

ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ КОРРЕКЦИЯ ОСТРЫХ РАССТРОЙСТВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Е. В. Григорьев, Д. Л. Шукевич, Г. П. Плотников

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
Кемеровская государственная медицинская академия,
Кемерово

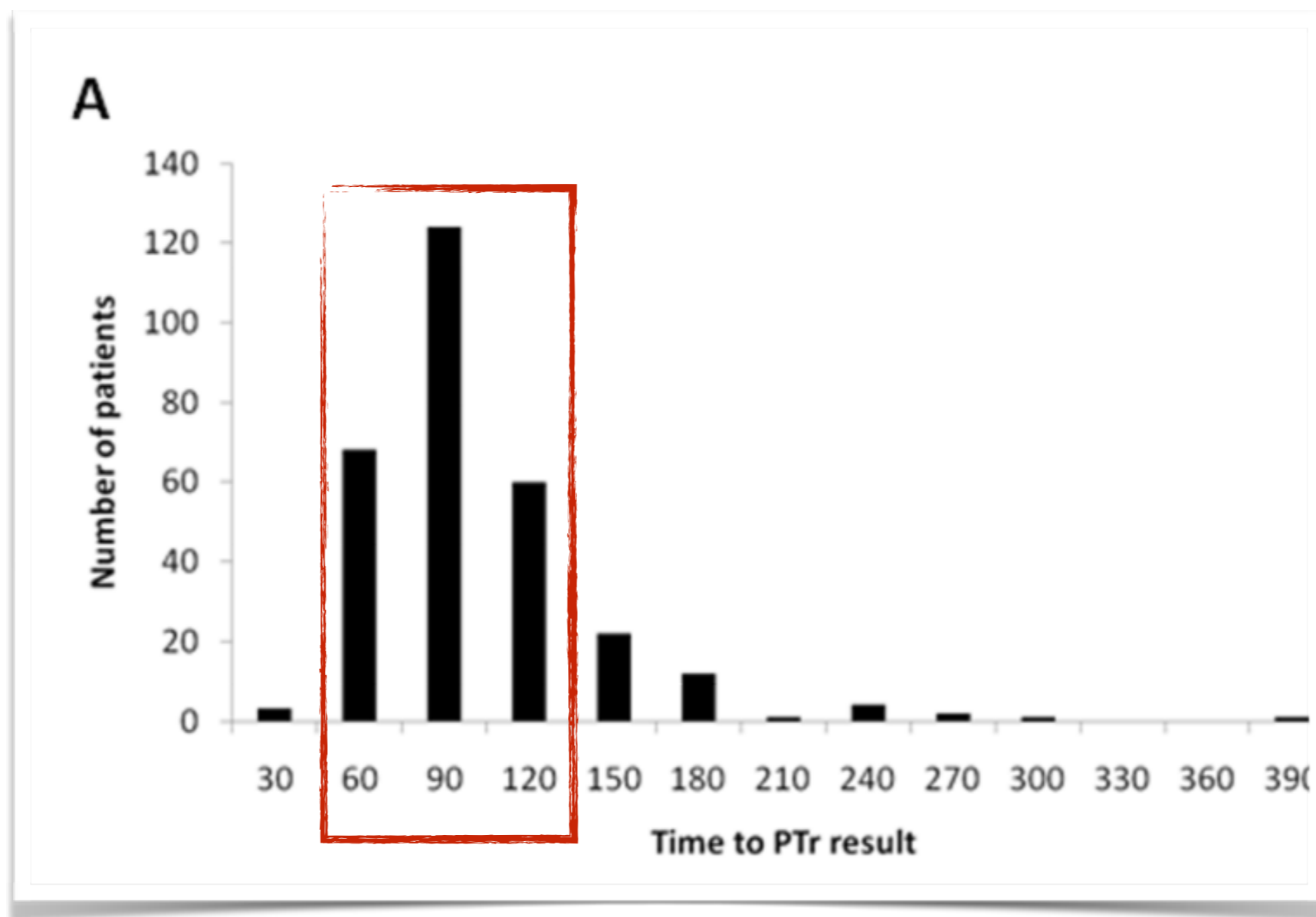
Кемерово, 15 мая 2015

Заявление о конфликте интересов - доклады и статьи поддержаны компанией Бакстер

Стратегии трансфузионной терапии

- Протоколы = формулы (1:1:1)
- Традиционные протоколы, основанные на лабораторных тестах
- Целенаправленные протоколы

Время воспроизведения традиционных тестов в критических состояниях

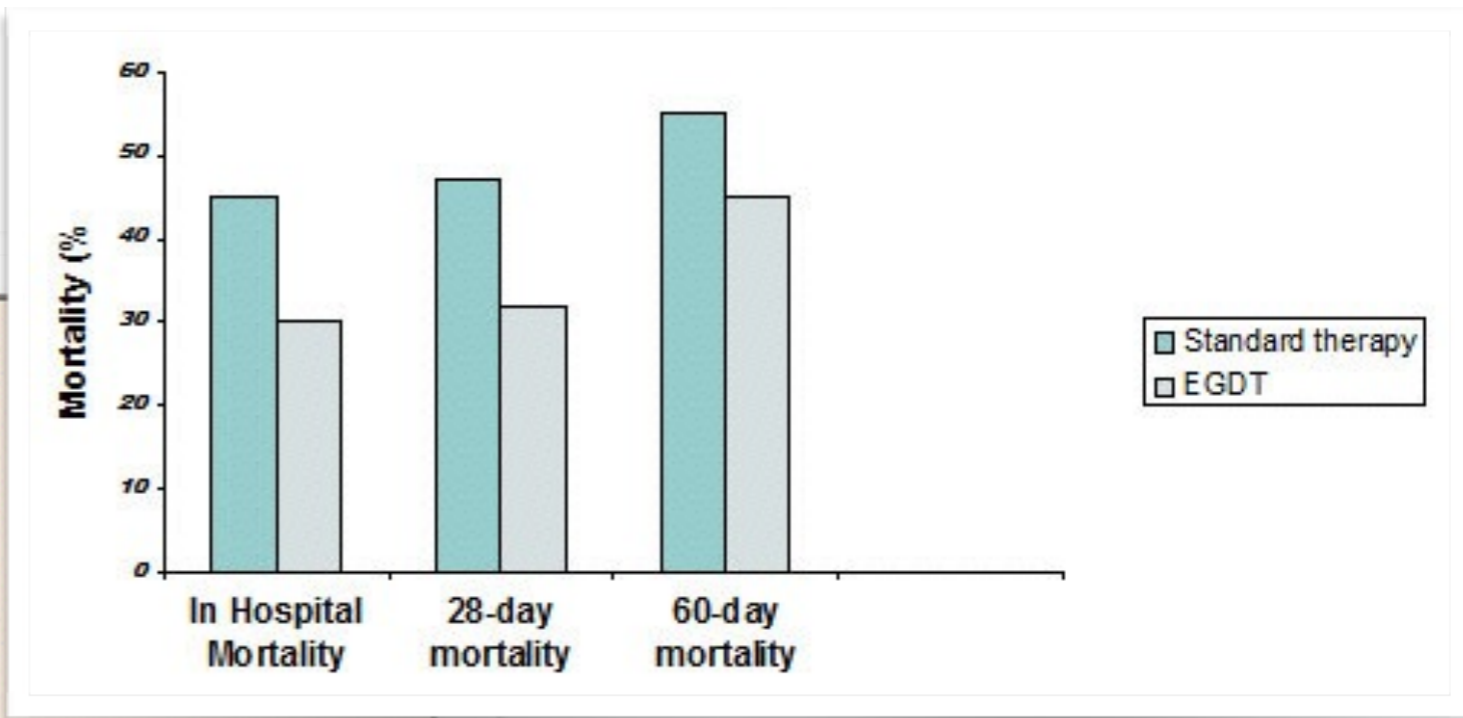
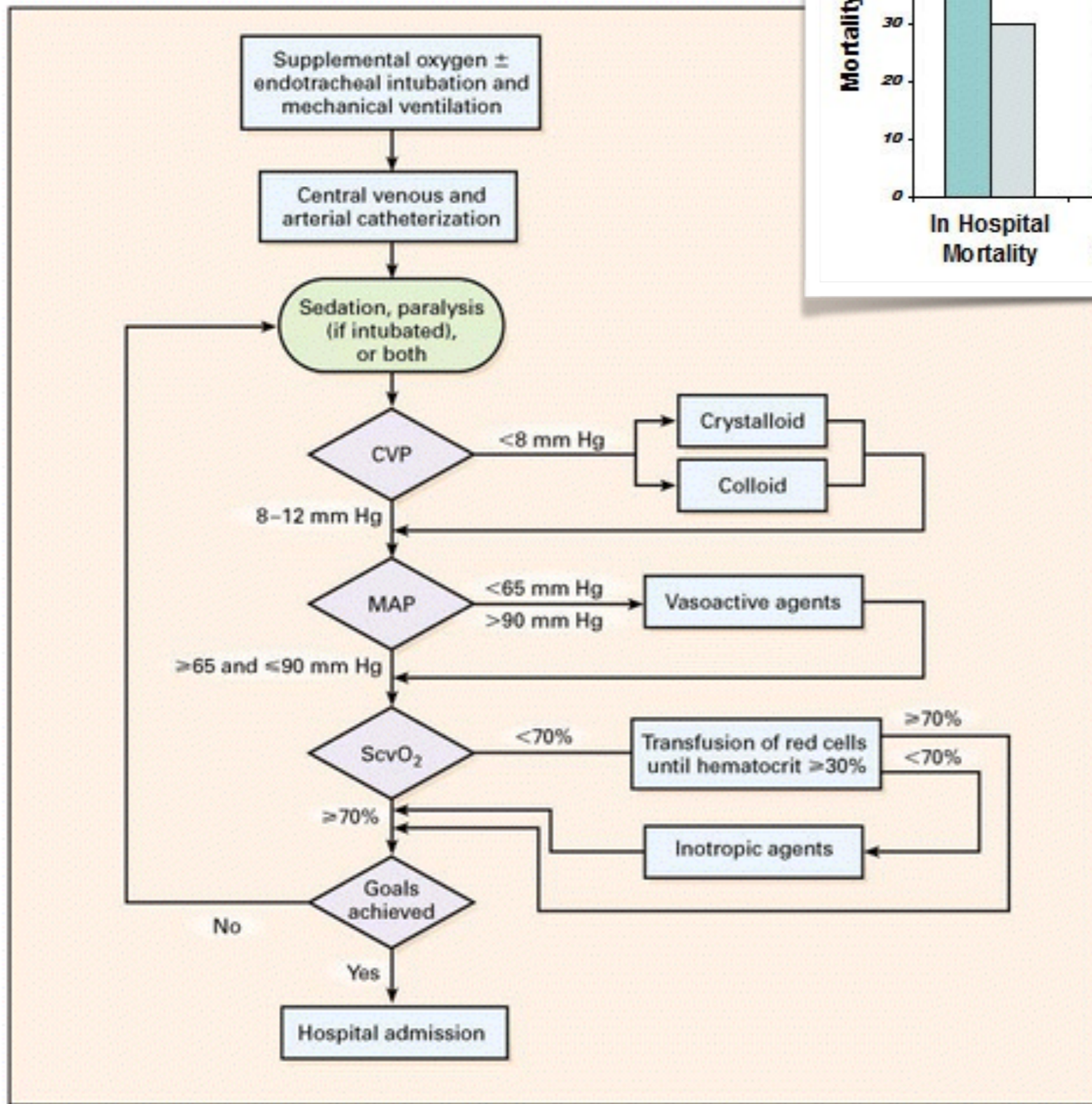


