

ФГБУ Гематологический научный центр  
Министерства здравоохранения России

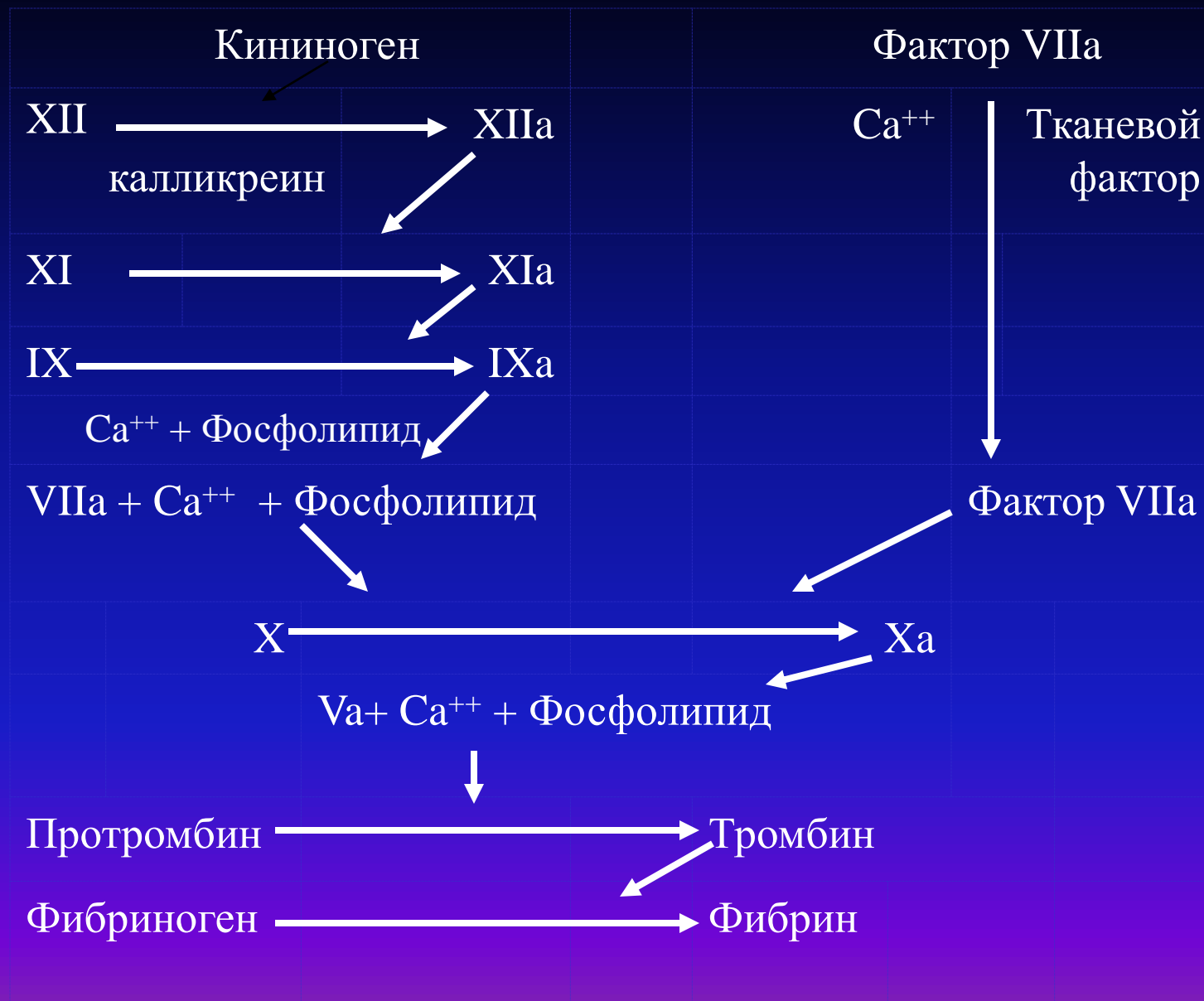
# Интерпретация нарушений гемостаза и их коррекция

Г.М. Галстян

# Факторы свертывания в плазме крови

Фактор	Название
I	Фибриноген
II	Протромбин
III	Тканевой тромбопластин
IV	Кальций
V	Проакцелерин
VII	Проконвертин
VIII	Антигемофильный фактор А
IX	Антигемофильный фактор В (Кристмас)
X	Фактор Стюарта-Пауэра
XI	Предшественник тромбопластина
XII	Фактор Хагемана
XIII	Фибрин-стабилизирующий фактор

# Коагуляционный каскад



# Предоперационная оценка гемостаза – кого и как обследовать?

В проспективном исследовании у 1 141 больного, собирали анамнез, определяли число тромбоцитов, время кровотечения, протромбиновое время, АЧТВ и уровень фибриногена.

Лишь в 1 случае было удлинено протромбиновое время и в 19 – АЧТВ (частота - 0,48%).

Вывод – дефекты гемостаза достаточно редки, чтобы у всех больных подряд до операции выполнять их полное коагулологическое обследование.

Janiver et al. Anesthesiology. 1989; 71:A1.

# Предоперационная оценка гемостаза – кого и как обследовать?

Предоперационное обследование больного, нуждающегося в хирургическом вмешательстве, зависит от показаний к операции и характера оперативного вмешательства

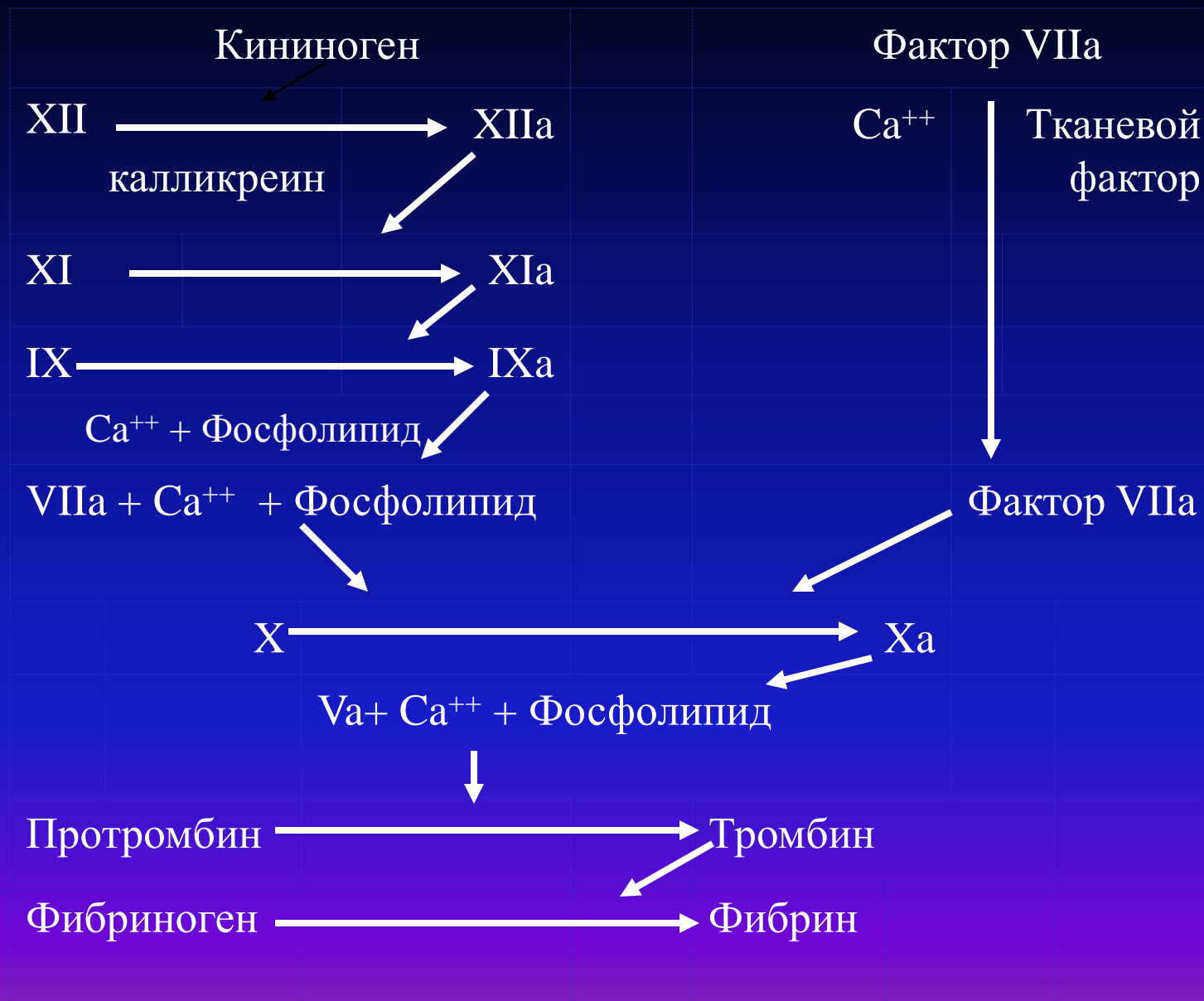
## Оценка коагуляционных тестов (Kretschmer V., Karger R., 2003)

До операции, «малая» хирургия	Анамнез ПВ, АЧТВ,
До операции, «большая» хирургия	Анамнез ПВ, АЧТВ, ТВ, фибриноген, АТ III,
В анамнезе – необъяснимая кровоточивость, ненормальные скрининговые тесты	Анамнез ПВ, АЧТВ, ТВ, фибриноген, АТ III, внешние и внутренние факторы, ф XIII
Тромбофилия	Анамнез ТВ, АТ III, плазминоген, протеины C и S, гипергомоцистеинемия,
Тромбоэмболия, ДВС, гиперфибринолиз	Анамнез ТВ, внешние и внутренние факторы, ф XIII. D-димеры, фибриномономеры, АТ III, плазминоген, гипергомоцистеинемия,
Антикоагулянтная терапия	Анамнез АЧТВ, ТВ, АТ III, антиХа

# Сбор анамнеза

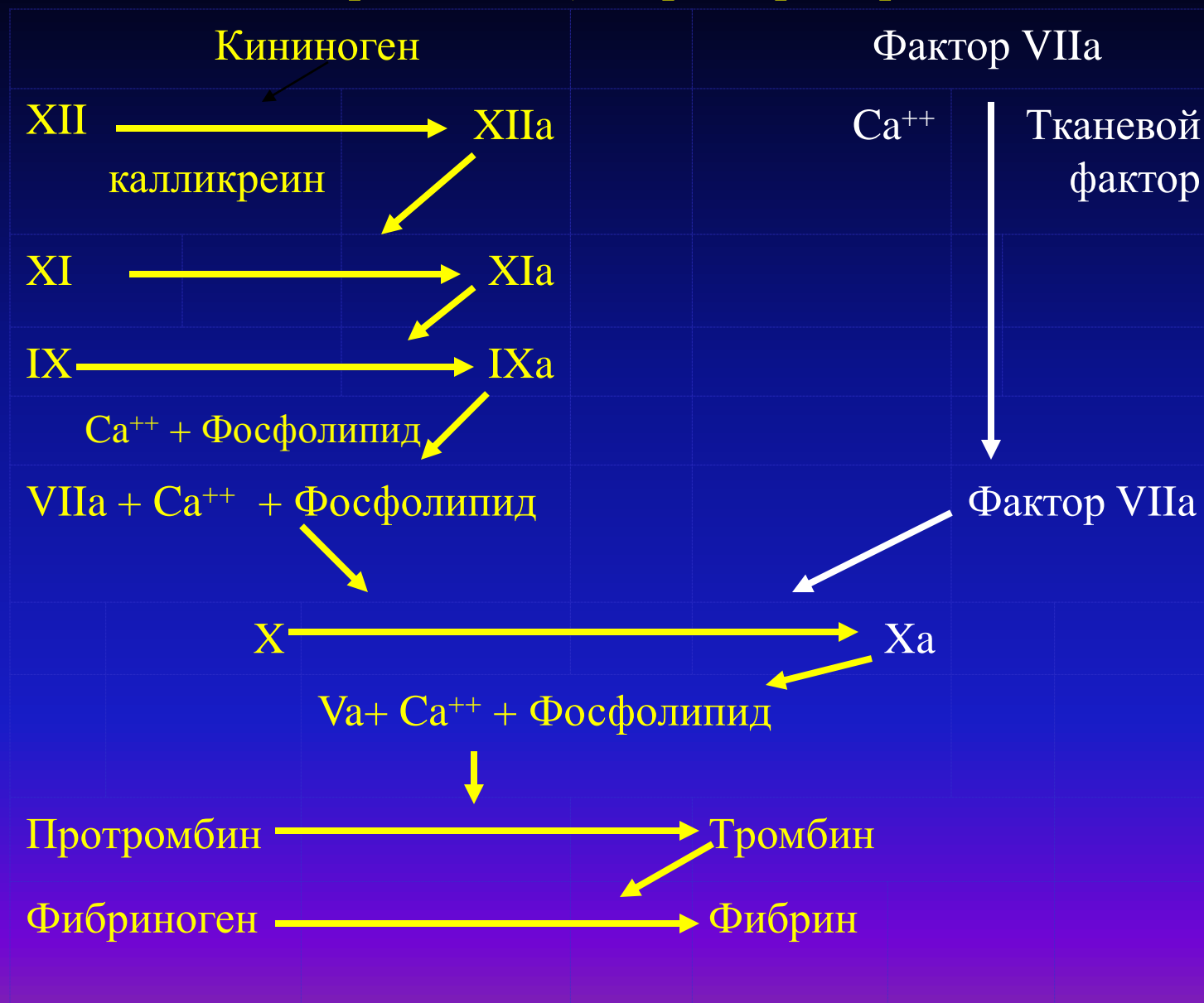
- Была ли кровоточивость, гематомы языка, в полости рта, щеки после прикусывания, травмы?
- Образуются ли спонтанно синяки?
- Сколько раз вырывали зубы, была ли при этом кровоточивость, возобновлялась ли она на следующий день?
- Проводились ли операции раньше, было ли при этом кровотечение, как легко оно остановилось? Образовывались ли синяки в области послеоперационной раны?
- Обращались в течение последних 5 лет к врачам? Какие медикаменты назначались?
- Какие препараты принимали в течение последних 7 дней, включая аспирин или другие препараты по поводу простуды, головных болей, болей при менструации и т.д.
- Возникала ли когда-либо необходимость переливать кровь?
- Были ли тромботические/тромбоэмболические осложнения?

