

Коррекция нарушений гемостаза, обусловленных дефицитом витамин К-зависимых факторов

Г.М. Галстян

История открытия витамина К

Koagulation vitamin



Henrik Dam 1929 – геморрагический синдром при питании цыплят бедной холестерином диетой



1939 Edward Adelbert Doisy -открыл химическую структуру
1943 – Нобелевская премия **Dam** и **Doisy**



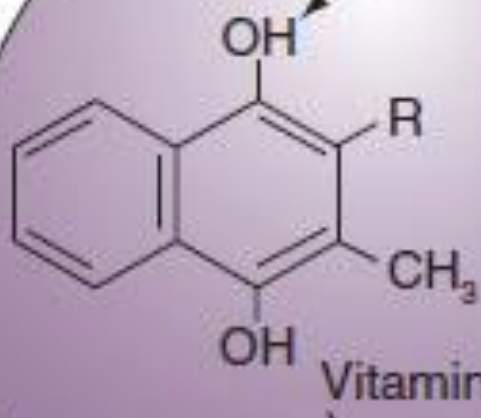
Александр Владимирович Палладин
Синтезировал викасол в 1943 г.

Варфарин

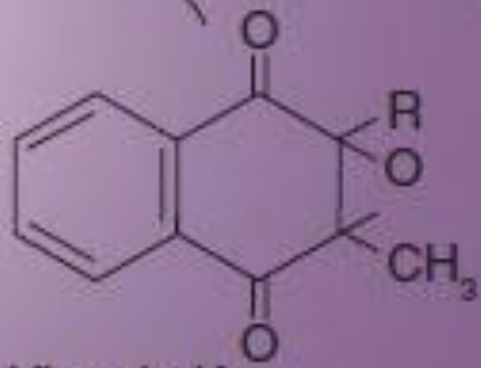
CYP2C9

Неактивные
метаболиты

VKORC1



Vitamin KH₂



Vitamin K
epoxide

GGCX

CO₂
O₂

H₂O

COO⁻

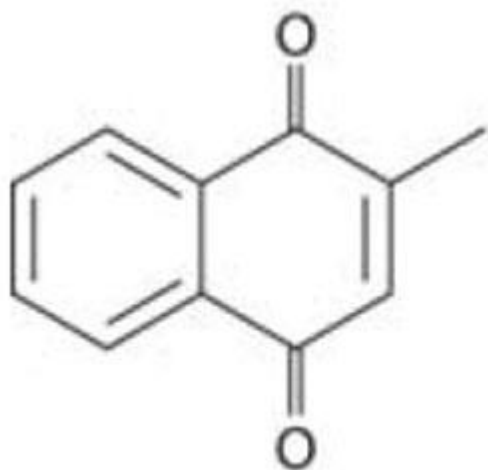
COO⁻

COO⁻

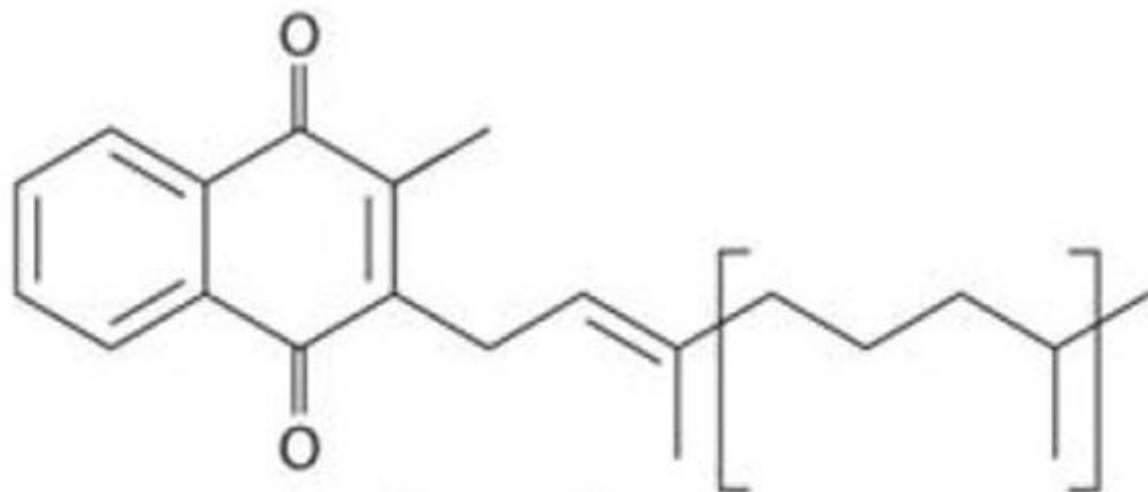
Глутаминовая
кислота

Гамма-карбоксиглутаминовая
кислота

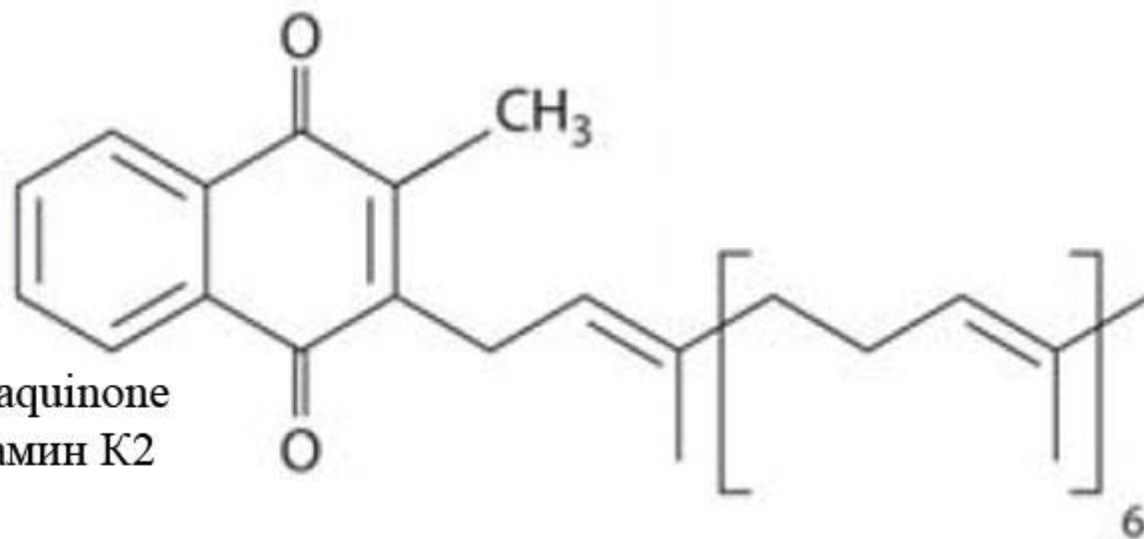




Menadione
Витамин К3



Phytomenadione
Витамин К1



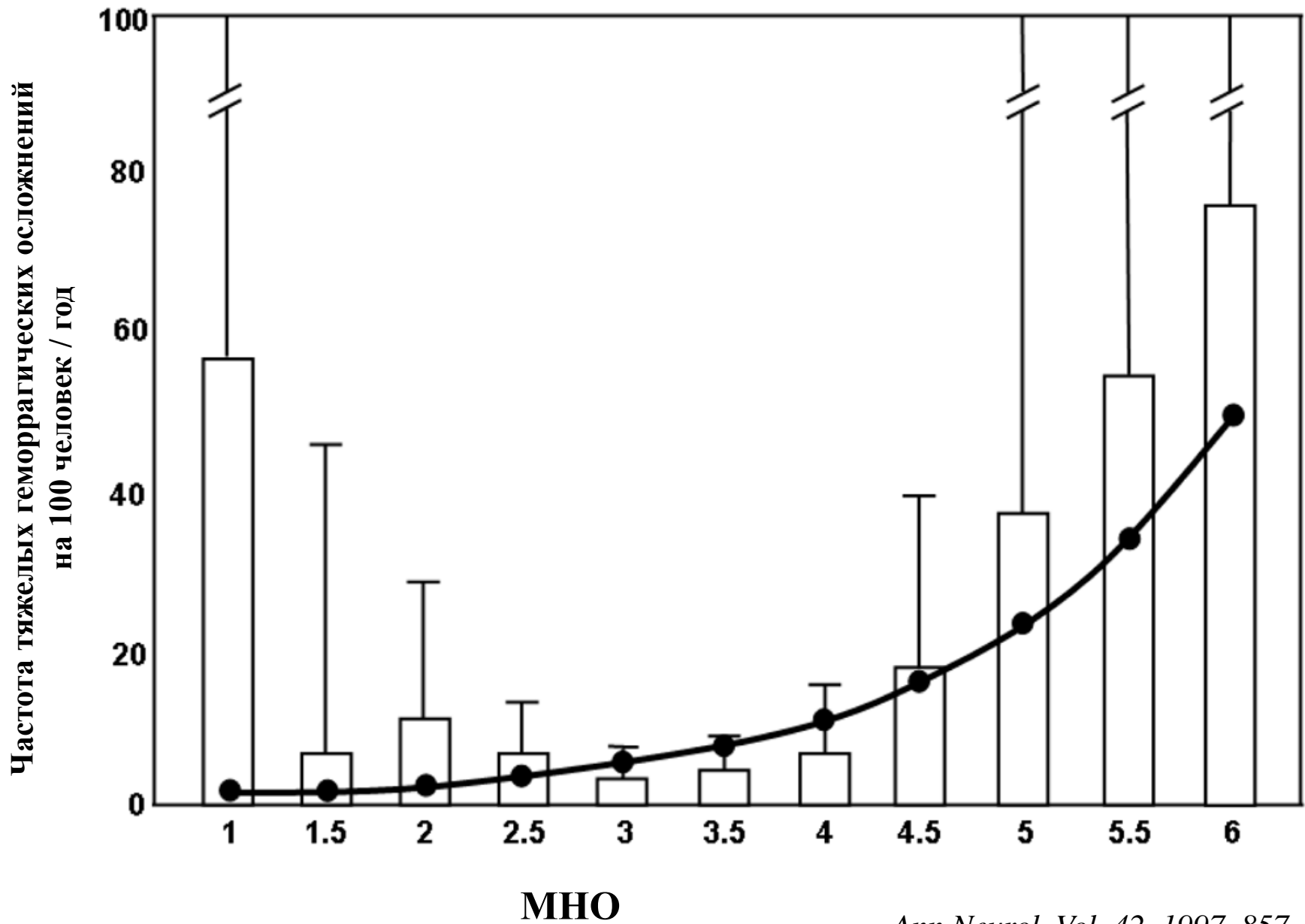
Менахиноне
Витамин К2

Причины дефицита витамина К

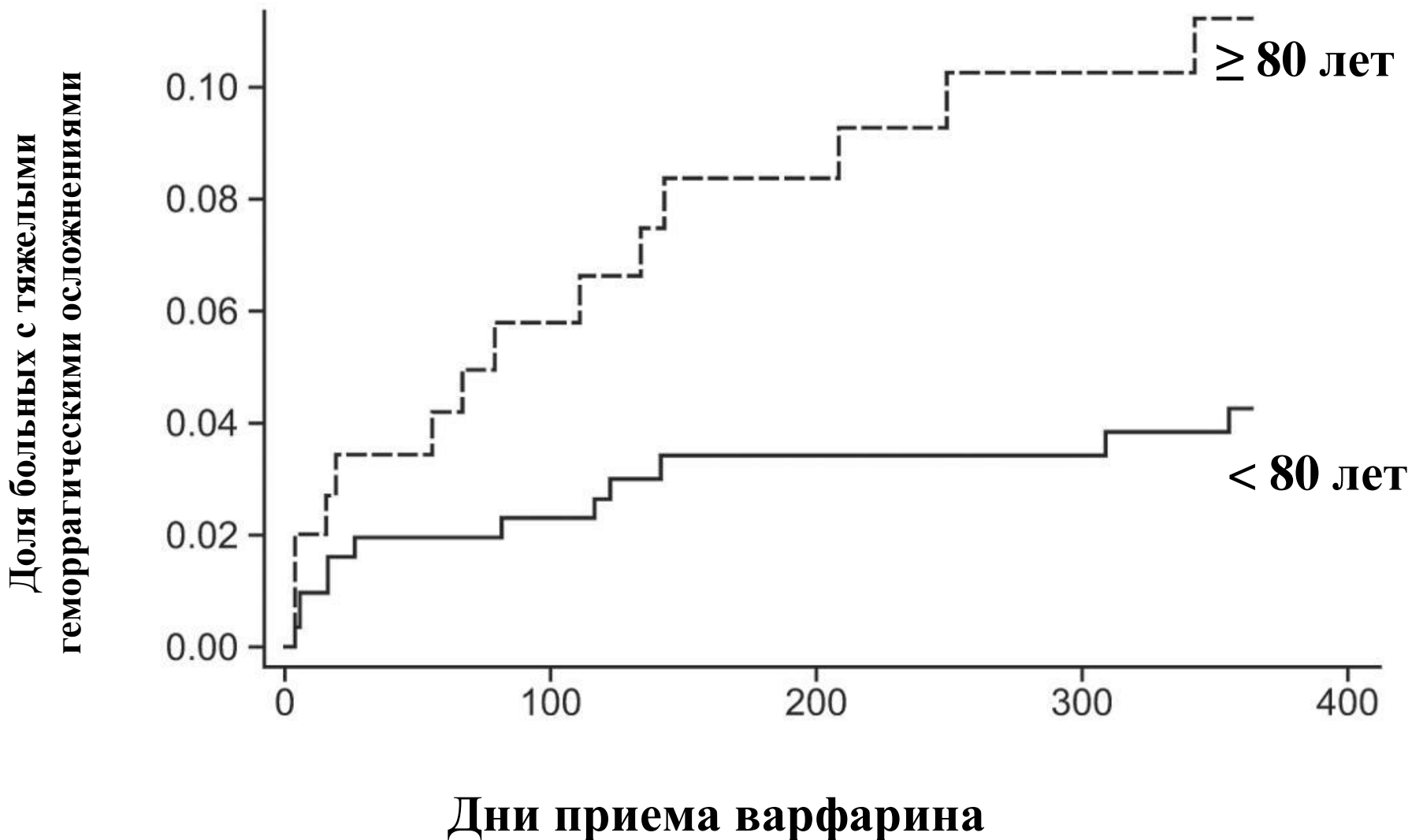
- **Заболевания печени**
- **Недостаточное поступление с пищей**
- **Заболевания кишечника (нарушение всасывания)**
- **Заболевания желчных путей**
- **Недостаточное поступление с пищей**
- **Действие препаратов (холестирамин, цефамандол изониазид, рифампицин и т.д.)**
- **Ингибиторы свертывания**
- **Применение оральных антикоагулянтов**

Частота тяжелых геморрагических осложнений при приеме оральных антикоагулянтов (*Hylek EM, et al. Circulation 2007;115:2689–2696*)

Исследования	Показания к оральным антикоагулянтам	Частота тяжелых геморрагических осложнений, % в год
SPORTIF III	Мерцательная аритмия	1.8
SPORTIF V	Мерцательная аритмия	3.4
AFFIRM	Мерцательная аритмия	2
SPAF II	Мерцательная аритмия	4.2
SPAF III	Мерцательная аритмия	2.1
AFI	Мерцательная аритмия	1.3
BAFTA	Мерцательная аритмия	1.9
Hylek	Мерцательная аритмия	7.2
ATRIA	Мерцательная аритмия	1.5
Beyth	Разные	5
Steffensen	Разные	6
Fihn	Разные	1
Van der Meer	Разные	2.7
Landefeld	Разные	7.4



Частота тяжелых геморрагических осложнений при приеме варфарина в зависимости от возраста

