



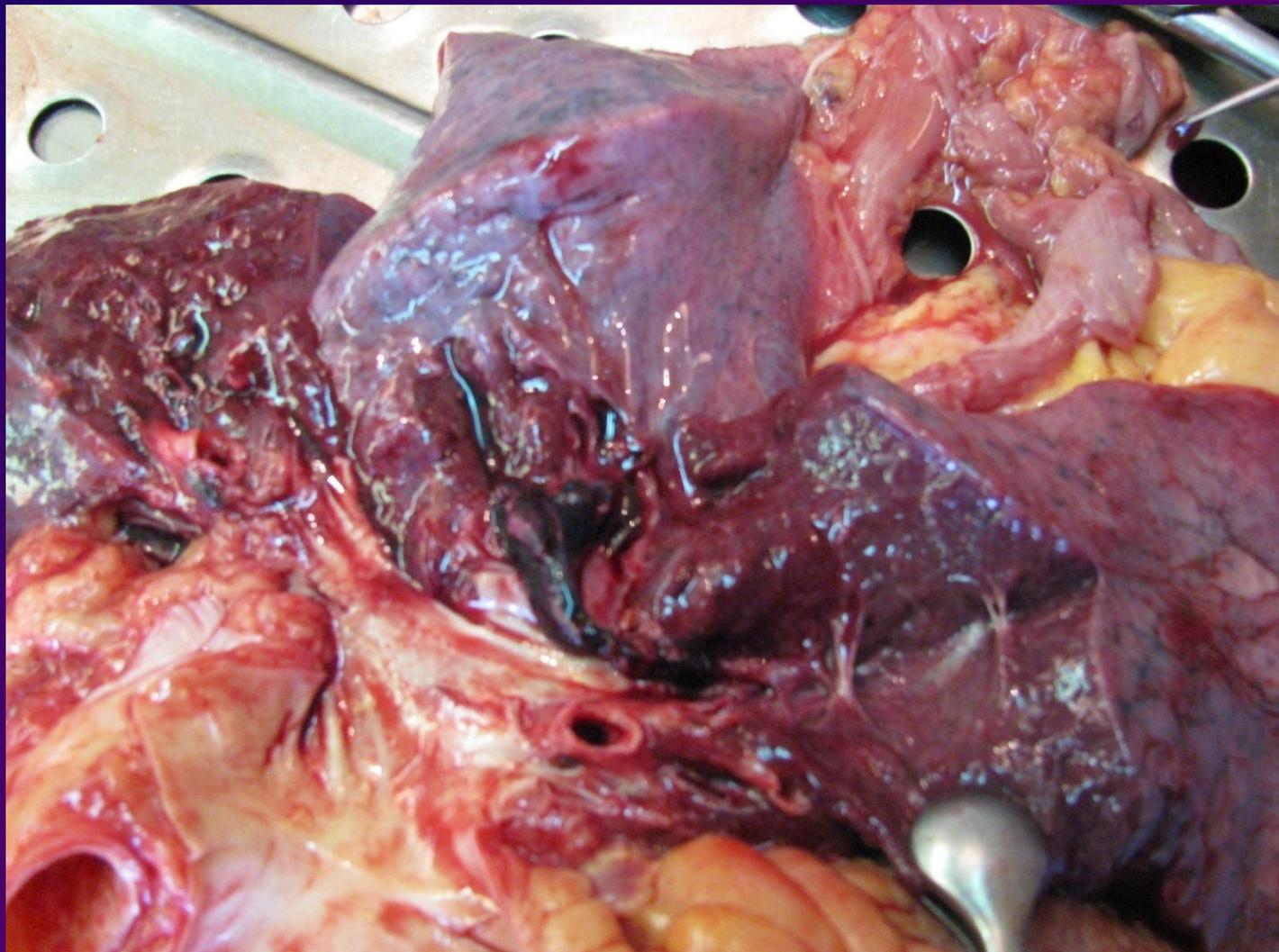
**ФГБУ Гематологический научный центр  
Минздрава России**

**СОВРЕМЕННЫЕ СРЕДСТВА  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО  
ГЕМОСТАЗА**

*А.Ю. Буланов*

*г. Москва*

# Массивная ТЭЛА



# Тромботические осложнения у больных гемофилией

- У 10% больных гемофилией ортопедические вмешательства осложняются субклиническими тромбозами глубоких вен голени

*C. Hermans et al, 2010*

- Послеоперационная ТЭЛА не носит единичный характер у больных гемофилией

*J.H. Batchler et al., 2006*

# Избыточная гемостатическая терапия

Терапевтический архив, 2005, № 12, С. 33—39

## Гематология

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК616.155.2-055.5/7-06:616.Ш-005.755]-07

Г. М. Галстян, С. А. Васильев, В. С. Галузьяк, Е. А. Лихачева, О. П. Плющ, В. Е. Рудакова, И. Б. Рязанова,  
Я. Д. Сахибов, Д. К. Тогонидзе, Л. С. Хоробрых

### ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

Гематологический научный центр РАМН, Москва

*Цель настоящей работы — выявить факторы риска развития тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) как осложнения при болезни Виллебранда.*

*Материалы и методы.* Проведен ретроспективный анализ всех случаев госпитализации за последние 10 лет пациентов с болезнью Виллебранда. Анализировали причины поступления больных, проводимые у них вмешательства, регистрировали максимальные уровни фактора VIII (FVIII) и фактора Виллебранда (FW), при которых проводились вмешательства, а также случаи ТЭЛА.

*Результаты.* Всего зарегистрировано 45 госпитализаций 34 пациентов с болезнью Виллебранда. В 3 случаях больные поступали для консервативного лечения в связи с желудочно-кишечным кровотечением, в остальных — выполнялись хирургические вмешательства. У всех больных проводилась терапия концентратами FVIII, криопреципитатом, свежезамороженной плазмой. В 38% случаев при проведении терапии определяли уровни FW и FVIII, в 23% — FW, в 27% — FVIII, в 12% выполнялось коагулологическое исследование без определения уровней FVIII и FW. Максимальная концентрация FW при проведении терапии составила  $72,1 \pm 11,8\%$ , а FVIII —  $125 \pm 15,8\%$ . Из 45 госпитализаций в 2 (4,4%) случаях развилась ТЭЛА. Приводятся клинические наблюдения. В обоих случаях отмечено значительное повышение плазменной концентрации FVIII в результате лечения (250 и 240%).

*Заключение.* У пациентов с болезнью Виллебранда факторами риска тромбоза легочной артерии являются не только возраст, ожирение, хирургические вмешательства, иммобилизация и т. д., но и одновременное назначение нескольких препаратов, содержащих FW и FVIII. Передозировка FVIII — важная причина тромботических осложнений при лечении болезни Виллебранда. Необходимо учитывать соотношение FW/FVIII в препаратах FVIII, а у больных с высоким риском тромботических осложнений при достижении нормального гемостаза на фоне лечения рекомендуется проводить профилактику гепарином.

