

Сучасна концепція ведення кровотеч за наявності чи відсутності розладів системи гемостазу

Незмінно важливою проблемою лікарської практики є своєчасна та належна зупинка кровотеч при наявності чи відсутності розладів гемостазу. З метою різнобічного висвітлення підходів до ведення цього загрозливого для життя стану за ініціативи компанії Novo Nordisk було започатковано освітній курс для лікарів-гематологів «Сучасні алгоритми діагностики та лікування кровотеч в лікарській практиці». Вступну лекцію освітнього проекту, присвячену основам фізіології та патофізіології системи гемостазу, зокрема й при набутій гемофілії, для кращого розуміння читачами першопричин розвитку гематологічних захворювань та особливостей вибору терапії при кровотечах висвітлено у попередньому числі «Медицинської газети «Здоров'я України» (№ 3 (70), стор. 59-60; https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2021/Onko_3_2021/Onko_3_2021_str_59_60.pdf).



Голова Асоціації гематологів України, завідувачка центру гематології та трансплантації кісткового мозку КНП КОР «Київський обласний онкологічний центр», кандидат медичних наук Ірина Радомирівна Гартовська розповіла про причини кровотеч та сучасні методи їх лікування з позиції лікаря-гематолога.

— Кровотеча — втрата крові з кровоносної системи внаслідок порушення цілості судин, причинами розвитку якої можуть слугувати механічне пошкодження судин (при травмі, оперативному втручанні), ураження судин патологічним процесом (при пухлинах, туберкульозі), підвищення проникності судинної стінки (при захворюваннях крові, променевої хвороби), порушення системи згортання та наявність коморбідної патології. За типом пошкодження судин виділяють артеріальні, венозні, капілярні та змішані кровотечі, які у своєму розвитку проходять декілька стадій: початкову, компенсаторну та термінальну.

Початкова стадія характеризується зменшенням об'єму циркулюючої крові (ОЦК), що призводить до зниження серцевого викиду, артеріального тиску, розвитку гіпоксії циркулярного типу, при цьому зміни в загальному аналізі крові (ЗАК) та в коагулограмі відсутні.

Згодом настає компенсаторна стадія розвитку кровотечі, суть якої полягає у первинному залученні механізмів невідкладної дії у вигляді рефлекторного спазму судин (за винятком судин головного мозку та серця), що призводить до виходу крові з депо, виникнення тахікардії, тахіпноє, виходу міжклітинної рідини в судинне русло, гіперкоагуляції та змін у ЗАК (анемії, зниження гематокриту, панцитопенії при значній кровотраті). Через деякий час включаються відстрочені механізми компенсаторної стадії, що зумовлює активацію симпатичного відділу нервової системи, ендокринної системи (антидіуретичного гормону, катехоламінів, глюко- та мінералокортикоїдів), ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (для часткової або повної нормалізації ОЦК, тону судин), кровотворення та синтетичної функції печінки. На цьому етапі у ЗАК відзначають лейкоцитоз, ретикулоцитоз і гіпертромбоцитоз, а у коагулограмі — гіпокоагуляцію через втрату всіх факторів згортання.

Термінальна стадія виникає при значній кровотраті (більше ніж 60%), призначенні неадекватної терапії та при дії несприятливих чинників (переохолодження, захворювання серцево-судинної системи).

Визначення об'єму кровотрати можна проводити з використанням сучасних онлайн-калькуляторів чи за Барашковим (при відомих даних про відносну густину крові, рівень гемоглобіну та гематокрит), а оцінювання ступеня кровотрати — за класифікацією Американської асоціації хірургів чи за Шалімовим.

Загальні принципи зупинки кровотечі полягають у хірургічній коагуляції судин, визначенні причини геморагічного синдрому, лабораторних дослідженнях системи гемостазу, проведенні гемостатичної терапії, відновленні ОЦК і замісній терапії.

При встановленні причин геморагічного синдрому слід брати до уваги захворювання, за яких кровоточивість зумовлена порушеннями судинної системи (хвороби Шенляйна — Геноха, Рандю — Ослера), змінами чисельного складу і функціональних властивостей тромбоцитів (тромбоцитопенії, тромбоцитопатії) чи розладами згортання крові через спадковий або набутий дефіцит

факторів згортання крові (наприклад, набуто або вроджена гемофілія). Тому у разі наявності геморагічного синдрому слід проводити ЗАК, біохімічний аналіз крові, розгорнуту коагулограму та визначення часу кровотечі.

Гемостатична терапія включає застосування свіжозамороженої плазми крові, транексамової кислоти, десмопресину (при набутій гемофілії не ефективно), тромбоконтрату (за наявності показань), активованого фактора згортання VII, концентрату протромбінового комплексу та препаратів місцевої дії. При кровотечі легкого та середнього ступеня тяжкості відновлення ОЦК слід проводити шляхом призначення кристалоїдних і колоїдних розчинів у співвідношенні 4:1, а при кровотраті тяжкого ступеня — 3:1 відповідно.