# Коагуляционный каскад





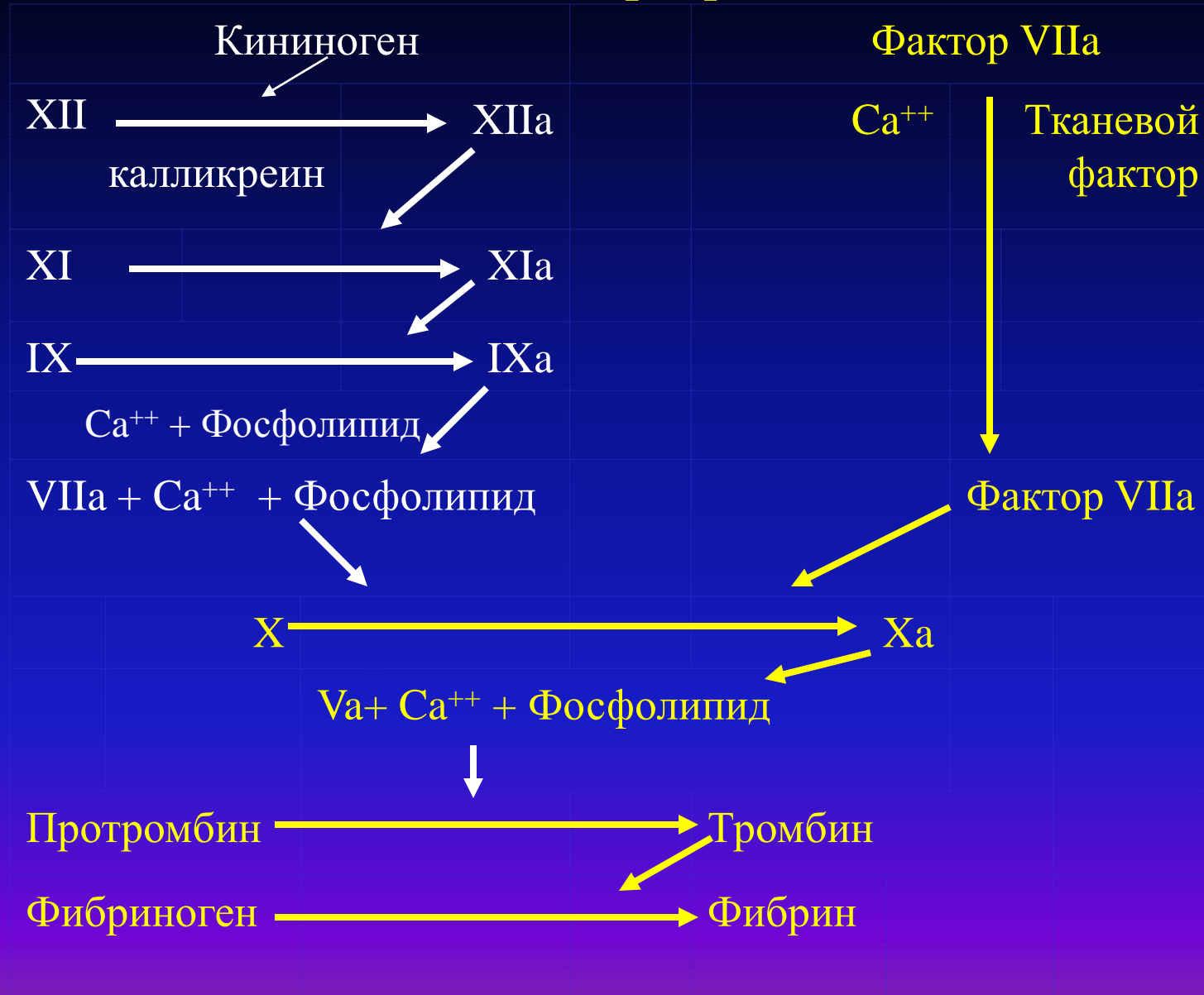
# АЧТВ – активатор каолин + фосфолипид. Отражает внутренний механизм свертывания (все факторы, кроме VII и XIII)



## АЧТВ – наиболее частые причины удлинения

- ✓ Некорректный забор крови (через катетер, промытый раствором с гепарином, травматичная венепункция)
- ✓ Полицитемическая кровь (создается избыток цитрата)
- ✓ Дефицит факторов (FV, FVIII, FIX), волчаночный антикоагулянт

# Протромбиновое время оценивает внешний путь свертывания (VII, X, V, II, фибриноген)



**Тромбиновое время – добавляется тромбин к  
цитратной плазме**

### **Причины удлинения**

- ✓ **Снижение концентрации фибриногена <1 г/л**
- ✓ **Дисфибриногенемия**
- ✓ **Наличие гепарина**
- ✓ **Антитела к тромбину**
- ✓ **Гаммапатия (миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема)**

# Содержание фибриногена

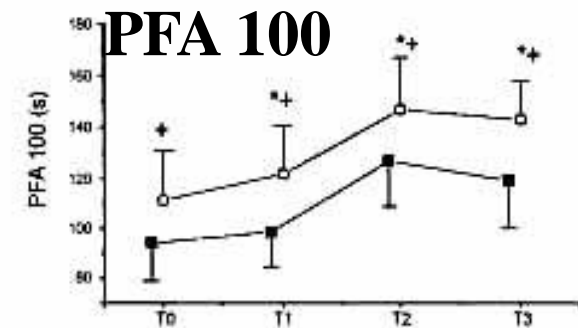
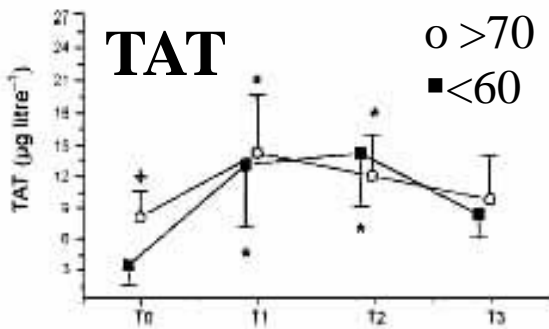
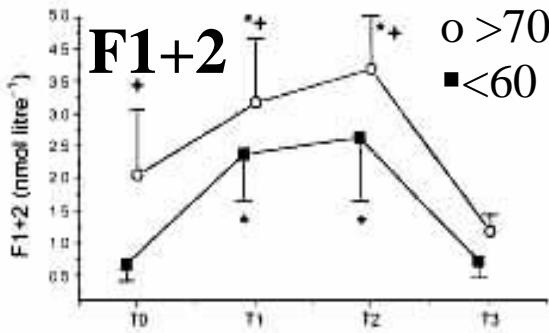
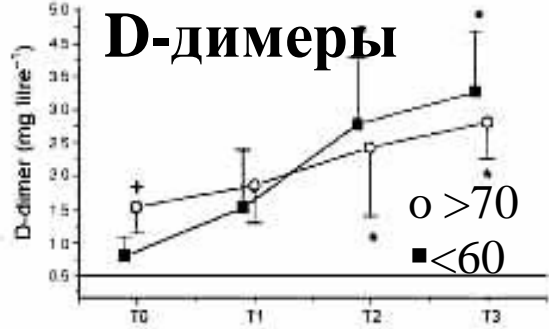
- Высокое содержание – воспалительные состояния
- Дефицит фибриногена – потребление, нарушение синтеза

Молодой возраст пациента не означает, что риск оперативного вмешательства меньше. Геморрагические или тромбозэмболические заболевания могли еще у него не успеть проявиться

# Возраст и гемостаз

Исходно пожилые имеют большую активацию протромбина и генерацию тромбина и повышенную фибринолитическую активность

Интраоперационные изменения у пожилых такие же, как и у более молодых больных, за исключением функции тромбоцитов.





## Антикоагулянтная терапия до операции

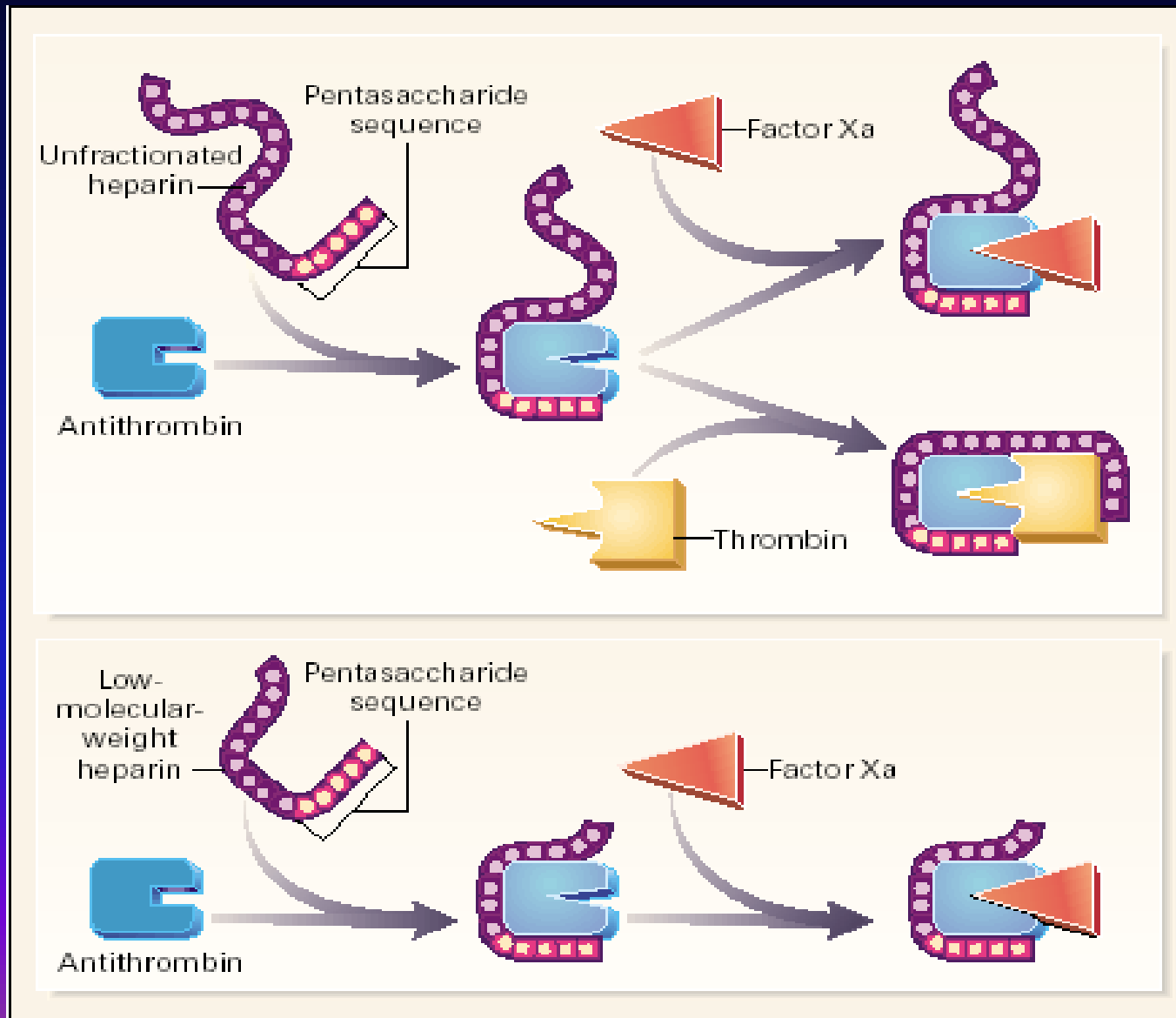
- ✓ Профилактика малыми дозами аспирина (до 300 мг/сут) прекращается за 3 дня до операции
- ✓ Прием больших доз аспирина, плавикса должен быть прекращен за 8-10 дней до операции
- ✓ Профилактика непрямыми антикоагулянтами (кумарин, варфарин) прекращается до операции. В зависимости от степени снижения факторов проводится терапия витамином К, СЗП или концентратом протромбинового комплекса



# Сравнение нефракционированного (НФГ) с низкомолекулярным (НМГ) гепарином

Свойства	НФГ	НМГ
Молекулярный вес	12 000-15 000	4000-6500
Анти Ха / Па	1 : 1	2:1 - 4:1
Связь с белками плазмы	сильная	слабая
Связь с эндотелием	сильная	слабая
Подавление функции тромбоцитов	сильное	Умеренное
Биодоступность в малых дозах	Плохая	Хорошая

# Различия в действии нефракционированного и низкомолекулярного гепарина



# Свойства различных НМГ

Препарат	Анти Ха / Па	МВ	Дозы для профилактики
Клексан	2.7 : 1	4500	4000 ед/сут.
Фрагмин	2 : 1	5000	2500 ед/сут
Фраксипарин	3.2 : 1	4500	2500 ед/сут
Логипарин	1.9 : 1	4500	3500 ед/сут.
Нормофло	2 : 1	6000	50 ед/кг 2 р/сут

# Нейтрализация гепарина

Протамин нейтрализует 90% анти-IIa активности и лишь 60% анти-Xa активности

На фоне применения НМГ через 3 часа после введения протамина анти-IIa и анти-Xa активности восстанавливаются

# Спинальная / эпидуральная анестезия

Частота у лиц без нарушения гемостаза:

- эпидуральная гематома - 0.7 : 100 000
- спинальная гематома - 0.5: 100 000
- При гепаринотерапии частота спинальных гематом - 2%

# Эпидуральная/ спинальная анестезия

- Рекомендуется выполнять не раньше, чем спустя 4 ч после введения нефракционированного гепарина
- Низкомолекулярный гепарин. Спустя 12 ч остается 50% анти-Ха активности. Риск повышается при одновременном использовании декстранов, дезагрегантов. Эпидуральная пункция может проводиться не раньше, чем через 10-12 ч после введения НМГ
- Последующая доза НМГ вводится через 2 ч после установки эпидурального катетера

# Эпидуральная анестезия- удаление катетера

- Эпидуральный катетер удаляется через 12 ч после последней инъекции НМГ
- Последующая доза НМГ вводится через 2 ч после после удаления эпидурального катетера

# Нарушения тромбоцитарного гемостаза

Тромбоцитопении			Тромбоцитопатии
Угнетение тромбоцитопоэза	Разрушение, секвестрация	Гемодилюция	<b>Врожденные</b>
Опухоль, Химиотерапия Лучевая терапия Инфекции Лекарства	Аутоиммунные болезни Медикаменты ДВС Гиперспленизм Гипотермия	Трансфузии	➤ Нарушение адгезии (синдром Бернарда - Сулье)
			➤ Нарушение агрегации (болезнь Гланцмана)
			☐ Приобретенные
			✓ Лекарственные
			✓ При кровопотере



# Интраоперационный мониторинг гемостаза – Подсчет тромбоцитов

- Не нуждается в центрифугировании
- Выполняется быстро
- Это – наиболее используемый тест при всех кровотечениях

# Интраоперационный мониторинг гемостаза – Platelet function analyzer PFA-100

- Система, оценивающая *in vitro* обусловленный тромбоцитами первичный гемостаз. Прибор измеряет способность тромбоцитов цельной крови вызывать окклюзию небольших отверстий в мембране, которая покрыта агонистами тромбоцитов – коллагеном + АДФ, коллаген + адреналин.



**Тромбоэластрография – метод  
прикроватного мониторинга**  
Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie,  
einem neuen Untersuchungsverfahren.  
Klin Wschr 1948; 26: 577–83.

## **Преимущества**

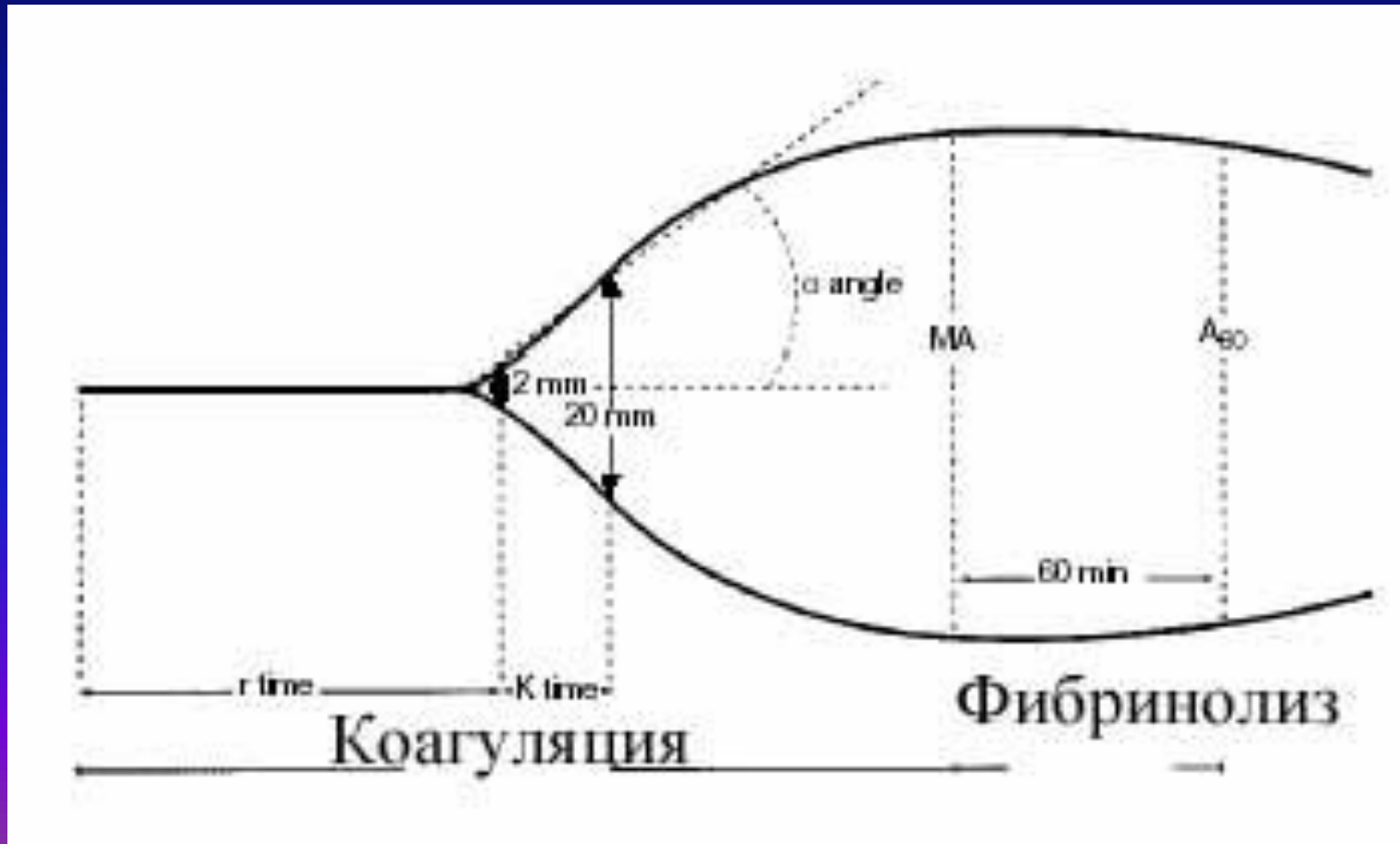
- ✓ **Выполняется у постели больного**
- ✓ **Малое количество крови для исследования**
- ✓ **Позволяет вводить температуру больного**
- ✓ **Ответ через 30 мин,**
- ✓ **Нет необходимости центрифугировать кровь.**



Тромбоэластография-  
графическое  
представление  
образование сгустка и  
фибринолиза.

