

Прасолов Н.В., Шулутко Е.М., Буланов А.Ю., Яцков К.В., Щербакова О.В.

## ЭКСТРЕННАЯ ТЕРАПИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ ВАРФАРИН

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, 125167, г. Москва

Высокая частота использования для профилактики и лечения тромботических осложнений непрямым антикоагулянтами – антагонистами витамина К (АВК), обуславливает актуальность проблемы кровотечений, связанных с их применением. Частота геморрагических осложнений, преимущественно кровоизлияний в мозг, и тяжелых желудочно-кишечных кровотечений при приеме варфарина составляет в среднем 1,5% в год. Для коррекции системного гемостаза при кровотечениях, обусловленных применением АВК, используют концентраты протромбинового комплекса (КПК), фитоменадион (витамин К<sub>1</sub>), свежесзамороженную плазму (СЗП). На основе ретроспективного анализа опыта выездной консультативной бригады Гематологического научного центра проведено сравнительное исследование эффективности и безопасности различных схем коррекции гемостаза при варфариновых кровотечениях. 30 пациентов в зависимости от проводимого лечения разделены на 3 группы: КПК + витамин К; СЗП + витамин К; витамин К. 1-ю группу составили пациенты с тяжелыми кровотечениями различной локализации, во 2-ю вошли пациенты с кровотечениями средней тяжести и нетяжелыми и в 3-ю – больные с умеренной кровоточивостью. КПК эффективно купировал кровотечения в 1-й группе, при этом не отмечено возможных тромботических проблем. СЗП у ряда больных оказалась недостаточно эффективной (при объеме трансфузии менее 15 мл/кг) и у 2 больных привела к объемной перегрузке и отеку легких (при объеме трансфузии более 30 мл/кг). Витамин К эффективно купировал геморрагический синдром в 3-й группе и профилактировал рецидивы кровотечений в 1-й и 2-й. В заключении сделаны выводы о высокой эффективности КПК и значимости витамина К в терапии варфариновых кровотечений. Подчеркнута важность лабораторного мониторинга состояния гемостаза, особенно интегральных методов контроля, в частности тромбоэластографии. Определен ключевой стратегический подход к системной коррекции гемостаза при кровотечениях, обусловленных приемом варфарина: достижение минимально безопасного баланса системы гемостаза исходя из риска кровотечения и риска тромбозов у конкретного пациента.

Ключевые слова: витамин К антагонист;

Для цитирования: Анестезиология и реаниматология. 2015; 60(2): 72-76.

### EMERGENCY TREATMENT OF BLEEDING IN PATIENTS TAKING WARFARIN

Prasolov N.V., Shulutko E.M., Bulanov A.Yu., Yatskov K.V. Shcherbakov O.V.

Scientific Center for Hematology of the Russian Ministry of Healthcare, 125167, Moscow, Russian Federation

Anticoagulant therapy with vitamin K antagonists (AVK) is an effective treatment and prevention of thrombosis. One of the major disadvantages of the AVK is a risk for serious bleeding. Prothrombin complex concentrates (PCC), fresh frozen plasma (FFP) and vitamin K<sub>1</sub> are available for control of these situations. The experience of special team of the Scientific Center for Hematology was the basis for presented retrospective study. Three regimens of warfarin-related bleeding were compared: PCC+VK for several bleeding, FFP+VK for different clinical situations and VK for light bleeding. PCC showed himself as effective and safe hemostatic agent. Transfusions of FFP were sometimes not effective, sometimes led to TACO. Supplementation of vitamin K<sub>1</sub> for patients of I and II groups provided more stable control of hemostasis. In III group VK was effective to stop bleeding. Two impotent sings for conclusion: necessary of laboratory monitoring, TEG first of all; individual balance of hemostasis base of bleeding or thrombotic risks.

Key words: vitamin K antagonists; prothrombin complex concentrates; fresh frozen plasma; vitamin K<sub>1</sub>; thromboelastography

Citation: Anesteziologya i reanimatologiya. 2015; 60(2): 72-76.

В последние 10-летия существенно увеличилось количество пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты (НА) – антагонисты витамина К (АВК): варфарин, аценокумарол, фенпрокумон [1]. Доля таких больных в странах Европы составляет 1,3–1,8% от всего населения [2, 3]. Это обусловлено, с одной стороны, низкой стоимостью АВК, с другой – наличием разработанных руководящих принципов использования этих препаратов и общедоступных компьютерных программ по подбору и регулированию их доз в зависимости от показателей коагулологического мониторинга. Основным коагулологическим тестом, оценивающим терапевтический эффект варфарина, является Международное нормализованное отношение (МНО). Поддержание МНО в интервале от 2,5 до 3,5 обеспечивает антикоагулянтный эффект АВК и уменьшает, но полностью не исключает, вероятность геморрагических осложнений. Описаны случаи опасных спонтанных и посттравматических кровотечений при МНО, не превышающем верхний предел терапевтических значений [1, 4, 5]. Тяжелые геморрагические осложнения у пациентов, получающих АВК, регистрируются с частотой до 1,5% в год [6], преимущественно за счет желудочно-кишечных кровотечений и кровоизлияний в головной мозг [6, 7].