Як замісну терапію можна використовувати еритроцитарну масу, свіжозаморожену плазму крові, цільну заморожену кров (при відсутності компонентів крові згідно з наказом МОЗ України № 164 від 05.07.1999) та тромбоконтрат (за показаннями). Однак при її проведенні можуть розвиватися певні ускладнення, такі як синдром масивних гемотрансфузій (у разі переливання препаратів крові для заміщення 40-50% ОЦК при кровотраті), судинний гемоліз, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), гіпокальціємія (за рахунок цитрату у препаратах крові, які переливають при цьому стані) та гіперкаліємія (у разі масивного гемолізу еритроцитів).

При набутій гемофілії гемостатична терапія показана тільки при кровотечах середнього чи тяжкого ступеня, які можуть супроводжуватися кровотечею в глибокі м'язи, шлунково-кишковий тракт чи центральну нервову систему.

Кровоспинне лікування у пацієнтів з набутою гемофілією слід починати при клінічно значущих кровотечах незалежно від титру інгібіторів і залишкової активності фактора VIII. З цією метою рекомендовано застосовувати рекомбінантний свинячий фактор VIII (недоступний в Україні), антиінгібіторний комплекс та рекомбінантний фактор VIIa (препарат **НовоСевен**[®]). За відсутності цих препаратів, їх неефективності та низького титру інгібіторів слід розглядати можливість застосування рекомбінантного або плазмового людського фактора VIII. Перевагами рекомбінантного фактора VIIa при порівнянні з активованим препаратом протромбінового комплексу є те, що цей препарат є монокомпонентним рекомбінантним та не містить фактора VIII.

Таким чином, перед оперативним втручанням необхідно проводити комплексне обстеження пацієнтів. При проведенні замісної терапії необхідно оцінити ступінь кровотрати, при виборі тактики гемостатичної терапії — причини геморагічного синдрому. Слід пам'ятати про те, що набуто гемофілія часто є причиною «нез'ясованих» кровотеч під час оперативного втручання.



Тему інтенсивної терапії при масивній кровотечі у гінекології, у тому числі й при набутій гемофілії, висвітлює президент Асоціації акушерських анестезіологів України, професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Руслан Опанасович

Ткаченко.

— Завжди актуальною проблемою акушерства є надання ефективної невідкладної допомоги жінкам при

масивних кровотечах, які характеризуються високим рівнем летальності. У третьому триместрі вагітності внаслідок певних адаптаційно-приспосувальних змін у жінок відмічається розвиток гіперкоагуляційного синдрому, при якому більш чи менш виражена крововтрата супроводжується розвитком набутої коагулопатії. Однак у світлі розвитку науки та медицини з'являються нові погляди на цю проблему, що дозволяє підвищити якість надання медичної допомоги при цьому загрозливому для життя стані.

Згідно з останніми рекомендаціями Європейської асоціації анестезіологів (ЕАА), основні принципи контролю за реанімацією (Damage Control Resuscitation, DCR) при кровотечах полягають у забезпеченні швидкого хірургічного гемостазу, мінімізації інфузії, зігріванні пацієнта, тактиці пермісивної гіпотонії, переливанні збалансованого співвідношення продуктів крові та цільовій корекції коагулопатії. При цьому усі ці пункти необхідно виконувати максимально швидко, оскільки за останніми даними у боротьбі з кровотечею час початку надання медичної допомоги є більш значущим, ніж власне об'єм кровотрати.

Протягом перших 5 хв від початку кровотечі, не очікуючи результатів лабораторних досліджень, слід розпочати введення антифібринолітичних засобів (транексамової кислоти у дозі 15-20 мг/кг маси тіла) та протягом перших 20 хв провести остаточну або тимчасову хірургічну зупинку кровотечі з паралельним введенням свіжозамороженої плазми крові у перші 30-40 хв. Вводити тромбоцитарну масу потрібно при наявності відповідних умов у пологовому будинку.

Базовим принципом DCR є швидкий хірургічний гемостаз, який визначає подальшу ефективність усіх консервативних заходів. Наступною умовою ефективною боротьби з кровотечею є мінімізація інфузій, оскільки при введених великого об'єму кристалоїдних розчинів можлива загроза розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, абдомінального компартмент-синдрому, дилуційної коагулопатії, порушень електролітного балансу та переохолодження (D. Cherkas, 2011).

З метою мінімізації кровотрати при неконтрольованій кровотечі застосовують стратегію пермісивної гіпотонії, яка передбачає підтримку систолічного артеріального тиску на рівні 80-90 мм рт. ст., що забезпечує підтримку адекватної перфузії життєво важливих органів (головного мозку, легень, серця, нирок). Крім того, при малих об'ємах інфузії з метою забезпечення належної перфузії органів рекомендовано проводити ранню вазопресорну підтримку розчином норадреналіну зі швидкістю 0,01-0,05 мг/кг за 1 хв (M. Albreiki et al., 2018).