Ключевые слова: тромбоз легочной артерии, болезнь Виллебранда

# Система гемостаза

Сосудистая стенка

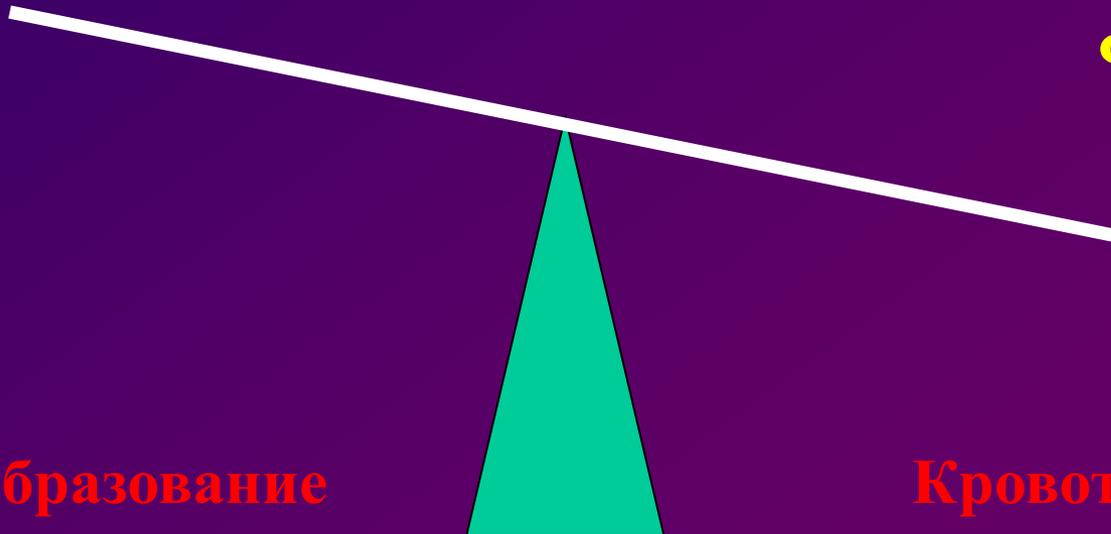
Коагуляционный каскад  
Тромбоциты

Противосвертывающие  
механизмы

Фибринолиз

Тромбообразование

Кровоточивость

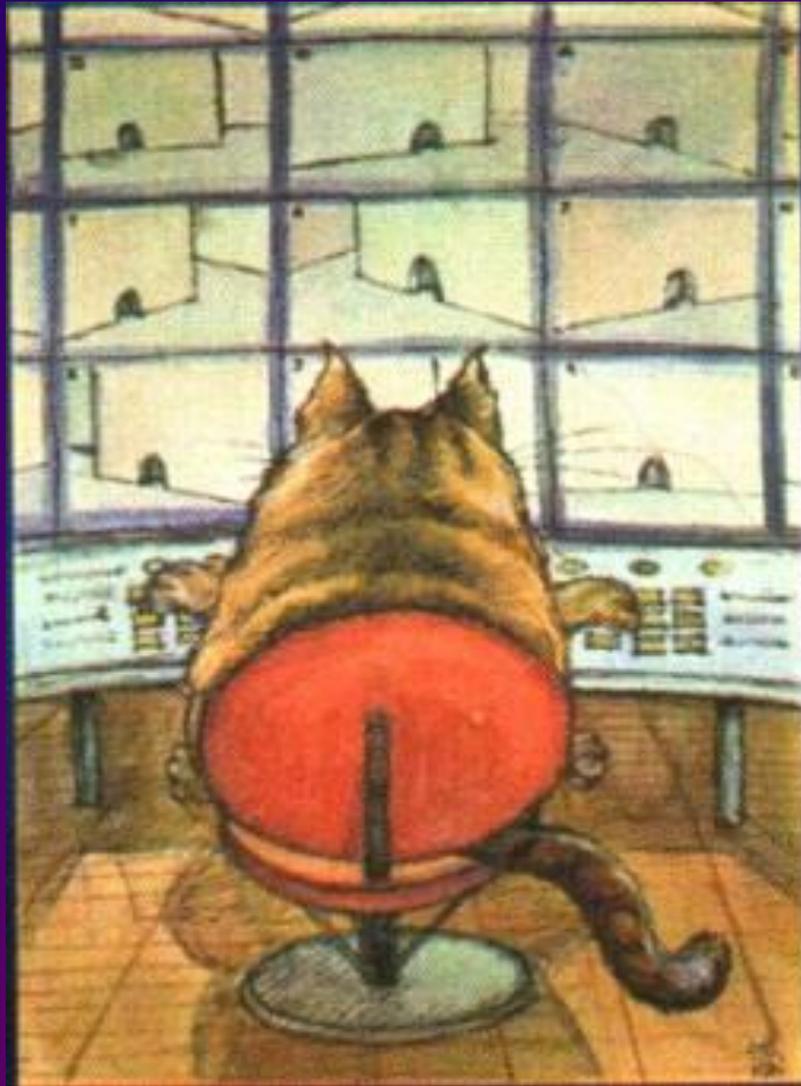


# Где искать баланс?

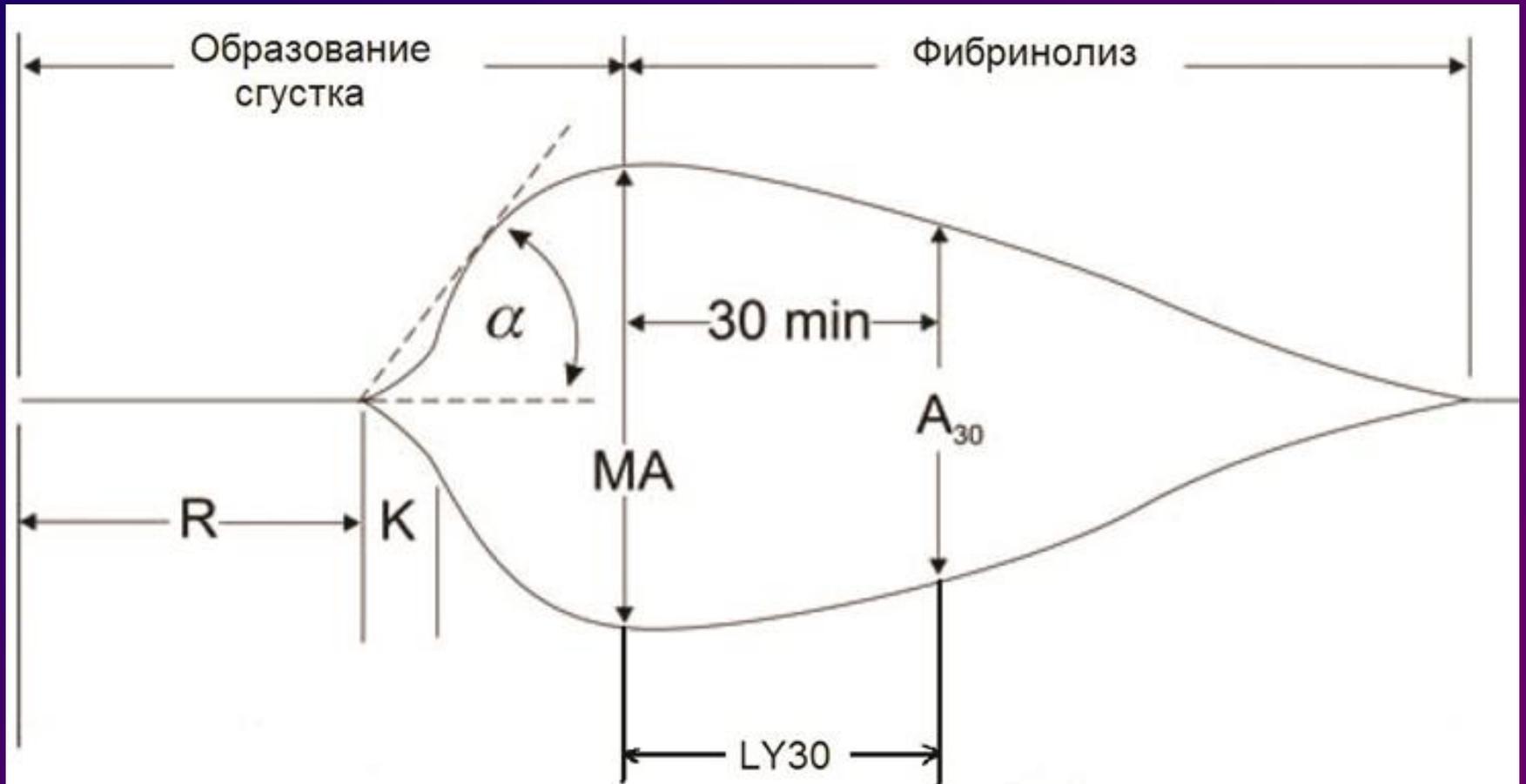
- Зависит от клинической ситуации и категории больных
- Чаще: «лучше слегка течь, чем хорошо тромбироваться»