#### Информация для контакта:

Прасолов Николай Васильевич

#### Correspondence to:

Prasolov Nikolay, e-mail: prasolov65@mail.ru

В настоящее время нет принятой международной классификации кровотечений, обусловленных приемом АВК. Чаще всего используется классификация, опубликованная в 2001 г. М. Makris [1], в соответствие с которой геморрагические осложнения, обусловленные приемом варфарина, разделяются на три категории. Первая – фатальные массивные кровотечения, непосредственно ставшие причиной смерти больного; вторая – тяжелые кровотечения, представляющие угрозу для жизни больного: кровоизлияние в головной мозг, ретроперитонеальные, внутриглазные (за исключением кровоизлияния в конъюнктиву), а также обширные гематомы мышц с синдромом сдавления. К этой же группе относятся и любые кровотечения, сопровождающиеся артериальной гипотензией, олигурией или снижением более чем на 20 г/л концентрации Hb, а также кровотечения, требующие инвазивных манипуляций для их остановки; третья группа – небольшие кровотечения: носовые, кожно-геморрагический синдром.

Выделяют три основных фактора, приводящих к избыточной гипокоагуляции при приеме варфарина [8]: 1) случайное заболевание, требующее изменения схемы проводимой терапии, особенно дополнительное назначение антибиотиков; 2) высокое целевое значение МНО; 3) длительное применение терапии НА. Британский комитет по стандартам в гематологии рекомендует соблюдение следующих принципов: 1) НА не должны использоваться, если они не являются наиболее подходящими препаратами для профилактики тромбозов; 2) для каждого пациента

лечащим врачом должно быть установлено индивидуальное целевое значение МНО; 3) должен осуществляться оптимальный мониторинг эффективности терапии; 4) после исчезновения показаний терапия АВК должна быть прекращена [9]. Соблюдение этих основных принципов должно свести к минимуму число пациентов с тяжелыми кровотечениями, обусловленными приемом НА. Подбор целевого значения МНО при терапии варфарином очень важен, так как определяет степень риска развития геморрагических осложнений. У больных с искусственными клапанами сердца целевое значение МНО в интервале от 3,5 до 4,0 в сравнении с МНО от 2,0 до 3,0 отождествляется с высоким риском развития тяжелых кровотечений [10]. Риск кровотечения увеличивается у больных при МНО > 7,5 в 40 раз в сравнении с пациентами, у которых значение МНО от 2,0 до 2,9 и в 20 раз при МНО от 3,0 до 4,5 [7]. Другие важные факторы, повышающие степень риска тяжелого кровотечения, — особенности пациента. У больных старше 85 лет частота кровоизлияний в головной мозг в 2 раза выше, чем у пациентов в возрасте от 70 до 74 лет [11, 12]. Выявлены различия в чувствительности к АВК в зависимости от расовой принадлежности, особенностей диеты, печеночной и/или почечной недостаточности, одновременного приема дезагрегантов и антибиотиков. Перечисленные особенности определяют вариабельность действия варфарина. Клинически значимые изменения в коагуляционном статусе пациента после приема первой дозы препарата появляются через 8–12 ч, максимальный эффект — через 72–96 ч, а продолжительность действия однократной дозы варфарина может колебаться от 2 до 5 дней. Период полувыведения варфарина составляет в среднем 36 ч, что определяет продолжительность антикоагулянтного эффекта препарата и требует соблюдения определенных правил его отмены для выполнения плановых хирургических вмешательств. В таких случаях используется правило “моста”: после отмены варфарина за 2–3 дня до операции при достижении уровня МНО от 2,0 до 3,0 назначают низкомолекулярный гепарин (НМГ). Дозы и интервалы между инъекциями НМГ до и после операции зависят от степени риска тромботических и геморрагических осложнений у каждого конкретного больного и представлены в Российских и зарубежных стандартах и руководствах по лечению и профилактике тромбозомболических осложнений [13, 14].

При необходимости устранения эффекта варфарина используют несколько методов в зависимости от наличия или отсутствия кровотечения, его тяжести и степени риска тромбоза при полной или частичной отмене варфарина. При высокой степени риска развития кровотечения (МНО > 7,5) или наличии незначительно выраженного геморрагического синдрома рекомендуется отмена варфарина с назначением витамина К<sub>1</sub> (фитоменадиона) — жирорастворимая форма витамина К; наиболее часто для этой цели используется препарат конакион. Синтетический отечественный водорастворимый витамин К<sub>2</sub> (менаион) — препарат викасол не рекомендуют использовать в связи с его неэффективностью в данной ситуации. Для частичного устранения эффекта НА — достижения терапевтического уровня МНО можно использовать витамин К путем внутривенного, подкожного введения или приема per os. Подкожный путь введения наименее эффективен и может вызывать местные воспалительные реакции, поэтому не рекомендован для терапии варфариновой коагулопатии [15]. При внутривенном введении витамина К эффект развивается через 6–12 ч, однако возможны анафилактические реакции особенно при высокой скорости инфузии [16]. Прием препарата per os позволяет снизить МНО до терапевтического уровня только через 24 ч [16]. Этот метод можно использовать в амбулаторной практике.

