

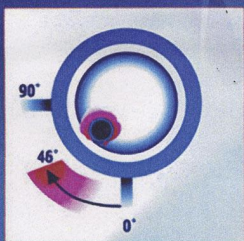
# Actalyke® XL & MAX-AST™

## Важный шаг вперед в сфере контроля ГЕПАРИНОТЕРАПИИ



### УДОБСТВО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

▶ Большой дисплей  
▶ Автоматический старт  
▶ Отсутствует необходимость в калибровке  
▶ Чувствительность к первичным, слабым сгусткам



▶ Вывод данных на принтер или запись на дискету  
▶ Устройства для считывания штрих-кода  
▶ Легкость и компактность  
▶ Работа от батарей



▶ Нормализация реакции пациента позволяет отнести переменные значения «замедления» свертывания только к антикоагуляционной терапии гепарином (специфичность к гепарину)

▶ Повышенная специфичность к гепарину обеспечивает линейность значений гепарина до 6,0 единиц гепарина/мл. крови

▶ MAX-AST включает активаторы целит, каолин и стеклянные гранулы, поэтому он обеспечивает нормализованную реакцию и может быть использован для всех популяций кардиологических пациентов (принимающих или не принимающих аспирин)

▶ Полностью соответствует требованиям CSA и CE, NCCLS POCT 1 - A

# МедСервис

Телефон: (095) 633-2353, 633-2434, 955-1709  
Факс: (095) 633-2616, www.medservice.info

### ТЕСТОВАЯ ЛАБОРАТОРИЯ

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИБОРА «АСТАЛЮКЕ® XL» ДЛЯ КОНТРОЛЯ ГЕПАРИНИЗАЦИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Ю. А. Морозов, М. А. Чарная, В. Г. Гладышева  
Лаборатория экспресс-диагностики Российского научного центра хирургии  
им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

## ACTALYKE® XL HEPARINIZATION MANAGEMENT IN CARDIAC EXTRACORPOREAL SURGERY

Yu. A. Morozov, M. A. Charnaya, V. G. Gladisheva  
RRCS RAMS, Moscow

В статье приводится обзор приборов, предназначенных для измерения времени активированного свертывания в контроле за адекватностью гепаринизации при операциях в условиях искусственного кровообращения с использованием нового аппарата «Actalyke® XL».

При операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) в качестве антикоагулянта обычно используют гепарин. Нефракционированный гепарин является «идеальным» антикоагулянтом и его использование в больших дозах при операциях на сердце в условиях ИК является безопасным. Для поддержания крови в жидком состоянии во время ИК необходимо применять высокие концентрации гепарина (2,0–4,0 МЕ/мл). На ранних этапах развития кардиохирургии дозы гепарина и протамина рассчитывались с использованием формул. Недостатком этого метода является то, что рассчитываемые дозы не учитывали индивидуальную чувствительность больного к препарату. Ответ пациента на гепарин и протамин варьировал более чем на 22% из-за резистентности или повышенной чувствительности к одному или обоим препаратам [6]. Важное значение также имеют различные лоты и производители гепарина [4].

В 1966 году *Hattersley P.G.* для контроля за адекватностью гепаринизации был предложен метод определения времени активированного свертывания (ВАС) [11]. В середине 70-х годов *Hattersley P.G.* и *Bull B.S.* применили определение ВАС для мониторинга за высокими дозами гепарина при ИК. *Bull B.S.* установил дозовую схему, основанную на достижении ВАС 480 секунд [6]. Этот тест проводился вручную с использованием стеклянных пробирок, периодически поворачиваемых во вре-

мя измерения, и визуальной регистрацией времени появления нитей фибрина. Благодаря тому, что ВАС эффективно отражает индивидуальную реакцию пациента на гепарин, можно контролировать как передозировку, так и недостаточную дозу гепарина во время операции. Определение ВАС позволяло снизить послеоперационную кровопотерю, потребность в гемотранфузиях, избежать введения избыточного количества протамина и уменьшить число повторных операций по поводу нехирургических кровотечений [2]. Метод ВАС прост в проведении, использует пробы цельной крови и дает возможность получать результаты в течение 10 минут при концентрации гепарина выше, чем 1 МЕ/мл. ВАС представляет собой «золотой стандарт» для мониторинга гепарина во время ИК и является лабораторным тестом, наиболее часто используемым для измерения активности гепарина во время ИК.

