

Clinical and Experimental Psychoneuroimmunology. — Tomsk, Russia. — 1992. — Vol. 1. — P. 80-82.

13. Bell D.S., Bell K.M. //Ann. Intern. Med. — 1988. — V. 109. — № 2. — P. 167.

14. Bell D.S. //The CFIDS Chronicle. J. CFIDS Assoc. — 1992. — P. 2-5.

15. Bell E.J., McCarthey R.A., Riding M.H. //J.R. Soc. Med. — 1988. — V. 81. — P. 329-331.

16. Brimacombe M., Helmer D.A., Natelson B.N. Birth order and its association with the onset of chronic fatigue syndrome // Hum. Biol. — 2002. — Vol. 74. — P. 615-620.

17. Buchwald D., Cheney P.R., Peterson D.L., et al. // Annals Intern. Med. — 1992. — V. 116. — № 2. — P. 103-113.

18. Buchwald D. Post-viral Fatigue Syndrom. Edited by R. Jenkins and J. Mowbray. — 1991. — P. 117-136.

19. Buchwald D., Komaroff A.L. // Rev. Infect. Dis. — 1991. — V. 13. — P. 12-18.

20. Cameron B., Hirschberg D.L., Rosenberg-Hassan Y., Ablashi D., Lloyd A.R. Serum cytokine levels in postinfective fatigue syndrome // Clin. Infect. Dis. — 2010. — Vol. 50. — P. 278-279.

21. Glaser R., Padgett D.A., Litsky M.L., Baiocchi R.A., Yang E.V., Chen M., Yeh P.E., Klimas N.G., Marshall G.D., Whiteside T., Herberman R., KiecoltGlaser J., William M.V. Stress-associated changes in the steady-state expression of latent Epstein-Barr virus: implications // Brain Behav. Immunol. — 2005. — V. 19. — № 2. — P. 91-103.

22. Lakhani S.E., Kirchgessner A. Gut inflammation in chronic fatigue syndrome // Nutrition & Metabolism. — 2010. — № 7. — P. 79-88.

23. Masuda A., Nozoe S.-I., Matsuyama T., Tanaka H. Psychobehavioral and immunological characteristics of adult people with chronic fatigue and patients with chronic fatigue syndrome // Psychosom. Med. — 1994. — № 56. — P. 512-518.

24. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome and the role of depression, anxiety and fatigue // Short K., McCabe M., Tooley G. // J. Psychosom. Res. — 2002. — V. 52 (6). — P. 475-483.

25. Xiong A., Clarke-Katzenberg R.H., Valenzuela G., Izumi K.M., Millan M.T. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 activates nuclear factor kappa B in human endothelial cells and inhibits apoptosis // Transplantation. — 2004. — V. 78. — Iss. 1. — P. 41-49.

Контактная информация

Фаенко Александр Павлович — ординатор отделения донорского и лечебного гематологического центра ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗРФ России, г. Москва,
Тел. 8 (495) 656 06 18;
E-mail: alexfaenko@rambler.ru

ОСТАНОВКА КРОВОТЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Е. Б. Жибурт, С. Р. Мадзаев, Е. А. Клюева

Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова

Ключевые слова: *кровь, кровотечение, переливание, антитромботическая терапия*

Keywords: *blood, bleeding, transfusion, antithrombotic therapy*

Физиологический гемостаз — тонко сбалансированный механизм. Гены, образ жизни, возраст, заболевания могут нарушать этот хрупкий баланс, но в силу все возрастающего применения антитромботической терапии, именно последняя представляет серьезный вызов врачу, оказывающему помощь пациенту с кровотечением.

С позиции трансфузиолога можно выделить семь групп препаратов антитромботической терапии.

1. Варфарин

Эффект варфарина контролируется измерением МНО. При небольшой кровоточивости быстрое внутривенное введение 1-3 мг витамина К нормализует МНО в течение 6-8 часов с полной нормализацией коагуляции

в течение 12 часов. При большом кровотечении нужно вводить четырехфакторный концентрат протромбинового комплекса, а при его отсутствии — СЗП [4].

2. Гепарин и гепариноподобные препараты

Гепарин увеличивает активность антитромбина против активированных сериновых протеаз. Для инверсии эффекта гепарина при плановом лечебном использовании или при кровотечении широко используют протамин. Плазма для инверсии гепарина значения не имеет и даже может нанести вред, поставляя больше антитромбина, на который действует гепарин. Фракционированные или низкомолекулярные гепарины с полупериодом циркуляции в плазме 4-6 часов (при подкожном введении — дольше)

на 50% выводятся почками и, соответственно, могут накапливаться при почечной недостаточности. Признак передозировки гепаринов — увеличенное АЧТВ. Некоторые низкомолекулярные гепарины удаляются диализом. Эффект протамина ограничен, вероятно он удаляет до 50% активности. И, в отличие от стандартных гепаринов, этот эффект сложно измерить. Вероятно, более эффективно шунтирование антикоагулянтной активности рекомбинантным фактором VIIa. Есть отчеты об эффективности относительно низких доз — 30-50 мкг/кг веса тела. Трансфузии лабильных компонентов крови или концентрата протромбинового комплекса — не применяются. Фондапаринукс — пентасахаридный аналог гепарина с анти-Ха, но со слабой активностью анти-IIa. Связанное с ним кровотечение надо лечить как экстремальную форму низкомолекулярного гепарина, который не отвечает на протамин [6].

