



октаплекс®

Концентрат Протромбинового Комплекса

Концентраты протромбинового комплекса в интенсивной терапии

Под редакцией д.м.н. Г. М. Галстяна



Клинические портреты пациентов и рекомендации

octapharma®

За безопасное и оптимальное использование протеинов человека

Оглавление

| | |
|--|-----------|
| Общая информация | 3 |
| Клинические портреты | 8 |
| 1. Пациент с фибрилляцией предсердий, принимавший прямые оральные антикоагулянты перед экстренным оперативным вмешательством | 8 |
| 2. Пациентка с протезом клапана сердца, принимавшая варфарин перед плановым хирургическим вмешательством | 10 |
| 3. Пациент с протезом клапана сердца, принимавший варфарин перед экстренным хирургическим вмешательством | 12 |
| 4. Пациент с фибрилляцией предсердий, принимавший ривароксабан, перед экстренной аппендэктомией | 14 |
| 5. Пациент с нарушениями гемостаза вследствие недостаточного поступления витамина К с пищей, осложнившимся гематомой спинномозгового канала | 18 |
| 6. Пациент, отравившийся антикоагулянтными родентицидами | 22 |
| 7. Пациентка с внутримозговой гематомой, развившейся в результате приема варфарина | 26 |
| 8. Пациентка с механическим протезом аортального клапана сердца, синтетическим протезом восходящего отдела и дуги аорты, шовной пластикой корня аорты и кровотечением в раннем послеоперационном периоде | 30 |
| 9. Пациент с механическим протезом клапана сердца и синтетическим протезом восходящего отдела аорты с кровотечением по дренажам в первые часы после операции | 32 |
| 10. Пациентка с желудочно-кишечным кровотечением, принимавшая синкумар | 34 |
| 11. Пациентка с массивным кровотечением во время плановой операции кесарево сечение | 36 |
| 12. Пациентка со сверхмассивным кровотечением во время плановой операции кесарево сечение | 38 |
| Резюме | 40 |
| Контактная информация | 41 |
| Краткая инструкция применения препарата Октаплекс® | 42 |

Общая информация

Настоящее издание составлено для того, чтобы сделать проще, понятнее и точнее кому, когда и в каких случаях следует применять концентраты протромбинового комплекса (КПК). Представлены 12 различных клинических наблюдений, сделанных ведущими российскими специалистами в области интенсивной терапии. Разбираются показания и противопоказания к применению КПК, альтернативные методы лечения. Буклет основан на отечественных и международных рекомендациях.

КПК были созданы во второй половине XX века для лечения гемофилии В - врожденного заболевания, характеризующегося дефицитом фактора IX [1]. В настоящее время для лечения гемофилии В разработаны концентраты фактора IX, поэтому КПК у этих больных не используются. Несмотря на это, КПК не исчезли из арсенала терапевтических средств лечения нарушений гемостаза, им были найдены новые ниши применения. Однако до сих пор, указывая дозу КПК на препаратах, имеется в виду содержание в них фактора свертывания IX. Помимо фактора IX в КПК содержатся другие витамин К-зависимые факторы свертывания крови. В этой связи выделяют трехфакторные и четырехфакторные КПК, различающиеся наличием фактора свертывания VII. Четырехфакторные КПК содержат четыре витамин К-зависимых фактора свертывания (II, VII, IX и X), а трехфакторные КПК – три витамин К-зависимых фактора свертывания (II, IX и X).

Основными показаниями для введения КПК в настоящее время являются различные состояния, сопровождающиеся дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания крови клинически проявляется геморрагическим синдромом, лабораторно – увеличением международного нормализованного отношения (МНО), удлинением протромбинового времени или уменьшением протромбина по Квику. О дефиците витамин К-зависимых факторов свертывания может свидетельствовать увеличение МНО более 1,5.

Существуют различия между четырехфакторными и трехфакторными КПК: трехфакторные КПК эффективны при невыраженном дефиците витамин К-зависимых факторов свертывания. Однако, если имеет место значительный дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания, при котором значения МНО составляют более 4, концентрация фактора VII не превышает 5 % [2]. Для обеспечения гемостаза требуется не менее 10–15% фактора VII. Поэтому при МНО более 4 следует отдавать предпочтение четырехфакторным КПК [3].

Существуют различные способы расчета дозы КПК.

I. Расчет дозы КПК по протромбину по Квику [8]:

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

где ПКвик – протромбин по Квику, %.

Например, если у больного массой тела 70 кг определен протромбин по Квику 15%, а необходимо достичь протромбин по Квику 50%, то доза КПК составит:

$$(50\% - 15\%) \times 70 \text{ кг} = 2450 \text{ МЕ}.$$

II. Расчет дозы КПК по МНО.

Значения МНО соответствуют определенной величине протромбинового комплекса, выраженной в процентах [9] (табл. 2).

Таблица 2. Соотношение между МНО и протромбиновым комплексом [9]

| МНО | Протромбиновый комплекс как % от нормальной плазмы |
|---------|--|
| Выше 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 |
| 1,0 | 100 |

Для расчета дозы КПК целевое и имеющееся у больного МНО пересчитывается в % протромбинового комплекса (ПК), и доза препарата рассчитывается по формуле:

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

где ПК – протромбиновый комплекс, %

Например, если у больного массой тела 80 кг МНО 7 и надо достичь МНО 1,5, то доза КПК составит:

$$(40\% - 5\%) \times 80 \text{ кг} = 2800 \text{ МЕ}.$$

В большинстве случаев независимо от величины МНО купирование геморрагического синдрома достигается введением КПК в дозе 30 МЕ/кг [10]. У пожилых больных часто бывает достаточна доза КПК 500 МЕ [10].

III. Расчет дозы КПК по показателям ротационной тромбэластометрии (РОТЭМ)

Предлагается рассчитывать дозу по следующему алгоритму [11]:

EXTEMCT = 81-100 сек – доза КПК 7,5 МЕ/кг

EXTEMCT = 101-120 сек – доза КПК 15 МЕ/кг

EXTEMCT \geq 120 сек – доза КПК 22,5 МЕ/кг

Показания к назначению КПК

1. *Реверсия действия варфарина и других антагонистов витамина К – это основное показание к назначению КПК.* После введения КПК (Октаплекс®) повышение содержания FII, FVII, FIX, FX и уменьшение МНО достигалось у 93% больных через 10 мин [12]. Назначение КПК является патогенетически оправданным, поскольку варфарин ингибирует витамин К 2,3-эпоксид редуктазу и витамин К гуанин редуктазу, нарушая тем самым метаболизм витамина К и синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) и протеина С [4] [5]. Препарат Октаплекс® содержит не только факторы свертывания (II, VII, IX и X), но и естественные антикоагулянты (протеин С, протеин S), синтез которых нарушен в результате терапии варфарином. Наличие антикоагулянтов является необходимым условием безопасности использования КПК, позволяя сохранить баланс между лечением геморрагического синдрома и профилактикой тромботических осложнений. Введение КПК здоровым добровольцам приводило к одновременному повышению как концентраций факторов свертывания, так протеина С и протеина S, при этом не было признаков тромбозов, а концентрация D-димера оставалась неизменной [6]. При введении КПК, в которых отсутствуют антикоагулянты, риск тромботических осложнений выше. Сравнение КПК Октаплекс® и Каскадил®, содержащих одни и те же факторы свертывания (II, VII, IX, X, протеины С и S, гепарин), показало, что добавление их *in vitro* к плазме 15 больных, леченных оральными антикоагулянтами, повышало эндогенный тромбиновый потенциал в образцах плазмы, причем Каскадил® повышал его в большей степени, чем Октаплекс®, т.е. обладал большей тромбогенностью, что объясняется большим содержанием протеина С в препарате Октаплекс® (27,5 МЕ/мл) по сравнению с препаратом Каскадил®, в котором были выявлены лишь следы протеина С (табл. 1).

Таблица 1. Состав препарата Октаплекс® («Octapharma»)

| Состав | Содержание во флаконе Октаплекс® 500 МЕ |
|------------|---|
| Фактор II | 280-760 МЕ |
| Фактор VII | 180-480 МЕ |
| Фактор IX | 500 МЕ |
| Фактор X | 360-600 МЕ |
| Протеин С | 260-690 МЕ |
| Протеин S | 240-640 МЕ |

- 2. Геморрагический синдром при паренхиматозных заболеваниях печени.* При паренхиматозных заболеваниях печени нарушается синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови, фактора V, фибриногена, антитромбина III, протеина С [13].
- 3. Кардиохирургические операции с использованием аппарата искусственного кровообращения и гипотермии.* При выполнении кардиохирургических операций в течение 2 ч при 25 °С отмечается уменьшение концентраций факторов II, VII, IX и X от исходного их значения на 32%–48% [14]. В условиях искусственного кровообращения и тотальной гепаринизации сложно выявить увеличение МНО, однако нарушения гемостаза могут быть выявлены с помощью ротационной тромбоэластометрии, в частности, теста EXTEM, в состав реактивов которого входят вещества, нейтрализующие гепарин.
- 4. Хирургические, акушерские кровотечения и травмы,* сопровождающиеся увеличением МНО более 1,5, что свидетельствует о дефиците витамин К-зависимых факторов свертывания. Согласно рекомендациям Американского общества анестезиологов, КПК рекомендуется вводить при кровотечениях, сопровождающихся увеличением МНО [15]. Согласно Европейским рекомендациям по травме [16], введение КПК у больных с кровотечениями должно проводиться под контролем РОТЭМ.
- 5. Дилуционная коагулопатия,* возникшая при лечении кровотечения. При гемодилуции на 32%, вызванной кровопотерей и замещением гидроксиптилкрахмалом, у больных отмечено снижение плазменной активности факторов свертывания II, VII, VIII, IX, X, XIII, соответственно, на 44%, 31%, 39%, 28%, 39% и 43% [17]. Показанием к введению КПК является геморрагический синдром, возникший в результате гемодилуции и сопровождающийся увеличением МНО более 1,5.
- 6. Реверсия действия прямых оральных антикоагулянтов:* ингибиторов тромбина (дабигатрана) и ингибиторов фактора Ха (ривароксабана, аписабана, эдоксабана) [18].

