

© Г.М. ГАЛСТЯН, 2012

УДК 616.151.5-02:616-008.93:577.161.5]-008.64

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИН К-ЗАВИСИМЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ — ПАТОГЕНЕЗ, СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Г.М. Галстян

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Резюме. Приведены основные причины дефицита витамин К-зависимых факторов свертывания крови и возникающего вследствие этого геморрагического синдрома. У больных с выраженным геморрагическим синдромом и удлиненным международным нормализованным отношением (МНО) рекомендуемая доза витамина К₁ составляет 10 мг. Однако терапия только витамином К₁ недостаточна в экстренных ситуациях, когда необходимо срочно остановить кровотечение или уменьшить МНО. Быстрая коррекция может быть достигнута только введением препаратов, содержащих витамин К-зависимые факторы свертывания крови — свежемороженой плазмы, концентратов протромбинового комплекса, активированного рекомбинантного фактора VII.

Ключевые слова: витамин К, варфарин, свежемороженая плазма, концентрат протромбинового комплекса, рекомбинантный активированный фактор свертывания VII

HEMOSTASIS DISORDERS CAUSED BY DEFICIENCY OF VITAMIN K-DEPENDENT COAGULATION FACTORS: PATHOGENESIS, CORRECTION METHODS AND RECOMMENDATIONS FOR TREATMENT

G.M. Galstyan

Hematology Research Center, Moscow

S u m m a r y. The etiology of deficit of vitamin K-dependent coagulation factors and the correction methods are reviewed. In patients with serious bleeding and elevated INR, the recommended dose of vitamin K is 10 mg. However, vitamin K therapy alone is inadequate during an emergency situation in which rapid cessation of bleeding or correction of INR is required. More rapid reversal can only be achieved by the supplementation of vitamin K-dependent clotting factors through the use of human plasma products, prothrombin complex concentrates or recombinant activated factor VII.

Key words: vitamin K, varfarine, fresh-frozen plasma, concentrated prothrombin complex, recombinant activated clotting factor VII

Витамин К впервые был обнаружен в 1929 г. датским биохимиком Henrik Dam, который, изучая метаболизм холестерина, кормил цыплят обезжиренным кормом. В результате у птиц появлялись множественные кровоизлияния на коже, в мышцах, слизистых пищеварительного тракта, увеличилось время свертывания крови [1]. Развившийся геморрагический синдром излечивался, если к исследуемой диете добавляли конопляные семена или свиную печень. H. Dam [2] предположил, что геморрагический синдром возник вследствие нехватки в пищевом рационе жирорастворимого химического вещества, ответственного за свертывание крови, которое он назвал витамином К (koagulation — нем. свертывание). Спустя 10 лет американский биохимик Edward Adelbert Doisy открыл химическую структуру витамина К. За изучение витамина К в 1943 г. H. Dam и E. Doisy была присуждена Нобелевская премия. В СССР водорастворимый аналог витамина К (викасол) синтезировал в 1944 г. А. В. Палладин.

Витамин К является коферментом γ-глутаматкарбоксилазы, карбоксилирующей глутаминовую

кислоту в витамин К-зависимых белках, к которым относятся факторы свертывающей системы крови (FIX, FVII, FX, протромбин, протеин С и протеин S), белки минерализации костной ткани; белок Gas 6, активирующий рост гладкомышечных клеток; сократительный белок хвостика сперматозоида и т.д. В организме человека известно 14 белков с витамином К-зависимыми доменами. В клинической практике наибольшее значение имеет участие витамина К в процессах свертывания крови.

Витамин К — групповое название ряда производных 2-метил-1,4-нафтохинона. Все они имеют общее 2-метил-1,4-нафтохиноновое кольцо, но различаются своей боковой цепью в положении 3. В природе найдены только два витамина группы К: К₁ и К₂. Боковая цепь витамина К₁ содержит фитил (**рис. 1**).

Витамин К₁ (филлохинон, фитоменадион) — жирорастворимый витамин растительного происхождения, впервые был выделен из люцерны, содержится в шпинате и латуке, капусте, крапиве, злаках, в таких фруктах как авокадо, киви и бананы. В отличие от витамина К₁ витамин К₂ содержит в боковой цепи изопренил. Впервые он был получен из гниющей рыбной муки. Витамин К₂ (менаквинон, менатетре-нон) продуцируется бактериями в кишечнике человека и животных. Его недостаточность проявляется редко, преимущественно при дисбактериозах.

Кроме природных витаминов К, существует ряд синтетических производных нафтохинона, обладаю-

Для корреспонденции:

Галстян Геннадий Мартинович, доктор медицинских наук, заведующий отделением реаниматологии и интенсивной терапии ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России.
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский пер., д. 4а.
Телефон: +7 (495) 612-48-59.
E-mail: ggalst@rambler.ru

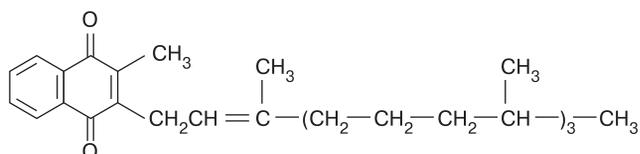


Рис. 1. Химическая структура витамина K1.

ших антигеморрагическим действием. К их числу относят водорастворимый витамин K₃ (2-метил-1,4-нафтохинон, или менадион, известный в России как викасол), витамин K₄ (2-метил-1,4-нафтогидрохинон), витамин K₅ (2-метил-4-амино-1-нафтогидрохинон), витамин K₆ (2-метил-1,4-диаминонафтохинон), витамин K₇ (3-метил-4-амино-1-нафтогидрохинон).

Витамин K поступает в организм человека преимущественно с пищей. Суточная потребность в нем для человека составляет 100—200 мкг. Почти 80—85% витамина K всасывается в терминальном отделе подвздошной кишки, откуда поступает в лимфатическую систему. Для его усвоения необходимы желчные кислоты, нормальная абсорбция жиров и функционирование кишечных ворсинок.

Причины дефицита витамина K у людей могут быть различными. Прежде всего это паренхиматозные заболевания печени (цирроз печени вследствие вирусного гепатита, алкоголизма, опухоли печени, амилоидоз печени, болезнь Гоше), при которых нарушается синтез витамин K-зависимых факторов свертывания крови. Дефицит витамина K отмечается также при заболеваниях кишечника, сопровождающихся синдромом мальабсорбции (целиакия, тропическая спру, болезнь Крона, аскаридоз, хронический панкреатит, дисбактериоз, синдром "короткой кишки" вследствие хирургического вмешательства), при заболеваниях желчных путей (обструкция общего желчного протока камнем либо стриктурой, первичный билиарный цирроз, холангиокарцинома, хронический холестаз, дренирование желчного пузыря и желчного протока и т.д.), приводящих к нарушению абсорбции жиров и жирорастворимых витаминов из кишечника.

Нередко наблюдается недостаточное поступление витамина K с пищей (алкоголизм, длительное парентеральное питание без добавления витамина K). Кроме того, следует помнить, что значительное количество вводимого витамина E оказывает антагонистическое действие на витамин K, удлиняя протромбиновое время.

Дефицит витамина K может быть следствием действия различных препаратов: холестирамин (связывает желчные кислоты, препятствуя абсорбции жирорастворимых витаминов), цефаманол, цефоперазон, салицилаты, рифампицин, изониазид и барбитураты.

К более редким причинам дефицита витамина K относятся заболевания, при которых вырабатываются ингибиторы свертывания (заболевания, при которых вырабатываются волчаночный антикоагулянт, парапротеины, в том числе миеломная болезнь и др.).

Дефицит витамин-K-зависимых факторов свертывания крови может также развиваться при диссеми-

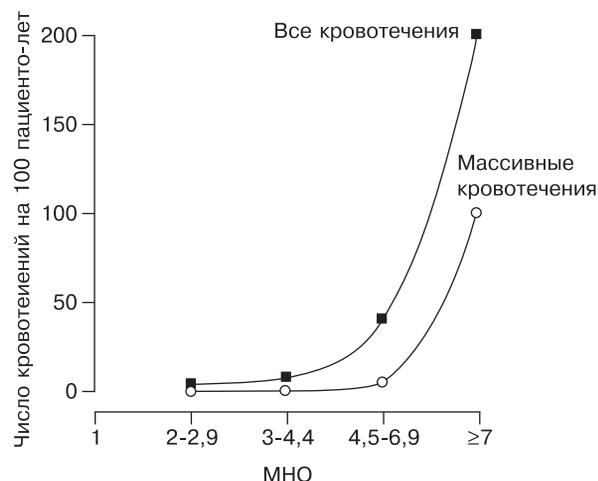


Рис. 2. МНО и риск геморрагических осложнений при приеме оральных антикоагулянтов (цит. по [3]).

нированном внутрисосудистом свертывании (ДВС), нефротическом синдроме, лейкозах.

Одна из наиболее частых причин дефицита витамин K-зависимых факторов свертывания крови — это прием непрямых оральных антикоагулянтов, среди которых одним из наиболее распространенных является варфарин, блокирующий эффект витамин K-эпоксидредуктазы. В мире около 0,8—2% населения получают терапию оральными антикоагулянтами. Основным показанием к применению оральных антикоагулянтов является профилактика тромботических осложнений при различных состояниях: имплантированные клапаны сердца, мерцание или трепетание предсердий, наличие пристеночного тромба в левом желудочке после перенесенного переднего инфаркта миокарда, острый венозный тромбоз после терапии гепарином, хронический посттромбофлебитический синдром, наличие тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе, рецидивирующие тромбозы вен и т.д. Целью терапии оральными антикоагулянтами является, как правило, поддержание международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2—3. Имеется зависимость между увеличением МНО и частотой геморрагических осложнений при приеме оральных антикоагулянтов (рис. 2).

Другими факторами риска при лечении варфарином являются длительность его приема и возраст пациента. У лиц, принимающих варфарин более 1 года, возрастает частота геморрагических осложнений, особенно она велика у лиц старше 80 лет (см. рис. 2).

Геморрагические осложнения при приеме варфарина подразделяют [3] на 3 группы:

- фатальные массивные кровотечения, непосредственно приводящие к смертельному исходу;
- массивные кровотечения (внутричерепные, ретроперитонеальные, интраокулярные, спонтанные внутримышечные гематомы с развитием компартмент-синдрома, кровотечения, для остановки которых требуется проведение инвазивных процедур или активные кровотечения любой другой локализации, сопровождающиеся гипотензией (систоли-

Таблица 1

Изменения МНО у больных, получавших варфарин, после приема витамина К₁ (конакиона) в различных дозах и при разных путях введения (цит. с изменениями по [6])

Доза, форма введения	МНО, медиана (диапазон)		
	до приема витамина К	через 4 ч	через 24 ч
2 мг, внутрь	7,9 (3,6 — 20)	7,5 (3,1 — 17,9)	2,4 (1,5 — 11,1)
5 мг, внутрь	10,6 (8,1 — 19,8)	10 (3,5 — 16,9)	1,6 (1,1 — 6,8)
2 мг, внутривенно	12,4 (5,1 — 24,1)	3,7 (2,7 — 12)	2 (1,4 — 2,8)

ческое давление ниже 90 мм рт.ст.), олигурией или снижением концентрации гемоглобина более 20 г/л; — легкие геморрагические осложнения.