# Мониторинг!!!



# Тромбоэластограмма



# Система гемостаза

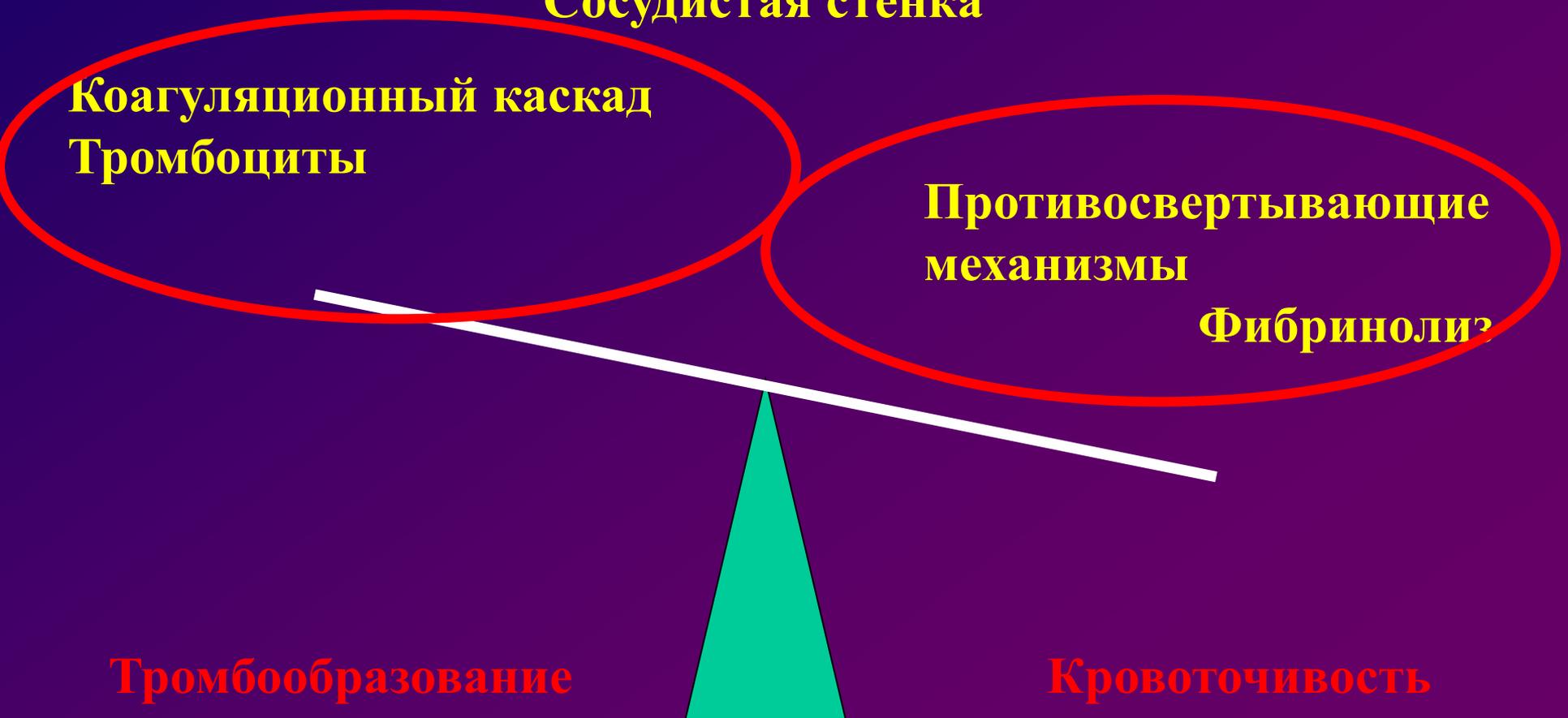
Сосудистая стенка

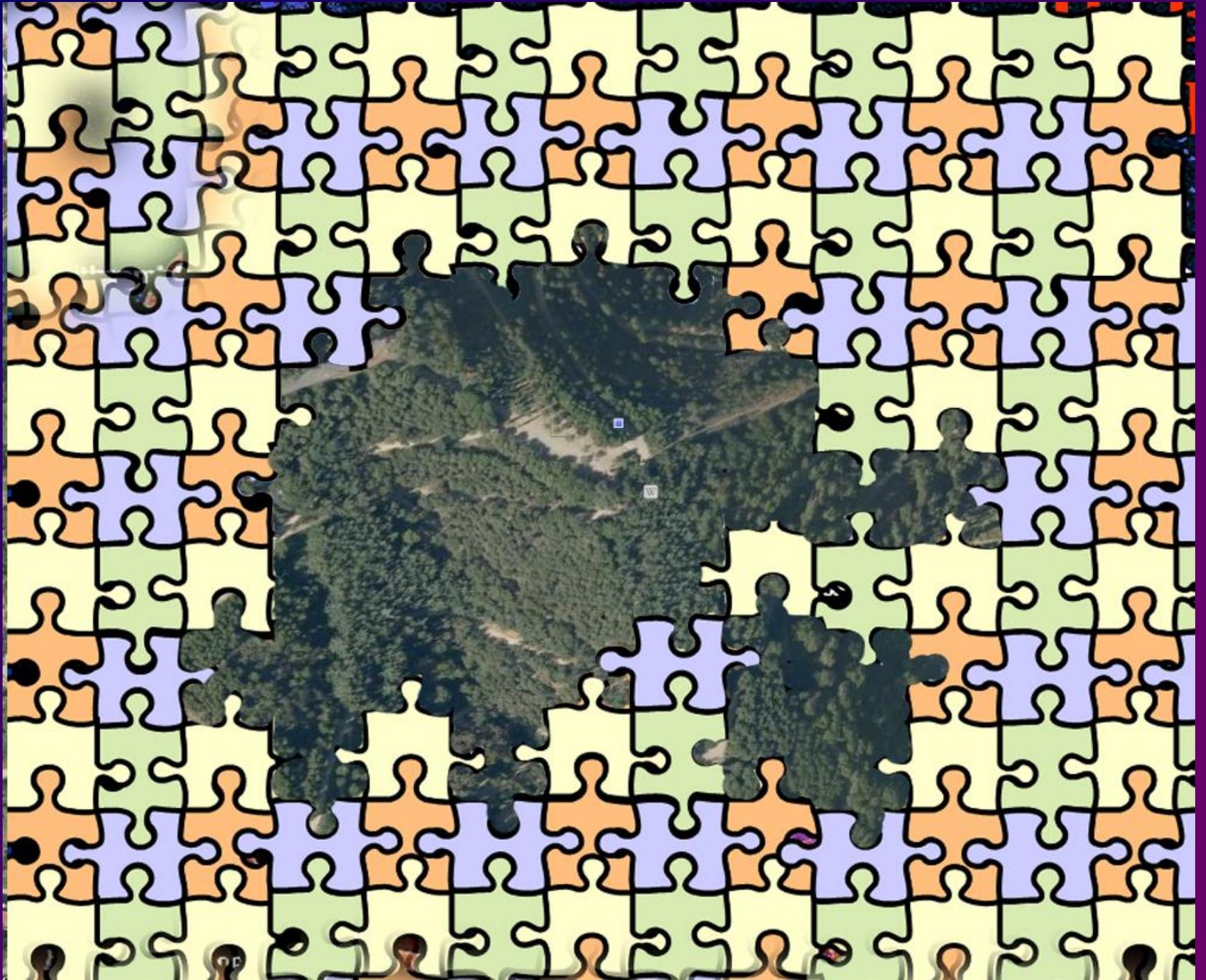
Коагуляционный каскад  
Тромбоциты