Литература

1. Андреев ЮН. Многоликая гемофилия. Ньюдиамед. Москва; 2006. 232 p.
2. Yuan S, Ferrell C, Chandler WL. Comparing the prothrombin time INR versus the APTT to evaluate the coagulopathy of acute trauma. *Thromb Res.* 2007 Jan;120(1):29–37.
3. Makris M, Van Veen JJ. Three or four factor prothrombin complex concentrate for emergency anticoagulation reversal? *Blood transfus.* 2011 Apr;9(2):117–9.
4. Tashva M. Anticoagulant Rodenticides. Geneva: WHO; 1995. 123 p.
5. Caravati EM, Erdman AR, Scharman EJ, Woolf AD, Chyka PA, Cobaugh DJ, et al. Long-acting anticoagulant rodenticide poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol.* 2007;45(1):1–22.
6. Ostermann H, Haertel S, Knaub S, Kalina U, Jung K, Pabinger I. Pharmacokinetics of Beriplex P/N prothrombin complex concentrate in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 2007 Oct;98(4):790–7.
7. Dargaud Y, Desmurs-Clavel H, Marin S, Bordet JC, Poplavsky JL, Negrier C. Comparison of the capacities of two prothrombin complex concentrates to restore thrombin generation in plasma from orally anticoagulated patients: an in vitro study. *J Thromb Haemost.* 2008 Jun;6(6):962–8.
8. Schick KS, Fertmann JM, Jauch K-W, Hoffmann JN. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Crit Care.* 2009;13(6):R191.
9. Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med.* 2003;349(7):675–83.
10. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol.* 2004;57(11):1132–9.
11. Tanaka K.A., Mazzeffi M. DM. Role of prothrombin complex concentrate in perioperative coagulation therapy. *J Intensive Care.* 2014;2(60):1–9.
12. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle C-E. Prothrombin complex concentrate (Octaplex®) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2007 Jan;121(1):9–16.
13. Böhrer H. Prothrombin complex concentrate substitution during liver transplantation. *Thromb Res.* 1999 Aug 15;95(4 Suppl 1):S71-4.
14. Kaspereit F, Hoffmann S, Pragst I, Dickneite G. Prothrombin complex concentrate mitigates diffuse bleeding after cardiopulmonary bypass in a porcine model. *Br J Anaesth.* 2010;105(5):576–82.
15. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology.* 2015;122(2):241–74.
16. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care.* 2016;20(1):100.
17. Fenger-Eriksen C, Tønnesen E, Ingerslev J, Sørensen B. Mechanisms of hydroxyethyl starch-induced dilutional coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2009 Jul;7(7):1099–105.
18. Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Prothrombin Complex Concentrates for Bleeding in the Perioperative Setting. *Anesth Analg.* 2016;122(5):1287–300.

Пациент с фибрилляцией предсердий, принимавший прямые оральные антикоагулянты перед экстренным оперативным вмешательством

Рыбка М.М.

Мужчина, возраст 56 лет, масса тела 85 кг, доставлен бригадой скорой медицинской помощи в хирургическое отделение с диагнозом «Тупая травма живота. Внутривнутрибрюшное кровотечение. Разрыв селезенки?». Со слов пациента, принимал ривароксабан, который был назначен по поводу постоянной формы фибрилляции предсердий, по 15 мг 1 раз в сутки. Последний прием ривароксабана был за 5 часов до госпитализации. Было решено выполнить экстренное оперативное вмешательство для устранения источника кровотечения. В лабораторных показателях отмечалось уменьшение концентрации гемоглобина крови до 80 г/л, удлинение протромбинового времени до 20 сек и увеличение МНО до 3,2.

Действия, которые нужно предпринять

- Непосредственно перед операцией - введение КПК 2000 МЕ (25 МЕ/кг), через 15 мин после введения - проверить МНО. Если МНО остается больше 1,5, нарушения гемостаза сохраняются и риск геморрагических осложнений остается высоким, необходимо повторное введение КПК, суммарная доза не должна превышать 3000 МЕ, последующий контроль МНО - через 15 минут после каждого введения препарата.
- Трансфузия эритроцитной взвеси.

Комментарий

Учитывая экстренность оперативного вмешательства, введение КПК сэкономило время и позволило дозозависимо достигнуть необходимых показателей МНО, т.е. показателей физиологического гемостаза, с минимальным риском тромботических осложнений, так как компонентами КПК, кроме факторов свертывания крови, являются естественные антикоагулянты. Использование свежезамороженной плазмы было возможно, однако необходимо время для определения группы крови, подбора и совмещения компонента крови, выполнения биологической пробы. Кроме того, объемы трансфузий

*К препарату «Ксарелто» (Ривароксабан) имеется антидот «Андексанет альфа» (Andexanet alfa «ANDEXXA»), однако препарат в России не зарегистрирован.

свежезамороженной плазмы должны были превышать 2 литра, что чревато развитием осложнений. В последующем, после хирургической остановки кровотечения и стабилизации состояния пациента, когда риск геморрагических осложнений стал минимальным, возобновили терапию ривароксабаном в прежней дозе.

Литература

1. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Божкова С.А. и др. Периоперационное ведение больных, получающих длительную антитромботическую терапию (клинические рекомендации). 2014.
2. Miao B, Alberts MJ, Bunz TJ, Coleman CI. Safety and effectiveness of oral factor Xa inhibitors versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients at high-risk for falls. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(3):366–372. DOI:10.1007/s11239-019-01898-7.
3. Martinez B.K., Sood N.A., Bunz T.J., Coleman C.I. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e008643. DOI: 10.1161/JAHA.118.008643
4. Ponnusamy V, Sinha A., Kupfer Y. Andexanet Alfa for Bleeding with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019; 381(2): 191-192.

Пациентка с протезом клапана сердца, принимавшая варфарин перед плановым хирургическим вмешательством

Рыбка М.М.

Женщина, возраст 70 лет, масса тела 65 кг, готовилась к плановому эндопротезированию правого тазобедренного сустава. Диагноз: «Асептический некроз головки правой бедренной кости. Постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолия». С целью профилактики тромботических осложнений принимала варфарин в дозе 7,5 мг в сутки. При плановом контроле МНО составляло 2,8.

Подготовка к плановому оперативному вмешательству:

За 3–4 дня до операции был отменен варфарин. За сутки до оперативного вмешательства МНО было больше 1,8, к терапии был добавлен витамин К1 (фитоменадион) перорально.

- К плановому оперативному вмешательству был заготовлен резерв компонентов и препаратов крови: эритроцитная взвесь, свежезамороженная плазма, криопреципитат, КПК.

Комментарий

При подготовке пациентов, принимающих варфарин, к плановому оперативному вмешательству необходимо отменить варфарин: если МНО больше 4, то как минимум за 5 дней; если МНО от 3-4 – за 3-4 дня; если МНО 2-3 – за 2-3 дня, обязателен контроль МНО за сутки до операции. Для реверсии действия варфарина необходимо всегда иметь: КПК, витамин К1, свежезамороженную плазму. Антитромботическую профилактику у данной группы пациентов желательно начать как можно раньше (в первые или во вторые сутки), назначив низкомолекулярные гепарины под контролем анти-Ха активности, в последующем – возврат к терапии варфарином.

Литераутра

1. Steffel J, Verhamme P., Potpara T.S, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39 (16): 1330–1393.
2. Polito N.B., Kanouse E., Jones CMC., et al. Effect of vitamin K administration on rate of warfarin reversal. *Transfusion.* 2019; 59(4):1202-1208.
3. Khawar H, Kelley W., Guzman N. Fresh Frozen Plasma (FFP). *StatPearls.* Last Update: July 2, 2019.
4. Carothers C., Giancarelli A., Ibrahim J., Hobbs B. Activated prothrombin complex concentrate for warfarin reversal in traumatic intracranial hemorrhage. *J. Surg. Res.* 2018; 223:183-187.
5. Chowdary P., Tang A., Watson D., et al. Retrospective Review of a Prothrombin Complex Concentrate (Beriplex P/N) for the Management of Perioperative Bleeding Unrelated to Oral Anticoagulation. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2018; 24(7):1159-1169.

Пациент с протезом клапана сердца, принимавший варфарин перед экстренным хирургическим вмешательством

Рыбка М.М.

Мужчина, возраст 61 год, масса тела 95 кг, доставлен бригадой скорой помощи в приемный покой отделения неотложной травматологии в связи с переломом правой бедренной кости. При осмотре отмечалась выраженная, напряженная гематома, имелась тенденция к увеличению её объема. На обзорной рентгенограмме правой бедренной кости были выявлены перелом шейки бедренной кости и признаки нарушения целостности вертлужной впадины; при обзорной рентгенографии органов грудной клетки выявлено инородное тело в проекции аортального клапана (протез аортального клапана?). При опросе пациента выяснено, что 6 лет назад ему была выполнена транскатетерная имплантация аортального клапана, после чего до настоящей госпитализации он принимал варфарин. Перед поступлением в операционную: в общем анализе крови концентрация гемоглобина – 100 г/л, тромбоцитов – $197 \times 10^9/\text{л}$, МНО 3,5.

Подготовка к экстренному оперативному вмешательству:

- Введено 2500 МЕ препарата КПК. Через 15 минут после введения, повторно выполнен контроль МНО. Показатель МНО составил 1,9; дополнительно введено 500 МЕ КПК.
- Введение препарата витамин К1 (фитоменадиона) внутривенно 20 мг, при наличии геморрагического синдрома в раннем послеоперационном периоде – повторное введение 10 мг фитоменадиона.