З метою гемостатичної ресусцитації сьогодні використовують різноманітні лікарські засоби, дія яких спрямована на різні ланки гемостазу. Одні з них покращують міцність згустку (концентрат фібриногену (відсутній в Україні)), інші — зменшують його лізис (транексамова кислота). Виділяють також препарати, які скорочують час утворення згустку (концентрат протромбінового комплексу або свіжозаморожена плазма) та ті, які покращують якість фібринового згустку (рекомбінантний фактор VIIa, **НовоСевен**[®]).

Головним показанням до застосування концентрату фібриногену є гіпофібриногенемія. Введення цих препаратів слід розпочати при рівні фібриногену менше ніж 1 г/л. За даними S. Fenger-Eriksen та співавт. (2008), швидке відновлення концентрації фібриногену у плазмі крові

Продовження на стор. 31.

Сучасна концепція ведення кровотеч за наявності чи відсутності розладів системи гемостазу

Продовження. Початок на стор. 29.

сприяє нормальному утворенню згустку та зменшенню потреби у застосуванні еритроцитарної та тромбоцитарної маси, свіжозамороженої плазми крові.

Наступним принципом DCR є зігрівання пацієнта, адже зниження температури тіла на 1 градус знижує активність факторів згортання на 10%. З метою боротьби з гіпотермією використовують термозберігаючі технології (підігрівання розчинів). При цьому важливим є підтримка нормального рН, температури (більше ніж 35 градусів) та рівня кальцію >1 ммоль/л, що зазначено у рекомендаціях ЄАА (2017).

З метою цільової корекції коагулопатії у перші 5 хв від початку кровотечі слід розпочати введення транексамової кислоти. Згідно з рекомендаціями ЄАА та Всесвітньої організації охорони здоров'я, пацієнтам із крововтратою >1 л або з підозрою на велику кровотечу вводять 1 г транексамової кислоти, при цьому якщо через 30 хв кровотеча продовжується, то її можна ввести повторно. Дані міжнародного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження WOMAN свідчать про вплив раннього введення транексамової кислоти на зменшення смертності, кількості гістеректомій та інших захворювань у жінок з післяпологовими кровотечами (A. Ioskovich, 2019).

Однією з можливих причин кровотечі в післяпологовий період є набута гемофілія – спонтанне аутоімунне захворювання, при якому у пацієнтів із нормальним гемостазом утворюються специфічні аутоантитіла до одного з власних факторів згортання. Під час вагітності на фоні масивної кровотечі набута гемофілія може зустрічатися у 2% пацієнток.

Невідкладна медична допомога при набутій гемофільї полягає у першочерговому введенні концентрату протромбінового комплексу у дозі 20-30 МО/кг та рекомбінантного фактора VIIa (препарат **НовоСевен**® фармацевтичної компанії Novo Nordisk) у рекомендованій дозі 90 мкг/кг. У разі неефективності такого лікування варто розглянути використання альтернативних гемостатичних засобів, імуносорбції/плазмаферезу.

Важливим принципом DCR є переливання відновленої цільної крові у співвідношенні еритроцитарної маси до свіжозамороженої плазми та тромбоцитарної маси 1:1:1. У дослідженні COMBAT було показано, що застосування свіжозамороженої плазми на початку трансфузійної терапії сприяє відновленню коагуляції, адже трансфузія плазми крові забезпечує протекцію ендотеліального глікокаліксу та поповнення дефіцитних факторів (H.V. Moore et al., 2014).

Згідно з настановами ЄАА (2017), за можливості перевагу слід надати застосуванню патогенінактивованої плазми з метою зниження ризику розвитку посттрансфузійних ускладнень, однак при її відсутності використовують плазму крові, отриману від донорів-чоловіків, адже жіноча плазма містить у собі велику кількість різних антитіл.

Новим трендом сьогодні є застосування теплої донорської крові, у якій активність факторів згортання та кількість тромбоцитів значно вища порівняно з відновленою цільною кров'ю. Останнім часом з'явився багато публікацій щодо значення переливання теплої цільної крові у лікуванні геморагічного шоку (A.D. Murdock et al., 2014). В Україні дозволено переливання теплої цільної крові за певних обставин, визначених наказом МОЗ № 205 від 2014 р.

Таким чином, впровадження тактики DCR кардинально змінює традиційні підходи до терапії масивної кровотечі. Тобто з метою запобігання розвитку коагулопатичної кровотечі слід чітко дотримуватися послідовності лікувальних заходів консервативного характеру, забезпечуючи початкове введення транексамової кислоти, належне підтримання гомеостазу (рН, рівня кальцію, температури тіла), введення свіжозамороженої плазми (якщо міжнародне нормалізоване відношення – МНВ – більше ніж 1,6 – вводити концентрат протромбінового комплексу), корекцію гіпофібриногенемії криопреципітатом, рівня тромбоцитів менше ніж 50 000 шляхом застосування тромбоцитарної маси та при відсутності ефекту від терапії розглядати введення рекомбінантного фактора VIIa (препарат **НовоСевен**®).