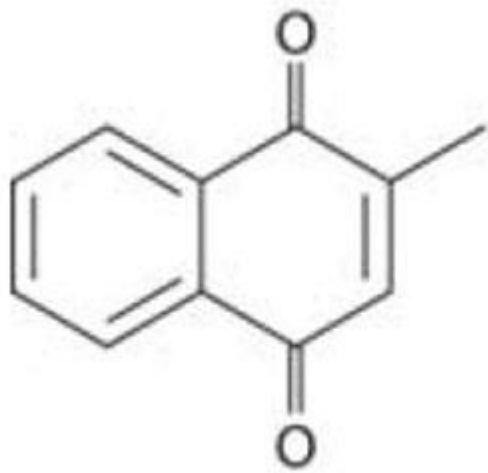


Геморрагические осложнения при дефиците витамин- К зависимых факторов

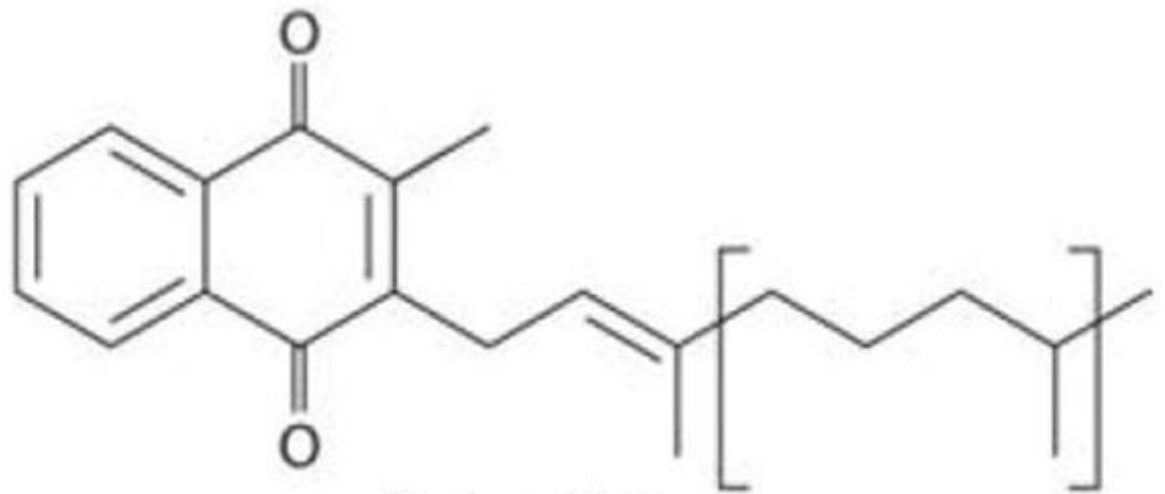
1. Фатальные кровотечения
2. Массивные кровотечения (внутричерепные, ретроперитонеальные, внутримышечные с компартмент синдромом и др), сопровождающиеся \downarrow АД < 90 mmHg, олиурией, \downarrow Hb на 20 г/л
3. Легкие геморрагические осложнения

КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИН К ЗАВИСИМЫХ ФАКТОРОВ

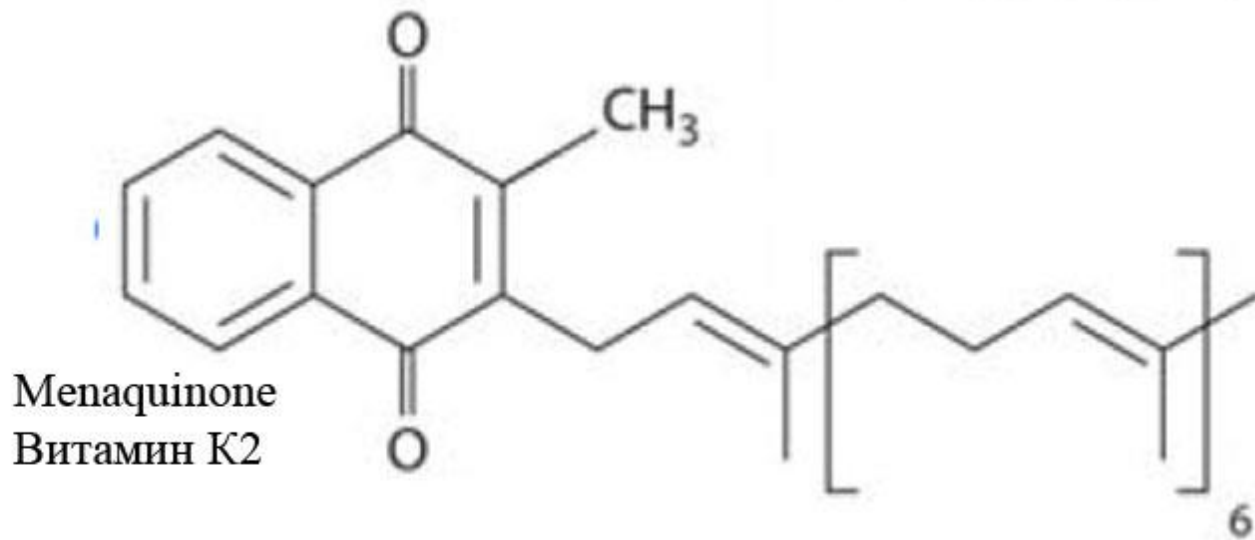
1. Витамин К
2. Свежезамороженная плазма
3. Активированный фактор VII
4. Концентраты протромбинового комплекса



Menadione
Витамин К3



Phytomenadione
Витамин К1



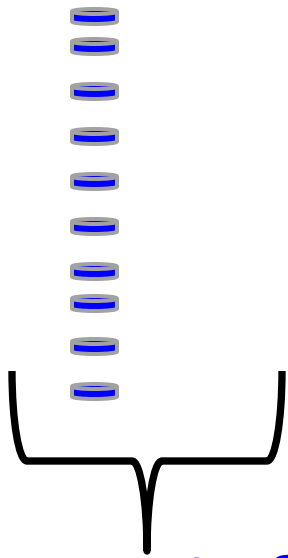
Менахиноне
Витамин К2

Don't Use the Wrong Vitamin K

1970; 112: 65-67.

JOHN A. UDALL, M.D., *Orange*

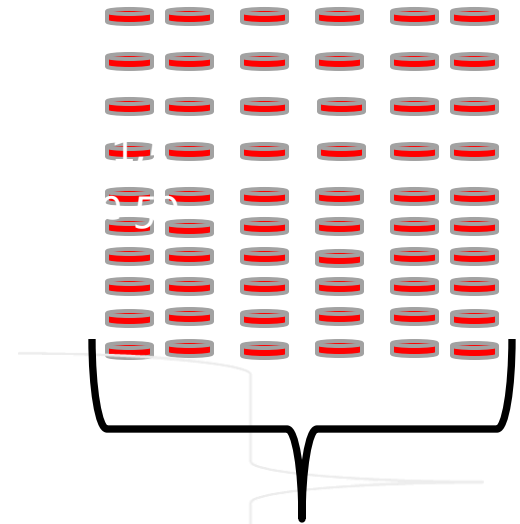
Нейтрализация 20 мг варфарина



10 таблеток

(50 мг фитоменадиона)

=



60 таблеток

(300 мг менадиона)

В 1970 г. в Лос-Анджелесе в 50% клиник фитоменадион, в 87% - менадион
С 1985 г. FDA запрещено использование менадиона

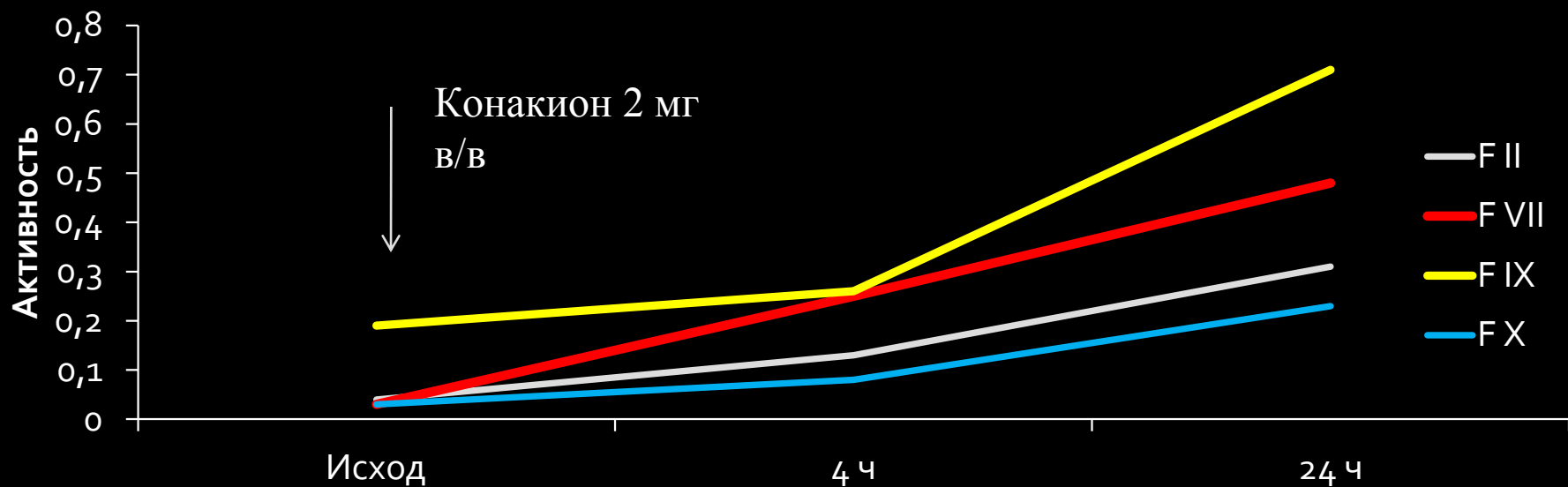
Изменения МНО при реверсии действия варфарина после различных форм витамина К1 (конакиона)

Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. Br J Haematol. 2001; 115: 145-149.

Препарат, дозы, форма введения	До	Через 4 ч	Через 24 ч
Конакион 2 мг внутри	7,9 (3,6 – 20,0)	7,5 (3,1 -17,9)	2,4 (1,5 – 11,1)
Конакион 5 мг внутри.	10,6 (8,1 – 19,8)	10,0 (3,5 -16,9)	1,6 (1,1 – 6,8)
Конакион 2 мг внутривенно	12,4 (5,1 -24,1)	3,7 (2,7 -12,0)	2,0 (1.4 – 2,8)

Изменения факторов свертывания после введения витамина

К1 (конакиона) *Watson HG et al. Br J Haematol. 2001; 115: 145-149*



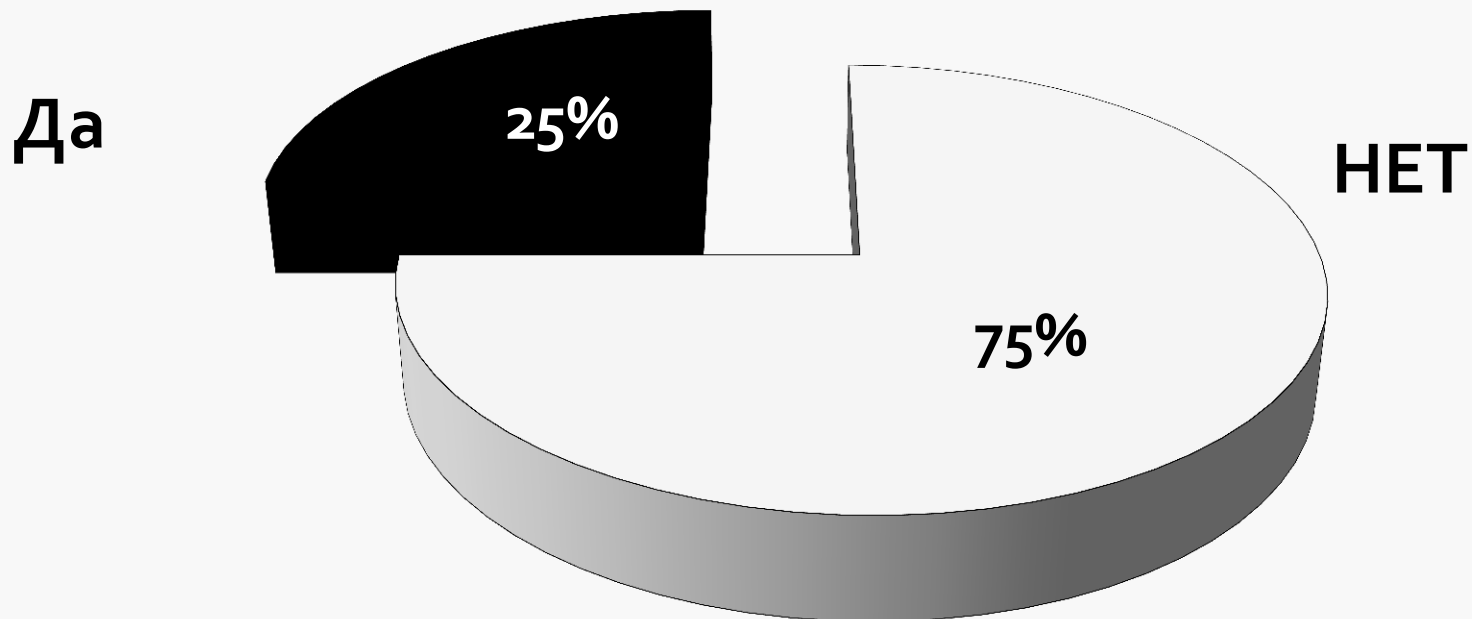
REVIEW ARTICLE

Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms

F. DENTALI,*† W. AGENO* and M. CROWTHER†

Опрос врачей Северной Америки

Будете ли Вы применять витамин K1 при МНО > 8,5 и отсутствии кровотечения?



Рекомендации по применению витамина К

- При отсутствии кровотечения витамин К₁ дается в дозе, снижающей МНО до безопасного, но не субтерапевтического уровня.
- Внутривенное введение витамина К₁ быстрее корригирует МНО, чем при пероральном приеме.
- Доза внутривенного витамина К₁ для лечения угрожающего жизни кровотечения 10-20 мг (*рекомендации уровня В, категория доказательности III*).
- Витамин К₁ необходим для поддержания реверсии действия варфарина, достигнутой с помощью СЗП, rFVIIa или КПК
- Больные в ОРИТ должны получать витамин К₁ 10 мг/сут 3 раза в неделю; (*рекомендации уровня В, категория доказательности IIa*)

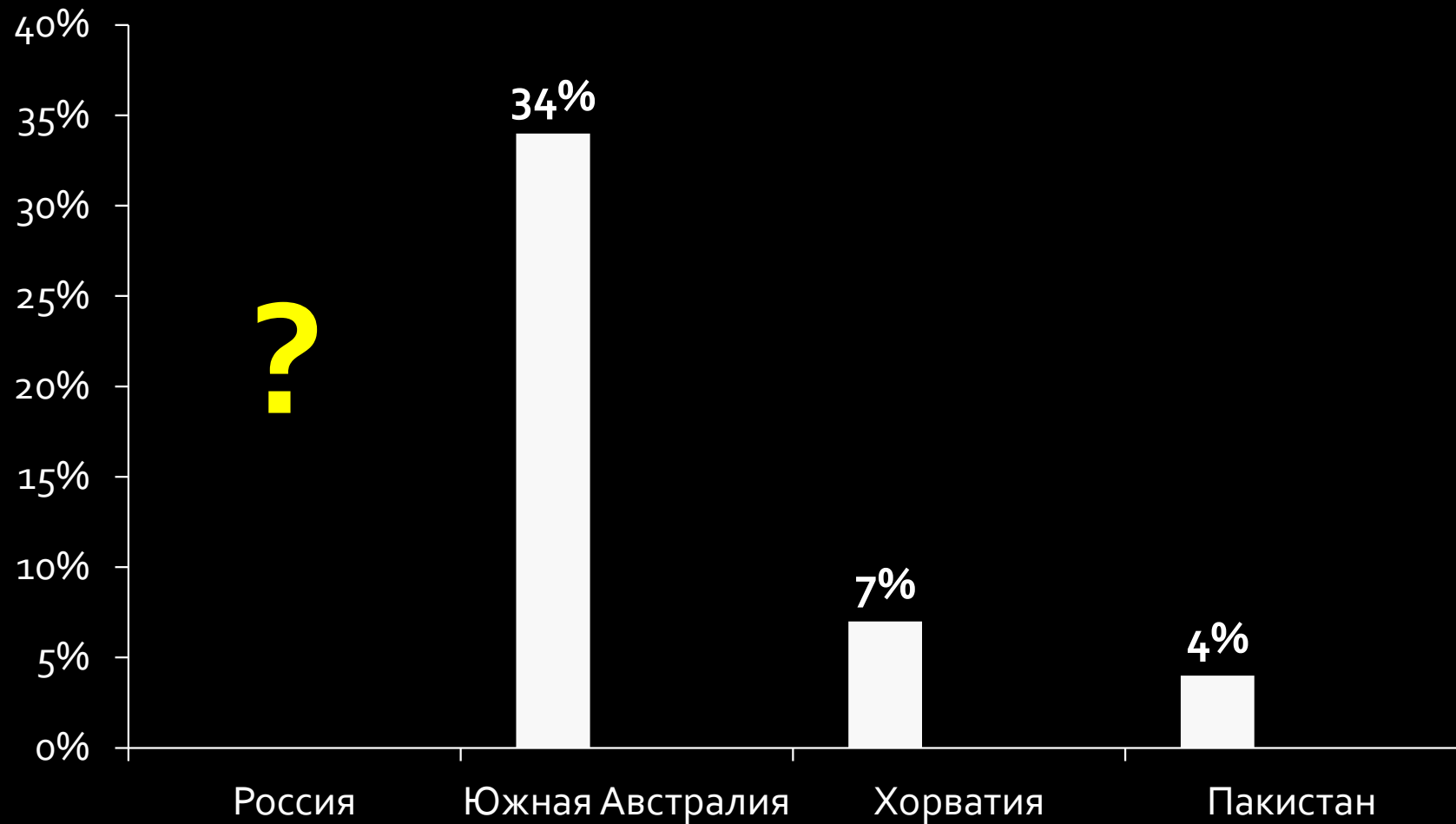
СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННАЯ ПЛАЗМА

Содержит все факторы свертывания

Доза должна составлять не менее 15 мл/кг

Для снижения МНО с 6 до 1.5 доза 50 мл/кг

Частота использования плазмы для коррекции МНО



Варфаринассоциированные внутричерепные гематомы

Время до нормализации МНО 30 ч (14 – 49.5 ч)

Neurology. 2006; 67: 1272-1274.