Комментарий

Для проведения экстренного оперативного вмешательства у пациента, принимающего варфарин, необходимо возмещение дефицита витамин К-зависимых факторов свертывания. Введение КПК экономит время и позволяет в короткие сроки достигнуть целевых показателей МНО, т.е. показателей физиологического гемостаза, при которых минимален риск тромботических осложнений, так как компонентами КПК, помимо факторов свертывания, являются естественные антикоагулянты. Использование свежезамороженной плазмы в этой ситуации возможно, однако необходимо время для определения группы крови,

подбора и совмещения компонента крови, выполнения биологической пробы. Помимо всего прочего, необходимы трансфузии больших объемов свежезамороженной плазмы (более 2 литров), что чревато волемиической перегрузкой, развитием трансфузионных осложнений. В последующем, после остановки кровотечения и стабилизации состояния пациента, когда риск геморрагических осложнений минимален, с целью профилактики тромботических осложнений в первые трое суток наблюдения назначают низкомолекулярные гепарины под контролем анти-FХа активности, в последующем – переход на прием варфарина.

Литература

1. D'Ascenzo F., Salizzoni S., Saglietto A. et al. Incidence, predictors and cerebrovascular consequences of leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019; 56 (3) 484-494.
2. Chowdary P, Tang A, Watson D, et al. Retrospective Review of a Prothrombin Complex Concentrate (Beriplex P/N) for the Management of Perioperative Bleeding Unrelated to Oral Anticoagulation. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2018; 24(7):1159-1169.
3. Polito N.B., Kanouse E., Jones CMC, et al. Effect of vitamin K administration on rate of warfarin reversal. *Transfusion.* 2019;59(4):1202-1208.

Пациент с фибрилляцией предсердий, принимавший ривароксабан, перед экстренной аппендэктомией

Галстян Г.М.

Мужчина, 52 лет, в анамнезе в течение 3 лет отмечал пароксизмы фибрилляции предсердий, для профилактики приступов принимал амиодарон (400 мг/сут), для профилактики тромбоэмболических осложнений – ривароксабан 20 мг/сут. Госпитализирован в стационар в связи с болями в правой подвздошной области. При обследовании заподозрен острый аппендицит, запланирована диагностическая лапароскопия. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 38 сек, протромбин по Квику – 20%.

Действия, которые нужно предпринять:

Учитывая, что последний прием ривароксабана был утром, для реверсии действия ривароксабана однократно введен четырехфакторный КПК (препарат Октаплекс®) в дозе 1000 МЕ. В результате протромбин по Квику увеличился до 80%, МНО – 1,2, выполнены лапароскопия, аппендэктомия. Периоперационных осложнений не было. Через 2 дня после операции возобновил прием ривароксабана, выписан из стационара.

Комментарий

Применение КПК для реверсии эффекта прямых оральных антикоагулянтов, которые включают ингибиторы фактора свертывания X, т.е. ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и ингибиторы тромбина, является новой областью применения КПК [1]. По данным Норвежского национального регистра [2], у больных с атриальной фибрилляцией частота больших и клинически значимых геморрагических осложнений при приеме ривароксабана – 8,48%, апиксабана – 4,18%. По данным когортного исследования [3], включавшего 44 057 больных, принимавших оральные антикоагулянты, инцидентность больших геморрагических осложнений составила при приеме апиксабана – 3,3 на 100 человек в год, ривароксабана – 5,0 [3]. В исследовании SAMURAI-NVAF [4] большие геморрагические осложнения возникли у 10 больных, принимавших прямые оральные антикоагулянты (7 ривароксабан, 2 – апиксабан, 1 – дабигатран), у 8 – кровоизлияние в мозг, у 1 – субдуральная гематома, у 1 – желудочно-кишечное кровотечение. Введение малых доз КПК (16 МЕ/кг) сократило МНО

с 1,41 до 1,09, но у 5 больных отмечено увеличение внутримозговых гематом, четверым больным потребовалась хирургическая эвакуация гематом.

Механизм действия КПК при лечении коагулопатии, вызванной приемом прямых ингибиторов фактора Ха, обусловлен повышением продукции протромбиназы, что приводит к большей генерации тромбина [1]. В тесте генерации тромбина действие КПК при реверсии эффектов ривароксабана у больных с геморрагическими осложнениями проявлялось увеличением на 68% эндогенного тромбинового потенциала, на 54% Стах, на 28% протромбина по Квику и укорочением АЧТВ на 7% [5]. В исследовании S. Schulman и соавт. [6], проведенном в 9 клиниках Канады, фиксированную дозу КПК 2000 МЕ вводили 66 больным с кровотечениями, развившимися в результате приема ривароксабана или апиксабана. Хорошая эффективность была зарегистрирована в 65% случаев, умеренная – в 20%, и плохая или отсутствие эффекта – в 15%. Эти данные близки к результатам работы [7], в которой КПК вводили 84 больным для лечения геморрагического синдрома, вызванного приемом ривароксабана или апиксабана. У 70,2% больных он проявлялся внутричерепными кровоизлияниями, в 15,5% – желудочно-кишечными кровотечениями. Доза КПК составила 25 МЕ/кг, повторное введение осуществляли, если после первой дозы КПК кровотечение не останавливалось. Лечение КПК оказалось эффективным у 69,1% больных, неэффективным – у 30,9% больных. Наиболее часто неэффективной коррекция гемостаза с помощью КПК была у больных с внутричерепными кровоизлияниями. В то же время имеется описание [8] двух пожилых больных 85 и 77 лет, у которых в результате приема апиксабана развились массивные внутримозговые кровоизлияния и субдуральные гематомы, которые были успешно вылечены консервативно введением КПК в дозе 25 МЕ/кг.

В настоящее время внедряются специфические антитоды прямых ингибиторов фактора X. Андексанет альфа представляет собой рекомбинантную модифицированную молекулу фактора Ха, который связывает и блокирует действие ингибиторов фактора Ха. Однако андексанет альфа находится на стадии клинических испытаний. Поэтому КПК являются доступной альтернативой реверсии действия прямых оральных антикоагулянтов.

В настоящем наблюдении у больного не было геморрагических осложнений, действие ривароксабана находилось в «терапевтическом окне» (анти-Ха активность 0,6), но больной нуждался в экстренном оперативном вмешательстве. Реверсия действия ривароксабана с помощью КПК позволило выполнить его без осложнений.

Литература

1. Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Prothrombin Complex Concentrates for Bleeding in the Perioperative Setting. *Anesth Analg*. 2016;122(5):1287–300.
2. Halvorsen S, Ghanima W, Fride Tvete I, Hoxmark C, Falck P, Solli O, et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2017 Jan;3(1):28–36.
3. Adeboyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ, White J, Rosenberg A, Abarca J, et al. Major Bleeding Risk During Anticoagulation with Warfarin, Dabigatran, Apixaban, or Rivaroxaban in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(9):968–78.
4. Yoshimura S, Sato S, Todo K, Okada Y, Furui E, Matsuki T, et al. Prothrombin complex concentrate administration for bleeding associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: The SAMURAI-NVAF study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;375:150–7.
5. Schenk B, Goerke S, Beer R, Helbok R, Fries D, Bachler M. Four-factor prothrombin complex concentrate improves thrombin generation and prothrombin time in patients with bleeding complications related to rivaroxaban: A single-center pilot trial. *Thrombosis Journal*. 2018;16(1).
6. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, Nahirniak S, Lin Y, Lieberman L, et al. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018;
7. Majeed A, Ågren A, Holmström M, Bruzelius M, Chaireti R, Odeberg J, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*. 2017 Oct 12;130(15):1706–12.
8. Faust AC, Tran DM, Lo C, Lai S, Sheperd L, Liu M, et al. Managing Nonoperable Intracranial Bleeding Associated With Apixaban: A Series of 2 Cases. *Journal of Pharmacy Practice*. 2018;31(1):107–11.



Пациент с нарушениями гемостаза вследствие недостаточного поступления витамина К с пищей, осложнившимся гематомой спинномозгового канала

Галстян Г.М.

Больной П, 59 лет, страдает диффузной В-крупноклеточной лимфомой с поражением печени, головки поджелудочной железы, осложнившейся развитием холестаза. Произведена чрескожная чреспеченочная холедохостомия. Госпитализирован в стационар для проведения химиотерапии. Спустя две недели после госпитализации стал жаловаться на потерю двигательной функции и чувствительности верхних конечностей. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ), при которой в переднем ликворном пространстве позвоночного канала на уровне С2-С7 выявлено интрадуральное экстремедуллярное объемное образование овальной формы толщиной 7 мм и протяженностью 91 мм, деформировавшее и смещавшее спинной мозг кзади. Заподозрено поражение спинного мозга лимфомой, однако при пересмотре результатов МРТ высказано предположение, что образование соответствует по плотности крови.



Рисунок 1. МРТ: интрадуральное экстремедуллярное объемное образование овальной формы, деформирующее и смещающее спинной мозг кзади.

При обследовании выявлена гипокоагуляция: АЧТВ 50 сек, фибриноген 2,3 г/л, протромбин по Квику 4%, МНО 8, фактор II 3 %; фактор VII 4 %; фактор IX 4,1 %; фактор X 2 %. Заподозрен прием варфарина, однако больной категорически его отвергал. Выяснилось, что после холедохостомии ему рекомендовали пить желчь, что он и делал, но поскольку она была горькой на вкус, он запивал ее пивом. В стационаре, где он не мог выпить пиво, он перестал пить желчь (рис. 2), в связи с чем нарушилось всасывание витамина К, потребляемого с пищей.



