

Д.В. ОСИПЕНКО, А.Г. ХРИСТИН

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРОТАМИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ИССЛЕДОВАНИЕ IN VITRO

УЗ «Гомельский областной клинический кардиологический центр», г. Гомель,
Республика Беларусь

Цель. Изучить влияние избытка протамина на показатели гемостаза in vitro и разработать критерии выявления передозировки протамина с использованием тромбозластометра ROTEM®.

Материал и методы. Используя методику простой рандомизации, были сформированы три группы пациентов. В первой группе пациентов в образцы крови добавляли 10 мкл раствора протамина (8,5 ЕД), при этом содержание протамина в исследуемом образце крови составляло 1,57 ЕД/мл. Во второй группе в образцы крови добавляли 10 мкл физиологического раствора хлорида натрия. Третья группа – контрольная, в образцы крови не вводили дополнительные препараты.

Результаты. В тесте Extem в 1-й группе пациентов наблюдалось увеличение значения СТ (104,5 сек), превышающее показатели во 2-й группе пациентов на 37% (65,5 сек), в 3-й группе – на 26% (77,0 сек). В тесте Intem в 1-й группе пациентов обнаружено увеличение длительности показателей СТ, CFT, а также изменение величины угла α по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп. Значения СТ, CFT в 1-й группе превышали показатели во 2-й группе на 42% (210,0 сек) и 41% (71,5 сек); угол α в 1-й группе (67,0°) был меньше на 12% в сравнении с 2-й группой (75,5°). Значения СТ, CFT в 1-й группе превышали показатели в 3-й группе на 50% (182,5 сек) и 23% (94,0 сек); угол α в 1-й группе был меньше на 7% в сравнении с 3-й группой (72,0°).

Заключение. Протамин in vitro в концентрации 1,57 ЕД/мл обладает выраженным гипокоагулянтным эффектом, что проявляется характерными изменениями в тромбозластометрии ROTEM®.

Ключевые слова: кровь, антикоагулянты, гепарин, протамин, методы измерения, тромбозластометрия, Rotem®

Objectives. To study the effects of protamine overdose on hemostatic parameters in vitro and to work out the criteria of protamine overdose using thromboelastometer ROTEM®.

Methods. Three groups of patients were formed randomly. The 10 μ l of protamine solution (8,5 U) were added to the blood samples of the first group of patients. The concentration of protamine in the blood of the test sample was 1,57 U/ml. 10 μ l of sodium chloride solution were administered to the blood samples of the second group. The third group (the control one) – no any additional drugs were introduced into the blood samples.

Results. In the first group of patients by Extem test the increase of the CT (104,5 s) was observed, which was higher by 37% (65,5 s) in the second group of patients and by 26% (77,0 s) in the third group. In the first group of patients by Intem test the increase of the CT values and CFT and also α angle change was determined compared with the second and third groups. The values of CT, CFT in the first group were higher than in the second group by 42% (210,0 s) and by 41% (71,5 s); the α angle in the first group (67,0°) was lower by 12% compared to the second group (75,5°). The values of CT, CFT in the first group were higher than in the third group by 50% (182,5 s) and by 23% (94,0 s); the α angle in the first group was lower by 7% compared to the third group (72,0°).

Conclusion. Protamine at a concentration of 1.57 U/ml has a strong hypocoagulation effect in vitro, which is manifested by specific changes in thromboelastometry ROTEM®.

Keywords: blood, anticoagulants, heparin, protamine, measurement techniques, thromboelastometr, Rotem®

Novosti Khirurgii. 2016 Jul-Aug; Vol 24 (4): 342-347

Assesment of Protamine Effect on Thromboelastometry Parameters in Cardiac Surgery Patients in Vitro

D.V. Osipenko, A.G. Khristin

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания занимают 54% в структуре смертности населения в СНГ. При этом своевременно выполненное кардиохирургическое вмешательство в большинстве случаев способно спасти пациента и сохранить его высокое качество жизни [1].

