

КОРРЕКЦИЯ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ДВС-СИНДРОМА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

С. В. Синьков, И. Б. Заболотских, Е. В. Полин, Л. Е. Аверьянова

ФГУ «Российский центр функциональной хирургической гастроэнтерологии Росздрава»,
Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Correction of the Fibrinolytic Type of the Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome in the Early Postoperative Period

S. V. Sinkov, I. B. Zabolotskikh, Ye. V. Polin, L. Ye. Averyanova

All-Russian Center for Functional Surgical Gastroenterology, Krasnodar Department of Anesthesiology,
Intensive Care and Transfusiology, Russian Ministry of Health, Kuban State Medical University, Krasnodar

Цель исследования — сравнить эффективность и безопасность использования препаратов апротинина — трасилола и апротекса при фибринолитическом варианте ДВС-синдрома после длительных абдоминальных операций. **Материалы и методы.** Обследовались пациенты, перенесшие длительные абдоминальные операции (панкреатодуоденальная резекция, гемигепатэктомия, гемиколэктомия, реконструктивно-пластические операции на желчных протоках), а также пациенты с гнойно-септическим процессом (перитонит, панкреонекроз), имевшие при поступлении в отделение интенсивной терапии признаки фибринолитического варианта ДВС-синдрома: повышение уровня продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ) выше 10 мкг/мл, укорочение времени эуглобулинового лизиса ниже 180 мин, повышение фибринолитического потенциала (ФП) на фоне рыхлого сгустка по данным электрокоагулограммы (выше 1,1 усл. ед.). **Результаты.** Использование ингибиторов протеаз при фибринолитическом варианте ДВС-синдрома в раннем послеоперационном периоде позволило снизить потребность в гемотрансфузиях (на 47–67%), в переливании свежесзамороженной плазмы (на 47–68%) и уменьшить количество геморрагических потерь по дренажам (на 57–73%). При использовании малых доз трасилола достоверной разницы с исходным уровнем не получено. **Заключение.** При наличии у пациента фибринолитического варианта ДВС-синдрома препараты апротинина должны быть неотъемлемой частью интенсивной терапии. Сравнение эффективности трасилола и апротекса свидетельствует, по крайней мере, о равноценности этих двух препаратов апротинина в условиях применения эквивалентных доз. Применение в хирургии «малых доз» апротинина неприемлемо, так как не позволяет достаточно быстро скорректировать гемостазиологические нарушения и снизить тем самым кровопотерю. **Ключевые слова:** ингибиторы протеаз, ДВС-синдром, послеоперационный период.

Objective: to comparatively evaluate the efficiency and safety of trasyolol and aprotex used in the treatment of the fibrinolytic type of disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome after long abdominal operations. **Materials and methods.** The authors examined patients undergone long abdominal operations (pancreatoduodenal resection, hemihepatectomy, hemicolectomy, reconstructive operations on the bile duct) and those with a pyoseptic process (peritonitis, pancreatonecrosis) who had on admission to the intensive care unit the signs of fibrinolytic DIC syndrome: elevated levels of fibrin/fibrinogen degradation products > 10 µg/ml, shorter euglobulin lysis < 180 min, and increased fibrinolytic potential (> 1.1 conventional unit) in the presence of a porous clot, as evidenced by an electrocoagulogram. **Results.** The use of protease inhibitors in the fibrinolytic type of the DIC syndrome in the early postoperative period could reduce needs for blood transfusion by 47–67%, fresh frozen plasma transfusion by 47–68%, and drainage losses by 57–73%. As compared with the baseline values, there was no significant difference with the use of small-dose trasyolol. **Conclusion.** In the fibrinolytic type of DIC syndrome, aprotinin should be an integral part of intensive care. Comparison of the efficacy of trasyolol and aprotex suggest the equivalence of both aprotinin drugs used in equivalent doses. It is unacceptable to use of small-dose aprotinin in surgery as this makes it impossible to rapidly correct hemostatic disturbances and thus to reduce blood loss. **Key words:** protease inhibitors, disseminated intravascular coagulation syndrome, postoperative period.