Про роль скринінгових тестів у діагностиці порушень системи гемостазу розповіла **старший науковий співробітник ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів), кандидат біологічних наук Валерія Валеріївна Красівська.**

– В успішному лікуванні пацієнта з кровотечею важливе значення має правильна та швидка лабораторна діагностика цього стану з подальшою належною інтерпретацією отриманих результатів. Найпоширенішими точними та інформативними методами дослідження гемостазу у клініко-діагностичних лабораторіях є клотингові тести, які поділяють на мануальні (оцінка даних проводиться візуально з використанням водяного термостата) та автоматизовані (дослідження проводиться за допомогою автоматичного, напівавтоматичного коагулометра або тромбеластографа).

З метою виявлення вроджених і набутих порушень системи гемостазу слід дотримуватися чіткого алгоритму, суть якого полягає у первинному проведенні скринінгових тестів, а далі – корекційних тестів і тестів, що уточнюють діагноз (наприклад, кількісне визначення вмісту факторів згортання та їх інгібіторів, яке виконують переважно у спеціалізованих коагулологічних лабораторіях).

Первинна діагностика порушень системи гемостазу передбачає початкове проведення скринінгових тестів, які є доступними, швидкими у виконанні, відносно дешевими, інформативними щодо цілісної характеристики стану системи гемостазу. До скринінгових тестів належать: визначення кількості тромбоцитів, протромбінового часу за Квіком (ПЧ), активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), вмісту фібриногену та/або тромбінового часу (ТЧ). Кількість тромбоцитів можна підрахувати за допомогою мікроскопії або гематологічного аналізатора (у нормі їх число складає 180-320×10⁹/л, зменшення їх кількості <100×10⁹/л свідчить про тромбоцитопенію). ПЧ у коагулограмі може бути представлений у вигляді часу у секундах, протромбінового індексу чи протромбінового тесту (частка активності протромбіну від норми за калібрувальним графіком). При прийомі кумарину та феніліну розраховують МНВ, в інших ситуаціях визначають ПЧ і виконують протромбіновий тест.

Подовження ПЧ більше ніж 3 с порівняно з контролем може свідчити про вроджену коагулопатію (зниження рівня або дисфункцію факторів протромбінового комплексу X, VII, II й фібриногену) чи набуті стани/проведену терапію (синдром ДВЗ, прийом антикоагулянтів непрямої дії, передозування гепарину, інфузію реополіглюкіну, гідроксидилкрохмалю, дефіцит вітаміну К, хворобу печінки та жовчовивідної системи, нефропатію, набуту аутоімунну коагулопатію – наявність інгібіторів факторів X, VII, V, II), іноді – про наявність вовчакового антикоагулянту.

Для зручності уніфікації результатів АЧТЧ використовується індекс АЧТЧ (у нормі 0,8-1,2), який вираховується через відношення АЧТЧ пацієнта (с) до АЧТЧ плазми здорового донора (с). Збільшення індексу АЧТЧ більше ніж у 1,2 разу (подовження більше ніж на 6 с порівняно з контролем) може свідчити про вроджену коагулопатію (зниження рівня або дисфункцію факторів XII, XI, IX, VIII, V, X, II, фібриногену) чи набуті стани/проведену терапію (синдром ДВЗ, набуту аутоімунну коагулопатію – набуту гемофілію, наявність у крові інгібіторів факторів VIII, IX чи інгібіторів фактора Віллебранда; наявність вовчакового антикоагулянту, прийом антикоагулянтів непрямої дії, терапевтичних доз гепарину, дефіцит вітаміну К, хворобу печінки та жовчовивідної системи, нефропатію).

Зниження рівня фібриногену (в нормі 2-4 мг/мл) може спостерігатися при вроджених коагулопатіях (дис- або афібриногенемії – при зниженні рівня або дисфункції фактора I – фібриногену) та набутих станах (синдром ДВЗ, хворобі печінки та жовчовивідної системи, лікуванні фібринолітиками).

Важливим у наш час є визначення продуктів деградації фібриногену та/або розчинних фібрин-мономерних комплексів, оскільки підвищення їх вмісту може свідчити про синдром ДВЗ, тромбоз глибоких вен, тромбоемболію легеневої артерії. Ці тести призначають у разі необхідності.

Таким чином, для скринінгової інтерпретації показників гемостазу варто використовувати визначення ПЧ,

АЧТЧ, рівня фібриногену та кількості тромбоцитів, що дозволяє первинно діагностувати наявність вродженої чи набутої коагулопатії.

Згодом при скринінговому виявленні подовженого АЧТЧ та/або ПЧ проводять корекційний тест, суть якого полягає у змішуванні плазми пацієнта з плазмою здорових донорів у співвідношенні 1:1. Цей тест проводиться з метою діагностики аутоімунної набутої коагулопатії. Якщо корекційний тест позитивний, то це вказує на дефіцит факторів згортання, а якщо негативний – про наявність у плазмі пацієнта патологічних інгібіторів згортання при аутоімунній набутій коагулопатії, синдромі ДВЗ, використанні гепарину чи наявності вовчакового антикоагулянту.