Рисунок 2. Дренаж с поступающей желчью у больного.

Таким образом, причиной нарушений гемостаза стало недостаточное всасывание в желудочно-кишечном тракте витамина К в связи с отсутствием желчи.

Клинический портрет 5

Действия, которые нужно предпринять:

Был введен КПК в дозе 1500 МЕ (20 МЕ/кг), начата терапия витамином К1 внутривенно. Уже через 15 мин после введения КПК АЧТВ – 32 сек, МНО 2, возобновлен пероральный прием желчи. Через 2 дня АЧТВ – 35 сек, МНО 1,2. На контрольной МРТ через 2 месяца отмечена резорбция гематомы в спинномозговом канале (рис. 3)

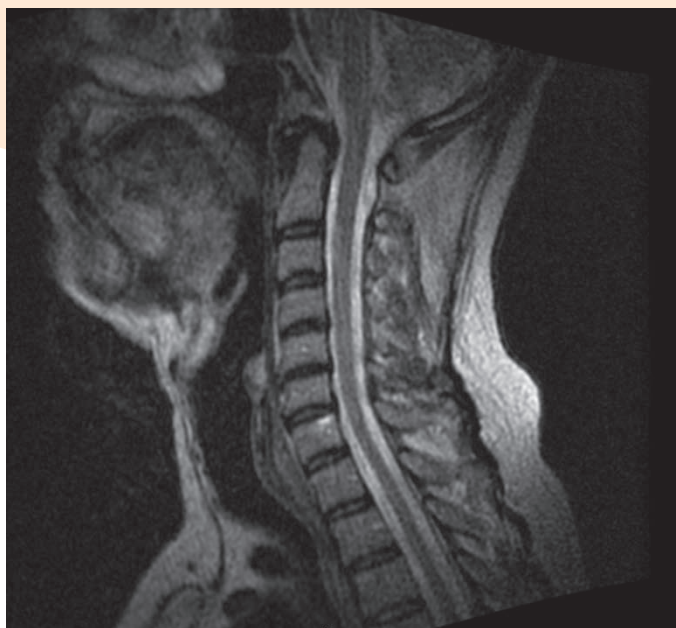


Рисунок 3. Магнитно-резонансная томография: через 2 мес. – отсутствие образования в спинномозговом канале, нет сдавления спинного мозга

Комментарий

Дефицит витамин К-зависимых факторов, связанный с недостаточным поступлением витамина К, чаще встречается у детей [1]. Витамин К – жирорастворимый витамин. Витамин К поступает в организм человека преимущественно с пищей, суточная потребность в нем составляет 100-200 мкг. Для его усвоения необходимы желчные кислоты. В данном клиническом наблюдении дефицит витамин К-зависимых факторов возник из-за отсутствия желчи при приеме пищи и, следовательно, нарушения всасывания витамина К. Показанием к введению КПК была гематома, сдавившая спинной мозг. В дальнейшем гемостаз был обеспечен возобновлением приема желчи с пищей и парентеральным введением витамина К.

Литература

1. McNinch A., Busfield A., Tripp J. Vitamin K deficiency bleeding in Great Britain and Ireland: British Paediatric Surveillance Unit Surveys, 1993--1994 and 2001--2002. Arch. Dis Child. 2007; 92: 759--766.

Пациент, отравившийся антикоагулянтными родентицидами *Галстян Г.М.*

Больной Р., 46 лет, был госпитализирован в связи с развитием напряженных гематом на туловище, верхних конечностях, в правой ягодичной области, макрогематурией, носовым кровотечением (рис. 4). При поступлении протромбин по Квику был 3,2%, МНО 14,5, АЧТВ – 79 сек, фибриноген 5,7, протеин С 4%, концентрация гемоглобина крови – 35 г/л, лейкоцитов – $11,6 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов - $258 \times 10^9/\text{л}$. Больной отметил, что геморрагический синдром развился у него после приема с пищей растительного масла, которое, как стало известно позже, было выжато из семечек, хранившихся в амбаре, где проводилась дератизация с помощью зоокумаринов.

В стационаре по месту жительства была начата терапия свежезамороженной плазмой, эритроцитной взвесью, викасолом, транексамовой кислотой, аминокaproновой кислотой, однако сохранялся геморрагический синдром и гипокоагуляция: АЧТВ – 180 сек, протромбин по Квику менее 4%, МНО более 10, в связи с чем больной был переведен в специализированное учреждение.



А. Гематомы на руке

Б. Гематомы на туловище

Рисунок 4. Геморрагический синдром у пациента после отравления родентицидами.

При переводе состояние больного было тяжелым, имелись множественные гематомы на туловище, гемоглобин крови 54 г/л, протромбин 40 %, МНО 1,7, фибриноген 4,6 г/л, АЧТВ 50 сек.

Действия, которые нужно предпринять:

У больного отсутствовал сосудистый доступ, необходима была катетеризация центральной вены. После введения 2000 МЕ КПК (Октаплекс®) МНО стало равно 1,0, и больному была катетеризована правая внутренняя яремная вена. В дальнейшем ему однократно вводили КПК (Октаплекс®) в дозе 500 МЕ, трижды переливали свежзамороженную плазму, однократно – эритроцитную взвесь, начата терапия витамином К1 – сначала внутривенно, а затем и перорально. Через 2 недели был выписан без геморрагического синдрома с рекомендацией продолжить в течение месяца прием витамина К1 внутрь в дозе 10 мг/сут.



Рисунок 5. Через 2 недели лечения - отсутствие геморрагического синдрома.

Комментарий

Зоокумарины или суперварфарины представляют собой класс родентицидов, разработанных в 1970-х годах для преодоления устойчивости к варфарину у крыс. Суперварфарины – долгоживущие жирорастворимые антикоагулянты, период полужизни которых достигает 69 сут [1]. Они в 100 раз сильнее варфарина [2]. Эпидемиологических работ о частоте отравления суперварфаринами нет, но число случаев отравления растет с каждым годом: в 1983 г. было 5133 сообщения об отравлениях, а уже в 1995 г. – 13 423 случаев. Клинически и лабораторно отравление суперварфаринами не отличается от передозировки варфарина [1, 2]. Диагноз отравления суперварфаринами следует рассматривать в случае длительно

Клинический портрет 6

сохраняющегося удлинения протромбинового времени и дефицита витамин К-зависимых факторов при отсутствии других причин их развития (заболеваний печени и др.). Доказать наличие суперварфарина можно с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [2]. Период полужизни суперварфарина составляет до 70 суток. Смертность среди людей при отравлении суперварфарином невысока. Из 79 025 случаев отравления суперварфарином, о которых было сообщено за 8-летний период, зарегистрировано только 8 (0,08%) летальных исходов [2]. В другой, меньшей серии наблюдений умерли 6 (25%) из 24 пациентов, отравившихся родентицидом бродифакумом [3]. Прогноз во многом определяется адекватной терапией. В настоящем наблюдении применение КПК позволило быстро скорректировать нарушения гемостаза и выполнить инвазивную процедуру – установить катетер в центральную вену, через который в дальнейшем проводилась заместительная терапия компонентами крови. Поскольку длительность действия зоокумаринов составляет несколько месяцев, больной в последующем был переведен на пероральный прием витамина К.

Литература

1. Spahr J.E., Maul S., Rodgers G.M. Superwarfarin Poisoning: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Am. J. Hematol.* 2007; 82 (7): 656–660.
2. Chua J.D., Friedenberг W.R. Superwarfarin poisoning. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158(17): 1929—1932.
3. Helmuth R.A., McCloskey D.W., Doedens D.J., Hawley D.A. Fatal ingestion of a brodifacoum-containing rodenticide. *Lab. Med.* 1989; 20; 25—27



Пациентка с внутримозговой гематомой, развившейся в результате приема варфарина

Кондратьев А.Н.

Женщина 68 лет, перенесшая протезирование митрального клапана и получавшая варфарин и ацетилсалициловую кислоту, была госпитализирована в связи с внезапно возникшими нарушением речи, слабостью и потерей чувствительности в правых конечностях. При осмотре была в ясном сознании, несколько возбуждена, отмечались выраженная дизартрия, правосторонний гемипарез, АД 180/100 мм рт. ст., МНО 4,2. На компьютерной томографии (КТ) головного мозга определялось кровоизлияние в левый зрительный бугор объемом 36 мл, без прорыва в желудочковую систему с умеренным масс-эффектом.

Действия, которые нужно предпринять:

С целью профилактики увеличения размеров гематомы были назначены препараты для стабилизации и снижения АД, с той же целью для нормализации свертывающих свойств крови произведена трансфузия двух доз свежезамороженной плазмы, введено 20 мг викасола. На этом фоне состояние пациентки ухудшилось. Появилось угнетение сознания до глубокого оглушения, парез взора вверх, narosла дизартрия, углубился правосторонний гемипарез. Защитные рефлексы верхних дыхательных путей были сохранены, показаний к интубации трахеи не было, но дыхание – по типу Чейн-Стокса. На повторной КТ отмечено увеличение размеров гематомы с прорывом крови в третий желудочек. Больная была переведена в отделение реанимации, где при обследовании МНО-3,8, АД 170/100. Для поддержания систолического АД в пределах 140-150 мм рт.ст. начата внутривенная инфузия раствора нимодипина (нимотоп 0,2 мг/мл), со скоростью 1 мг в час), подбор дозы – по уровню АД методом титрования. Для коррекции коагуляционных свойств крови использован КПК Октаплекс® в максимально рекомендованной дозе 3000 МЕ внутривенно, инфузоматом в течение 1 ч. Состояние пациентки стабилизировалось. Через 2 часа после окончания инфузии Октаплекса® МНО стало 1,2. На КТ через 6 часов размеры гематомы были прежними, МНО-1,3. В дальнейшем состояние пациентки улучшилось, ликвор санировался от крови в течение 4-х недель, неврологическая симптоматика частично регрессировала. Выписана в стабильном состоянии для продолжения реабилитационного лечения.

