

Контактная информация
Фаенко Александр Павлович — ординатор отделения донорского и лечебного гемафереза ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ России, г. Москва,
Тел. 8 (495) 656 06 18;
E-mail: alexfaenko@rambler.ru

ОСТАНОВКА КРОВОТЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

E. B. Жибурт, C. P. Мадзаев, E. A. Клюева
Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова

Ключевые слова: кровь, кровотечение, переливание, анти Trombotическая терапия

Keywords: blood, bleeding, transfusion, antithrombotic therapy

Физиологический гемостаз — тонко балансированный механизм. Гены, образ жизни, возраст, заболевания могут нарушать этот хрупкий баланс, но в силу все возрастающего применения анти Trombotической терапии, именно последняя представляет серьезный вызов врачам, оказывающим помощь пациенту с кровотечением.

С позиции трансфузионолога можно выделить семь групп препаратов анти Trombotической терапии.

1. Варфарин

Эффект варфарина контролируется измерением МНО. При небольшой кровоточивости быстрое внутривенное введение 1-3 мг витамина К нормализует МНО в течение 6-8 часов с полной нормализацией коагуляции в течение 12 часов. При большом кровотечении нужно вводить четырехфакторный концентрат протромбинового комплекса, а при его отсутствии — СЭП [4].

2. Гепарин и гепариноподобные препараты

Гепарин увеличивает активность анти Tromботина против активированных сериновых протеаз. Для инверсии эффекта гепарина при плановом лечебном использовании или при кровотечении широко используют протамины. Плазма для инверсии гепарина значения не имеет и даже может нанести вред, поставив больше анти Tromботина, на который действует гепарин. Фракционированные или низкомолекулярные гепарины с полупериодом циркуляции в плазме 4-6 часов (при подкожном введении — дольше)
на 50% выводятся почками и, соответственно, могут аккумулироваться при почечной недостаточности. Признак передозировки гепаринов — увеличенное АЧТВ. Некоторые низкомолекулярные гепарины удаляются диализом. Эффект протамина ограничен, вероятно он удаляется до 50% активности. И, в отличие от стандартных гепаринов, этот эффект сложно измерить. Вероятно, более эффективно шунтирование антикоагулянтной активности рекомбинантным фактором VIIa. Есть отчеты об эффективности относительно низких доз — 30-50 мкг/кг веса тела. Трансфузии лабильных компонентов крови в концентрат протромбинового комплекса — не применяются. Фондапарinux — пентасахаридный аналог гепарина с анти-Ха, но со слабой активностью анти-Па. Связанное с ним кровотечение надо лечить как экстренную форму низкомолекулярного гепарина, который не отвечает на протамины [6].

3. Прямые ингибиторы фактора Ха

Ривароксабан — новый пероральный препарат, по специфичности в отношении фактора Ха подобный фондапаринукусу. В отличие от гепарина и его аналогов он действует не через аггратомбин, а прямо на фактор (F) Ха. Он, вероятно, широко распространяется как альтернатива варфарину, с однородным среднедневным приемом. Аккумулируется при почечной и печеночной недостаточности. Эффект измеряется по МНО. Прямая инверсия в настоящее время невозможна. Немного удалить недавно принятую дозу может активированный уголь, также принятый через рот. Трансфузии лабильных компонентов неэффективна. Удаление диализом ограничено из-за высокого связывания с белком. На добро- вольцах показана эффективность протромбинового комплекса для противодействия анти-FXa, однако режим для клинической практики еще не подобран. Также, возможно, будет эффективен рекомбинантный активированный фактор VII (rVIIa) [8].

4. Прямые ингибиторы тромбина

FXa конвертирует протромбин в тромбин. Тромбин переводит фибриноген в фибрин, влияет на тромбоциты, антикоагуляцию и фибринолиз. Среди множества новых пероральных прямых ингибиторов тромбина в клиническую практику внедрен дабигатран. Этот препарат, как и ривароксабан, рассматривается как возможная замена варфарину и гепарину. Пик активности — через 2-3 часа после приема (если принять с пищей — 4-5 часов). Препарат быстро превращается в печени в активную форму. Полупериод циркуляции в плазме — 4-5 часов. Эффект измеряется по тромбиновому времени или АЧТВ, но не по МНО. Почечная экскреция — на 80%, соответственно, накапливается при почечной недостаточности. Как и ривароксабан может вызывать проблемы у пациентов с новой острой почечной недостаточностью на фоне регулярного приема. Связывание с белками невысоко, поэтому для удаления дабигатрана эффективны диализ и гемофильтрация. У пациентов с предназначенной или случайной передозировки пероральной дозы, активированный уголь, также принятый внутрь в течение 1-2 ч, должен связать непоглощенный препарат. Использование активированного угля в колонке для гемоперфузии может быть будущим вариантом быстрого удаления дабигатрана. Трансфузии лабильных компонентов не играет специфической роли при кровотечении на фоне приема дабигатрана. rVIIa эффективен. Возможно, эффективен и протромбиновый комплекс [8].

5. Пероральные антитромбоцитарные препараты

Антитромбоцитарные препараты используются все шире, благодаря антиплаземии и стимулированию. Ацетилсалициловая кислота (аспирин) ингибирует циклооксигеназу как в клетках эндотелия, так и в тромбоцитах, что снижает агрегацию тромбоцитов. В низких дозах полупериод циркуляции — около 5 часов. Метаболизм, в основном — в печени. Ингибирование аспирином (в отличие от других нестероидных противовоспалительных средств, табл. 1) — необратимо и тромбоциты остаются неработающими в течение их обычного существования, 10 дней. Восстановление нормальной функции тромбоцитов в основном ожидается на 4-5 день. Тесты агрегации тромбоцитов не являются истинно количественными и не используются в клинической практике. Антитромбоцитарный эффект собственно аспирин относительно слаб и полная трансфузия тромбоцитов в этой ситуации не доказана.