Во время ИК ВАС может сильно изменяться. Оно не коррелирует с активностью гепарина, измеренной по анти-Ха-активности, а также с концентрацией гепарина, особенно во время гипотермии и гемодилюции, связанной с ИК [7, 13, 16]. *Despotis G.J.* и *coauth.* (1994) показали слабую взаимосвязь между ВАС и концентрацией гепарина во время ИК, измеренной по анти-Ха-активности, отмечая при этом влияние на ВАС сниженного гематокрита и температуры [8]. Другим ограничением целит-активированного ВАС является его

удлинение в присутствии аprotинина и препаратов, которые ингибируют тромбоцитарный гликопротеин IIb/IIIa [3, 18], а также его тенденцию к снижению в условиях хирургического стресса [10]. При исследовании влияния аprotинина на различные способы определения ВАС во время ИК Jones K. и соавт. (2004) показали, что результаты тестов могут отличаться друг от друга от 12 до 51% [12].

Мониторинг ВАС, проводимый при использовании «классических» доз гепарина во время ИК, имеет существенное значение для безопасности кардиохирургических операций. Фармакокинетика гепарина является гетерогенной, зависит от уровня эндогенных кофакторов и особенно чувствительна к активности и уровню антитромбина III.

В аппаратах, предназначенных для контроля за антикоагуляцией, также используется принцип ВАС. При этом активация цельной крови производится целитом, каолином, стеклом или комбинацией активаторов.

Прибор «Hemochron» (International Technidyne Corporation, Edison, NJ) регистрирует образование сгустка в специальной стеклянной пробирке, содержащей целит (диатомовую землю). Для измерения ВАС используют 2 мл цельной венозной крови. Аппарат не требует калибровки и может использоваться для измерения ВАС многократно в день. «Hemachron Jr» и «Hemachron Jr. Signature» представляют собой миниатюрные приборы, работающие от батареек, которые предназначены для определения ВАС в объеме крови 15 мкл. Оба прибора могут измерять ВАС при высокой (1,5–6,0 ЕД/мл), средней (1,5–2,5 ЕД/мл) и низкой (0–1,5 ЕД/мл) концентрации гепарина в крови, а также проводить определение протромбинового времени с представлением результата в виде Международного Нормализованного Отношения.

«Medtronic ACT II» (Medtronic, Minneapolis, MN) имеет то же клиническое применение, что и «Hemochrone». Измерение времени образования сгустка проводится в пластиковом картридже, содержащем каолин в качестве активатора. Исследование проводится в двойной параллельной пробе по 0,4 мл цельной венозной крови, что создает определенные неудобства в дозировании пробы. При этом каолин-активированное время свертывания не зависит от применения аprotинина [18]. Было также показано, что «Medtronic ACT II» более

чувствителен к гепарину, чем «Hemochron» и имеет широкий линейный диапазон ВАС при аналогичных концентрациях гепарина [15].

Фирмой «Recently Cardiovascular Diagnostics» (Raleigh, NC) совместно с «Chiron» (Norwood, MA) был предложен так называемый тест управления гепарином (heparin management test — HMT) также базирующийся на измерении ВАС при высоких дозах гепарина, который выполняется на аппарате «TAS analyzer». HMT является более чувствительным и специфическим тестом, чем классическое ВАС для контроля за гепаринизацией. В качестве активатора используется силикат магния алюминия, что позволяет измерять ВАС при широких диапазонах концентрации гепарина в крови — 1,0–10,0 ЕД/мл [17]. Используется как цельная кровь без антикоагулянтов, так и цитратная венозная или капиллярная кровь. Проба в дозе 0,25 мл наносится на тест-карту и измерение проводится по изменению электромагнитного поля при образовании сгустка.

Проведенные исследования показали, что HMT дает аналогичные результаты, что и прибор «Hemochron», но в отличие от «Hemochron», HMT не зависит от гемодилюции, гипотермии, дефицита факторов свертывания и других нарушений в системе гемостаза, вызываемых искусственным кровообращением, а также на него не влияет использование аprotинина и  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты [17].

«GEM PCL» (Instrumentation Laboratory, Lexington, MA) является еще одним прибором для мониторинга ВАС при высоких дозах гепарина. Однако проведенное сравнительное изучение трех аппаратов для измерения ВАС («Hemochron», «Medtronic ACT II» и «GEM PCL») показало, что ВАС, измеренное с помощью «Hemochron» и «Medtronic ACT II», было практически одинаковым, а при определении на приборе «GEM PCL» — сильно отличалось. Была выявлена сильная корреляция в различиях между ВАС, измеренного на этих приборах: между «GEM PCL» и «Hemochron»  $r=0,68$ , «GEM PCL» и «Medtronic ACT II» —  $r=0,76$  [5].