Большие кровотечения, угрожающие жизни пациента, требуют экстренного восполнения дефицита факторов свертывания. Сегодня многие международные стандарты рекомендуют использовать концентрат протромбинового комплекса (КПК) и СЗП для экстренного устранения эффекта АВК при кровотечении или необходимости выполнения экстренного хирургического вмешательства [17–20]. Во всех случаях эта терапия должна сопровождаться введением препарата витамина К<sub>1</sub> [9, 21–22]. В ситуациях, когда требуется экстренное устранение эффекта АВК, использование КПК имеет ряд преимуществ перед СЗП: нет требований к групповой совместимости крови, объем введения небольшой, время приготовления раствора и время введения препарата больному существенно меньше. Современные КПК подвергнуты вирусной инактивации и очищены от лейкоцитов,

что предупреждает трансмиссионное инфицирование и развитие синдрома TRALI [23]. Для устранения эффекта АВК объем вводимой плазмы должен быть достаточно большим — 30 мл/кг (от 2 до 4 л), что может привести к объемной перегрузке. Необходимо учитывать, что концентрация факторов свертывания в СЗП не стандартизована, а при длительном хранении уменьшается в среднем на 25% от исходного уровня [19]. Единственный зарегистрированный в России препарат КПК, который был использован в данном исследовании, протромплекс 600 (“Baxter”, Австрия), содержит в пропорциональном соотношении прокоагулянты: четыре витамина К-зависимых фактора свертывания (II, VII, IX, X) и естественные антикоагулянты: протеин С, анти-тромбин III и небольшую дозу гепарина, который предупреждает активацию факторов свертывания в процессе приготовления раствора перед введением пациенту [24]. Гемостатический эффект КПК развивается быстро — через 15 мин после введения за счет высокой концентрации основных факторов свертывания: в 1 мл КПК она в 25–30 раз выше, чем в 1 мл СЗП [19].

В ряде публикаций представлены данные по использованию препарата рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa) для остановки кровотечений, возникших вследствие передозировки варфарина [25–28]. Однако в экспериментальных и клинических исследованиях показана слабая его эффективность, что объясняется высоким темпом снижения активности фактора VII и невосполнением дефицита других факторов протромбинового комплекса [29–32].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность различных схем лечения кровотечений, вызванных передозировкой варфарина, с использованием КПК, СЗП и витамина К.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения геморрагического синдрома, обусловленного передозировкой варфарина, у пациентов, консультированных сотрудниками специализированной выездной бригады Гематологического научного центра в медицинских учреждениях Москвы в период с 01.09.11 по 31.12.13 г. Задачей консультации были оценка коагулологического статуса пациента и обоснованная коррекция проводимой врачами стационара гемостатической терапии. Для анализа использована информация, внесенная в карты консультаций 30 пациентов (15 мужчин и 15 женщин) с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавших варфарин. Средний возраст пациентов составил 63 года. У всех больных к моменту консультации варфарин был отменен. Пациенты разделены на 3 группы в зависимости от проведенной гемостатической терапии. 11 пациентам 1-й группы вводили КПК (препарат протромплекс 600, фирмы “Baxter”, Австрия) в дозе 600 или 1200 МЕ и витамин К (препарат конакион, фирмы “Roche”, Австрия) в дозе 10 мг 2 раза в сутки внутривенно; 7 пациентам 2-й группы проводили трансфузии СЗП в дозе от 15 до 30 мл/кг и инъекции витамина К в дозе 10 мг 2 раза в сутки внутривенно; 12 больных 3-й группы получали витамин К в дозе 10 мг 1 или 2 раза в сутки в зависимости от исходного уровня МНО. Всем пациентам требовалось устранение эффекта НА в связи с геморрагическими осложнениями или высоким риском их возникновения. Группы не были идентичными и различались в первую очередь степенью тяжести и локализацией кровотечения, а также объемом и характером заместительной трансфузионной и гемостатической терапии, проведенной врачами стационара до приезда специализированной бригады ГНЦ.

Гемостатический эффект оценивали по клиническим критериям (снижение темпа или остановки кровотечения) и лабораторным тестам. Всем больным выполняли стандартные коагулологические тесты: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, с); тромбиновое время (ТВ, с); протромбиновый индекс (ПИ) по Викиу (в %); МНО и концентрация фибриногена (в г/л).

В 1-й группе показатели гемостаза контролировали до и через 30–40 мин после введения препарата КПК. С этой целью кроме коагулологических тестов был применен метод функциональной диагностики гемостаза — тромбоэластография (ТЭГ), которая выполнялась непосредственно у постели больного в цельной цитратной крови (без использования активаторов) на тромбоэластографе TEG 5000 (“Hemoscor Corporation”, США). Основные показатели для оценки формирования сгустка крови — интервалы  $r$  и  $k$ , максимальная амплитуда (МА) и показатель 30-минутного лизиса (30 LY). Интервал  $r$  отражает инициацию тромбообразования,  $k$  — фазу усиления, угол  $\alpha$  — фазу распространения (соответствие фазам тромбообразования по клеточной модели свертывания). МА характеризует на 80% функцию тромбоцитов и в меньшей степени — фибриногена. Показатель 30 LY отображает активность фибринолиза.

Во 2-й группе в связи с длительностью подготовки и трансфузии СЗП были выполнены только стандартные коагулологические тесты до и через 1 ч после окончания трансфузии СЗП. В 3-й группе те же стандартные параметры определялись до и через 24 ч после инфузии препарата витамина К в связи с пролонгированным развитием терапевтического эффекта.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Biostat 4.03. (парный  $t$ -критерий Стьюдента). Данные представлены в виде