Частота тяжелых геморрагических осложнений среди лиц, принимающих оральные антикоагулянты, составляет в среднем 2% в год (колебания 1—7,4%) [2]. Чаще наблюдаются желудочно-кишечные кровотечения (у 1—4% больных), внутричерепные геморрагии наблюдаются несколько реже (у 0,25—1% больных), но они наиболее опасны (смертность достигает 60%).

В клинической практике используются различные формы витамина К. Викасол (менадиона натрия бисульфит) был разработан в СССР в качестве водорастворимого аналога витамина К. Иногда менадион называют витамином К₃, хотя производные нафтохинона без боковой цепи в 3-м положении не могут проявлять все свойства витаминов группы К. Менадион является предшественником витамина К₂, поэтому корректнее называть его провитамином. Эффективность его значительно ниже, чем витамина К₁. В исследовании D. James [4], опубликованном еще в 1949 г., было показано, что введенный внутривенно менадион в дозах от 64 до 500 мг не приводил к реверсии действия дикумарола у 70 больных, в то время как подобные же дозы фитоменадиона приводили к полной реверсии действия антикоагулянтов у 25 из 26 больных. "Не используйте неправильный витамин К" — так озаглавил свою статью более 40 лет назад J. Udall [5]. Автор сопоставил эффективность менадиона и фитоменадиона у здорового добровольца, который после приема варфарина принимал перорально каждый из препаратов витамина К. Для нейтрализации действия 20 мг варфарина потребовался прием 60 таблеток (300 мг) менадиона, в то время как для нейтрализации действия 300 мг варфарина потребовался прием всего 50 мг (10 таблеток) фитоменадиона [5]. Проведя опрос сестер в 100 клиниках Лос-Анджелеса, автор обнаружил, что фитоменадион имелся лишь в половине госпиталей, в 87 из них пользовались дериватами менадиона, а в 8 — вообще не было препаратов витамина К [5]. Эта статья была опубликована в 1970 г. С 1985 г. по указанию Управления США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами — Food and Drug Administration (FDA) — применение менадиона в США запрещено из-за его низкой эффективности и высокой токсичности (гемолитическая анемия, поражение печени). В России, к сожалению, и на сегодняшний день менадион является единственным зарегистрированным препаратом витамина К, доступным в большинстве лечебных учреждений.

Основным препаратом витамина К является витамин К₁ (фитоменадион). Препарат можно вводить перорально, подкожно, внутривенно. Путь введения определяет время наступления и выраженность эффекта препарата. Н. Watson и соавт. [6] исследовали изменения МНО, активность факторов свертывания FII, FVII, FIX и FX через 4 ч и 24 ч после перорального и внутривенного введения витамина К₁ больным, принимавшим непрямые антикоагулянты. По-

сле приема внутрь фитоменадиона через 4 ч МНО не изменялось, его снижение зарегистрировано лишь спустя 24 ч, в то время как после внутривенного введения значительное уменьшение МНО зарегистрировано через 4 ч, а через 24 ч отмечено его дальнейшее уменьшение (табл. 1) [6].

Динамика содержания витамин К-зависимых факторов свертывания (FII, FVII, FIX и FX) соответствовала изменениям МНО, т.е. исходно концентрация факторов была низкой, меняясь минимально через 4 ч после перорального приема витамина К₁. В отличие от перорального приема, при внутривенном введении витамина К₁ уже через 4 ч отмечено значительное повышение концентрации всех четырех факторов свертывания. Спустя 24 ч у всех больных, получавших витамин К₁, отмечено значительное повышение концентрации FII, FVII, FIX и FX [6].

В метаанализе [7], включавшем рандомизированные контролируемые проспективные исследования, опубликованные в 1985—2004 гг., показано, что витамин К₁ эффективно снижает МНО при гипокоагуляции, вызванной приемом варфарина. У 75% больных как при пероральном приеме, так и при внутривенном введении витамина К₁ в течение 24 ч МНО снижалось с 10 до 4 и менее [7]. Таким образом, реверсия действия варфарина может быть достигнута с помощью как пероральной, так внутривенной формы витамина К₁, однако при внутривенном введении эффект наступает значительно быстрее.

Оптимальные дозы пероральной формы витамина К₁ для коррекции гипокоагуляции, вызванной варфарином, точно не установлены. Пероральные дозы в исследованиях варьировали от 1 до 2,5 мг/сут [7]. В некоторых странах нет пероральной формы витамина К. В таких случаях при необходимости перорального приема рекомендуется пить внутривенный витамин К₁, смешав его с апельсиновым соком, чтобы замаскировать неприятный вкус препарата. Принятый перорально в дозе 1—2,5 мг витамин К₁ не вызывает анафилактических реакций. Более того, эта форма витамина К₁ может быть успешно применена при амбулаторном ведении пациентов с асимптоматической варфаринассоциированной коагулопатией [8]. Хотя сравнительных исследований эффективности различных доз перорально принятого витамина К₁ не проводили, анализ опубликованных исследований свидетельствует, что при МНО 4,5—10 оптимальной дозой является 1—1,25 мг, а при МНО более 10 необходимо 2,5 мг [8]. В то же время врачи часто

недооценивают эффективность перорального применения витамина K_1 . Опрос, проведенный в клиниках США, показал, что в 25% из них не используют пероральную форму витамина K_1 [9].

Другой возможный путь введения витамина K_1 — это подкожный. Согласно проведенному в США опросу, подкожно витамин K_1 применяли в 34% клиник, хотя официальные рекомендации для такой формы применения отсутствовали [9]. В ряде исследований показано, что эффект витамина K_1 при подкожном применении недостаточный [7]. Показано, что витамин K_1 , принятый внутрь, более эффективен, чем вводимый подкожно [8]. В контролируемом рандомизированном исследовании пациенты с МНО от 6 до 20 получали витамин K_1 подкожно или внутривенно. Больные с МНО от 6 до 10 получали витамин K_1 в дозе 0,5 мг/сут, а с МНО от 10 до 20 — 3 мг/сут подкожно или внутривенно. Спустя 24 ч 95% пациентов, получавших витамин K_1 внутривенно, имели МНО ниже 5, в то время как среди получавших препарат подкожно такой уровень МНО был зарегистрирован лишь у 45% больных [10]. В другом рандомизированном исследовании [11] больные с МНО выше 6 получали 1 мг витамина K_1 подкожно или внутривенно; через 8 ч лишь 9% больных после подкожной инъекции имели МНО ниже 5, в то время как среди получавших препарат внутривенно такое МНО было достигнуто у 82% больных; через 24 ч это соотношение составило 64 и 82% соответственно. Вводимый подкожно или внутримышечно, витамин K_1 вызывает местное воспаление [7].

Введенный внутривенно витамин K_1 , как было показано выше, оказывает действие быстрее, чем при приеме внутрь или при подкожном введении. Однако при внутривенном введении витамина K_1 могут наблюдаться анафилактические реакции, частота которых составляет 3 на 10 тыс. вводимых доз. Развиваются они преимущественно при применении препаратов витамина K_1 , в которых в качестве стабилизатора использован кремофор EL [8]. Эти реакции чаще встречаются у больных, получающих внутривенно большие дозы витамина K_1 , а также в тех случаях, когда инфузия проводится с большой скоростью. Для уменьшения риска анафилактической реакции витамин K_1 следует вводить не менее чем в 50 мл жидкости в течение 30 мин [8].

Витамин K_1 был неэффективен, когда его применяли при гипокоагуляции, вызванной не варфарином, а другими оральными антикоагулянтами, например аценокумаролом [7]. По другим данным, у больных с МНО от 4,5 до 10 без признаков кровотечения простая отмена аценокумарола привела к быстрому снижению МНО, в то время как назначение внутрь витамина K_1 в дозе 1 мг/сут привело к избыточной реверсии действия антикоагулянта, что объясняется значительно более коротким периодом полужизни аценокумарола по сравнению с варфарином [12]. В отличие от аценокумарола фенпрокумон обладает более длинным периодом полужизни. При коррекции гипокоагуляции, вызванной фенпрокумоном, пероральным витамином K_1 (1—5 мг/сут) даже спустя неделю у четверти боль-

ных МНО превышало 5, что свидетельствовало о недостаточной эффективности витамина K_1 [13].

Несмотря на доказанную эффективность витамина K_1 для реверсии действия варфарина, отношение к его применению при отсутствии геморрагического синдрома сдержанное. Как показали опросы врачей Северной Америки, $\frac{2}{3}$ из них не применяют витамин K даже при МНО 8,5 и более, если у больного не будет кровотечения [8].

Особую осторожность следует соблюдать у больных с искусственными клапанами сердца, принимающих варфарин. У этих пациентов высок риск тромбозомболических осложнений. Поэтому у них рекомендуется применять витамин K только при МНО более 6. Показано, что у больных с МНО от 6 до 12 принятый внутрь 1 мг витамина K_1 в течение суток приводит к уменьшению МНО до терапевтических величин, не повышая тем самым риск тромбозомболических осложнений [8].

При массивном кровотечении, возникшем на фоне приема варфарина, целесообразно применять витамин K_1 даже в тех случаях, когда для его остановки используются компоненты крови и препараты, содержащие факторы свертывания: свежезамороженная плазма (СЗП), рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa), концентрат протромбинового комплекса (КПК). Введенный внутривенно или принятый перорально витамин K_1 не способен повысить уровень в плазме коагуляционных факторов столь же быстро, как препараты, их содержащие. Внутривенно введенный витамин K_1 начинает действовать через 2—4 ч, а достичь коррекции содержания факторов свертывания и МНО при нормальной функции печени и достаточной дозе витамина K_1 удается лишь через 24 ч [6, 14]. В то же время уже через 24 ч часто отпадает необходимость в повторных введениях дорогостоящих и нередко тромбоопасных препаратов, содержащих факторы свертывания.

Рекомендации по применению витамина K

1. Следует использовать витамин K_1 . Витамин K_3 (менадион) малоэффективен и токсичен.
2. Если у больного нет активного кровотечения, витамин K_1 должен назначаться в дозе, которая быстро снижает МНО до безопасного, но не субтерапевтического уровня.
3. Если нет необходимости срочной коррекции МНО, методом выбора является пероральное назначение витамина K_1 в дозе 1—2 мг, при большом МНО пероральная доза может быть увеличена до 5 мг.
4. Следует избегать подкожного и внутримышечного назначения витамина K_1 .
5. Внутривенное введение витамина K_1 быстрее корректирует МНО, чем пероральный прием. После внутривенного введения эффект наступает через 2—4 ч, максимальный эффект, независимо от пути введения, достигается через 24 ч.
6. Внутривенное введение витамина K_1 может быть осложнено анафилактическими реакциями, поэтому препарат следует развести физиологическим раствором и вводить медленно, в течение 30 мин.