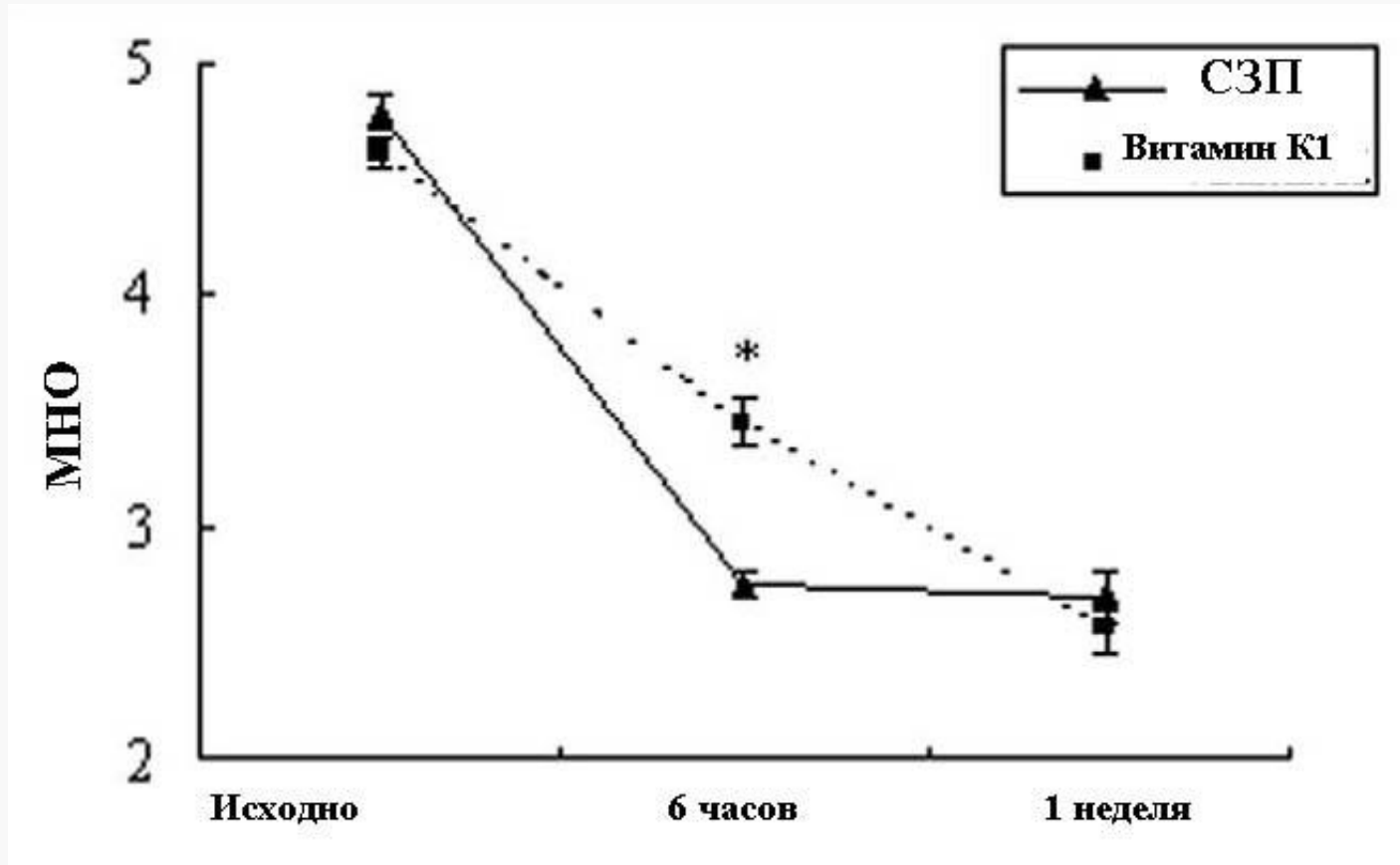
Через 24 ч нормализация МНО достигнута у 75% больных

Каждые 30 мин отсрочки переливания СЗП ассоциировались со снижением на 20% шансов на нормализацию МНО

Stroke. 2006; 37: 151-155.

Кардиохирургия

Через 1 неделю МНО при лечении СЗП и витамином К1 было одинаковым



Цель - сравнить СЗП и КПК для реверсии действия варфарина

41 больной

29 больных

**КПК 25-30 МЕ/кг
+ витамин К₁ 1-5 мг**

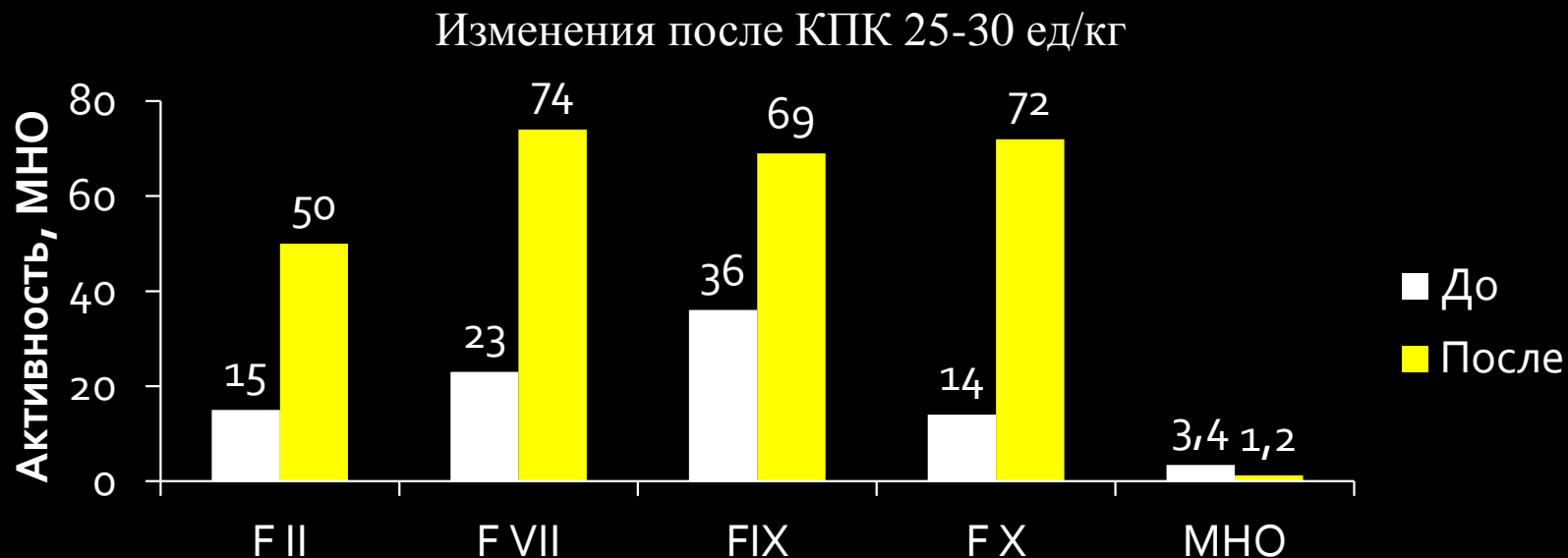
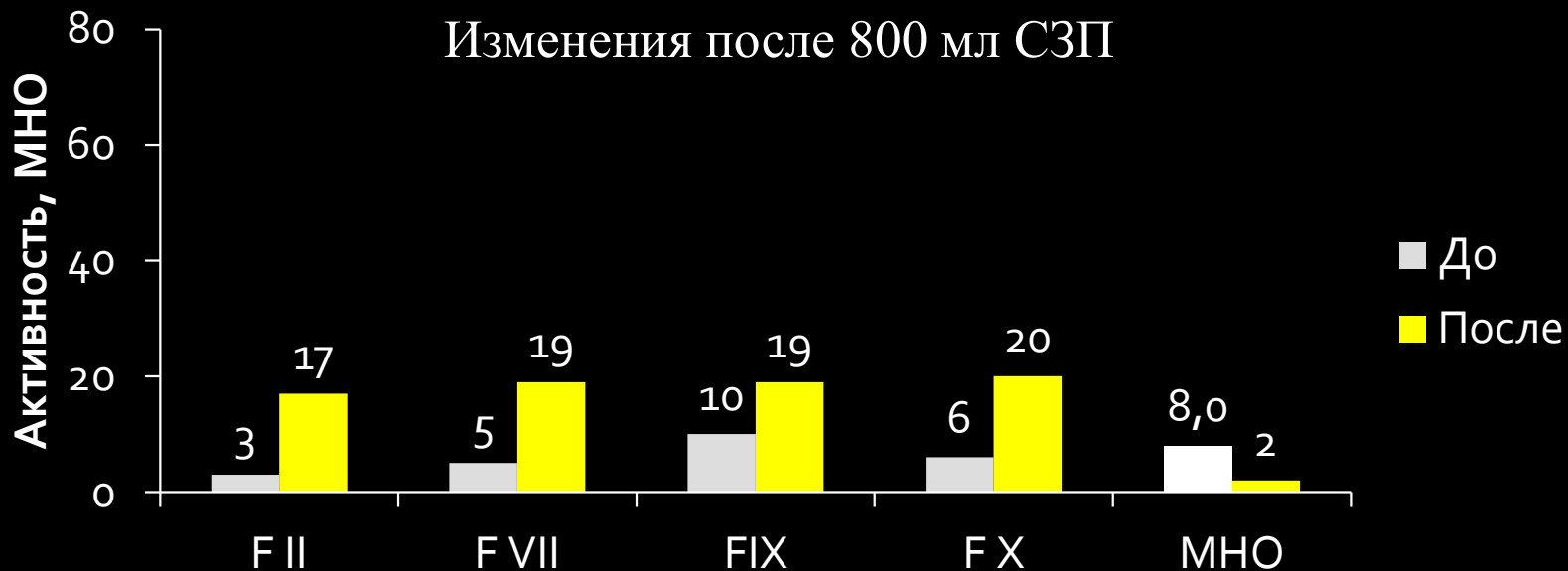
**Emergency Oral Anticoagulant Reversal:
The Relative Efficacy of Infusions of Fresh Frozen Plasma
and Clotting Factor Concentrate on Correction
of the Coagulopathy**

Mike Makris¹, Mike Greaves², Wendy S. Phillips¹, Steve Kitchen¹, Frits R. Rosendaal³,
F. Eric Preston¹

12 больных

**СЗП 800 мл
+ витамин К₁ 1-5 мг**

Изменения факторов свертывания и МНО при коррекции гипокоагуляции, вызванной приемом варфарина



**Emergency Oral Anticoagulant Reversal:
The Relative Efficacy of Infusions of Fresh Frozen Plasma
and Clotting Factor Concentrate on Correction
of the Coagulopathy**

Mike Makris¹, Mike Greaves², Wendy S. Phillips¹, Steve Kitchen¹, Frits R. Rosendaal³,
F. Eric Preston¹

- 1. СЗП не позволила полностью скорректировать МНО**
 - 2. Различия объясняются меньшим содержанием FII в СЗП по сравнению с КПК (18 ед/л vs 68.5 ед/л)**
 - 3. При МНО >5 использование СЗП нецелесообразно**
-

Недостатки СЗП

- 1. Доза СЗП – 15 мл/кг. Быстрое переливание может вызвать волемическую перегрузку.**
- 2. Переливание СЗП требует учета группы крови.**
- 3. Необходимо время для размораживания СЗП.**
- 4. Необходимо время для введения СЗП.**
- 5. Необходимо время для реализации эффекта СЗП.**
- 6. Сохраняется риск заражения инфекциями**
- 7. Контроль качества СЗП осуществляется по FVIII, витамин К-зависимые факторы не контролируются.**

Рекомендации по применению СЗП

(рекомендации уровня В, категория доказательности IIa).

- **СЗП не является оптимальным средством для реверсии действия варфарина и не должна применяться при отсутствии геморрагического синдрома.**
- **При заболеваниях печени не рекомендуется использовать сольвент/детергент обработанную плазму (низкий уровень протеина S).**

rFVIIa

rFVIIa в дозе 15-90 мкг/кг нормализует МНО

Продолжительность действия - 2 ч

Стоимость

Описаны тромботические осложнения

(с 1999 по 2004 гг – 185 тромботических осложнений)

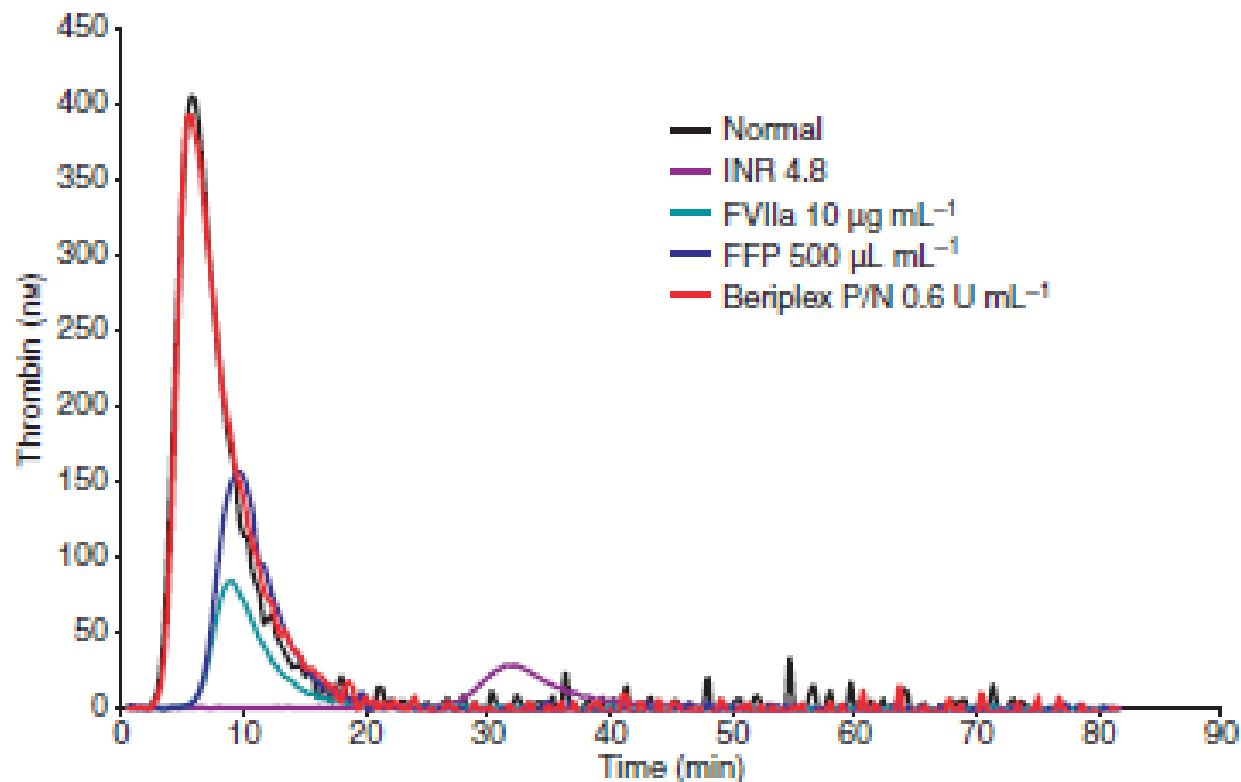
(*O'Connell et al. JAMA. 2006; 295: 293-298*)

ORIGINAL ARTICLE

Optimizing warfarin reversal – an *ex vivo* study

A. GATT,*†, A. RIDDELL,* J. J. VAN VEEN,† S. KITCHEN,† E. G. TUDDENHAM* and M. MAKRIS†

*The Royal Free Hospital Haemophilia Centre & Thrombosis Unit, London; and †Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK



Все препараты кроме СЗП нормализовывали МНО

АКТИВИРОВАННЫЙ VII ФАКТОР РЕВЕРСИРУЕТ ДЕЙСТВИЕ ВАРФАРИНА

blood

2010 116: 693-701
 Republished online April 12, 2010;
 doi:10.1182/blood-2009-11-253492

Exploratory study on the reversal of warfarin with rFVIIa in healthy subjects

Brett E. Skolnick, David R. Mathews, Naum M. Khutoryansky, Anthony E. Pusateri and Marcus E. Carr

АЧТВ, ПВ, МНО укорачиваются под действием rFVIIa., который шунтирует факторы, зависимые от ТФ и напрямую активирует FX.