средних значений с 95% доверительным интервалом или со стандартным отклонением. Различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** В 1-ю группу вошли 2 пациента с тяжелыми, угрожающими жизни кровотечениями: кровоизлиянием в головной мозг, подтвержденным КТ-данными головного мозга, 3 больных с желудочно-кишечным кровотечением, 2 пациента с макрогематурией с угрозой развития тампонады мочевого пузыря, 2 с гематомой и кровотечением в брюшную полость, 2 больных с обширными напряженными гематомами нижних конечностей. Последним четверем пациентам 1-й группы после коррекции гемостаза выполнены экстренные хирургические вмешательства: пациентке 67 лет лапаротомия по поводу гематомы брыжейки тонкой кишки, внутрибрюшного кровотечения; пациентке 79 лет с геморрагическим панкреатитом лапаротомия и дренирование брюшной полости; двум пациентам 53 и 73 лет вскрытие и дренирование напряженных гематом конечностей. Нескольким пациентам до приезда консультативной бригады выполнена трансфузия СЗП, однако при контроле параметров свертывающей системы крови у всех пациентов этой группы выявлена выраженная гипокоагуляция с сохраняющимся геморрагическим синдромом, что требовало проведения экстренных терапевтических мероприятий. Препаратом выбора в данной ситуации был КПК.

Средняя терапевтическая доза протромплекса составила 870 МЕ. После введения КПК кровотечение остановлено у всех пациентов и дополнительного введения концентрата не потребовалось. Всем пациентам одновременно с введением КПК назначен препарат витамина К<sub>1</sub> в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 2–5 дней. Витамин К<sub>1</sub> обеспечивает синтез собственных факторов свертывания в печени в среднем через 12 ч после внутривенного введения, что способствует достижению постоянного адекватного гемостаза. Не соблюдение этого правила может привести к возобновлению геморрагического синдрома в связи с сохраняющимся эффектом варфарина (период полувыведения более 36 ч) и прекращением действия части введенных факторов КПК (период полувыведения факторов различный: FVII – 7 ч, FIX – 20 ч, FX – 30 ч, FII – 60 ч [33]). Повторное введение КПК может привести к кумуляции факторов с длительным периодом полувыведения: FII и FX. Таким образом, своевременное назначение витамина К позволяет избежать повторного введения КПК и тем самым уменьшает риск развития как геморрагических, так и тромбогенных осложнений [34].

Через 40 мин после введения препарата КПК отмечена статистически значимая ( $p < 0,001$ ) положительная динамика всех показателей свертывающей системы: снижение МНО с  $7,5 \pm 2,5$  до  $1,3 \pm 0,5$ , укорочение АЧТВ с  $71,8 \pm 18,2$  до  $38,6 \pm 7,6$  с, увеличение ПИ по Квику с  $20,6 \pm 6,2$  до  $67,3 \pm 14,5\%$  (табл. 1). По данным ТЭГ (табл. 2), у пациентов 1-й группы имелась выраженная гипокоагуляция, что объясняется глубоко дефицитом факторов протромбинового комплекса. После однократного введения КПК гипокоагуляция была устранена и все показатели ТЭГ достигли нормальных значений:  $r = 25,0 \pm 10,1$  с,  $k = 6,6 \pm 4,3$  с, угол  $\alpha = 36,3 \pm 10,3^\circ$  ( $p < 0,001$ ). Не получено статистически значимых отличий по параметру МА. Это обусловлено тем, что почти у всех больных данной группы не наблюдались исходная тромбоцитопения и гипофибриногенемия. Только одной пациентке с внутрибрюшным кровотечением потребовалась заместительная терапия криопреципитатом в связи с низким уровнем фибриногена ( $0,8$  г/л). Проводилась экстренная коррекция тяжелой анемии ( $Hb \leq 40$  г/л) эритроцитной массой трем пациентам: больной с массивной кровопотерей вследствие внутрибрюшного кровотечения и двум пациентам с обширными подкожными гематомами.

При развитии геморрагического инсульта на фоне приема варфарина необходима экстренная реверсия эффекта антикоагулянта. Препаратом выбора является КПК, так как он может быстро восполнить дефицит факторов ПК и нормализовать значение МНО. В нескольких публикациях авторы указывают на корреляцию между высоким показателем МНО и дальнейшим увеличением объема гематомы с развитием более выраженного неврологического дефицита и высокой смертностью [35]. Достижение значения МНО 1,2 в таких случаях считается безопасным и предотвращает дальнейшее увеличение объема внутримозговой гематомы. Это было подтверждено нами с помощью ТЭГ, при оценке терапевтической эффективности схемы КПК + витамин К.

Параметры коагулограммы до и после введения КПК

Параметр коагулограммы	Референсные значения	Исходные	После КПК
АЧТВ, с	34–41	$71,8 \pm 18,2$	$38,6 \pm 7,6^*$
ПИ по Квику, %	80–105	$20,6 \pm 6,2$	$67,3 \pm 14,5^*$
МНО	0,85–1,15	$7,3 \pm 2,5$	$1,3 \pm 0,5^*$
Фибриноген, г/л	2,0–4,5	$3,5 \pm 1,6$	$3,6 \pm 1,1$

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4: звездочка:  $p < 0,001$ .

**Клинический пример.**

Пациент 49 лет с комбинированным ревматическим пороком сердца, состоянием после резэндопротезирования аортального и митрального клапанов, передозировкой варфарина, кровоизлиянием в мозжечок головного мозга, госпитализирован в одну из городских больниц Москвы. Геморрагический инсульт диагностирован на основании клинической картины и КТ-данных головного мозга. Исходная коагулограмма: АЧТВ 56 с, ПИ по Квику 5%, ТВ 19 с, фибриноген 4,4 г/л. По данным ТЭГ сгусток не сформировался на протяжении 162 мин. Введено 1200 МЕ протромплекса. После введения КПК достигнута нормакоагуляция: АЧТВ 36 с, ПИ по Квику 61%, ТВ 19 с, фибриноген 4,5 г/л; ТЭГ умеренная гипокоагуляция по плазменному звену гемостаза. Одновременно с введением КПК начата терапия препаратом витамина К в дозе 10 мг 2 раза в сутки. Контроль ТЭГ на утро следующего дня – нормакоагуляция. Исход данного случая – полное выздоровление.