Комментарий

Лечение больных с внутримозговым кровоизлиянием нетравматической этиологии остается трудной задачей и для анестезиолога-реаниматолога, и для нейрохирурга. Одной из основных проблем в остром периоде является стабилизация первоначального объема гематомы. Гипокоагуляция являлась реальной причиной увеличения размеров гематомы. Другой важнейший фактор стабилизации объема гематомы – поддержание безопасного уровня артериального давления (систолическое АД 140-160 мм рт ст) [1, 2]. Восстановление содержания в плазме факторов свертывания II, VII, IX и X возможно с помощью витамина К и свежезамороженной плазмы, что и было предпринято на первом этапе лечения больного. Однако введение витамина К не могло оказать существенного влияния на стабилизацию размеров внутримозговой гематомы, так как ожидаемый эффект развивается только через 6-24 часа. Трансфузия свежезамороженной плазмы у большинства пациентов не приводит к нормализации МНО в течение 2-4 часов. Кроме того, нередко требуется большой объем трансфузий, препятствующий выполнению второй задачи – поддержанию умеренной артериальной гипотонии. Количество доз свежезамороженной плазмы, необходимое для нормализации МНО, является предметом дискуссий. Более безопасным с позиций нежелательного увеличения ОЦК считается расчет на массу тела больного, а именно 10-20 мл/кг. Требуется перелить не менее 750-1000 мл [3, 4, 5, 6]. Дополнительная задержка – подготовка плазмы к трансфузии и далеко не редкие проблемы с ее поиском и доставкой в стационар [7].

В данном наблюдении МНО после двух доз плазмы практически не изменилось, но в результате трансфузии 500 мл появились трудности с обеспечением другого компонента стабилизации размеров гематомы – поддержания АД на целевых цифрах. Применение КПК Октаплекс® изменило ситуацию принципиально. Препарат использовался по показаниям, в соответствии с инструкцией по применению [8, 9]. Тромботических осложнений у пациентки не возникло. Терапию варфарином возобновили через 1,5 месяца после внутримозгового кровоизлияния [7].

Литература

1. Elliott J, Smith M. The acute management of intracerebral hemorrhage: a clinical review. *Anesth Analg.* 2010; 110:1419-1427.
2. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, Freeman WD, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review of expert opinion. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:82-92.
3. Frontera JA, Lewin III JJ, Rabinstein AA et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: A statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care* 2016;43:6-46.
4. Hickey M, Gatién M, Taljaard M, et al. Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in emergency department. *Circulation.* 2013; 128:360-364.
5. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schlinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015;313:824-836.
6. Lee SB, Manno EM, Layton KF, Wijdicks EFM. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology.* 2006;67:1272-1274
7. Majeed A, Kim Y.K, Roberts PS. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke.* 2010.41:2860-2866
8. Bershad EM, Suarez JI. Prothrombin complex concentrates for oral anticoagulant therapy-related intracranial hemorrhage: a review of literature. *Neurocrit Care.* 2010;12:403-413
9. Claassen DO, Kazemi N., Zubkov AV, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Restarting anticoagulation therapy after warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Arch. Neurol.* 2008.65:1313-1318



Пациентка с механическим протезом аортального клапана сердца, синтетическим протезом восходящего отдела и дуги аорты, шовной пластикой корня аорты и кровотечением в раннем послеоперационном периоде

Еременко А.А.

У пациентки, 58 лет, 9 лет назад было выполнено протезирование аортального клапана механическим протезом, аневризмомэктомия восходящего отдела аорты с протезированием восходящего отдела аорты синтетическим протезом и эндопротезирование дистального анастомоза и дуги аорты. Поступила для выполнения операции по поводу дисфункции протеза аортального клапана. Получала варфарин 2,5 мг х 1 раз в сутки, МНО при этом сохранялось в пределах 2,0-3,0. Лабораторные данные: концентрация гемоглобина крови – 125 г/л, гематокрит – 38 %, тромбоциты – 159×10^9 /л, МНО – 2,64. Был отменен варфарин, назначен эноксапарин по 40 мг 2 раза в сутки. Через 7 дней после отмены варфарина и уменьшения МНО до 1,13 пациентке была выполнена операция: репротезирование аортального клапана механическим протезом, шовная пластика корня аорты, септальная миоэктомия в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиopleгии. Отмечалась повышенная диффузная кровоточивость операционной раны, что потребовало интраоперационно проведения массивной гемостатической терапии: донорская эритроцитная взвесь – 1170 мл; свежемороженая плазма – 900 мл; кристаллоиды – 560 мл. Кровопотеря составила 800 мл (15 мл/кг). Ранний послеоперационный период протекал со склонностью к артериальной гипертензии – проводилась инфузия нитропруссиды натрия; а также отмечен повышенный темп геморрагического отделяемого по дренажам: за 2 часа 450 мл, что составило – 4,2 мл/кг/час. В лабораторных показателях: концентрация гемоглобина крови – 95 г/л, тромбоцитов – 73×10^9 /л, активированное время свертывания 162 сек, АЧТВ – 41,3 сек, МНО – 1,8, фибриноген – 3,4 г/л.

Действия, которые нужно предпринять:

- КПК (Октаплекс®) 1500 МЕ (из расчета 0,9 мл/кг, необходимо ввести 63 мл готового раствора).

Комментарий

Учитывая повторную операцию, предшествующую терапии варфарином, диффузную кровоточивость тканей во время операции, высокий темп выделения по дренажам в послеоперационном периоде при относительно нормальных показателях коагулограммы, показано введение КПК [1-4].

Литература

1. EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019; 56(3):488–494. DOI:10.1093/ejcts/ezz099
2. Mehta R.H., Sheng S., O'Brien S.M., et al. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: incidence, risk factors, time trends, and outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2:583–90.
3. National Clinical Guideline Centre (UK). Blood transfusion. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015a. NICE Guideline, No. 24. 16, Cryoprecipitate: thresholds and targets. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338779/>.
4. National Clinical Guideline Centre (UK). Blood transfusion. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015b. NICE Guideline, No. 24. 17, Cryoprecipitate: doses. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338787/>.

Пациент с механическим протезом клапана сердца и синтетическим протезом восходящего отдела аорты с кровотечением по дренажам в первые часы после операции

Еременко А.А.

Пациент, 58 лет, поступил для хирургического лечения с диагнозом: «Врожденный порок сердца: Двухстворчатый аортальный клапан с аортальной недостаточностью 3 степени. Аневризма корня и восходящего отдела аорты. Митральная недостаточность 2 степени. ИБС: стенокардия напряжения 2 функциональный класс. Недостаточность кровообращения 3 функциональный класс (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA)».

Пациенту было выполнено оперативное вмешательство: протезирование аортального клапана и восходящего отдела аорты клапаносодержащим кондуитом по методике Bentall-de-Bovo в модификации Kouchoukos, аортокоронарное шунтирование ветви тупого края и огибающей артерии в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиopleгии.

Интраоперационно с помощью аппарата «Cell-Saver» было собрано и перелито 1100 мл аутологичной эритроцитной взвеси. После оперативного вмешательства пациент поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии. В раннем послеоперационном периоде в первые часы отмечен повышенный темп отделяемого по дренажам, составивший 12,7 мл/кг/час (суммарно – 1270 мл).

Лабораторные показатели: концентрация гемоглобина крови – 117 г/л, тромбоцитов 114×10^9 /л, активированное время свертывания 199 сек., фибриноген 3,48 г/л, по данным РОТЭМ показатель EXTEM CT – 102 сек (норма до 79 сек), HEPTM CT – 737 сек, INTEM – 800 сек.

Действия, которые нужно предпринять:

- Протамина сульфат – 150 мг.
- Транексамовая кислота – 1000 мг (10 мг/кг).
- Октаплекс® – 1000 МЕ (15 МЕ/кг).
- Эритроцитная взвесь – 600 мл .

Комментарий

Учитывая удлиненные значения активированного времени свертывания, а также НЕРТЕМ СТ, нельзя исключить недостаточную инактивацию гепарина, в связи с чем введено дополнительно 150 мг протамина сульфата. Поскольку в послеоперационном периоде, несмотря на инфузию транексамовой кислоты, отмечался высокий темп выделения крови по дренажам, а время свертывания по внешнему пути на основании данных РОТЭМ составило 102 сек (ЕХТЕМ СТ), введено 1000 МЕ Октаплекса® (из расчета 15 МЕ/кг) [1-5].

Литература

1. EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2019; 56(3):488–494. DOI:10.1093/ejcts/ezz099
2. Ferraris V.A., Brown J.R., Despotis G.J., et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. Ann Thorac Surg. 2011;91:944–82.
3. Ferraris V.A., Ferraris S.P., Saha S.P., et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. Ann Thorac Surg. 2007;83:527–86.
4. Koster A., Faraoni D., Levy J.H. Antifibrinolytic therapy for cardiac surgery: an update. Anesthesiology. 2015;123:214–21.
5. Pifarre R., Babka R., Sullivan H.J., et al. Management of postoperative heparin rebound following cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg. 1981;81:378–81.

Пациентка с желудочно-кишечным кровотечением, принимавшая синкумар Еременко А.А.