Операции на открытом сердце могут сопро-

вождаться значительной послеоперационной кровопотерей. До 10-20% пациентов после выполнения кардиохирургических операций имеют расстройство гемостаза, требующее переливания компонентов крови, у 3% – выполняют повторные вмешательства для остановки массивного послеоперационного кровотечения [2].

Наиболее часто для инактивации нефракционированного гепарина после проведения ис-

кусственного кровообращения, применяется фиксированная доза протамина в соотношении: 1 мг (100 МЕ) протамина на 100 МЕ гепарина [1, 3].

Использование данной методики часто приводит к превышению дозы протамина на 20-50%, так как часть первоначально введенного гепарина подвергается метаболизму в организме пациента [2]. При этом протамин, введенный в избыточной дозе, оказывает гипокоагулянтное воздействие и вызывает усиление послеоперационной кровоточивости [2, 3].

Контроль активированного времени свертывания крови (АВСК), стандартно используемый для оценки действия гепарина, в том числе и остаточного, не позволяет дифференцировать характер нарушения коагуляции. Повышение АВСК может быть обусловлено не только наличием гепарина в крови пациента, но и гемодилюцией, низким уровнем тромбоцитов, фибриногена, введением избыточной дозы протамина [4, 5].

Тромбоэластометрия является методикой, которая позволяет проводить оценку путей иницирования коагуляционного каскада, измерять процессы формирования сгустка и его прочность, а также оценить влияние фибринолиза и гипокоагулянтов на систему гемостаза [6]. Однако в литературе не описаны четкие критерии оценки влияния избытка протамина на показатели тромбоэластометрии [2, 3].

Цель исследования — изучить влияние избытка протамина на показатели гемостаза *in vitro* и разработать критерии выявления передозировки протамина с использованием тромбоэластометра ROTEM®.

Материал и методы

Исследование *in vitro* является простым слепым, проспективным, рандомизированным. В исследование включены пациенты, которым выполнялись плановые оперативные вмешательства на сердце в учреждении здравоохранения «Гомельский областной клинический кардиологический центр» за период с 01.04.2015 по 01.10.2015 г.

Накануне исследования у каждого из пациентов было получено информированное согласие на забор образцов крови и использование полученных медицинских данных.

За период исследования выполнены оперативные вмешательства у 37 пациентов (33 мужчины, 4 женщины). В 23 случаях выполнялось аорто-коронарное шунтирование, в 11 случаях — протезирование клапанов сердца, в 3 случаях — протезирование восходящего отдела аорты.

Пациентам за две недели до оперативно-

го вмешательства отменялись лекарственные препараты, влияющие на систему свертывания крови. В предоперационном периоде всем пациентам выполняли коагулограмму (активированное время свертывание крови (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ), уровень фибриногена и D-димеров), определяли количество тромбоцитов и эритроцитов.

После поступления в операционную пациентам в асептических условиях производили пункцию периферической вены иглой 21 G и забор крови в вакуумную пробирку объемом 5,4 мл, содержащую 3,8 % цитрат натрия.

Используя методику простой рандомизации (в качестве генератора случайных чисел применяли игральные кости), были сформированы три группы пациентов.

Первая группа (n=12) — оценка влияния избытка протамина на показатели гемостаза. В образцы крови добавляли 10 мкл раствора протамина (8,5 ЕД), при этом содержание протамина в исследуемом образце крови составляло 1,57 ЕД/мл. Данная концентрация протамина соответствует концентрации протамина в крови пациента при превышении его дозы на 39% (инактивация гепарина в соотношении 1:1 и концентрации 4 ЕД/мл) [2].

Вторая группа (n=10) — оценка влияния дополнительного объема раствора на показатели гемостаза. В образцы крови добавляли 10 мкл физиологического раствора хлорида натрия.

Третья группа (n=15) — контрольная, в образцы крови не вводили дополнительные препараты или растворы.