	No.	До лечения	Варфарин	rFVIIa	P*
aPTT, seconds					
Experiment 1	11	29.8 ± 1.6	45.2 ± 6.0		
Experiment 2					
Placebo	24	28.3 ± 3.1	44.9 ± 6.6	44.6 ± 6.4	
5 µg/kg rFVIIa	6	27.5 ± 1.2	41.9 ± 2.3	39.3 ± 2.2	.080
10 µg/kg rFVIIa	6	29.1 ± 2.4	44.8 ± 4.1	39.5 ± 3.5	.014
20 µg/kg rFVIIa	13	29.4 ± 2.6	45.2 ± 8.3	40.9 ± 10.0	.012
40 µg/kg rFVIIa	12	28.9 ± 1.1	45.2 ± 4.1	38.2 ± 3.2	.002
80 µg/kg rFVIIa	24	29.3 ± 2.9	49.2 ± 9.4	38.8 ± 5.9	< .001
PT, seconds					
Experiment 1	11	14.2 ± 0.3	31.1 ± 4.6		
Experiment 2					
Placebo	24	13.0 ± 0.6	27.3 ± 2.9	26.7 ± 2.4	
5 µg/kg rFVIIa	6	13.3 ± 0.7	28.3 ± 2.3	17.9 ± 4.9	< .001
10 µg/kg rFVIIa	6	13.4 ± 0.6	27.5 ± 1.2	15.7 ± 0.6	< .001
20 µg/kg rFVIIa	13	13.3 ± 0.9	26.4 ± 1.5	14.9 ± 0.8	< .001
40 µg/kg rFVIIa	12	12.9 ± 0.5	26.8 ± 2.3	14.7 ± 0.8	< .001
80 µg/kg rFVIIa	24	13.3 ± 0.6	30.4 ± 2.1	15.0 ± 1.0	< .001
INR					
Experiment 1	11	1.1 ± 0.04	2.5 ± 0.3		
Experiment 2					
Placebo	24	1.0 ± 0.1	2.5 ± 0.3	2.5 ± 0.3	
5 µg/kg rFVIIa	6	1.1 ± 0.1	2.7 ± 0.3	1.5 ± 0.5	< .001
10 µg/kg rFVIIa	6	1.1 ± 0.1	2.6 ± 0.2	1.3 ± 0.1	< .001
20 µg/kg rFVIIa	13	1.1 ± 0.1	2.4 ± 0.2	1.2 ± 0.1	< .001
40 µg/kg rFVIIa	12	1.0 ± 0.1	2.5 ± 0.3	1.2 ± 0.1	< .001
80 µg/kg rFVIIa	24	1.1 ± 0.1	2.8 ± 0.2	1.2 ± 0.1	< .001

АКТИВИРОВАННЫЙ VII ФАКТОР РЕВЕРСИРУЕТ ДЕЙСТВИЕ ВАРФАРИНА

У здоровых добровольцев при биопсии
кожи не найдено различий в
длительности кровотечения и величине кровопотери

blood

2010 116: 693-701
Prepublished online April 12, 2010;
doi:10.1182/blood-2009-11-253492

Exploratory study on the reversal of warfarin with rFVIIa in healthy subjects

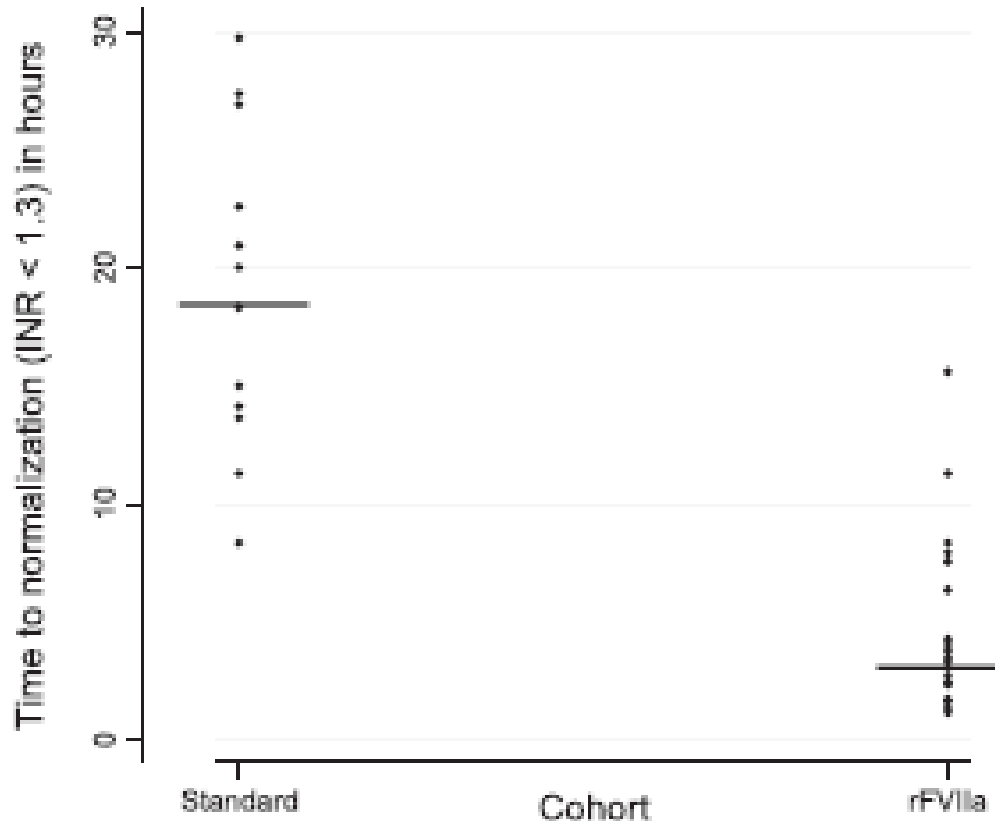
Brett E. Skolnick, David R. Matthews, Naum M. Khutoryansky, Anthony E. Pusateri and Marcus E. Carr

	No.	Контроль	Варфарин	rFVIIa
Длительность кровотечения				
Experiment 1	11	12.7 ± 2.7	20.6 ± 5.6	
Experiment 2				
Placebo	24	18.7 ± 3.1	29.5 ± 6.5	26.3 (0.2)
5 µg/kg rFVIIa	6	23.0 ± 10.3	36.9 ± 6.1	28.0 (0.2)
10 µg/kg rFVIIa	6	19.8 ± 3.9	33.7 ± 7.3	23.7 (0.2)
20 µg/kg rFVIIa	13	20.1 ± 3.7	29.9 ± 7.0	28.8 (0.2)
40 µg/kg rFVIIa	12	20.7 ± 2.8	32.3 ± 6.5	28.9 (0.2)
80 µg/kg rFVIIa	24	18.6 ± 4.1	31.9 ± 6.2	27.7 (0.2)
Потеря крови				
Experiment 1	11	2.4 ± 1.1	3.8 ± 2.0	
Experiment 2				
Placebo	24	4.0 ± 2.4	5.6 ± 2.2	4.7 (0.5)
5 µg/kg rFVIIa	6	4.9 ± 2.6	9.7 ± 6.5	5.6 (0.5)
10 µg/kg rFVIIa	6	4.3 ± 1.7	6.1 ± 2.6	4.0 (0.5)
20 µg/kg rFVIIa	13	4.0 ± 2.3	4.9 ± 3.1	5.6 (0.5)
40 µg/kg rFVIIa	12	4.5 ± 2.0	4.9 ± 1.8	5.9 (0.5)
80 µg/kg rFVIIa	24	3.8 ± 2.3	5.3 ± 2.4	5.3 (0.5)

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 корригировал 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

```
graph TD; A[Концентраты протромбинового комплекса] --> B[3-компонентные (FII, FIX, FX)]; A --> C[4-компонентные (FII, FVII, FIX, FX)];
```

*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

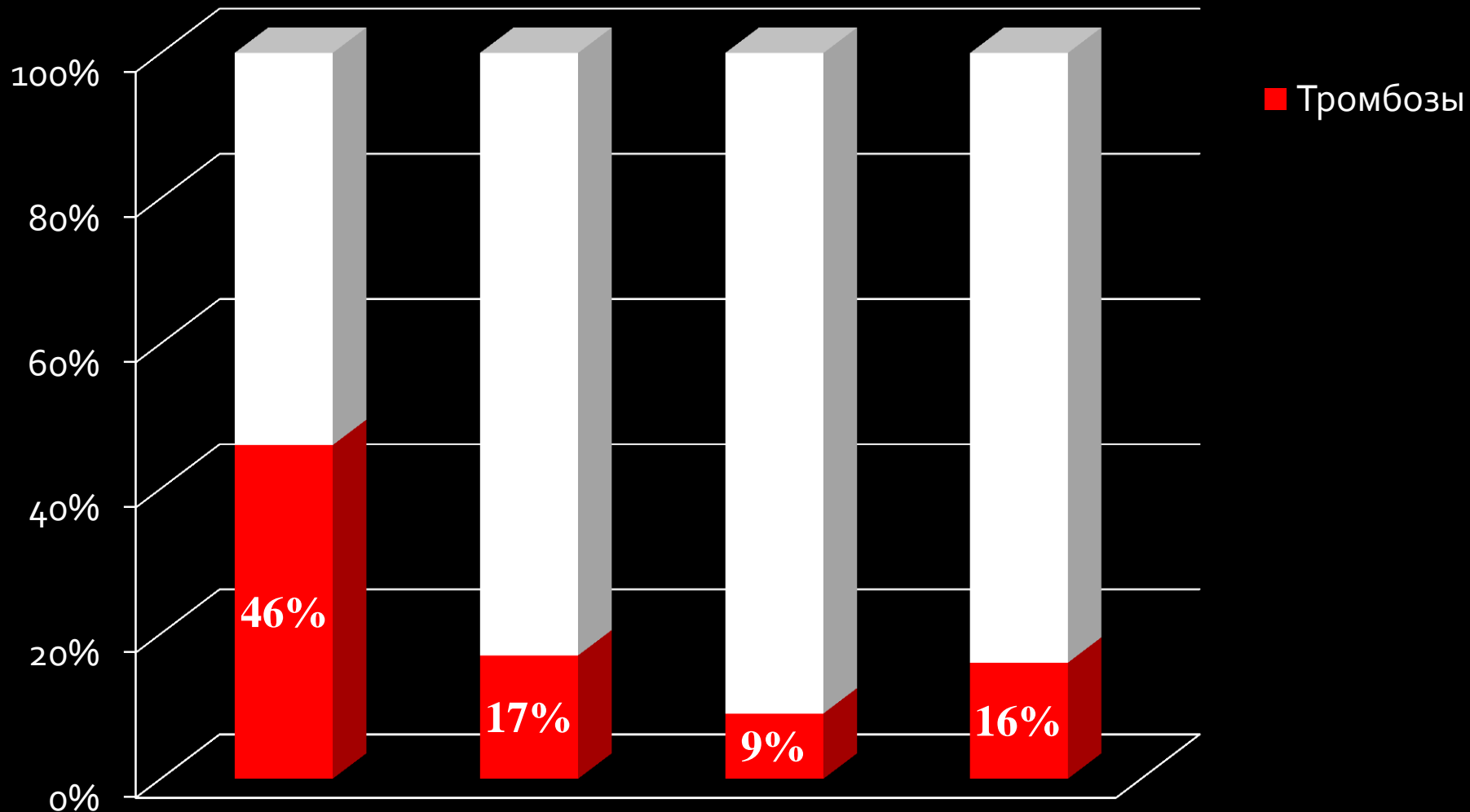
PPSB

Вирусная безопасность КПК

- Отбор доноров
- Скрининг индивидуальных донорских образцов и пулов плазмы
- Использование при производстве процессов инактивации/удаления вирусов.
- Предпринимаемые меры эффективными в отношении оболочечных вирусов (ВИЧ-1/2, вирусы гепатитов В и С и безоболочечный вирус гепатита А

КПК и тромбогенность

Частота тромботических осложнений после КПК в 1960-1970 гг.



КПК и тромбогенность

Факторы риска

- 1. Факторы, связанные с пациентом (иммобилизация, ортопедические операции, болезни печени, мерцательная аритмия и пр.)**
- 2. Сопутствующая терапия (апротинин, протамин, rFVIIa)**
- 3. Факторы, связанные с КПК: состав, режим введения**

КПК и тромбогенность

Факторы, связанные с КПК

1. Состав КПК активированные факторы свертывания, перегрузка зимогенами, наличие прокоагулянтных фосфолипидов
2. Режим введения: период полужизни:

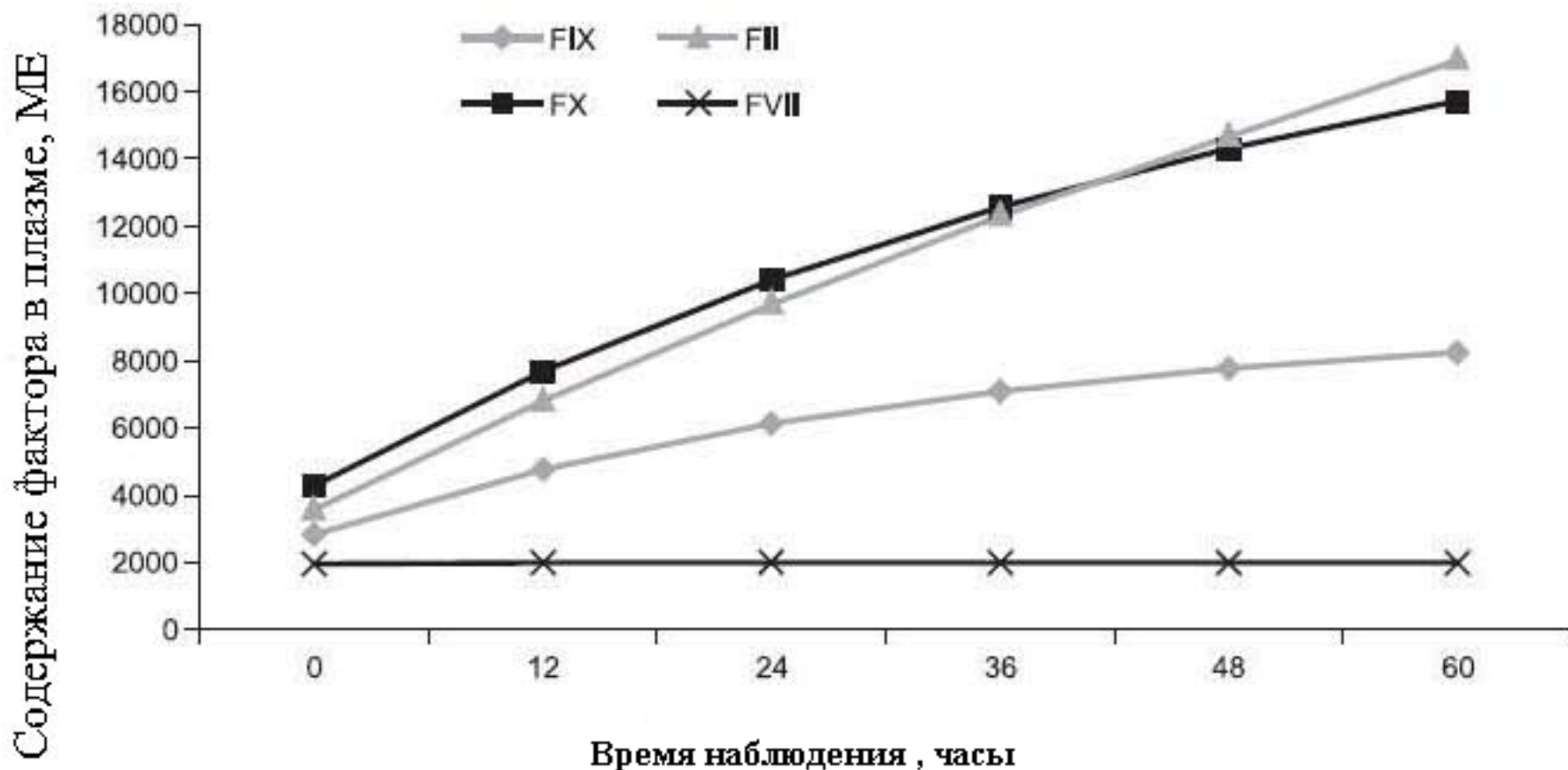
FII – 60 ч,

FX – 30 ч,

FIX – 20 ч ,

FVII – 6 ч

Накопление факторов свертывания при введении каждые 12 ч четырехфакторного КПК в дозе 40 МЕ/кг



Sørensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: Prothrombin complex concentrates--evaluation of safety and thrombogenicity. Crit Care. 2011;15 : 201.

