль/л); прекратить подачу цитрата, восполнить кальций

Гиперкальциемия

- ☹ Не известно, до какой степени следует корректировать кальций сыворотки, поскольку гипокальцемиия является симптомом критического состояния [21] и, возможно, обладает защитным эффектом. Вероятным является то, что вводимый кальций может поступать в клетку и усиливать токсический эффект воспаления. Целевой уровень ион. Са, равный 1,0 ммоль/л, вероятно, является безопасным.

Гипокальциемия

- ☹️ накопление цитрата
- ☹️ увеличенная потеря кальция, связанного с цитратом, при ультрафильтрации.
Предсуществующее состояние: гипокальциемия больных в критическом состоянии
- 😊 восполнение кальция
- 😊 Поскольку у большинства больных в критическом состоянии имеется гипокальциемия в некоторой степени, целевое значение ион. Са должно быть, вероятно, немного ниже нормы, около 1 ммоль/л.

Гипернатриемия

- ☹️ скорость потока цитрата выше относительно соотношения потока фильтрата/потоку диализирующего раствора, то есть скорость потока фильтрата постепенно снижается, а скорость потока цитрата остается фиксированной
- ☹️ замещение слишком большим количеством стандартного буферного раствора на основе бикарбоната, содержащего нормальную концентрацию натрия
- ☺️ по всей видимости, имеет место также метаболический алкалоз. Замените фильтр, если скорость фильтрации сохраняется меньше, чем 1500—2000 мл (в зависимости от скорости кровотока и потока цитрата) и/или введите больше замещающего раствора с низким содержанием натрия.

Гипонатриемия

- ☹ замещение слишком большим количеством раствора с низким содержанием натрия. Поскольку в этом растворе нет буфера, также, вероятно, имеет место метаболический ацидоз.
- ☺ введите больше замещающего раствора с обычной концентрацией натрия

Метаболический алкалоз

- ☹️ замещение слишком большим количеством бикарбоната
- ☹️ снижение скорости фильтрации, в то время как инфузия цитрата фиксирована
- ☹️ восстановление после накопления цитрата, если состояние печени нормализовалось
- ☹️ непреднамеренное введение большого количества цитрата
- ☹️ замещение раствором, содержащим большую часть без буфера и меньшую с буфером
- 😊 заменить фильтр, если скорость фильтрации сохраняется меньше, чем 1500—2000 мл (в зависимости от скорости кровотока и потока цитрата)
- 😊 уменьшить скорость инфузии цитрата
- 😊 прекратить подачу цитрата

Метаболический ацидоз

- ☹️ неспособность печени метаболизировать цитрат
- ☹️ потеря бикарбоната с фильтратом, не достаточно хорошо скомпенсированная буферным замещающим раствором высокий метаболизм кислотообразования или увеличенная потеря буфера
- ☹️ высокий метаболизм кислотообразования или увеличенная потеря буфера
- 😊 снизить или прекратить подачу цитрата, продолжить гемофильтрацию без антикоагуляции или на низких дозах гепарина, восполнить кальций (целевой уровень ион. Са 1,0 ммоль/л)
- 😊 прекратить подачу цитрата, восполнить кальций
- 😊 введите больше замещающего буферного раствора на основе бикарбоната.

Коррекция уровня бикарбоната при процедуре ПГФ

Целевой уровень бикарбоната сыворотки 21-25 ммоль/л

Бикарбонат < 21, анионная разница < 15

Бикарбонат < 21, анионная разница > 15

Бикарбонат 21-25

Бикарбонат >25

Замещать больше бикарбонатом

Накопление органических кислот при ОПН, цитрата или лактата

Скорость фильтрации > 2л/ч

Снижается работоспособность фильтра

Замещение бикарбон., безкальциевым раствором

Замещать раствором без буфера, жесткий контроль и коррекция КЩС

Замена фильтра, замещение безбуферным раствором

Коррекция уровня Са при проведении процедуры ПГФ

Целевое значение iCa плазмы 0,9-1,1 ммоль/л (при нормальном рН)
Целевое отношение $Ca < 2,3$