Коррекция гемостазиологических нарушений — неотъемлемая часть интенсивной терапии критических состояний. Довольно часто возникает необходимость назначения ингибиторов протеаз — препаратов апротинина, обладающего антифибринолитическим и противовоспалительным действием. Воздействие на систему гемостаза позволяет снизить частоту геморрагических осложнений и потребность в их коррекции. Так, по данным литературы, использование апротинина во время и после операции снижает кровопотерю на 33–67%, потребность в гемотрансфузиях на 42–88% [1–5]. Необходимо помнить, что применение

апротинина может быть сопряжено с риском тромбозных осложнений — микротромбообразования в системе почечного и коронарного кровообращения [6], поэтому необходимо четко соблюдать показания к назначению данного препарата [7].

Основное показание к использованию апротинина в послеоперационном периоде — фибринолитический вариант ДВС-синдрома, когда среди гемостазиологических нарушений преобладают признаки активации профибринолитических и дефицита антифибринолитических факторов [8, 9].

В последнее время на российском рынке появился новый фармакологический препарат, содержащий в своей основе апротинин, — апротекс фирмы «Верофарм». Исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности данного препарата в сравнении с хорошо изученными и традиционно используемыми препаратами апротинина (трасилол, контрикал), не проводилось. В оценке препарата также немаловажную роль должны играть фармакоэкономические вопросы.

Цель исследования — сравнить эффективность и безопасность использования препаратов апротинина — трасилола и апротекса при фибринолитическом варианте ДВС-синдрома после длительных абдоминальных операций.

Критерии включения. Наличие после поступления пациента в отделение интенсивной терапии фибринолитического варианта ДВС-синдрома: повышение уровня продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ) выше 10 мкг/мл, укорочение времени эуглобулинового лизиса ниже 180 мин, повышенные фибринолитического потенциала (ФП) на фоне рыхлого сгустка по данным электрокоагулограммы (выше 1,1 усл. ед.).

Критерии исключения — распространенный онкологический процесс, печеночная недостаточность.

Материалы и методы

Обследовали пациентов, перенесших длительные абдоминальные операции: панкреатодуоденальную резекцию, гемигепатэктомию, спленэктомию, резекцию желудка, кишечника, реконструктивно-пластические операции на желчных протоках, а также пациентов с гнойно-септическим процессом — перитонитом, панкреонекрозом.

Сравнивали 3 группы пациентов, получавших в раннем послеоперационном периоде препараты апротинина. 1-я группа (25 больных) получала апротекс («Верофарм», Россия): 50 000 АТрЕ болюсно и затем 10 000—20 000 АТрЕ/ч внутривенно инфузионно в зависимости от выраженности гемостазиологических нарушений. 24 больным 2-й группы применяли трасилол («Bayer», Германия) в малых дозах: 100 000 КИЕ болюсно и затем 20 000—30 000 КИЕ/ч внутривенно инфузионно, 25 пациентов 3-й группы получали трасилол в эквивалентных апротексу дозах (10 000 антитрипсиновых единиц равно 50 000 антикалликреиновых единиц [10]) — 250 000 КИЕ болюсно и затем 50 000—100 000 КИЕ/ч внутривенно инфузионно в зависимости от выраженности гемостазиологических нарушений. Препараты использовали до полной коррекции выявленных нарушений, для чего осуществлялся постоянный