Гепариноиды — хлопидогрель и более новый прасугрел ингибитируют тромбоцитарные рецепторы ADP. Оба вызывают метаболизм в печени для образования активных метаболитов. Полупериод циркуляции метаболита клопидогреля в плазме — 8 часов. Препарат очень сильно связывается с рецепторами ADP и тромбоциты ингибируются, как и в случае с аспирином, необратимо. На 10 дней после прекращения приема препарата. Антитромбоцитарный эффект снова трудно измерить. Более серьезная проблема — когда аспирин и клопидогрель используются сочетано. Время кровотечения обычно не ограничивает нормы и риск кровотечения при операции возрастает. Самый распространенный ответ — полость тромбоциты, несмотря на нормальное количество тромбоцитов. Известно, также, что десмопрессин (DDAVP), снижает дисфункцию тромбоцитов у добровольцев, возможно за счет увеличения содержания фактора Вилле-Лауна. Единс-
твенной альтернативой является использование гВПа, который должен активировать тромбоциты путем генерации тромбина на их поверхности [9].

6. Внутривенные антитромбоцитарные препараты

Внутривенные антитромбоцитарные препараты используются при острой коронарной инфармии, а также в течение ангиопластики и стентирования (табл. 2).

Абциксимаб — это гуманизированные манипулированные Fab фрагменты, которые плотно связываются с ГП IIb/IIIa рецепторами фибрина поверхности тромбоцитов. Он является мощным антитромбоцитарным агентом с полуperiodом активного действия — 2-4 часа. В стандартных дозах препарат быстро связывает рецепторы, при этом небольшое количество свободного препарата остается в плазме. В результате переливания тромбоцитов возрастает количество ГП IIb/IIIа рецепторов, что разбивает связанный с тромбоцитами препарат и, по крайней мере, частично, инвертирует антитромбоцитарный эффект. Занятость рецепторов медленно снижается до 50% в течение 24 ч, и к этому времени агрегация тромбоцитов возвращается к нормальному показателям.

Энтифибатид — пептид меньшего размера, с меньшим сродством к рецепторам АдФ. В отличие от абциксимаба этот препарат достаточно в плазме, что делает неэффективным переливание тромбоцитов, поскольку тромбоциты связуются свободным препаратом. Полупериод полувыведения составляет 2-4 часа, выводится, в основном, почками. Функция тромбоцитов возвращается к норме в течение 30 мин после прекращения инфузии, но при поочной недостаточности это время увеличивается.

Тирафiban имеет аналогичные характеристики. В случае высокого риска операции и кровотечения препаратом выбора следует считать абциксимаб, и продолжительности искусственного кровообращения может быть достаточно для восстановления функции тромбоцитов. Уменьшение стандартной дозы гепарина во время любой операции с искусственным кровообращением снижает выраженность кровотечения [5].

7. Фибринолитики

Фибринолитики используются для лизиса сформировавшихся тромбов, наиболее часто — при остром инфаркте миокарда. Стрептокиназа активирует плаз-
миноген в плазмин. Полуцикл циркуляции в плазме короток. Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена связывается с фибрином и активирует плазминоген в плазме. Полуцикл циркуляции в плазме — лишь несколько минут. Оба эти препарата относительно специфичны к фибрину, но некоторое их количество связывается с фибриногеном и лизирует его. Если в период выраженной гипофибринемии необходимы операция или развивается кровотечение, то для поддержания остаточной фибринолитической активности вводят пропионмалат или концентрат фибриногена, возможно вместе с антифибринолитиками — апоптицином или трексамовой кислотой [1].

Заключение

Трансфузционная терапия не играет определяющей роли в инверсии антикоагулянтных эффектов многих препаратов. СЭП используется только для инверсии варфарина, но и в этой ситуации является средством не первого, а второго выбора — после витамина К и концентратов протромбинового комплекса [2].

Переливание тромбоцитов играет умеренную роль в присутствии антигемоцитарных агентов, но при критическом кровотечении (например, внутривенном) выходят на первый план [7].

Концентрат протромбинового комплекса, активированный концентрат протромбинового комплекса и rVIIa используются как «шунтирующие агенты» в ситуациях, где специфическая инверсия антикоагулянта невозможна. Следует отметить, что rVIIa разрешен лишь для лечения пациентов с ингибиторами к фактору VIII, и многие инстанции не рекомендуют его расширенное использование за пределами инструкций (off label use). Во многих ситуациях применение антитромботических агентов ведет к серьезному риску тромбофилия. Задача клинициста — балансировать риск тромбофилии, вероятного при эндокринологическом катастрофическом артериальной или аномалом печеночной артерии в трансплантате печени, и риск кровотечения [3].

Резюме: Сформулированы практические рекомендации по остановке кровотечения на фоне антигемоцитарной терапии. Выделены семь групп антигемоцитарных препаратов. Показано, что трансфузия не играет определяющей роли в инверсии антикоагулянтных эффектов многих препаратов.

Abstract: There were summarized practical recommendations to stop bleeding during antithrombotic therapy. Seven groups of antithrombotic drugs are classified. It is shown that transfusion therapy does not play a key role in the reversal of the anticoagulant effect of many pharmaceuticals.

Список литературы


Контактная информация

Жигаут Евгений Борисович — заведующий кафедрой трансфузиологии и проблем переливания крови Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова Минздрава России
105203, Москва, Нижняя Первомайская ул., 70, ИУВ НМХЦ имени Н.И. Пирогова.
Тел./факс (495) 464 04 54, моб. (495) 211 79 51;
E-mail: ezhibut@yandex.ru