По данным литературы, частота тромбогенных осложнений, преимущественно артериальных, после введения КПК составляет 1,2–1,8% [36–38]. Все они приходится на больных, принимающих АВК, в связи системным атеросклеротическим процессом. Основной причиной развития тромбозов при применении КПК, особенно после повторных введений препарата, является избыточная генерация тромбина [39–42].

Соблюдение правил введения (инфузия со скоростью 8–10 мл/мин, повторное введение через 24 ч), включение в состав КПК естественных антикоагулянтов (протеин С, антитромбин III) и гепарина существенно сократило количество тромбогенных осложнений в сравнении с препаратами КПК 1-го поколения [43, 44]. В наших наблюдениях не зафиксировано случаев тромбозов.

Во 2-ю группу включены 7 пациентов с кровотечением различной степени тяжести. Из 5 пациентов с нетяжелыми кровотечениями у 3 было спонтанное носовое кровотечение и у 2 – маточное кровотечение после диагностического выскабливания полости матки. Им осуществлялась трансфузия СЗП в дозе 15 мл/кг, рекомендованная многими международными стандартами, с одновременным введением витамина К в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 1–2 сут. После трансфузии СЗП получен положительный гемостатический эффект: у всех пациентов кровотечение было остановлено или существенно снижено интенсивность. Дополнительных терапевтических или хирургических мероприятий не потребовалось. Утром следующего дня геморрагический синдром отсутствовал, рецидивов кровотечения не отмечено.

Двум другим пациентам этой группы (75 и 83 лет) до приезда бригады выполнена массивная трансфузия СЗП объемом более 2500 мл (30–35 мл/кг) в связи с профузным желудочно-кишечным кровотечением. Кровотечение было остановлено, однако в течение нескольких часов у обоих пациентов развился отек легких с явлениями острой дыхательной недостаточности (ОДН). Интенсивная терапия оказалась неэффективной: пациенты умерли в течение 2–3 ч после начала ИВЛ. Причиной ОДН у пациентов пожилого возраста с исходной сердечно-сосудистой недостаточностью скорее была волемическая перегрузка – transfusion-associated circulatory overload (ТАСО). ТАСО развивается чаще у критических пациентов и обусловлена массивной

Значения параметров ТЭГ до и после введения КПК

Параметр ТЭГ	Референсные значения	Исходные	После КПК
$r$ , мин	9–27	$56,6 \pm 21,1$	$25,0 \pm 10,1^*$
$k$ , мин	2–9	$19,9 \pm 9,5$	$6,6 \pm 3,3^*$
Угол $\alpha^\circ$	22–58	$16,6 \pm 8,1$	$36,3 \pm 10,3^*$
МА, мм	44–64	$39,5 \pm 12,2$	$53,6 \pm 10,8$

Таблица 3

**Параметры коагулограммы до и после трансфузии СЗП в дозе 15–20 мл/кг**

Параметр	Референсные значения	Исходные	После СЗП
АЧТВ, с	34–41	76,2 ± 16,9	54,6 ± 14,4*
ПИ по Квику, %	80–105	19,7 ± 8,0	35,7 ± 5,0*
МНО	0,85–1,15	5,8 ± 1,9	2,35 ± 0,6*
Фибриноген, г/л	2,0–4,5	3,3 ± 1,5	3,1 ± 1,7

\* –  $p < 0,05$ .

трансфузией компонентов крови, причем лечение диуретиками в данной ситуации мало эффективно [45].

Анализ показателей коагулограммы до и после терапии СЗП (табл. 3) показал, что СЗП обладает слабой терапевтической активностью для устранения варфариновой коагулопатии. Ни у одного пациента МНО после трансфузии СЗП не достигало уровня ниже 2,0, хотя среднее значение исходного МНО в этой группе оказалось самым низким 5,8. Это может быть обусловлено низкой терапевтической дозой СЗП (15 мл/кг), однако использование более высоких доз (25–30 мл/кг) у пожилых пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией не оправдано из-за высокого риска волемиической перегрузки и декомпенсации сердечной недостаточности. После трансфузии СЗП в дозе 15 мл/кг прирост активности факторов ПК составляет 5–12% от исходного уровня, а их плазменная концентрация не достигает нижней границы нормы [46]. Концентрация FIX возрастает только на 9% [1]. Важно учитывать, что показатель МНО не выявляет дефицит фактора IX, который может оставаться даже при нормализации значения МНО, однако при этом сохраняется высокая вероятность геморрагического синдрома. Время для подготовки и трансфузии СЗП составляет в среднем 2 ч, тогда как инфузия КПК в дозе 20 МЕ/кг позволяет уже через 15 мин после введения нормализовать все факторы ПК [46].

Таким образом, для устранения варфариновой коагулопатии СЗП в дозе 15 мл/кг целесообразно использовать только при не тяжелых кровотечениях у больных с исходно невысоким уровнем МНО. Возможно повторное введение СЗП в той же дозе, если этого требует клиническая ситуация, однако для уменьшения одномоментной волемиической нагрузки интервал между трансфузиями должен составить 3–4 ч.