# Параметры тромбоэластограммы

R - время реакции \_ время от начала свертывания до образования первых нитей фибрина, K – время образования сгустка, r+k время коагуляции, MA – максимальная амплитуда (жесткость сгустка), A<sub>60</sub> фибринолиз. ТЭГ выполняется при температуре пациента



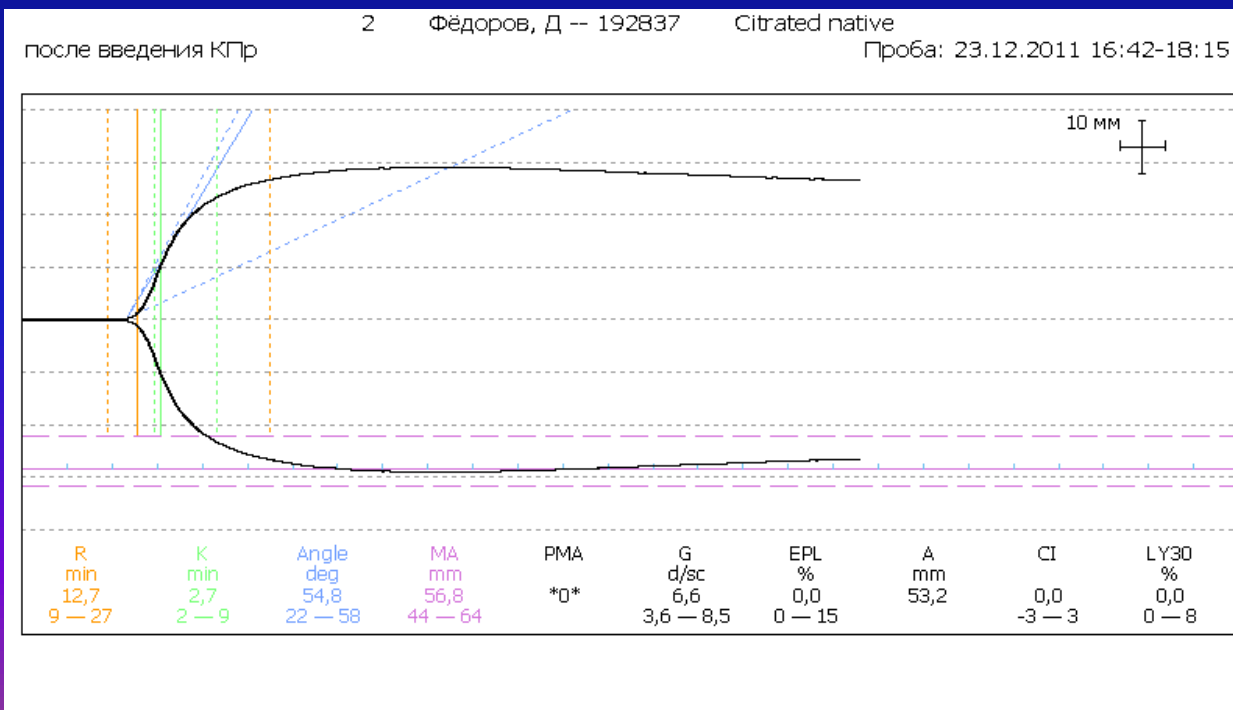
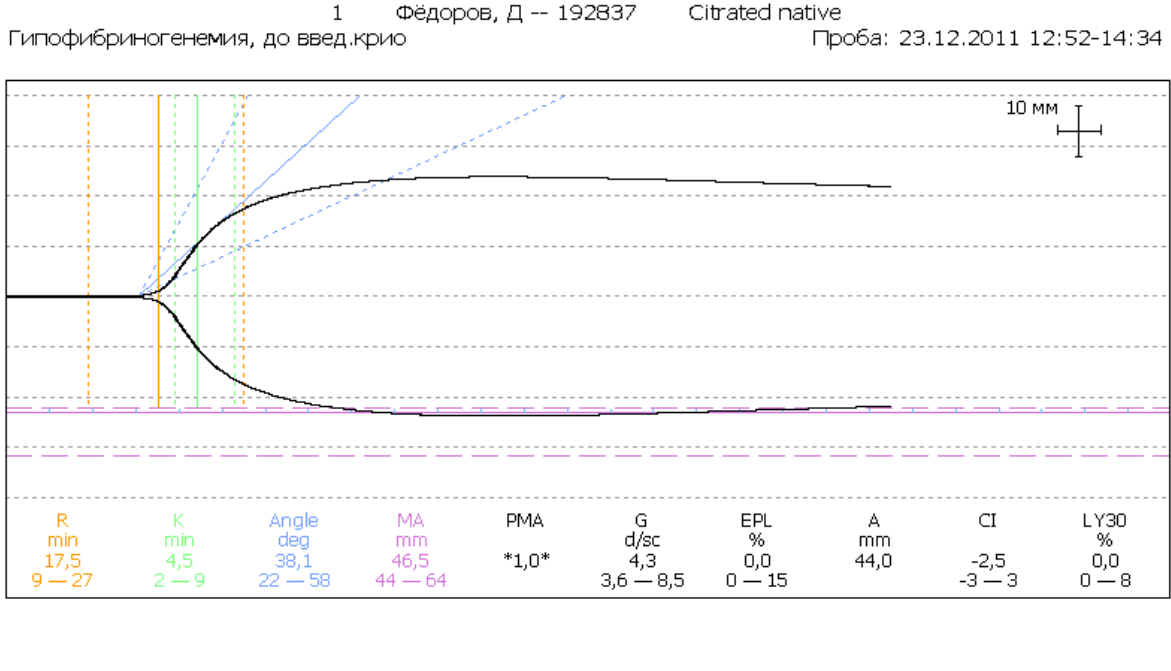
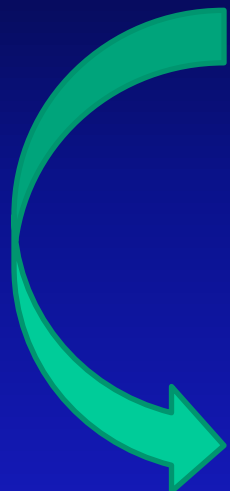
**10 доз тромбоцитов ведет к ↑ числа тромбоцитов на  $40 \times 10^9$ /л или МА на 13.2 мм**

**Переливание 6 доз криопреципитата ведет к ↑ фибриногена на 0,37 г/л и ↓ АЧТВ на 5,7 сек. На ТЭГ это проявляется укорочением R на 1.2 мин и увеличением угла, МА.**

Фибриноген 0.5 г/л

20 доз крио

Фибриноген 1.7 г/л

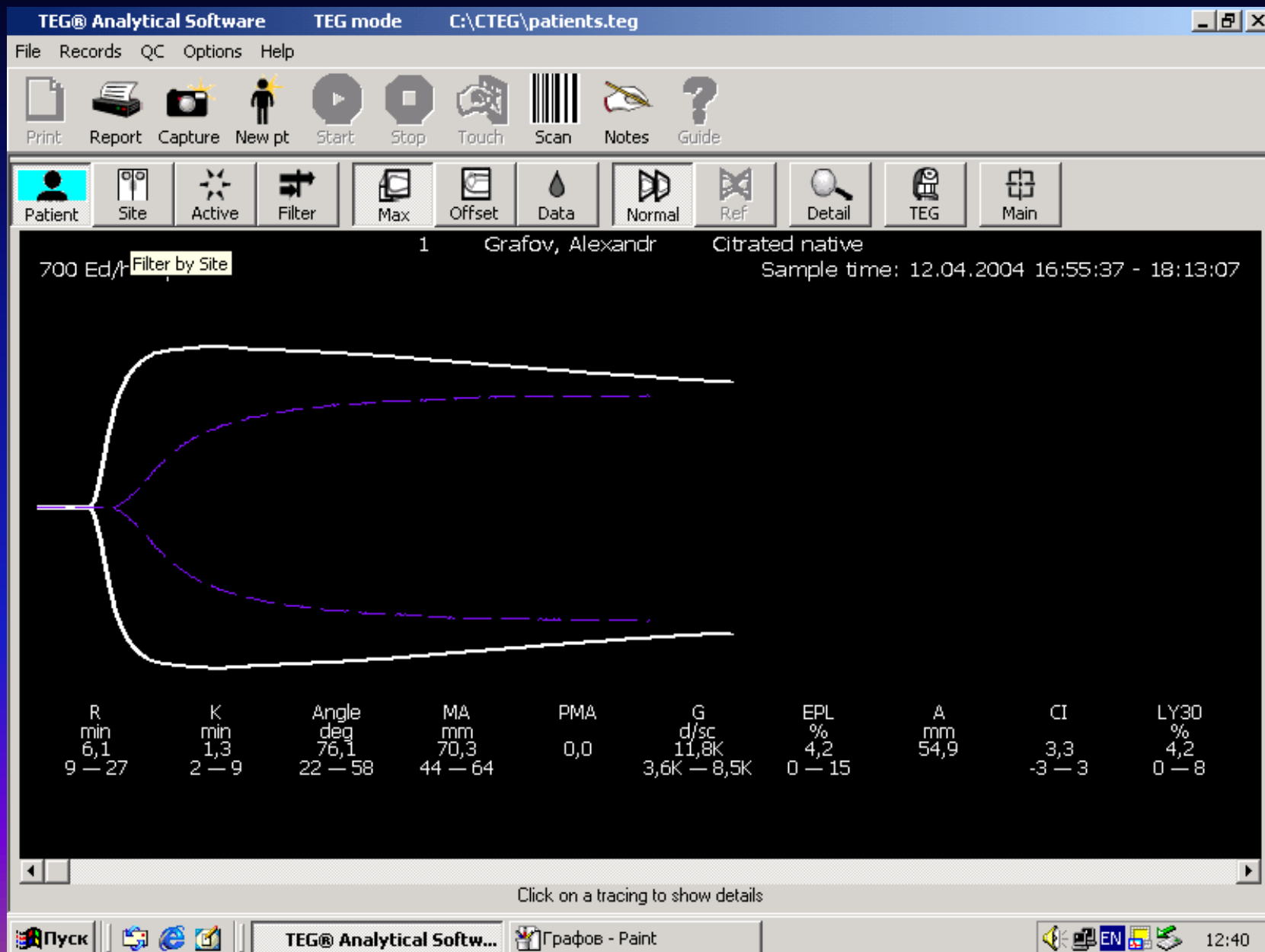


# Область применения ТЭГ

- Для мониторинга за действием гепарина, в том числе и низкомолекулярного гепарина, особенно в тех случаях, когда невозможно исследовать анти-Ха-активность

