

«Акушерское кровотечение: свежезамороженная плазма – все еще золотой стандарт?»



Роненсон А.М.

Заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ Тверской области «ОКПЦ им. Е.М. Бакуниной», к.м.н.,
ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ МЗ РФ

Конфликт интересов

- Принимаю участие в образовательных мероприятиях Shire (теперь часть Takeda)



Задачи гемостатической терапии

- 🔴 Своевременно обеспечить гемостаз
- 🔴 Минимизировать кровопотерю
- 🔴 Избежать «излишнего» переливания аллогенных продуктов крови



Осложнения переливания СЗП

- Острое повреждение легких (TRALI)
- Объемная перегрузка (ТАСО)
- Аллергические / анафилактические реакции
- Инфекции
- Фебрильные негемолитические реакции

Осложнения переливания СЗП

- Острое повреждение легких (TRALI)
- Объемная перегрузка (TACO)
- Аллергические / анафилактические реакции
- Инфекции
- Фебрильные негемолитические реакции



Осложнения переливания СЗП

7

Частота синдрома острого посттрансфузионного поражения легких составляет **0,3 %** на одну единицу перелитой плазмы крови.

Принимая во внимание, что среднее количество доз СЗП для восстановления свертывающей способности плазмы крови – **3,3 ед.**, то частота этого осложнения составляет примерно **1%** от общего количества пациентов, получавших СЗП



Franchini M., Protrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus* 2010; 8: 149–154

8

Применение плазмы для трансфузии от женщин-доноров [OR 5,09, доверительный интервал (95% CIs) 1,37–18,85] в значительно большей степени, чем плазма от доноров мужчин [OR 1,6, (95%CI) 0,76–3,37] и числа беременностей женщин доноров [OR 1,19, (95% CI) 1,05–1.34] сопровождается большей частотой развития острого повреждения легких.



Gajic O., Rana R., Winters J.L. et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am. J. Resp. Crit. Care Medi.* 2007; 176:886-891.

Коррекция гемостаза при акушерском кровотечении

- СЗП
- Криопреципитат
- Тромбоконцентрат
- Концентраты факторов свертывания
 - Концентрат протромбинового комплекса (КПК)
 - Седьмой рекомбинантный активированный фактор (rVIIa)
 - Концентрат фибриногена (не зарегистрирован в РФ)
- Транексамовая кислота

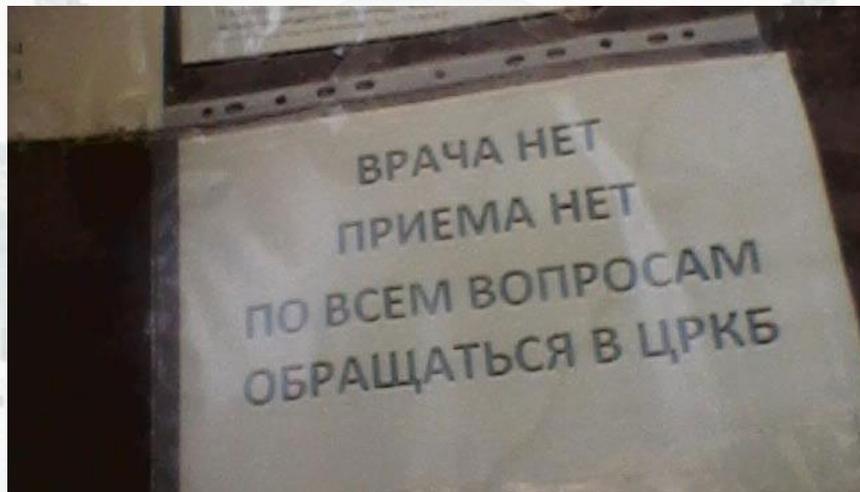
✓ Ограниченные ресурсы, отдаленность от лечебных учреждений 3 уровня

✓ Высокий риск объемной перегрузки или отека легких (патология сердечно-сосудистой системы, острое повреждение почек)