Противосвертывающие  
механизмы  
Фибринолиз

Тромбообразование

Кровоточивость

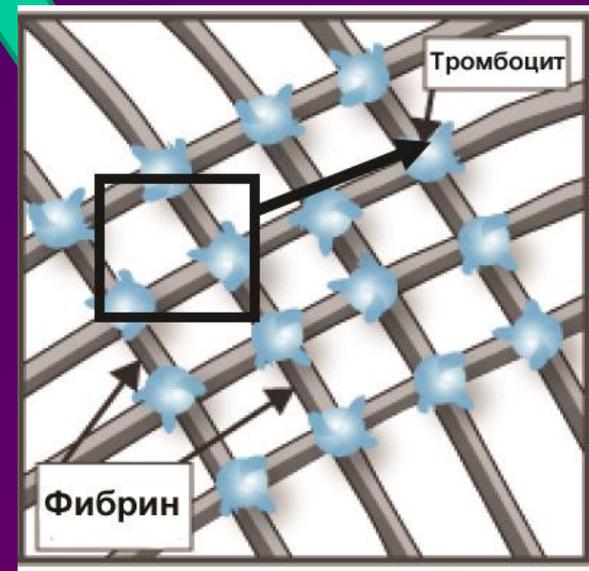
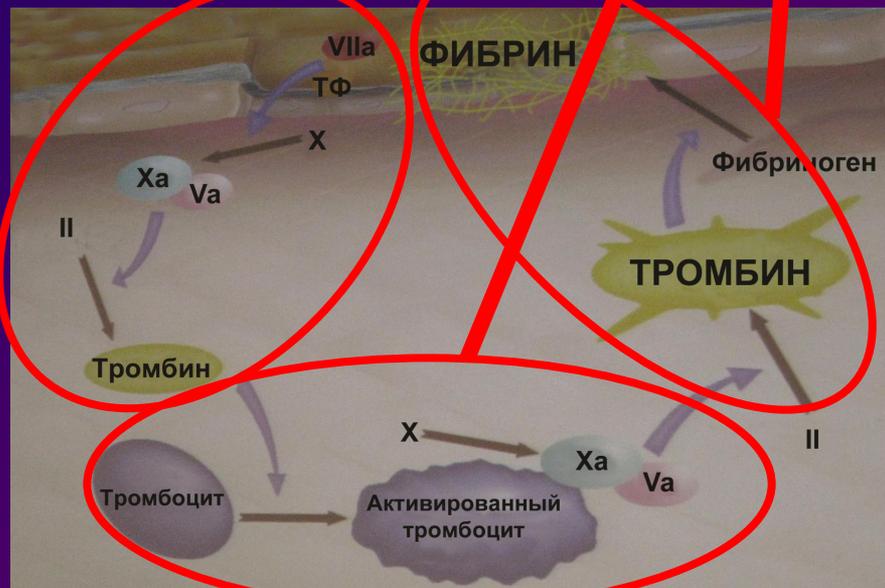
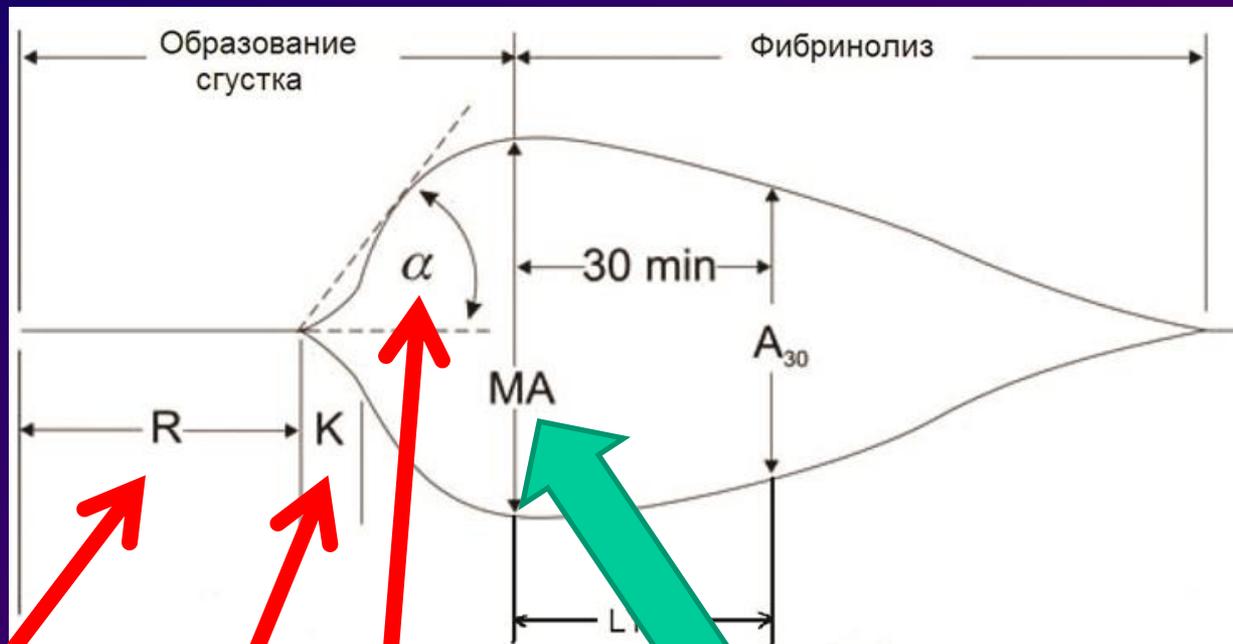