7. Для лечения массивного, угрожающего жизни кровотечения витамин K_1 следует вводить внутривенно в дозе 10—20 мг медленно (рекомендации уровня В, категория доказательности III) [15].

8. Витамин K_1 необходим для поддержания реверсии действия варфарина, достигнутой с помощью СЗП или КПК.

9. Взрослые больные в отделениях реанимации и интенсивной терапии, получающие полное парентеральное питание, должны в целях профилактики получать витамин K_1 в разовой дозе 10 мг/сут 3 раза в неделю; разовая доза для детей — 0,3 мг/кг (рекомендации уровня В, категория доказательности IIa) [15].

Свежезамороженная плазма

СЗП содержит все факторы свертывания крови. В нашей стране до последнего времени плазма была и остается одним из основных средств для лечения геморрагического синдрома, возникшего на фоне приема варфарина. В разных странах и разных клиниках частота использования СЗП с этой целью значительно варьирует. Если в южно-австралийском госпитале среди всех показаний к переливанию СЗП применение с целью реверсии действия варфарина было наиболее частым и составило 34% [16], то в хорватском госпитале оно составило уже 6,8% [17], а в пакистанском госпитале в Карачи — всего 3,8% [18]. Во многом это зависит от доступности других препаратов для коррекции гипокоагуляции, вызванной варфарином [17].

По расчетам L. Holland и J. Brooks [19], для уменьшения МНО, например с 6 до 1,5, требуется переливание плазмы в объеме 50 мл на 1 кг массы тела больного [19].

При использовании СЗП у 45 больных с варфаринассоциированными внутричерепными кровоизлияниями среднее время до нормализации МНО составило 30 ч (от 14 до 49,5 ч), у 4 больных гематома продолжала увеличиваться, несмотря на нормализацию МНО [20]. Авторы отмечают, что переливание плазмы требует длительного времени, кроме того, переливание плазмы несет в себе риск развития синдрома острого повреждения легких, волемической перегрузки, а нормализация МНО не всегда предотвращает прогрессию гематомы [20].

В другом исследовании [21], проведенном у 69 больных с варфаринассоциированными внутричерепными кровоизлияниями, у которых коррекцию МНО осуществляли переливанием СЗП и назначением витамина K_1 , через 24 ч она была достигнута у 75% больных. Больные, у которых коррекция МНО была достигнута в течение первых суток, начали получать инфузии плазмы с момента установки диагноза раньше, чем больные, у которых коррекция МНО была достигнута спустя сутки и более (90 мин против 210 мин). Каждые 30 мин отсрочки переливания плазмы ассоциировались со снижением на 20% шансов на нормализацию МНО [21].

Особенно сложно решить вопрос о реверсии действия варфарина у больных с искусственными клапанами сердца, получающих его постоянно. У этого

контингента больных наряду с геморрагическими осложнениями не менее высок риск тромбэмболических осложнений [22]. В проспективное рандомизированное исследование [22] были включены больные с искусственными клапанами сердца с МНО выше 4, для коррекции МНО 57 из них получали витамин K_1 (МНО $4,61 \pm 0,007$) и 45 — СЗП (МНО $4,78 \pm 0,07$). Спустя 6 ч после начала терапии в обеих группах МНО снизилось, но в группе, получавшей СЗП, МНО было ниже, чем в группе, получавшей витамин K_1 ($2,75 \pm 0,06$ против $3,44 \pm 0,10$; $p = 0,01$), причем ни у одного из больных не наблюдалось избыточной коррекции, повышающей риск тромботических осложнений (т.е. МНО менее 2). Спустя неделю от начала лечения МНО в обеих группах не различалось ($2,7 \pm 0,11$ против $2,56 \pm 0,12$; $p = 0,41$). Авторы [22] делают вывод, что внутривенная терапия витамином K_1 может быть безопасной альтернативой трансфузиям плазмы для реверсии действия варфарина у этого контингента больных.

Есть несколько причин, почему СЗП не является оптимальным средством для лечения геморрагического синдрома, вызванного дефицитом витамин К-зависимых факторов:

1. Стандартная доза СЗП для реверсии дозы варфарина — 15 мл на 1 кг массы тела [23]. Для человека массой тела 70 кг она составит 1050 мл. Быстрое переливание такого объема может вызвать волемическую перегрузку.

2. Переливание СЗП невозможно без учета группы крови, для определения которой нужны время, реактивы, наличие плазмы соответствующей группы.

3. Необходимо время для размораживания СЗП.

4. СЗП переливается капельно, следовательно, требуется определенное время для введения больших объемов.

5. Время реализации эффекта СЗП значительно больше, чем при введении КПК или rFVIIa.

6. При переливании плазмы имеется опасность заражения гемотрансмиссивными инфекциями.

7. Контроль качества СЗП осуществляется по FVIII, а витамин К-зависимые факторы, как правило, не контролируются.

В рандомизированном исследовании N. Boullis и соавт. [24] сравнили эффективность применения только СЗП ($n = 5$) и СЗП в сочетании с КПК ($n = 8$) при варфаринассоциированных внутричерепных кровоизлияниях. Чтобы избежать при переливании плазмы гиповолемии, все больные получали фуросемид. При применении СЗП в сочетании с КПК коррекцию МНО достигали почти в 3 раза быстрее, различий в неврологических исходах между группами больных не выявлено. Однако группы больных в этом исследовании были небольшими (8 и 5 человек соответственно), а целью работы было, в основном, исследование скорости реверсии действия варфарина, а не сравнение влияния СЗП и КПК на исход неврологического заболевания.

В других исследованиях [25, 26] сравнивали эффективность реверсии действия варфарина с помощью "обычной" СЗП и патогенредуцированной

плазмы (сольвент/детергент обработанная плазма, плазма, обработанная с помощью амотосалена). Было показано, что патогенредуцированная плазма столь же эффективна, как и СЗП.

М. Makris и соавт. [27] также сравнили эффективность применения СЗП и КПК для лечения угрожающего жизни геморрагического синдрома (кровоизлияния в головной или спинной мозг, желудочно-кишечные кровотечения, внутрибрюшные кровотечения и др.), возникшего на фоне приема варфарина у 41 больного. 29 больных получили КПК в дозе 20—30 МЕ на 1 кг массы тела, 12 больных — СЗП в дозе 800 мл. В обеих группах больным вводили также витамин K_1 в дозе 1—5 мг. В результате лечения у 12 больных, получавших СЗП, МНО так и не достигло целевых значений (диапазон 1,6—3,8, среднее значение 2,3), т.е. сохранялась гипокоагуляция, в то время как после введения КПК у 28 из 29 больных МНО полностью нормализовалось. Авторы объясняют полученные результаты прежде всего низким уровнем FIX среди больных, получавших СЗП, по сравнению с таковым у получавших КПК (19 ЕД/дл против 68,5 ЕД/дл). Более того, даже уменьшение МНО после переливания СЗП не свидетельствует о полной коррекции гипокоагуляции, так как показатель МНО малочувствителен к изменениям FIX. Поэтому авторы [27] считают, что при МНО более 5, т.е. при уровне, когда концентрация FIX очень низка, применение СЗП для коррекции коагулопатии у больных с передозировкой антикоагулянтов нецелесообразно.

Кардиохирургическим больным, получавшим оральные антикоагулянты, перед началом искусственного кровообращения (ИК) вводили 2 дозы СЗП или половину расчетной дозы КПК, еще 2 дозы СЗП или вторую половину расчетной дозы КПК вводили после окончания ИК. Через 15 мин после окончания ИК у 7 из 16 больных, получавших КПК, МНО было 1,5 и меньше, в то время как среди получавших СЗП этот уровень не был достигнут ни у одного из 15 больных. Через 1 ч после окончания ИК МНО не различалось в обеих группах больных. Таким образом, терапия КПК позволяла быстрее достичь целевого МНО у этого контингента больных [28].

Рекомендации по применению СЗП

1. СЗП, оказывая лишь частичный эффект при передозировке варфарина, не является оптимальным средством для устранения ее последствий. СЗП не должна применяться для реверсии действия варфарина при отсутствии геморрагического синдрома (рекомендации уровня В, категория доказательности IIa) [15].

2. При отсутствии геморрагического синдрома СЗП не должна использоваться для коррекции удлиненного протромбинового времени в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В этих ситуациях показано использование витамина K_1 (рекомендации уровня В, категория доказательности IIa) [15].

3. При заболеваниях печени не рекомендуется использовать сольвент/детергент обработанную плазму из-за возможно низкого уровня в ней протеина S [15].

Рекомбинантный активированный фактор VII

rFVIIa одобрен для лечения больных с врожденной гемофилией, протекающей с наличием ингибитора, а также больных с приобретенной гемофилией и врожденным дефицитом FVII. Однако с первого же года применения препарата в клинической практике появились сообщения о его использовании вне утвержденных показаний. В США число подобных случаев с 2000 по 2008 г. возросло в 140 раз [29]. К числу таких показаний относится и использование rFVIIa для купирования геморрагического синдрома, ассоциированного с приемом варфарина. Значительная часть сообщений о нивелировании действия варфарина посвящена лечению кровоизлияний в центральную нервную систему (ЦНС) у лиц, принимающих варфарин.

В одном исследовании rFVIIa вводился 7 больным с кровоизлияниями в ЦНС в дозах от 10 до 40 мкг/кг. До введения rFVIIa МНО колебалось от 1,7 до 6,6, а через 10 мин после введения у всех больных МНО стало меньше 1,5. Однако все эти больные, кроме одного, получали также витамин K_1 , а 3 больных — СЗП [30]. В другой серии наблюдений у 7 больных с нетравматическими внутримозговыми гематомами на фоне приема варфарина введение rFVIIa в дозах 15—90 мкг/кг приводило к быстрому снижению МНО с 2,7 (1,6—5,6) до 1,1. Все больные получали наряду с rFVIIa либо СЗП, либо СЗП вместе с витамином K_1 [31]. Описан также больной с внутримозговой гематомой, у которого после постоянной инфузии rFVIIa в дозе 5 мкг/кг в час в течение 8 ч МНО снизилось с 9,8 до 1,02 [32]. У 4 больных с кровоизлияниями в ЦНС (у 2 — в спинной мозг, у 2 — внутримозговые гематомы) исходное МНО колебалось от 1,9 до 5,6 и нормализовалось в течение 2 ч после введения rFVIIa в дозах 16—22 мкг/кг. Одновременно с rFVIIa все больные получали также СЗП [33]. В ретроспективном исследовании, охватывавшем 10-летний период, сравнивали результаты лечения травматических внутримозговых гематом, развившихся на фоне приема варфарина. Были сформированы 2 группы больных по 20 человек в каждой, в одной из которых больные получали стандартную терапию СЗП и витамином K_1 , а в другой — наряду с этим rFVIIa. В группе, получавшей rFVIIa, нормализация МНО происходила раньше (в среднем через 4,8 ч; колебания 3—6,7 ч), чем в группе, получавшей только СЗП и витамин K_1 (в среднем 17,5 ч; колебания от 12,5—22,6 ч). Однако различий в смертности между двумя группами не отмечено, не выявлено также различий и в частоте тромбоэмболических осложнений [34]. Также в ретроспективном исследовании описаны 15 больных с варфаринассоциированными субдуральными гематомами, из которых 3 получали СЗП и витамин K_1 , а 12 больных дополнительно к СЗП и витамину K_1 — rFVIIa. У получавших rFVIIa быстрее удавалось достичь коррекции МНО (8,8 и 32 ч соответственно) [35].