Ограниченные ресурсы

- **Людские**
- Материально-технические

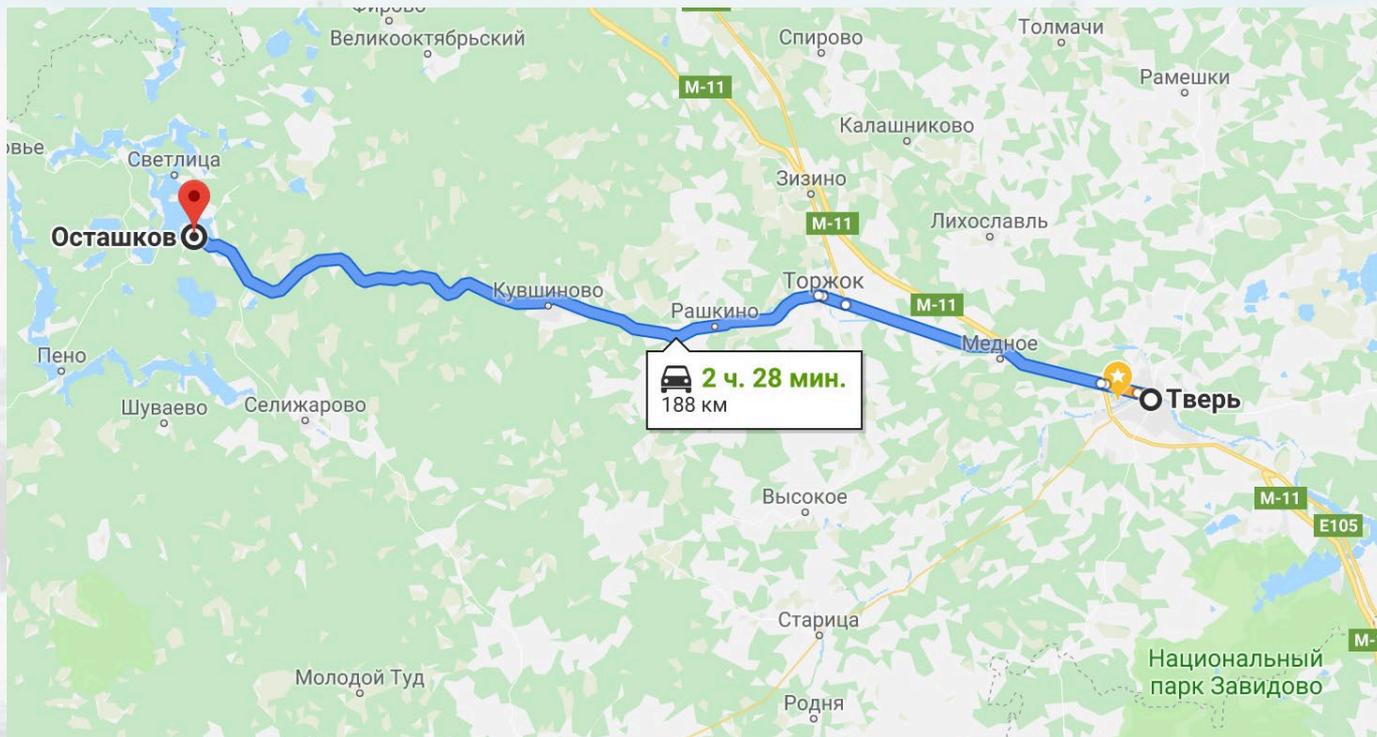


Ограниченные ресурсы

- **Людские**
- **Материально-технические**

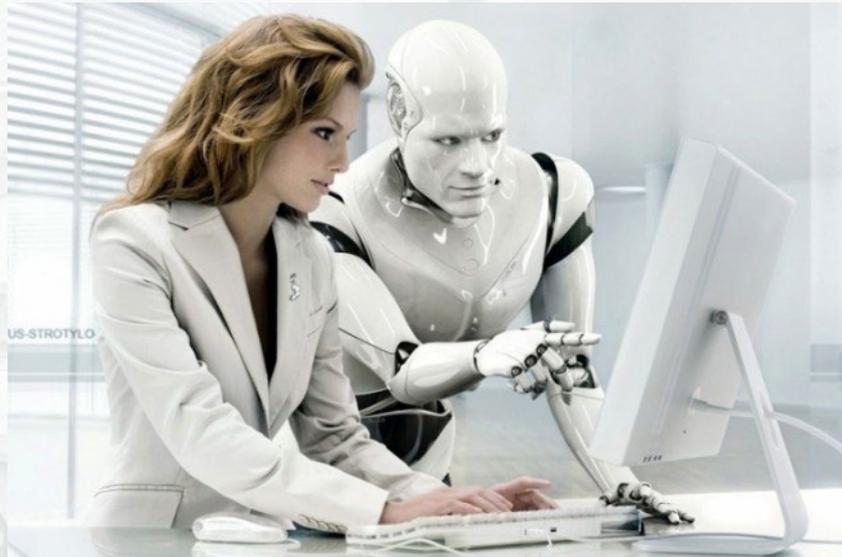


Мы слишком долго ждем...



СЗП vs Концентраты факторов свертывания

- ! Концентраты факторов свертывания созданы не для замены СЗП
- ! Снижение объемов трансфузии
- ! Быстрая коррекция нарушений гемостаза в отсутствие необходимого объема запаса СЗП



СЗП vs Концентраты факторов свертывания

Особенности	СЗП	Концентраты
Свободная доступность		
Объёмное замещение	 	
Инфекционная безопасность		
Быстрота доставки и введения		
Универсальность		
TACO, TRALI	 	

Концентраты факторов свертывания

- *Концентрат фибриногена (криопреципитат)*
- Седьмой рекомбинантный активированный фактор (rVIIa)
- Концентрат протромбинового комплекса (КПК)

Концентрат фибриногена (криопреципитат)

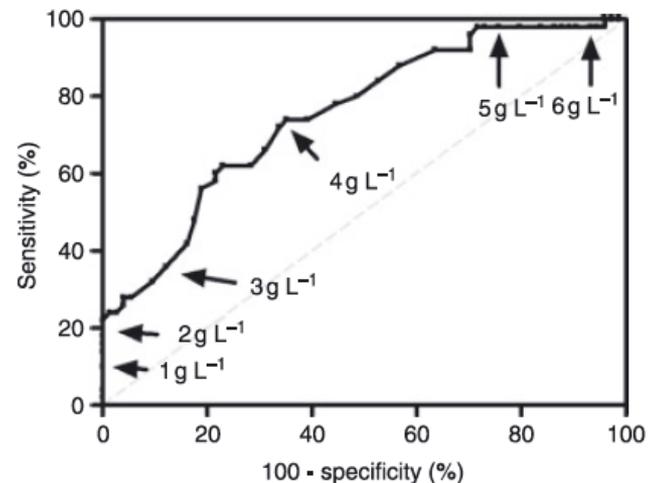
ORIGINAL ARTICLE

The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage

To cite this article: Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, Sibony O, Mahieu-Caputo D, Hurtaud-Roux MF, Huisse MG, Denninger MH, de Prost D, for the PPH Study Group. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 266-73.

🔥 При **Фибриногене < 2 г/л 100%** вероятность развития тяжелого PPH !!!

🔥 **Риск** развития тяжелого PPH в **2,63 раза выше** при снижении Фибриногена на каждые **1 г/л**



Криопреципитат

1000 мл СЗП = 2 гр Fibr

400 мл Крио = 3-3,5 гр Fibr

International Journal of Obstetric Anesthesia (2018) 33, 4-7
0959-289X/\$ - see front matter © 2017 Published by Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2017.08.008>

EDITORIAL

How to replace fibrinogen in postpartum haemorrhage situations? (Hint: Don't use FFP!)



CrossMark



ELSEVIER

www.obstetanesthesia.com

International Journal of Clinical Transfusion Medicine

Dovepress

open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

REVIEW

Cryoprecipitate transfusion: current perspectives

Table 2 Sources of fibrinogen replacement

Product	Approximate volume (mL)	Fibrinogen concentration (g/L)	Fibrinogen administered in one adult dose (g)
4 U FFP	1,000	2	2 ^a
Two pools of 5 U cryoprecipitate (= typical adult dose in UK)	400	15	3-3.5 ^a

International Journal of Clinical Transfusion Medicine 2016:4

Хотите восполнить Фибриноген при РРН

- НЕ используйте СЗП!!!

Криопреципитат

Рекомендовать использование одного препарата по сравнению с другим у пациентов с кровотечением, с приобретенной гипофибриногенемией, в настоящее время не представляется возможным

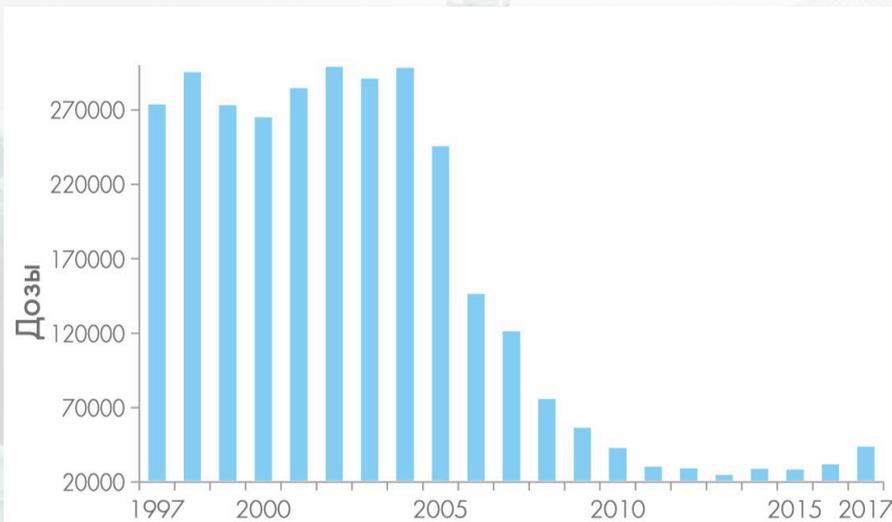


Рисунок 1. Ежегодная выдача криопреципитата Службой крови России
Figure 1. Annual production of cryoprecipitate by Russian blood service institutions

Comparing efficacy and safety of fibrinogen concentrate to cryoprecipitate in bleeding patients: a systematic review

N. H. L. Jensen¹, J. Stensballe^{2,3} and A. Afshari⁴

¹Department of Anaesthesia, Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Denmark

²Section for Transfusion Medicine, Capital Region Blood Bank, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

³Department of Anaesthesia, Centre of Head and Orthopedics, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

⁴Juliane Marie Centre – Department of Anaesthesia, 4013 Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