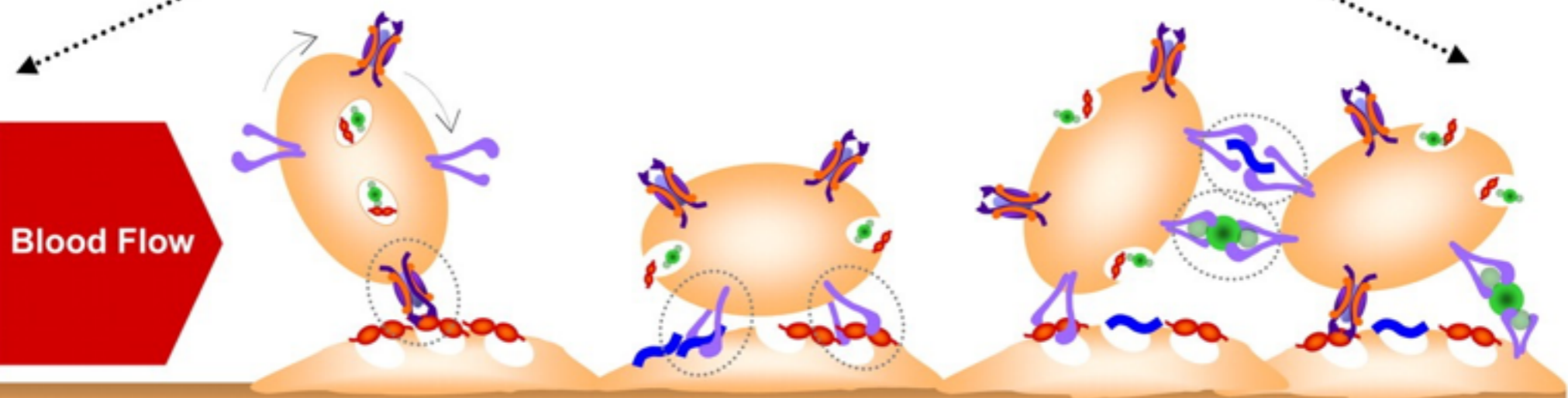
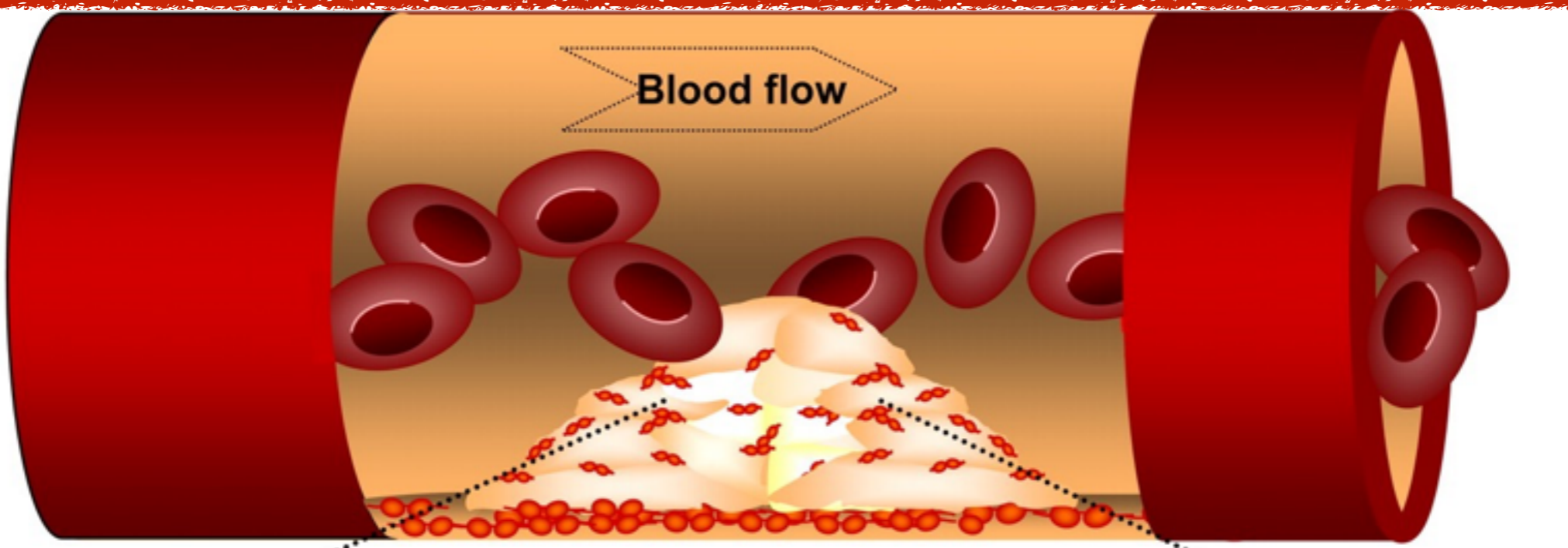
Время воспроизведения традиционных тестов в критических состояниях

- Педиатрическая группа больных.
- Результаты стандартных тестов свертывания были доступны в пределах 53 [IQR 45-63] vs POC тестов в пределах 23 [IQR 21-24].

Протоколы целенаправленной терапии в критических состояниях

- Восстановление нормальной физиологии
- Реверсия шока
- Основана на достижении определенных целей с конкретными цифровыми значениями (гемодинамических, респираторных, гемостазиологических, целей уровня седации) в течение строго определенного периода времени
- Ассоциация со снижением летальности и частоты осложнений





	Транслокация и краевое стояние		Адгезия и		Стабилизация	
Receptor/ligand interactions	GPIb/V/IX - VWF		$\alpha_{IIb}\beta_3$ - fibronectin, VWF		$\alpha_{IIb}\beta_3$ - fibrinogen, fibronectin	
Key	Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$	GP Ib/V/IX	VWF	Fibrinogen	Fibronectin	α -granules

Examination: Is bleeding general or local?

General bleeding

Local bleeding

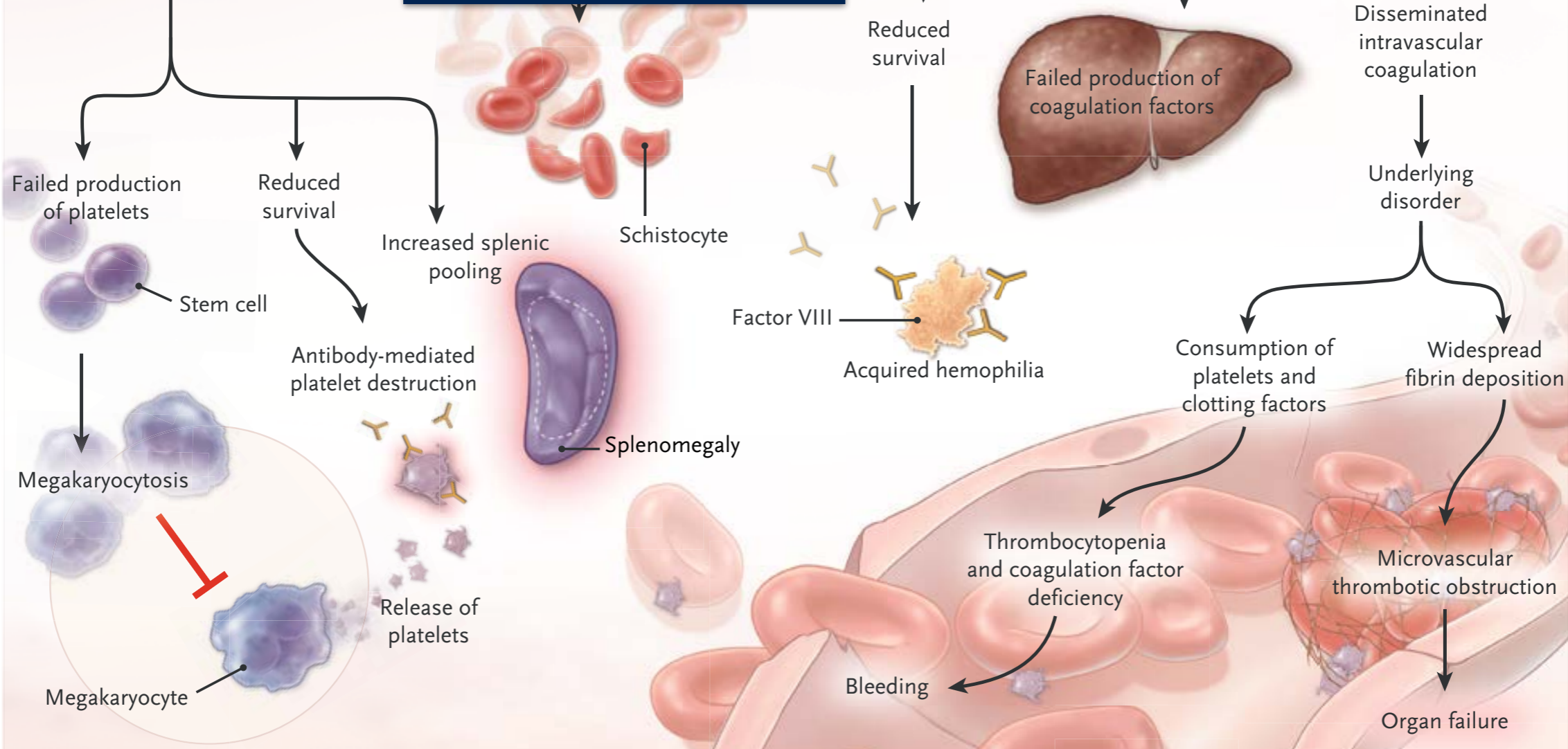
Скрининг свертывания и подсчет клеток крови