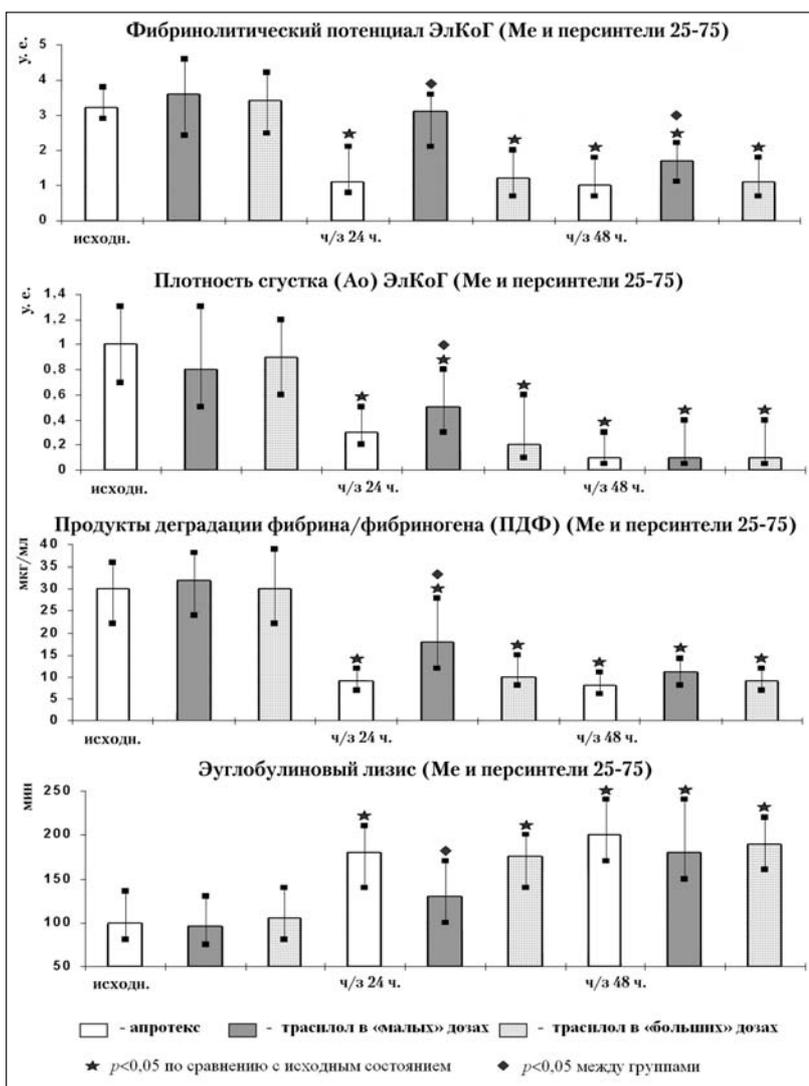


Рис. 1. Динамика значений параметров, характеризующих фибринолитическую активность при использовании апротекса и трасилола.

гемостазиологический мониторинг с помощью биохимической и электрокоагулограммы. Все пациенты получали в качестве антикоагуляции нефракционированный гепарин, доза которого регулировалась под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). В случае необходимости применялась свежемороженая плазма (СЗП).

Коагулологическое исследование, включавшее, помимо фибринолитических тестов, определение АЧТВ, протромбинового индекса, уровня фибриногена, тромбоцитов и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), выполнялось ежедневно перед очередным введением антикоагулянта после 30-минутной паузы без использования препаратов апротинина. Помимо гемостазиологических тестов, у пациентов оценивали все основные параметры гомеостаза.

Критерии оценки эффективности препаратов:

- 1) скорость коррекции нарушений системы гемостаза;
- 2) потребность в трансфузии СЗП;
- 3) потребность в гемотрансфузии с целью коррекции анемии;
- 4) объем геморрагического отделяемого по дренажам;
- 5) частота развития тромбогенных осложнений;
- 6) наличие анафилактических реакций.

Статистический анализ динамики лечения проводили на основе непараметрического критерия множественных сравнений Ньюмена-Кейлса, а анализ межгрупповых отличий — на основе непараметрического критерия Манна-Уитни.

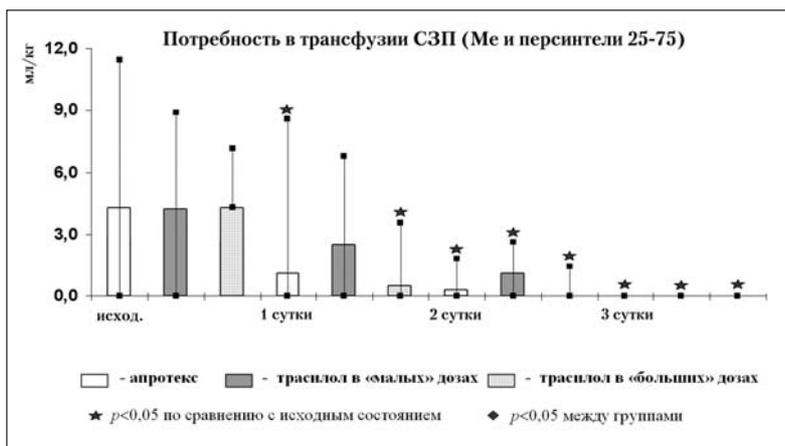


Рис. 2. Динамика потребности в трансфузии СЗП (в мл/кг) при использовании трасилола и аprotекса.