Нейтрализация действия варфарина после введения rFVIIa описана при кровоизлияниях не только в

ЦНС, но и при других локализациях. У 13 больных, у которых на фоне приема варфарина и удлиненного МНО (в среднем 9,5; колебания 1,85—21) был геморрагический синдром (носовое кровотечение, забрюшинная гематома, перелом шейки бедра и т.д.) либо проводились инвазивные мероприятия (удаление эпидурального катетера, катетера Хикмана и др.), введение rFVIIa в дозах 15—90 мкг/кг привело к быстрой редукции МНО и остановке кровотечения [36]. В проспективном исследовании W. Dager и соавт. [37] 16 больных с геморрагическим синдромом вследствие травмы либо перед хирургическим вмешательством получали rFVIIa в небольших дозах (11—25 мкг/кг). Быстрое снижение МНО с $2,8 \pm 1,6$ до $1,1 \pm 0,27$ и уменьшение кровотечения отмечено у 14 больных. Но все больные получали также СЗП (в среднем $4 \pm 2,2$ дозы), а 10 — витамин K₁ в дозе 5—10 мг/сут [37].

У здоровых добровольцев, принимавших варфарин, в контролируемом двойном слепом исследовании введение rFVIIa в дозе от 5 до 80 мкг/кг по сравнению с плацебо приводило к укорочению МНО, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени, которые, однако, не достигали исходного уровня, зарегистрированного до приема варфарина. По сравнению с плацебо rFVIIa нивелировал действие варфарина на показатели тромбоэластограммы — ТЭГ (периоды R, K, максимальная амплитуда), повышал генерацию тромбина, однако не влиял на длительность кровотечения и объем потери крови из кожного разреза [38].

В экспериментах *ex vivo* [39] добавление rFVIIa в дозе 400 мкг/кг к плазме с МНО 4,8 приводило к нормализации МНО. При этом в тесте генерации тромбина отмечалось укорочение лаг-периода и времени достижения пика, однако максимальная величина пика и эндогенный тромбиновый потенциал не достигали нормы [39]. Полученный феномен можно объяснить механизмами действия rFVIIa. Гемостатический эффект rFVIIa реализуется либо через тканевый фактор — TF (TF-зависимый механизм), при котором TF образует комплекс с rFVIIa, либо через TF-независимый механизм, при котором происходит прямая активация FX на поверхности тромбоцитов. В условиях, когда rFVIIa шунтирует действие TF-зависимых факторов свертывания крови, приводя к прямой активации FX, наблюдается укорочение МНО, однако уровень остальных витамин K-зависимых факторов свертывания крови (FII, FIX, FX), снизившихся под действием варфарина, остается низким.

Эти данные подтверждаются и в экспериментах [40] на крысах, которым для реверсии действия антикоагулянтов назначали либо rFVIIa, либо КПК (Beriplex P/N). Оба препарата нормализовали протромбиновое время, однако укорочение АЧТВ, уменьшение продолжительности кровотечения и прекращение кровотечения отмечались только после введения КПК [40].

Таким образом, суммируя результаты применения rFVIIa при кровотечениях, возникших на фоне приема варфарина, следует отметить, что препарат быстро корригирует МНО, но его роль в остановке

кровотечения до конца не выяснена. Имеющиеся на сегодняшний день данные противоречивы, варьируют дозы препарата, его применение во многих случаях сочетается с использованием витамина K₁ и СЗП. Необходимы дальнейшие исследования по сравнению терапии rFVIIa со стандартной терапией плазмой и витамином K₁, а также с препаратами протромбинового комплекса. Поэтому, несмотря на отдельные сообщения о клинической эффективности, в настоящее время rFVIIa не может быть рекомендован для рутинного использования при геморрагическом синдроме, обусловленном приемом варфарина [41].

Концентраты протромбинового комплекса

Исходно КПК были созданы как источник FIX и использовались в 1970—1980-х годах для лечения больных гемофилией В [42, 43]. В зависимости от состава различают исторически более старые трехфакторные КПК, в состав которых входят FII, FIX, FX, и четырехфакторные КПК, содержащие, кроме уже названных, еще и FVII [43]. Однако КПК для лечения больных гемофилией В оказались менее эффективными, чем концентрат FIX, и в настоящее время для лечения этой категории больных КПК почти не используют.

КПК получают из больших пулов плазмы с помощью ионообменной хроматографии. Материалом, используемым для его выделения, обычно является супернатант, остающийся после осаждения криопреципитата, или супернатант плазмы с удаленным из него антитромбином и FXI. С помощью сильных ионообменников получают четырехфакторные КПК, с помощью слабых ионообменников — трехфакторные КПК [43, 44].

Важной проблемой при изготовлении препаратов из плазмы крови остается обеспечение их вирусной безопасности. Вирусная безопасность КПК достигается отбором доноров, скринингом индивидуальных донорских образцов и пулов плазмы с целью выявления специфических маркеров инфекции, а также использованием при производстве эффективных процессов инактивации/удаления вирусов. Несмотря на это, при применении лекарственных препаратов, полученных из крови или плазмы человека, передача инфекционного агента не может быть полностью исключена. Это также применимо к неизвестным или новым вирусам и другим патогенным возбудителям. Принимаемые меры считаются эффективными в отношении оболочечных вирусов, таких как ВИЧ-1/2, вирусов гепатитов В и С и безоболочечного вируса гепатита А. Применяемые технологии удаления/инактивации могут быть недостаточно эффективны в отношении некоторых безоболочечных вирусов, таких, например, как парвовирус В19.

Другая немаловажная проблема при использовании КПК — это тромбогенность. Изначально КПК, предназначенные для лечения больных гемофилией В, были весьма тромбогенны. Одно из первых сообщений о тромботических осложнениях при их применении было опубликовано в 1960 г. [45]. В 1960-х годах при использовании в течение 5 лет

КПК у 6 (46%) из 13 больных гемофилией В отмечены различные тромботические осложнения, в то же время они не отмечены ни у одного больного гемофилией А, получавших концентрат FVIII или криопреципитат [45]. В 1973 г. при Международном обществе тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis — ISTH) была создана специальная комиссия по изучению тромбогенности КПК. Согласно отчету этой комиссии [46], у 18 из 20 больных с заболеваниями печени, получивших КПК, развился синдром ДВС, а у 2 — ТЭЛА. Среди 12 больных гемофилией В, которым гемостаз при хирургических вмешательствах обеспечивали введением КПК, осложнения отмечены у 12 человек: у 6 — ТЭЛА, у 3 — тромбозы или флебиты и по одному больному — ДВС, тромбоз сагиттального синуса, острый инфаркт миокарда [46]. L. Aledort [47] сообщил в 1977 г., что среди больных гемофилией В, леченных КПК, тромбогеморрагическая пневмония регистрировалась у 11%, послеоперационные тромботические осложнения — у 17%, при введении КПК без хирургического вмешательства — у 9%, а среди больных с заболеваниями печени побочные тромботические осложнения после КПК отмечены у 16% больных. Описаны случаи развития после введения КПК острого инфаркта миокарда [42, 45, 48], тромбоза глубоких вен нижних конечностей, ишемических инсультов, ТЭЛА и др. [42].

Можно выделить 3 группы факторов риска тромботических осложнений при использовании КПК: обусловленные состоянием пациента, проводимой сопутствующей терапией, обусловленные самими КПК.

К факторам, обусловленным состоянием пациента, относятся длительная иммобилизация, ортопедические операции, заболевания печени, сопровождающиеся снижением уровня естественных антикоагулянтов, а также другие протромботические состояния, в частности онкологические заболевания, мерцательная аритмия и др. [42].

Проводимая сопутствующая терапия может повысить риск тромботических осложнений при лечении КПК. Описаны тромбозы при введении одновременно с КПК протамина, использовавшегося для нейтрализации гепарина у кардиохирургических больных после проведения ИК [45]. Опасным является и назначение одновременно с КПК аprotинина, даже в случаях доказанного гиперфибринолиза [49]. Трое из 5 больных, умерших в 1994 г. в Германии от тромботических осложнений после применения КПК, получали аprotинин [45, 49].

Не рекомендуется применение одновременно с КПК и rFVIIa. Описан [50] летальный исход у 56-летнего больного, у которого после трансплантации легких с использованием ИК и экстракорпоральной мембранной оксигенации развилось массивное кровотечение, которое не удалось купировать переливанием компонентов крови и введением двух доз (90 и 55 мкг/кг) rFVIIa (NovoSeven, "NovoNordisk", Дания). Через 6 ч после последнего введения rFVIIa был назначен препарат антиингибиторного коагулянтного комплекса (ФЕЙБА, "Baxter", Австрия) со-

державший факторы свертывания II, IX X, а также активированный FVII, что привело к массивным тромботическим осложнениям и смерти больного [50].

Риск тромботических осложнений после применения КПК может быть снижен назначением больному гепарина или концентрата антитромбина III [45, 46, 49].

К третьей группе факторов риска относят факторы, обусловленные самими КПК: их качеством, составом, а также режимом введения. Тромбогенность КПК объясняется различными механизмами: активированными факторами свертывания, перегрузкой зимогенами, наличием прокоагулянтных фосфолипидов [42, 43, 45].

Среди активированных факторов свертывания большое значение придается активированному FIX (FIXa). В экспериментах на животных показано, что FIXa являлся основной причиной активации *in vivo* обычного пути свертывания и способствовал генерации FXa [43, 45]. Однако в настоящее время КПК, предназначенные для лечения дефицита витамин К-зависимых факторов свертывания, не содержат активированных факторов свертывания. Препарат ФЕЙБА, о котором было сказано выше, не относится к этой группе препаратов. Он предназначен для лечения и профилактики кровотечений у больных ингибиторной формой гемофилии.

Другая причина — перегрузка зимогенами, т.е. неактивными формами факторов свертывания крови [42, 43]. Среди них ведущая роль принадлежит протромбину [42, 51]. При высокой концентрации TF протромбин является основным детерминантом генерации тромбина [42, 43, 51].

В экспериментах на кроликах [52] показано, что тромбогенность КПК может быть обусловлена контаминацией КПК прокоагулянтными фосфолипидами, которые могут попасть в препарат в процессе приготовления из плазмы. Изготовление КПК из плазмы, свободной от тромбоцитов [52], а также обработка сольвентом и детергентом [51] полностью редуцируют содержание в конечном продукте прокоагулянтных фосфолипидов.

