

3. Iba T. The anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation / T. Iba, I. Nagaoka, M. Boulat // *Thrombosis Research*. – 2013. – Vol. 131, N 5. – P. 383–389.

4. Levi M. Disseminated intravascular coagulation / M. Levi, H. ten Cate // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341 (8). – P. 586–592.

5. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction / N. Semeraro, C. T. Ammollo, F. Semeraro [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2012. – Vol. 129, N 3. – P. 290–295.

6. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012* / R. Phillip Dellinger, Mitchell M. Levy, Andrew Rhodes [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2013. – Vol. 41, N 2. – P. 580–637.

7. Tumor Necrosis Factor gene polymorphism results in high TNF level in sepsis and septic shock / Nikhil Kothari, Jaishri Bogra, Haider Abbas [et al.] // *Cytokine*. – 2013. – Vol. 61, N 2. – P. 676–681.

Надійшла 27.04.2013

УДК 616.12-008.313-085

**Ю. И. Карпенко, Н. В. Найденко, А. В. Горячий,
А. А. Абрамова, Е. В. Савченко, В. Н. Сальская**

ОПТИМАЛЬНАЯ ГИПОКОАГУЛЯЦИЯ В ИНТРАОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ РАДИОЧАСТОТНОЙ КАТЕТЕРНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,
Областная клиническая больница, Одесса, Украина

УДК 616.12-008.313-085

Ю. И. Карпенко, Н. В. Найденко, А. В. Горячий, А. А. Абрамова, Е. В. Савченко, В. Н. Сальская

ОПТИМАЛЬНАЯ ГИПОКОАГУЛЯЦИЯ В ИНТРАОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ РАДИОЧАСТОТНОЙ КАТЕТЕРНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Освещены актуальные вопросы гипокоагуляции в интраоперационном периоде при радиочастотной катетерной изоляции легочных вен у больных с фибрилляцией предсердий. Адекватная антикоагуляция является важным аспектом для профилактики тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Несмотря на большое количество исследований в этой области и широкое применение катетерных методов лечения, не существует единых стандартизованных схем антикоагуляции, и риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений радиочастотной изоляции легочных вен у больных с фибрилляцией предсердий остается высоким. Разработаны оптимальные схемы интраоперационных режимов гипокоагуляции на основе определения времени активации свертывания крови и международного нормализационного отношения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная катетерная изоляция легочных вен, режимы антикоагуляции.

THE OPTIMAL ANTICOAGULATION IN THE PERIOPERATIVE PERIOD IN CATHETER RADIO FREQUENCY ABLATION OF THE PULMONARY VEIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

An important aspect of the intra-operative management of patients with atrial fibrillation (AF) is adequate anticoagulation to prevent thromboembolic complications. The most frequent complications of the so-called "silent" strokes up to 10% of the total number of complications. Excessive anticoagulation, in turn, can lead to hemorrhagic complications including hemopericardium and cardiac tamponade, hematoma after puncture site vessels.

The aim of our research is to develop optimal perioperative anticoagulation regimes during catheter interventions for atrial fibrillation, based on the determination of the time of activation of coagulation (active clotting time, ACT) and the international normalizing ratio (INR) for the prevention of stroke, systemic embolism and bleeding complications.

The study included 70 patients with paroxysmal AF, aged between 45 and 75 years who underwent radiofrequency catheter isolation of the pulmonary veins. There were 42 (64.3%) men and 28 (35.7%) women. The first group (I) included 30 patients who underwent bridging-therapy. Warfarin abolished in 2–3 days prior to the procedure and resumed at 4 h after surgery. The second group (II) included 40 patients who received warfarin dose 2.5–7.5 mg per day prior to surgery. In the perioperative period, warfarin was not canceled. In the perioperative period, heparin was administered intravenously at a dose of 130–150 IU/kg body weight bolus, depending on the initial levels of INR and ACT and their ratio. Subsequently, heparin was administered intravenously according to the ACT indicator.