КПК и тромбогенность

Факторы, связанные с КПК – скорость введения

Рекомендуемая скорость – 2-4 мл/мин

Скорость 2-40 мл/мин не влияет на уровни D-димеров, фрагментов активации протромбина 1+2, ТАТ комплексов, гемостатический эффект, изменения МНО

Pabinger I. et al.. Impact of infusion speed on the safety and effectiveness of prothrombin complex concentrate. Ann Hematol. 2010; 89: 309–316.

КПК и тромбогенность

Пути уменьшения

Уменьшение содержания FII

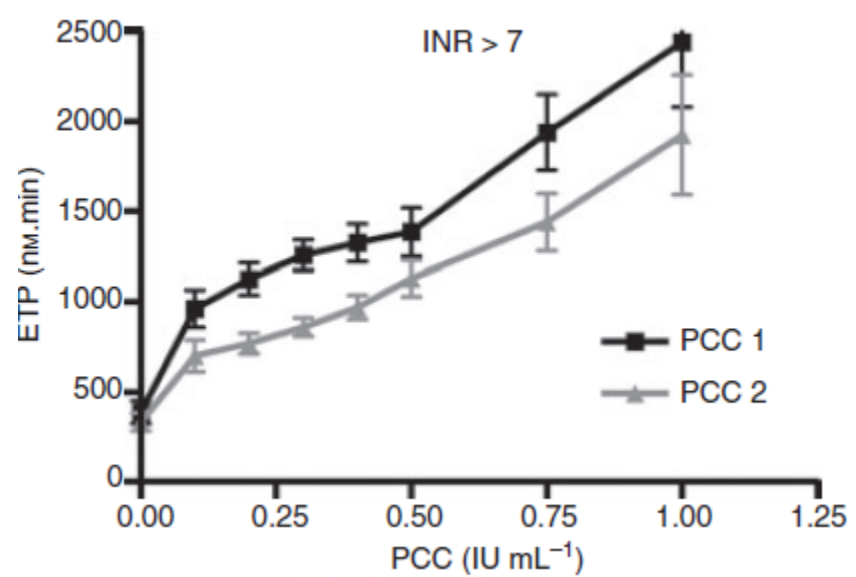
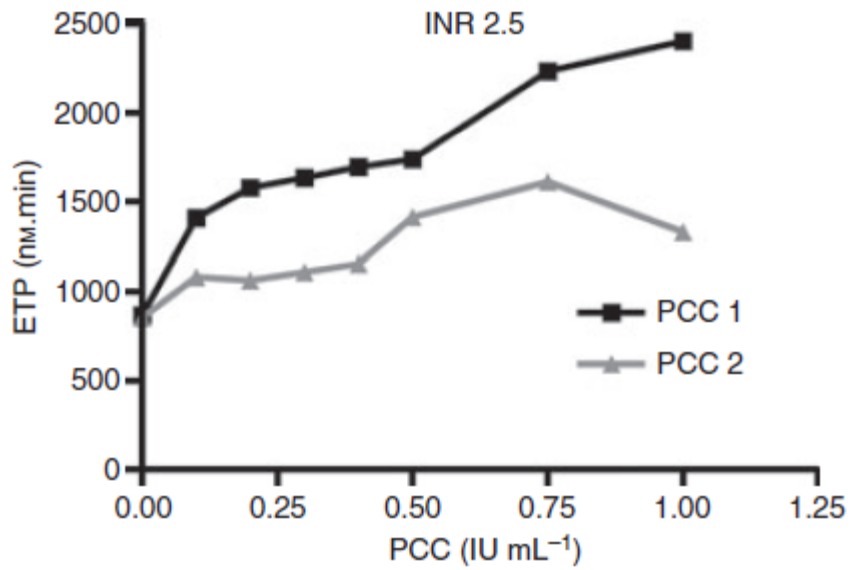
Добавление антикоагулянтов – добавление гепарина и АТ III позволяет нейтрализовать тромбогенный эффект, вызываемый генерацией FIXa и FXa

Содержание факторов свертывания и антикоагулянтов в 1 мл приготовленного раствора препарата КПК (МЕ/мл).

Показатель	Prothromplex600®, «Baxter»	Beriplex®, «CSL Behring»	Kaskadil ®, «LFB»	Octaplex®, «Octapharma»	Cofact®, «Sanquin»
FII, МЕ/мл	30	31	37	38	14-35
FVII, МЕ/мл	25	16	10	24	7-20
FIX, МЕ/мл	30	29	25	25	25
FX, МЕ/мл	30	41	40	30	14-35
Протеин С, МЕ/мл	≥20	35	Следы	31	-
Протеин S, МЕ/мл	-	25	19*	32	-
Протеин Z, МЕ/мл	-	36	-	-	-
AT III, МЕ/мл	0.75-1,5	0.6 – 1.5	Следы	-	<0.6
Гепарин					
МЕ / 1 МЕ FIX	<0.5	0.02-0.07*	0.2*	0.5*	Нет
1 МЕ/1 мл	<15	0,52-2*	5*	12,5*	

Различная генерация тромбина (эндогенный тромбиновый потенциал - ЕТР) в зависимости от состава КПК

Dargaud Y et al. Thromb Haemost 2008; 6: 962–968.



Факторы (IU mL ⁻¹)	PCC 1 (Kaskadil®)	PCC 2 (Octaplex®)
FII	37 (29.5)	11–38 (31)
FVII	25* (32)	9–24 (25)
FIX	25 (21)	25 (22)
FX	40 (32)	18–30 (27)
Protein C	– (4.8)	7–31 (27.5)
Protein S	– (10.3)	7–32 (14.4)
Heparin	< 5	5–12.5

КПК и тромбогенность

Современные КПК

1. В 2002-2010 гг. из 160 больных получивших КПК, тромботические осложнения у 6 (3.8%) (*Majeed A Thromb Res. 2011, doi:10.1016/j.thromres. 2011.07.024*)
2. Из 506 случаев КПК – 7 тромботических осложнений (1.4%) (*Leissinger CA Am. J. Hematol. 2008; 83: 137-143.*)

Показания, режимы введения КПК

Основное показание – коррекция дефицита витамин К-зависимых факторов при геморрагическом синдроме или при необходимости экстренного инвазивного вмешательства в случаях, когда другие терапевтические мероприятия неэффективны.

При дефиците одного из витамин К-зависимых факторов свертывания КПК назначаются лишь если недоступен монокомпонентный препарат фактора.

КПК не назначаются, если протромбиновое

время может быть нормализовано отменой

антикоагулянтов или назначением витамина К !

Минимальное лабораторное обследование перед назначением

КПК :

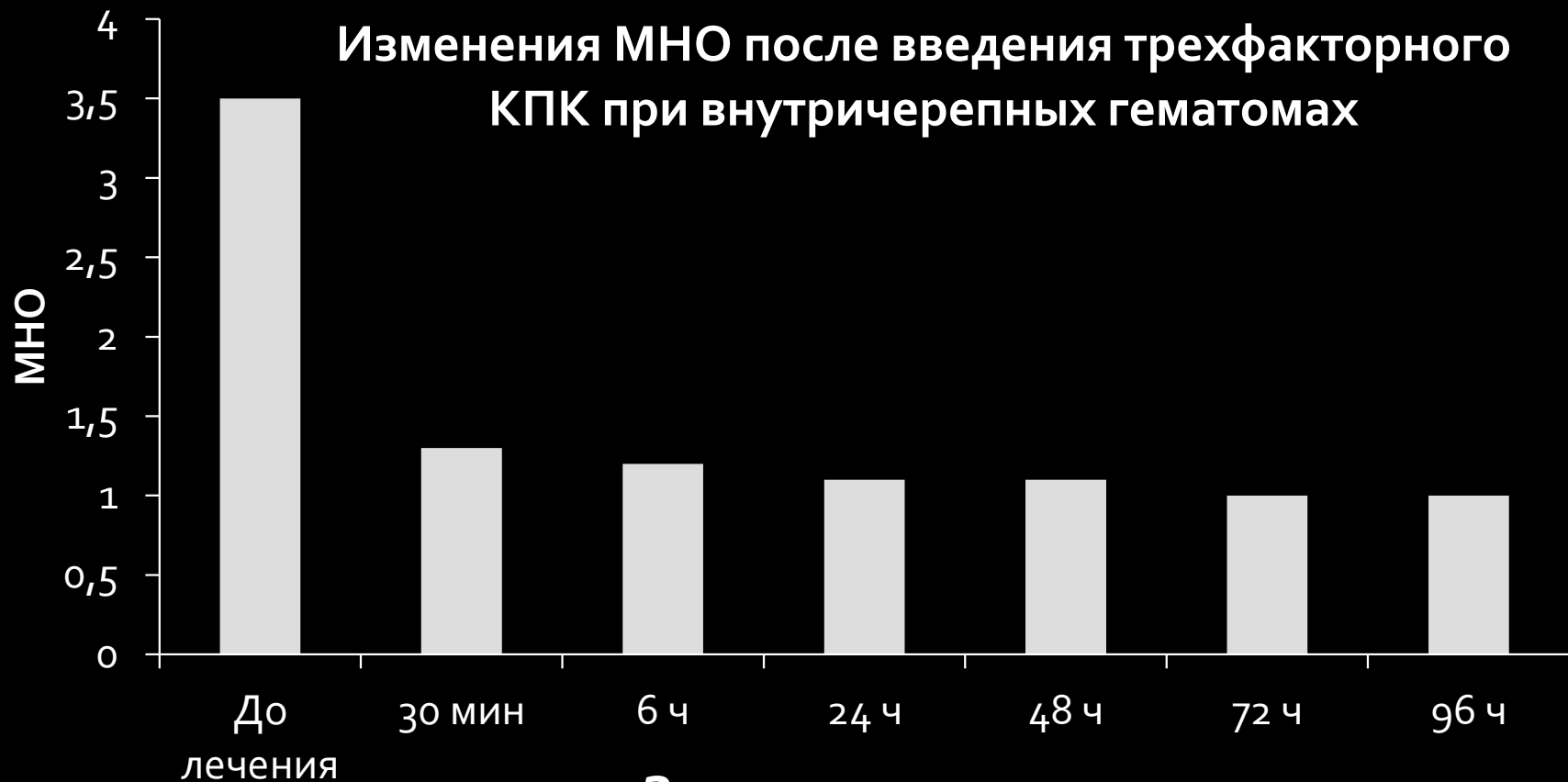
- подсчет количества тромбоцитов,
- протромбиновое время,
- активированное тромбопластиновое время

Желательно уровни антитромбина III, D-димеров, продуктов деградации фибрина/фибриногена

После введения КПК – снижение МНО у 93% больных через 10 мин.

Hellstern P, Halbmayr W-M, Köhler M, Seitz R, Müller-Berghaus G. Prothrombin Complex Concentrates: Indications, Contraindications, and Risks: A Task Force Summary. Thrombosis Research. 1999; 95: S3–S6.

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.

Другие области применения КПК

Заболевания печени (предпочтение СЗП)

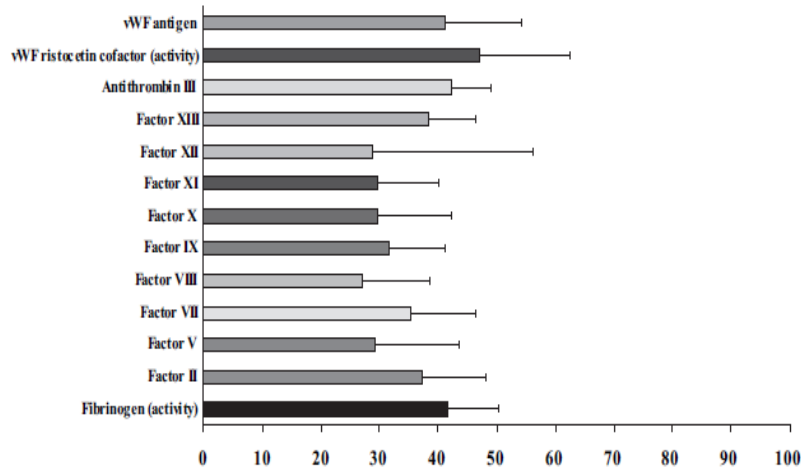
Дилуционная коагулопатия

Массивная кровопотеря

Gerhard Dickneite, PhD

Baerbel Doerr

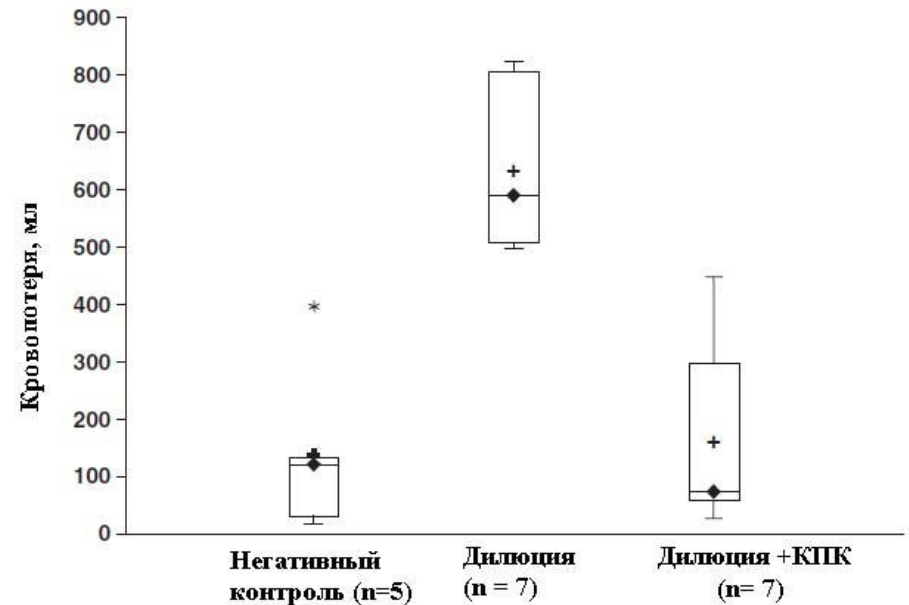
Franz Kasperleit



Снижение факторов при дилуции ГЭК (исходно 100%)

Characterization of the Coagulation Deficit in Porcine Dilutional Coagulopathy and Substitution with a Prothrombin Complex Concentrate

(Anesth Analg 2008;106:1070-7)



Введение КПК уменьшает кровопотерю и время наступления эффекта у свинок

**60 кардиохирургических больных с
кровотечение в раннем п/о периоде
Показания: МНО >1,4 ; АЧТВ >70с**

A retrospective audit of the use of Prothrombinex-HT
for refractory bleeding following adult cardiac surgery

Todd A Fraser, Charlie F Corke, Morteza Mohajeri,
Lisa Stevenson and Philip J Campbell