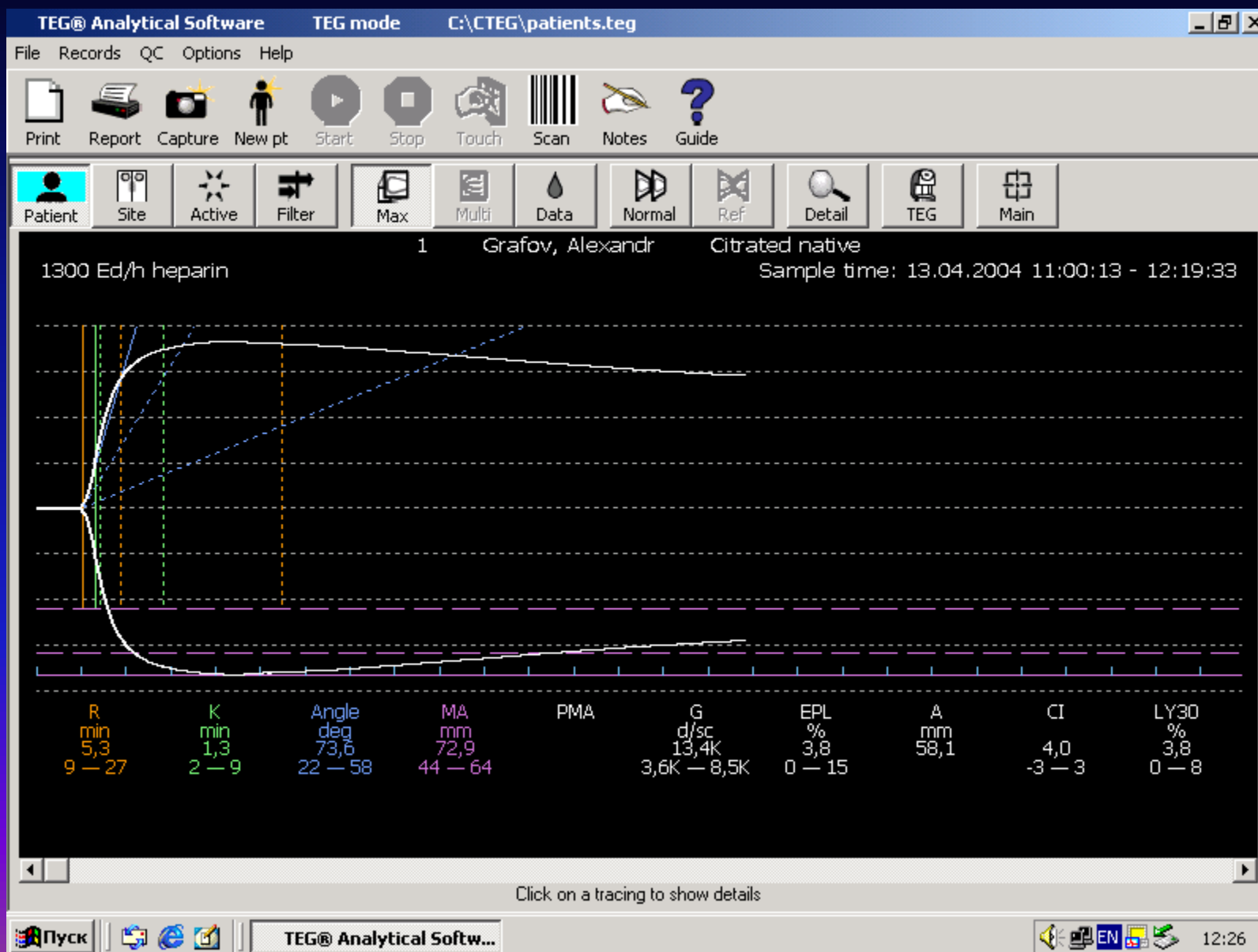


# ТЭГ больного Г, резекция желудка + спленэктомия

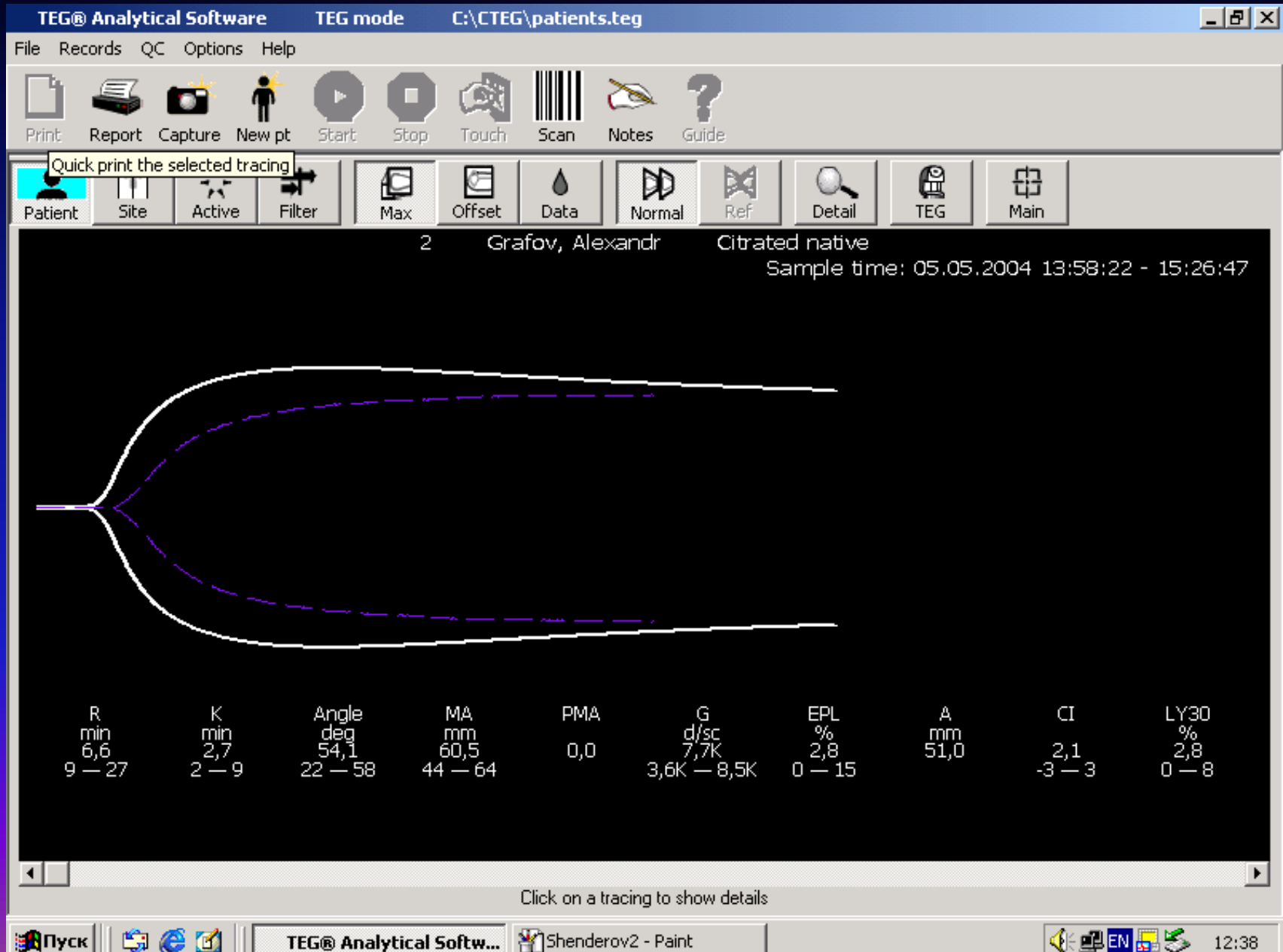




# ТЭГ больного Г., послеоперационный период осложнился ТЭЛА



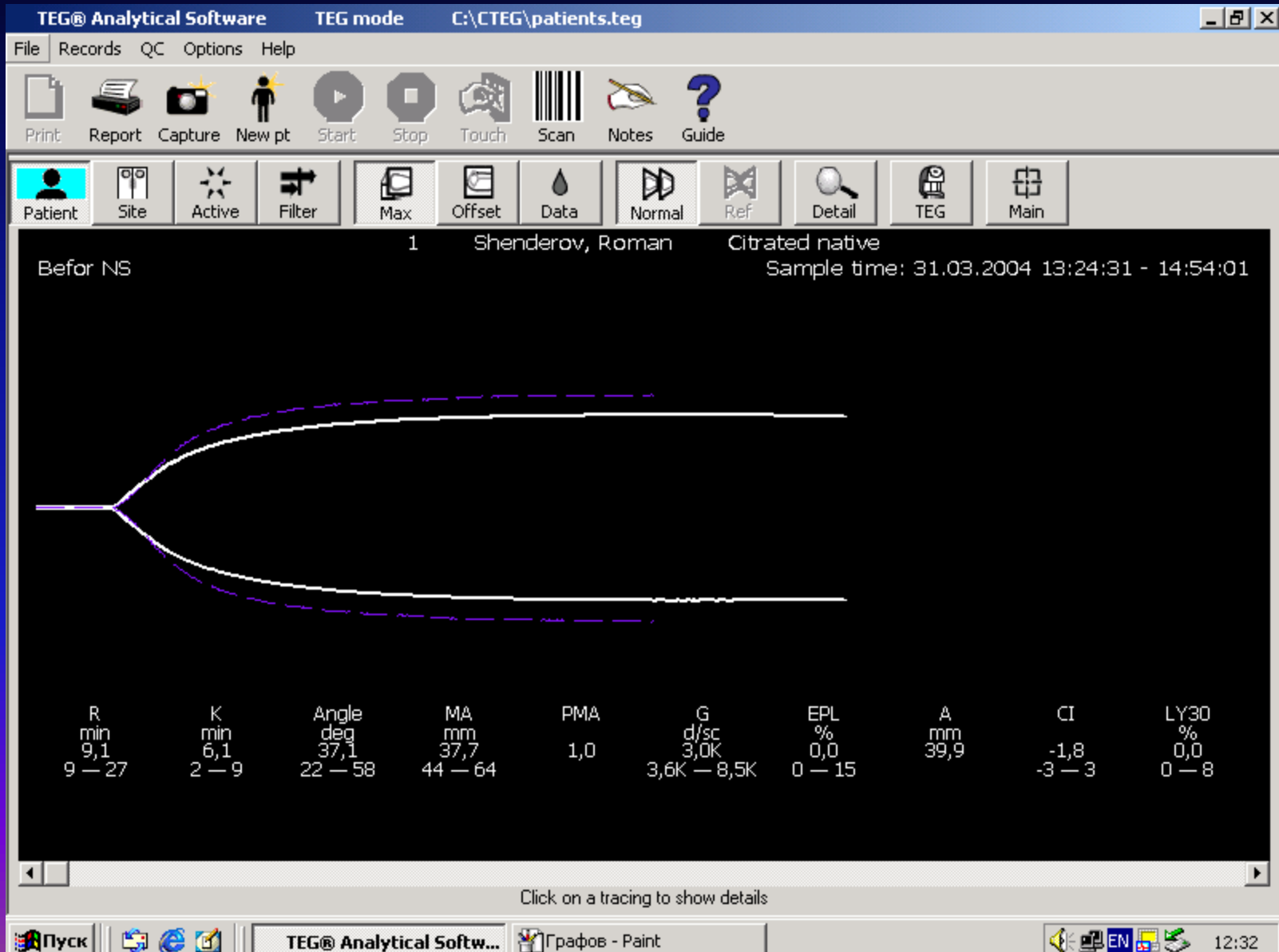
# ТЭГ больного Г, гепарин 2500 ед/ч \_ плавикс 75 мг/сут, +аспирин 100 мг/сут.



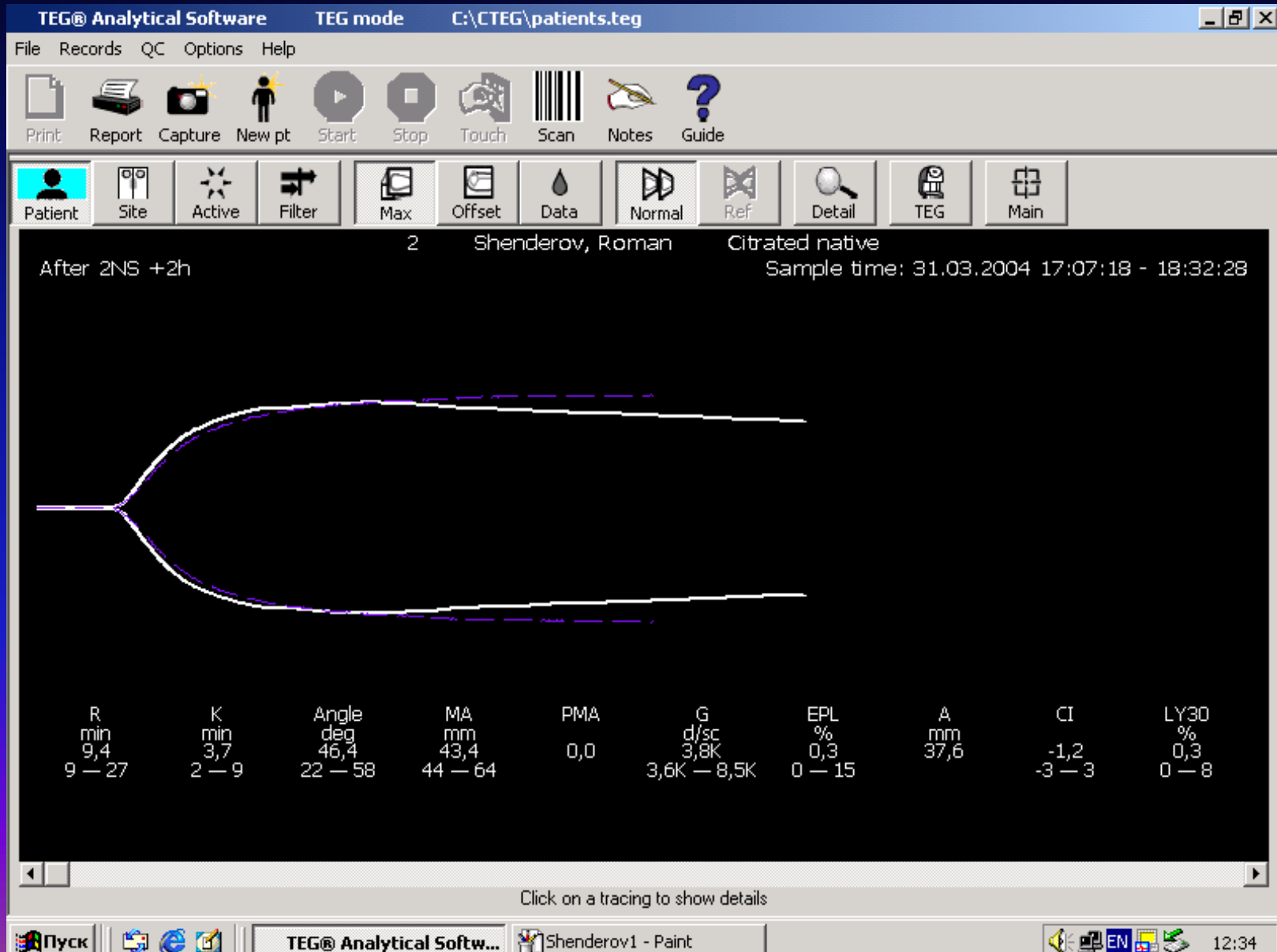


# ТЭГ у больного Ш на высоте кровотечения (спленэктомия + холецистэктомия)

Кровопотеря - 6 000 мл, тромбоциты  $50 \times 10^9/\text{л}$



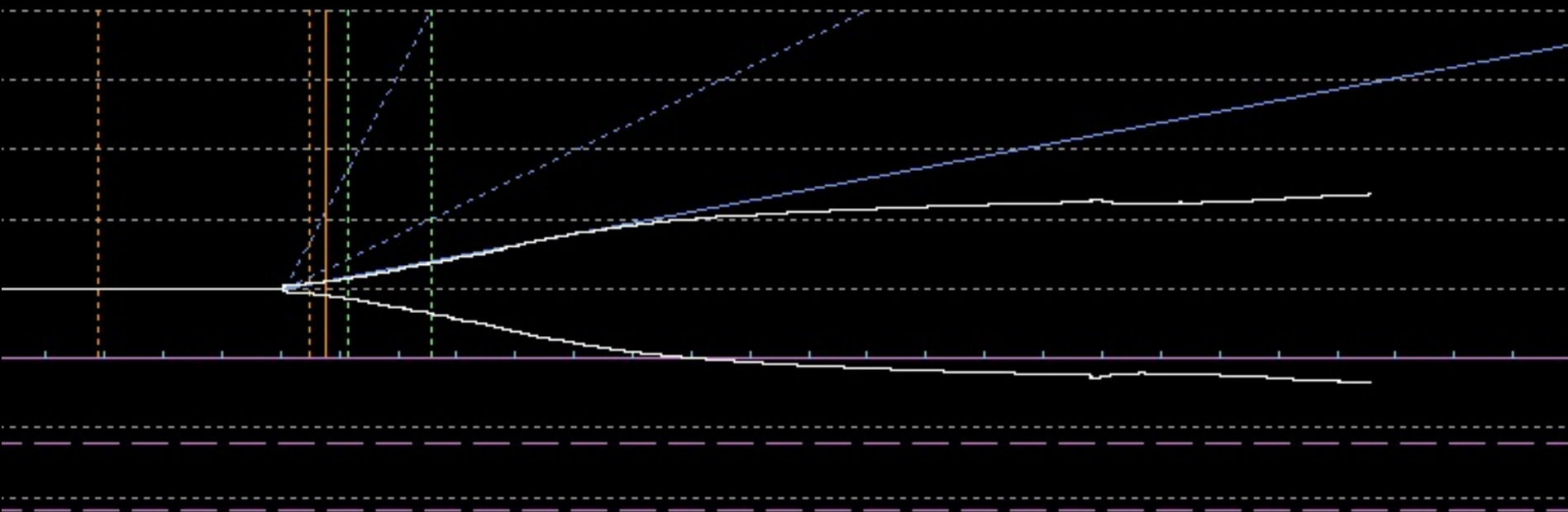
# ТЭГ у больного Ш после переливания тромбоцитов, СЗП + rFVIIa



# ТЭГ при гипокоагуляции (тромбоциты $16 \times 10^9/\text{л}$ , протромбин по Квику 40%, АЧТВ 56 с)

1 Citrated native

Проба: 16.04.2012 15:59-17:57



R	K	Angle	MA	PMA	G	EPL	A	CI	LY30
min	min	deg	mm		d/sc	%	mm		%
28,8	N/A	9,1	19,8	*1,0*	1,2	0,0	27,1		0,0
9 — 27	2 — 9	22 — 58	44 — 64		3,6 — 8,5	0 — 15			0 — 8

# Причины развития интраоперационной коагулопатии

- Эффекты препаратов для анестезии
- Гемодилюция
- Потребление факторов свертывания и тромбоцитов
- Гипотермия
- Ацидоз
- Гипокальциемия
- ДВС
- Антикоагулянтная терапия