Acta Anaesthesiologica Scandinavica (2016)

© 2016 The Acta Anaesthesiologica Scandinavica Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd

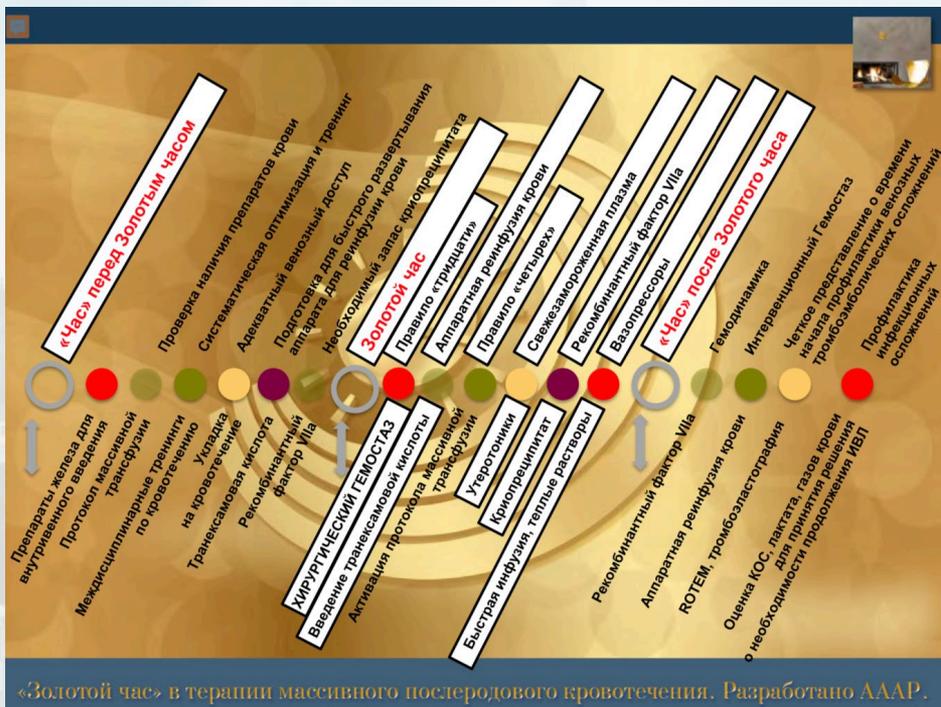
Acta Anaesthesiologica
Scandinavica

AN INTERNATIONAL JOURNAL OF ANAESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE, PAIN AND EMERGENCY MEDICINE



Жибурт Е.Б., Чемоданов И.Г., Шестаков Е.А. Производство криопреципитата в России: прошлое, настоящее и будущее. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(1): 16–20.

Седьмой рекомбинантный активированный фактор (rVIIa)



Правило «четырёх» при массивной кровопотере

4 эритроцитарной массы +
ТРАНЕКСАМ
+ 4 плазмы
+ 10 доз криопреципитата
+ rVIIa



Концентрат протромбинового комплекса



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИЗДРАВ РОССИИ)

ПЕРВЫЙ
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА

Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4,
Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-80-58
26 МАР 2019 № 15-4/12-2535

На № _____ от _____

Руководителям органов
исполнительной власти
субъектов Российской Федерации
в сфере здравоохранения

Ректорам федеральных
государственных бюджетных
образовательных учреждений
высшего образования

Директорам федеральных
государственных учреждений науки

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические рекомендации «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях» для использования в работе руководителями органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения при подготовке нормативных правовых актов, руководителями медицинских организаций акушерско-гинекологического профиля, а также для использования в учебном процессе.

Приложение: на 2 л. в 1 экз.

Т.В. Яковлева



Профилактика, алгоритм ведения, анестезия
и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях

Приложение Г1

Средства профилактики и коррекции коагуляционных нарушений при кровотечении

Препарат	Доза
Эритроциты	3–4 дозы
СЗП	15–20 мл/кг массы тела
Криопреципитат	1 доза на 10 кг массы тела
Тромбоцитарная масса	1 доза на 10 кг массы тела
Тромбоконцентрат	1–2 дозы
Транексамовая кислота	15 мг/кг внутривенно с последующей постоянной инфузией до остановки кровотечения
Рекомбинантный активированный фактор VII	90–110 мкг/кг, при необходимости повторяется через 3 ч
Комплексы плазменных факторов (II, VII, IX, X) свертывания крови	Вводят из расчета: одна международная единица (МЕ) активности фактора свертывания является эквивалентом количества в одном мл нормальной плазмы человека. Разовую дозу и частоту введения устанавливают индивидуально, с учетом исходных показателей системы свертывания, локализации и выраженности кровотечения, клинического состояния пациента. При отсутствии эффекта в течение 20 мин ввести повторно в той же дозе

СОГЛАСОВАНО:

Главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
по акушерству и гинекологии,
академик РАН, профессор
Л.В. Адамян



2018 г.

УТВЕРЖДАЮ:

Президент Российского
общества акушер-
гинекологов,
академик РАН, профессор
В.Н. Семенов



ПРОФИЛАКТИКА. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ.
АНЕСТЕЗИЯ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ
ПРИ ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ
Клинические рекомендации

Москва 2018

– При гипокоагуляции и/или кровопотере более 25–30% ОЦК следует проводить переливание СЗП. В период времени до начала плазмотрансфузии **допустимо введение концентрата протромбинового комплекса в состав, которого входят II, VII, IX, и X факторы** из расчета согласно инструкции: 1 МЕ активности фактора свертывания является эквивалентом

Объем введения необходимой дозы КПК (Протромплекс 600) в 30 раз меньше той же дозы объема СЗП



3 флакона - 1800 МЕ (60 мл)



7 контейнеров СЗП - 1750 мл

*Расчет проводился по фактору IX: 1 флакон
ПРОТРОМПЛЕКС 600 = 600 мл СЗП

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
АССОЦИАЦИЯ АКУШЕРСКИХ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ

**АНЕСТЕЗИЯ, ИНТЕНСИВНАЯ
ТЕРАПИЯ И РЕАНИМАЦИЯ
В АКУШЕРСТВЕ
И ГИНЕКОЛОГИИ**

Клинические рекомендации
Протоколы лечения

Издание четвертое,
дополненное и переработанное

2019

НЕ ДЛЯ ПРОДАЖИ

Концентрат протромбинового комплекса

- 🔴 Массивное акушерское кровотечение
- 🔴 Отсутствие достаточного объема СЗП для коррекции гемостаза

Не ждем,
а готовимся!



Концентрат протромбинового комплекса

1 мл СЗП = 1 МЕ

Одна Международная единица (МЕ) активности фактора свертывания является эквивалентом количества в одном мл нормальной плазмы человека.



Инструкция к препарату «Протромплекс 600».

Концентрат протромбинового комплекса

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 14: 205–210

DOI: 10.1111/jth.13174

RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: guidance from the SSC of the ISTH

P. COLLINS,* R. ABDUL-KADIR† and J. THACHIL,‡ FOR THE SUBCOMMITTEES ON WOMEN'S HEALTH ISSUES IN THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS AND ON DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION

*Institute of Infection and Immunity, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff; †The Royal Free Foundation Hospital, University College London, London; and ‡Haemostasis and Thrombosis Unit, Manchester Royal Infirmary, Manchester, UK

- Недостаточно исследований в акушерстве
- Возможно использование при коагулопатии в отсутствии эффекта от СЗП

Протромплекс - исследования

УДК 618.1-005.1-08:615.225.3

№ 5 (35) ноябрь 2014 МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА «ПРОТРОМПЛЕКС 600» В ЛЕЧЕНИИ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Н.В. Лебедева, Л.В. Боровкова, Ю.В. Морозова,
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

 Использование препарата «Протромплекс 600» в составе интенсивной терапии МАК при операции кесарева сечения позволяет снизить объем общей кровопотери.