На тромбогенность КПК влияет и режим введения. Длительное время считалось, что быстрая инфузия препарата повышает риск развития тромботических осложнений [45, 49], поэтому была рекомендована скорость введения раствора КПК, не превышающая 1 мл/мин [49]. Превысить скорость 1 мл/мин рекомендовалось только в случаях угрожающего жизни кровотечения, причем только при введении первой дозы КПК [53]. Большинство производителей КПК рекомендуют в настоящее время скорость введения КПК от 2 до 4 мл/мин. Однако, как показали I. Pabinger и соавт [54], даже при большей скорости введения КПК (2—40 мл/мин) тромбогенность не возрастает. Скорость инфузии не влияет на содержание D-димеров, фрагментов активации протромбина 1 + 2, тромбин—антитромбиновых комплексов, а также на оцененный клинически гемостатический эффект и изменения МНО через 30 мин после окончания инфузии [54].

Тромбогенность повышается при повторных введениях больших доз КПК [45]. Факторы, входя-

щие в состав КПК, имеют разный период полужизни: FII — примерно 60 ч, FX — 30 ч, FIX — 20 ч и FVII — 6 ч [42]. При повторных введениях происходит кумуляция факторов с более длительным периодом полужизни, прежде всего FII и FX (рис. 3). Поэтому кумуляцию факторов необходимо учитывать при необходимости повторных введений КПК.

В настоящее время КПК стали значительно безопаснее по сравнению с теми, которые выпускали в 1970-е и 1980-е годы. Они не применяются для лечения больных гемофилией В, поскольку сегодня доступен концентрат FIX. Благодаря современным производственным технологиям (в частности, использование обедненной тромбоцитами плазмы, сольвент/детергентная обработка и др.), в них значительно редуцировано или почти не определяется содержание прокоагулянтных фосфолипидов [51], они практически не содержат активированных факторов свертывания крови [55]. В то же время в нескольких исследованиях, в которых проверяли от 17 до 56 серий КПК четырех различных производителей, обнаружили небольшое количество FVIIa во всех образцах [56, 57]. Однако это количество было крайне мало, и, например, в препарате Octaplex® ("Octapharma") соотношение FVIIa:FVII не превышало 1:5 [44, 56]. По данным других авторов [55], в большинстве современных КПК активированные факторы свертывания не определяются.

В современных КПК снижено по сравнению с другими факторами содержание FII. Уменьшает тромбогенность современных КПК и добавление в их состав антикоагулянтов. Показано, что добавление в состав КПК гепарина и антитромбина позволяет полностью нейтрализовать потенциальный тромбогенный эффект, вызываемый генерацией FIXa и FXa [43, 45]. В то же время, если к КПК добавить только гепарин или только антитромбин, то коагуляционная активность нейтрализуется лишь частично [58]. Действие гепарина, как было показано с помощью ТЭГ, нейтрализуется при добавлении к пробе протамина сульфата [59]. Более того, при введении больших доз КПК влияние антикоагулянтов на системный гемостаз может оказаться даже клинически значимым [59]. Однако нередко производители ("CSL Behring", "LFB", "Octapharma") не указывают в документации количество добавленного гепарина, и его содержание, определяемое различными исследователями, может широко варьировать. Как видно из табл. 2, количество гепарина во флаконах КПК, содержащих 500—600 МЕ FIX, колеблется от 300 МЕ на флакон (Prothromplex 600, "Baxter") до 10 МЕ на флакон (Beriplex, "CSL Behring"). Наличие гепарина в составе КПК всегда следует учитывать, так как препараты с таким составом противопоказаны больным с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Помимо гепарина и антитромбина, для снижения тромбогенности в КПК добавляются и другие антикоагулянты (протеин С, протеин S, протеин Z) [42, 43, 45]. Добавление антикоагулянтов позволяет сбалансировать повышение содержания коагуляционных факторов и уменьшить риск тромбо-

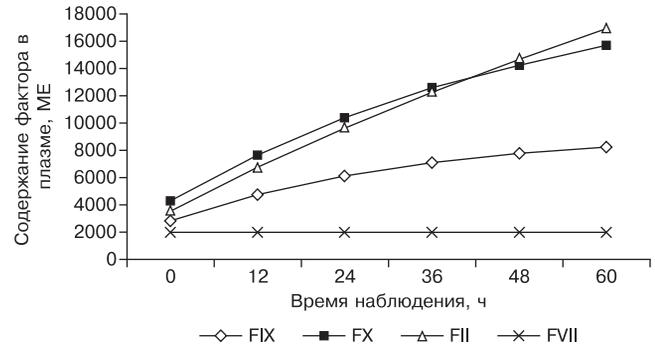


Рис. 3. Теоретически рассчитанное накопление факторов свертывания крови при введении каждые 12 ч четырехфакторного КПК в дозе 40 МЕ/кг (цит. по [42]).

образования. При введении КПК Beriplex P/N ("CSL Behring") 15 здоровым добровольцам отмечено одновременное повышение как содержания факторов свертывания, так и концентраций протеинов С и S, но при этом не было признаков тромбозов, а уровень такого маркера тромбообразования, как D-димеры, оставался неизменным [60]. Уже отмечалось, что современные КПК могут значительно различаться по содержанию антикоагулянтов [42]. Сравнение двух КПК — Kaskadil® ("LFB", Франция) и Octaplex® ("Octapharma", Франция) — показало, что оба препарата содержат одни и те же факторы свертывания — FII, FVII, FIX, FX, протеины С и S, гепарин. Добавление этих КПК *in vitro* к плазме 15 больных, леченных оральными антикоагулянтами, выявило, что эндогенный тромбиновый потенциал повышался в образцах плазмы дозозависимо, причем Kaskadil® повышал его в большей степени, чем Octaplex® [61]. Эти различия авторы объясняют значительно большим содержанием протеина С в Octaplex® (27,5 МЕ/мл) по сравнению с Kaskadil®, в котором были выявлены лишь следы протеина С [61] (см. табл. 2). При лабораторном сравнении [55] способности ингибировать тромбин семи КПК различных производителей (Beriplex PN, "CSL Behring"; Octaplex, "Octapharma"; S-TIM 4, "Baxter"; PPSB, "CAF-DCF"; Uman Complex, "Kedrion"; Kaskadil, "LFB" и Cofact, "Sanquin") было показано, что эта способность наиболее выражена у препаратов Beriplex PN (66 МЕ/мл) и S-TIM 4 (61 МЕ/мл). У остальных КПК этот показатель был значительно ниже: Kaskadil — 14,5 МЕ/мл Uman Complex — 8,5 МЕ/мл, PPSB — 3,6 МЕ/мл, Octaplex — 1,8 МЕ/мл. Разная способность ингибировать тромбин объясняется различием в содержании антикоагулянтов (протеина С, протеина S, протеина Z, антитромбина, гепарина). В Beriplex PN их было наибольшее количество [55] (см. табл. 2).

В целом, современные КПК отличаются низкой тромбогенностью [67]. А. Мajeed и соавт. [67], проанализировав случаи введения КПК в 2002—2010 гг. у 160 больных, получавших варфарин для купирования геморрагического синдрома или выполнения экстренных оперативных вмешательств, выявили всего 6 (3,8%) случаев тромбоэмболических осложнений: инсульты ($n = 3$), инфаркт миокарда ($n = 1$), тромбоз глубоких вен ($n = 1$), инфаркт селезенки ($n = 1$).

Таблица 2

Содержание факторов свертывания и антикоагулянтов в 1 мл приготовленного раствора препарата КПК [55, 60—66]

Показатель	Prothromplex® 600**, "Baxter"	Beriplex®, "CSL Behring"	Kaskadil®, "LFB"	Octaplex®, "Octapharma"	Cofact®, "Sanquin"
FII, МЕ/мл	30	31	37	38	14—35
FVII, МЕ/мл	25	16	10	24	7—20
FIX, МЕ/мл	30	29	25	25	25
FX, МЕ/мл	30	41	40	30	14—35
Протеин С, МЕ/мл	20 и более	35	Следы, 4,8—32*	31	—
Протеин S, МЕ/мл	—	25	19*	32	—
Протеин Z, МЕ/мл	—	36	—	—	—
Антитромбин III, МЕ/мл	0,75—1,5	0,6—1,5	Следы	—	Менее 0,6
Гепарин:					
МЕ / 1 МЕ FIX	Менее 0,5	0,02—0,07*	0,2*	0,5*	Нет
1 МЕ в 1 мл раствора	Менее 15	0,52—2*	5*	12,5*	

Примечания. * — антикоагулянты или их количество не указаны в документации, данные приведены по результатам оригинальных исследований. Наличие прочерка означает, что количественное содержание данного протеина в препарате компанией не нормируется; ** — препарат Протромплекс 600 зарегистрирован в Российской Федерации.

По другим данным [68], число тромботических осложнений после применения современных КПК составило всего 7 (1,4%) на 506 случаев их применения.

Показания, режимы введения и эффективность КПК

Основное показание к назначению КПК как препарата, содержащего витамин К-зависимые факторы свертывания, — коррекция дефицита этих факторов при геморрагическом синдроме или при необходимости экстренного инвазивного вмешательства в случаях, когда другие терапевтические мероприятия неэффективны. КПК не назначают, если протромбиновое время может быть нормализовано отменой антикоагулянтов или назначением витамина К. Минимальное лабораторное обследование перед назначением КПК должно предусматривать: подсчет количества тромбоцитов, определение протромбинового времени, активированного тромбопластинового времени, желательнее исследовать содержание антитромбина III, D-димеров, продуктов деградации фибрина/фибриногена [69]. Исследовать только протромбиновое время недостаточно и неправильно. Оно может быть удлинено в силу различных причин, например, вследствие полимеризации фибрина, вызванной продуктами деградации фибриногена, при дисфибриногенемии, наличии волчаночного антикоагулянта, избытке гепарина в пробе крови, ДВС и т.д. [69, 70].

В экспериментах *ex vivo* [39] добавление КПК в дозе, эквивалентной 25 МЕ/кг, к образцам плазмы с МНО 4,8 приводило к полной нормализации МНО и параметров теста генерации тромбина.

В клинической практике после введения КПК (Octaplex®) повышение содержания FII, FVII, FIX, FX и протеина С, а также снижение МНО достигалось у 93% больных через 10 мин [62]. После введения КПК Beriplex P/N при геморрагическом син-

дроме у больных, получавших оральные антикоагулянты, хороший клинический эффект был получен у 98% больных [71]. В другом исследовании [72] после введения КПК Beriplex P/N коррекция МНО и содержания четырех факторов свертывания, протеина С была достигнута в течение 20 мин у 79% больных, при этом плазменная концентрация антитромбина III не изменилась. Достигнутая после введения КПК концентрация факторов свертывания сохранялась в течение 4—6 ч. Через 24 ч содержание FVII и протеина С снизилось почти в 2 раза, содержание FII, FIX, FX снижалось медленнее [72]. Описано успешное применение КПК при кардиохирургических операциях у больных с сопутствующей тяжелой печеночной дисфункцией [73], у больного с редкой группой крови (фенотип Бомбей), принимавшего варфарин, когда врачи были ограничены в трансфузионных средах [74].

Как уже упоминалось, для реверсии действия варфарина введение КПК более эффективно, чем переливание СЗП (категория доказательности III). Другими преимуществами КПК по сравнению с СЗП являются: вирусная безопасность, большая (в 25 раз) концентрация факторов свертывания, малый объем вводимой жидкости, быстрое приготовление раствора для инфузии, возможность хранения при комнатной температуре, введение без предварительного оттаивания и без учета группы крови.