# Влияние анестетиков на функцию тромбоцитов

## Понижают

## Не влияют

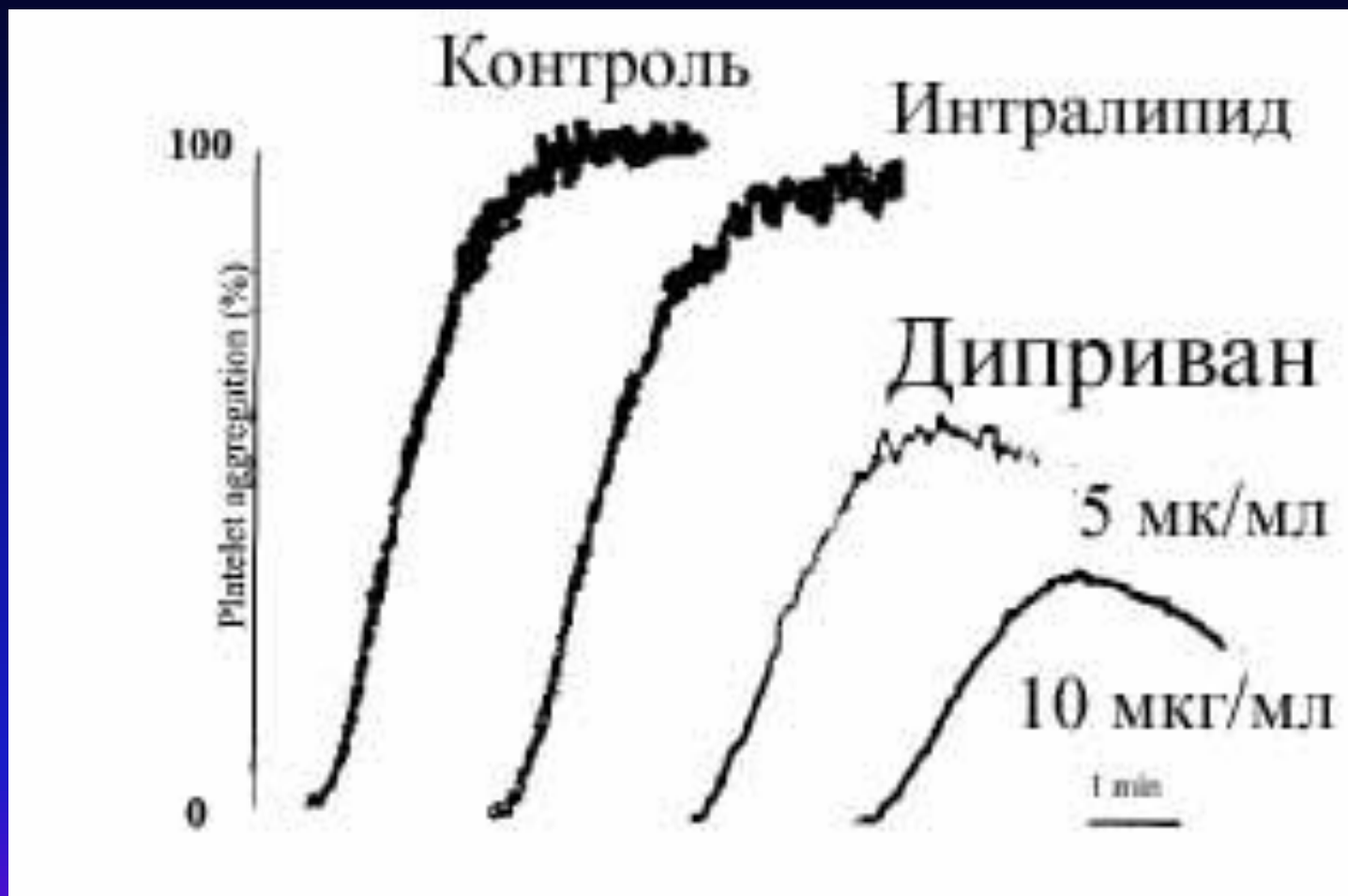
- ✓ Галотан ++(необратимо)
- ✓ Закись азота +
- ✓ Энфлуран ±
- ✓ Изофлуран ±
- ✓ Тиопентал ++
- ✓ Пропофол + +
- ✓ Эпидуральная анестезия (ропивакаин) +

Наркотические анальгетики

Миорелаксанты

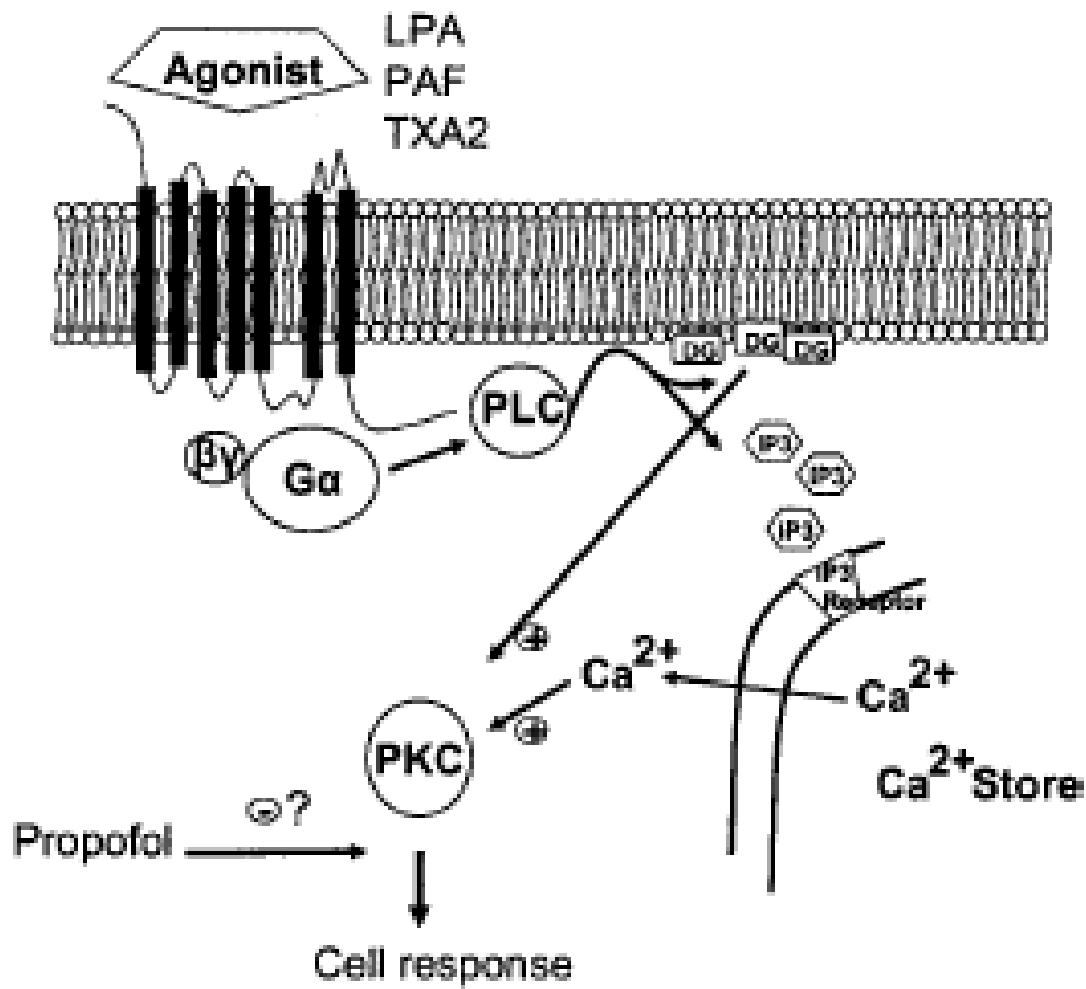


# Изменения агрегации тромбоцитов под действием дипривана (Forcade et al. (Anesth Analg 2004;99:393–8))



Интралипид = пропофол 20 мкг/мл, диприван - спиртовой раствор (без жировой эмульсии)

# Механизм действия дипривана на агрегацию тромбоцитов обусловлен ингибирование протеинкиназы (PKC) (Forcade et al. (Anesth Analg 2004;99:393–8



# Эффекты гипотермии

- $\downarrow t$  до  $29^{\circ}\text{C}$  ведет к удлинению протромбинового времени и АЧТВ на 50%
- На ТЭГ удлинение на 50-60% показателей при  $t$  до  $34^{\circ}\text{C}$
- Гипотермия вызывает обратимую дисфункцию тромбоцитов (ГП1b) (можно уменьшить введением апротинина ?)



При острой массивной кровопотере все растворы должны вводиться подогретыми. Гипотермия снижает функцию тромбоцитов, нарушает коагуляцию и фибринолитический ответ.

СЗП – это плазма, отделенная от эритроцитов и помещенная в низкотемпературный холодильник ( $-30^{\circ}\text{C}$ ) в течение 6 ч после эксфузии крови. Такая технология позволяет хранить СЗП 1 год (2 года в ЕС), при этом сохраняются лабильные (V, VIII) и стабильные (I, II, VII, IX) факторы свертывания. После размораживания СЗП должна быть использована в течение 2 часов

## Состав СЗП: требования Совета Европы

Фактор VIII		>0,7	ед/мл
Фибриноген		1,5-2,4	г/л
Другие факторы свертывания		>0,5	ед/мл
Общий белок		40-60 г/л	
Осмолярность		320-340	МОСМОЛЬ/КГ
Электролиты	Na <sup>+</sup>	≤ 200	ММОЛЬ/Л
	K <sup>+</sup>	≤5	ММОЛЬ/Л
	Ca <sup>++</sup>	≤5	ММОЛЬ/Л
	H <sup>+</sup>	27-100	НЭКВ/Л
	pH	7-7,6	
Цитрат		15-25	ММОЛЬ/Л
Лактат		≤5	ММОЛЬ/Л
Фосфаты		3,5-7,5	ММОЛЬ/Л
АЧТВ		30-40	Сек
Глицин		4-7	г/л
Тритон X-100		≤5	МКМОЛЬ/Л
Три-н-бутил-фосфат		≤2	МКМОЛЬ/Л

# Концентрация фактора VIII в образцах свежемороженой плазмы разных СПК

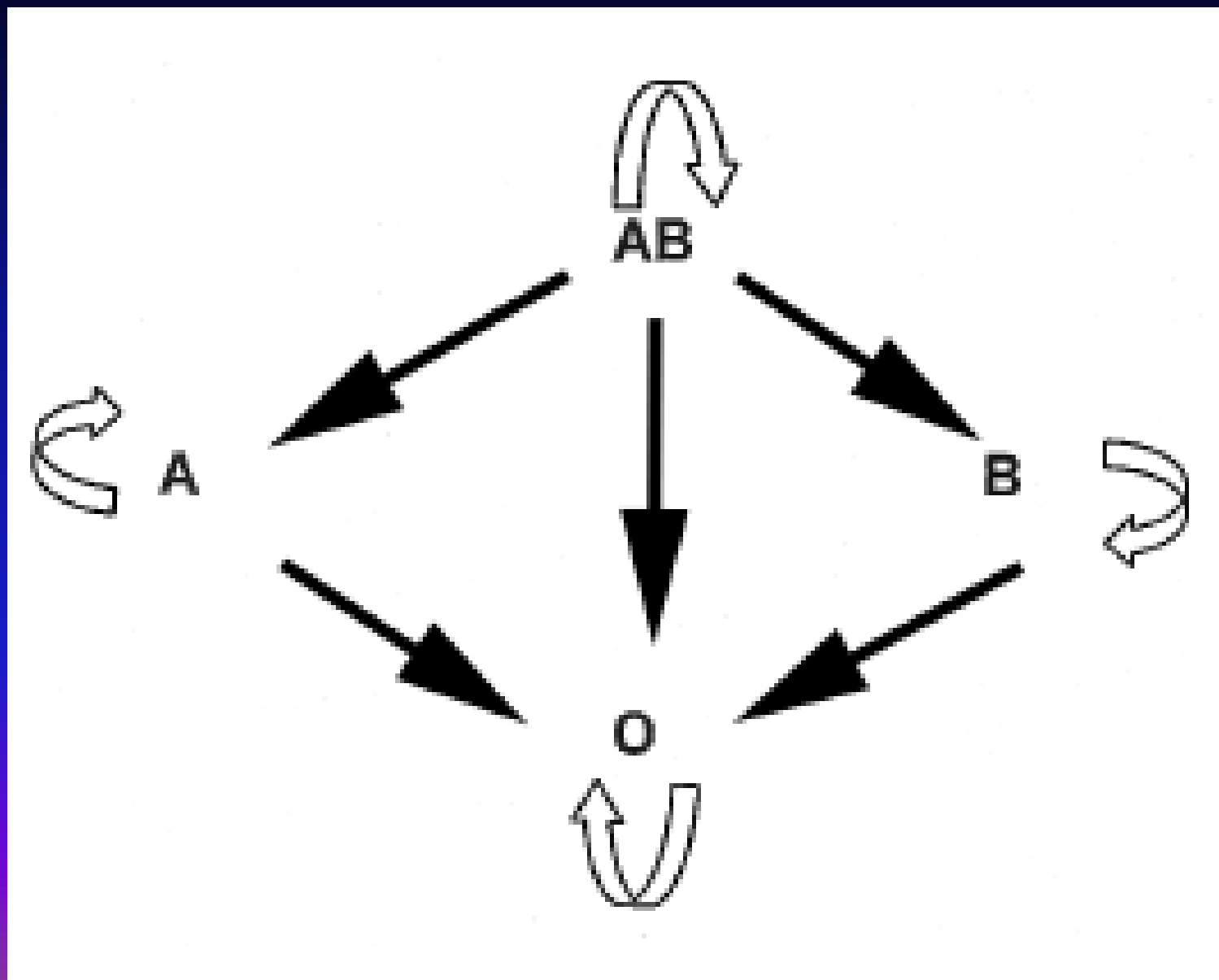


# Состав СЗП: требования Совета Европы и в ГНЦ

	Совет Европы	ГНЦ (min -max)	
Фактор VIII	>0,7	???	ед/мл
Фибриноген	1,5-2,4	<b>3.1 ± 0.2 (2.1-5.8)</b>	г/л
АТ III	>50	96 ± 2.2 (80-116)	%
Протеин С	>0.5	0.8±0.01 (0-1.3)	Ед
Общий белок	40-60 г/л	<b>78±2 (68-100)</b>	Г/л
КОД	-	<b>21.7 ±0.8 (17-31)</b>	Мм рт ст
Осмолярность	320-340	324 (321-361)	Мосмоль
Na <sup>+</sup>	≤ 200	146 ±2.6 (135-172)	ммоль/л
K <sup>+</sup>	≤5	3.1±0.05 (2.8-3.5)	ммоль/л
Ca <sup>++</sup>	≤5	0.016 ±0.0014	ммоль/л
рН	7-7,6	<b>6.9 ±0.07(6.7-7.5)</b>	
Глюкоза	?	<b>40±1.9 (26-51)</b>	ммоль/л
Лактат	≤5	2.1±0.2 (0.7-2.4)	ммоль/л
АЧТВ	30-40	38.7 ±1.4 (31-50)	Сек



# Правила переливания СЗП в зависимости от группы по системе АВО



## Показания к переливанию СЗП

Коагуляционные нарушения возникают, как правило, при уменьшении концентрации факторов свертывания, ниже 30% от нормы.

1 мл СЗП содержит примерно 1 ед. фактора свертывания

Следовательно, эффективная доза СЗП должна быть не менее 10-15 мл/кг

Интервал между трансфузиями СЗП определяется временем полужизни факторов

- По гемодинамическому действию СЗП уступает синтетическим коллоидам
- Она дороже синтетических коллоидов
- По онкотическому действию 18 мл СЗП = 1 г альбумина
- При использовании СЗП сохраняется риск передачи гемотрансмиссивных инфекций

# Факторы свертывания в плазме крови

Фактор	Название	Период полужизни
I	Фибриноген	3-5 дней
II	Протромбин	3-5 дней
V	Проакцелерин	15-24 ч
VII	Проконвертин	4 – 6 ч
VIII	Антигемофильный фактор А	12-18 ч
IX	Антигемофильный фактор В	13-20 ч
X	Фактор Стюарта-Пауэра	48-72 ч
XI	Предшественник тромбопластина	48-84 ч
XII	Фактор Хагемана	60 ч
XIII	Фибрин-стабилизирующий фактор	48-72 ч
AT III	Антитромбин III	3 дня

# Показания к переливанию СЗП

Consensus Guidelines of the British Committee for Standards in Hematology (1992)

## Определенные показания к трансфузии СЗП

Восполнение отдельных факторов свертывания, если невозможно применение специфических факторов или комбинации факторов

Передозировка варфарина ???