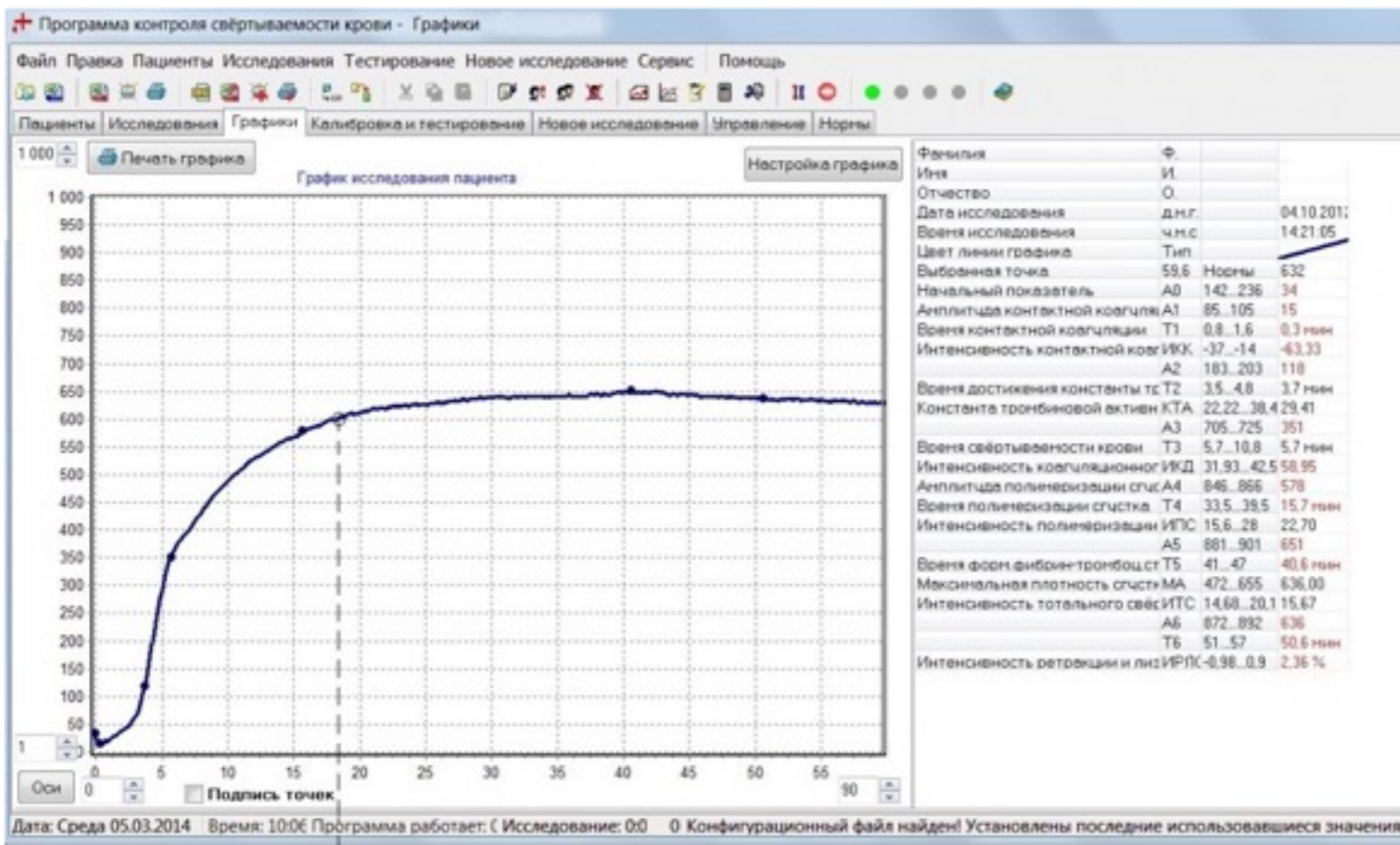
Тромбоцитопения + нормокоагуляция

Тромбоцитопения + фрагментированные эритроциты

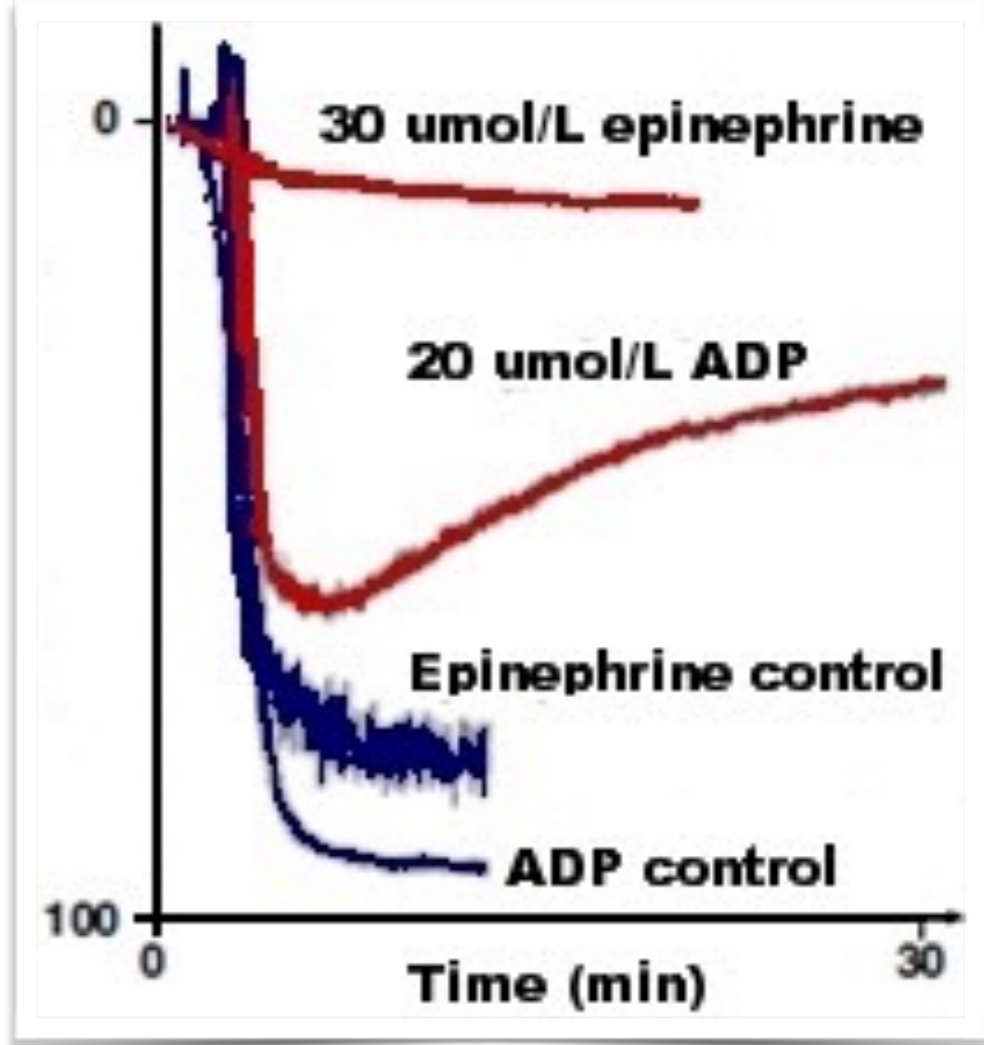
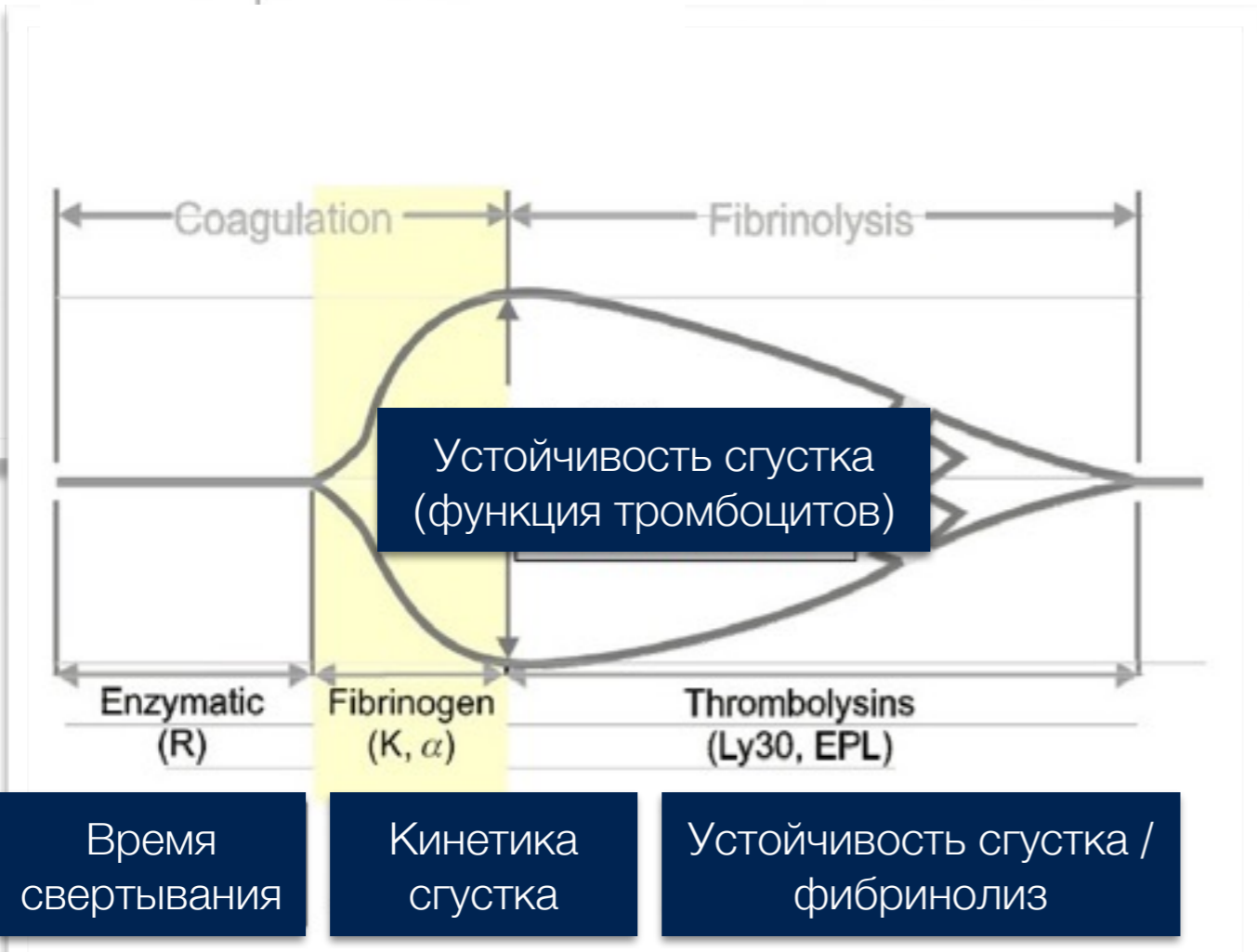
Нормальное число клеток + коагулопатия