Порушення агрегативних та адгезивних властивостей тромбоцитів при їх нормальній кількості свідчить про наявність тромбоцитопатії, яка може супроводжуватися підвищеною кровоточивістю. До скринінгових тестів, що характеризують кількість тромбоцитів, їх функціональну активність і взаємодію із судинною стінкою, належить визначення часу кровотечі з мікросудин шкіри після проколу звичайним скарифікатором мочки вуха або пальця руки зі створенням певного тиску манжеткою тонометра. Однак цей метод характеризується низькою чутливістю та специфічністю й не відповідає сучасним санітарно-епідеміологічним вимогам.

Для швидкого визначення порушень тромбоцитарної ланки гемостазу використовують автоматичні або напів-автоматичні аналізатори функції тромбоцитів, за допомогою яких можна швидко отримати результат, що є достатньо чутливим і специфічним.

У цілому скринінг системи згортання можна проводити за допомогою тромбеластографії. Використання її дозволяє отримати результат за 10-15 хв, що зручно для передопераційного контролю гемостазу та моніторингу гемостатичної терапії в разі кровотечі.

Таким чином, скринінгові тести мають бути доступними у лікувальних закладах, оскільки їх правильне виконання та інтерпретація результатів дозволяють вчасно діагностувати існуючі порушення гемостазу.



Завідувач відділення хірургічної гематології та гемостазиології ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук **Євгеній Валентинович Авер'янов** присвятив свою доповідь контролю кровотеч у хірургічній практиці за наявності патології системи гемостазу.

– Одним із викликів хірургічної практики є своєчасна зупинка кровотечі у хворого з порушенням згортання крові при проведенні великих інвазивних втручань, які супроводжуються пошкодженням судин різного калібру та крововтратою різної інтенсивності. Масивна крововтрата призводить до порушення адекватного кровопостачання життєво важливих органів, гемодилуції, гіпотермії, ацидозу, споживання факторів згортання крові, дисфункції тромбоцитів, активації фібринолізу та процесів системного запалення. У разі кровотечі важливо забезпечити адекватне поповнення організму компонентами крові, при застосуванні яких слід враховувати розвиток можливих несприятливих наслідків, таких як ускладнення механічного (гостре розширення серця, повітряна емболія, тромбози й емболії, порушення кровообігу в кінцівках) і реактивного характеру (шок, анафілактичний шок, цитратний шок, посттрансфузійна пірогенна реакція, синдром масивних гемотрансфузій), а також можливу передачу трансмісивних інфекцій (гострих інфекційних захворювань, сифілісу, малярії, гепатиту). У зв'язку з цим окремі автори вважають, що за відсутності впевненості у якості та безпеці свіжозамороженої плазми варто уникати її використання (С.К. Kasper, 2005).

З метою контролю кровотечі у перед-, інтра- та післяопераційний період було розроблено концепцію управління кров'ю пацієнта на кожному з етапів. Згідно з цією стратегією, у передопераційний період важливо проводити оптимізацію еритропоезу шляхом вчасного виявлення анемії, усунення дефіциту заліза, розглядати потребу у попередньому заготовленні аутологічної крові та стимуляції еритропоезу. Для мінімізації крововтрати варто уточнювати дані анамнезу щодо прийому певних груп лікарських засобів та проводити корекцію анемії через планування імовірної крововтрати у пацієнта, оцінювати його фізіологічний резерв та складати індивідуальний план ведення хворого.

Продовження на стор. 32.

Сучасна концепція ведення кровотеч за наявності чи відсутності розладів системи гемостазу

Продовження. Початок на стор. 29.

У інтраопераційний період концепція управління кров'ю пацієнта включає оптимізацію еритропоезу через планування операції з максимальним збереженням маси еритроцитів, мінімізацію крововтрати шляхом ретельного хірургічного гемостазу, адекватної й оптимальної анестезії, нормоволемічної гемодилуції, реінфузії еритроцитів, застосування фармакологічних гемостатичних засобів та корекцію анемії шляхом оптимізації серцевого викиду, оксигенації та вентиляції легень, трансфузійних заходів на доказовій основі.

У післяопераційний період зазначена стратегія передбачає проведення оптимізації еритропоезу шляхом його стимуляції, забезпечення повноцінного харчування, усунення дефіциту заліза, фолієвої кислоти, уникнення поєднання лікарських засобів, які можуть посилити анемізацію. Варто також проводити мінімізацію крововтрати шляхом контролю за кровотечею з рани, підтримання нормотермії, застосування аутологічної крові, уникнення ятрогенних крововтрат і шлунково-кишкових кровотеч та прогнозування побічних ефектів лікарських засобів. Корекція анемії через збільшення оксигенації, зменшення споживання кисню, уникнення та максимального швидке усунення інфекційних ускладнень і проведення доцільного переливання компонентів крові має вагомий значення у післяопераційний період.