Другой вопрос **какие КПК лучше использовать** — трехфакторные (Prothrombinex HT, Vebulin, Preconativ) или четырехфакторные (Prothromplex® 600, Beriplex®, Kaskadil®, Octaplex®, Cofact®). Трехфакторные КПК содержат факторы свертывания FII, FIX, FX, четырехфакторные КПК, кроме трех этих факторов, содержат также FVII. В исследовании, проведенном D. Imberti и соавт. [75], показано, что терапия трехфакторными КПК эффективна и безопасна у больных с внутричерепными кровоизлияниями, развившимися на фоне приема оральных антикоагулянтов. В группе из 46 больных уже через 30 мин после введения КПК в дозе 35—50 ЕД/кг МНО снизилось с 3,5 до 1,3, при этом не наблюдалось тромботических осложнений. Авторы [75] считают, что нет необходимости использовать четырехфакторные КПК, поскольку добавление FVII не повышает эффективность КПК. Однако этим данным противоречат результаты исследования L. Holland и соавт. [76], в котором введение трехфакторного КПК в дозе 50 ЕД/кг привело к снижению МНО со среднего значения 8 (колебания 5,3—15) лишь до 4,7 (колебания от 1,4 до 15). Известно, что имеется обратная связь между содержанием FVII и МНО, но она носит нелинейный характер, и у больных с МНО более 4—5 концентрация FVII не превышает 5—10% [77]. В отличие от других факторов свертывания для обеспечения адекватного гемостаза требуется лишь

10—15% FVII. Сравнительных рандомизированных исследований эффективности трех- и четырехфакторных КПК не проводилось [78]. Поэтому для коррекции гемостаза рекомендуется использовать трехфакторные КПК только у больных с относительно низким МНО (ниже 4), у больных же с большим МНО следует отдавать предпочтение четырехфакторным КПК [79]. В случаях, когда имеются только трехфакторные КПК, некоторые авторы рекомендуют добавлять к терапии СЗП как источник FVII [80].

При дефиците одного из витамин К-зависимых факторов свертывания КПК назначаются лишь в тех случаях, когда недоступен монокомпонентный препарат дефицитного фактора. Например, при врожденном дефиците FIX (гемофилия В) или FVII (гипопротромбинемия) следует применять монокомпонентные препараты указанных факторов, так как в этих случаях повторные введения КПК могут привести к кумуляции остальных факторов свертывания и тромботическим осложнениям. При дефиците FII и FX, единственными источниками этих факторов, кроме плазмы, остаются КПК. При ряде ситуаций, например, амилоидозе, протекающем с дефицитом FX, КПК является эффективным средством для купирования угрожающего жизни геморрагического синдрома.

При заболеваниях печени предпочтение должно отдаваться трансфузиям СЗП, потому что вследствие нарушений функций печени возникает дефицит не только витамин К-зависимых факторов свертывания, но и FV, фибриногена, естественных антикоагулянтов [81]. В КПК не содержится FV, фибриноген, а содержание антикоагулянтов недостаточно для компенсации их дефицита при патологии печени [57, 69, 81]. КПК используются лишь в случаях возникновения угрозы объемной перегрузки и недостаточной эффективности переливаний СЗП [57, 69]. Подобные же принципы действуют и при трансплантации печени. Введение КПК при трансплантации печени может привести к гиперкоагуляции, ухудшению кровотока в анастомозе печеночной артерии или портальной вены, тромбозу печеночной артерии [81].

Предпринимаются попытки использовать КПК не только в случаях передозировки антикоагулянтов или врожденного дефицита отдельных факторов.

Имеются экспериментальные данные об эффективности КПК при **дильуционной коагулопатии**. В опытах на свинках гемодилюция, полученная путем кровопускания и инфузии гидроксиэтилкрахмала, приводила к снижению содержания всех факторов свертывания крови на 25—45% (в среднем на 35%) по отношению к исходному уровню, а также к изменению ТЭГ [82, 83]. В группе животных, которым вводили КПК (35 МЕ/кг) и фибриноген (200 мг/кг), по данным ТЭГ и коагулограммы показатели нормализовались, выжили все животные, в то время как в контрольной группе показатели ТЭГ и коагулограммы оказались сниженными, умерли 80% животных [83]. В аналогичном исследовании на кроликах [84] гемодилюция гидроксиэтилкрахмалом привела к снижению содержания FII до 23%, FVII — до 32%, FIX —

до 28%, FX — до 22% от исходного уровня. В этих условиях введение КПК (Beriplex P/N) в дозе 35 МЕ/кг привело к нормализации протромбинового времени, повышению содержания протромбина выше, чем до создания гемодилюции, значительному уменьшению времени достижения гемостаза и объема кровопотери из разреза по сравнению с контрольной группой [84]. После инъекции 25 МЕ/кг четырехфакторного КПК (Beriplex P/N) уровни всех факторов повысились, составив от исходного уровня: FII — 89%, FVII — 75%, FIX — 38%, FX — 181%, в контрольной группе животных, получивших вместо КПК изотонический раствор натрия хлорида, уровень факторов свертывания в плазме существенно не изменился [84]. Более того, в эксперименте при дильуционной коагулопатии трансфузия СЗП в стандартной (15 мл/кг) или высокой (40 мл/кг) дозе мало влияла на содержание в плазме животных витамин К-зависимых факторов свертывания, в то время как введение КПК в дозе 25 МЕ/кг быстро нормализовало их содержание [85]. После инфузии СЗП в дозе 15 мл/кг гемостаз достигался у 38%, в дозе 40 мл/кг — у 75%, а после введения КПК в дозе 25 МЕ/кг — у 100% животных с дильуционной коагулопатией [85].

В клинических условиях у больных в результате гемодилюции на 32% (снижение гематокрита с $0,42 \pm 0,028$ до $0,29 \pm 0,028$), вызванной кровопотерей и замещением гидроксиэтилкрахмалом 130/04, отмечено снижение содержания FII, FVII, FVIII, FIX, FX, FXIII, соответственно, на 44%, 31%, 39%, 28%, 39% и 43% [86]. Добавление к образцам плазмы этих больных *ex vivo* расчетных доз КПК приводило к укорочению времени коагуляции на ТЭГ [86].

В литературе много внимания уделяется применению **КПК при массивной кровопотере** при травме, хирургических вмешательствах [87, 88]. В исследовании D. Вгусе и соавт. [64] введение КПК (Beriplex P/N) позволило выполнить кардиохирургические операции (аортокоронарное шунтирование, замена митрального, аортального клапанов сердца, хирургические вмешательства на грудном и брюшном отделах аорты) у 16 больных, не получавших до операции варфарин, с развившимся кровотечением, не купирующимся переливанием компонентов крови. Дозы КПК варьировали от 500 до 4000 МЕ, но большинство (83,3%) больных получили не более 1500 МЕ КПК. После введения КПК частичный или полный гемостаз был достигнут у 78% больных, уменьшилась потребность в трансфузиях эритроцитов (на 64%), СЗП (на 23%), концентратов тромбоцитов (на 22%), криопреципитата (на 70%) [64].

В ретроспективном исследовании T. Fraser и соавт. [89] КПК (Prothrombinex-НТ, "CSL Bioplasma", Австралия) был применен у 60 кардиохирургических больных в раннем послеоперационном периоде при непрекращающемся кровотечении, сохраняющемся, несмотря на трансфузии СЗП, криопреципитата и концентратов тромбоцитов. КПК назначали этим больным при выявлении МНО выше 1,4, АЧТВ более 70 с и исключении остаточного действия гепарина. Лишь 7 (11%) больных принимали до операции

Таблица 3

Соотношение между МНО и величиной протромбинового комплекса в плазме больного [95]

МНО	Протромбиновый комплекс как % от нормальной плазмы
Выше 5	5
4—4,9	10
2,6—3,2	15
2,2—2,5	20
1,9—2,1	25
1,7—1,8	30
1,4—1,6	40
1	100

варфарин [89]. Введение КПК в средней дозе 545 МЕ привело к уменьшению темпа кровопотери в среднем с 253 до 144 мл/ч. Число доз переливаемых эритроцитов уменьшилось с 3,4 до 1,5, СЗП — с 6,5 до 2,5, концентратов тромбоцитов — с 6 до 2,5. АЧТВ снизилось с 74 до 49 с, при этом МНО почти не изменилось (1,67 против 1,34) [89]. Не было серьезных тромботических осложнений [89].

В исследовании L. Mendarte и соавт. [90] Prothromplex® назначали 102 больным с кровотечениями (желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в ЦНС, оперативные вмешательства и т.д.). У 39% больных кровотечение развилось на фоне приема оральных антикоагулянтов, у остальных дефицит факторов свертывания и увеличение МНО в среднем до 2,6 возникли без приема антикоагулянтов. Введение КПК в средней дозе 2720 МЕ позволило укоротить МНО, остановить кровотечение у большинства больных. При этом не зафиксировано тромботических осложнений. Авторы [90] рассматривают КПК как альтернативу СЗП.

В ретроспективное исследование Н. Schöchl и соавт. [91] были включены больные с массивной травматической кровопотерей, которая потребовала переливания более 5 ед. концентрата эритроцитов в течение 24 ч. Гемостатическую терапию назначали по данным ТЭГ. В этой работе из 131 больного, включенного в исследование, 128 в качестве препарата первой линии получили концентрат фибриногена, а 98 из них затем — КПК. 3 больных, принимавших ранее кумарин, получили сразу КПК. Дополнительно 12 больным переливали СЗП и 29 — концентрат тромбоцитов. Зарегистрированная смертность при такой тактике терапии оказалась почти в 2 раза ниже ожидаемой [91].

В другом исследовании [92] оценивали эффективность препарата Вегрлех для лечения хирургического кровотечения у 38 больных, не принимавших ранее оральные антикоагулянты. Показаниями к назначению КПК были угрожающее жизни кровотечение (объем кровопотери более 150 мл/мин) и МНО выше 1,1. Средняя доза КПК составила 2000 МЕ (максимальная 12 000 МЕ у больного с огнестрельным ранением и брюшинным кровотечением). После введения КПК отмечены уменьшение МНО, остановка кровотечения у 36% больных при хирургическом кровотечении и у 96% больных при диффузной кровоточивости [92].

Таблица 4

Соотношение МНО и дозы КПК [64, 96]

Исходное значение МНО	Разовая доза препарата
2,0—3,9	25 МЕ/кг
4—6	35 МЕ/кг
Выше 6	50 МЕ/кг

Итак, отдельные авторы [88, 93] рассматривают КПК в качестве альтернативы СЗП при массивном кровотечении. Однако небольшое число проведенных исследований не дает основание считать подобное утверждение убедительным. Кроме того, во всех этих исследованиях больные наряду с КПК получали компоненты крови, также в немалой степени влияющие на гемостаз (СЗП, тромбоциты, криопреципитат).