 Способствует быстрой нормализации показателей системы гемостаза, гемоглобина, гематокрита и тромбоцитов.

ТАБЛИЦА 2.
Лечебные мероприятия при МАК

	Основная группа	Контрольная группа
Объем кровопотери, мл	1595±163,06	1855±153,24 *
Эритроцитарная взвесь, мл	162,3±97,8	433,5±191,36*
Свежезамороженная плазма, мл	1024±318,49	979±535,83
Транексамовая кислота, мг	750	750
Протромплекс 600, доза	2	0
Гистерэктомия	1	7

Примечание: * $p < 0,05$.

Протромплекс - исследования

Комплексная терапия тяжелого послеродового кровотечения с использованием концентрата протромбинового комплекса

612.116.2:616-005.1-08

Николай Васильевич Прасолов, А. Ю. Буланов, Е. М. Шулутко, К. В. Яцков, О. В. Щербакова, Н. И. Коняшина

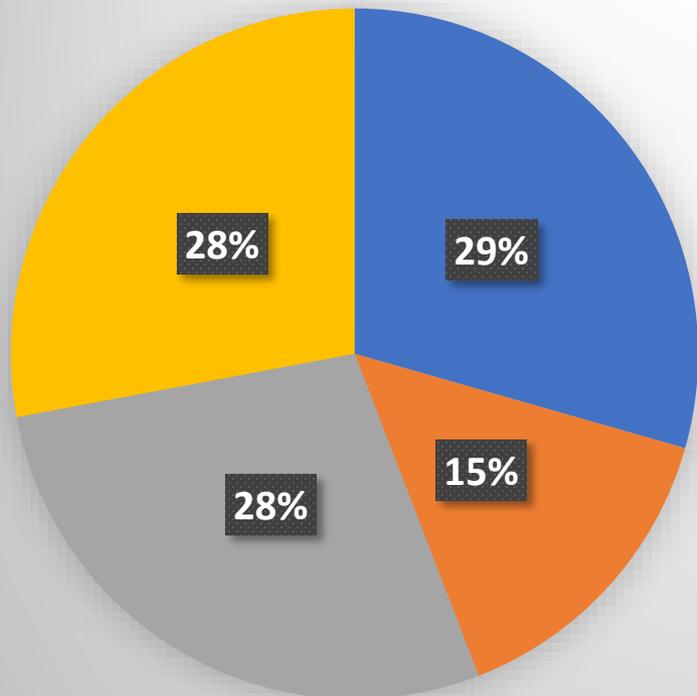


- 🔥 У пациенток с массивной акушерской кровопотерей остановка кровотечения и стабилизация показателей гемостаза после однократного введения КПК достигнута в 86% случаев.
- 🔥 При этом необходимо помнить, что адекватная коррекция гемостаза и улучшение клинического состояния пациента с кровопотерей требует соблюдения следующих условий: устранение хирургического источника кровотечения, гипотермии, ацидоза, гипокальциемии, анемии, тромбоцитопении, гипофибриногенемии, избыточного фибринолиза.
- 🔥 Соблюдение правил введения КПК и использование его в оптимальных дозах, позволило избежать каких - либо осложнений, в том числе и тромбогенных.

Безопасность и эффективность концентрата протромбинового комплекса при РРН

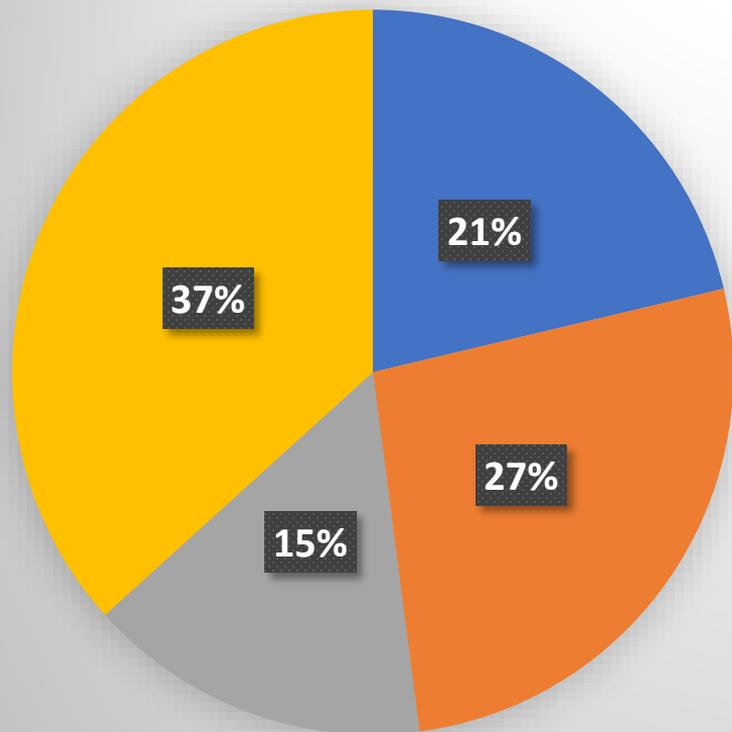
-  Анкетирование врачей анестезиологов - реаниматологов
-  19 учреждение родовспоможения РФ
-  251 пациент

Факторы умеренного развития послеродового кровотечения



- Послеродовое кровотечение в анамнезе
- Принадлежность к азиатской расе
- Ожирение (ИМТ более 35)
- Анемия (гемоглобин менее 90 г/л)