ACT levels were significantly higher in group II, wherein INR level was on average 2.3 ± 0.8 ($r=0.7$; $p<0.001$). The initial dose of heparin in this group was significantly lower than in group I and was (10.234 ± 543.000) IU (8.000 – 12.000) IU compared with group I — (12.600 ± 550.000) IU. After the first injection of heparin in the perioperative period, ACT were significantly higher in patients in the second group who received warfarin entire perioperative period compared with patients who observed bridging-therapy ($p<0.001$). Each subsequent measurement of ACT showed significantly higher levels of ACT in the second group at lower injected heparin.

Hemorrhagic complications, such as small bleeding (hematoma puncture site) were observed in 7 (23%) patients in bridging-therapy group and the 2nd group — 4 patients (10%).

So, it was found an association between the level of INR, an indicator of the ACT and the total dose of heparin, which must be taken into account during the interventional treatment of AF in the prevention of thromboembolic complications in order to reduce the risk of hemorrhagic complications.

Key words: atrial fibrillation, anticoagulation regimes, catheter ablation.

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой наиболее частый вид наджелудочковых тахикардий. Согласно последним рекомендациям Европейского сообщества кардиологов (2012), пациентам с пароксизмальной формой ФП рекомендуется оперативное лечение — радиочастотная катетерная изоляция легочных вен (радиочастотная абляция — РЧА) — IA класс показаний [1].

Важный аспект интраоперационного ведения пациентов с ФП — адекватная антикоагуляция для профилактики тромбоэмболических осложнений, особенно так называемых «немых» инсультов, частота которых достигает 10 % от общего количества осложнений [2]. Это обусловлено длительностью процедуры, большой площадью эндотелиального повреждения левого предсердия и его оглушением непосредственно при абляции и после восстановления синусового ритма. Независимым фактором интраоперационных тромбоэмболических осложнений служит

использование неоросаемых катетеров, а также наличие у каждого пациента индивидуального риска тромбоэмболических осложнений, определенного по шкале CHA₂DS₂-VASc [2].

Избыточная антикоагуляция, в свою очередь, может приводить к геморрагическим осложнениям, включая гемоперикард и тампонаду сердца, гематомы в месте пункции сосудов. По данным литературы, частота развития тампонады сердца составляет 0,6–6 % [1; 17]. Сосудистые осложнения возникают в 2–13 % случаев. Показано, что гематомы формируются в 13 % случаев, артериовенозные фистулы в месте пункции возникают в 1 % случаев [6].

Наиболее часто при проведении радиочастотной абляции в левом предсердии по поводу ФП придерживаются bridging-терапии, представленной в «Соглашении экспертов HRS/EHRA/ECAS по катетерной и хирургической абляции фибрилляции предсердий» [1]. В этих случаях отменяют варфарин (В), однако при такой тактике выявлено большее количество тромбоэмболических и геморрагических осложнений. В настоящее время стали разрабатываться схемы оптимальной антикоагуляции без отмены варфарина в до- и интраоперационном периодах.

В серии исследований [9; 15; 17] было показано, что во время РЧА ФП со снижением международного нормализационного отношения (МНО) меньше 2,0 и поддержанием активированного времени свертывания ниже 300 с связана большая частота встречаемости тромбов на транссептальном интродьюсере. Тромбы могут формироваться на транссептальном интродьюсере сразу после транссептальной пункции, поэтому многие операторы применяют нагрузочную дозу гепарина до или сразу после септальной пункции в зависимости от уровня времени активации свертывания до операции. Однако несмотря на большое количество исследований в этой области и широкое применение катетерных методов лечения, не существует единых стандартизованных схем антикоагуляции, поэтому риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений РЧА ФП остается высоким.

Цель нашего исследования — разработка оптимальных интраоперационных режимов гипокоагуляции при катетерных вмешательствах по поводу ФП на основе определения времени активации свертывания (active clotting time, АСТ) и МНО для профилактики инсультов, системных тромбоэмболий и геморрагических осложнений.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 70 пациентов с пароксизмальной формой ФП в возрасте от 45 до 75 лет, которым проведена РЧА легочных вен. Мужчин было 42 (64,3 %), женщин — 28 (35,7 %). Средняя масса тела пациентов составляла (84±15) кг. У 63 (90 %) пациентов диагностирована ишемическая болезнь сердца, у 8 (1,1 %) — сахарный диабет, 16 (22,8 %) пациентов имели гипертоническую болезнь. У всех больных не было в анамнезе тромбоэмболических осложнений.