Тромбоцитопения + коагулопатия





Основа для реализации целенаправленных протоколов - РОС тесты



Острая коагулопатия (4T - tone, tissue, trauma, thrombin)

- Мультифакторный генез коагулопатии (расстройства КОС, ионизированного кальция, гипотермия)
- Дилуционная коагулопатия
- Связанная с трансфузией коагулопатия
- Связанная с реализацией тканевого фактора, активацией протеина С, гипоперфузией и гиперфибринолизом
- Исходно принимаемые пациентом препараты
- Комплексные коагулопатии: ДВС синдром или гиперфибринолиз

Тесты РОС (point-of-care) vs традиционные тесты

- Тесты традиционные выполняются в условиях нормотермии, тогда как реальные условия гемостаза у критического пациента - гипотермия
- Глобальные тесты коагуляции (АЧТВ и тест Квика) отражают только начальный этап формирования тромбина в плазме
- Функция тромбоцитов - требуется количественная оценка
- Не отражают стабильность сгустка и информацию о фибринолизе (гиперфибринолизе)
- Стоимость и скорость

Тесты РОС (point-of-care) vs традиционные тесты

- Аппаратный мониторинг - цельная кровь, традиционные тесты - плазма
- Аппаратный мониторинг - возможность оценки соотношения и взаимоотношений компонентов гемостаза
- Аппаратный мониторинг - динамика в режиме реального времени
- Обоснование терагностики (терапия и диагностика нарушений в едином методе)
- Обоснование назначения целенаправленной коррекции

Антифибринолитики

1. Антифибринолитическая терапия: рекомендуется проводить под контролем тромбоэластометрического мониторинга
2. При определении гиперфибринолиза по данным РОС-тестов — назначение транексамовой кислоты до назначения прокоагулянтов
3. Если РОС-тесты не доступны - при наличии микроциркуляторного кровотечения и снижении фибриногена менее 1 г/л - назначение транексамовой кислоты

Дефицит фибриногена

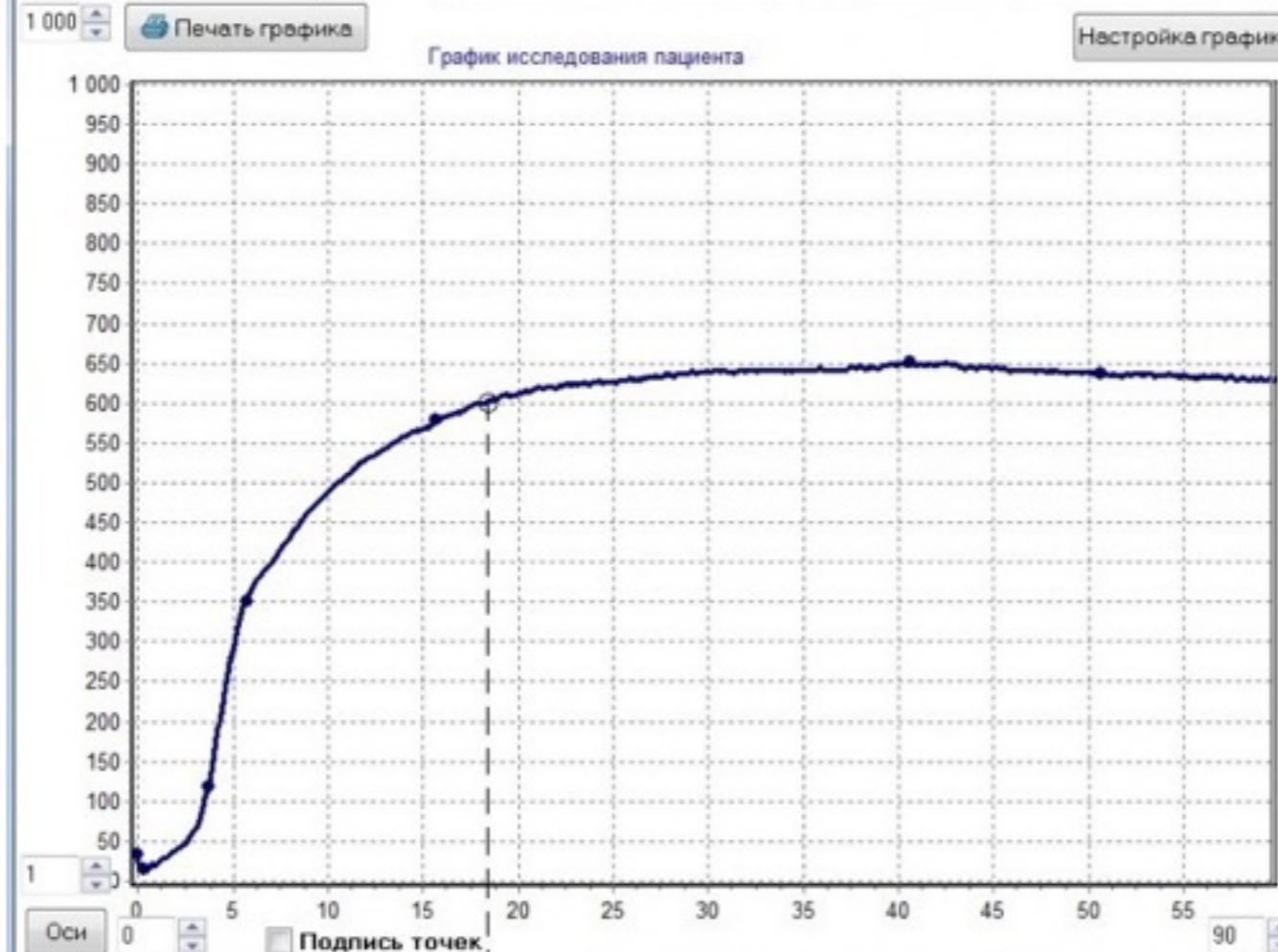
- «Концепция, основанная на концентрации = назначаем то, что теряем»
- «Время = жизнь» - быстрое восполнение дефицита факторов
- Рекомендуем назначение криопреципитата или концентратов фибриногена или СЗП как источника фибриногена, если РОС-тесты предполагают функциональный дефицит фибриногена или при снижении плазменной концентрации фибриногена менее 1,5-2,0 г/л

КПК

- При адекватном восполнении фибриногена при сохранении кровотечения и пролонгировании времени свертывания по данным РОС-тестов = КПК 20-30 ЕД/кг
- Альтернатива - 30 мл/кг СЗП