Факторов высокого риска послеродового кровотечения



■ Отслойка плаценты

■ Предлежание плаценты

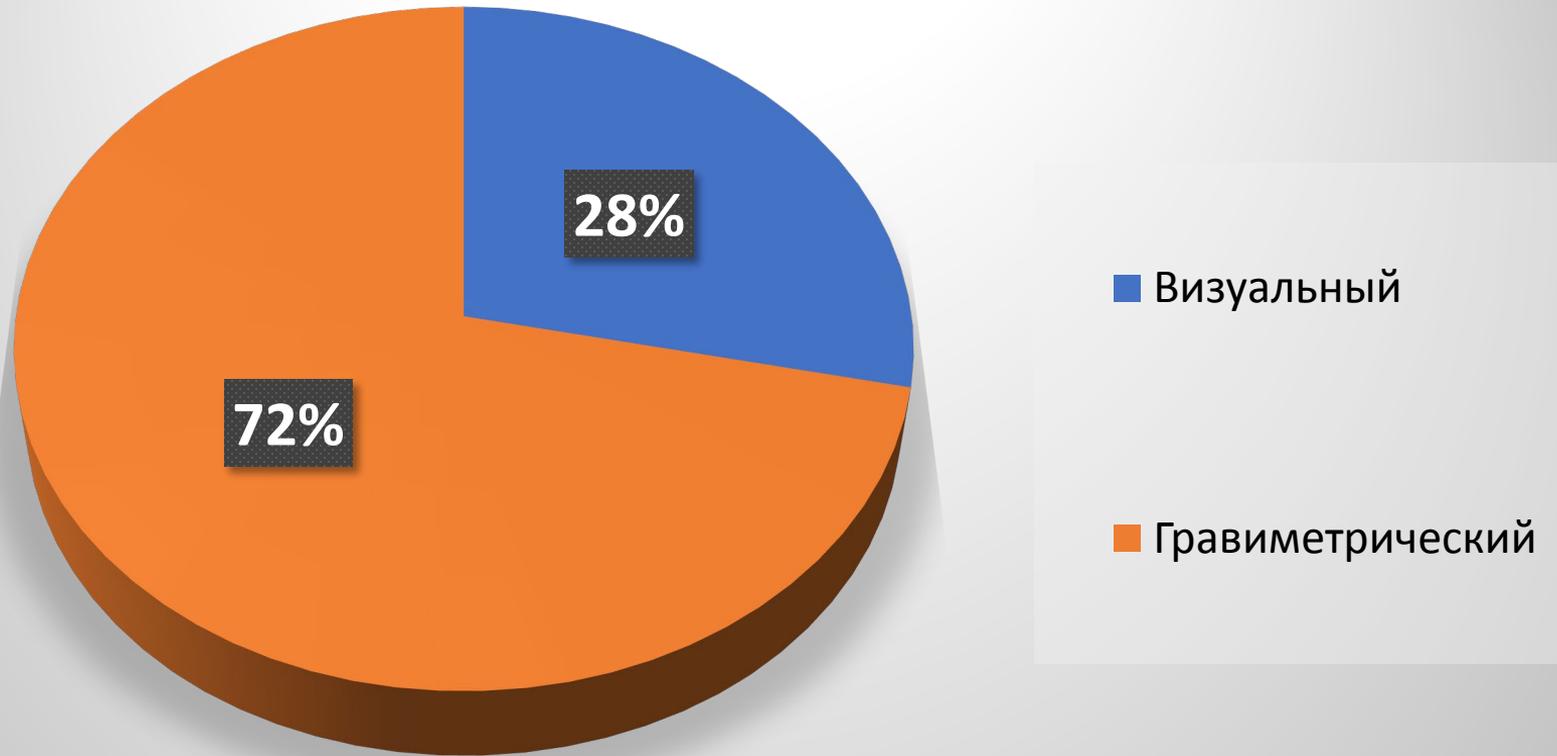
■ Многоплодная беременность

■ Преэклампсия/артериальная гипертензия во время беременности

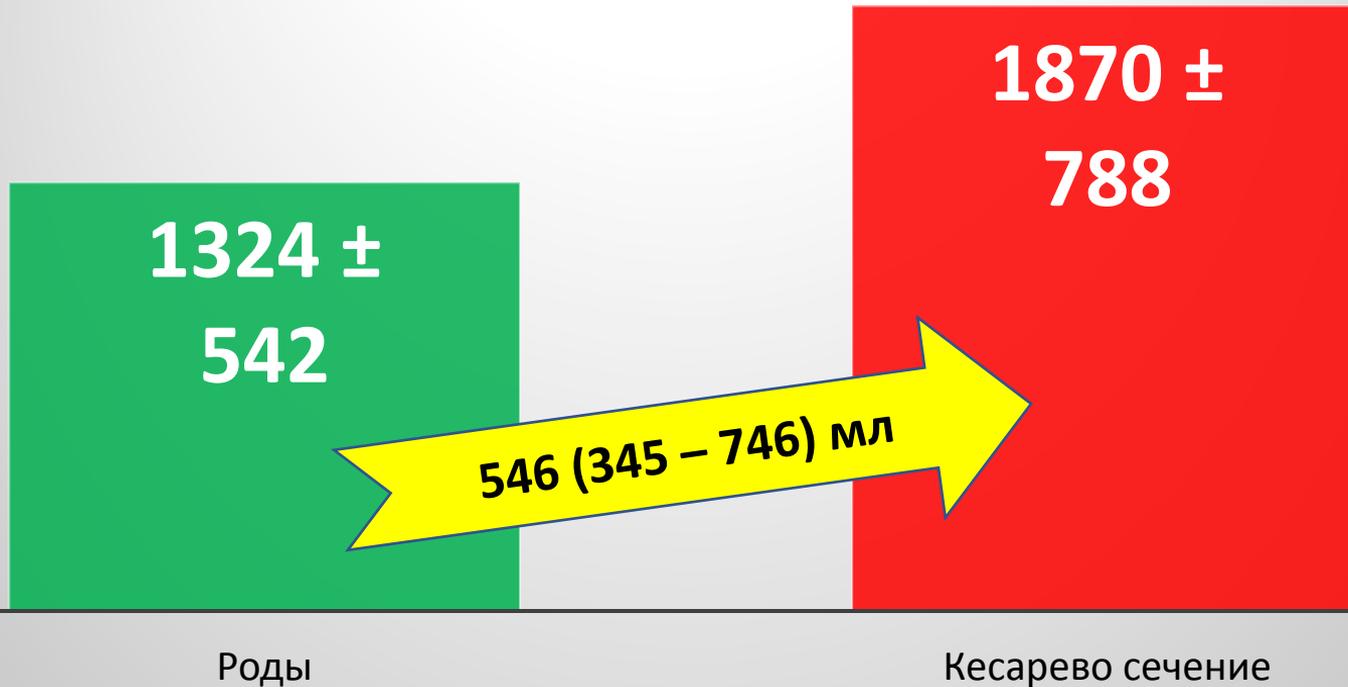
Факторов риска послеродового кровотечения

🔥 Из 251 роженицы 81 (32,3%) не имела факторов риска развития послеродового кровотечения