Еще одним аппаратом для измерения ВАС является «Actalyke A2P», используемый MAX-ACT тест. Конструкция прибора предусматривает определение ВАС за более короткое время, что обеспечивает бы более воспроизводимые результаты при ответе на введение гепарина во время ИК. Это было достигнуто путем использования в качестве активатора фактора XII комбинации стеклянных бусинок, целита и каолина [9]. Данный тест обеспечивал

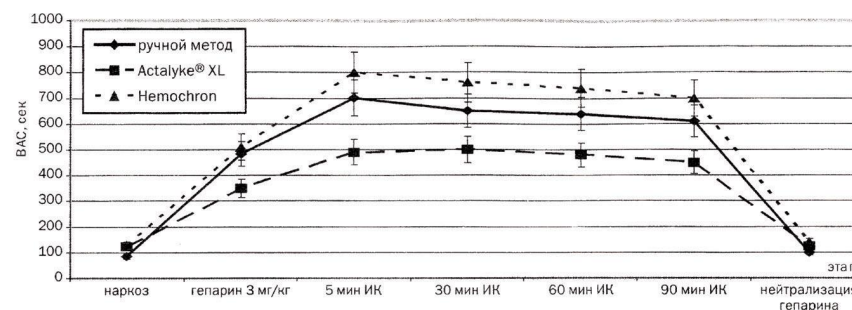


Рис. 1. Сравнение ВАС, измеренного тремя способами

линейность измерения ВАС при концентрациях гепарина от 2,0 до 10,0 ЕД/мл и воспроизводимость результатов с погрешностью 2–4% (в сравнении, погрешность измерения «Hemochron» составляет 10–25%). Преимуществами «Actalyke A2P» также является и то, что в отличие от других приборов, он имеет две конечные точки детекции.

В последнее время на Российском рынке появился новый прибор «Actalyke® XL» (Helena Laboratories, США), предназначенный для определения ВАС в цельной крови в целях мониторинга гепаринотерапии средними и высокими дозами. Механизм детекции образования сгустка основан на изменении магнитного поля постоянного магнита, находящегося в тестовой пробирке, при формировании фибриновых нитей. Наличие двойного полупроводникового датчика минимизирует риск пропуска конечной точки. Прибор может работать как от сети переменного тока, так и от аккумуляторных батарей, что позволяет использовать его как в условиях стационарной лаборатории, так и непосредственно у постели больного.

«Actalyke® XL» имеет две измерительные ячейки для одновременного независимого определения ВАС двух больных. Измерение ВАС проводится в цельной венозной крови. Большим преимуществом является использование малого объема крови — 0,5 мл, причем тест-пробирки имеют маркировку объема, что позволяет точно отмерять нужный объем. В зависимости от целей исследования можно использовать тест-пробирки, содержащие в качестве активатора целит (режим «С-АСТ»), каолин (режим «К-АСТ»), стеклянные гранулы (режим «G-АСТ») или все активаторы одновременно (режим «MAX-ACT»). Измерение ВАС проводится в диапазоне 0–1500 сек при температуре инкубации 36,5–37,5°C.

Важным достоинством прибора является возможность введения сведений о пациенте (дата и время исследования, идентификационный номер больного), а также использование данных оператора и пароля пользователя, что позволяет избежать нежелательных вмешательств.

Также необходимо отметить, что в «Actalyke® XL», в отличие от других приборов, предусмотрен экспорт полученных данных во внешний компьютер или ЛИС. Минимальный объем экспортируемых данных включает тип выполненного теста, сведения об использованной измерительной ячейке, дату и время выполнения теста, результаты ВАС, а также идентификационный номер пациента. Дополнительно можно настроить для передачи демографические данные больного (пол, рост, вес), верхний и нижний диапазоны допустимых значений ВАС-теста.

Toffaletti JG, McDonnell E. (2002) провели сравнительное изучение определения ВАС с помощью приборов «Hemochron 801» и «Actalyke® XL» [14]. Исследование проводили на образцах крови, взятых у больных при операциях на сердце в условиях ИК, вспомогательном кровообращении и катетеризации сердца. Авторы заключили, что точность результатов была выше при использовании «Actalyke® XL», чем «Hemochron 801», особенно при высоких дозах гепарина. Полученные на «Actalyke® XL» результаты ВАС были короче, чем данные, измеренные на «Hemochron 801». Это может быть связано с наличием в тест-системе «Actalyke® XL» трех активаторов свертывания, а не одного как в «Hemochron 801».