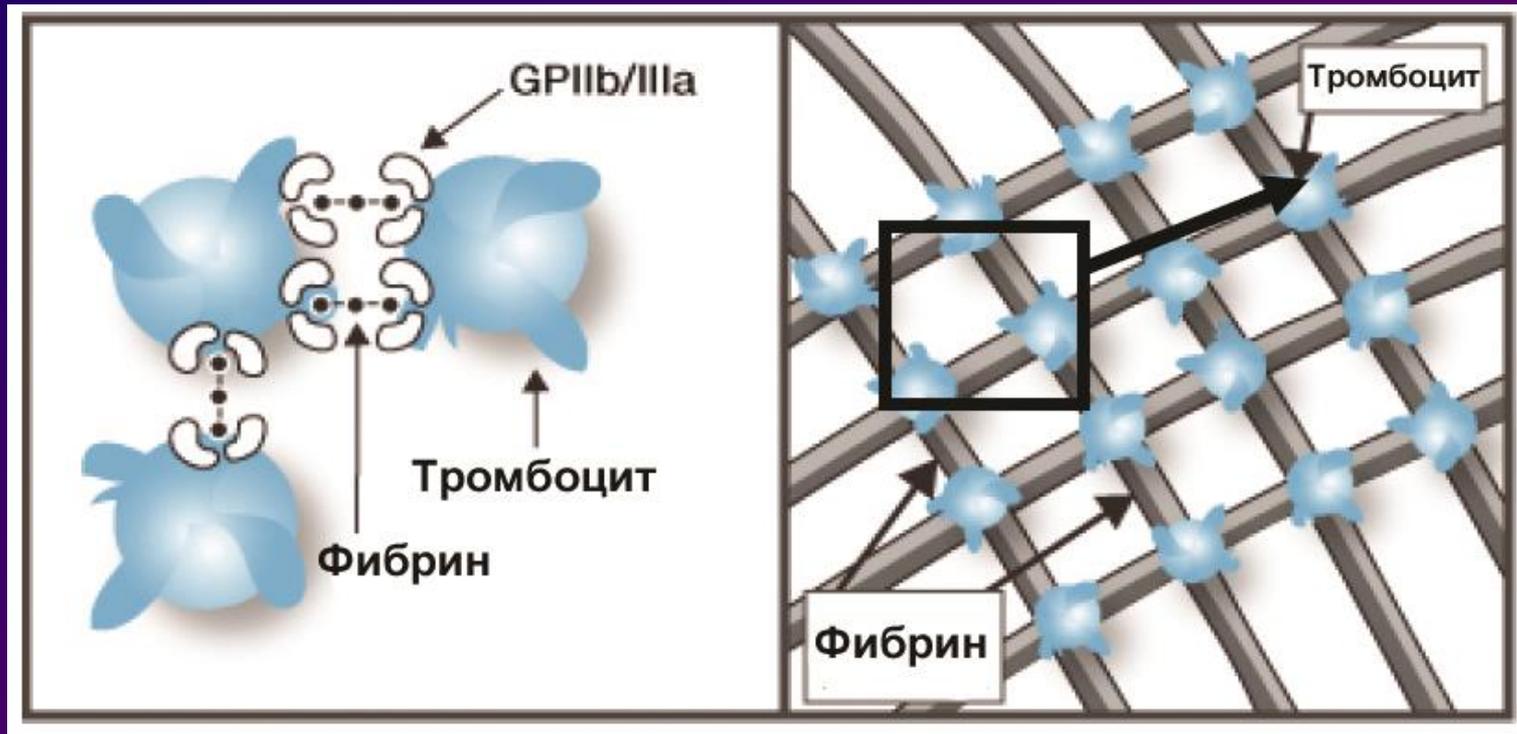


# Преимущества тромбоэластографии

- Исследование гемостаза в неизменной крови
- Быстрота выполнения
- Простота, близость к пациенту
- Учет температуры пациента
- Выявление гиперфибринолиза



# Строение тромба



# Гемостаз при острой кровопотере: этапность нарушений

Дефицит фибриногена и тромбоцитопения



**Дефект плотности тромба**

Гиперфибринолиз и дефицит фактора XIII



**Нарушение стабильности тромба**

Множественный дефицит  
факторов свертывания



**Нарушение тромбообразования**

*S. Kozek-Langeneker, 2007*



# Тромбоциты в терапии кровотечений

## Treatment of massively bleeding patients: introducing real-time monitoring, transfusion packages and thrombelastography (TEG®)

P. I. Johansson

Department of Clinical Immunology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark

**Background** Continued haemorrhage remains a major cause of mortality in massively transfused patients, many of whom develop coagulopathy. When reviewing transfusion practice for these patients at our hospital, more than 10% received a suboptimal transfusion therapy and survivors had a higher platelet count than non-survivors. We therefore speculated whether the blood bank could improve its service and hence improve the outcome.

**Methods** The blood bank introduced monitoring the delivery of blood products and contacted the clinician ~~provided there was an imbalance in the transfusion practice~~. For massively bleeding patients, transfusion packages, encompassing 5 red blood cells, 5 fresh frozen plasma and 2 platelet concentrates was introduced to improve haemostatic competence. The thrombelastograph (TEG) was implemented, aiding in the diagnosis and treatment of coagulopathy.

**Results** The fraction of suboptimally transfused patients declined from > 10% to < 3%. The transfusion package administered intraoperatively to patients operated for a ruptured abdominal aortic aneurysm resulted in decreased postoperative transfusion requirements and improved 30-day survival (66% vs. 44%) compared to controls.

Only performing TEG in patients with a significant bleeding as judged by the anaesthetist reduces the number of analyses by ~85%, whereas those patients with coagulopathy remain identified. The TEG showed 97% predictability in identifying a surgical cause of bleeding in postoperative patients. Ten percent of the massively bleeding trauma patients had hyperfibrinolysis as the major cause of bleeding, whereas 45% were hypercoagulable.

**Conclusion** The initiatives from the blood bank has improved the transfusion practice and, hence, survival in massively transfused patients at our hospital.

**Key words:** Haemorrhage, TEG®, transfusion packages.

• “Трансфузионный пакет”:

5 доз эритроцитов

5 СЗП

2 дозы

тромбоцитов(!)



# Использование криопреципитата и концентрата тромбоцитов при кровотечениях (опыт выездной бригады ГНЦ)



Концентрат тромбоцитов  
59,4% случаев



Криопреципитат  
33,4% случаев

# Гемостаз при острой кровопотере: иерархия терапии

rVIIa

Антифибринолитики,  
десмопрессин

СЗП, крио, тромбоциты

Коррекция анемии, гиповолемии  
Поддержание Т, рН, электролитов  
Минимизация хирургической травмы

Коррекция исходного гемостаза

Реверсия эффекта противотромботических средств

# Гемостаз при острой кровопотере: иерархия терапии

rVIIa

Антифибринолитики,  
десмопрессин

СЗП, крио, тромбоциты

Коррекция анемии, гиповолемии  
Поддержание T, pH, электролитов  
Минимизация хирургической травмы

Коррекция исходного гемостаза

Реверсия эффекта противотромботических средств

# Стратегические направления фармацевтического гемостаза

- **Восполнение дефицитных факторов свертывания**

# Монофакторные концентраты

- Концентрат VIII фактора
  - Гемофилия А
  - Болезнь Виллебранда
- Концентрат IX
  - Гемофилия В

# Концентраты протромбинового комплекса

|                       | Pro-<br>thromplex | Beriplex | Octaplex | Bebulin | Konyte |
|-----------------------|-------------------|----------|----------|---------|--------|
| Factor II             | +                 | +        | +        | +       | +      |
| Factor VII            | +                 | +        | +        | +       | +      |
| Factor IX             | +                 | +        | +        | +       | +      |
| Factor X              | +                 | +        | +        | +       | +      |
| Protein C             | +                 | +        | +        | -       | -      |
| Protein S             | -                 | +        | +        | -       | -      |
| Anti-<br>thrombin III | +                 | +        | -        | -       | -      |
| Heparin               | +                 | +        | +        | -       | -      |



# КПК как альтернатива СЗП

Schöchl et al. *Critical Care* 2011, **15**:R83  
<http://ccforum.com/content/15/2/R83>



RESEARCH

Open Access

## Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy

Herbert Schöchl<sup>1,2</sup>, Ulrike Nienaber<sup>3</sup>, Marc Maegele<sup>4</sup>, Gerald Hochleitner<sup>5</sup>, Florian Primavesi<sup>2</sup>, Beatrice Steitz<sup>6</sup>, Christian Amdt<sup>7</sup>, Alexander Hanke<sup>8</sup>, Wolfgang Voelckel<sup>2</sup> and Cristina Solomon<sup>6\*</sup>

### Abstract

**Introduction:** Thromboelastometry (TEM)-guided haemostatic therapy with fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate (PCC) in trauma patients may reduce the need for transfusion of red blood cells (RBC) or platelet concentrate, compared with fresh frozen plasma (FFP)-based haemostatic therapy.

**Methods:** This retrospective analysis compared patients from the Salzburg Trauma Centre (Salzburg, Austria) treated with fibrinogen concentrate and/or PCC, but no FFP (fibrinogen-PCC group,  $n = 80$ ), and patients from the TraumaRegister DGU receiving  $\geq 2$  units of FFP, but no fibrinogen concentrate/PCC (FFP group,  $n = 601$ ). Inclusion criteria were: age 18-70 years, base deficit at admission  $\geq 2$  mmol/L, injury severity score (ISS)  $\geq 16$ , abbreviated injury scale for thorax and/or abdomen and/or extremity  $\geq 3$ , and for head/neck  $< 5$ .

**Results:** For haemostatic therapy in the emergency room and during surgery, the FFP group (ISS  $35.5 \pm 10.5$ ) received a median of 6 units of FFP (range: 2, 51), while the fibrinogen-PCC group (ISS  $35.2 \pm 12.5$ ) received medians of 6 g of fibrinogen concentrate (range: 0, 15) and 1200 U of PCC (range: 0, 6600). RBC transfusion was avoided in 29% of patients in the fibrinogen-PCC group compared with only 3% in the FFP group ( $P < 0.001$ ). Transfusion of platelet concentrate was avoided in 91% of patients in the fibrinogen-PCC group, compared with 56% in the FFP group ( $P < 0.001$ ). Mortality was comparable between groups: 7.5% in the fibrinogen-PCC group and 10.0% in the FFP group ( $P = 0.69$ ).