Пациентам выполнялось стандартное лабораторно-инструментальное исследование, включавшее ЭКГ, трансторакальную ЭхоКС, чреспищеводную ЭхоКС. Интраоперационно всем больным проводилась интракардиальная ЭхоКС.

Все больные до процедуры абляции принимали В в течение 30–45 дней. Целевой уровень МНО в пределах 2,0–3,0 поддерживался на протяжении, как минимум, трех недель до процедуры. В день операции лабораторный контроль проводили за 1 ч до операции, интраоперационно — после транссептальной пункции, через 10 мин после транссептальной пункции и затем каждые 30 мин интраоперационного периода, сразу после извлечения интродьюсера, через 4 ч и далее по необходимости. Определялись такие показатели, как МНО и АСТ.

В первую группу (I) включены 30 пациентов, которым проводилась bridging-терапия В под контролем МНО. Варфарин отменялся за 2–3 дня до процедуры и возобновлялся через 4 ч после оперативного лечения. На период отмены В больному назначался эноксапарин в дозе 0,4–0,8 мг/кг два раза в день. Вторая группа (II) включала 40 больных, которые принимали В в дозе от 2,5 до 7,5 мг в сутки весь периоперационный период без отмены в интраоперационном этапе под контролем МНО в пределах 2,0–2,5. В интраоперационном периоде внутривенно вводился гепарин в дозе 130–150 ЕД/кг массы тела пациента болюсно в зависимости от исходных уровней МНО и АСТ и их соотношения, в дальнейшем гепарин вводился внутривенно в зависимости от показателя АСТ. Целевой уровень АСТ в период операции поддерживался в пределах 300–400 с.

Для определения МНО использовался аппарат INRATIO (США).

Определяли АСТ с использованием аппарата Medtronic АСТ II (США) с набором картриджей Medtronic HR-АСТ (США) с реактивом (каолин). При заборе 0,2 мл цельной артериальной крови два стандартных картриджа выставляются на инкубацию при температуре 37 °С на 3 мин с последующим определением результата фотометрическим способом.

Процедуру РЧА проводили в условиях рентген-операционной с применением навигационных систем картирования NavX Ensite, St Jude Medical (США) с использованием орошаемых катетеров Cool Flow, IBI (США).

Трансептальную пункцию и аппликации радиочастотной энергии проводили под контролем интракардиальной ЭхоКС. После завершения процедуры абляции осуществляли контроль перикарда посредством внутрисердечной ЭхоКС, а также флюороскопически оценивался контур сердечной тени. Анализировались все осложнения в течение 30 дней после операции.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе I пациентов (bridging-терапия), у которых В отменялся на дооперационном этапе, среднее значение МНО в день операции составляло $1,5 \pm 0,3$, среднее АСТ — (85 ± 17) с. В этой группе первая болюсная доза гепарина вводилась до проведения трансептальной пункции.

В группе II пациентов, которые принимали В весь периоперационный период, среднее значение МНО в день операции составляло $2,3 \pm 0,6$ и исходное значение АСТ было в пределах (120 ± 22) с. В этой группе первая доза гепарина вводилась сразу после трансептальной пункции с определением АСТ через 10 мин. Уровень АСТ после первого введения гепарина составил (388 ± 46) с (от 310 до 520 с). У 8 (20 %) пациентов первое определение АСТ показало превышение верхней границы целевого уровня 400 с, в среднем (456 ± 42) с. Ни у одного больного группы II уровень АСТ не был ниже 300 с после инициальной болюсной дозы гепарина (табл. 1).