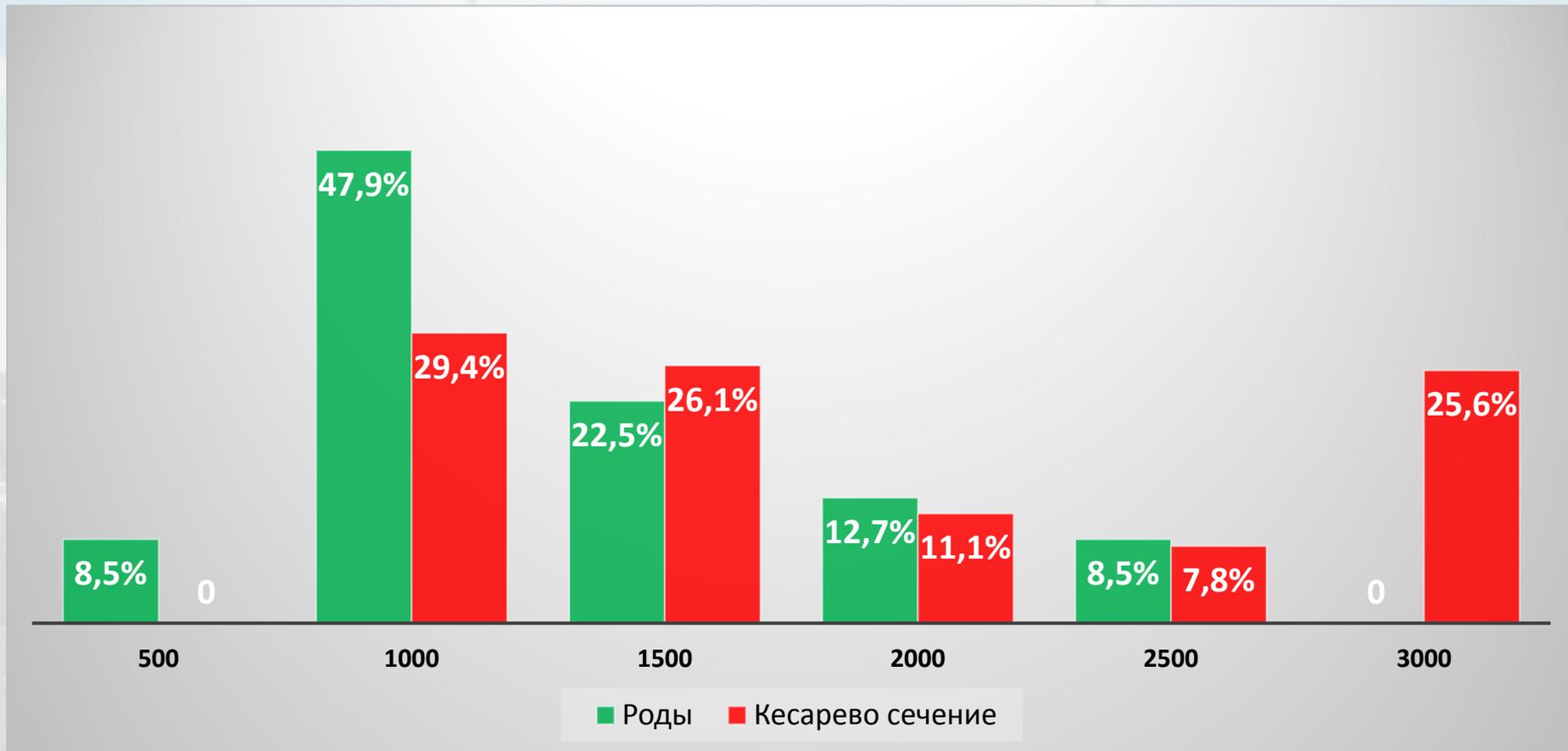
Способы оценки кровопотери



Объем кровопотери (мл)