$iCa < 0,9$ ммоль/л и
Отношение $Ca > 2,3$

Прекратитъ введение цитрата, восполнить Са

$iCa < 0,9$ ммоль/л и
Отношение $Ca < 2,3$

Восполнить Са

$iCa > 1,25$ ммоль/л

Прекратитъ или уменьшитъ введение Са

Современные подходы к цитратной антикоагуляции

- Использование цитрата, как альтернативного буфера
- Использование безнатриевого субституата для профилактики гипернатриемии, провоцируемой применением цитрата натрия
- Использование безкальциевого субституата для упрощенной коррекции кальциевого обмена
- Использование специальных контуров с возможностью проведения ПЗПТ в режиме препостдилюции и дополнительным постдилюционным портом для введения кальция
- Использование специальной программы для цитратной антикоагуляции и заместительной терапии
- Жесткий лабораторный контроль электролитов, КЩР



Выбор лабораторных тестов для «простого» контроля адекватной коагуляции

- Активированное частичное время свертывания
- Антитромбин III
- Активированное время свертывания

АЧТВ

- АЧТВ – скрининговый тест, имитирующий процесс коагуляции (свертывания крови) по внутреннему пути. Данный тест позволяет выявить возможный дефицит плазменных факторов (XII, XI, IX, VIII, X, V, II) или наличие в крови ингибиторов этих факторов и антикоагулянтов (гепарин, гирудин и др.).
- Используется для оценки эффективности внутреннего механизма свертывания крови, диагностики волчаночного антикоагулянта, выявления гемофилии А и В (дефицит факторов VIII и IX), контроля за лечением гепарином и оценки действия гирудина. Определение АЧТВ, наряду с другими тестами, используется в диагностике синдрома внутрисосудистого свертывания (ДВС).
- Удлинение АЧТВ свидетельствует о гипокоагуляции. Время теста обычно изменяется при снижении уровня факторов ниже 30-40% от нормы. Укорочение АЧТВ свидетельствует о повышении свертываемости (гиперкоагуляции).

АТ III

- Дефицит антитромбина III может быть первичным (наследственным) и вторичным, связанным с определенным заболеванием или состоянием. **Снижение уровня антитромбина III**, являющееся фактором тромбогенного риска (снижение уровня АТ III до 50 – 80% ведет к значительному увеличению числа послеоперационных тромбозов), **отмечается при ряде состояний и заболеваний:**
- *Показания к назначению анализа:* При врожденной недостаточности и его аномалиях.
- При атеросклерозе, в старческом возрасте;
- В середине менструального цикла, в последние месяцы беременности;
- В послеоперационном периоде;
- При заболеваниях печени (хронические гепатиты, циррозы печени) уровень АТ III снижается пропорционально тяжести заболевания;
- При ДВС-синдроме, являясь его ранним и важным лабораторным признаком. Поэтому при состояниях, чреватых развитием этого осложнения, целесообразно как профилактическое определение АТ III, так и определение его в качестве контроля за течением заболевания и проводимой терапией.
- При введении гепарина АТ III снижается, так как соединяется с ним. Низкое содержание АТ III ведет к неэффективности терапии гепарином. Ослабление действия гепарина наблюдается при снижении АТ III до 50%; при снижении до 20% действие гепарина почти полностью прекращается. Наклонность к рецидивирующим тромбозам, особенно плохо поддающимся терапии гепарином, должна наводить на мысль на снижении АТ III. При терапии гепарином желательно проводить контроль за уровнем содержания АТ III.
- При приеме пероральных контрацептивов и эстрагенов.
- Наиболее частая причина снижения уровня АТ III – шоковые состояния, при которых резко падает продукция АТ III печенью и активируются его ингибиторы в крови.
- У новорожденных.
- При лечении кортикостероидами, L-аспарагиназой.

АТ III

- **Повышение АТ III расценивается как фактор геморрагического риска и отмечается в следующих случаях:**
- *Показания к назначению анализа:* рецидивирующие тромбозы (особенно в молодом возрасте), наследственный дефицит антитромбина III, применение антикоагулянтов прямого действия для профилактики тромбоэмболических осложнений при длительной неподвижности, хирургических вмешательствах, травме, беременности, родах.
- При вирусном гепатите, холестазе, тяжелом остром панкреатите, раке поджелудочной железы.
- При дефиците витамина К.
- При приеме антикоагулянтов непрямого действия.
- Во время менструации.
- При лечении нестероидными анаболическими гормонами.