ДВС

Условные показания: переливается только при наличии кровотечения или нарушенной свертываемости крови

Массивные трансфузии

Болезни печени

Операции с АКШ

В педиатрии

**Применение СЗП не показано**  
**Consensus Guidelines of the British Committee for Standards**  
**in Hematology (1992)**

Для коррекции гиповолемии

Для коррекции гипопротеинемии

Для разбавления концентрата эритроцитов

Для нутритивной поддержки

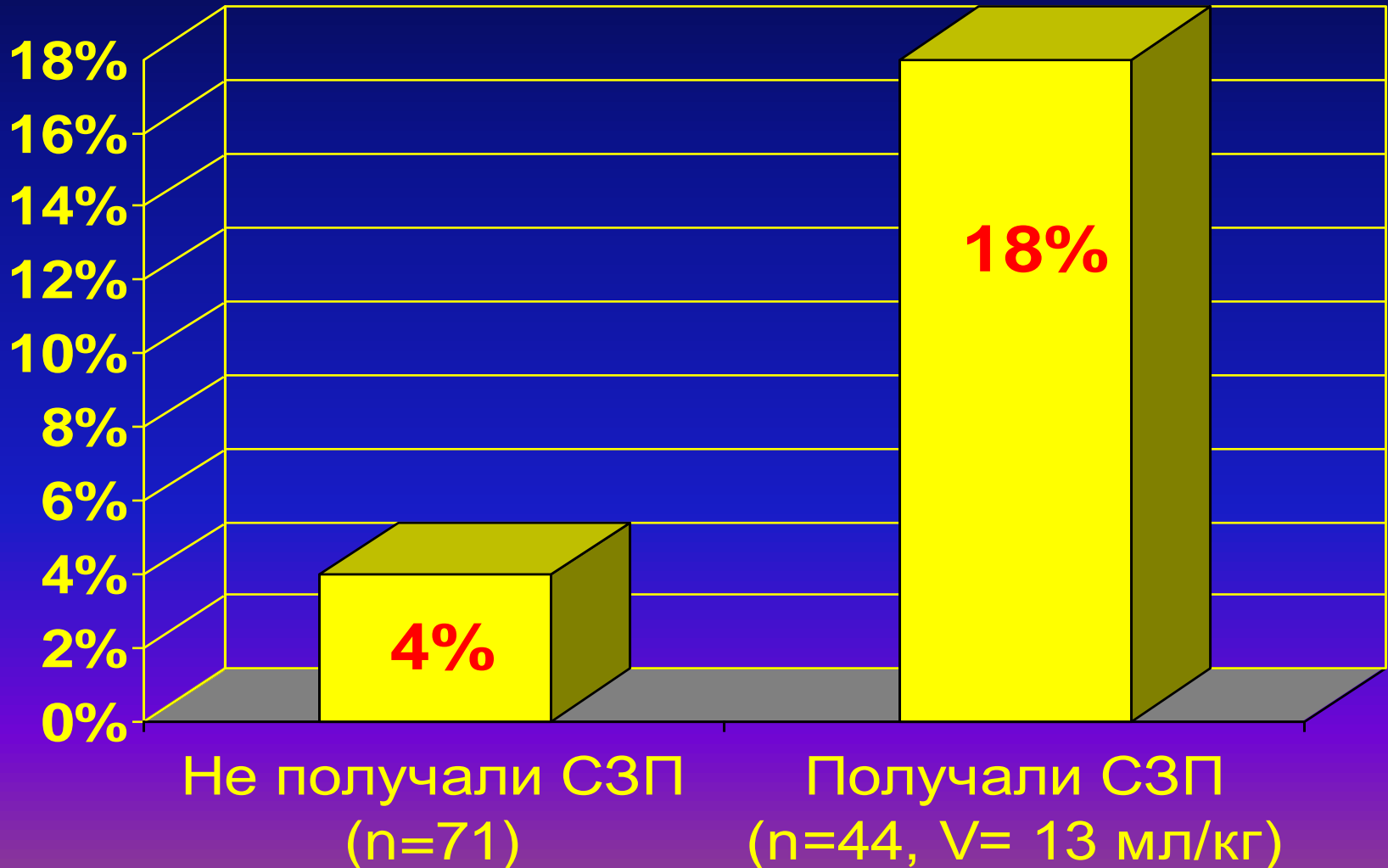
Для лечения иммунодефицитных состояний

# Опасность переливания плазмы

- Острое повреждение легких, связанное с трансфузией (TRALI)
- Объемная перегрузка
- Нарастание отека легких
- Цитратная интоксикация
- Метаболические расстройства
- Аллергические реакции
- Инфекции

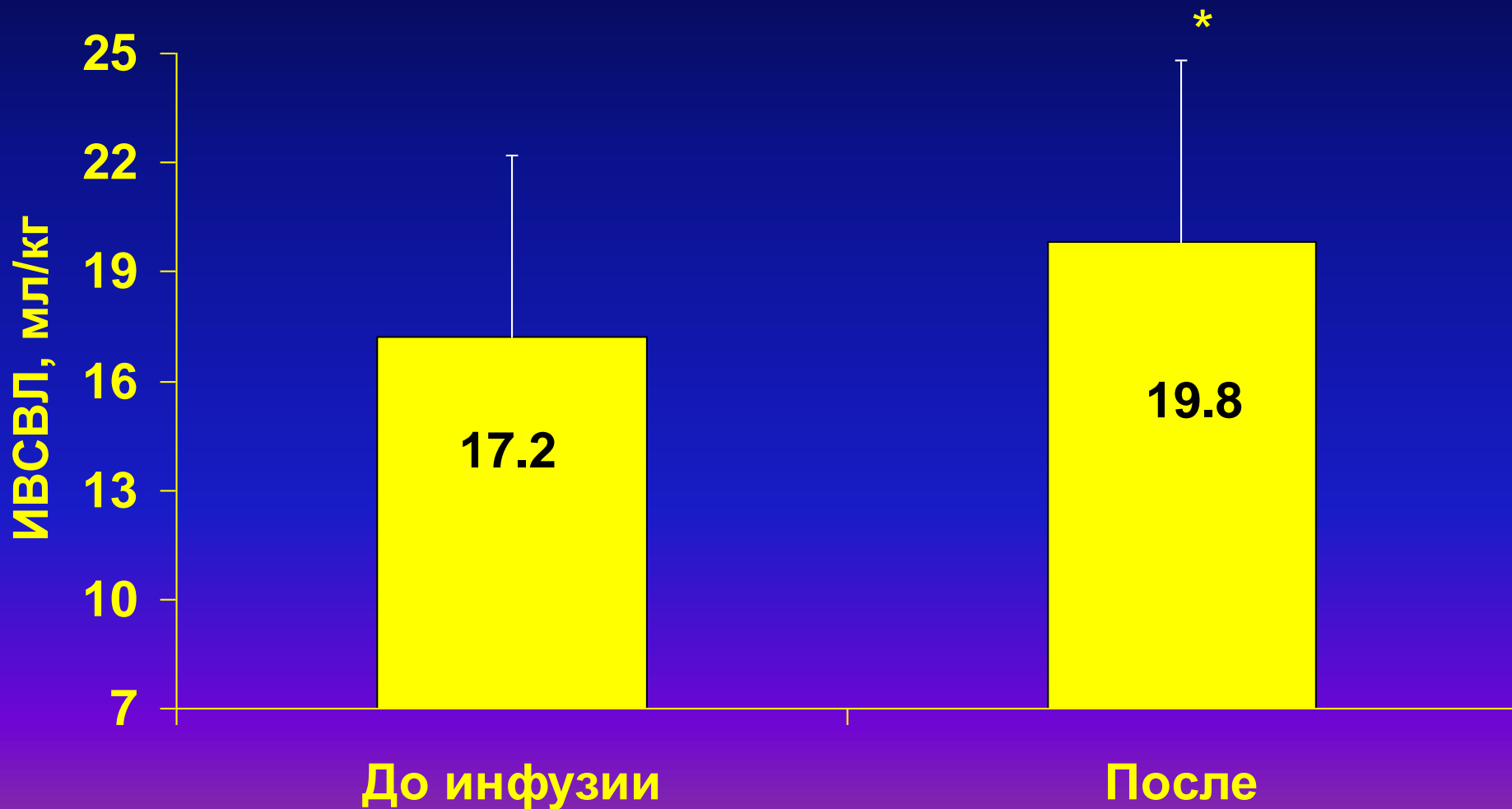
# Частота развития острого повреждения легких у больных в критических состояниях с коагулопатиями

Dara SI, et al. Crit. Care Med. 2005; 33: 2667.





Изменения содержания внесосудистой воды легких  
после переливания СЗП  
(13,4±1,3 мл/кг или 400-1750 мл) (Серебрянский ИИ,  
Галстян ГМ. 2006)



# Концентрат тромбоцитов

1 доза содержит  $55-75 \times 10^9$   
тромбоцитов

Вводится 1 доза на 10 кг массы  
тела

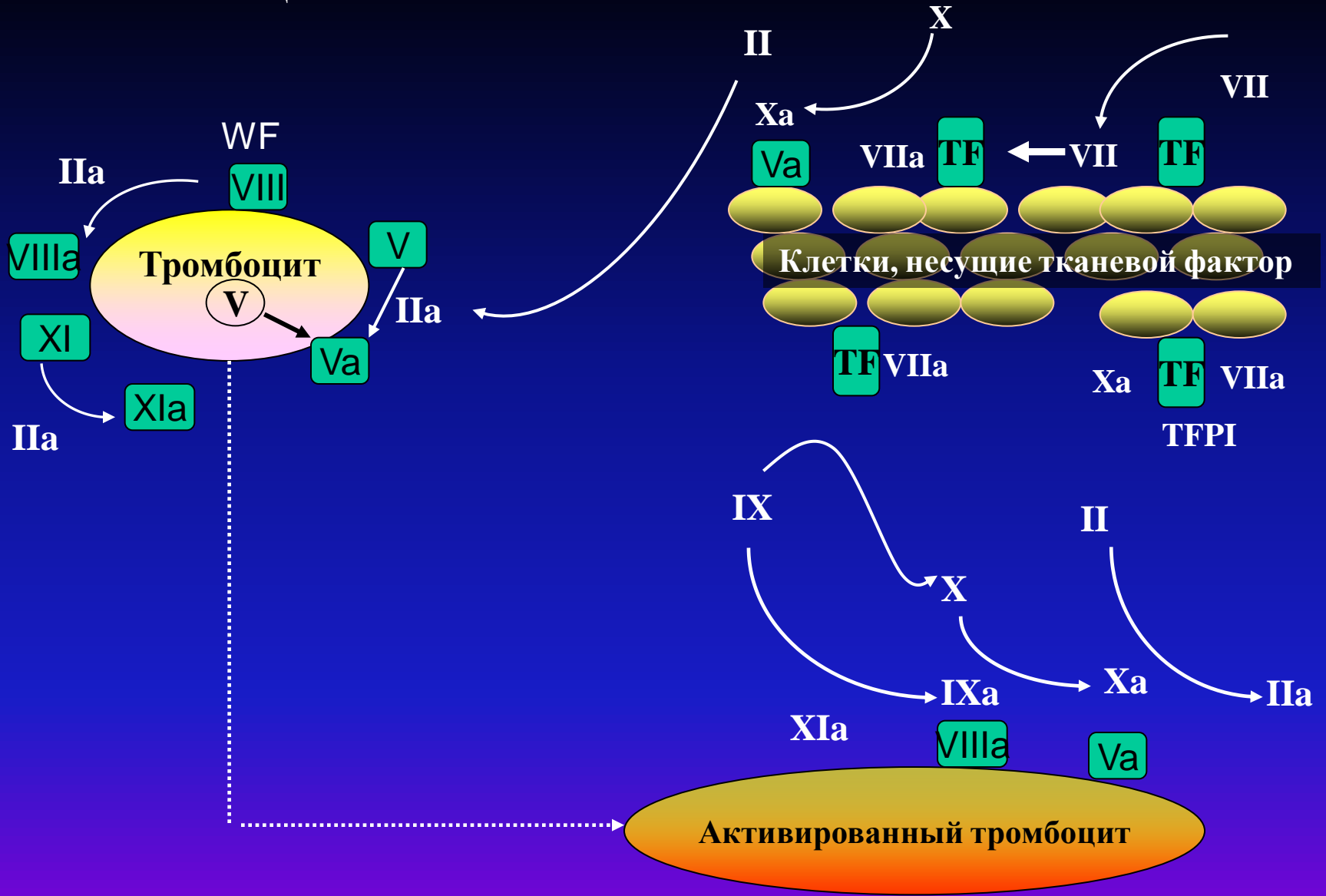
# Показания к трансфузии тромбоцитов

- Спинальная/эпидуральная анестезия -  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$
- Хирургические вмешательства -  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$  ???
- Нейрохирургические операции  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$
- Хирургическое кровотечение  $50-70 \times 10^9/\text{л}$ , либо снижение индуцированной агрегации тромбоцитов в половину нормы