Как видно из табл. 1, пациенты достоверно не различались по массе тела. Исходный уровень АСТ был достоверно выше в группе II, у которых уровень МНО составлял в среднем $2,3 \pm 0,8$ ($r=0,7$; $p<0,001$). Начальная доза гепарина в данной группе была значительно меньшей, чем в группе I, и составила $(10\ 234 \pm 543)$ ЕД (8 000–12 000 ЕД) в сравнении с группой I — $(12\ 600 \pm 550)$ ЕД. После первого введения гепарина в интраоперационном периоде АСТ было значительно выше у пациентов группы II, которые принимали В весь периоперационный период, по сравнению с группой пациентов, которые соблюдали bridging-терапию ($p<0,001$). Каждое последующее измерение показало достоверно более высокие показатели АСТ в группе II при более низких значениях вводимого гепарина. В целом у всех пациентов обеих групп был достигнут целевой уровень АСТ. Но если у больных группы II целевой уровень достигался сразу же после введения стартовой дозы гепарина, то в группе I целевой уровень АСТ был достигнут к 60-й минуте. И, соответственно, для достижения безопасного целевого

Клинические и лабораторные параметры оперированных больных

Показатель	Группа	
	I, n=30	II, n=40
Масса тела, кг	84±13	80±17
МНО (среднее)	1,5±0,3	2,3±0,8*
АСТ, с		
Исходное	85,0±0,8	121±32*
10 мин	233±34	346±21*
30 мин	252±22	370±27*
60 мин	303±33	394±28*
120 мин	313±36	405±27*
240 мин	312±25	380±35*
Начальная доза гепарина, ЕД	12 600±550	10 234±543*
Начальная доза гепарина на 1 кг массы пациента, ЕД/кг	150	130
Общая интраоперационная доза гепарина, ЕД	15 300±200	12 500±300*
Тромбоэмболические осложнения	0	0
Геморрагические осложнения	7 (23 %)	4 (10 %)

Примечание. * — $p < 0,05$.

уровня АСТ пациентам этой группы необходимо было ввести в среднем на (2820±280) ЕД гепарина больше, чем больным группы II.

Вышеописанное показывает, что существует прямая зависимость между уровнем МНО и АСТ, определяемым до операции и после введения гепарина. При этом эффект антикоагуляции при уровне МНО 2,0–2,5 достигается сильнее уже после первой дозы гепарина, вводимой после трансептальной пункции, на что указывает быстрое повышение уровня АСТ, определяемого через 10 мин после начальной дозы гепарина.

Геморрагические осложнения в виде малых кровотечений (гематомы места пункции) были выявлены у 7 (23 %) пациентов группы bridging-терапии и у 4 больных группы II (10 %). Ни в одном случае не потребовались переливание крови и хирургическая коррекция. Увеличение количества пункционных гематом в группе I мы объясняем достоверно большим количеством гепарина в периоперационном периоде — (15 300±200) ЕД и (12 500±300) ЕД соответственно.

Тромбоэмболических осложнений в обеих группах в нашем исследовании не было.

По нашим данным, общая доза гепарина в период процедуры имеет высокую корреляцию с массой тела пациента ($r=0,65$). Полученные данные свидетельствуют о том, что существует положительная корреляционная зависимость между уровнем МНО и АСТ ($r=0,68$) и отрицательная корреляционная зависимость между исходными значениями МНО и АСТ и суммарной дозой гепарина: $r=0,62$ и $r=0,7$ соответственно. Уровень МНО — сильный предиктор быстрого достижения терапевтического уровня АСТ после введения начальной дозы гепарина, имеющий большее прогностическое значение по сравнению с общей дозой гепарина, используемой при операции.

Похожие результаты представили O. Wazni et al. [16]. Проведено сравнение трех стратегий антикоагуляции в периоперационном периоде у пациентов с ФП. В первой группе (105 человек) перед вмешательством проводилась антикоагуляция низкомолекулярным гепарином 1 мг/кг, во второй (100 человек) доза низкомолекулярного гепарина составила 0,5 мг/кг, а в третьей группе пациентов кумадин продолжали использовать до процедуры, во время и после нее. Во время катетерной абляции также вводился гепарин до достижения активированного времени свертывания 350–450 с. В первых двух группах у 3 пациентов развились ишемические инсульты, в то время как в третьей группе (без отмены кумадина до катетерного вмешательства) инсультов не наблюдалось. Геморрагические осложнения также встречались достоверно чаще в первой и во второй группах. Авторы сделали вывод, что стратегия поддержания терапевтического значения МНО в периоперационном периоде достаточно безопасна и может быть использована как альтернатива стратегии с переходом на низкомолекулярный гепарин.