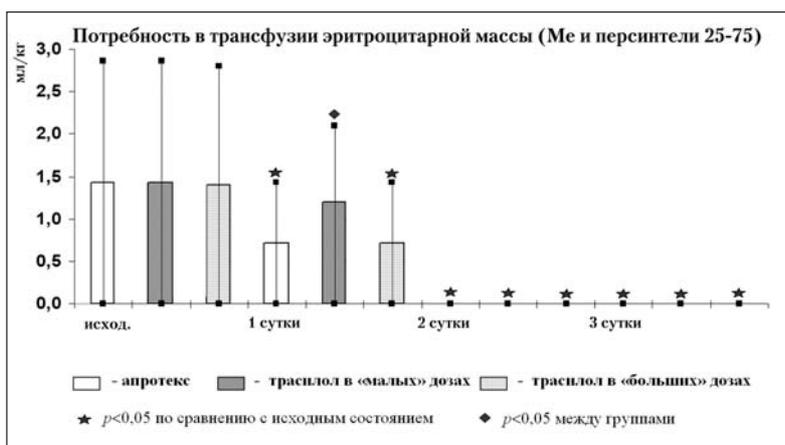


Рис. 3. Динамика потребности в гемотрансфузии эритроцитарной массы (в мл/кг) при использовании трасилола и аprotекса.

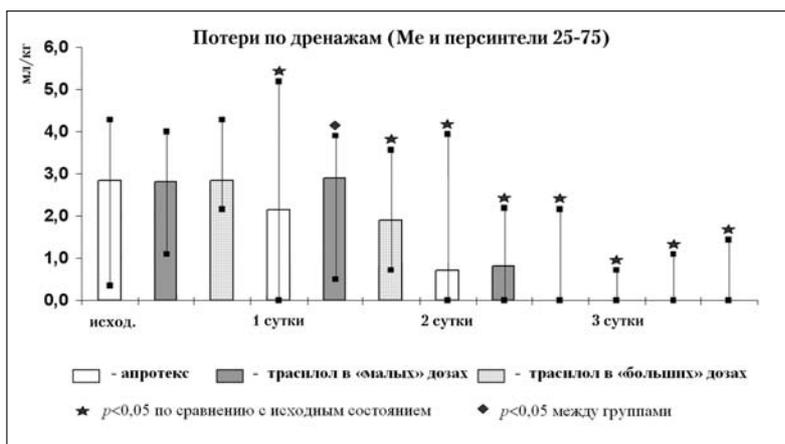


Рис. 4. Динамика геморрагических потерь (в мл/кг) по дренажам при использовании трасилола и аprotекса.

Результаты и обсуждение

Скорость коррекции нарушений системы гемостаза.

Гиперактивация фибринолиза (о чем свидетельствовало снижение плотности образующегося сгустка — показатель А₀ электрокоагулограммы,

повышение уровня фибринолитического потенциала и ПДФ, укорочение времени эуглобулинового лизиса) была купирована в 1-й и 3-й группах к концу 1-х суток, а во 2-й группе — к концу 2-х суток наблюдения (см. рис. 1). Достоверная межгрупповая разница выявлена между 2-й группой по сравнению с остальными группами. Полученные данные согласуются с утверждением С.М. Kasper и соавт. (2001 г.) о неэффективности применения у больных хирургического профиля низких доз аprotина.

Достоверной разницы значений остальных параметров биохимической коагулограммы между группами выявлено не было. Во всех группах отмечалась тенденция к нормализации количества тромбоцитов, уровня фибриногена и протромбинового индекса.

Потребность в трансфузии СЗП.