Образцы крови направляли в лабораторию, где немедленно выполняли тромбоэластометрию с использованием тромбоэластометра ROTEM®. Пациентам всех групп производили следующие тесты: Intem — оценка формирования тромба, полимеризация фибрина и фибринолиз, обусловленный внутренним путем свертывания крови; Extem — оценка формирования тромба, полимеризация фибрина и фибринолиз, обусловленный внешним путем свертывания крови; Fibtem — оценка качественного состояния фибриногена без специфического влияния тромбоцитов на образование тромба. Дополнительно пациентам 1-й и 2-й групп выполняли тест Neptem — для дифференциальной диагностики специфического влияния нефракционированного гепарина на параметры формирования тромба (при наличии гепарина наблюдается уменьшение СТ на 33% в сравнении с тестом Intem).

В каждом из тестов оценивались следующие параметры (рис. 1).

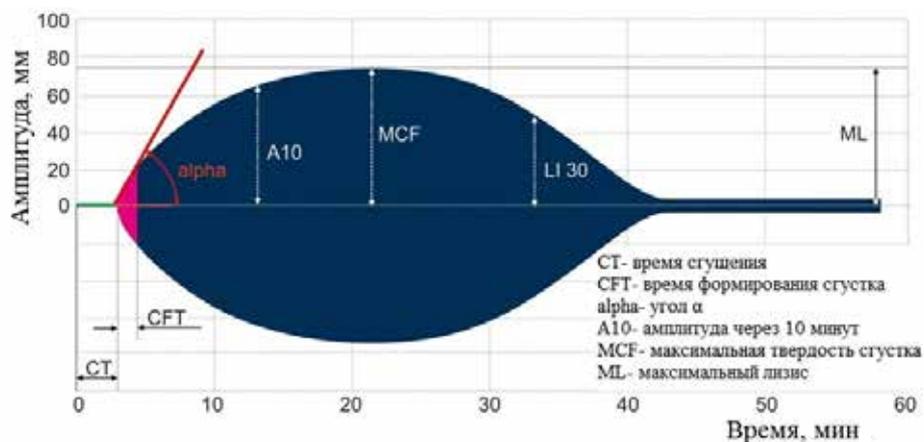


Рис. 1. Основные параметры тромбоэластометрии

Время сгущения (СТ, сек) — время, необходимое для достижения твердости сгустка в 2 мм. Характеризует активность показателей коагуляции и наличие антикоагулянтных лекарственных препаратов.

Время формирования сгустка (CFT, сек) — время, необходимое, чтобы твердость сгустка изменилась с 2 до 20 мм. Оценивает кинетику образования стойкого сгустка из тромбоцитов и фибриногена, а также их количество и функциональность.

Угол α (выражается в градусах), как и параметр CFT, оценивает кинетику образования стойкого сгустка из тромбоцитов и фибриногена, их количество и функциональность.

Максимальная твердость сгустка (MCF, мм) представляет собой амплитуду половинной кривой от 0 до ее максимальной высоты. Важнейший параметр, на который оказывают влияние тромбоциты (качество и количество), фибриноген (концентрация и склонность к полимеризации), фактор XIII, состояние фибринолиза.

Значение амплитуды А через 10 минут (A10, мм) является показателем функции тромбоцитов и фибриногена.

Максимальный лизис (ML, %) характеризует степень фибринолиза относительно достигнутого значения MCF. Показатель свидетельствует о наличии фибринолиза или активных фибринолитических ферментов.

Референсные значения тромбоэластоме-

три представлены в таблице 1 [7].

Полученные материалы обработаны методами описательной статистики с вычислением медианы (Me), первого (Q1) и третьего квартиля (Q3).

Проверка данных на нормальность распределения производилась визуально по гистограмме и с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Для межгруппового сравнения использовали непараметрические методы: для двух независимых выборок — критерий Манна-Уитни; для двух зависимых выборок — критерий Уилкоксона; для трех независимых выборок — критерий Крускала-Уоллиса ANOVA. Для оценки долей применяли критерий χ^2 , при значениях переменных менее 5 — точный критерий Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Обработку данных выполняли с помощью программы BioStat 5.8. (AnalystSoft Inc., США).