Дозирование КПК

Существуют различные схемы назначения КПК *при дефиците витамин К-зависимых факторов*.

I. С помощью протромбина по Квику. Протромбиновый индекс и активность протромбина по Квику могут совпадать друг с другом в области нормальных значений, однако расходятся в зоне низких значений. Формула расчета дозы КПК с использованием протромбина по Квику:

$$\frac{(\text{ПК}_{\text{целевой}} - \text{ПК}_{\text{исходный}}) \times \text{масса тела (кг)}}{\text{Доза КПК (МЕ)}} [94], \text{ где}$$

ПК — протромбин по Квику, %.

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

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

II. Расчет дозы можно провести по МНО, пересчитанному в процент протромбинового комплекса (табл. 3). "Процентный" метод основан на допущении [94], что 1 мл нормальной плазмы содержит 1 ед. каждого из коагуляционных факторов, и что протромбиновый комплекс, выраженный в % от нормальной плазмы, соответствует среднему уровню витамин К-зависимых факторов свертывания крови [94] (см. табл. 3).

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

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

ПК — протромбиновый комплекс, %

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

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

III. Метод расчета дозы КПК с учетом исходного МНО и массы тела больного (табл. 4).

При таком подходе полная реверсия действия варфарина достигается в 83% случаев [95]. В большинстве случаев независимо от величины МНО купировать геморрагический синдром помогает доза

Алгоритм реверсии действия варфарина [66]

Условия	Лечение
МНО выше "терапевтического окна", но менее 5, нет кровотечения	Уменьшить дозу или пропустить прием варфарина. Чаще исследовать МНО. Возобновить прием варфарина в меньших дозах при достижении МНО терапевтического уровня. Если МНО незначительно выше терапевтического уровня, то уменьшение дозы варфарина может не понадобиться (1С)
МНО 5 и более, но менее 9, нет кровотечения	Пропустить одну или две следующие дозы варфарина. Чаще исследовать МНО. Возобновить прием варфарина, подобрав дозу так, чтобы МНО было в "терапевтическом окне". При повышенном риске кровотечения пропустить прием варфарина и дать внутрь витамин К ₁ в дозе 1—2 мг. Если требуется более быстрая реверсия действия варфарина (необходимость операции), назначается витамин К ₁ в дозе до 5 мг внутрь, снижение МНО следует ожидать через 24 ч. Если сохраняется повышенное МНО, повторно может быть назначен витамин К ₁ в дозе 1—2 мг внутрь (2С)
МНО 9 и более, нет кровотечения	Прекратить терапию варфарином. Дать внутрь витамин К ₁ (2,5 или 5 мг), снижение МНО ожидается через 24—48 ч (1В). Чаще исследовать МНО, при необходимости — повторное назначение витамина К ₁ . Возобновить терапию варфарином только после того, как МНО достигнет терапевтического уровня
Выраженное кровотечение при любом повышении МНО	Прекратить терапию варфарином. Назначить внутривенно витамин К ₁ в дозе 10 мг. Использовать КПК, если препарат доступен, или гFVIIa, если КПК не доступен, или СЗП, если оба препарата не доступны. Витамин К ₁ повторно вводят каждые 12 ч (1С)
Угрожающее жизни кровотечение	Прекратить терапию варфарином, назначить КПК, если препарат доступен, или гFVIIa, если КПК не доступен, или СЗП, если оба препарата не доступны (класс рекомендаций IIa; уровень доказательности В) с одновременным добавлением витамина К ₁ внутривенно в дозе 5—10 мг. В зависимости от изменений МНО и клинической картины повторить эти назначения (1С)

30 МЕ/кг [96]. У пожилых больных часто бывает достаточной доза 500 МЕ КПК [96]. В то же время показано [63], что лечение, проводимое с применением индивидуально рассчитанной дозы, более эффективно, чем с помощью стандартной дозы. В проспективном контролируемом рандомизированном исследовании [63] 1-я группа больных независимо от исходного МНО получала стандартную дозу 500 МЕ КПК (четырёхфакторный препарат Sofact[®], Нидерланды), а 2-я группа — тот же препарат, но в дозе, индивидуально рассчитанной по разнице между исходным и целевым (1,5—2,1) МНО и массе тела больного. Группы не различались по исходному МНО, массе тела, возрасту больных. Через 15 мин после введения КПК целевое МНО было достигнуто у 89% больных с индивидуально рассчитанной дозой и лишь у 43%, получивших стандартную дозу [63].

При назначении КПК пациентам с изолированным дефицитом одного из факторов протромбинового комплекса дозы рассчитывают для каждого пациента индивидуально, интервалы между введениями устанавливают в зависимости от значения периода полувыведения дефицитного фактора.

Формулы расчета необходимой дозы

FI: доза (МЕ) = масса тела (кг) × желаемое повышение фактора (%) × 0,5;

FVII: доза (МЕ) = масса тела (кг) × желаемое повышение фактора (%) × 0,6;

FIX: доза (МЕ) = масса тела (кг) × желаемое повышение фактора (%) × 1,2;

FX: доза (МЕ) = масса тела (кг) × желаемое повышение фактора (%) × 0,6.

Больным с *нарушенной функцией печени* рекомендуется назначать $\frac{2}{3}$ от дозы, рассчитанной по массе тела и величине дефицита фактора, а антитромбин III в плазме реципиента следует поддерживать на уровне не менее 80% [69].

Уже отмечалось, что при повторных введениях КПК необходимо помнить о риске кумуляции FI и FX

как факторов с большим периодом полужизни. Поэтому перед повторным введением КПК следует заново получить лабораторные данные о состоянии гемостаза.

Суммируя приведенные данные литературы, можно заключить, что строгих рекомендаций по дозировке, тактике применения КПК, СЗП, витамина К₁, гFVIIa и других средств для коррекции дефицита витамин К-зависимых факторов нет. Однако имеющиеся многочисленные рекомендации по тактике применения этих препаратов содержат схожие общие принципы. Ниже приведены рекомендации, принятые в США [66] (табл. 5).

ЛИТЕРАТУРА

1. Dam H. Cholesterinstoffwechsel in Hühnereiern und Hühnchen. Biochem. Z. 1929; 215: 475—481.
2. Dam H. The antihemorrhagic vitamin of the chick. Biochem. J. 1935; 29: 1273—1285.
3. Makris M., Watson H. G. The management of coumarin-induced over-anticoagulation Br. J. Haematol. 2001; 114: 271—280.
4. James D.F., Bennett I.L. Jr. et al. Clinical studies on dicumarol hypoprothrombinemia and vitamin K preparations. Arch. Intern. Med. 1949; 83(6): 632—652.
5. Udall J.A. Don't use the wrong vitamin K. Calif. Med. 1970; 112(4): 65—67.
6. Watson H.G., Baglin T., Laidlaw S.L. et al. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. Br. J. Haematol. 2001; 115: 145—149.
7. Dezee K.J., Shimeall W.T., Douglas K.M. et al. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. Arch. Intern. Med. 2006; 166: 391—397.
8. Dentali F., Ageno W., Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. J. Thromb. Haemost. 2006; 4: 1853—1863.
9. Libby E.N., Garcia D.A. A survey of oral vitamin K use by anticoagulation clinics Arch. Intern. Med. 2002; 162: 1893—1896.
10. Nee R., Doppenschmidt D., Donovan D.J., Andrews T.C. Intravenous versus subcutaneous vitamin K1 in reversing excessive oral anticoagulation. Am. J. Cardiol. 1999; 83: 286—288.
11. Raj G., Kumar R., McKinney W.P. Time course of reversal of anticoagulant effect of warfarin by intravenous and subcutaneous phytonadione. Arch. Intern. Med. 1999; 159: 2721—2724.