У передопераційний період важливо діагностувати приховані стани, які можуть свідчити про схильність до тромбозу чи до кровотеч. Тому перед кожним великим оперативним втручанням за наявності геморагічного синдрому слід проводити ретельний збір анамнезу, клінічний огляд пацієнта, скринінгові лабораторні дослідження (рівень тромбоцитів, АЧТЧ, ПЧ), що може допомогти виявити певне порушення гемостазу до операції. У разі наявності геморагічного синдрому та нормальних показників АЧТЧ і ПЧ потрібно визначити агрегаційну функцію тромбоцитів, яка може бути порушена при хворобі Віллебранда, синдромі Бернара – Сулье, тромбастиї Гланцмана та інших аномаліях тромбоцитів. При подовженому АЧТЧ і нормальних показниках ПЧ слід запідозрити можливий дефіцит факторів XII, XI, IX, VIII, V, X, II чи фібриногену, що можливе при гемофілії А, В та лікуванні гепарином. Якщо ПЧ подовжений, АЧТЧ у нормі, то варто запідозрити дефіцит прокоагулянтної активності факторів X, V, II, VII, це може свідчити про лікування непрямыми антикоагулянтами, дефіцит вітаміну К та захворювання печінки. При подовженому АЧТЧ і ПЧ та рівні фібриногену <80 мг/дл слід запідозрити наявність гіпофібриногенемії або пізньої стадії синдрому ДВЗ.

Негативно впливає на гемостаз переохолодження, яке сприяє розвитку коагулопатії, що пов'язана зі зниженням ферментативної активності факторів згортання крові, порушенням функції тромбоцитів (визначається при температурі нижче 35 °С), активацією системи фібринолізу та пошкодженням ендотелію (A.S. Wolberg et al., 2004).

Кровотечі часто можуть виникати у пацієнтів із термінальними захворюваннями печінки (цироз, хронічний гепатит із трансформацією в цироз печінки), оскільки у цих хворих знижується продукція про- та антикоагулянтів. Деякий час вони можуть перебувати у стабільному стані, однак при проведенні інвазивних втручань баланс системи гемостазу порушується, що може призводити до масивних кровотеч чи тромботичних ускладнень.

Перед проведенням оперативних втручань слід провести корекцію медикаментозної терапії, оскільки багато пацієнтів можуть приймати препарати, здатні впливати на систему гемостазу. У цьому випадку до оперативного втручання слід відмінити за 5-7 днів прийом аспірину, клопидогрелу, за 1-2 дні – нестероїдних протизапальних препаратів, за 5 днів – кумарину, за 4-6 год – гепарину, за 6-12 год – низькомолекулярного гепарину. Якщо відмінити антикоагулянти чи антиагреганти перед операцією неможливо, слід провести додаткову медикаментозну корекцію вказаних порушень гемостазу.

Перед операцією необхідно також враховувати кількість тромбоцитів у хворого при трансфузії донорських тромбоцитів, показанням до якої можуть слугувати рівень тромбоцитів менше ніж $50 \times 10^9/\text{л}$ за наявності кровотечі або перед хірургічним втручанням, кількість тромбоцитів менше ніж $100 \times 10^9/\text{л}$ при проведенні нейрохірургічних

операцій або при застосуванні апарату штучного кровообігу, а також при зниженні індукованої агрегації тромбоцитів до 50% від норми.

Варто пам'ятати й про те, що при встановленні діагнозу набутої гемофілії не рекомендовано здійснювати хірургічні втручання до підвищення концентрації дефіцитного фактора. Крім того, слід проводити корекцію цього стану шляхом застосування кортикостероїдів (преднізолону у дозі 60 мг/добу з подальшим подвоєнням дози перед та в день операції), імуноглобуліну у дозі 400-500 мг/кг на добу протягом 2-5 днів, рекомбінантного фактора VIIa (препарату **НовоСевен**[®]) у дозуванні згідно з інструкцією, антифібринолітичних засобів (транексамової кислоти у дозі 10-15 мг/кг внутрішньовенно з інтервалом 8 год) та трансфузії тромбоконцентрату лише при кровотечах, які загрожують життю хворого.

Лікарям-хірургам важливо проводити заходи щодо зниження інтраопераційної кровотечі, суть яких полягає в оптимальному виборі хірургічної тактики, що забезпечуватиме мінімальну травматизацію, застосуванні технічних засобів для зупинки кровотечі (електрокоагуляція, лазер), місцевих гемостатичних засобів (фібринові герметики, тромбін + кальцій, целюлоза), проведенні емболізації та компресії, наданні відповідного положення пацієнту при оперативному втручання, нейроаксіальної анестезії (системна гіпотензія, зниження венозного тиску в результаті блокади симпатичних нервів), уникненні гіперволемії та гіпертонії та тріади чинників, що найбільше можуть сприяти збільшенню крововтрати (гіпотермія, ацидоз, гіпокальціємія) та проведенні реінфузії крові за можливості.