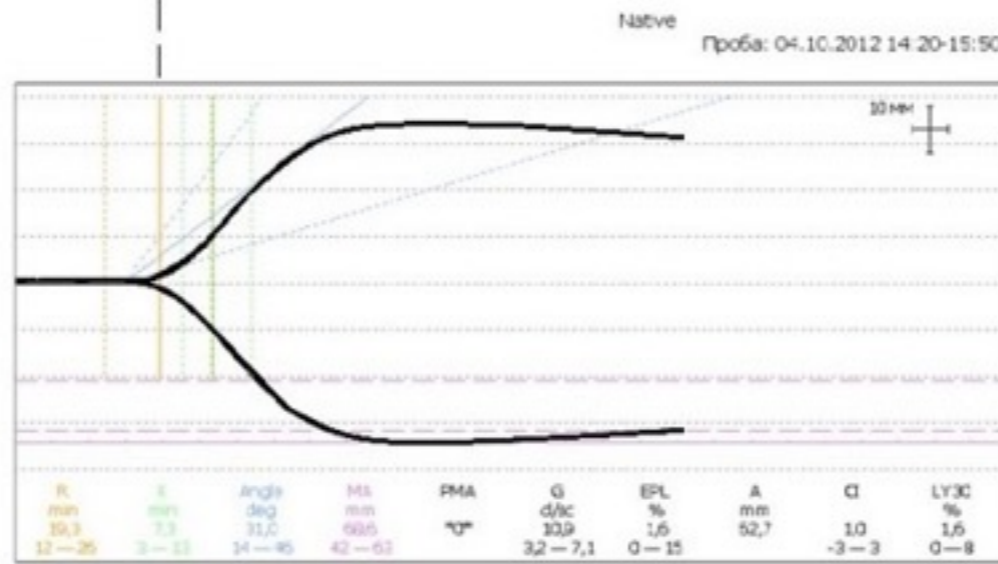
СТОИМОСТЬ ТЕРАПИИ

- Пациенты с послеоперационным кровотечением после кардиохирургических операций
- Алгоритм с РОС-тестами: снижение частоты использования эритроцитов, тромбоцитов с параллельным снижением стоимости лечения на 40%



Фамилия	Ф.	
Имя	И.	
Отчество	О.	
Дата исследования	д.м.г.	04.10.2012
Время исследования	ч.м.с	14:21:05
Цвет линии графика	Тип	
Выбранная точка	59,6	Нормы 632
Начальный показатель	A0 142..236	34
Амплитуда контактной коагуля	A1 85..105	15
Время контактной коагуляции	T1 0,8..1,6	0,3 мин
Интенсивность контактной коаг	ИКК -37..-14	-63,33
	A2 183..203	118
Время достижения константы тс	T2 3,5..4,8	3,7 мин
Константа тромбиновой активн	КТА 22,22..38,4	29,41
	A3 705..725	351
Время свёртываемости крови	T3 5,7..10,8	5,7 мин
Интенсивность коагуляционн	ИКД 31,93..42,5	58,95
Амплитуда полимеризации сгсч	A4 846..866	578
Время полимеризации сгсч	T4 33,5..39,5	15,7 мин
Интенсивность полимеризации	ИПС 15,6..28	22,70
	A5 881..901	651
Время форм.фибрин-тромбоцст	T5 41..47	40,6 мин
Максимальная плотность сгсч	МА 472..655	636,00
Интенсивность тотального свес	ИТС 14,68..20,1	15,67
	A6 872..892	636
	T6 51..57	50,6 мин
Интенсивность ретракции и лиз	ИРЛС -0,98..0,9	2,36 %

Дата: Среда 05.03.2014 Время: 10:06 Программа работает: Исследование: 0:0 0 Конфигурационный файл найден! Установлены последние использовавшиеся значения



Изображение Lag-time

Предоперационный анализ РОС

- Не обоснован и не способен прогнозировать кровопотерю и расстройства гемостаза во время или после операции

Влияние на летальность РОС тестов

- Использование РОС тестов не влияет на летальность в силу того, что позволяет корректировать лишь непосредственные расстройства гемостаза. Однако своевременное использование концентратов факторов свертывания может снизить потребность в компонентах крови и снизить летальность

Обоснованность РОС тестов

- Трансфузионные алгоритмы должны включать РОС тесты (особенно для хирургии печени, кардиохирургии) vs алгоритмов, основанных на триггерах

Мониторинг функции тромбоцитов

- Аппаратный мониторинг функции тромбоцитов - обязателен как при наличии исходной компрометации (лекарственной или иной), так и в процессе коррекции острых расстройств системы гемостаза