**Conclusions:** TEM-guided haemostatic therapy with fibrinogen concentrate and PCC reduced the exposure of trauma patients to allogeneic blood products.

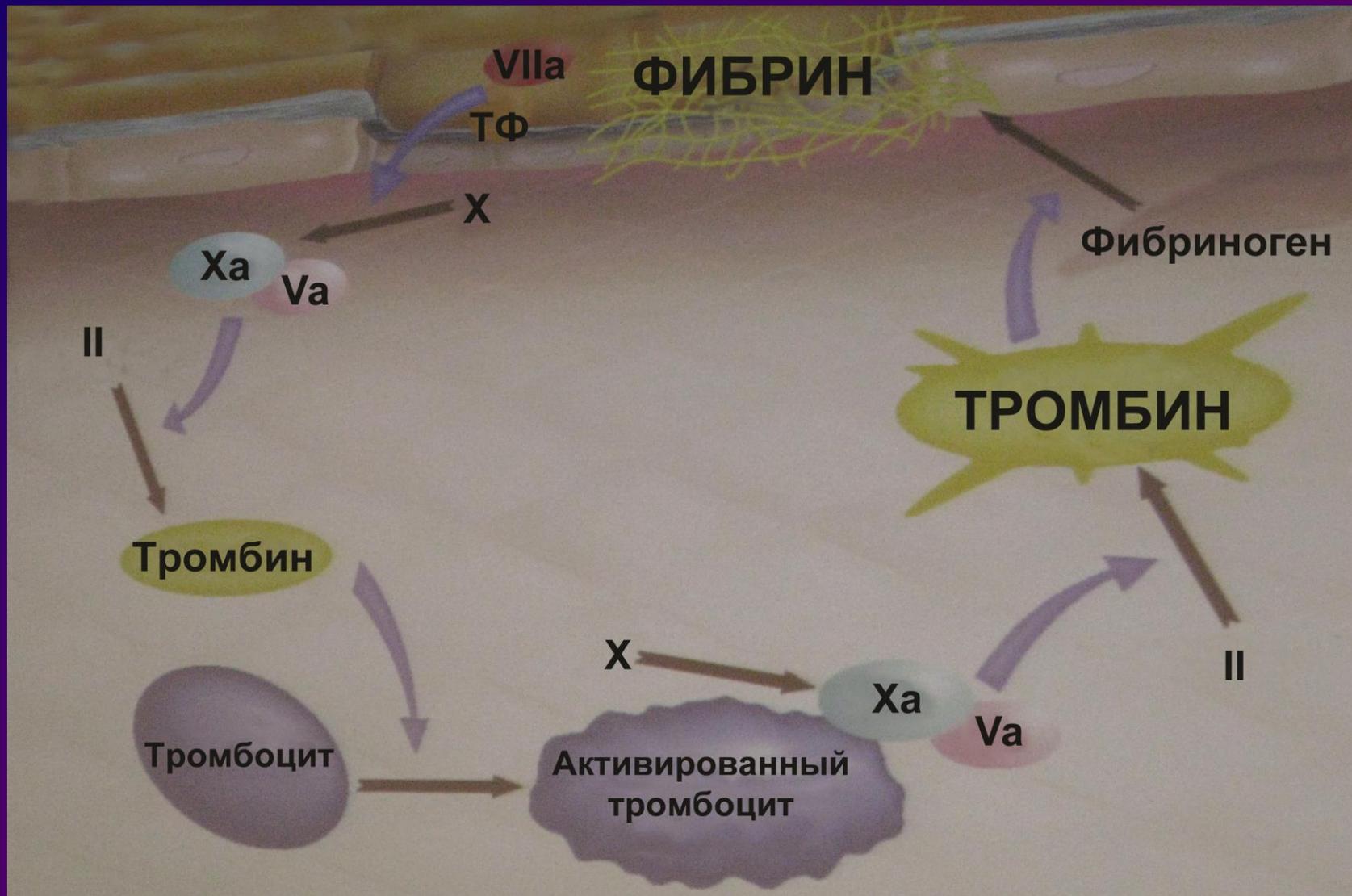
# Стратегические направления фармацевтического гемостаза

- Восполнение дефицитных факторов свертывания
- Обход дефекта гемостаза

# Средства «шунтового гемостаза»

- Активированный протромбиновый комплекс (Фейба)
- rVIIa

# Клеточная (cell-base) модель свертывания крови



# Показания к «шунтовому гемостазу»

- **Ингибиторная гемофилия**

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КООГИЛ-VII ПРИ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ У БОЛЬНЫХ С ИНГИБИТОРНОЙ ГЕМОФИЛИЕЙ А

В.Ю. Зоренко, Т.Ю. Полянская, Г.М. Галстян и др.

Развитие ингибиторов является одним из самых тяжелых осложнений гемофилии. У большинства пациентов с ингибиторной формой гемофилии имеются тяжелые поражения опорно-двигательного аппарата, которые требуют хирургической коррекции. До недавнего времени все ортопедические операции у пациентов с ингибиторной формой гемофилии проводились на фоне гемостатической терапии эптакогом альфа [активированным] (рекомбинантный активированный фактор VII - rFVIIa, НовоСэвен®, «Ново Нордиск», Дания) или концентратом активированного протромбинового комплекса (ФЕЙБА ТИМ 4 ИММУНО®, «Бакстер», Австрия). В данной работе мы представляем опыт успешного применения первого отечественного rFVIIa (Коагил-VII®, ЗАО «ГЕНЕРИУМ», Россия) при хирургических вмешательствах у больных гемофилией А с высокими титрами ингибитора. Всего было выполнено 5 хирургических вмешательств [эндопротезирование коленного ( $n = 3$ ) и тазобедренного ( $n = 1$ ) суставов, реампутация правого бедра ( $n = 1$ )]. Во всех случаях применения препарата Коагил-VII был достигнут эффективный гемостаз.

# Применение rVIIa

- В США с 2000 по 2008 гг. использование rVIIa выросло
  - по зарегистрированным показаниям — в 4 раза
  - off-label — в 140 раз

*A.C. Logan, V. Yank, R.S. Stafford, 2011*

# Показания к «шунтовому гемостазу»

- Ингибиторная гемофилия
- Резистентные кровотечения

# PUB MED 2003-2013

- recombinant factor VIIa and bleeding  
1428
- recombinant factor VIIa and trauma  
321
- recombinant factor VIIa and postpartum  
hemorrhage  
97

# Условия эффективного использования rVIIa

- Фибриноген более 1,0 г/л
- Тромбоциты более  $50 \times 10^9/\text{л}$
- pH не менее 7,2

# Показания к «шунтовому гемостазу»

- Ингибиторная гемофилия
- Резистентные кровотечения
- **Реверсия эффекта антикоагулянтов**

# Методы экстренной реверсии эффекта антиагрегантов и антикоагулянтов

| Препарат                 | Антидот или удаление         | Терапия  |
|--------------------------|------------------------------|--|
| Ацетилсалициловая к-та   |                              | Десмопрессин, концентрат тромбоцитов                   |
| Плавикс                  | Плазмаферез                  | Десмопрессин, концентрат тромбоцитов, аprotинин, rVIIa |
| Гепарин                  | Протамин                     |  |
| НМГ                      | Протамин ( <u>частично</u> ) |  |
| Кумарины                 | Витамин К <sub>1</sub>       | КПК, СЗП   |
| Арикстра                 | Плазмаферез                  |  |
| Дабигатран, ривароксабан |                              |  |