ABC

- **Активированное время свертывания (цельная кровь) (АВС)**
- Метод исследования:
- По Hattersly, регистрация (в секундах) времени появления первых сгустков крови при периодическом покачивании пробирки.[1385].
- Требования к пробе:
- Цельная кровь (без добавления антикоагулянтов). Пробу берут в пробирки, содержащие целит. Исследование проводится непосредственно у постели больного, при 370С.
- Референтные пределы:
- 107 ± 13 (1S) сек.
- Интерференция:
- г Примесь гепарина (особенно, если кровь берут при измерении центрального венозного давления).
- Диагн. информация:
- Время свертывания удлинено при выраженных дефицитах всех прокоагулянтов, кроме факторов VII и XIII.
- Примечания:
- Тест отражает влияние гепарина как антикоагулянта при экстракорпоральном кровообращении

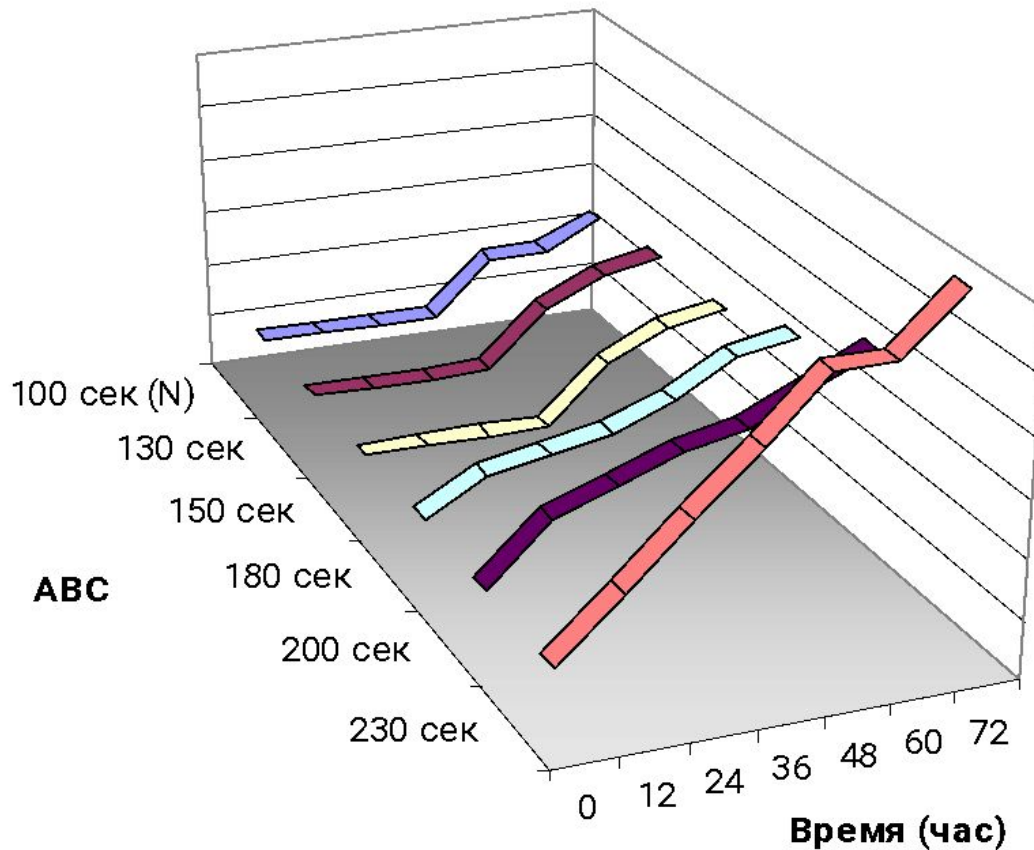
ABC

- Для определения ВАС в пробирку, содержащую инфузорную землю (мг), и находящуюся в термостате при температуре 37 градусов по С, добавляют мл крови больного. Кровь в пробирке постоянно перемешивают, осуществляя вращение пробирки вдоль ее продольной оси. ВАС фиксируют по секундомеру в момент появления на стенках пробирки в процессе ее вращения продолговатых тянущихся тромбов. Нормальные значения ВАС составляют 70-100 сек.