Одним із методів, який дозволяє зменшити об'єм інтраопераційної крововтрати, є гостра нормоволемічна гемодилуція, процедура якої полягає у здачі крові пацієнтом безпосередньо перед операцією з одночасним її заміщенням кристалоїдними або колоїдними розчинами для підтримки нормоволемії з рівнем гематокриту 20-30%. Головною метою її проведення є розрідження компонентів крові у кровоносному руслі, зменшення крововтрати під час операції та повернення об'єму крововтрати свіжою аутокров'ю.

Як місцеві гемостатичні засоби можна використовувати окислену регеновану целюлозу, желатин, желатин та тромбін, мікрофібрилярний колаген, фібринові герметики, актуальний тромбін, ціанокрилатні клеї.

Сьогодні ведуться також дискусії щодо потреби у дрениванні рани після операції. Якщо у лікаря-хірурга залишаються сумніви щодо стабільності гемостазу під час операції або у післяопераційний період, то краще дренивати рану.

В основі піраміди лікування набутої коагулопатії лежить належна хірургічна зупинка кровотечі з подальшим контролем загальних параметрів крові (температури, рН, рівня кальцію, гемоглобіну), врахуванням даних щодо прийому пацієнтом антиагрегантів або антикоагулянтів, застосування антифібринолітичних засобів, препаратів фібриногену за відсутності можливості переливання свіжозамороженої плазми та при показаннях – тромбоконцентрату й рекомбінантного фактора VIIa, який має потужну гемостатичну дію (K. Gorlinger et al., 2013).

Показанням до застосування препарату **НовоСевен**[®], відповідно до інструкції лікаряського засобу, є лікування кровотеч та їх профілактика при хірургічних втручаннях або інших інвазивних процедурах у пацієнтів із вродженою гемофілією з рівнем інгібіторів факторів VIII або IX >5 одиниць Бетезда (BU), вродженою гемофілією з вираженою реакцією на введення факторів VIII або IX в анамнезі, набутою гемофілією, вродженим дефіцитом фактора VII, тромбастиєю Гланцмана з антитілами до глікопротеїну IIb-IIIa та/або до людського лейкоцитарного антигену (Human Leukocyte Antigen, HLA) і резистентністю до переливання тромбоцитів в анамнезі або на даний момент. При застосуванні рекомбінантного фактора VIIa слід враховувати умови його ефективного використання, а саме: наявність рівня гемоглобіну >70 г/л, кількість тромбоцитів > $50 \times 10^9/\text{л}$, <1,5 МНВ, рівня фібриногену >1,0 (0,5) г/л, рН >7,1. Дія препарату менш виражена при гіпотермії чи лихоманці. Ефективна доза рекомбінантного фактора VIIa коливається від 90 до 270 мкг/кг. Крім того, препарат рекомбінантного фактора VIIa може комбінуватися з активованим концентратом протромбінового комплексу та транексамовою кислотою.

Механізм швидкої гемостатичної дії препарату **НовоСевен**[®] полягає у утворенні комплексу VIIa – тканинний фактор, що є необхідним для ініціації згортання крові, активації фактора X на поверхні активованих тромбоцитів незалежно від наявності фактора VIII або IX та ініціації «тромбінового вибуху» й утворення стабільного фібринового згустку.

Ефективність препарату **НовоСевен**[®] було показано у постмаркетинговому дослідженні застосування рекомбінантного фактора VIIa під час хірургічних операцій у пацієнтів із вродженою гемофілією, ускладненою інгібіторами, та набутою гемофілією. У цієї групи осіб замісна терапія концентратом дефіцитного фактора мало ефективна, тому потрібно проводити кровоспинну терапію шунтуючими засобами, одним із яких є **НовоСевен**[®] (рекомбінантний фактор VIIa). Протягом травня 2000 – березня 2010 в Японії було проведено 38 хірургічних процедур у 22 пацієнтів із вродженою гемофілією А, 13 – у 7 осіб із вродженою гемофілією В та 5 – у 5 пацієнтів із набутою гемофілією. Післяопераційний контроль кровотечі було оцінено як ефективний (кровотечу зупинено повністю або значно зменшено) за 34 з 38 процедур у 89% пацієнтів із вродженою гемофілією А, за 10 із 13 процедур у 77% осіб із вродженою гемофілією В та за 4 з 5 процедур у 80% пацієнтів з набутою гемофілією. Безпеку оцінювали у 37 пацієнтів, у яких було проведено 66 хірургічних маніпуляцій. У цілому побічні ефекти були представлені легким поверхневим тромбофлебітом у місці введення препарату, незначним зниженням кількості тромбоцитів, незначним підвищенням рівня аланінамінотрансферази в сироватці крові в одного пацієнта. Усі побічні ефекти було усунено без лікування. Тобто введення цього препарату дозволяє забезпечити адекватний гемостаз без значних побічних ефектів (H. Takedani et al., 2015).