# Методы экстренной реверсии эффекта антиагрегантов и антикоагулянтов

| Препарат                 | Антидот или удаление   | Терапия  |
|--------------------------|------------------------|--|
| Ацетилсалициловая к-та   |                        | Десмопрессин, концентрат тромбоцитов                   |
| Плавикс                  | Плазмаферез            | Десмопрессин, концентрат тромбоцитов, апротинин, rVIIa |
| Гепарин                  | Протамин               |  |
| НМГ                      | ????????               |  |
| Кумарины                 | Витамин К <sub>1</sub> | КПК, СЗП   |
| Арикстра                 | Плазмаферез            |  |
| Дабигатран, ривароксабан | ????????               |  |

# Методы экстренной реверсии эффекта антиагрегантов и антикоагулянтов

| Препарат                 | Антидот или удаление         | Терапия  |
|--------------------------|------------------------------|--|
| Ацетилсалициловая к-та   |                              | Десмопрессин, концентрат тромбоцитов                   |
| Плавикс                  | Плазмаферез                  | Десмопрессин, концентрат тромбоцитов, аprotинин, rVIIa |
| Гепарин                  | Протамин                     |  |
| НМГ                      | Протамин ( <u>частично</u> ) | <b>rVIIa</b>   |
| Кумарины                 | Витамин K <sub>1</sub>       | КПК, СЗП   |
| Арикстра                 | Плазмаферез                  | <b>rVIIa</b>   |
| Дабигатран, ривароксабан |                              | <b>rVIIa</b>   |

# Стратегические направления фармацевтического гемостаза

- Восполнение дефицитных факторов свертывания
- Обход дефекта гемостаза
- **Стимуляция собственного гемостаза**

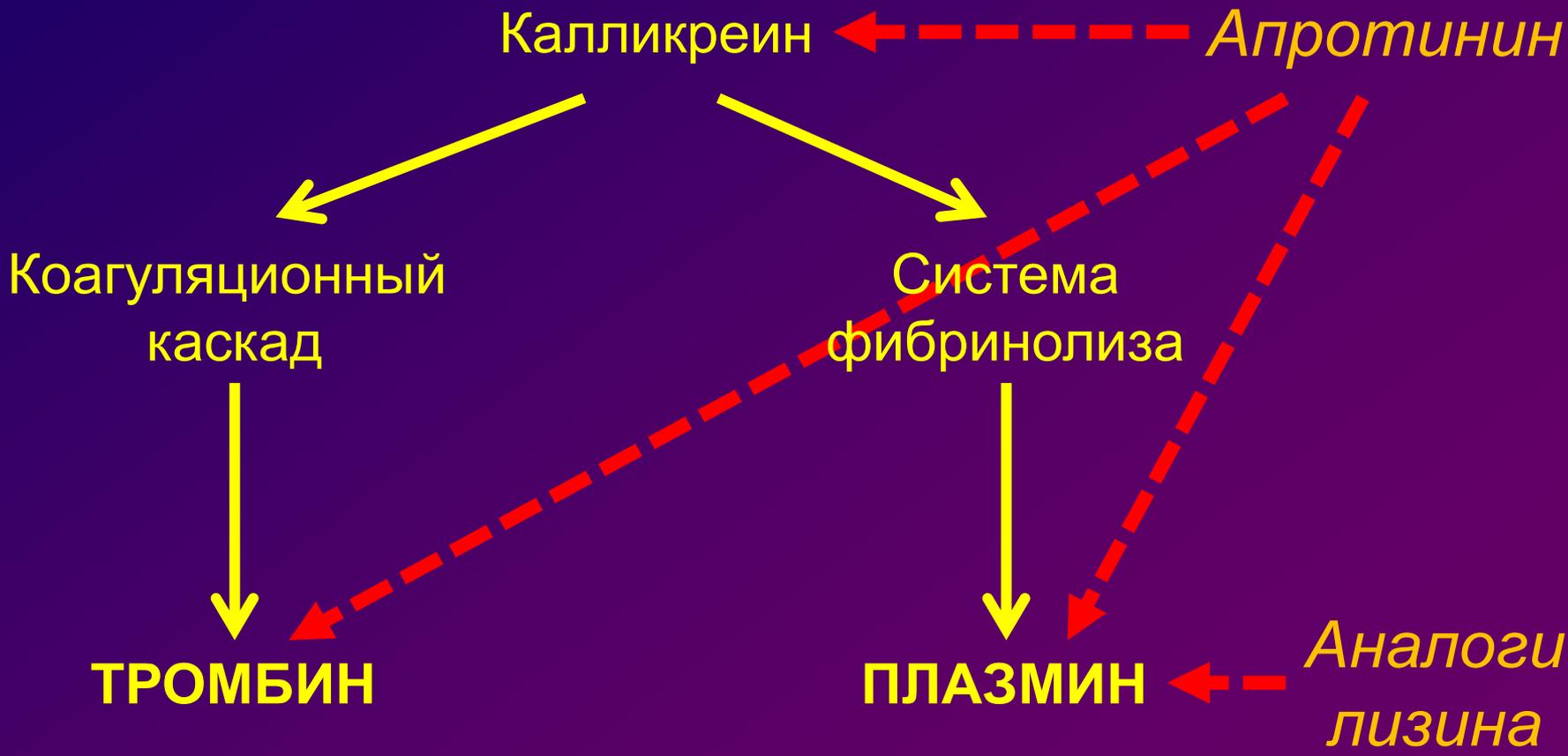
# Десмопрессин

- Гемофилия А легкая форма
- Болезнь Виллебранда
- Другие нарушения функции тромбоцитов

# Стратегические направления фармацевтического гемостаза

- Восполнение дефицитных факторов свертывания
- Обход дефекта гемостаза
- Стимуляция собственного гемостаза
- **Сохранение имеющегося тромба**