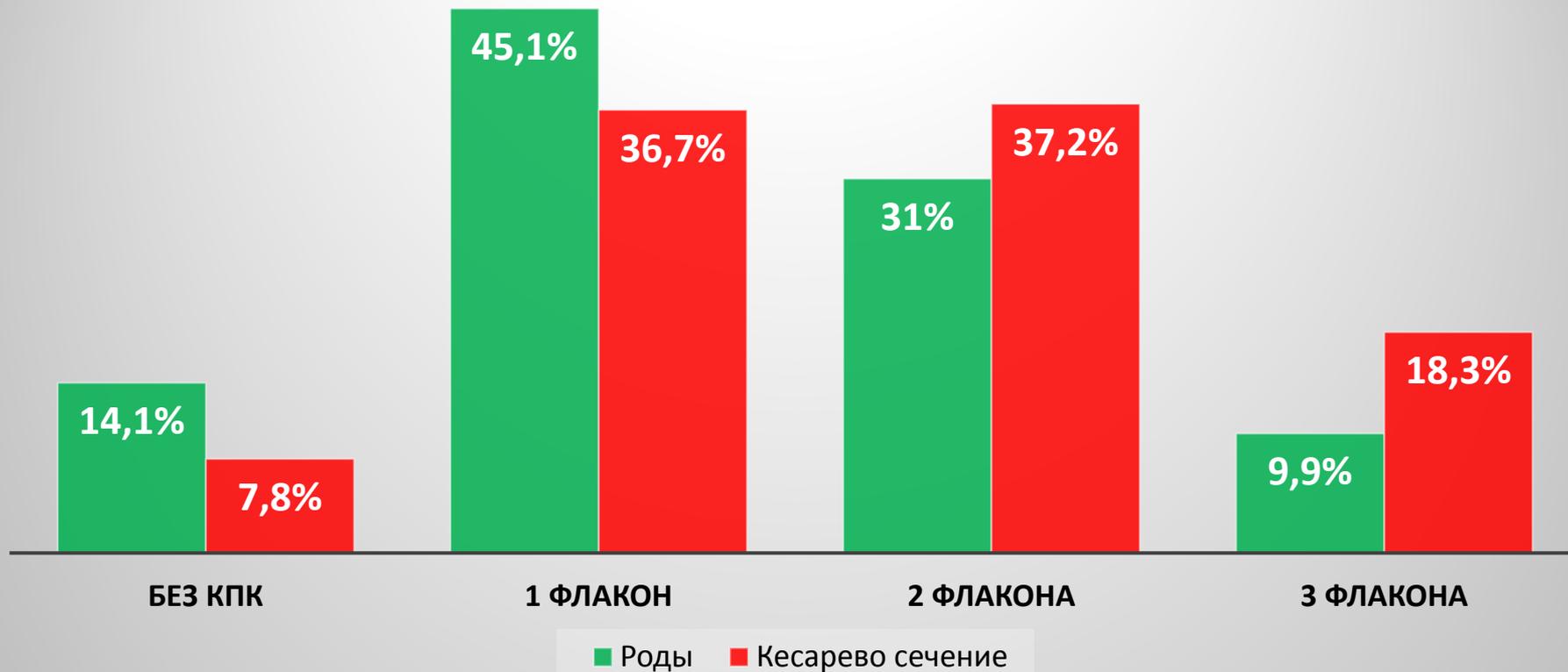


Объем кровопотери в зависимости от метода родоразрешения



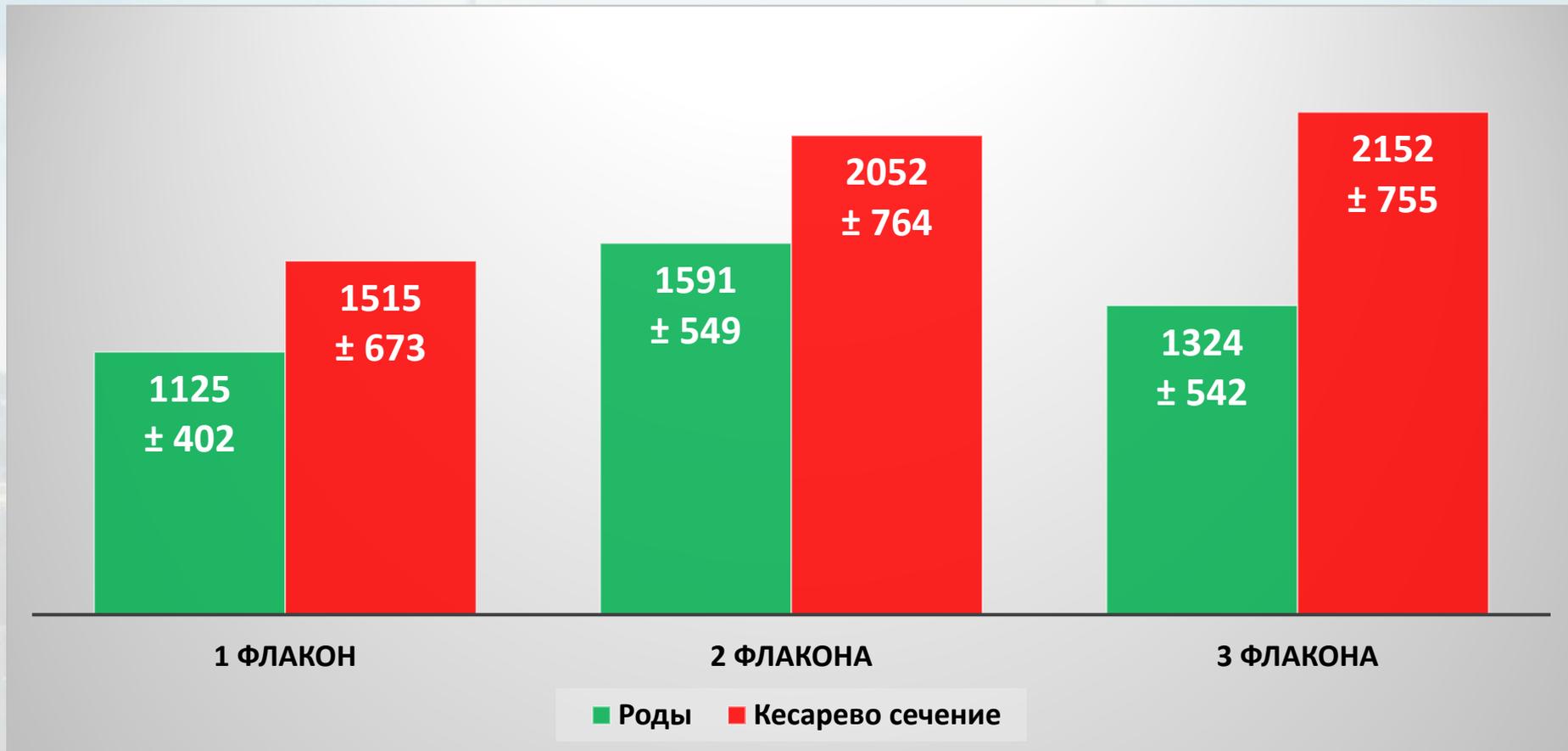
Мультицентровое обсервационное исследование безопасности и эффективности концентрата протромбинового комплекса.
Роненсон А.М., Шифман Е.М., Куликов А.В. 2019 г. (неопубликованные данные)

Применение Протромплекса при кровотечениях во время родов и кесарева сечения



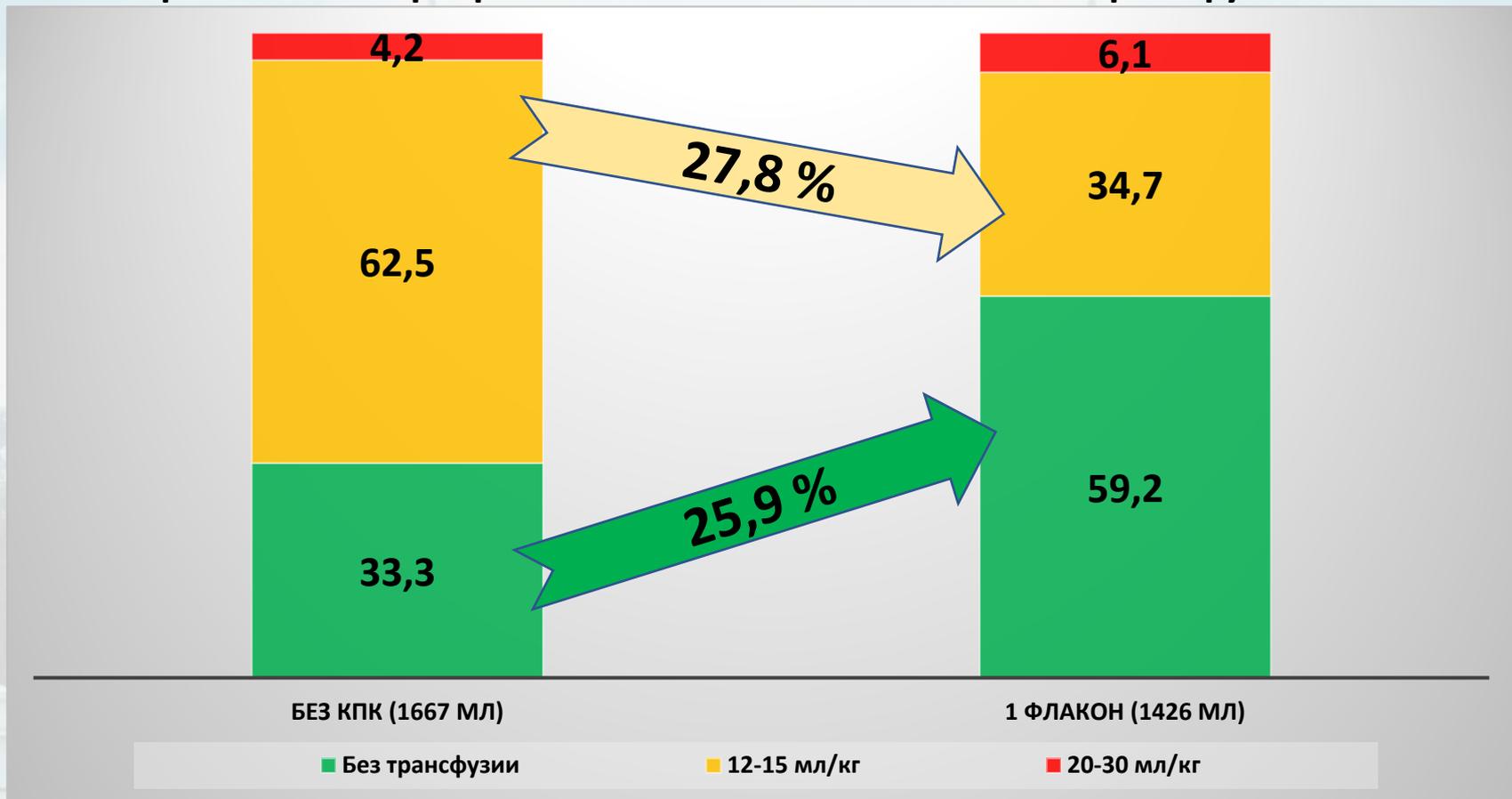
Мультицентровое обсервационное исследование безопасности и эффективности концентрата протромбинового комплекса.
Роненсон А.М., Шифман Е.М., Куликов А.В. 2019 г. (неопубликованные данные)