Пациентка, 77 лет, с установленным кава-фильтром в нижнюю полую вену, состоянием после тромбоза легочной артерии, тромбозом глубоких вен нижней конечности поступила в связи с желудочно-кишечным кровотечением. Получала синкумар в дозе 5 мг/сут под контролем МНО, которое поддерживали в диапазоне от 2,5 до 3, в сочетании с дезагрегантной терапией аспирином в дозе 100 мг/сут. На фоне полного благополучия отметила появление интенсивных болей в эпигастрии, ухудшение состояния в виде резкой слабости, головокружения, появления «дегтеобразного» стула, была госпитализирована в стационар. При поступлении, концентрация гемоглобина крови 65 г/л, МНО – 7,25. При эзофагогастродуоденоскопии выявлены признаки активного кровотечения из слизистой двенадцатиперстной кишки, источником которого являлось диффузное капиллярное просачивание (F1b по классификации Фореста). Эндоскопический гемостаз не осуществляли ввиду риска усиления кровотечения из мест вколов. Лабораторные показатели: концентрация гемоглобина крови 65 г/л, МНО 7,25.

Действия, которые нужно предпринять:

- Отмена Синкумара.
- Эритроцитная взвесь 900 мл.
- Свежезамороженная плазма 600 мл.
- КПК 3000 МЕ (35 МЕ/кг).

Комментарий

У пациентки с установленным кава-фильтром во время лечения непрямymi антикоагулянтами и дезагрегантами развилось желудочно-кишечное кровотечение, постгеморрагическая анемия. Для реверсии гипокоагуляционного эффекта Синкумара введен КПК, что позволило остановить кровотечение.

Повторно была госпитализирована через 6 месяцев. Лабораторные показатели: концентрация гемоглобина крови 120 г/л, МНО 7. При контрольной эзофагогастродуоденоскопии признаков желудочно-кишечного кровотечения не обнаружено.

Действия, которые нужно предпринять:

- Отмена Синкумара.
- Отмена аспирина.
- Назначение витамина К.
- Динамическое наблюдение.

Комментарий

Наблюдаемое увеличение МНО было обусловлено передозировкой непрямого антикоагулянта и не сопровождалось кровотечением. Согласно клиническим рекомендациям, показаний к активной гемостатической терапии не было. Достаточно отменить непрямые антикоагулянты и аспирин. До достижения целевых значений МНО назначается витамин К [1-3].

Литература

1. EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019; 56(3):488–494. DOI:10.1093/ejcts/ezz099
2. Tanaka K.A., Mazzeffi M., Durila M. Role of prothrombin complex concentrate in perioperative coagulation therapy. *J Intensive Care.* 2014;2:60.
3. Theusinger O.M., Baulig W., Seifert B., et al. Relative concentrations of haemostatic factors and cytokines in solvent/detergent-treated and fresh-frozen plasma. *Br J Anaesth.* 2011;106:505–11.

Пациентка с массивным кровотечением во время плановой операции кесарево сечение

Пырегов А.В., Королев А.Ю.

У пациентки 47 лет во время оперативного родоразрешения, связанного с аномальной инвазией плаценты, произошла одномоментная кровопотеря объемом 1800 мл. Суммарная кровопотеря во время операции составила 3000 мл. Исходно женщина не имела патологии коагуляции. Клинически отмечалась диффузная кровоточивость из раневых поверхностей. Лабораторные показатели на высоте кровотечения: гемоглобин 88 г/л, тромбоциты 184×10^9 /л, фибриноген 3,45 г/л, АЧТВ 30,2 сек, МНО 1,66.

Действия, которые нужно предпринять:

- Хирургический гемостаз.
- Инфузионная терапия.
- Транексамовая кислота 40 мг/кг.
- КПК 500 МЕ.
- Подготовка к переливанию свежезамороженной плазмы.

Комментарий

Первоочередной задачей в данной ситуации является хирургическая остановка кровотечения. Применение транексамовой кислоты в лечебной дозировке предотвращает лизис полимеризованного фибрина, а КПК позволяет компенсировать недостаток основных факторов свертывания крови до начала трансфузии свежезамороженной плазмы, когда ее введение не может быть начато незамедлительно. 1 МЕ активности фактора свертывания эквивалентна 1 мл нормальной плазмы человека. В послеоперационном периоде обязательно требуется лекарственная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений [1-9].

Литература

1. Клинические рекомендации «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях» МЗ РФ
2. Pacheco L.D., Saade G.R., Hankins G.D.V. Medical management of postpartum hemorrhage: An update. *Semin Perinatol.* 2019;43(1):22-26.
3. David J.S., Imhoff E., Parat S., Augey L., et al. Use of thrombelastography to guide posttraumatic hemostatic therapy: More coagulation factor concentrates and less allogenic blood transfusion? *Transfus Clin Biol.* 2016; 23(4):205-211
4. Pacheco L.D., Saade G.R., Costantine M.M., Clark S.L. An update on the use of massive transfusion protocols in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(3):340-4
5. Glynn J.C., Plaat F. Prothrombin complex for massive obstetric haemorrhage. *Anaesthesia.* 2007; 62(2):202-3.
6. Kikuchi M., Itakura A., Miki A, Nishibayashi M, et al. Fibrinogen concentrate substitution therapy for obstetric hemorrhage complicated by coagulopathy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(4):770-6.
7. ACOG. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Bulletins-Obstetrics, Committee on Practice. Obstet Gynecol,* 2017;130(4):168-186.
8. Pereira D., Liotta E., Mahmoud A.A. The use of Kcentra® in the reversal of coagulopathy of chronic liver disease. *J Pharm Pract.* 2018; 31 (1): 120-125.
9. Ghadimi K., Welsby I.J. Pro: factor concentrates are essential for hemostasis in complex cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; 32 (1): 558-564.

Пациентка со сверхмассивным кровотечением во время плановой операции кесарево сечение

Пырегов А.В., Королев А.Ю.

Пациентке 38 лет выполнена операция кесарево сечение по поводу Placenta percreta. Кровопотеря во время операции составила 6500 мл, что потребовало проведения гистерэктомии. На пике кровопотери развился геморрагический шок III степени. Использовалась вазопрессорная поддержка. Операция выполнена в условиях аппаратной реинфузии. Объем инфузионно-трансфузионной терапии составил 170% ОЦК. Лабораторные показатели на высоте кровотечения: гемоглобин 71 г/л, тромбоциты $114 \times 10^9/\text{л}$, фибриноген 1,6 г/л, АЧТВ 32 сек, МНО 1,76.

Действия, которые нужно предпринять:

- Гистерэктомия.
- Инфузионная терапия.
- Транексамовая кислота 40 мг/кг.
- КПК 1000 МЕ.
- Трансфузия свежзамороженной плазмы.
- Переливание эритроцитсодержащих компонентов крови.

Комментарий

Главным мероприятием явилась гистерэктомия, позволившая устранить источник кровотечения. Введение КПК дало возможность компенсировать потерю факторов свертывания крови, о чем свидетельствовало увеличение МНО до начала трансфузии свежзамороженной плазмы, но не является полноценной заменой, подбор дозировки – из расчета 1 МЕ активности фактора свертывания эквивалентна 1 мл нормальной плазмы человека. Переливание тромбоцитной массы не показано. Криопреципитат не вводился в связи с тем, что после трансфузии свежзамороженной плазмы плазменная концентрация фибриногена составила 2,4 г/л. В данной ситуации обязательно требуется профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Литература

1. Клинические рекомендации «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях» МЗ РФ
2. Pacheco L.D., Saade G.R., Hankins G.D.V. Medical management of postpartum hemorrhage: An update. *Semin Perinatol.* 2019;43(1):22-26.
3. David J.S., Imhoff E., Parat S., Augey L., et al. Use of thrombelastography to guide posttraumatic hemostatic therapy: More coagulation factor concentrates and less allogenic blood transfusion? *Transfus Clin Biol.* 2016; 23(4):205-211
4. Pacheco L.D., Saade G.R., Costantine M.M., Clark S.L. An update on the use of massive transfusion protocols in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(3):340-4
5. Glynn J.C., Plaat F. Prothrombin complex for massive obstetric haemorrhage. *Anaesthesia.* 2007; 62(2):202-3.
6. Kikuchi M., Itakura A., Miki A, Nishibayashi M, et al. Fibrinogen concentrate substitution therapy for obstetric hemorrhage complicated by coagulopathy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(4):770-6.
7. ACOG. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Bulletins-Obstetrics, Committee on Practice. Obstet Gynecol,* 2017;130(4):168-186.
8. Pereira D., Liotta E., Mahmoud A.A. The use of Kcentra® in the reversal of coagulopathy of chronic liver disease. *J Pharm Pract.* 2018; 31 (1): 120-125.
9. Ghadimi K., Welsby I.J. Pro: factor concentrates are essential for hemostasis in complex cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; 32 (1): 558-564.

Резюме

Концентраты протромбинового комплекса – это препараты экстренной помощи, позволяющие достигнуть быстрой нормализации нарушений гемостаза, вызванных дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови, реверсировать действие антагонистов витамина К, прямых оральных антикоагулянтов. Препараты позволяют избежать трансфузий больших объемов свежзамороженной плазмы, связанных с этим осложнений. В стационаре, в который поступают пациенты с нарушениями гемостаза, всегда должен быть запас концентратов протромбинового комплекса. Сочетание факторов свертывания с естественным антикоагулянтами делает концентраты протромбинового комплекса безопасными и эффективными.