Crit Care Resusc 2006; 8: 141-145

Параметр	До Prothrombimex HT	После Prothrombimex HT
	Me (min-max)	Me (min-max)
Эр. Масса (ед)	4 (0-9)	1 (0-6)
СЗП (ед)	4 (0-12)	1 (0-10)
Тромбоциты (ед)	5 (0-15)	0 (0-10)
МНО	1.6 (1.2-2.2)	1.3 (1.2-1.8)
АЧТВ	59 (36-150)	46 (31-83)
Кровотечение (мл/ч)	230 (60-640)	140 (0-450)

**16 кардиохирургических
больных, не получавших
варфарин.**

Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital

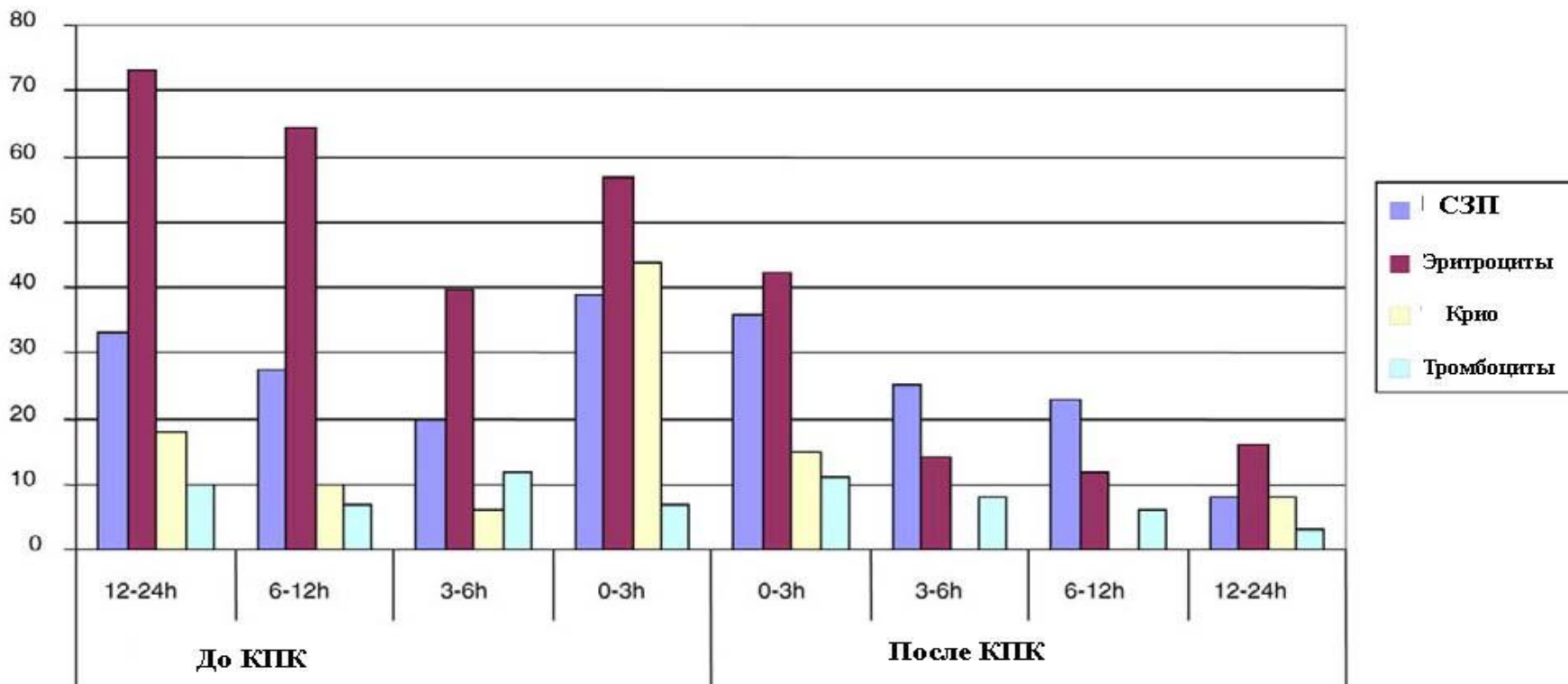
David Bruce and Tim JC Nokes

Department of Haematology, Derriford Hospital, Brest Road, Plymouth, Devon PL6 8DH, UK

Corresponding author: Tim JC Nokes, tim.nokes@phnt.swest.nhs.uk

Received: 7 Apr 2008 Revisions requested: 9 May 2008 Revisions received: 1 Jul 2008 Accepted: 15 Aug 2008 Published: 15 Aug 2008

Critical Care 2008, **12**:R105 (doi:10.1186/cc6987)



У 78% больных уменьшилась потребность в эритроцитах на 64%, СЗП на 23%, крио на 70%, тромбоцитов на 22%

Опыт выездной бригады ГНЦ

	Группа 1	Группа 2
Кровотечение	Грудная клетка (16,5%), брюшная полость (16,5%), мочеполовая система (16,5%), акушерско-гинекологические (50%)	ОНМК (235%), ЖКК (25%), гематурия (25%), гематомы конечностей (12,5%), брюшная полость (12,5%)
Показания к назначению ОАК	не применялись	Нарушения сердечного ритма (25%), протезирование клапанов (37,5%), профилактика тромбозов (37,5%)
Кровопотеря	3100 (1500-9500)	
Доза КПК	1200 МЕ	600 МЕ

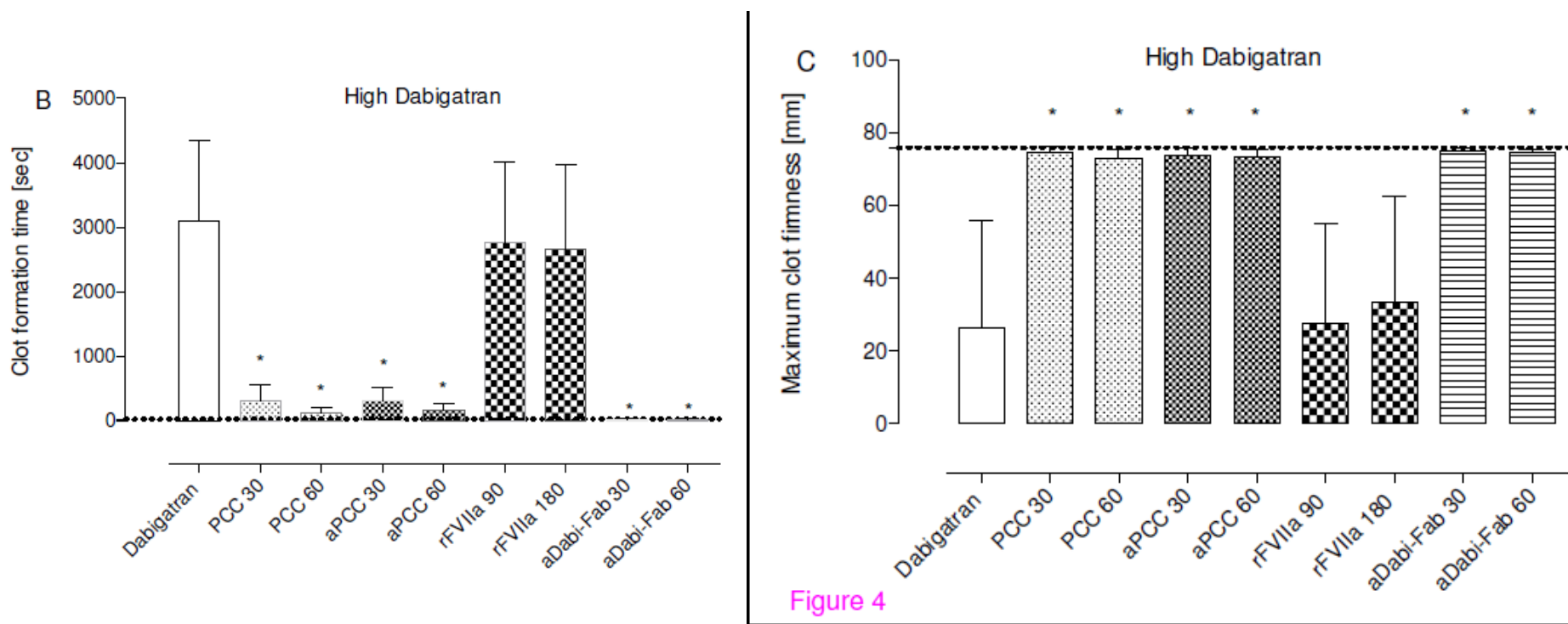
Больные без ОАК

	До КПК	После КПК
АЧТВ, с	90,9 ± 40,7	41,7 ± 17,3
ПИ %	39,6 ± 18,5	77,9 ± 15,2
МНО	2,3 ± 1,3	1 ± 0,2
Фибриноген г/л	1,6 ± 1,3	3,9 ± 0,9

Больные, принимающие ОАК

	До КПК	После КПК
АЧТВ, с	71,8 ± 18,2	38,6 ± 7,6
ПИ %	20,6 ± 6,2	67,3 ± 14,5
МНО	5,4 ± 2,5	1,5 ± 0,5
Фибриноген г/л	3,5 ± 1,6	3,6 ± 1,1

Дабигатран и его антитоды



Дозирование КПК

I. С помощью протромбина по Квику:

$$(\text{ПК}_{\text{целевой}} - \text{ПК}_{\text{исходный}}) \times \text{масса тела (кг)} = \text{Доза КПК (МЕ)}$$

Дозирование КПК

II Процентный метод

1 мл плазмы содержит 1 единицу каждого из факторов, протромбиновый комплекс, выраженный в % от нормальной плазмы, соответствует среднему уровню витамин К-зависимых факторов свертывания крови

МНО	Протромбиновый комплекс, %
>5	5
4,0--4,9	10
2,6--3,2	15
2,2--2,5	20
1,9--2,1	25
1,7--1,8	30
1,4--1,6	40
1	100

$(\text{ПК}_{\text{целевой}} - \text{ПК}_{\text{исходный}}) \times \text{масса тела (кг)} = \text{Доза КПК (МЕ)}$

Дозирование КПК

III. По исходному МНО и массе тела:

Исходное значение МНО	Разовая доза препарата из расчета на 1 кг массы тела
2,0--3,9	25 МЕ/кг
4,0--6,0	35 МЕ/кг
>6,0	50 МЕ/кг

Условия	Лечение
<p>МНО выше «терапевтического окна», но <5, нет кровотечения</p>	<p>Уменьшить дозу или пропустить прием варфарина. Чаще исследовать МНО. Возобновить прием варфарина в меньших дозах при достижении МНО терапевтического уровня. Если МНО незначительно выше терапевтического уровня, то уменьшение дозы варфарина может не понадобиться (1С).</p>
<p>МНО ≥ 5, но <9, нет кровотечения</p>	<p>Пропустить 1-2 дозы варфарина. Чаще исследовать МНО. Возобновить прием варфарина, чтобы МНО было в «терапевтическом окне». При риске кровотечения – пропустить прием варфарина и дать внутрь витамин К₁ 1--2 мг. Если требуется быстрая реверсия действия варфарина, назначается витамин К₁ до 5 мг внутрь. Если сохраняется повышенное МНО, повторно назначается витамин К₁ 1--2 мг внутрь (2С).</p>

Рекомендации по тактике лечения дефицита витамин К зависимых факторов

МНО ≥ 9, нет кровотечения	Прекратить терапию варфарином. Внутрь витамин К₁ (2,5 или 5 мг) (1B). Чаше исследовать МНО, при необходимости – повторно витамин К₁. Возобновить терапию варфарином только после того, как МНО достигнет терапевтического уровня.
Выраженное кровотечение при любом повышении МНО	Прекратить терапию варфарином. Назначить в/в витамин К₁ 10 мг. Использовать КПК, если препарат доступен, или rFVIIa, если КПК не доступен, или СЗП, если оба препарата не доступны. Витамин К₁ повторно вводится каждые 12 ч (1C).
Угрожающее жизни кровотечение.	Прекратить терапию варфарином, назначить КПК, если препарат доступен, или rFVIIa, если КПК не доступен, или СЗП, если оба препарата не доступны с одновременным добавлением витамина К₁ внутривенно в дозе 5--10 мг. В зависимости от изменений МНО и клинической картины повторить эти назначения (1C).

Больной С, 68 лет, поступил в ГНЦ 29 января 2009 г. для выполнения нефрэктомии слева в связи с выявленной опухолью левой почки. Страдает мерцательной аритмией, принимал варфарин 5 мг/сутки

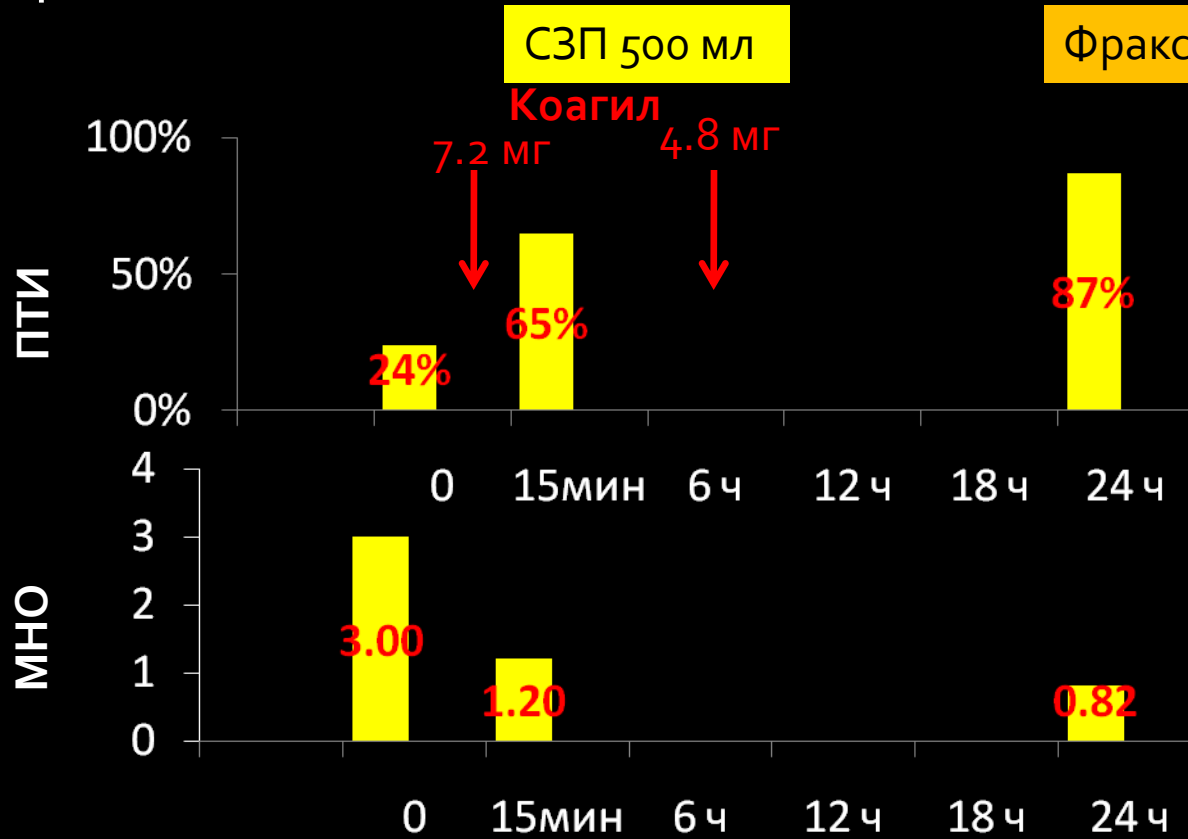
При обследовании АЧТВ 45 с, протромбин по Квику 39%, фибриноген 2,9 г/л, активность антитромбина III 99%, МНО 1,83

За 5 дней до операции отмена варфарина, фраксипарин 0.3 п/к. МНО 1.1

Нефрэктомия (кровопотеря 600 мл)

После операции через 10 ч фраксипарин, через неделю – варфарин.