Применение Протромплекса в зависимости от объема кровопотери



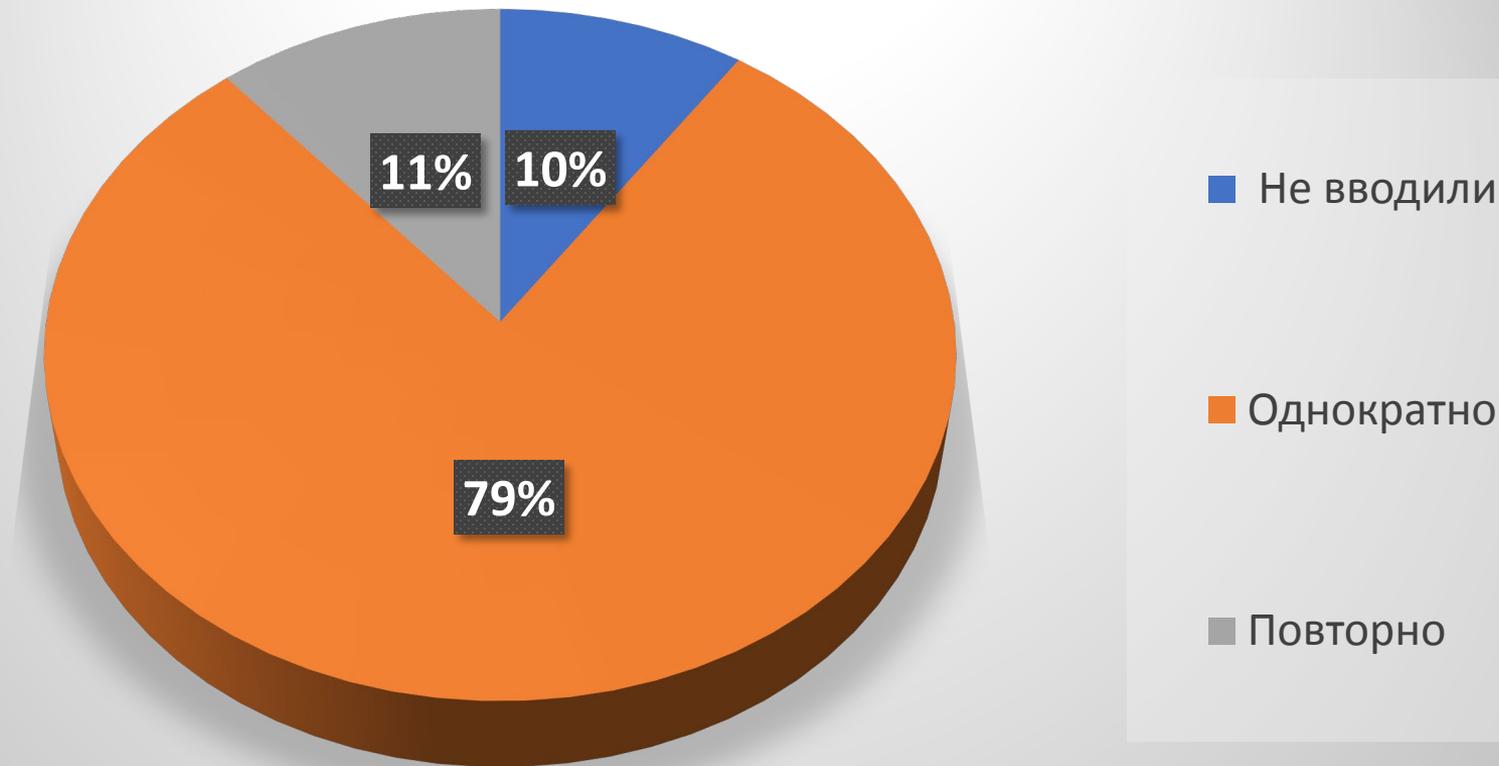
Мультицентровое обсервационное исследование безопасности и эффективности концентрата протромбинового комплекса.
Роненсон А.М., Шифман Е.М., Куликов А.В. 2019 г. (неопубликованные данные)

Применение Протромплекса и снижение объемов трансфузии СЗП



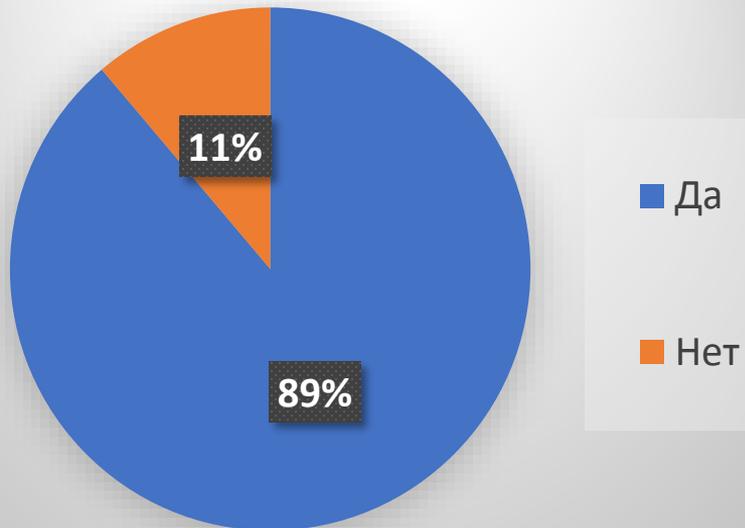
Мультицентровое обсервационное исследование безопасности и эффективности концентрата протромбинового комплекса.
Роненсон А.М., Шифман Е.М., Куликов А.В. 2019 г. (неопубликованные данные)

Кратность использования Протромплекса

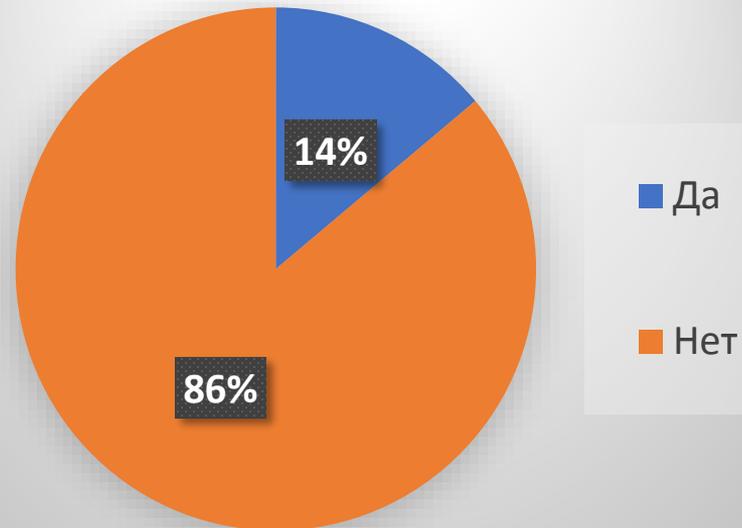


*Мультицентровое обсервационное исследование безопасности и эффективности концентрата протромбинового комплекса.
Роненсон А.М., Шифман Е.М., Куликов А.В. 2019 г. (неопубликованные данные)*

Частота использования ТХА



Частота использования rVIIa



Осложнения при применении Протромплекса

🔴 Не было зафиксировано ни одного осложнения



*Мультицентровое обсервационное исследование безопасности и эффективности концентрата протромбинового комплекса.
Роненсон А.М., Шифман Е.М., Куликов А.В. 2019 г. (неопубликованные данные)*

Концентрат протромбинового комплекса

 Применение Протромплекса **безопасно и эффективно** снижает объем кровопотери при массивном акушерском кровотечении

 Необходимо использовать **однократно эффективную дозу** препарата
20-25 МЕ/кг

 В условиях ограниченных ресурсов СЗП возможно использовать Протромплекс из расчета: **1 мл СЗП = 1 МЕ**

A photograph of a stage with red curtains. The curtains are pulled back, revealing a cityscape in the background. The text "Спасибо за внимание!" is written in white, stylized font across the center of the curtains.

**Спасибо
за внимание!**

Роненсон А.М.

Заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ Тверской области «ОКПЦ им. Е.М. Бакуниной», к.м.н.,
ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ МЗ РФ