Контактная информация

Галстян Геннадий Мартинович – д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» РФ, Заслуженный работник здравоохранения РФ
gengalst@gmail.com

Еременко Александр Анатольевич – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ Российский научный центр хирургии им.акад. Б.В.Петровского. Заслуженный деятель науки РФ. Заслуженный врач РФ.
aeremenko54@mail.ru

Кондратьев Анатолий Николаевич – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист МЗ РФ по анестезиологии-реаниматологии СЗФО, заведующий НИЛ «Нейропротекции и нейрометаболических нарушений» РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, филиала НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург)
anest-neuro@mail.ru

Королев Алексей Юрьевич – врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ

Пырегов Алексей Викторович – д.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ
a_pyregov@oparina4.ru

Рыбка Михаил Михайлович – д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева Министерства здравоохранения РФ
rybkamikh@mail.ru

Краткая инструкция применения препарата Октаплекс®

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения в виде порошка или рыхлой массы белого или слегка голубоватого цвета; восстановленный раствор - прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость бесцветная или бледно-голубого цвета; растворитель – прозрачная бесцветная жидкость.

| | 1 флакон* |
|--|------------|
| фактор свертывания крови IX | 500 МЕ |
| фактор свертывания крови II (протромбин) | 280-760 МЕ |
| фактор свертывания крови VII | 180-480 МЕ |
| фактор свертывания крови X | 360-600 МЕ |
| протеин С | 260-620 МЕ |
| протеин S | 240-640 МЕ |

Вспомогательные вещества: гепарин натрия (в виде гепарина натрия) – 100-250, натрия цитрат – 130 мг.

Растворитель: вода д/и – 20 мл.

Номер и дата регистрации

ЛП-004107 от 30.01.17

АТХ

B02BD01: Фактор свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации

Показания

– лечение и периоперационная профилактика кровотечений при оперативных вмешательствах у пациентов с приобретенным дефицитом факторов протромбинового комплекса, развившимся, в частности, при лечении антагонистами витамина К или их передозировке, когда требуется быстрая коррекция дефицита;

– лечение и периоперационная профилактика кровотечений при оперативных вмешательствах у пациентов с врожденным дефицитом К-зависимых факторов свертывания II и X, когда препарат очищенного специфического фактора свертывания недоступен.

Режим дозирования

Препарат вводят в/в. Доза и длительность лечения зависят от степени выраженности нарушений, локализации и тяжести кровотечения, а также от клинического состояния пациента. Дозу и частоту введения препарата следует рассчитывать индивидуально для каждого пациента.

Интервалы между введениями препарата должны быть адаптированы к различным по продолжительности T1/2 различных факторов свертывания, входящих в состав протромбинового комплекса. Подбор и коррекция индивидуальной дозы осуществляются на основании регулярных определений концентрации конкретных факторов свертывания в плазме крови или таких показателей, как протромбиновое время и МНО, а также с учетом клинического состояния пациента, оцениваемого в динамике.

В случае массивного оперативного вмешательства обязателен тщательный мониторинг заместительной терапии с помощью коагуляционных тестов (определения уровней специфических факторов свертывания и/или проведение общих тестов для оценки протромбинового комплекса).

Лечение и периоперационная профилактика кровотечений у пациентов, получающих препараты антагонистов витамина К

Выбор дозы определяется исходным (до начала лечения) и целевым значением МНО.

В таблице приведен расчет доз препарата Октаплекс®, необходимых для нормализации значения МНО (≤ 1.2 в пределах 1 ч), в зависимости от исходных значений МНО.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы препарата Октаплекс® при различных значениях МНО

| Исходное значение МНО | 2-2.5 | 2.5-3.0 | 3-3.5 | >3.5 |
|--|---------|---------|---------|------|
| Доза препарата Октаплекс®** (мл готового раствора на 1 кг массы тела) | 0.9-1.3 | 1.3-1.6 | 1.6-1.9 | >1.9 |

* Содержание действующих веществ эквивалентно общему содержанию белка – 260-820 мг.

** Допускается введение повторных доз препарата, если МНО не достигло необходимого значения.

Разовая доза не должна превышать 3000 МЕ (120 мл препарата Октаплекс®). Значение МНО необходимо определять после введения каждой дозы.

У пациентов данной группы эффект коррекции нарушений гемостаза при введении препарата Октаплекс® сохраняется в течение 6-8 ч. В то же время эффект витамина К при одновременном его введении с препаратом достигается обычно в течение 4-6 ч. Таким образом, при совместном применении препарата Октаплекс® и витамина К повторное введение протромбинового комплекса, как правило, не требуется.

Т.к. данные рекомендации являются эмпирическими, а выраженность и продолжительность действия препарата могут значительно варьировать, в процессе лечения следует мониторировать МНО.

Лечение и периоперационная профилактика кровотечений у пациентов с врожденным дефицитом К-зависимых факторов свертывания II и X, когда препарат очищенного специфического фактора свертывания недоступен

Расчет дозы основан на том факте, что примерно 1 МЕ фактора II или фактора X на 1 кг массы тела повышает активность этих факторов на 0.02 и 0.017 МЕ/мл соответственно.

Вводимая доза специфического фактора выражается в международных единицах (МЕ), которые определяются стандартом ВОЗ для каждого фактора. Активность каждого фактора свертывания в плазме выражается или в процентах по отношению к нормальной плазме, или в МЕ по отношению к международному стандарту для специфического фактора свертывания.

1 МЕ фактора свертывания эквивалентна его количеству в 1 мл нормальной плазмы. Например, расчет необходимой дозы фактора X основан на эмпирических данных о том, что 1 МЕ фактора X на 1 кг массы тела повышает активность этого фактора на 0.017 МЕ/мл. Расчет необходимой дозы производят по формуле:

$$\text{Необходимая доза} = \text{масса тела (кг)} \times \text{желаемое повышение фактора X (МЕ/мл)} \times 59,$$

где 59 (мл/кг) – обратное значение установленного значения восстановления.

Расчет необходимой дозы для фактора II:

$$\text{Необходимая доза} = \text{масса тела (кг)} \times \text{желаемое повышение фактора II (МЕ/мл)} \times 50.$$

Если известно индивидуальное значение восстановления, то оно должно быть использовано для расчета дозы.

Подготовка препарата к введению

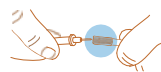
В процессе приготовления препарата и при его введении следует соблюдать правила асептики.

1. При необходимости доводят растворитель (вода для инъекций) и лиофилизат в закрытых флаконах до комнатной температуры. Если для согревания растворителя используется водяная баня, следует внимательно следить за тем, чтобы вода не вступала в контакт с резиновыми пробками или крышками флаконов. Температура водяной бани не должна превышать 37°C.

2. Удаляют защитные крышки с флаконов с лиофилизатом и растворителем, дезинфицируют резиновые пробки флаконов одной из дезинфицирующих салфеток.



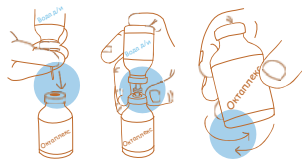
3. Короткий конец двухконцевой иглы освобождают от пластиковой упаковки, не дотрагиваясь до самой иглы. Затем протыкают в центре пробку флакона с растворителем, держа иглу строго вертикально. Необходимо проткнуть пробку так, чтобы во флаконе был виден только конец иглы.



4. Освобождают длинный конец двухконцевой иглы от пластиковой упаковки, не дотрагиваясь до самой иглы. Переворачивают флакон с растворителем и протыкают свободным концом иглы в центре пробку флакона с лиофилизатом. Вакуум во флаконе с лиофилизатом втянет воду для инъекций из флакона с растворителем.



5. Пустой флакон от растворителя с находящейся в нем иглой отделяют от флакона с лиофилизатом. Для полного растворения лиофилизата флакон аккуратно вращают. Время растворения должно составлять не более 10 мин. Полученный раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, бесцветным или бледно-голубым.



Введение препарата

Готовый к применению препарат следует вводить сразу после растворения. Однако, при условии соблюдения стерильности, восстановленный раствор может храниться до 8 ч при температуре от 20 до 25°C. До введения приготовленный раствор необходимо внимательно осмотреть. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим. Не использовать мутный раствор, а также раствор, содержащий осадок или взвешенные частицы.

При каждом введении необходимо регистрировать название и номер серии препарата. Перед началом введения рекомендуется определить ЧСС пациента и контролировать ее на протяжении всего введения. При выраженном увеличении ЧСС рекомендуется уменьшить скорость введения или прервать введение.

Краткая инструкция применения препарата Октаплекс®

1. После подготовки препарата к введению (как описано выше) удаляют защитное покрытие с фильтровальной иглы и прокалывают ею резиновую пробку флакона с растворившимся лиофилизатом.



2. Другой конец иглы соединяют с одноразовым шприцем объемом 20 мл.

3. Переворачивают флакон и набирают раствор в шприц.



4. Дезинфицируют кожу в месте введения с помощью дезинфицирующей салфетки.

5. Отсоединяют фильтровальную иглу от шприца и присоединяют иглу-бабочку.



Начальная скорость введения препарата составляет 1 мл/мин, затем - 2-3 мл/мин.

Фильтровальная игла предназначена только для одноразового использования. При наборе раствора в шприц следует всегда использовать только фильтровальную иглу. Тщательно избегать попадания в шприц крови, т.к. это может привести к формированию фибринового сгустка.

Любой неиспользованный раствор препарата следует утилизировать согласно существующим правилам.

Побочное действие

Частота встречаемости нежелательных реакций классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$, до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); очень редко (от $< 1/10\,000$).

Со стороны иммунной системы: редко - гиперчувствительность или аллергические реакции (ангионевротический отек, реакции в месте введения, озноб, гиперемия, сыпь, головная боль, изменения АД, тревожное состояние, тошнота, рвота, усиленное потоотделение, тахикардия, одышка или бронхоспазм). В некоторых случаях эти реакции могут прогрессировать до развития тяжелой анафилаксии.

Со стороны лабораторных показателей: редко - транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз.

Ниже перечислены нежелательные явления, зарегистрированные при постмаркетинговом применении препарата. Поскольку нежелательные явления регистрировались на добровольной основе, а также из-за неопределенного размера популяции пациентов, получавших препарат, частота встречаемости нежелательных явлений не может быть оценена достоверно.

Нежелательные явления, зарегистрированные при постмаркетинговом применении препарата

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, анафилактический шок, реакции гиперчувствительности.

Со стороны нервной системы: тремор.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: остановка сердца, тахикардия, тромбоз эмболические эпизоды*, сосудистая недостаточность, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия.