В 3-ю группу вошли 12 больных, из которых 9 пациентов с легкими кровотечениями: у 1 геморрагический гастрит, у 2 носовые кровотечения, у 6 умеренный кожно-геморрагический синдром и 3 пациента без геморрагического синдрома, но с высоким риском его развития – МНО > 7,5. Последние были госпитализированы в стационар в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности. Пациенты этой группы не получали КПК и СЗП. Всем больным проводилось лечение витамином К в дозе 10 мг 2 раза в сутки в виде внутривенной инфузии в течение 2–3 сут. При достижении терапевтического значения МНО и прекращения геморрагических проявлений лечение витамином К заканчивалась. В дальнейшем в зависимости от уровня МНО и соотношения риска геморрагических или тромботических осложнений в течение нескольких дней больные оставались без какой-либо терапии с контролем уровня МНО или терапия варфарином возобновлялась, но в меньших дозах.

Лабораторный контроль осуществлялся до первого введения витамина К и через сутки от начала терапии. В этой группе среднее значение МНО до начала терапии было самым высоким по сравнению с двумя другими группами, что обусловлено включением трех пациентов с исходным уровнем МНО > 7,5. Через сутки получено снижение МНО до терапевтического уровня в среднем по группе 2,45. Получено также укорочение АЧТВ (табл. 4). Одному пациенту 88 лет, кроме коагулограммы, выполнена ТЭГ. Исходный показатель МНО у него составил > 7,5. Клинически у пациента превалировал кожный геморрагический синдром, транзиторная макрогематурия и кратковременное носовое кровотечение. Оценка гемостаза с помощью ТЭГ до и после двух введенных витамина К в дозе 10 мг внутривенно подтвердила высокую эффективность терапии: получена нормокоагуляция, купирован геморрагический синдром, макрогематурия и носовое кровотечение не рецидивировали. Таким образом, монотерапия

Таблица 4

**Параметры коагулограммы до и через сутки после введения витамина К в дозе 10 мг×2 раза в сутки**

Параметр	Референсные значения	Исходные	После витамина К
АЧТВ, с	34–41	75,7 ± 9,7	46,5 ± 4,5†
ПИ по Квику, %	80–105	16,6 ± 7,1	33,5 ± 5,7†
МНО	0,85–1,15	9,5 ± 3,3	2,45 ± 0,26†
Фибриноген, г/л	2,0–4,5	3,6 ± 1,0	3,4 ± 0,8

† –  $p < 0,001$ .

витамином К оправдана у пациентов с не тяжелыми кровотечениями на фоне варфариновой коагулопатии или при передозировке варфарина с высоким риском спонтанного кровотечения (МНО > 7,5). После внутривенной инфузии витамина К происходит постепенное увеличение концентрации факторов ПК за счет возобновления синтеза активных форм этих факторов печеню и включением их в процесс гемостаза. При этом нет резких перепадов из состояния гипо- в гиперкоагуляцию.

ТЭГ позволила адекватно и наглядно контролировать лечение тяжелой варфариновой коагулопатии с использованием КПК. Метод хорошо коррелировал с клинической ситуацией: остановкой кровотечения, возможностью выполнения хирургического вмешательства, уменьшением объема внутримозговой гематомы. В последние годы появилось много сообщений об улучшении исхода у пациентов с кровотечениями при проведении гемостатической терапии, основанной на оценке вязкоэластических свойств крови – ТЭГ или тромбозластометрии (ROTEM) [47]. Несколько рандомизированных контролируемых исследований подтверждают, что ТЭГ или ROTEM в сравнении с рутинными показателями коагулограммы лучше обосновывают направленную терапию кровотечения и потребность в трансфузионных средах, уменьшают количество повторных хирургических вмешательств [48]. Это преимущество базируется на анализе гемостаза в цельной крови с оценкой функции тромбоцитов и трех фаз свертывания (инициации, усиления и распространения), а также с физической характеристикой свойств сгустка [48]. ТЭГ или ROTEM рекомендуют использовать в составе диагностического алгоритма при терапии массивных кровотечений в акушерстве, хирургии, травматологии [47–50]. Эта методика применяется для мониторинга эффективности и формирования понимания воздействия концентратов факторов на гемостаз [51]. Такой мониторинг может быть полезным в комплексе диагностики и лечения тяжелых кровотечений при передозировке варфарина.

### Заключение

Коррекция коагулопатии – ключевое звено в комплексе лечения кровотечений у пациентов, принимающих АВК. Для лечения применяются различные препараты и схемы их использования. Выбор схемы лечения основывается на оценке клинической ситуации (локализация и тяжесть кровотечения) и лабораторных показателей. При этом чрезвычайно важно обеспечить индивидуальные целевые показатели гемостаза в зависимости от преобладания рисков геморрагических и тромботических осложнений. Использование КПК для купирования геморрагического синдрома у больных с передозировкой АВК показало его высокую эффективность и надежность, что было подтверждено как клинически, так и лабораторными тестами. Одновременно начатая терапия витамином К, приводит к восстановлению синтеза собственных факторов свертывания и позволяет избежать повторных введений КПК у этих больных. Препарат КПК должен быть в наличии в медицинских учреждениях, оказывающих круглосуточную экстренную помощь больным с тяжелыми кровотечениями на фоне приема варфарина.