# Точки приложения ингибиторов фибринолиза



# Механизм действия транексамовой кислоты



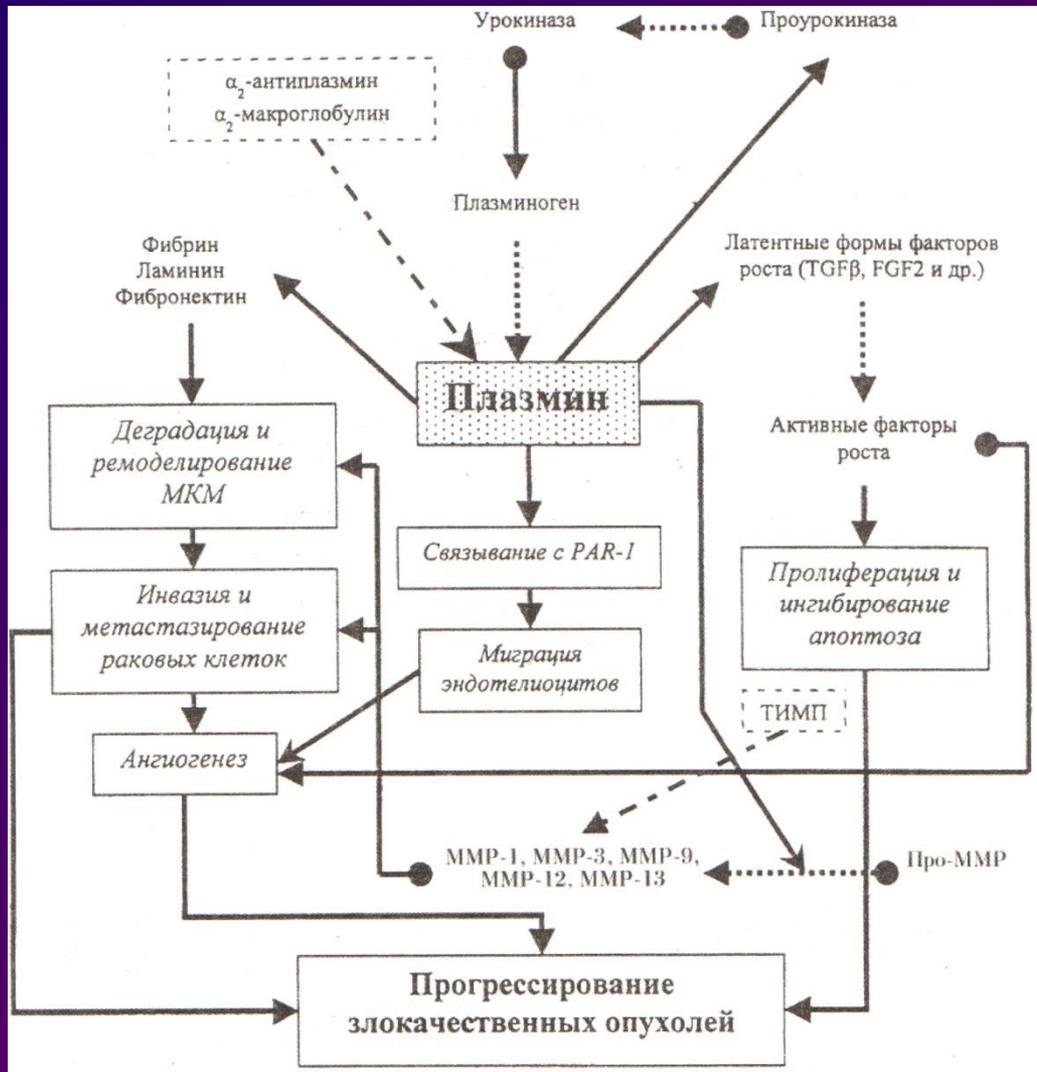
# Эффективность транексамовой кислоты

**CRASH<sub>2</sub>**  
Clinical Randomisation of an  
Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage 

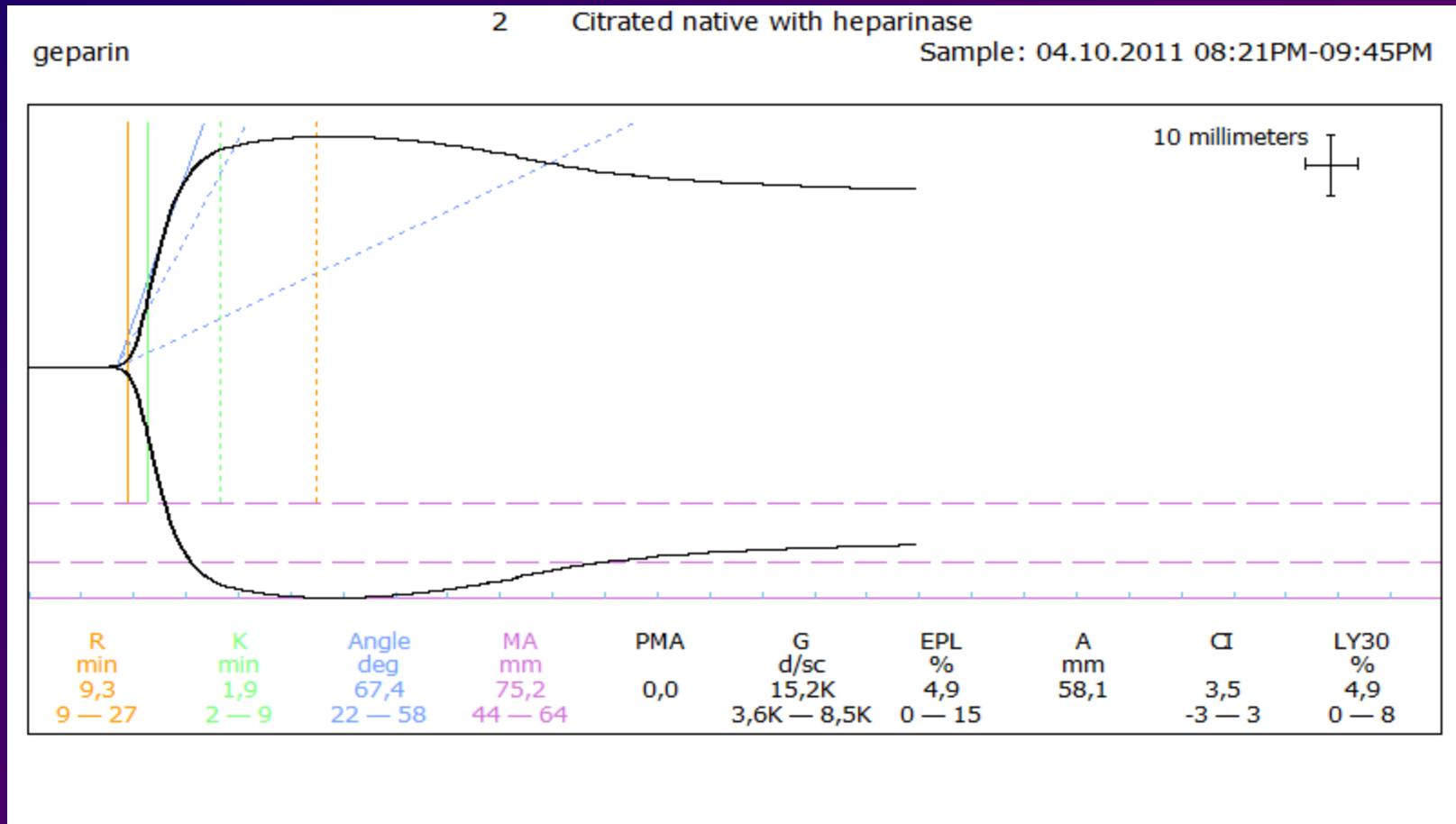


Tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial

# Функции плазмينا



# ТЭГ: вторичный гиперфибринолиз



# PubMed 2003-2013

- postpartum hemorrhage

3242

## PubMed 2003-2013

- postpartum hemorrhage

3242

- postpartum hemorrhage and hyperfibrinolysis

?

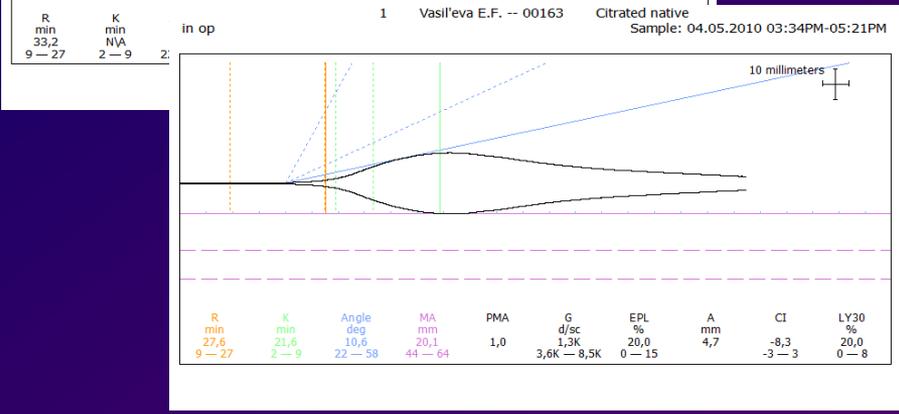
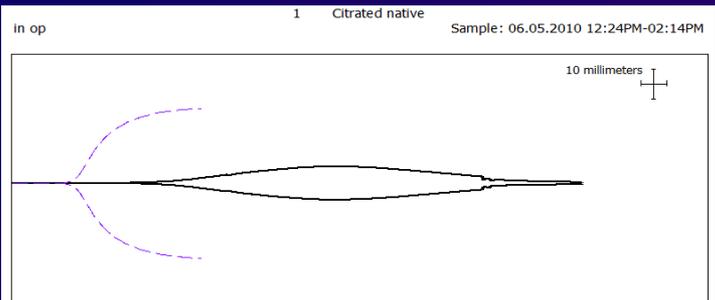
## PubMed 2003-2013

- postpartum hemorrhage

3242

- postpartum hemorrhage and hyperfibrinolysis

4



+



=



**Транексамовая  
кислота**

# Фармацевтические гемостатики

- Высокая эффективность
- Целенаправленный выбор
- Риск тромботических осложнений

Дякую за ВНИМАННЯ!