# rFVIIa при внутричерепных кровоизлияниях

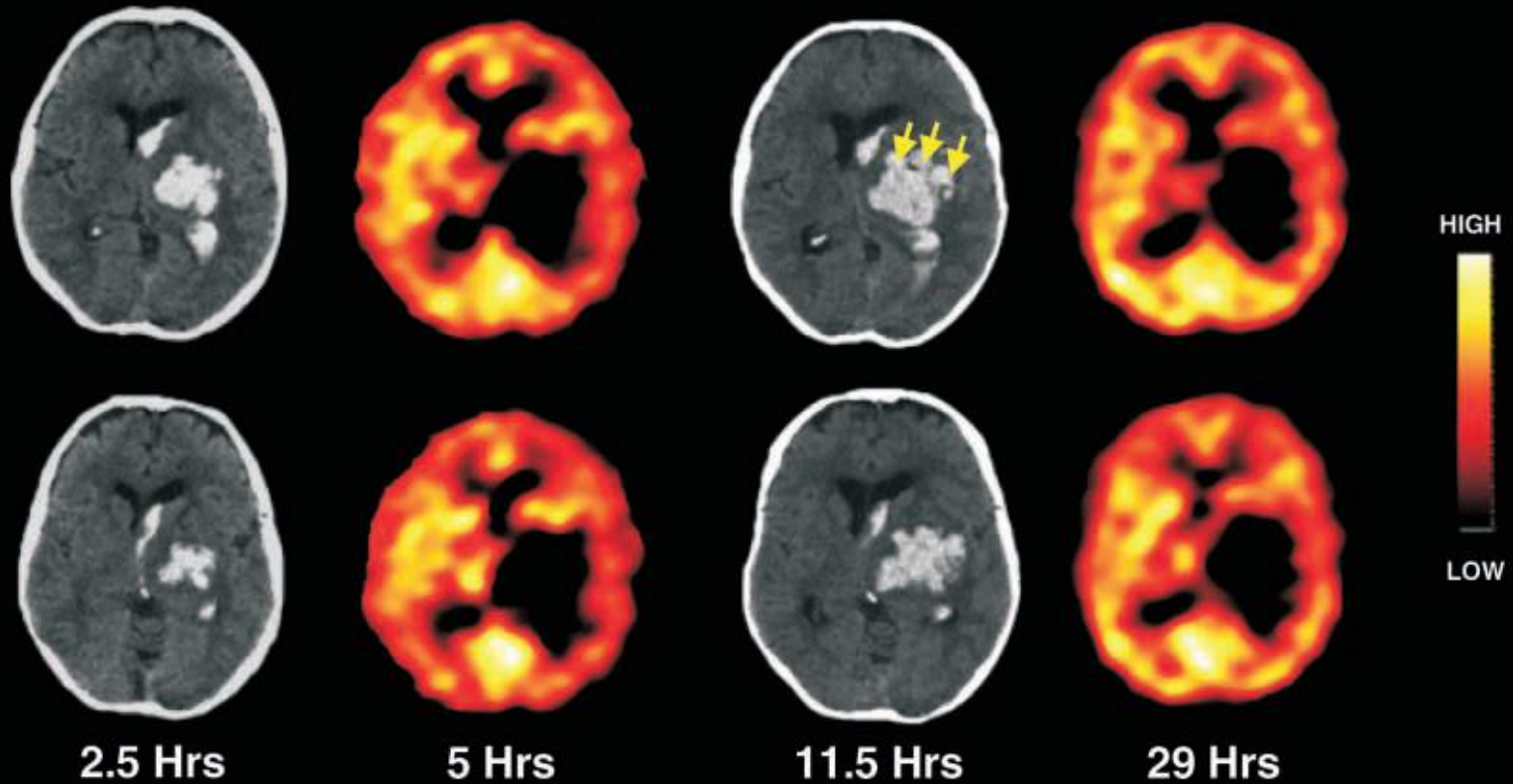
# АМПЛИФИКАЦИЯ

# ИНИЦИАЦИЯ

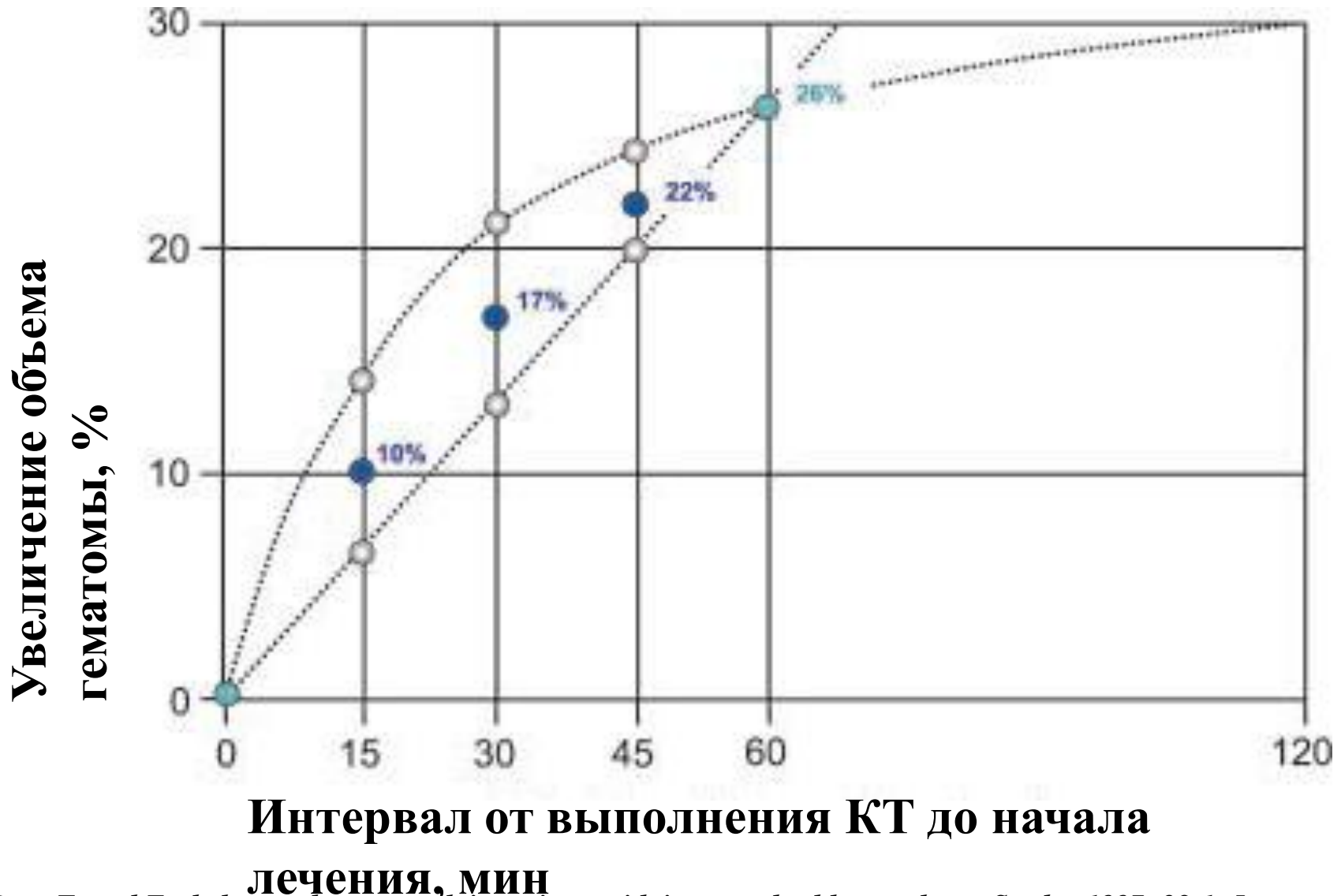


# РАСПРОСТРАНЕНИЕ

# Рост гематомы у 70-летней женщины с кровоизлиянием в левую гемисферу



# Влияние отсрочки начала лечения на объем внутричерепной гематомы



Recombinant Activated Factor VII  
for Acute Intracerebral Hemorrhage

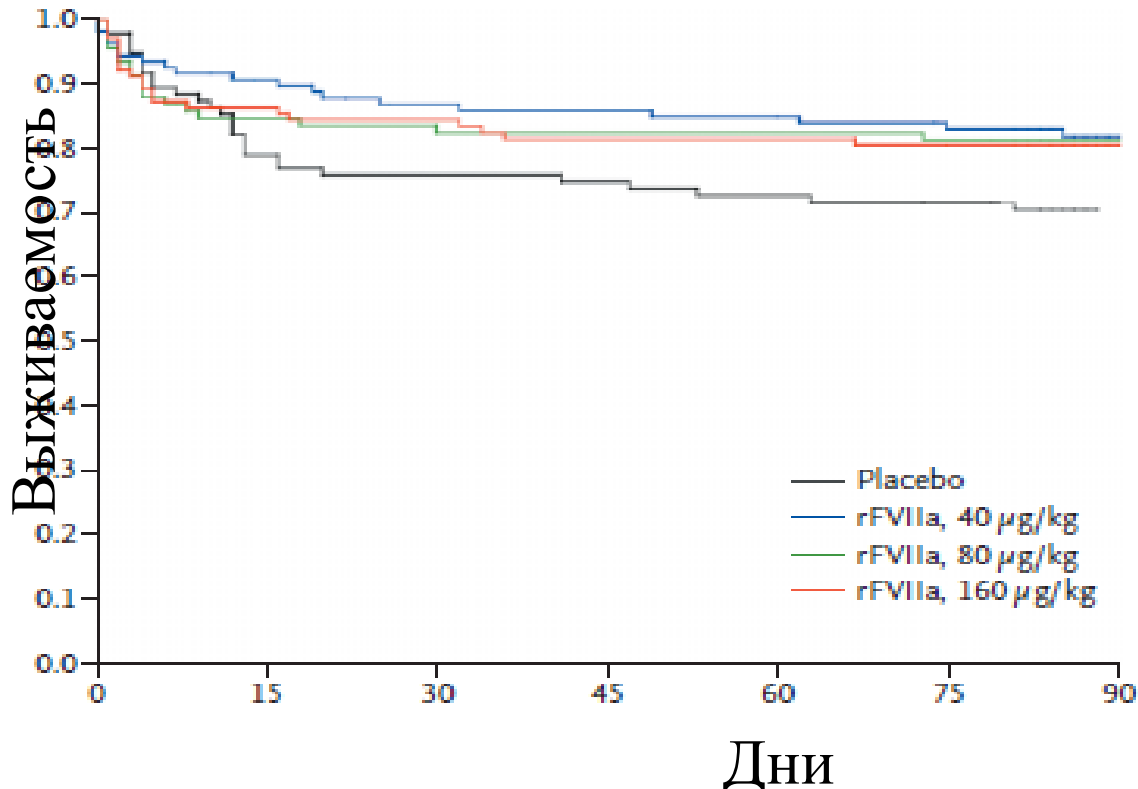
Stephan A. Mayer, M.D., Nikolai C. Brun, M.D., Ph.D., Kamilla Begtrup, M.Sc.,  
Joseph Broderick, M.D., Stephen Davis, M.D., Michael N. Diringer, M.D.,  
Brett E. Skolnick, Ph.D., and Thorsten Steiner, M.D., for the Recombinant  
Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators\*

# *NovoSeven Intracerebral Hemorrhage (ICH) Trial (2002-2004)*

- Многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование
- Больные были разделены на 4 группы:
  1. Доза rFVIIa 40 мкг/кг
  2. Доза rFVIIa 80 мкг/кг
  3. Доза rFVIIa 160 мкг/кг
  4. Плацебо
- Оценивались исходы через 24 ч и 90 дней



	Плацебо (n=96)	rFVIIa		
		40 мкг/кг (n=108)	80 мкг/кг (n=92)	160 мкг/кг (n=103)
Увеличение объема гематомы, %	29%	16%	14%*	11%*
Тромбоэмболические осложнения	2%	6%	4%	10%



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage

Stephan A. Mayer, M.D., Nikolai C. Brun, M.D., Ph.D., Kamilla Begtrup, M.Sc., Joseph Broderick, M.D., Stephen Davis, M.D., Michael N. Diringer, M.D., Brett E. Skolnick, Ph.D., and Thorsten Steiner, M.D., for the Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators\*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage

Stephan A. Mayer, M.D., Nikolai C. Brun, M.D., Ph.D., Kamilla Begtrup, M.Sc., Joseph Broderick, M.D., Stephen Davis, M.D., Michael N. Diringer, M.D., Brett E. Skolnick, Ph.D., and Thorsten Steiner, M.D., for the Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators\*

## Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage

Stephan A. Mayer, M.D., Nikolai C. Brun, M.D., Ph.D., Kamilla Begtrup, M.Sc., Joseph Broderick, M.D., Stephen Davis, M.D., Michael N. Diringer, M.D., Brett E. Skolnick, Ph.D., and Thorsten Steiner, M.D., for the Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators\*

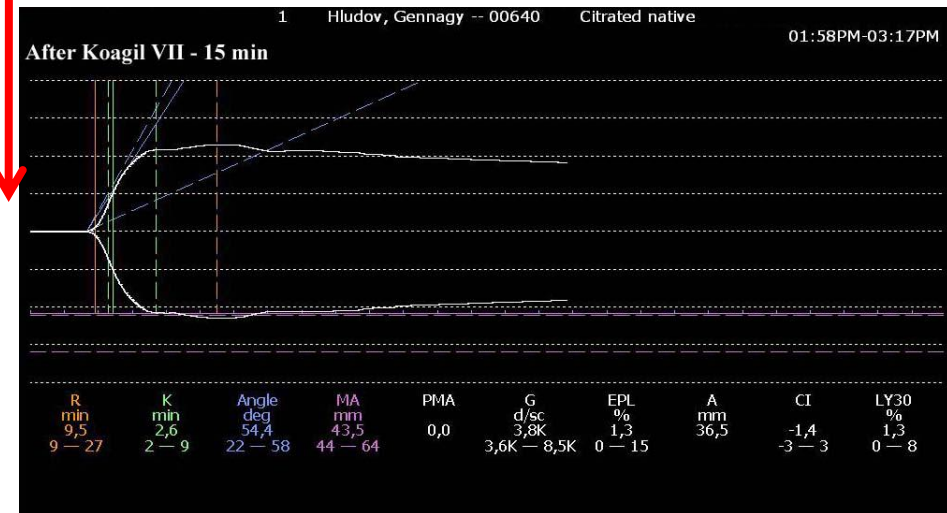
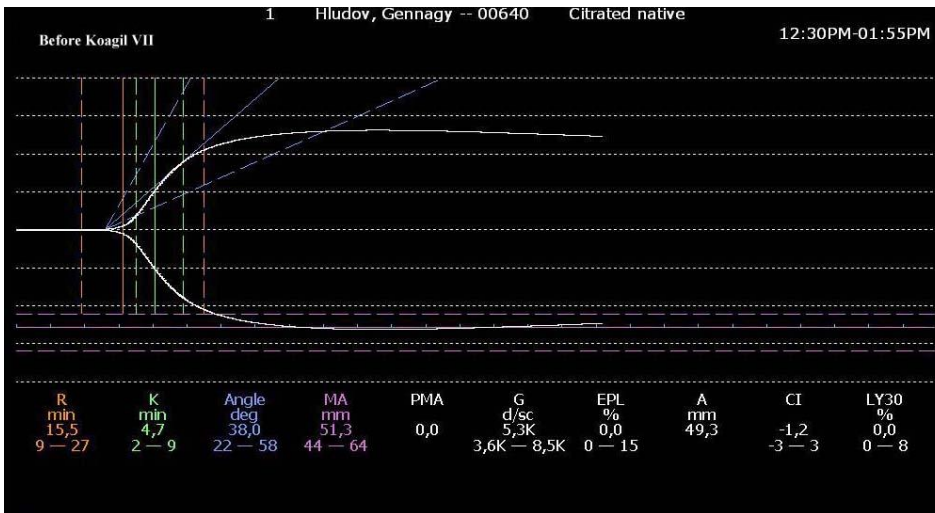
N Engl J Med 2005;352:777-85.

**Лечение rFVIIa в течение 24 ч после возникновения  
внутричерепной гематомы ограничивает рост гематомы в  
раннем периоде, уменьшает 90-дневную смертность, но  
приводит к увеличению частоты тромбэмболических  
осложнений**

Больной Х., 53 г. Открытая черепно-мозговая травма, ушиб  
мозга, гематома в левой гемисфере

**Коагил 9.6**

**МГ**



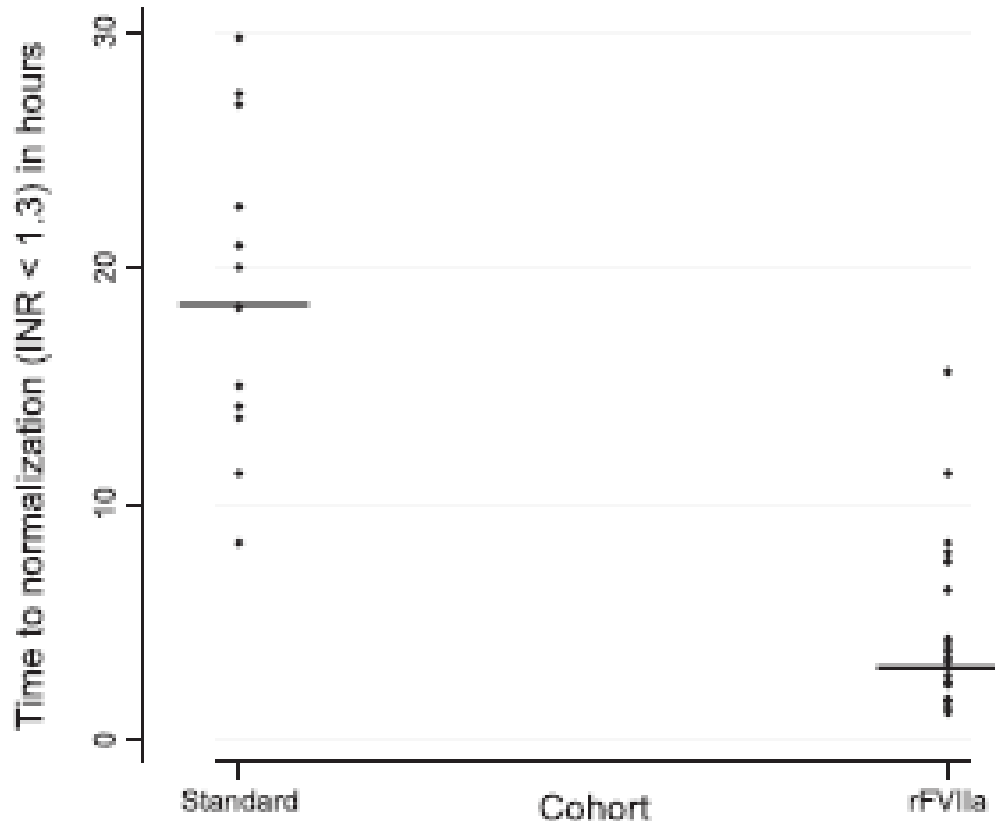
АЧТВ 34, МНО 1.14, ПИ  
88%

АЧТВ 33, МНО 0.8, ПИ  
120%

# The Efficacy of Factor VIIa in Emergency Department Patients With Warfarin Use and Traumatic Intracranial Hemorrhage

Daniel K. Nishijima, MD, William E. Dager, PharmD, Rudolph J. Schrot, MD, and James F. Holmes, MD, MPH

ACAD EMERG MED • March 2010, Vol. 17, No. 3



**У 40 больных с варфарин-ассоциированными внутричерепными гематомами rFVIIa быстрее коррегировал МНО, но не было различий в смертности**

## Концентрат протромбинового комплекса

- Сырье - пулы супернатантной плазмы
- Вирусная инаktivация
- Добавление гепарина 0.5 МЕ на 1 МЕ Ф IX
- В некоторые КПК – АТ III 1 МЕ/мл препарата
- Стандартизируются на основании содержания Ф IX
- Активность  $80\% \leq \text{Ф IX} \leq 125\%$ .
- Активность Ф II и Ф X не должна превышать активности Ф IX более чем на 20%
- Активность Ф VII не должна быть менее чем 40% фактора IX
- Содержание протеинов S и C 40% от Ф IX