Трансфузия СЗП в дозе 15 мл/кг в случае передозировки варфарина может быть использована только для лечения не тяжелых кровотечений у больных с исходно не высоким уровнем МНО. При недостаточной эффективности возможно повторное введение СЗП в той же дозе с интервалом 3–4 ч для уменьшения одномоментной волемиической нагрузки. Монотерапия витамином К показана при минимальных проявлениях геморрагического синдрома или высоком риске развития кровотечения: уровень

МНО > 7,5. Оптимальный гемостатический эффект после внутривенного введения витамина К наступает через сутки после начала терапии. Учитывая многофакторность нарушений гемостаза (влияние варфарина, объем кровопотери, характер инфузионно-трансфузионной терапии и др.), лечение должно проводиться под контролем лабораторных показателей, включающих, помимо МНО и стандартной коагулограммы, интегральные тесты, такие как ТЭГ. ТЭГ демонстрирует достоверное укорочение интервалов  $r$ ,  $k$  и увеличение угла  $\alpha$  после введения КПК в сравнении с исходными показателями. Динамика формирования сгустка позволяет оценить эффективность и достаточность проведенной терапии, избежать как прогрессирования геморрагического синдрома, так и развития тромботических осложнений.

Далеко не все стационары имеют лабораторное, медикаментозное и профессиональное обеспечение, необходимое для оказания адекватной экстренной помощи больным с кровотечением на фоне варфаринотерапии. Ранее обращение к выездной специализированной службе, оказывающей неотложную помощь пациентам с нарушением гемостаза, позволяет оптимизировать лечение и улучшить его результат.

## REFERENCES \* ЛИТЕРАТУРА

1. Markis M., Watson H.G. The Management of coumarin-induced over-anticoagulation. *Br. J. Haematol.* 2001; 114: 271–80.
2. Sociedad Espanola de Cardiologia (Spanish Society of Cardiology). [Internet]. Available from www.secardiologia.es/secciones/electrofisiologia-y-arritmias [cited 2011, Sep. 2]
3. Breukink-Engbers W. Monitoring therapy with anticoagulants in the Netherlands. *Semin. Thromb. Haemost.* 1999; 25: 37–42.
4. Hanley J.P. Warfarin reversal. *J. Clin. Pathol.* 2004; 57: 1132–9.
5. Meer F.J., van der Rosendall F., Vandenbroucke J. et al. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 1557–62.
6. Pabinger I., Brenner B., Kalina U. et al. Beriplex P/N Anticoagulation Reversal Study Group. Prothrombin complex concentrate for emergency anticoagulation reversal: prospective multinational clinical trial. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 622–31.
7. Palareti G., Leali N., Coccheri Y. et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception – cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of oral Anticoagulant Therapy. *Lancet.* 1996; 348: 423–8.
8. Panneerselvam S., Baglin C., Lefort W. Analysis of risk factors for over-anticoagulation in patients receiving long term warfarin. *Br. J. Haematol.* 1998; 103: 422–24.
9. Baglin T., Keeling D., Watson H. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): Third edition – 2005 update. *Br. J. Haematol.* 2006; 132: 277–85.
10. Meschengieser S., Fondevila C., Frontrath J., Santarelli M. Low-intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high-intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J. Cardiovasc. Surg.* 1997; 113: 910–6.
11. Hutten B., Lensing A., Kraaijenhagen R., Prins M. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging.* 1999; 14: 303–12.
12. Fang M., Chang Y., Hylek E. et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2004; 141: 745–52.
13. Keeling D., Baglin T., Tait C., Watson H., Perry D. et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *Br. J. Haematol.* 2011; 154: 311–24.
14. *Russian Clinical Recommendations for Diagnosis, Treatment and Prevention of Venous Thromboembolic Complications. Russian Association of Phlebology, the All-Russian Society of Surgeons.* Moscow: Media Sfera; 2010. (in Russian)
15. Dezee K., Shimeall W., Douglas K. et al. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 391–7.
16. Dentali F., Ageno W., Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 1853–63.
17. Barillari G., Pasca S., Barillari A., Vincenzo De Angelis. Emergency reversal of anticoagulation: from theory to real use of prothrombin complex concentrates. A retrospective Italian experience. *Blood Transfus.* 2012; 10: 87–94.
18. Aguilar M., Hart R. et al. Treatment of Warfarin-Associated Intracerebral Hemorrhage: Literature review and expert Opinion. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82: 182–92.
19. Colomina M., Diez Lobo A., Garutti I. et al. Perioperative use of prothrombin complex concentrates. *Minerva Anestesiol.* 2012. 78: 358–68.
20. Bruce D., Nokes T. Prothrombin complex concentrate in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit. Care.* 2008; 12: 1–9.
21. Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 675–83.