Необходимый объем выборки нами был рассчитан с применением непарного t-критерия. По параметру длительность СТ в тесте Intem потребовалось наличие 9 пациентов в каждой группе, чтобы иметь 90%-ный шанс обнаружения разности в средних значениях 406 сек (1-я группа) и 216 сек (2-я группа) (стандартное отклонение 110 сек) при 0,5%-ном уровне значимости. Таким образом, включение в каждую из групп по 12 и 10 пациентов является достаточным для нахождения статистически значимых различий между исследуемыми признаками.

Таблица 1

Референсные значения тромбоэластометрии

Тест	Показатель					
	СТ, сек	CFT, сек	угол α , °	A10, мм	MCF, мм	ML, %
Intem	100-240	30-110	70-83	44-66	50-72	15
Нептем	Сравнивается с показателями Intem, оценивается длительность СТ					
Extm	38-79	34-159	63-83	43-65	50-72	15
Fibtem	—	—	—	7-23	9-25	—

Результаты

Пациенты трех групп не имели статистически значимых различий по возрасту, массе тела, росту (таблица 2).

Также отсутствовали статистически значимые различия в группах пациентов по полу, виду предполагаемого оперативного вмешательства, классу физического состояния по ASA (критерий χ^2).

Показатели коагулограммы, уровни тромбоцитов и эритроцитов в дооперационном периоде не имели статистически значимых различий в 3-х группах пациентов (таблица 3).

Все вышеперечисленное позволяет сделать вывод об однородности 3-х групп пациентов.

Результаты тромбоэластометрии пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп представлены в таблице 4.

При сравнении показателей тромбоэластометрии между группами пациентов обнаружены следующие закономерности.

В тесте *Extem* в 1-й группе пациентов наблюдались статистически значимые различия в длительности СТ по сравнению с показателями 2-й и 3-й групп ($p=0,001$ и $p=0,003$; критерий Манна-Уитни). Значения СТ в 1-й группе пациентов (104,5 сек) превышали показатели во 2-й группе пациентов на 37% (65,5 сек) в 3-й группе – на 26 % (77,0 сек).

В тесте *Intem* в 1-й группе пациентов обнаружены статистически значимые различия в длительности показателей СТ, CFT и величине угла α по сравнению с показателями пациентов 2-й группы (соответственно $p=0,003$, $p=0,006$, $p=0,007$; критерий Манна-Уитни) и 3-й группы ($p=0,001$, $p=0,018$, $p=0,007$; критерий Манна-Уитни). Значения СТ, CFT в 1-й группе пациен-

тов (365,5 сек; 122,0 сек) превышали показатели во 2-й группе пациентов на 42% (210,0 сек), 41% (71,5 сек); угол α в 1-й группе (67,0°) был меньше на 12% в сравнении с 2-й группой (75,5°). Значения СТ, CFT в 1-й группе пациентов превышали показатели в 3-й группе пациентов на 50% (182,5 сек), 23% (94,0 сек); угол α в 1-й группе был меньше на 7% в сравнении с 3-й группой (72,0°).

В тесте *Нептем* сохранялись закономерности, выявленные в тесте *Intem*. У пациентов 1-й группы показатели СТ, CFT и угла α имели статистически значимые различия в сравнении с показателями пациентов 2-й группы (соответственно $p=0,001$, $p=0,003$, $p=0,012$; критерий Манна-Уитни). Значения СТ, CFT в 1-й группе пациентов (388,5 сек; 130,0 сек) превышали показатели во 2-й группе пациентов на 39% (238,0 сек), 36% (83,0 сек); угол α в 1-й группе (65,0°) был меньше на 16% в сравнении с 2-й группой (75,5°).

При этом в 1-й группе пациентов не происходило статистически значимых изменений показателя СТ в тесте *Нептем* в сравнении с показателем СТ теста *Intem* ($p=0,149$; критерий Уилкоксона).