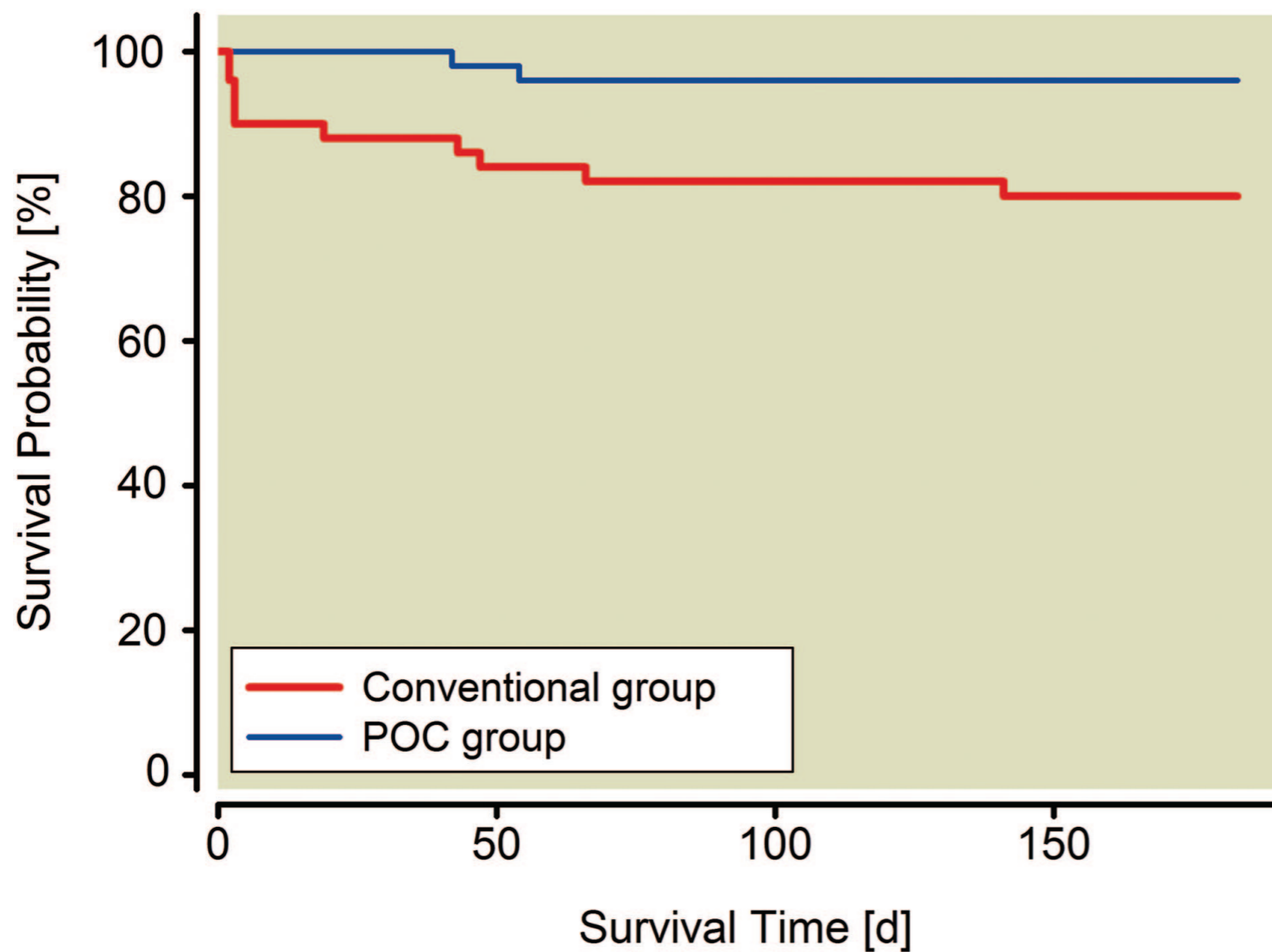
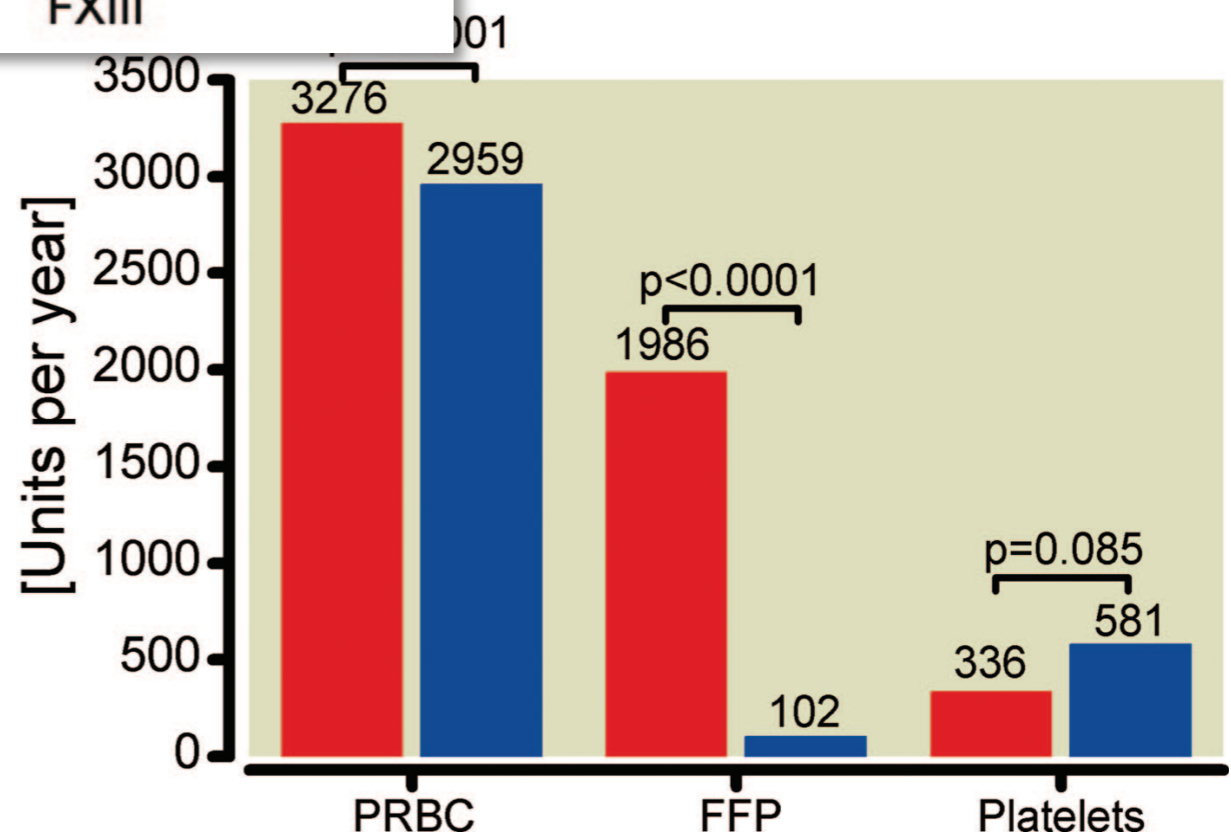
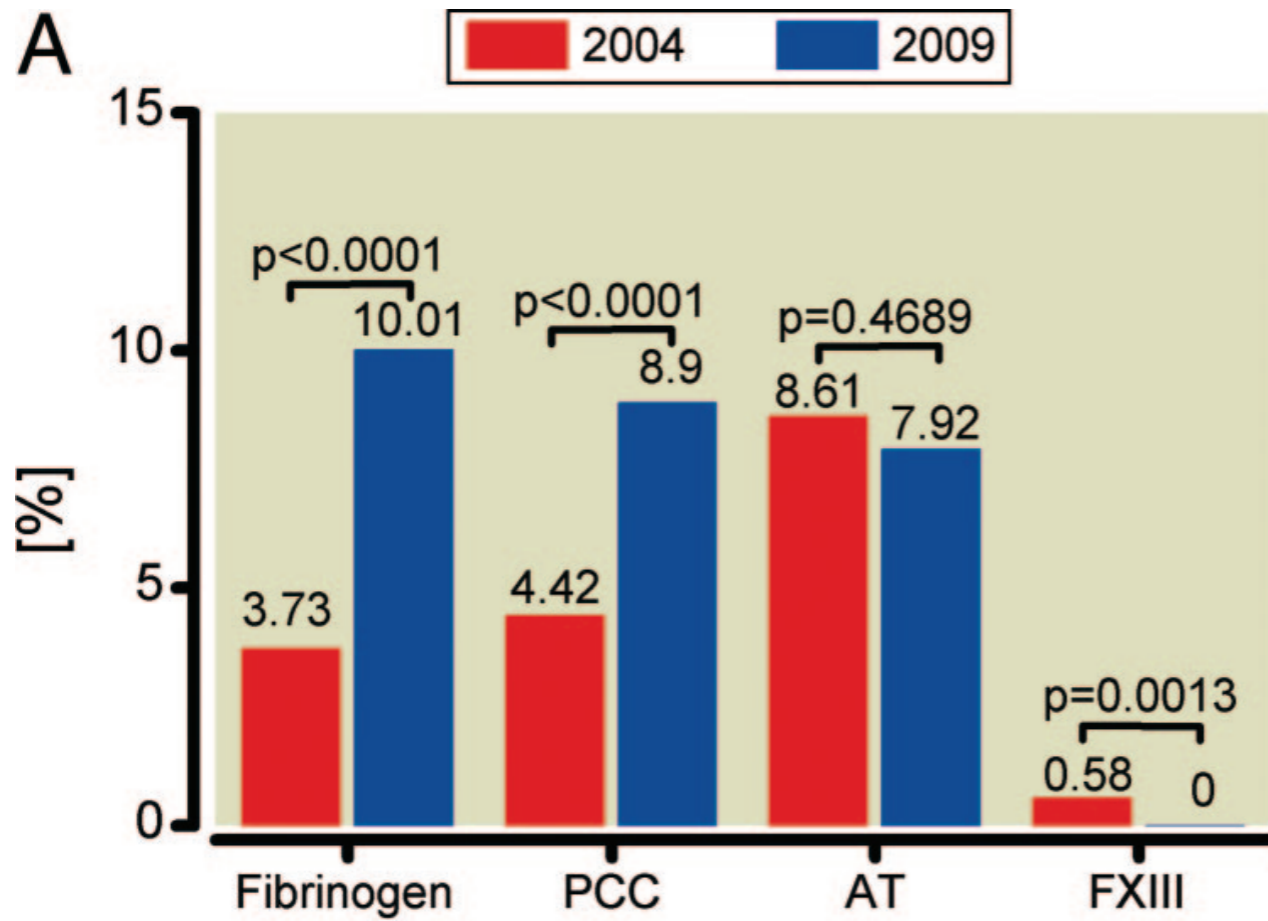
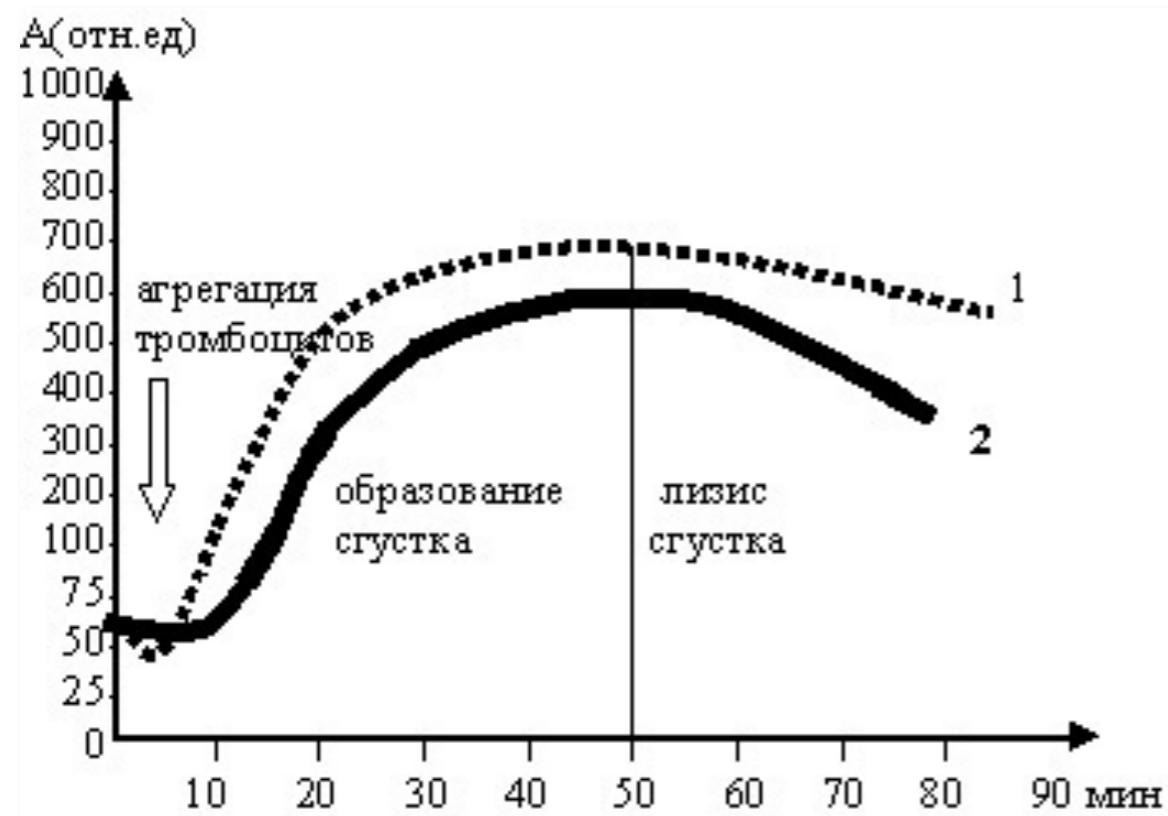


Fig. 4. Kaplan–Meier curve demonstrating survival by type of performed coagulation management during the 6-month follow-up period. POC = point-of-care.