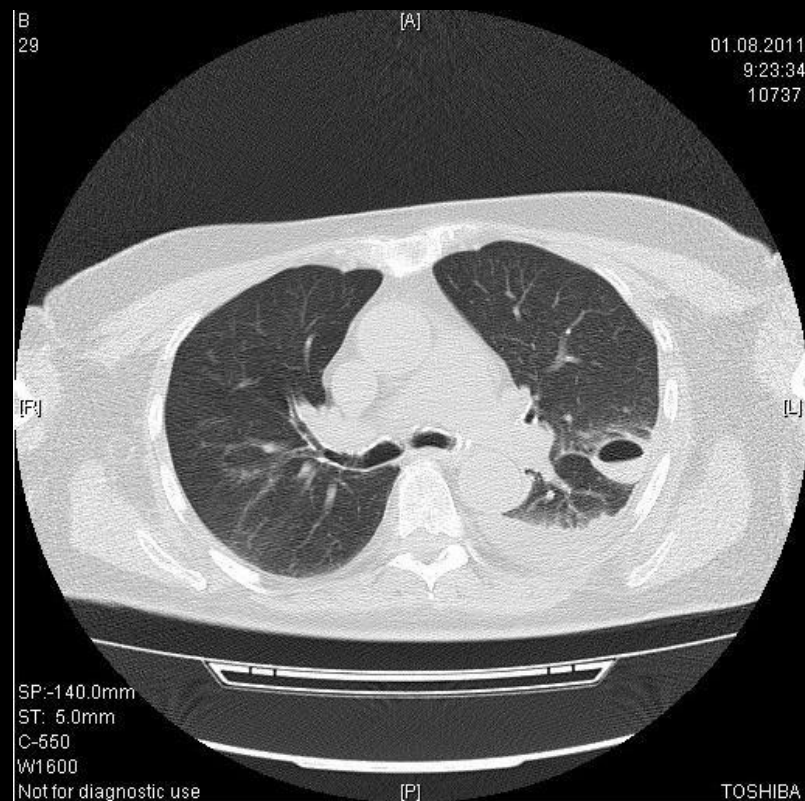
К., 74 г. ДС. Рак простаты. Длительный прием варфарина.
Кровотечение из острой эрозии постбульбарных отделов
двенадцатиперстной кишки

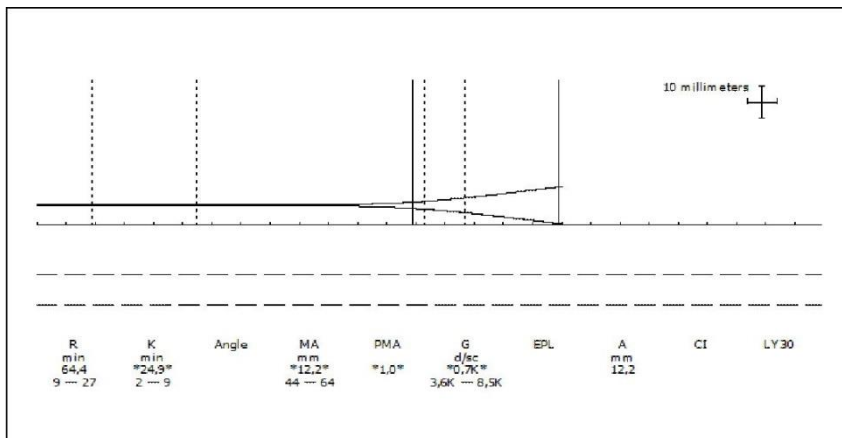


ЭГДС, Аргон-коагуляция

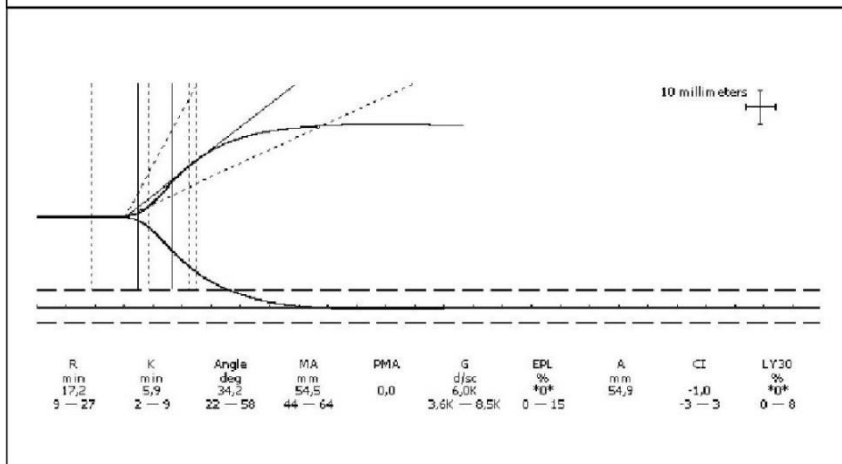
Больная Б., 75 лет,-поступила в ОРИТ ГНЦ 29 июня 2011 г. в связи с травмами левой половины грудной клетки и левого плеча

В связи с пароксизмальной формой мерцательной аритмии принимает ежедневно варфарин 2мг, метопролол 50 мг, амиодарон 200 мг

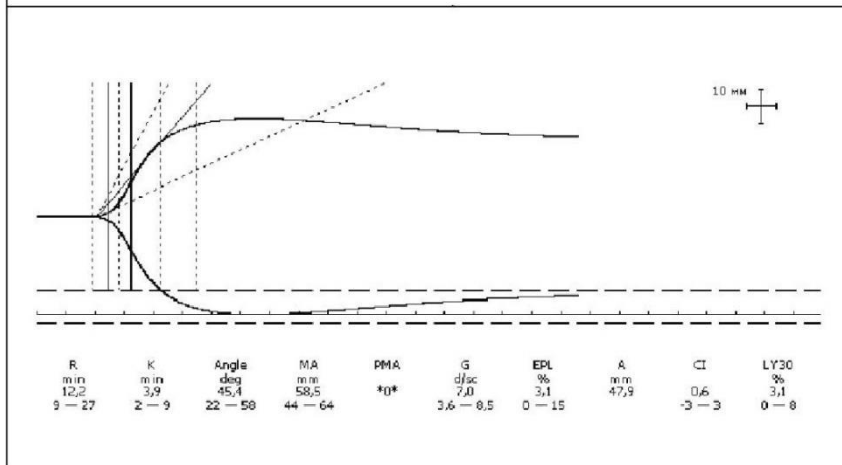




**ТЭГ при поступлении
(АЧТВ 76 с, протромбин по Квику
26 %, МНО 2,6, фибриноген 1,9
г/л; FII – 24%, FV 100%, FVII
47%, FX 18%.)**



**ТЭГ через 30 мин после
Протромплекса-600 1200 МЕ
(протромбин по Квику 69%,
МНО 1,25, FII 48%, FV-96%,
FVII-82%, FX-50%.)**



**ТЭГ через 30 мин с
гепариназой**

Больной П., 72 лет, индромом Лериша, операция аорто-бедренного шунтирования. ОДН, ОПН, ИВЛ, полное парентеральное питание в течение ммясяца.

Через месяц – гематома в области трахеостомы, ревизия.

АЧТВ 60 сек, МНО 6,0, FIIХ 2%, фибриноген 2,6г/л, тромбоциты 340×10^9 /л.

Витамин К1 20 мг/сут



Через 3 суток МНО 1,6

Больной К., 61 г., (полковник налоговой полиции), был переведен 1 апреля 2011 г. в ОРИТ ГНЦ. Геморрагический синдром после «делового « ужина





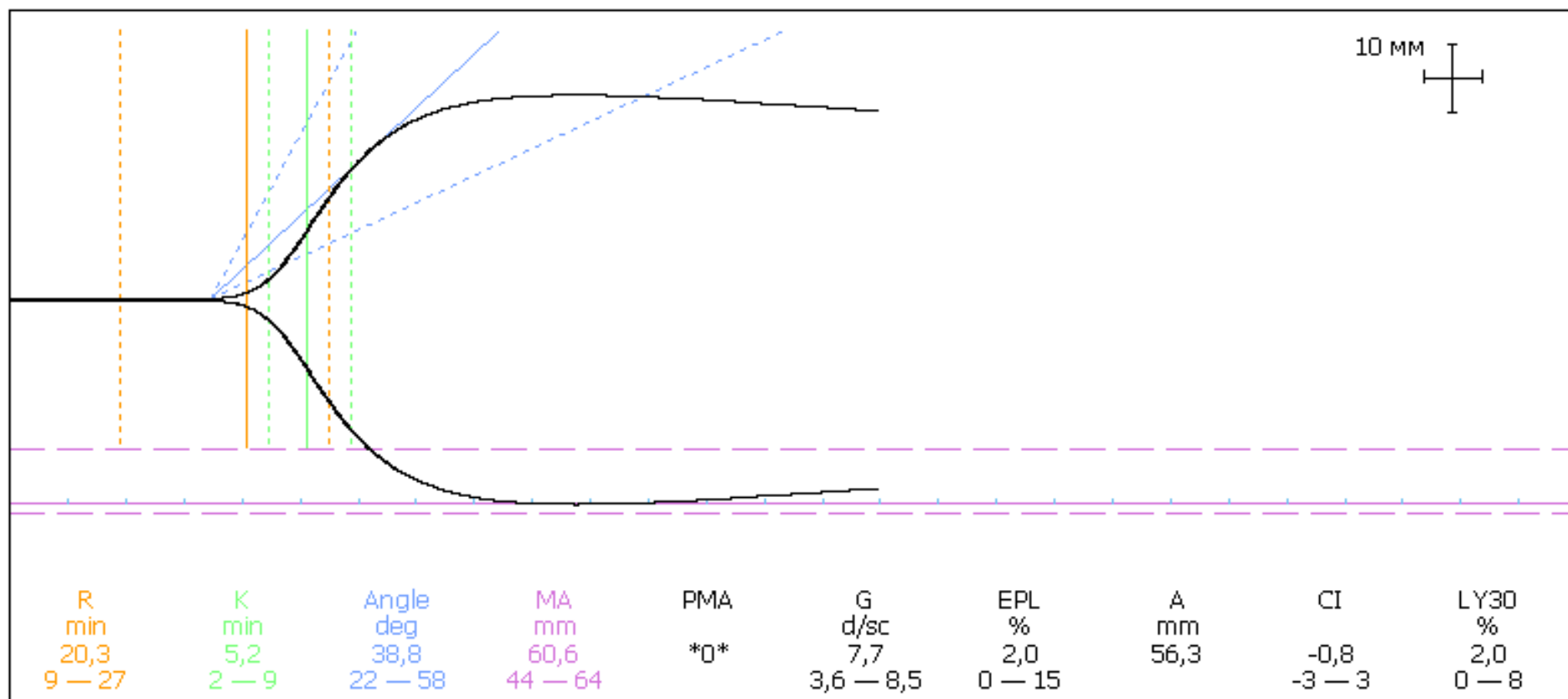






Время	II	VII	IX	X	VIII	АТIII	АРТТ	РТ	ПИ%	МНО
0	10.7	9	5.3	15.4	69.8	70.2	81.8	62.6 с	12	5.3
15	48.3	56.7	26.4	55.8		70.3	75.5	15.8	64.2	1.3
60	48.3	53	24.3	58.1		70.3	73.3	15.1	69.3	1.24
4 ч	49	45.5	18.7	58.5		70.6	49.8	15.1	69.3	1.24
12 ч	48.3	39.5	22.3	53.5		71.9	45.2	16.5	59.6	1.36
36 ч	38	22.1	13.5	38.1		56.1	47.7	23.5	36.1	1.95
48 ч	30.9	15.6	9.3	28.3		74.3	47.5	33	23.9	2.76