Статистически значимых различий в тестах *Extem*, *Intem* и *Fibtem* между пациентами 2-й и 3-й групп не обнаружено ($p>0,05$; критерий Манна-Уитни). Это свидетельствует об отсутствии влияния дополнительного объема раствора в пробах крови 2-й группы пациентов на показатели тромбоэластограммы. Следовательно, статистически значимые различия, ранее обнаруженные между пациентами 1-й группы и пациентами 2-й и 3-й групп, обусловлены исключительно влиянием протамина на коагуляционные свойства крови.

Таблица 2

Общая характеристика 3-х групп пациентов (Me (Q1;Q3))

Показатели	1-я группа, n=12	2-я группа, n=10	3-я группа, n=15	p
Возраст, лет	57,5 (52,0; 65,0)	60,5 (56,0; 65,0)	62,0 (59,0; 65,0)	0,50
Масса тела, кг	90,0 (80,0; 101,0)	80,0 (79,0; 85,0)	87,0 (75,0; 98,0)	0,13
Рост, см	174,5 (168,0; 181,0)	174,5 (172,0; 176,0)	176,0 (169,0; 180,0)	0,99

Примечание: использован критерий Крускала-Уоллиса ANOVA.

Таблица 3

Исходные показатели свертывающей системы крови пациентов (Me (Q1;Q3))

Показатели	1-я группа, n=12	2-я группа, n=10	3-я группа, n=15	p
АЧТВ, сек	29,8 (27,0; 31,0)	30,8 (27,0; 35,5)	27,0 (25,7; 31,9)	0,33
МНО	1,1 (1,0; 1,2)	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,1)	0,56
ТВ, сек	14,1 (14,0; 14,3)	13,8 (13,2; 14,4)	13,4 (12,6; 14,5)	0,45
Фибриноген, г/л	3,4 (2,9; 4,1)	3,5 (3,0; 4,0)	3,7 (3,0; 4,7)	0,69
D-димеры, мкг/мл	150,0 (100,0; 546,0)	275,0 (100,0; 712,0)	229,0 (100,0; 510,0)	0,76
Тромбоциты, 10^9 /л	200,0 (183,5; 244,5)	204,0 (175,0; 253,0)	190,0 (157,0; 239,0)	0,70
Эритроциты, 10^{12} /л	4,8 (4,4; 5,3)	4,3 (4,0; 4,9)	4,7 (4,0; 5,1)	0,24

Примечание: использован критерий Крускала-Уоллиса ANOVA.

Таблица 4

Показатели тромбоэластометрии в группах пациентов (Ме (Q1;Q3))

Тест	Показатели					
	1-я группа, n=12					
	СТ, сек	CFT, сек	угол α , °	A10, мм	MCF, мм	ML, %
Extem	104,5 (87,5; 136,5)	81,5 (74,5; 109,5)	73,5 (68,5; 75,5)	56,0 (52,0; 59,0)	64,0 (61,5; 66,0)	10,0 (6,5; 12,0)
Intem	365,5 (287,5; 457,0)	122,0 (111,0; 134,5)	67,0 (63,5; 69,0)	49,0 (47,0; 53,5)	59,5 (57,0; 62,5)	10,0 (6,0; 11,0)
Fibtem	–	–	–	15,0 (12,0; 17,5)	17,5 (14,0; 19,0)	–
Heptem	388,5 (335,0; 568,5)	130,0 (109,0; 250,0)	65,0 (52,0; 71,0)	48,0 (40,0; 52,0)	55,0 (21,0; 59,0)	10,0 (7,0; 14,0)
2-я группа, n=10						
Extem	65,5 (61,0; 86,0)	80,5 (63,0; 103,0)	74,0 (70,0; 77,0)	55,5 (52,0; 60,0)	63,5 (61,0; 66,0)	12,0 (7,0; 14,0)
Intem	210,0 (184,0; 230,0)	71,5 (65,0; 90,0)	75,5 (72,0; 77,0)	57,0 (52,0; 60,0)	62,0 (60,0; 67,0)	9,5 (7,0; 13,0)
Fibtem	–	–	–	15,0 (13,0; 16,0)	16,0 (15,0; 17,0)	–
Heptem	238,0 (176,0; 305,0)	83,0 (69,0; 112,0)	75,5 (72,0; 78,0)	53,0 (48,0; 56,0)	60,5 (58,0; 64,0)	10,5 (7,0; 15,0)
3-я группа, n=15						
Extem	77,0 (65,0; 93,0)	78,0 (64,0; 106,0)	73,0 (69,0; 77,0)	52,0 (47,0; 59,0)	60,0 (57,0; 67,0)	7,0 (6,0; 10,0)
Intem	182,5 (172,0; 215,0)	94,0 (81,0; 106,0)	72,0 (70,0; 74,0)	51,5 (47,0; 55,0)	60,0 (56,0; 64,0)	6,5 (5,0; 10,0)
Fibtem	–	–	–	15,0 (12,0; 21,0)	17,0 (13,0; 21,0)	–