# Концентраты протромбинового комплекса



*3-компонентные*  
*(FII, FIX, FX)*

Preconativ

Konyane

Factor IXa

Prothrombinex HT

Bebulin

Profilinine SD

Cofact

*4-компонентные*  
*(FII, FVII, FIX, FX)*

Beriplex

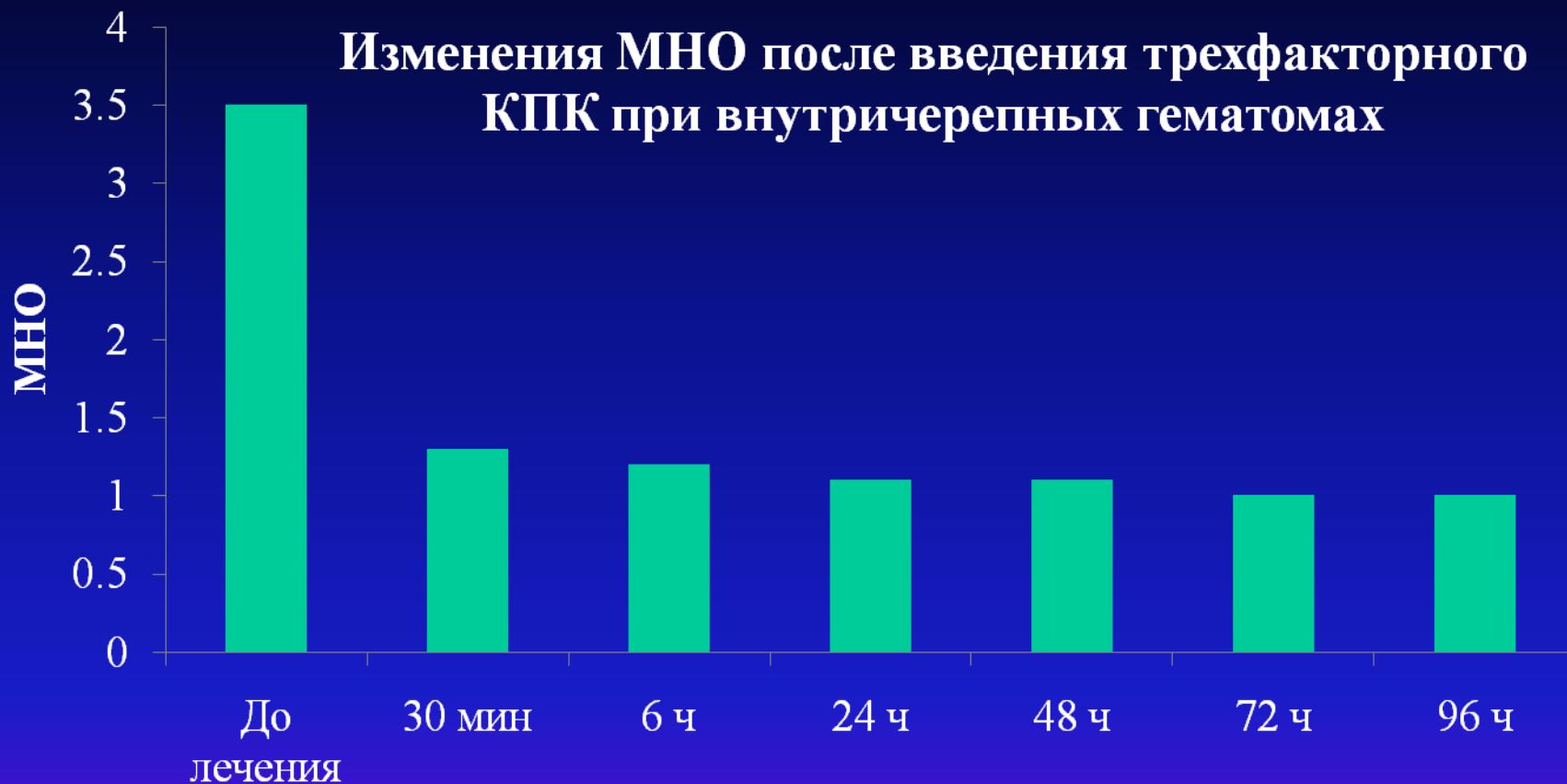
Prothromplex T

Proplex

Octaplex

PPSB

# Трехфакторные или четырехфакторные КПК ?



## *Заключение*

Терапия трехфакторными КПК эффективна при внутричерепных кровоизлияниях, возникших на фоне приема оральных антикоагулянтов [Imberti D et al.. Blood Transfus. 2011;9: 148-155.](#)

# Трехфакторные или четырехфакторные КПК ?

Между FVII и МНО нелинейная связь

Для коррекции гемостаза рекомендуется использовать трехфакторные КПК только у больных с МНО  $< 4$ .

У больных с большим МНО следует отдавать предпочтение четырехфакторным КПК .

В случаях, когда имеются только трехфакторные КПК, рекомендуют добавлять к терапии СЗП как источник FVII

*Makris M, van Veen J J. Three or four factor prothrombin complex concentrate for emergency anticoagulation reversal? Blood Transfus 2011;9:117-119.*



# Гемостатические препараты

1. Антифибринолитические аминокислоты
2. Апротинин
3. Десмопрессин
4. Факторы свертывания крови

# Антифибринолитические аминокислоты



Транексаминовая  
кислота

Свойства

Аминокапроновая  
кислота

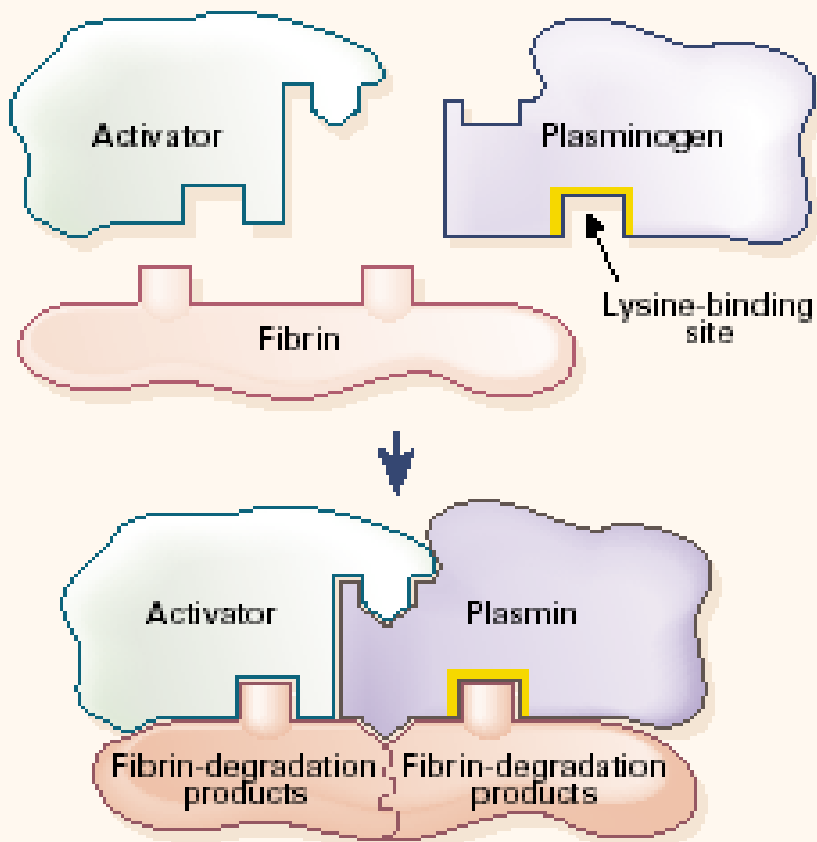
- Транексаминовая кислота в 10 раз сильнее аминокaproновой кислоты
- Транексаминовая кислота имеет больший период полужизни, чем аминокaproновой кислоты
- Оба препарата аккумулируют в тканях и ингибируют тканевой фибринолиз



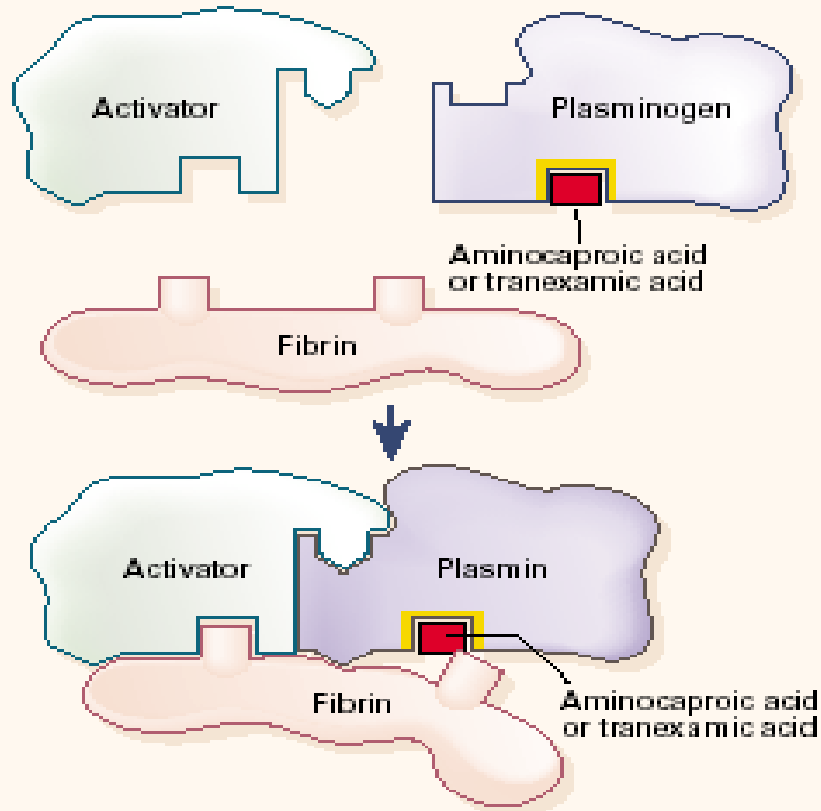
# Антифибринолитическое действие аминокaproновой кислоты

Препараты обратимо связываются с плазминогеном и блокируют его связь с фибриногеном, превращение в плазмин.

### Activation of Fibrinolysis



### Inhibition of Fibrinolysis





## Транексаминовая кислота

- В контролируемом исследовании у 76 женщин уменьшает потерю крови при маточном кровотечении на 40-50% . Доза 10-15 мг/кг каждые 8 ч.
- При желудочно-кишечном кровотечении (1267 больных) назначение препарата на 20-30% уменьшает рецидивы кровотечения. На 40% уменьшается потребность в хирургическом лечении, на 40% смертность



# Антифибринолитики в урологии

- Моча и слизистая мочевых путей богаты активаторами плазминогена и способны лизировать сгустки.
- Растворение мочой сгустков после простатэктомии – одна из причин гематурии, анемии.
- В контролируемом исследовании транексаминовая кислота уменьшала кровопотерю после простатэктомии на 50%.
- Назначается транексаминовая кислота в дозе 10-15 мг/кг каждые 8 ч в/в сразу после простатэктомии, затем – 20 мг/кг каждые 8 часов внутрь .
- Аминокапроновая кислота назначается в дозе 50-60 мг/кг 6 раз в день с последующим переходом на пероральный прием в тех же дозах

# Антифибринолитики – другие области применения

- При тромбоцитопении – в 2 неконтролируемых исследованиях на 30 больных транексаминовая и аминокапроновая кислоты уменьшали и останавливали кровоточивость из слизистых (носовое, маточное, желудочно-кишечное кровотечение), хотя потребность в тромбоцитах при этом не менялась.
- Могут быть эффективны в раннем периоде после передозировки антифибринолитиков
- При эндопротезировании коленного сустава применение транексаминовой кислоты 10 мг/кг уменьшало кровопотерю с 1410 мл (контрольная группа) до 730 мл.
- Venoni G., Fredin H, 1996.

# Антифибринолитики – побочные эффекты

- Тошнота
- Рвота
- Боли в животе
- Диарея
- Тромботические осложнения

## Апротинин

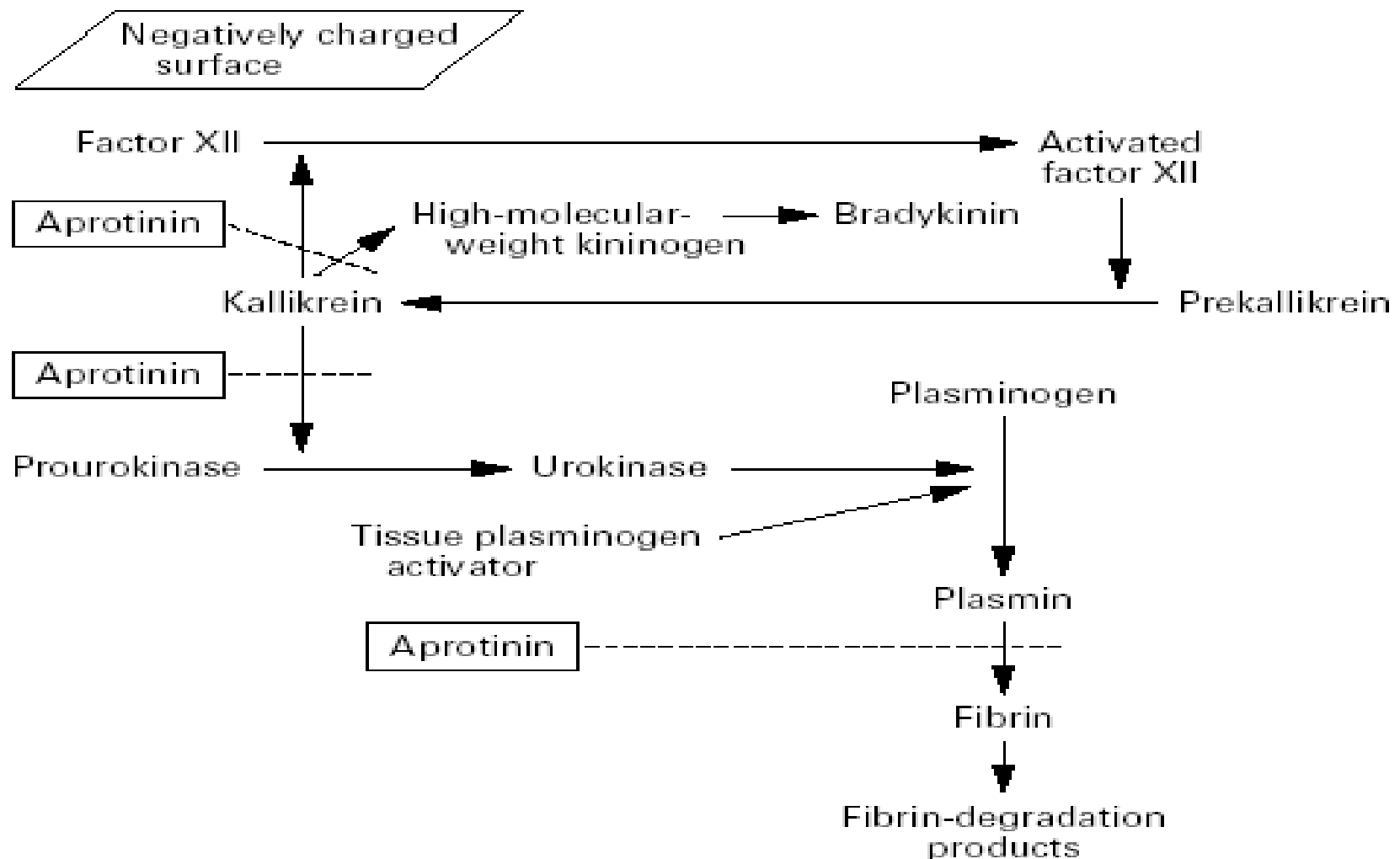
Полипептид с м.в.6512, экстрагируется из легких рогатого скота

Ингибирует действие протеаз (трипсина, хемотрипсина, калликреина, плазмина) путем образования с ними обратимого комплекса.



# Механизм действия апротинина на гемостаз.

Ингибирует коагуляцию и фибринолиз. Не влияет на функцию тромбоцитов. Концентрация в плазме 125 КIU ингибирует плазмин, 300-500 КIU - калликреин



## Режимы применения аprotинина и эффективность

**В кардиохирургии 2 млн КIU до операции и постоянная инфузия 0,5 млн/ч КIU во время операции на 80% уменьшает кровопотерю, на 60% потребность в трансфузиях.**

**При трансплантациях печени малые дозы аprotинина (2 млн КIU) уменьшают кровопотерю она 35%, потребность в трансфузиях на 50%.**

## Побочные реакции при применении апротинина

- Аллергические реакции
- Апротинин вызывает артериальный и венозные тромбозы, окклюзию коронарных шунтов
- Есть сообщения о возможности передачи губчатого энцефалита при инъекции апротинина

## Десмопрессин – аналог вазопрессина

Эффективен при легкой форме гемофилии А и болезни Виллебранда 1 типа.

Дозы в/в или подкожно 0,3 мкг/кг

Интраназально для взрослых 300 мкг, для детей – 150 мкг.

После введения десмопрессина содержание фактора VIII и фактора Виллебранда в крови повышается в 2-4 раза. Пик – через 30-60 мин после в/в инфузии или через 60-90 мин. После подкожного или интраназального введения.

Десмопрессин – другие заболевания.  
Эффекты не доказаны, но есть попытки  
применения

Уремия

Хирургические вмешательства у  
больных без гемофилии

Кровотечение на фоне цирроза печени

Кровотечения на фоне приема аспирина

## Десмопрессин – побочные эффекты

- Головная боль
- Задержка жидкости
- Гипонатриемия
- Артериальные тромбозы
- Тромбоэмболия
- Инфаркт миокарда