22. Baker R., Coughlin P., Gallus A. et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Hemostasis. *Med. J. Aust.* 2004; 181: 492–7.
23. Amekian V., Camous J., Fattal S. et al. Use of prothrombin complex concentrate for excessive bleeding after cardiac surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012; 15: 382–9.
24. Franchini M., Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus.* 2010; 8: 149–54.
25. Bechtel B., Nunez T., Lyon J., Cotton B., Barrett T. Treatments for reversing warfarin anticoagulation in patients with acute intracranial hemorrhage: a structured literature review. *Int. J. Emerg. Med.* 2011; 4: 40–8.
26. Sarode R., Matevosyan K., Bhagat R., Rutherford C. et al. Rapid warfarin reversal a 3-factor prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa cocktail for Intracerebral hemorrhage. *J. Neurosurg.* [Internet]. 2011 [cited 2012, Jan 5].
27. Freeman W., Agular M. Management of warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Expert Rev. Neurother.* 2008; 8: 271–90.
28. Nishijima D., Dager W., Schrot R. et al. The efficacy of factor VIIa in emergency department patients with warfarin use and traumatic intracranial...
29. Illanes S., Zhou W., Schwarting S., Heiland S., Veltkamp R. Comparative effectiveness of hemostatic therapy in experimental warfarin-associated Intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2011; 42: 191–5.
30. Makris M., Watson H. Reversal of coumarin-induced over-anticoagulation: reply to Escobar. *Br. J. Haematol.* 2002; 118: 926.
31. Rosovsky R., Crowther M. What is the evidence for the off-label use recombinant factor VIIa in the acute reversal of warfarin? ASH evidence-based review. In: *Hematology: American Society of Hematology Educational Programme Book.* 2008: 36–8.
32. Skolnick B., Mathews D., Khutorynsky N., Pusateri A. et al. Exploratory study on the reversal of warfarin with rFVIIa in healthy subjects. *Blood.* 2010; 116: 693–701.
33. Ostermann H., Haertel S., Knaub S. Pharmacokinetics of Beriplex P/N prothrombin complex concentrate in healthy volunteers. *Thromb. Haemost.* 2007; 98: 790–7.
34. Sorensen B., Spahn D., Innerhofer P. et al. Clinical review: Prothrombin complex concentrates – evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit. Care.* 2011; 15: 2–9.
35. Aguilar M., Hart R. et al. Treatment of Warfarin – Associated Intracerebral Hemorrhage: Literature review and expert Opinion. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82: 182–92.
36. Khorsand N., Veeger N., van Hest R. et al. An observational, prospective, two-cohort comparison of fixed versus variable dosing strategy of prothrombin complex concentrate to counteract vitamin K antagonists in 240 bleeding emergencies. *Haematologia.* 2012; 4: 2–4.
37. Leissing P., Blatt P., Hoots W., Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 137–43.
38. Lankiewicz M., Hays J., Friedman K. et al. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 967–70.
39. Dusel C., Grundmann C., Eich S. et al. Identification of prothrombin as a major thrombogenic agent in prothrombin complex concentrates. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 2004; 15: 405–11.
40. Gallistl S., Cvirn G., Leschinik B. et al. Respective roles of factors II, VII, IX, and X in the procoagulant activity of FEIBA. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 2002; 13: 653–5.
41. Allen G., Wolberg A., Oliver J. et al. Impact of procoagulant concentration on rate, peak and total thrombin generation in a model system. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 402–13.
42. Dielis A., Castrolodi E., Spronk H. et al. Coagulation factors and the protein C system as determinants of thrombin generation in normal population. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 125–31.
43. Lusher J.M. Thrombogenicity associated with factor IX complex concentrates. *Semin. Hematol.* 1991; 28: 3–5.
44. Kohler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thromb. Res.* 1999; 95: 13–7.
45. Li G., Rachmale S., Kojicic M. et al. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion.* 2011; 51: 338–43.
46. Woo C., Patel N., Conell C., Rao V. et al. Rapid warfarin reversal in the setting of intracranial hemorrhage: A comparison of plasma, recombinant activated factor VII, and prothrombin complex concentrate. *World Neurosurg.* 2014; 81: 110–5.
47. Johansson P., Svendsen M., Salado J., Bochsén L., Kristensen A. Investigation of thrombin-generating capacity, evaluated by thrombogram, and clot formation evaluated by thrombelastography of platelets stored in the blood bank for up to 7 days. *Vox Sang.* 2008; 94: 113–8.
48. Jambor C., Kozek-Langenecker S.A., Frietsch T., Knets R. Thromboelastography should be included in the algorithm for the management of postpartum hemorrhage. *Transfus. Med. Hemother.* 2008; 35: 391–2.
49. Ganter M., Hofer K. Coagulation monitoring: current Techniques and clinical Use of Viscoelastic Point-of-care Coagulation Devices. *Int. Anesth. Res. Soc.* 2008; 106: 1366–75.
50. Johansson P., Stensballe J., Ostrowski S. Current management of massive hemorrhage in trauma. *Scand. J. Trauma, Resuscit. Emergency Med.* 2012; 20: 2–10.
51. Dargaud Y., Lambert T., Trossaert M. New advances in the therapeutic and laboratory management of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia.* 2008; 14: 20–7.

\*\*\*

\*14. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромботических осложнений. Ассоциация флебологов России, Всероссийское общество хирургов. М.: Медиа Сфера; 2010. Received. Поступила 20.01.15

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616-089-06:616.12-008.331.1]-08

Заболотских И.Б.<sup>2</sup>, Лебединский К.М.<sup>3</sup>, Григорьев Е.В.<sup>4</sup>, Григорьев С.В.<sup>2</sup>, Грицан А.И.<sup>5</sup>, Лихванцев В.В.<sup>6</sup>, Мизиков В.М.<sup>7</sup>, Потиевская В.И.<sup>8</sup>, Руднов В.А.<sup>9</sup>, Субботин В.В.<sup>10</sup>

### ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

<sup>1</sup>Федерация анестезиологов и реаниматологов, 107031, г. Москва; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, 350063, г. Краснодар; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 191015, г. Санкт-Петербург; <sup>4</sup>ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, 650029, г. Кемерово; <sup>5</sup>ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660022,