Обсуждение

В нашем исследовании обнаружено прямое гипокоагулянтное действие протамина в концентрации 1,57 ЕД/мл на внутренний и внешний путь свертывания крови.

Влияние на внешний путь коагуляционного каскада выразилось в увеличении длительности СТ в тесте Extem до 104,5 мм, что превышало значения в группах пациентов, которым не вводился протамин, на 26-37%.

Влияние на внешний путь коагуляционного каскада заключалось в увеличении длительности СТ в тесте Intem до 365,5 мм (на 42-50% в сравнении с группами пациентов без протамина), а также в увеличении длительности CFT до 122,0 мм (на 23-41%) и уменьшении величины угла α до 67,0° (на 7-12%).

Изменения в тесте Intem были более выражены, что позволяет сделать вывод о преимущественном воздействии протамина на внутренний механизм свертывания крови.

Схожие данные приводят в своих работах М. Mittermaur et al. [8] и R. Gertler et al. [9], при этом авторы описывают влияние протамина исключительно на внешний путь коагуляционного каскада. В другой работе М. Mittermaur et al. [10] приводит данные о влиянии протамина в до-

зировке 1,6 ЕД/мл на оба пути коагуляционного каскада. Однако М. Mittermaur et al. в своих исследованиях [8, 10] не описывает изменения длительности CFT и угла α в тесте Intem, а также не оценивает эффект введения дополнительного объема жидкости в исследуемые образцы крови.

В других исследованиях Т. Ammar et al. [11] и U. Sammerer et al. [6] отмечают преимущественное влияние протамина на агрегацию тромбоцитов. V.G Nielsen [12] описывает увеличение активности фибринолиза при введении повышенных доз протамина.

В нашем исследовании не выявлены изменения активности тромбоцитарного звена, так как увеличение длительности CFT и уменьшение величины угла α в тесте Intem, характерные для нарушения функции тромбоцитов, не подтверждались в тесте Extem. Отсутствие фибринолиза подтверждалось нормальными показателями ML во всех группах пациентов.

В клинической практике необходимо правильно дифференцировать проявления передозировки протамина от других состояний, имеющих сходные изменения в тромбоэластометрии. Например, наличие нефракционированного гепарина в крови пациента также приводит к увеличению длительности СТ в тесте Intem. Использование теста с гепаринойзой (Heptem)

позволяет четко определить данное состояние. При передозировке протамина величина показателя СТ в HepTEM не изменяется в сравнении с тестом Intem. Если в крови пациента имеется остаточный гепарин, то происходит уменьшение длительности СТ в тесте HepTEM на 33% по сравнению с тестом Intem.

Также удлинение показателя СТ в тестах ExTEM и Intem может неверно интерпретироваться, как наличие у пациента недостатка факторов свертывания крови. В данной ситуации необходимо помнить о преимущественном влиянии протамина на внутренний механизм свертывания крови, что проявляется большим увеличением длительности СТ в тесте Intem (на 13-16%) по сравнению с тестом ExTEM, а также увеличением длительности CFT и уменьшением величины угла α только в тесте Intem.

Следовательно, для исключения возможности передозировки протамина нам представляется рациональным использование методики расчета концентрации гепарина в крови пациента, а соответственно и необходимой дозы протамина с помощью автоматических систем или путем построения графической кривой «доза-ответ».