В лаборатории экспресс-диагностики ГУ Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН было проведено тестирование

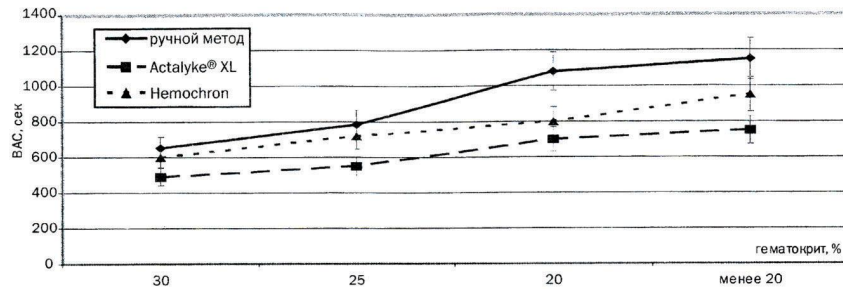


Рис. 2. Сравнение ВАС, измеренного во время ИК тремя способами, в зависимости от гематокрита

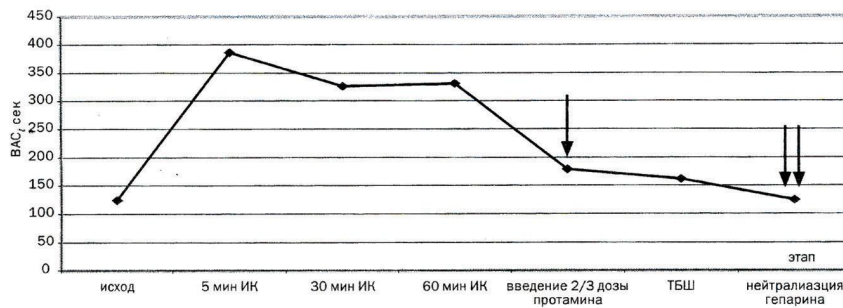


Рис. 3. График ВАС больного N. на этапах операции.

Примечание: ТБШ — тиббиально-бедренное шунтирование; ↓ — введение 2/3 дозы протамина сульфата; ↓↓ — полная нейтрализация гепарина

прибора «Actalyke® XL» для измерения ВАС у больных во время операций на сердце в условиях ИК. Измерение ВАС в режиме «МАХ-АСТ» проводили на этапе вводного наркоза, после введения расчетной дозы гепарина (3 мг/кг массы тела больного), через 5 минут после начала ИК, в дальнейшем — каждые 30 минут ИК и после нейтрализации гепарина протамина сульфатом. Все больные получали пролонгированную инфузию аprotинина в дозе 2 млн по схеме, применяемой в ГУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского РАМН [1]. В качестве сравнения применяли ручное определение ВАС и аппаратное на приборе «Hemochron 801» с использованием пробирок FTCA 510. Результаты представлены на рисунке 1.

Как видно из представленных данных, ВАС, определенное за время ИК с помощью прибора «Actalyke® XL», характеризуется наименьшими значениями и стабильностью измерения во время ИК.

Наличие в тест-пробирке трех активаторов позволяет нивелировать эффект аprotинина на ВАС, что невозможно при ручном методе и в аппарате «Hemochron 801».

Мы провели исследование ВАС, измеренного тремя способами, в зависимости от величины гематокрита во время операций в условиях ИК. Результаты представлены на рисунке 2.

Из рисунка 2 видно, что «Actalyke® XL» наименее чувствителен к уровню гематокрита, особенно при низких его значениях (менее 20%), что является большим преимуществом по сравнению с другими способами. Это может быть объяснено наличием двух полупроводниковых датчиков регистрации, что значительно повышает чувствительность прибора.

Одним из достоинств аппарата «Actalyke® XL» является возможность сохранения данных изме-

рения ВАС больного и построения индивидуально-го графика. Это было невозможно на других приборах. В качестве иллюстрации приводим график динамики ВАС больного N., которым после операции в условиях ИК выполнено тиббиально-бедренное шунтирование (рис. 3).

Таким образом, «Actalyke® XL» является простым в эксплуатации, высоко чувствительным прибором для измерения ВАС у кардиохирургических больных во время операций в условиях искусственного кровообращения. Использование малого (0,5 мл) объема крови, возможность работы от сети и от аккумуляторных батарей, небольшие габариты и вес (6,8 кг) делают его незаменимым для определения ВАС в стационарной лаборатории, в операционной или непосредственно у постели больного.