Радиочастотная катетерная абляция все чаще и чаще выполняется без отмены В, однако начальные и последующие дозы гепарина до сих пор не стандартизованы. Базируясь на нашем опыте, начальная доза гепарина у пациентов, у которых исходный МНО был в пределах 2,0–2,5, составляет 130 ЕД/кг массы. При значениях МНО менее 2,0 инициальная доза гепарина должна быть увеличена до 150 ЕД/кг.

Выводы

1. Стратегия непрерывного приема В перед РЧА ФП не приводит к увеличению количества тромбоземболических осложнений и достоверно уменьшает количество пункционных гематом.

2. Уровень МНО является сильным предиктором достижения терапевтического уровня АСТ в интраоперационном периоде. Выявлена взаимосвязь между уровнем МНО, показателем АСТ и суммарной дозой гепарина, которую необходимо учитывать при проведении интервенционного лечения ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up: A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation / H. Calkins, J. Brugada, D. L. Packer [et al.] // Heart Rhythm. – 2007. – Vol. 4 (6). – P. 816–861.

2. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation / R. Cappato, H. Calkins, S. A. Chen [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 1100–1105.

3. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation / S. A. Chen, M. H. Hsieh, C. T. Tai [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1879–1886.

4. Chen S. A. Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the non-pulmonary vein foci / S. A. Chen, C. T. Tai // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2005. – Vol. 16. – P. 229–232.

5. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation — a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) / V. Fuster, L. E. Ryden, D. S. Cannom [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. e149–246.

6. Percutaneous ablation for atrial fibrillation: the role of cross-sectional imaging / B. Ghaye, D. Szapiro, J. N. Dacher [et al.] // Radiographics. – 2003. – Vol. 23. – P. S19–S33.

7. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins / M. Haisaguerre, D. C. Shah, P. Jais [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 2463–2465.

8. *Cerebral* diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a tool to monitor the thrombogenicity of left atrial catheter ablation / L. Lickfett, M. Hackenbroch, T. Lewalter [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 1–7.

9. *Intracardiac* ultrasound detection of thrombus on transseptal sheath: incidence, treatment, and prevention / K. Maleki, R. Mohammadi, D. Hart [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 561–565.

10. *Circular* mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation: impact of different catheter technologies / N. F. Marrouche, T. Dresing, C. Cole [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 464–474.

11. *A tailored* approach to catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation / H. Oral, A. Chugh, E. Good [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 1824–1831.

12. *Risk* of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation / H. Oral, A. Chugh, M. Ozaydin [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 759–765.

13. *Segmental* ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights / H. Oral, B. P. Knight, M. Ozaydin [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 1256–1262.

14. *Mortality*, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study / C. Pappone, S. Rosanio, G. Augello [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 185–197.

15. *Increased* intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast / J. F. Ren, F. E. Marchlinski, D. J. Callans [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 474–477.

16. *Atrial Fibrillation Ablation in Patients With Therapeutic International Normalized Ratio* / O. M. Wazni, S. Beheiry, T. Fahmy [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. 2531–2534.

17. *Embolc* events and char formation during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact of different anticoagulation regimens and importance of intracardiac echo imaging / O. M. Wazni, A. Rossillo, N. F. Marrouche [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 576–581.

Поступила 24.05.2013

УДК 616.381-056.52-089.5

С. И. Воротынец¹, С. Н. Гриценко², В. И. Перцов¹

FAST-TRACK АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

¹ Запорожский государственный медицинский университет,
Запорожье, Украина,

² Запорожская академия последипломого образования, Запорожье, Украина

УДК 616.381-056.52-089.5

С. И. Воротынец, С. Н. Гриценко, В. И. Перцов

FAST-TRACK АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Проведена оценка влияния комбинированной ингаляционно-эпидуральной анестезии на скорость послеоперационного восстановления и частоту развития осложнений у 28 больных с ИМТ = (38 ± 5) кг/м², оперированных на органах брюшной полости и передней брюшной стенке. Показано, что продленная эпидуральная аналгезия в сочетании с ингаляционным наркозом севофлюраном при лапаротомных операциях длительностью (176 ± 35) мин позволяет экстубировать пациентов в среднем через (18 ± 10) мин после операции; получить восстановление перистальтики в 1-е сутки у 36 %, а к концу