При інвазивних процедурах/оперативних втручаннях у пацієнтів із вродженою гемофілією та інгібіторами початкова доза препарату **НовоСевен**[®] складає 90 мкг/кг перед хірургічним втручанням, введення цієї дози повторюють через 2-3 год протягом перших 24-48 год (залежно від обсягу втручання та клінічного стану хворого). При великих хірургічних втручаннях рекомбінантний фактор VIIa застосовують через 2-4 год протягом 6-7 днів, далі протягом 2 тижнів інтервал між введеннями збільшують до 6-8 год. Будь-яка гемостатична терапія, особливо у пацієнтів з гемофілією, має тривати до стабільного загоєння рани, а не до моменту зупинки кровотечі.

При набутій гемофілії препарат **НовоСевен**[®] слід вводити якнайшвидше після початку кровотечі з розрахунку 90 мкг (4,5 КМО) на 1 кг маси тіла внутрішньовенно болюсно. Після застосування початкової дози може виникнути потреба в повторних введеннях. Тривалість лікування та інтервали між введеннями варіюють залежно від тяжкості кровотечі, виду інвазивної процедури або оперативного втручання. Спочатку препарат повторно застосовують через 2 год. За необхідності лікування продовжують через 4, 6, 8 або 12 год стільки, скільки буде потрібно для належного гемостазу. Дозування **НовоСевен**[®] наведено відповідно до інструкції для медичного застосування препарату.

Таким чином, ведення масивних кровотеч під час або після хірургічного втручання насамперед полягає у виявленні джерела кровотечі з подальшим клінічним обстеженням, проведенням лабораторних досліджень при вираженому геморагічному синдромі та застосуванні доступних методів візуалізації. З метою контролю за джерелом кровотечі передусім використовують хірургічні методи зупинки кровотечі, емболізацію чи компресію. Згодом спільно з лікарем-анестезіологом проводять корекцію ацидозу, профілактику гіпотермії та за потреби коригують інші вітальні функції організму. Крім того, слід надавати вагомий значення гемостатичній терапії сучасними ефективними та безпечними лікарськими засобами, а саме препаратом **НовоСевен**[®], який дозволяє досягти швидкого контролю за кровотечею під час або після хірургічного втручання.

Отже, в основі першочергового надання невідкладної медичної допомоги при кровотечах лежить належний хірургічний гемостаз, який у поєднанні з консервативними заходами дозволяє досягти швидкого та надійного контролю за кровотечею. Однак наявність порушень з боку системи гемостазу не завжди дозволяє провести ефективну корекцію цього стану стандартною терапією, що вимагає застосування сучасного рекомбінантного фактора VIIa (НовоСевен**[®]) для досягнення ефективного контролю над кровотечею.**

Підготувала Ірина Неміш



НовоСевен® — швидкий контроль кровотеч зі сприятливим профілем безпеки¹



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®)*

Ресстраційне посвідчення № UA/5178/01/04, № UA/5178/01/05, Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1225 від 10.11.2016. **Склад:** діюча речовина: ептаког альфа (активованого) (rFVIIa); 1 флакон містить 2 мг (100 КМО) або 5 мг (250 КМО) ептакогу альфа (активованого); **допоміжні речовини:** натрію хлорид; кальцію хлорид, дигідрат; гліцилгліцин; полісорбат 80; метіонін; сахароза; маніт (Е421). Після розчинення продукт містить 1 мг/мл ептакогу альфа (активованого) після відновлення з розчинником. **Розчинник:** гістидин, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** ліофілізований порошок білого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Гемостатичні засоби. Фактори згортання крові. Код АТХ B02B D08. **Показання.** Лікування кровотеч і їх профілактика при хірургічних втручаннях або при інших інвазивних процедурах у пацієнтів з такими захворюваннями: уроджена гемофілія з рівнем інгібіторів факторів коагуляції VIII або IX > 5 BU (одиниці Бетезда); уроджена гемофілія з вираженою реакцією на введення факторів VIII або IX в анамнезі; набута гемофілія; уроджений дефіцит VII фактора; тромбастенія Гланцмана з антитілами до GP IIb-IIIa і/або HLA і резистентністю до переливання тромбоцитів у минулому або у даний час. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, а також до білків мишей, хом'яків або корів. **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або кровотеч. **Побічні реакції.** Розлади з боку крові та лімфатичної системи, Розлади з боку шлунково-кишкового тракту. **Загальні розлади та стан місця введення.** Розлади з боку імунної системи. **Лабораторні дослідження.** Розлади з боку нервової системи, Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини. **Розлади з боку судинної системи.** **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник/заявник.** А/Т Ново Нордскік/ Novo Nordisk A/S. **Дата останнього перегляду:** 17.02.2020.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®).

*Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

Ново Нордскік. *НовоСевен — ептаког альфа.

Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.



ТОВ «Ново Нордскік Україна»,
Україна, 01014, вул. Болсуновська, 13-15.
Телефон/факс: +38(044)389-44-00,
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.hemo.org.ua