Заключение

Протамин в концентрации 1,57 ЕД/мл *in vitro* обладает выраженным гипокоагулянтным эффектом, что в тромбэластометрии ROTEM® проявляется:

- в тесте ExTEM увеличением длительности СТ до 104,5 мм (на 26-37%);
- в тесте Intem увеличением длительности СТ до 365,5 мм (на 42-50%), CFT до 122,0 мм (на 23-41%), уменьшении величины угла α до 67,0° (на 7-12 %).

Увеличенные показатели СТ в тесте Intem не имеют статистически значимых различий с длительностью СТ в тесте HepTEM.

Конфликт интересов отсутствует.

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

ЛИТЕРАТУРА

1. Островский ЮП, Валентюкевич АВ, Жигалкович АС. Кардиохирургия: справ. Москва, РФ: Мед лит; 2014. 512 с.
2. Хенсли ФА, Мартин ДЕ, Грэвли ГП. Практическая кардиоанестезиология: пер с англ. 3-е изд. Москва, РФ: Мед информ агентство; 2008. 1104 с.
3. Миллер Р, Лебединский КМ, ред. Анестезия Рональда Миллера: рук в 4 т. Санкт-Петербург, РФ: Единича; 2015. 3328 с.
4. Yamamoto T, Wolf HG, Sinzobahamvya N, As-

four B, Hraska V, Schindler E. Prolonged activated clotting time after protamine administration does not indicate residual heparinization after cardiopulmonary bypass in pediatric open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Aug;63(5):397-403. doi: 10.1055/s-0035-1554998.

5. Mochizuki T, Olson PJ, Szlam F, Ramsay JG, Levy JH. Protamine reversal of heparin affects platelet aggregation and activated clotting time after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1998 Oct;87(4):781-85.

6. Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, Braun SL, Richter JA. The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2003 Jan;96(1):51-7, table of contents.

7. Lang T, Bauters A, Braun SL, Putzsch B, von Pape KW, Kolde HJ, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005 Jun;16(4):301-10.

8. Mittermayr M, Velik-Salchner C, Stalzer B, Margreiter J, Klingler A, Streif W, et al. Detection of protamine and heparin after termination of cardiopulmonary bypass by thrombelastometry (ROTEM): results of a pilot study. *Anesth Analg.* 2009 Mar;108(3):743-50. doi: 10.1213/ane.0b013e31818657a3.

9. Gertler R, Wiesner G, Tassani-Prell P, Braun SL, Martin K. Are the point-of-care diagnostics MULTIPLATE and ROTEM valid in the setting of high concentrations of heparin and its reversal with protamine? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011 Dec;25(6):981-6. doi: 10.1053/j.jvca.2010.11.020.

10. Mittermayr M, Margreiter J, Velik-Salchner C, Klingler A, Streif W, Fries D, et al. Effects of protamine and heparin can be detected and easily differentiated by modified thrombelastography (Rotem): an *in vitro* study. *Br J Anaesth.* 2005 Sep;95(3):310-16.

11. Ammar T, Fisher CF. The effects of heparinase I and protamine on platelet reactivity. *Anesthesiology.* 1997 Jun;86(6):1382-86.

12. Nielsen VG1. Protamine enhances fibrinolysis by decreasing clot strength: role of tissue factor-initiated thrombin generation. *Ann Thorac Surg.* 2006 May;81(5):1720-27.

Адрес для корреспонденции

246046, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Медицинская, д. 4, УЗ «Гомельский областной клинический кардиологический центр», отделение анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии, тел./факс: (0232) 43-48-01, e-mail: Osipenko081081@mail.ru, Осипенко Дмитрий Васильевич

Сведения об авторах

Осипенко Д.В., к.м.н врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии УЗ «Гомельский областной клинический кардиологический центр».

Христиан А.Г., врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии УЗ «Гомельский областной клинический кардиологический центр».

Поступила 4.04.2016 г.