Перед назначением ингибиторов протеаз потребность в трансфузии СЗП имела у 85,7% пациентов 1-й группы, у 88,8% пациентов 2-й группы и у 86,7% пациентов 3-й группы. В 1-е сутки наблюдения потребность снизилась на 47% у пациентов, получавших аprotекс, на 68% у пациентов, получавших большие дозы трасилола, и только на 19% у пациентов, получавших малые дозы трасилола (рис. 2).

Потребность в гемотрансфузии.

Перед назначением ингибиторов протеаз потребность в трансфузии эритроцитарной массы имела у 66,7% пациентов 1-й группы, у 58,8% пациентов 2-й и у 64,2% пациентов 3-й группы. Потребность в гемотрансфузии уменьшилась в 1-е сутки применения аprotекса на 67% и больших доз трасилола на 47%. При использовании малых доз трасилола достоверной разницы с исходным уровнем не получено. На 2-е и 3-и сутки наблюдения потребности в гемотрансфузии не было во всех группах (рис. 3).

Объем геморрагического отделяемого по дренажам.

Объем геморрагического отделяемого по дренажам уменьшился в 1-е сутки применения ап-

ротекса (на 57%) и больших доз трасилола (на 73%). При использовании малых доз трасилола достоверной разницы с исходным уровнем не получено. На 2–3-и сутки объем геморрагического отделяемого по дренажам уменьшился по сравнению с исходным уровнем во всех группах (рис. 4).

Тромбогенных осложнений и анафилактических реакций при использовании трасилола и апротекса не отмечалось ни у одного пациента.

Выводы

1. При наличии у пациента фибринолитического варианта ДВС-синдрома (в том числе лабораторной манифестации) препараты апротинина

должны быть неотъемлемой частью интенсивной терапии.

2. Использование ингибиторов протеаз при фибринолитическом варианте ДВС-синдрома в раннем послеоперационном периоде позволяет снизить потребность в гемо- и плазмотрансфузиях и количество геморрагических потерь по дренажам.

3. Сравнение эффективности трасилола и апротекса свидетельствует, по крайней мере, о равноценности этих двух препаратов апротинина в условиях применения эквивалентных доз.

4. Применение в хирургии «малых доз» апротинина неприемлемо, так как не позволяет достаточно быстро скорректировать гемостазиологические нарушения и снизить тем самым кровопотерю.

Литература

1. *Barrons R. W., Jahr J. S.* A Review of post-cardiopulmonary bypass bleeding, aminocaproic acid, tranexamic acid, and aprotinin. *Am. J. Ther.* 1996; 3 (12): 821–838.
2. *Biswas A. K., Lewis L., Sommerauer J. F.* Aprotinin in the management of life-threatening bleeding during extracorporeal life support. *Perfusion* 2000; 15 (3): 211–216.
3. *Svachovec K., Sechovska H., Berousek J. et al.* Aprotinin (Antilysin Spofa) - its effect on decreasing hemorrhage in the postoperative period in hip arthroplasty. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 2001; 68 (5): 311–314.
4. *Kyriss T., Wurst H., Friedel G. et al.* Reduced blood loss by aprotinin in thoracic surgical operations associated with high risk of bleeding. A placebo-controlled, randomized phase IV study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20 (1): 38–41.
5. *Samama C. M., Langeron O., Rosencher N. et al.* Aprotinin versus placebo in major orthopedic surgery: a randomized, double-blinded, dose-ranging study. *Anesth. Analg.* 2002; 95 (2): 287–293.
6. *Landis R. C., Asimakopoulos G., Poullis M. et al.* The antithrombotic and antiinflammatory mechanisms of action of aprotinin. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 72 (6): 2169–2175.
7. *Bukhari E. A., Krukenkamp I. B., Burns P. G. et al.* Does aprotinin increase the myocardial damage in the setting of ischemia and preconditioning? *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 60 (2): 307–310.
8. *Levi M., Cate H.* Disseminated intravascular coagulation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 55 (3): 586–592.
9. *Matsuda T.* Clinical aspects of DIC-disseminated intravascular coagulation. *Pol. J. Pharmacol.* 1996; 48 (1): 73–75.
10. *Левицкий А. П.* Ингибиторы протеолитических ферментов в медицине. Киев: Здоров'я; 1979.

Поступила 20.05.06