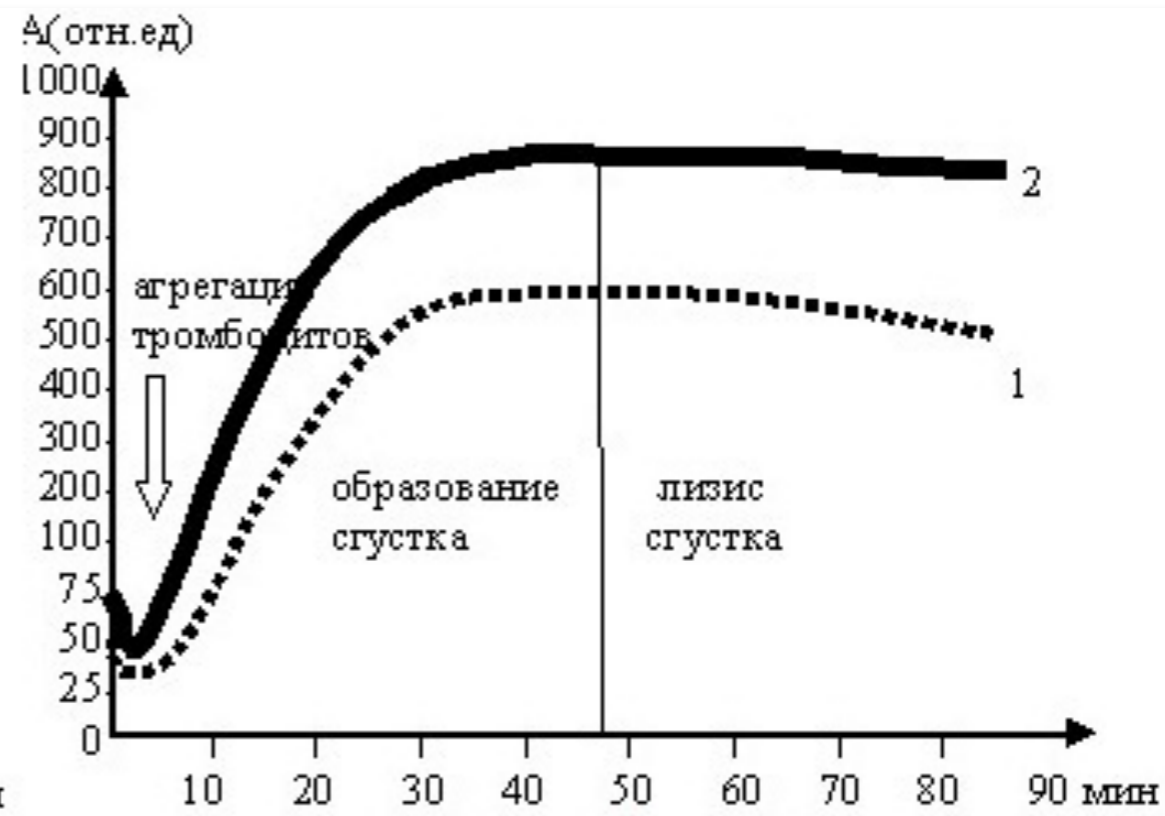
Table 6. Cumulative Costs of Transfused Allogenic Blood Products, Hemostatic Therapy (Including Coagulation Factor Concentrates), and Costs of Performed POC Analyses

	Conventional Group	POC Group
Allogenic blood products	—	—
Packed erythrocytes [72 €/U]	18,648	13,176
FFP [0.162 €/g]	13,530	4,665
PC [231 €/U]	28,755	15,123
Other hemostatic therapy	—	—
Desmopressin [3.3 €/μg]	3,128	3,412
Fibrinogen [233 €/g]	35,882	27,727
PCC [114 €/600 IU]	10,944	6,726
rVIIa [2,784 €/240 kIU]	44,544	5,568
Total blood products and hemostatic therapy	155,431	76,397
Expendable materials	—	—
POC Diagnostics		
ROTEM®	—	4,093
Multiplate®	—	2,427
Cumulative [€]	155,431	82,918
Mean costs per patient [€]	3,109	1,658



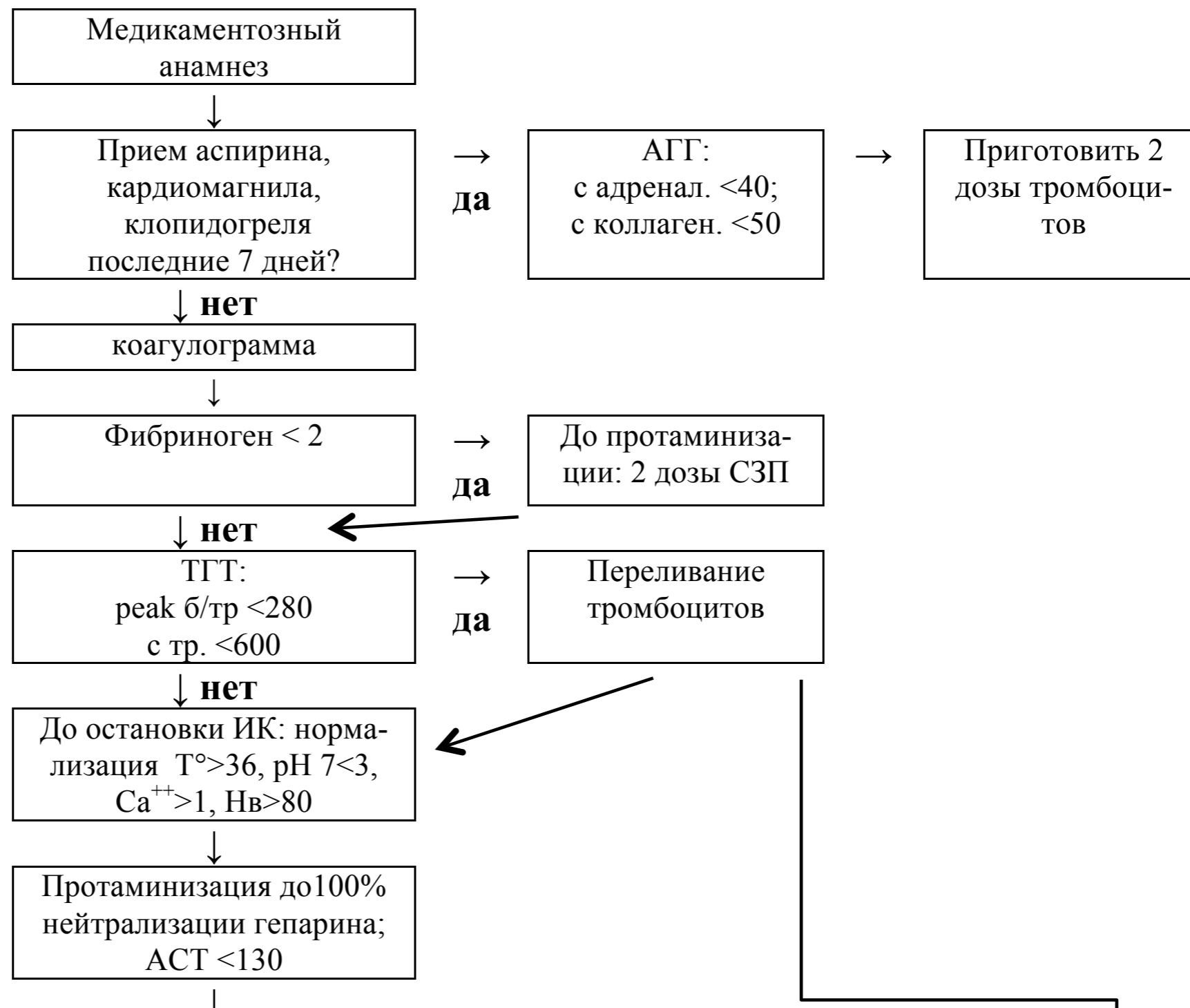


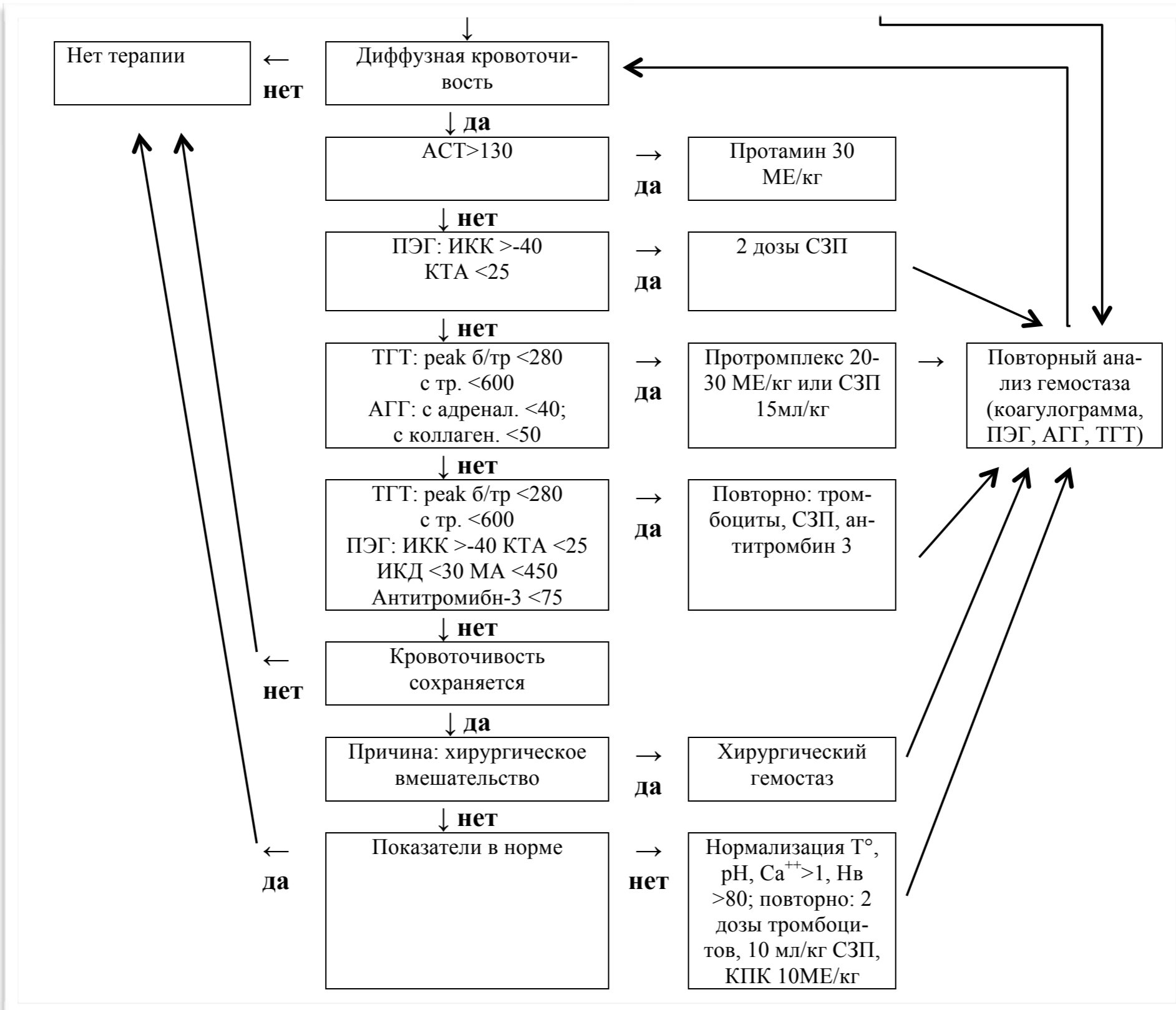
а)