Возможность выбора различных режимов определения ВАС в зависимости от используемых активаторов и наличие тест-пробирок, содержащих одновременно три активатора свертывания, нивелирует эффект аprotинина, который широко используется в кардиохирургии. Наличие двойной детекции образования сгустка позволяет быстро получить ответ даже при низких значениях гематокрита.

Удобный интерфейс передачи и сохранения данных определяют эффективность использования «Actalyke® XL» как в рутинной, так и научной практике.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. Применение трасилола в кардиохирургии. / Методические рекомендации. // М., Медиа Сфера. — 2003. — 32 с.
2. Савина М.Э. Активированное время свертывания в оценке адекватности гепаринизации и нейтрализации гепарина при операциях с искусственным кровообращением. // Дисс... канд. мед. наук. — М. — 1986. — 229 с.
3. Ammar T., Scudder LE., Coller BS. In vitro effects of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists c7E3 Fab on the activated clotting time. // Circulation. — 1997. — vol. 95. — p. 614-617.
4. Barrowcliffe TW., Johnson EA., Eggleton CA. et al. Anticoagulation activities of high and low molecular weight fractions. // Br. J. Haematol. — 1979. — vol. 41. — p. 573-583.
5. Bosch YPI., Ganushchak YM., de Jong DS. Comparison of ACT point-of-care measurements: repeatability and agreement. // Perfusion. — 2006. — vol. 21, N 1. — p. 27-31.
6. Bull BS., Huse WM., Brauer FS. et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of a dose-response curve to individualize heparin therapy and protamine dose. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1975. — vol. 69. — p. 685-689.
7. Culliford AT., Gitel SN., Starr N. et al. Lack of correlation between activated clotting time and plasma heparin during cardiopulmonary bypass. // Ann. Surg. — 1981. — vol. 193. — p. 105-111.
8. Despotis GJ., Summerfield AL., Joist JH. et al. Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1994. — vol. 1080. — p. 1076-1084.
9. Espana P., Ratnoff OD. Activation of Hageman factor (FXII) by sulfatides and other agents in the absence of plasma proteases. // J. Lab. Clin. Med. — 1983. — vol. 102. — p. 31-45.
10. Gravlee GP., Whitaker CL., Mark LJ. et al. Baseline activated coagulation time should be measured after surgical incision. // Anesth. Analg. — 1990. — vol. 71. — p. 549-553.
11. Hattersley PG. Activated coagulation time of whole blood. // JAMA. — 1966. — vol. 196. — p. 150-156.
12. Jones K., Nasrallah F., Darling E., Clay N., Searles B. The in vitro effects of aprotinin on twelve different ACT test. // J. Extra Corpor. Technol. — 2004. — vol. 36(1). — p. 51-57.
13. Martindale SJ., Shayevitz JR., D'Errico C. The activated coagulation time: suitability for monitoring heparin effect and neutralization during pediatric cardiac surgery. // J. Cardiovasc. Vasc. Anesth. — 1996. — vol. 10. — p. 458-463.
14. Tofaletti JG., McDonnell E. Comparisons of activated clotting times (ACT) between Hemochron 801 and Helena Actalyke-Max ACT systems. // AACCC Symposium: Crit. Care and Point of Care Testing. — 2002. — 12-14 Sept., Monterey, California.
15. Uden DL., Seay RE., Kriesmer PL. et al. The effect of heparin on three whole blood activated clotting test and thrombin time. // Am. Soc. Artif. Intern. Organs. — 1991. — vol. 37. — p. 88-91.
16. Walenga MJ., Koza MJ., Park SJ. et al. Evaluation of CGP 39393 as the anticoagulant in cardiopulmonary bypass operation in a dog model. // Ann. Thorac. Surg. — 1994. — vol. 58. — p. 1685-1689.
17. Wallock ME., Jeske WP., Walenga JM. et al. Evaluation of point-of-care anticoagulation assay: the heparin management test (HMT) during cardiopulmonary bypass. // Clin. Chem. — 1998. — vol. 44, suppl. 6. — p. A70.
18. Wang JS., Lin CY., Hung WT. et al. Monitoring of heparin-induced anticoagulation with kaolin-activated clotting time in cardiac surgical patients treated with aprotinin. // Anesthesiology. — 1992. — vol. 77. — p. 1080-1084.