Со стороны дыхательной системы: одышка, дыхательная недостаточность.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота.

Со стороны кожи подкожной клетчатки: крапивница, сыпь.

Общие расстройства: лихорадка, озноб.

Из-за наличия в составе препарата гепарина возможно внезапное снижение количества тромбоцитов (аллергической природы) ниже значения 100 000/мкл или на 50% от исходного значения (тромбоцитопения типа II). У пациентов, у которых ранее не наблюдалась гиперчувствительность к гепарину, такое снижение числа тромбоцитов может развиваться через 6-14 дней после начала лечения. У пациентов с известной чувствительностью к гепарину такое снижение может развиваться в течение нескольких часов от начала лечения. Лечение препаратом следует немедленно прекратить в случае появления такой аллергической реакции. Таким пациентам не следует назначать в будущем препараты, содержащие гепарин.

Заместительная терапия может в редких случаях (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$) приводить к формированию циркулирующих антител, ингибирующих один или более факторов протромбинового комплекса. В таких случаях наблюдается снижение клинического эффекта.

* включая инфаркт миокарда, ишемический инсульт, эмболию легочной артерии, тромбоз глубоких вен, тромбозы периферических сосудов.

Противопоказания

- аллергическая реакция на гепарин или наличие в анамнезе гепарин-индуцированной тромбоцитопении;
- дефицит IgA, когда у пациента присутствуют антитела к IgA;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Беременность и лактация

Безопасность применения препаратов протромбинового комплекса у беременных и кормящих грудью женщин не установлена.

Особые указания

Перед применением препарата следует провести консультацию врача - специалиста в области лечения нарушений свертывания крови. Пациентам с приобретенным дефицитом витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (например, вследствие применения антагонистов витамина К) следует назначать препарат только при необходимости быстрой коррекции уровня протромбинового комплекса - при массивных кровотечениях или при экстренных хирургических вмешательствах. В остальных случаях бывает достаточно уменьшить дозу антагониста витамина К или назначить препарат витамина К.

У пациентов, получающих антагонисты витамина К, может исходно быть склонность к гиперкоагуляции, и применение протромбинового комплекса может ее усугубить.

Пациентам с врожденным дефицитом какого-либо одного витамин-К-зависимого фактора свертывания следует назначать препарат конкретного фактора, когда этот препарат доступен.

При возникновении аллергической или анафилактической реакции введение препарата следует немедленно прекратить. В случае развития шока проводятся общепринятые противошоковые мероприятия.

Стандартные меры предупреждения инфекций, вызываемых применением лекарственных препаратов, произведенных из крови или плазмы человека, включают отбор доноров, проверку индивидуальных порций и пулов плазмы на специфические маркеры инфекции, а также использование в процессе производства эффективных способов инактивации/элиминации вирусов. Тем не менее, при применении лекарственных препаратов, полученных из крови и плазмы человека, нельзя полностью исключить возможность переноса возбудителей инфекционных заболеваний. Это также относится к неизвестным или недавно выявленным вирусам и другим патогенным микроорганизмам. Эти меры считаются эффективными в отношении оболочечных вирусов - ВИЧ, гепатита В и гепатита С и в меньшей степени - в отношении вируса гепатита А и парвовируса В19.

Инфицирование парвовирусом В19 представляет опасность для беременных женщин (внутриутробная инфекция плода), для лиц с иммунодефицитом, для пациентов с повышенным образованием эритроцитов (например, при гемолитической анемии).

Пациентам, которые получают постоянное/повторное лечение препаратами протромбинового комплекса из плазмы крови человека, следует проводить соответствующую вакцинацию (против гепатитов А и В).

У пациентов с врожденным или приобретенным дефицитом факторов свертывания при лечении препаратами протромбинового комплекса возможно развитие тромбоза или диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), особенно при их повторном введении. В связи с этим необходимо особенно тщательное наблюдение пациентов в отношении симптомов тромбоза и внутрисосудистого свертывания.

Из-за риска развития тромбоза при введении препаратов протромбинового комплекса тщательному наблюдению подлежат также пациенты с ИБС в анамнезе, заболеваниями печени, пациенты в до- и послеоперационном периодах, новорожденные, пациенты с риском развития тромбозомболических осложнений или ДВС. В каждом таком случае необходимо соотносить потенциальную пользу от введения препарата с возможным риском развития этих осложнений.

У пациентов с ДВС при определенных условиях может возникнуть необходимость в замещении факторов свертывания протромбинового комплекса. Такое замещение может быть проведено только после купирования коагулопатии истощения.

Пациенты с сопутствующим заболеванием, которые получают антагонисты витамина К, при их отмене подвергаются риску развития тромбозомболических осложнений. Поэтому таким пациентам в максимально короткие сроки необходимо возобновление антикоагулянтной терапии.

В настоящее время нет соответствующих данных о применении препарата Октаплекс® для лечения кровотечений у новорожденных с дефицитом витамина К.

Препарат содержит 75-125 мг натрия на флакон, что следует учитывать пациентам, соблюдающим диету с ограничением натрия.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по влиянию на управление транспортными средствами и работу с механизмами не проводились.

Передозировка

Применение препаратов протромбинового комплекса в больших дозах может приводить в отдельных случаях к развитию инфаркта миокарда, ДВС, венозного тромбоза и легочной эмболии. В связи с этим в случае передозировки повышается риск развития тромбозомболических осложнений или ДВС-синдрома.

Краткая инструкция применения препарата Октаплекс®

Лекарственное взаимодействие

Препараты протромбинового комплекса нейтрализуют действие антагонистов витамина К. Сведения о взаимодействии с другими лекарственными препаратами отсутствуют.

Влияние на биологические пробы: при проведении тестов свертывания крови, чувствительных к гепарину, у пациентов, получающих препарат в высоких дозах, следует учитывать наличие гепарина в составе препарата.

Октаплекс® не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Условия и сроки хранения

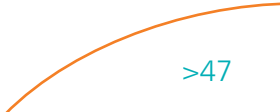
Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2°C до 25°C; не замораживать. Срок годности - 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

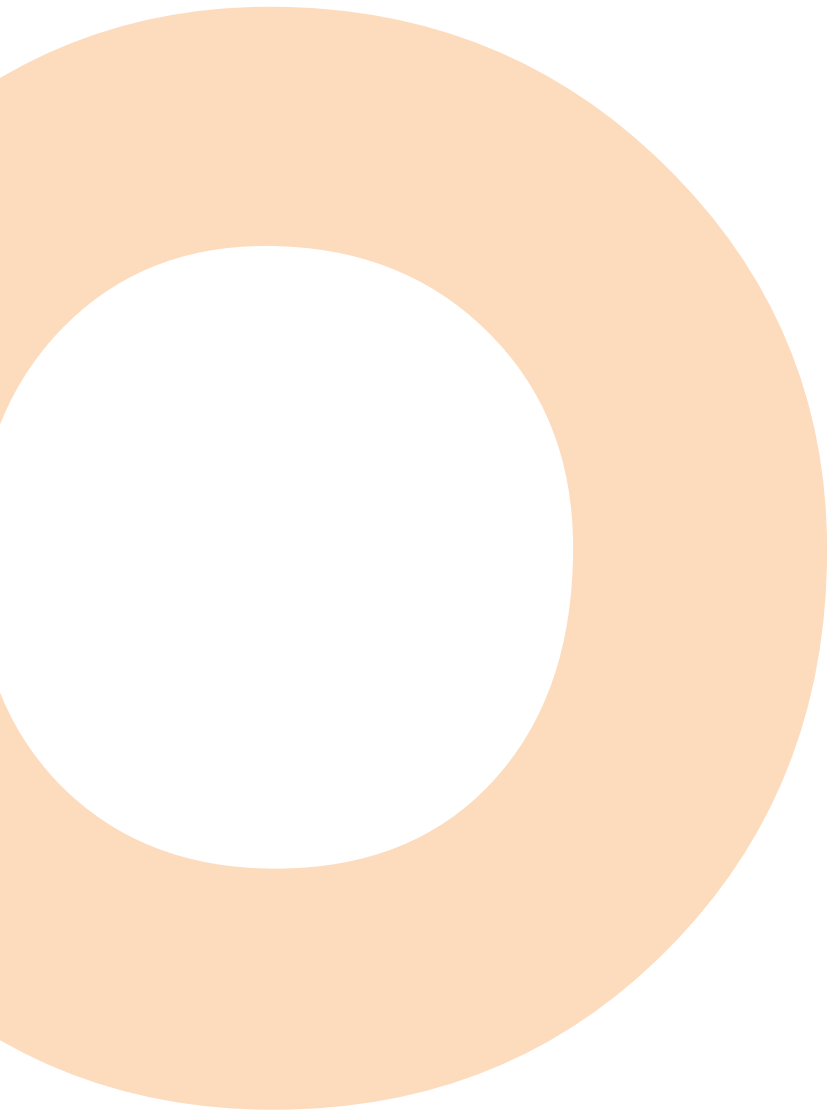
Условия отпуска из аптек

Препарат отпускается по рецепту.

Производитель

Октафарма С.А.С., Франция
72 rueMaréchal Foch 67380 Лингольсхайм, Франция.
Представительство в России:
Представительство АООО Октафарма Нордик АБ, Швеция.
119002, Москва, Денежный пер., д. 11, стр.1
Тел./Факс: +7 (495) 785-45-55





Представительство в России:
Представительство
АООО Октафарма Нордик АБ
119002, Москва,
Денежный пер., д. 11, стр. 1
Тел.: +7(495) 785 45 55
Факс: +7(495) 785 45 58
www.octapharma.com
www.octapharmaru.com

Только для медицинских работников

octapharma®

За безопасное и оптимальное использование протеинов человека