12. *Agno W., Crowther M., Steidl L.* et al. Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: a randomized controlled trial. *Thromb. Haemost.* 2002; 88: 48—51.
13. *Penning-van Beest F.J., Rosendaal F.R., Grobbee D.E.* et al. Course of the international Normalized Ratio in response to oral vitamin K1 in patients overanticoagulated with phenprocoumon. *Br. J. Haematol.* 1999; 104: 241—245.
14. *Lubetsky A., Yonath H., Olchovsky D.* et al. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K₁) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2469—2473.
15. *O'Shaughnessy D.F., Atterbury C., Bolton Maggs P.* et al.; *British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force.* Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br. J. Haematol.* 2004; 126(1): 11—28.
16. *Hui C.H., Williams I., Davis K.* Clinical audit of the use of fresh-frozen plasma and platelets in a tertiary teaching hospital and the impact of a new transfusion request form. *Intern. Med. J.* 2005; 35: 283—288.
17. *Balen S., Caser L., Ivanković E.* et al. Evaluation of fresh frozen plasma usage at the University Hospital Center Rijeka. *Coll. Antropol.* 2009; 33: 1375—1381.
18. *Moiz B., Arif F.M., Hashmi K.Z.* Appropriate and inappropriate use of fresh frozen plasma. *J. Pak. Med. Assoc.* 2006; 56: 356—359.
19. *Holland L.L., Brooks J.P.* Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006; 126: 133—139.
20. *Lee S.B., Manno E.M., Layton K.F., Wijdicks E.F.* Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology* 2006; 67: 1272—1274.
21. *Goldstein J.N., Thomas S.H., Frontiero V.* et al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 151—155.
22. *Yiu K.H., Siu C.W., Jim M.H.* et al. Comparison of the efficacy and safety profiles of intravenous vitamin K and fresh frozen plasma as treatment of warfarin-related over-anticoagulation in patients with mechanical heart valves. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 409—411.
23. Guidelines on oral anticoagulation — Third edition. *Br. J. Haematol.* 1998; 101: 374—387.
24. *Boulis N.M., Miroslav P., Bobek P.* et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999; 45: 1113—1119.
25. *Hambleton J., Wages D., Radu-Radulescu L.* et al. Pharmacokinetic study of FFP photochemically treated with amotosalen (S-59) and UV light compared to FFP in healthy volunteers anticoagulated with warfarin. *Transfusion* 2002; 42: 1302—1307.
26. *Lerner R.G., Nelson J., Sorcia E.* et al. Evaluation of solvent/detergent-treated plasma in patients with a prolonged prothrombin time. *Vox Sang.* 2000; 79: 161—167.
27. *Makris M., Greaves M., Phillips W.S.* et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb. Haemost.* 1997; 77: 477—480.
28. *Demeyere R., Gillardin S., Arnout J., Strengers P.F.* Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. *Vox Sang.* 2010; 99: 251—260.
29. *Logan A.C., Yank V., Stafford R.S.* Off-label use of recombinant factor VIIa in U.S. hospitals: Analysis of hospital records. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154: 516—522.
30. *Sorensen B., Johansen P., Nielsen G.L.* et al. Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2003; 14: 469—477.
31. *Freeman W.D., Brott T.G., Barrett K.M.* et al. Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79: 1495—1500.
32. *Muleo G., Santoro R., Iannaccaro P.G.* et al. Small doses of recombinant factor VIIa in acquired deficiencies of vitamin K dependent factors. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 1999; 10: 521—522.
33. *Lin J., Hanigan W.C., Tarantino M., Wang J.* The use of recombinant activated factor VII to reverse warfarin-induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system: preliminary findings. *J. Neurosurg.* 2003; 98: 737—740.
34. *Nishijima D.K., Dager W.E., Schrot R.J., Holmes J.F.* The efficacy of factor VIIa in emergency department patients with warfarin use and traumatic intracranial hemorrhage. *Acad. Emerg. Med.* 2010; 17: 244—251.
35. *Veshchev I., Elran H., Salame K.* Recombinant coagulation factor VIIa for rapid preoperative correction of warfarin related coagulopathy in patients with acute subdural hematoma. *Med. Sci. Monit.* 2002; 8(12): CS98—CS100.
36. *Deveras R.A., Kessler C.M.* Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137: 884—888.
37. *Dager W.E., King J.H., Regalia R.C.* et al. Reversal of elevated international normalized ratios and bleeding with low-dose recombinant activated factor VII in patients receiving warfarin. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1091—1098.
38. *Skolnick B.E., Mathews D.R., Khutoryansky N.M.* et al. Exploratory study on the reversal of warfarin with rFVIIa in healthy subjects. *Blood* 2010; 116: 693—701.
39. *Gatt A., Riddell A., Van Veen J.J.* et al. Optimizing warfarin reversal — an ex vivo study. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7: 1123—1127.
40. *Dickneite G.* Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of coumarin anticoagulation. *Thromb. Res.* 2007; 119: 643—651.
41. *Rosovsky R.P., Crowther M.A.* What is the evidence for the off-label use of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in the acute reversal of warfarin? *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2008; 36—38.
42. *Sorensen B., Spahn D.R., Innerhofer P.* et al. Clinical review: Prothrombin complex concentrates — evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit. Care* 2011; 15: 201.
43. *Hellstern P.* Production and composition of prothrombin complex concentrates: correlation between composition and therapeutic efficiency. *Thromb. Res.* 1999; 95(4, suppl. 1): S7—S12.
44. *Josić D., Hoffer L., Buchacher A.* et al. Manufacturing of a prothrombin complex concentrate aiming at low thrombogenicity. *Thromb. Res.* 2000; 100: 433—441.
45. *Köhler M.* Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thromb. Res.* 1999; 95(4, suppl. 1): S13—S17.
46. *Kasper C.K.* Thromboembolic complications. *Thromb. Diathes. Haemorrh.* 1975; 33: 640—644.
47. *Aledort L.M.* Factor IX and thrombosis. *Scand. J. Haematol.* 1977; 30 (suppl.): 40—42.
48. *Chavin S.I., Siegel D.M., Rocco T.M., Olson J.P.* Acute myocardial infarction during treatment with an activated prothrombin complex concentrate in a patient with factor VIII deficiency and a factor VIII inhibitor. *Am. J. Med.* 1988; 85: 245—249.
49. *Köhler M., Hellstern P., Lechler E.* et al. Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. *Thromb. Haemost.* 1998; 80: 399—402.
50. *Bui J.D., Despotis G.D., Trulock E.P.* et al. Fatal thrombosis after administration of activated prothrombin complex concentrates in a patient supported by extracorporeal membrane oxygenation who had received activated recombinant factor VII. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 124: 852—854.
51. *Dudel Ch. H., Grundmann C., Eich S.* et al. Identification of prothrombin as a major thrombogenic agent in prothrombin complex concentrates. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2004; 15: 405—411.
52. *Giles A.R., Nesheim M.E., Hoogendorn H.* et al. The coagulant active phospholipid content is a major determinant of in vivo thrombogenicity of prothrombin complex (factor IX) concentrates in rabbits. *Blood* 1982; 59: 401—407.
53. *Pindur G., Morsdorf S.* The use of prothrombin complex concentrates in the treatment of hemorrhages induced by oral anticoagulation. *Thromb. Res.* 1999; 95(4, suppl. 1): S57—S61.

54. *Pabinger I., Tiede A., Kalina U.* et al. Impact of infusion speed on the safety and effectiveness of prothrombin complex concentrate. *Ann. Hematol.* 2010; 89: 309—316.
55. *Kalina U., Bickhard H., Schulte S.* Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin complex concentrates. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62(10): 1614—1622.
56. *Seligsohn U., Kasper C.K., Østerud B., Rapaport S.I.* Activated factor VII: concentrates and persistence in the circulation. *Blood* 1979; 53: 828—837.
57. *Hellstern P., Beeck H., Fellhauer A.* et al. Prothrombin complex concentrates: an update. *Vox Sang.* 1997; 73: 155—161.
58. *White G.C., Roberts H.R., Kingdon H.S., Lundblad R.L.* Prothrombin complex concentrates: Potentially thrombogenic materials and clues to the mechanism of thrombosis *in vivo*. *Blood* 1977; 49: 159—170.
59. *Takeyama M., Sakurai Y., Shima M.* et al. Heparin-induced inhibitory effects of a prothrombin complex concentrate on global tests of haemostasis. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2007; 18: 1—7.
60. *Ostermann H., Haertel S., Knaub S.* et al. Pharmacokinetics of Beriplex P/N prothrombin complex concentrate in healthy volunteers. *Thromb. Haemost.* 2007; 98: 790—797.
61. *Dargaud Y., Desmurs-Clavel H., Marin S.* et al. 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; 6(6): 962—968.
62. *Riess H.B., Meier-Hellmann A., Moitsch J.* et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex®) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb. Res.* 2007; 121: 9—16.
63. *Van Aart L., Eijkhout H.W., Kamphuis J.S.* et al. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: An open, prospective randomized controlled trial. *Thromb. Res.* 2006; 118: 313—320.
64. *Bruce D., Nokes T.J.C.* Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit. Care* 2008; 12: R105. doi:10.1186/cc6987.
65. *Samama C. M.* Prothrombin complex concentrates: a brief review. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2008; 25(10): 784—789.
66. *Vigué B.* Bench-to-bedside review: Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage — from theory to practice. *Crit. Care* 2009; 13: 209. doi:10.1186/cc7001.
67. *Majeed A., Eelde A., Agren A.* et al. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb. Res.* 2011. doi:10.1016/j.thromres.2011.07.024.
68. *Leissinger C.A., Blatt P.M., Hoots W.K., Ewenstein B.* Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 137—143.
69. *Hellstern P., Halbmayer W.-M., Köhler M.* et al. Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications, and risks: a task force summary. *Thromb. Res.* 1999; 95(4, suppl. 1): S3—S6.
70. *Arif H., Kamal A.H., Tefferi A., Pruthi R. K.* How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82: 864—873.
71. *Pabinger I., Brenner B., Kalina U.* et al. Beriplex P/N Anticoagulation Reversal Study Group. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 622—631.
72. *Preston F.E., Laidlaw S.T., Sampson B., Kitchen S.* Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br. J. Haematol.* 2002; 116: 619—624.
73. *Stuklis R.G., O'Shaughnessy D.F., Ohri S.K.* Novel approach to bleeding in patients undergoing cardiac surgery with liver dysfunction. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 19: 219—220.
74. *Nairn T.K., Giulivi A., Neurath D.* et al. Urgent replacement of a mechanical mitral prosthesis in an anticoagulated patient with Bombay red blood cell phenotype. *J. Can. Anesth.* 2010; 57: 583—587.
75. *Imberti D., Barillari G., Biasioli C.* et al. Emergency reversal of anticoagulation with a three-factor prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage. *Blood Transfus.* 2011; 9: 148—155.
76. *Holland L., Warkentin T.E., Refaai M.* et al. Suboptimal effect of a three-factor prothrombin complex concentrate (Profilnine-SD) in correcting supratherapeutic international normalised ratio due to warfarin overdose. *Transfusion* 2009; 49: 1171—1177.
77. *Yuan S., Ferrell C., Chandler W.L.* Comparing the prothrombin time INR versus the APTT to evaluate the coagulopathy of acute trauma. *Thromb. Res.* 2007; 120: 29—37.
78. *Marietta M., Pedrazzi P., Luppi M.* Three- or four-factor prothrombin complex concentrate for emergency anticoagulation reversal: what are we really looking for? *Blood Transfus.* 2011; 9(4): 469.
79. *Makris M., van Veen J. J.* Three or four factor prothrombin complex concentrate for emergency anticoagulation reversal? *Blood Transfus.* 2011; 9: 117—119.
80. *Baker R.I., Coughlin P.B., Gallus A.S.* et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med. J. Aust.* 2004; 181 (9): 492—497.
81. *Böhrer H.* Prothrombin complex concentrate substitution during liver transplantation. *Thromb. Res.* 1999; 95(4, suppl. 1): S71—S74.
82. *Dickneite G., Doerr B., Kaspereit F.* Characterization of the coagulation deficit in porcine dilutional coagulopathy and substitution with a prothrombin complex concentrate. *Anesth. Analg.* 2008; 106: 1070—1077.
83. *Fries D., Haas T., Klingler A.* et al. Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy — a porcine model. *Br. J. Anaesth.* 2006; 97: 460—467.
84. *Pragst I., Kaspereit F., Dörr B., Dickneite G.* Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for control of bleeding after kidney trauma in a rabbit dilutional coagulopathy model. *Thromb. Res.* 2010; 125: 272—277.
85. *Dickneite G., Pragst I.* Prothrombin complex concentrate vs fresh frozen plasma for reversal of dilutional coagulopathy in a porcine trauma model. *Br. J. Anaesth.* 2009; 102: 345—354.
86. *Fenger-Eriksen C., Tønnesen E., Ingerslev J., Sørensen B.* Mechanisms of hydroxyethyl starch-induced dilutional coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7: 1099—1105.
87. *McSwain N., Barbeau J.* Potential use of prothrombin complex concentrate in trauma resuscitation. *J. Trauma* 2010; 70 (suppl.): S53—S56.
88. *Grottko O., Rossaint R.* Prothrombin complex concentrate (PCC) for the treatment of coagulopathy associated with massive bleeding. *Wien. Klin. Wschr.* 2010; 122 (suppl. 5): S23—S24.
89. *Fraser T.A., Corke C.F., Mohajeri M.* et al. A retrospective audit of the use of Prothrombinex-HT for refractory bleeding following adult cardiac surgery. *Crit. Care Resusc.* 2006; 8(2): 141—145.
90. *Mendarte L., Munne M., Rodriguez S.* et al. Use of human prothrombin complex concentrate in patients with acquired deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *J. Coagul. Dis.* 2010; 2 (2): 1—7.
91. *Schöchl H., Nienaber U., Hofer G.* et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit. Care* 2010; 14 (2): R55.
92. *Schick K.S., Fertmann J.M., Jauch K.-W., Hoffmann J.N.* Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Crit. Care.* 2009; 13: R191. doi:10.1186/cc8186.
93. *Innerhofer P.* Fibrinogen and prothrombin complex concentrate for the management of massive bleeding. *Wien. Klin. Wschr.* 2010; 122 (suppl. 5): S16—S17.
94. *Schulman S.* Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 675—683.
95. *Hanley J.P.* Warfarin reversal. *J. Clin. Pathol.* 2004; 57: 1132—1133.