б)

	ТЭГ 5000	Меднорд
Цельная кровь	+	+
Время контактной коагуляции	+	+
Время начала образования сгустка	+	+
Максимальная плотность сгустка	+	+
Интенсивность ретракции и лизиса сгустка	+	+





Нет терапии

Диффузная кровото-
чивость

↓ да
АСТ > 130

→ да
Протамин 30
МЕ/кг

↓ нет
ПЭГ: ИКК > -40
КТА < 25

→ да
2 дозы СЗП

↓ нет
ТГТ: реак б/тр < 280
с тр. < 600
АГГ: с адренал. < 40;
с коллаген. < 50

→ да
Протромплекс 20-
30 МЕ/кг или СЗП
15мл/кг

→ Повторный ана-
лиз гемостаза
(коагулограмма,
ПЭГ, АГГ, ТГТ)

↓ нет
ТГТ: реак б/тр < 280
с тр. < 600
ПЭГ: ИКК > -40 КТА < 25
ИКД < 30 МА < 450
Антитромбин-3 < 75

→ да
Повторно: тром-
боциты, СЗП, ан-
титромбин 3

↓ нет
Кровоточивость
сохраняется

← нет

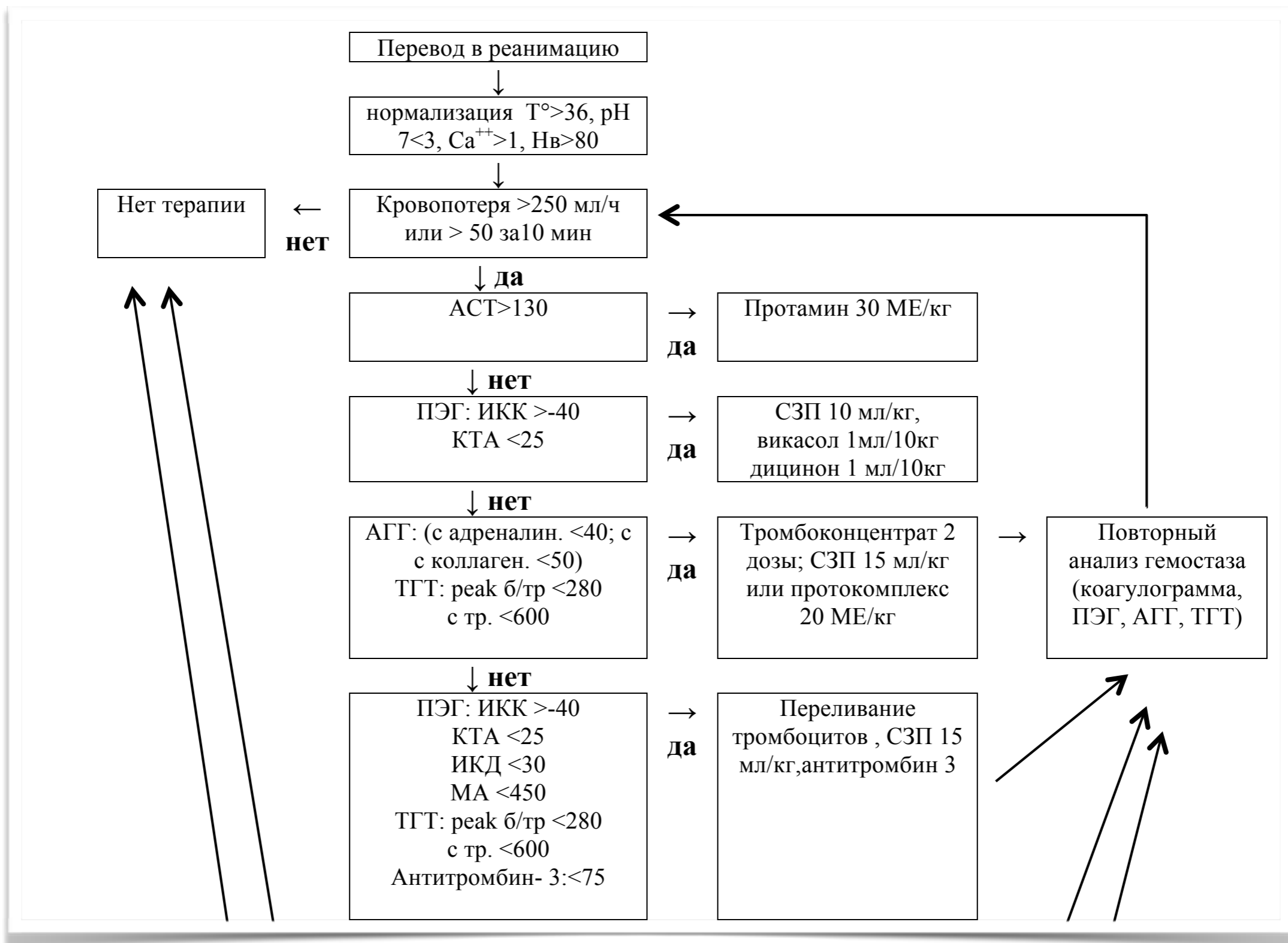
↓ да
Причина: хирургическое
вмешательство

→ да
Хирургический
гемостаз

↓ нет
Показатели в норме

← да

→ нет
Нормализация Т°,
рН, Са⁺⁺ > 1, Нв
> 80; повторно: 2
дозы тромбоци-
тов, 10 мл/кг СЗП,
КПК 10МЕ/кг





Выбор препаратов для целенаправленной коррекции

- Концентрат протромбинового комплекса (КПК)
- Рекомбинантный активированный фактор VII
- Активированный КПК (FEIBA)
- Десмопрессин
- Антифибринолитики

DEBATE

Treatment of massive bleeding with prothrombin complex concentrate: argument for

K. A. TANAKA and F. SZLAM

Department of Anesthesiology, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA

To cite this article: Tanaka KA, Szlam F. Treatment of massive bleeding with prothrombin complex concentrate: argument for. *J Thromb Haemost* 2010; **8**: 2589–91.

DEBATE

Treatment of massive bleeding with prothrombin complex concentrate: argument against

A. GODIER, * † ‡ § ¶ and C.-M. SAMAMA * † ‡

**Department of Anesthesia and Critical Care, Hôtel-Dieu University Hospital; †Université Paris Descartes; ‡INSERM U765, Université Paris Descartes; §CHU Lille, Pôle d'Hématologie Transfusion; and ¶Université Lille Nord de France, EA2693, Lille, France*

To cite this article: Godier A, Susen S, Samama C-M. Treatment of massive bleeding with prothrombin complex concentrate: argument against. *J Thromb Haemost* 2010; **8**: 2592–5.

Обоснование КПК

1. Быстрое возмещение витамин К-зависимых факторов свертывания
2. Вирус-инактивация
3. Снижение объемов необходимой трансфузии, прежде всего СЗП
4. Неиммунологический препарат

Обоснование КПК

1. Вариабельность состава (трех- и четырех-компонентные препараты)
2. Потребность во введении фибриногена
3. Дополнительные потребности в нефракционированном гепарине
4. Отсутствие коррекции гиповолемии
5. Тромботические и тромбоэмболические осложнения
6. Массивная кровопотеря как модель острого дефицита витамин К-зависимых факторов свертывания

Универсальные требования

Температура
рН, электролиты

Коррекция ацидоза, Са,
согревание

«Прекондиционирование»

Шок

Коррекция кислородной
емкости, восстановление
микроциркуляции

Анализ РОС тестов и определение целей терапии

РОС тесты: оценка
фибринолиза

Транексамовая кислота

РОС тесты: дефицит
фибриногена

СЗП

РОС тесты: дефицит
генерации тромбина

КПК или СЗП

РОС тесты: дефицит
тромбоцитов

Тромбоцитарный
концентрат

Показатели органных дисфункций	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=39)	Уровень значимости
Потребность в экстренных реоперациях по поводу рецидива послеоперационного кровотечения	12 (9;14)	6 (4;9)	0,01
Тромбоэмболические осложнения	0/0	0/0	0,000
ОРДС (p/F<200), пациенты	23 (19;24)	13 (11;19)	0,03
Пневмонии, абс./%	5 (2; 9)	0/0	0,000
Длительность ИВЛ, часы	106 (98;112)	33 (29;36)	0,001
Потребность в ЗПТ, процедуры	25 (23; 29)	19 (17;28)	0,005
Длительность госпитализации в ОРИТ, сутки	7,4 (7,3;7,6)	5,3 (5,2;5,6)	0,004

Показатели трансфузиологии	2012 г.	2013 г.	2014 г.	p*
Количество реципиентов, абс.	915	1015	627	<0,01
Количество гемотрансфузий, абс.	4566	4589	2474	0,0155
Количество гемотрансфузий/ реципиентов	5	4,5	3,9	0,021

Экономика	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Стоимость, млн. руб	0,014264	0,019026	0,015042
Эффективность, ед.	0,57	0,55	0,82
Кeff, млн. руб/ед.	0,025	0,0345	0,018

Собственные данные, 2014, 2015

Важно

- Требуются дополнительные исследования для определения точности и места РОС тестов в коррекции гемостазиологических расстройств при беременности (требуются референсные значения РОС тестов)

Спасибо за внимание!

grigoriev@mail.ru

grigoriev@hotmail.com