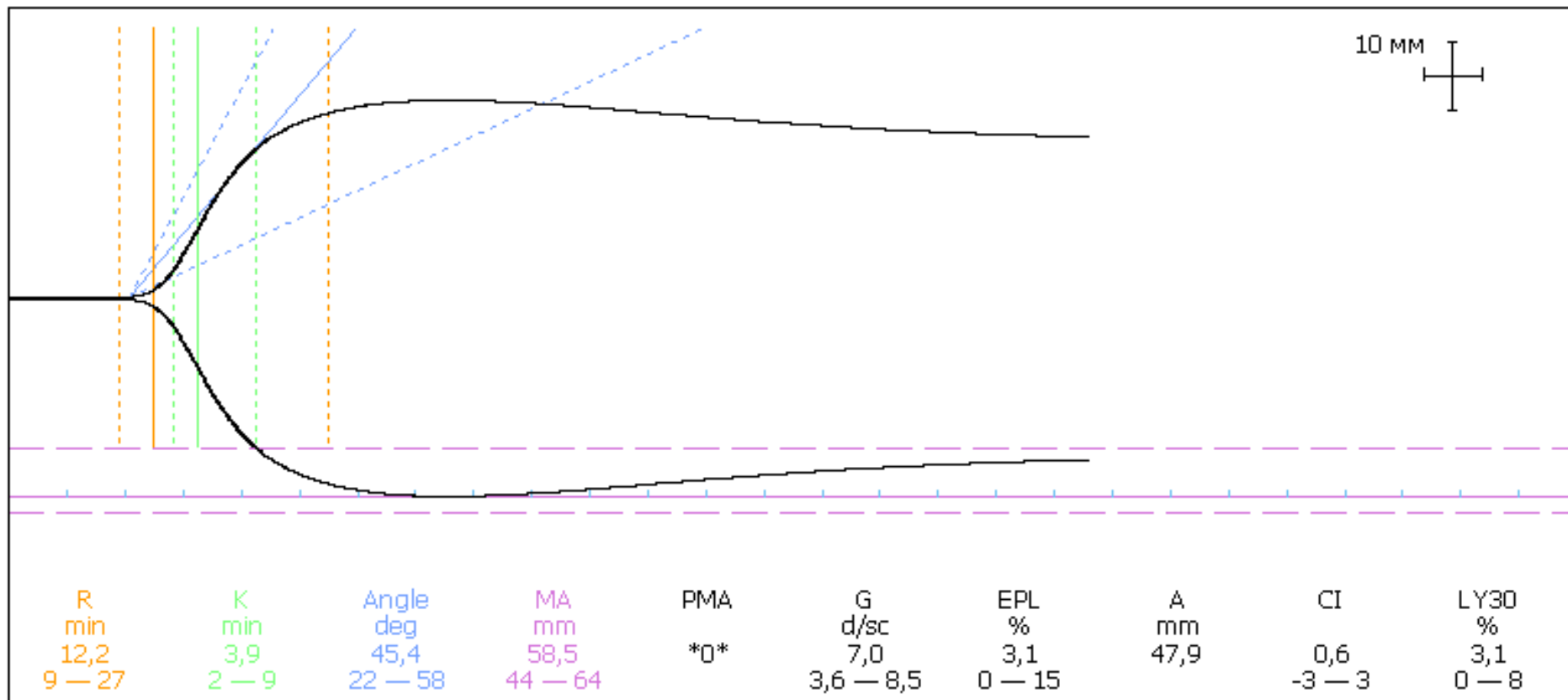
2

Кайгородцев -- 000245

Citrated native

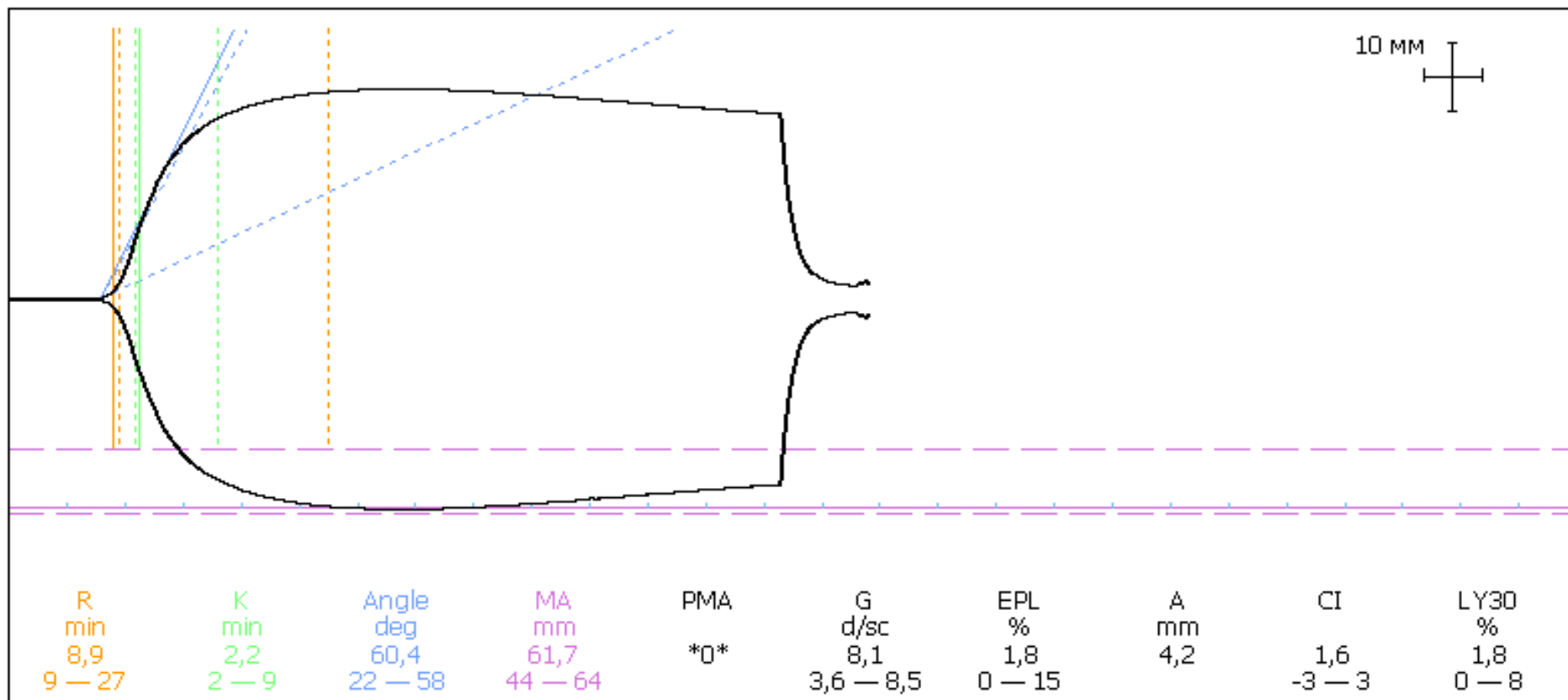
2,5 часов после протромплекса

Проба: 01.04.2011 21:45-23:18



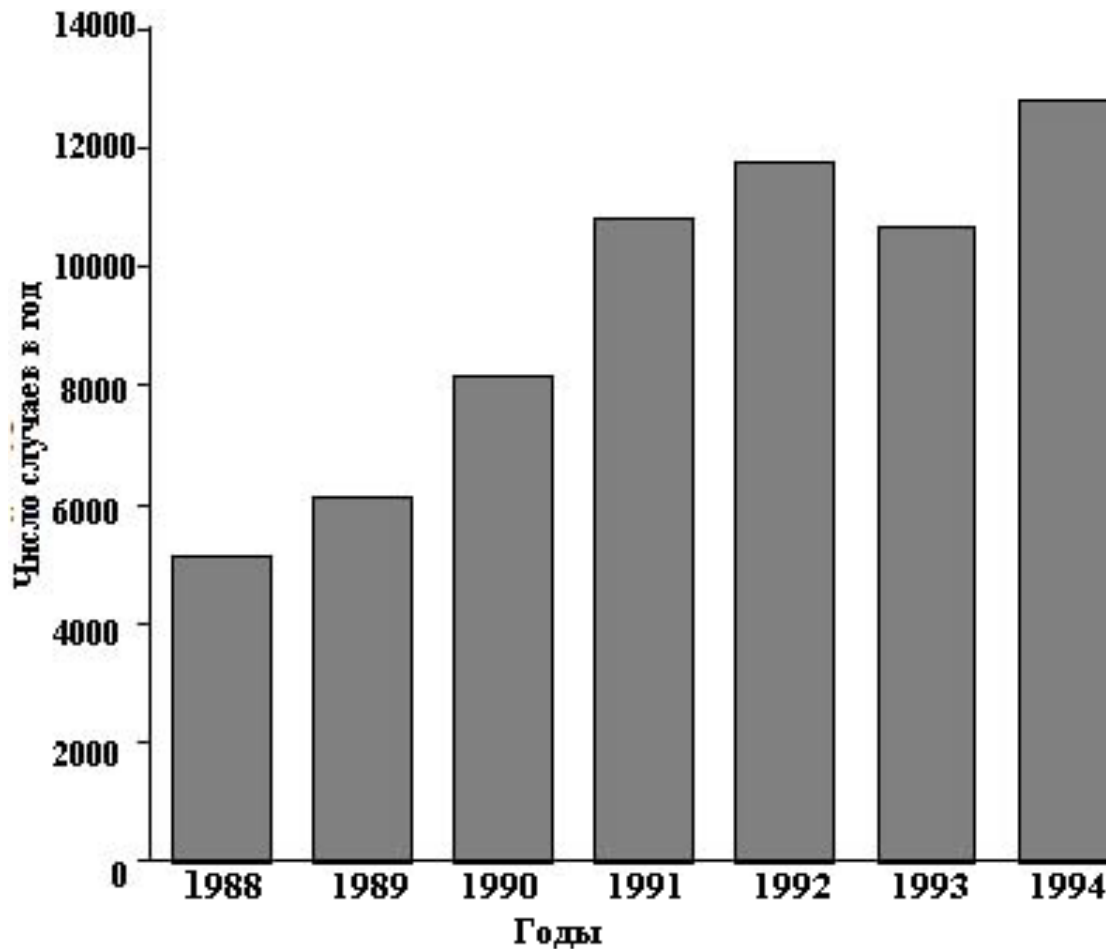
16 после введения протромплекса

Проба: 02.04.2011 10:16-11:30



Superwarfarin Poisoning

Jimmy Dy Chua, MD; William R. Friedenber, MD



Частота отравлений суперварфаринами в 1988-1994 г.

Больная У., 71 года, поступила в ГНЦ в связи с абсцессом печени.

Нв 104 г/л, эр $3,9 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $443 \times 10^9/л$, лейкоциты $8,3 \times 10^9/л$,

АЧТВ 36 сек, протромбин по Квику 100%, МНО 1,0, фибриноген 2,2

Несколько попыток чрескожного дренирования абсцесса

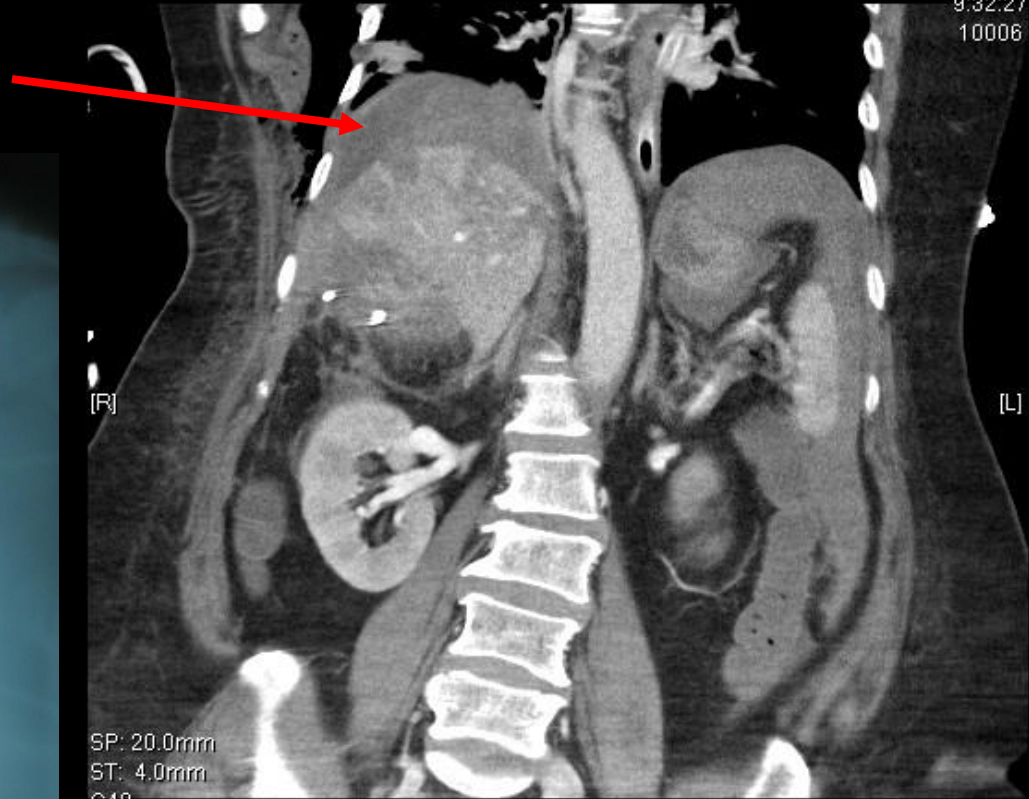
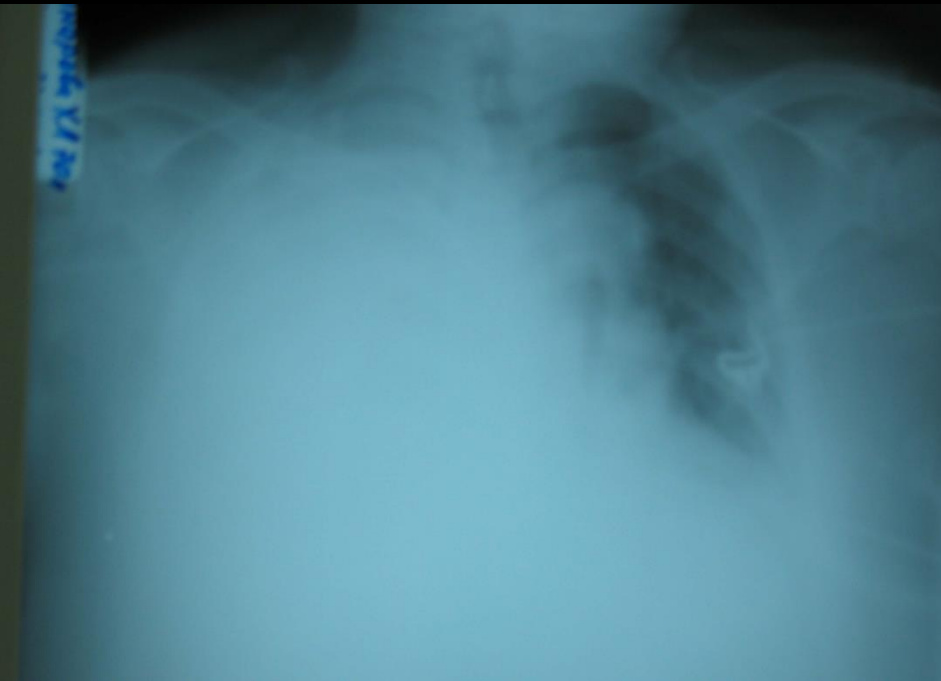


АД 60/30 мм рт. ст., ЧСС 140 в 1 мин, гемоглобин 53 г/л

YMAROVA H.A.
36

[H]

23.06.2011
9:32:27
10006



SP: 20.0mm
ST: 4.0mm
C40
W400

Not for diagnostic use

[F]

TOSHIBA

Правосторонняя торакотомия, френотомия, лапаротомия, остановка кровотечения из печени, хирургический гемостаз. Кровопотеря – 5 л

В раннем послеоперационном периоде кровотечение 1 л за 3 часа.

Тромбоцитопения $63 \times 10^9/\text{л}$, агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ) 33%, АЧТВ 43 с, протромбин по Квику 46%, МНО 1,6, фибриноген 1,8 г/л, АТ III 58%.

Перелит концентрат тромбоцитов (8 единиц), введено 1200 МЕ

Протромплекс 600.

Уровень тромбоцитов крови $93 \times 10^9/\text{л}$, МНО – 1,3, протромбин по Квику 62%.

Кровотечение остановилось .

Начата терапия конакионом 10 мг/сут



Больной З., 52 лет
Диагноз : Множественная
миелома, амилоидоз.

АЧТВ 56 сек., протромбин по Квику 19%, МНО 2,7, тромбиновое время 18 сек, фибриноген 2,9 г/л, АТ III 78%, фактор Виллебранда 180%, агрегация тромбоцитов с АДФ 55%, FII 64%, FV 109%, FVII 107%; FX 11%.

Протромплекс 2400 МЕ



АЧТВ 47 сек, протромбин по Квику 43%, МНО 1,7, FII 88%, FVII 137%, FX 20%. У

Клинический случай

- К., 63 года
- Лихорадка, симптомы интоксикации
- Прокальцитонин -10 нг/мл
- Лактат- 10 ммоль/л
- Синдром цитолиза(КФК, ЛДГ, ЩФ, гамма-ГТП)
- Болевого синдрома не было
- В посевах крови и мочи *Kl. pneumoniae*

KULESHOVA V.N.
40

[A]

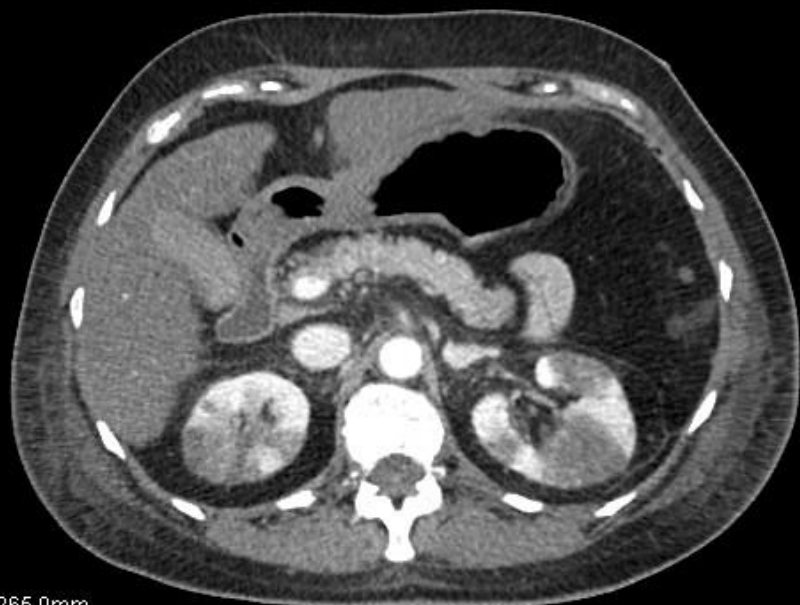
18.05.2011
10:08:41
9237

KULESHOVA V.N.
52

[A]

18.05.2011
10:08:41
9237

[R]

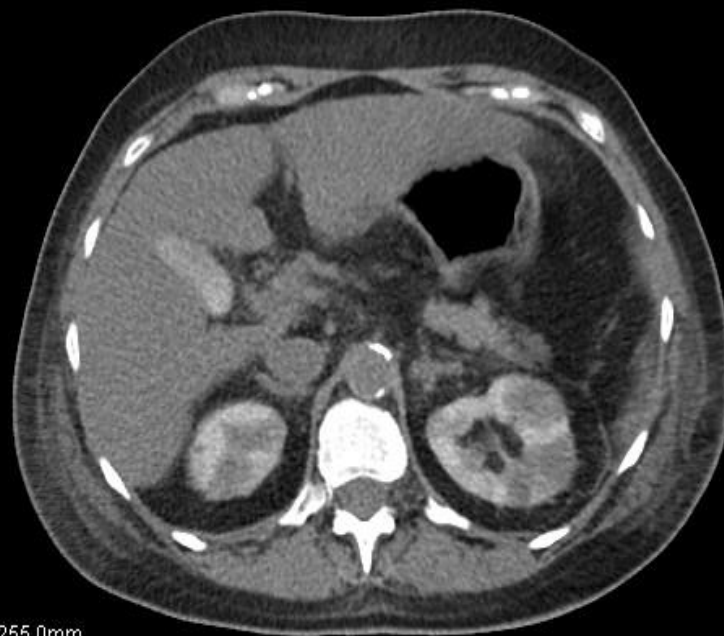


SP: -265.0mm
ST: 3.0mm
C40
W400
Not for diagnostic use

[P]

TOSHIBA

[L] [R]



SP: -255.0mm
ST: 5.0mm
C40
W400
Not for diagnostic use

[P]

TOSHIBA



SP: 40.0mm
ST: 4.0mm
C40

W400

Not for diagnostic use

Исходно :

АЧТВ 160 сек., протромбин по Квику 10%, фибриноген 2,3 г/л, антитромбин III 32%.

Трансфузия 1000 мл СЗП



АЧТВ 49 сек, протромбин по Квику 31%, МНО 2,2, FII 34%, FVII 45%, FIX 60%; FX 54%.



1200 МЕ КПК (Протромплекс 600, Baxter).



Через 30 мин АЧТВ 46 сек, протромбин по Квику 55%, FII 67%, FVII 105%, FIX 133%, FX 111%, МНО 1,4

Операция

длительность 4 ч 30 мин, кровопотеря 200 мл