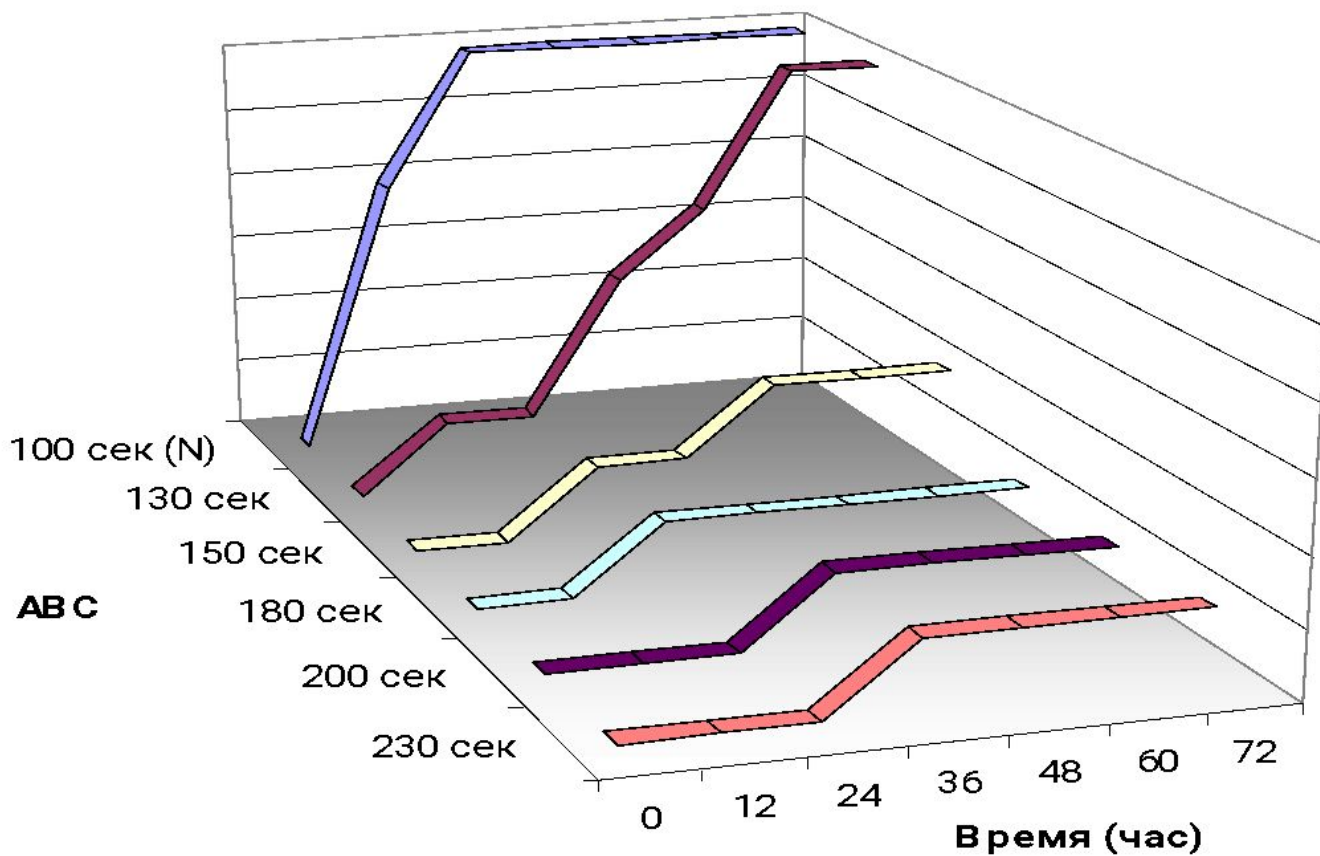
ABC

- Как правило у больных ABC находится в прямой зависимости от вводимой дозы гепарина. То есть вычисленная и построенная однократно прямая позволяет с большой точность прогнозировать время ABC при введении той или иной дозы гепарина.
- Для этого измеряется ABC до введения гепарина, затем через 10 минут после введения. Соединив 2 точки прямой получаем график прогноза ABC.
- Если процедура проводится более 3-4х суток необходим перерасчет кривой (возможно возникновение гепарининдуцированного ДВС-синдрома).

Зависимость риска возникновения кровотечения от уровня АВС



Зависимость работоспособности сети от уровня АВС



ВАЖНО!

- Не следует забывать о некоторых группах препаратов активно влияющих на свертывающую систему.
- Следует учитывать их назначение в базисной терапии при выборе типа антикоагуляции при ПЗПТ и коррекции дозы антикоагулянта

Выводы

- ☹ На сегодняшний день не существует абсолютно безопасного способа антикоагуляции при проведении экстракорпоральных методов лечения в том числе и ПЗПТ



Выводы

- ☹ Длительное применение гепарина в качестве экстракорпорального антикоагулянта приводит к трудноуправляемой гипокоагуляции с последующим развитием ДВС-синдрома
- ☹ Основной причиной развития ДВС-синдрома являлся сепсис, в сочетании с другими тяжелыми реанимационными (критическими) состояниями. Однако нельзя исключить сочетание сепсиса с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ).

Выводы

- ☹️ Применение фраксипарина не позволяет достичь адекватной антикоагуляции и приводит к быстрому тромбированию экстракорпорального контура
- ☹️ При увеличении доз и длительности применения фраксипарина отмечается возникновение трудноконтролируемых кровотечений.

Выводы

- ☺ Одним из наиболее безопасных способов антикоагуляции при выполнении процедур ПЗПТ является цитратная антикоагуляция.
- ☹ Однако ее применение возможно только при жестком лабораторном контроле КЩР и ионного состава крови не менее чем каждые 6 часов.

Выводы

- ☹ Без создания специальной программы и сета для ее проведения. безопасное проведение цитратной антикоагуляции невозможно!!!
- ☹ Необходимо применение только специализированных как цитратных, так и безкальциевых растворов для проведения ПЗПТ
- ☹ Точное выполнение методологии антикоагуляции цитратными растворами не приводит к значимым метаболическим или иным нарушениям в организме, но дает явное преимущество перед применением в качестве антикоагулянта.

Выводы

- Расчет цитратного раствора для антикоагуляции должен производиться по ионизированному Са

Выводы

- Во время гемофильтрации с цитратом системной антикоагуляции не происходит.
- Поэтому больному должна проводиться обычная тромбопрофилактика, если этому нет противопоказаний.

Выводы

- ☺ Сочетанное применение НМК и АСД-А позволило снизить частоту развития и тяжесть ДВС-синдрома, возможно за счет исключения иммунных форм тромбозов, индуцированных применением высокомолекулярных гепаринов
- ☹ Однако длительное (более 2-х суток) введение НМГ может привести к значительному увеличению риска возникновения трудно корригируемого кровотечения.

Выводы

- ☺ При проведении длительных процедур ЗПТ возможно применение кислотных глюкозно-цитратных смесей для экстракорпоральной антикоагуляции в сочетании с введением малых доз (3-5 ед/кг/час) ВМГ, что делает процедуру наиболее безопасной с точки зрения возможного гипокоагуляционного кровотечения и позволяет значительно снизить риск возникновения гепарининдуцированного ДВС-синдрома.
- ☹ Однако, применение такой антикоагуляции требует сложного лабораторного контроля за показателями свертваемости крови, КЩС и электролитного состава крови.

Выводы

На сегодняшний день наиболее контролируемым, безопасным и простым и экономически обоснованным способом антикоагуляции была и остается гепариновая антикоагуляция с грамотным и жестким контролем коагулограммы.

Наиболее простым и надежным способом контроля необходимого уровня антикоагуляции является определение АВС

Спасибо за внимание