3. Прямые ингибиторы фактора Ха

Ривароксабан — новый пероральный препарат, по специфичности в отношении фактора Ха подобный фондапаринуксу. В отличие от гепарина и его аналогов он действует не через антитромбин, а прямо на фактор (F) Ха. Он, вероятно, широко распространится как альтернатива варфарину, с однократным ежедневным приемом. Аккумулируется при почечной и печеночной недостаточности. Эффект измеряется по МНО. Прямая инверсия в настоящее время невозможна. Немного удалить недавно принятую дозу может активированный уголь, также принятый через рот. Трансфузия лабильных компонентов неэффективна. Удаление диализом ограничено из-за высокого связывания с белком. На добровольцах показана эффективность протромбинового комплекса для противодействия анти-FХа, однако режим для клинической практики еще не подобран. Также, возможно, будет эффективен рекомбинантный активированный фактор VII (rVIIa) [8].

4. Прямые ингибиторы тромбина

FХа конвертирует протромбин в тромбин. Тромбин переводит фибриноген в фибрин, влияет на тромбоциты, антикоагуляцию и фибринолиз. Среди множества новых пероральных прямых ингибиторов тромбина в клиническую практику внедрен дабигатран. Этот препарат, как и ривароксабан, рассматривается как возможная замена варфарину и гепарину. Пик активности — через 2-3 часа после приема (если приняли с пищей — 4-5 часов). Препарат быстро превращается в печени в активную форму. Полупериод циркуляции в плазме — 4-5 часов. Эффект измеряется по тромбиновому времени или АЧТВ, но не по МНО. Почечная экскреция — на 80%, соответственно, накапливается при почеч-

ной недостаточности. Как и ривароксабан может вызывать проблемы у пациентов с новой острой почечной недостаточностью на фоне регулярного приема. Связывание с белками невысоко, поэтому для удаления дабигатрана эффективны диализ и гемофильтрация. У пациентов с преднамеренной или случайной передозировкой пероральной дозы, активированный уголь, также принятый внутрь в течение 1-2 ч, должен связать непоглощенный препарат. Использование активированного угля в колонке для гемоперфузии может быть будущим вариантом быстрого удаления дабигатрана. Трансфузия лабильных компонентов не играет специфической роли при кровотечении на фоне приема дабигатрана. rVIIa эффективен. Возможно, эффективен и протромбиновый комплекс [8].

5. Пероральные антитромбоцитарные препараты

Антитромбоцитарные препараты используются все шире, благодаря ангиопластике и стентированию. Ацетилсалициловая кислота (аспирин) ингибирует циклооксигеназу как в клетках эндотелия, так и в тромбоцитах, что снижает агрегацию тромбоцитов. В низких дозах полупериод циркуляции — около 5 часов. Метаболизм, в основном — в печени. Ингибирование аспирином (в отличие от других нестероидных противовоспалительных средств, табл. 1) — необратимо и тромбоциты остаются неработающими в течение их обычного существования, 10 дней. Восстановление нормальной функции тромбоцитов в основном ожидается на 4-5 день. Тесты с агрегацией тромбоцитов не являются истинно количественными и не используются в клинической практике. Антитромбоцитарный эффект собственно аспирина относительно слаб и польза трансфузии тромбоцитов в этой ситуации не доказана.

Тиенопиридины — клопидогрель и более новый прасугрель ингибируют тромбоцитарные рецепторы АДФ. Оба требуют метаболизма в печени для образования активных метаболитов. Полупериод циркуляции метаболита клопидогреля в плазме — 8 часов. Препарат очень сильно связывается с рецепторами АДФ и тромбоциты ингибируются, как и в случае с аспирином, необратимо. На 10 дней после прекращения приема препарата. Антитромбоцитарный эффект снова трудно измерить. Более серьезная проблема — когда аспирин и клопидогрель используются сочетанно. Время кровотечения обычно выходит за пределы нормы и риск кровотечения при операции возрастает. Самый распространенный ответ — переливать тромбоциты, несмотря на нормальное количество тромбоцитов. Известно, также, что десмопрессин (DDAVP), снижает дисфункцию тромбоцитов у добровольцев, возможно за счет увеличения содержания фактора Виллебранда. Единс-

Таблица 1

Антитромбоцитарные свойства нестероидных противовоспалительных средств

Препарат	Место действия	Путь	Биологический полупериод, часы	Рекомендованная отмена, дни
Пироксикам	Циклооксигеназы –1, 2	ПО	50	10
Индометацин	то же	ПО /ПР	5	2
Кеторолак	то же	ПО /ВВ	7	2
Ибупрофен	то же	ПО	2	1
Напроксен	то же	ПО	13	2
Диклофенак	то же	ПО	2	1
Целекоксиб	Циклооксигеназа -1	ПО	10-17*	нет

Условные обозначения: ПО — перорально, ПР — ректально, ВВ — внутривенно, * — увеличивается пропорционально дозе

твенной альтернативой является использование rVIIa, который должен активировать тромбоциты путем генерации тромбина на их поверхности [9].

6. Внутривенные антитромбоцитарные препараты

Внутривенные антитромбоцитарные препараты используются при острой коронарной ишемии, а также в течение ангиопластики и стентирования (табл. 2).

Абциксимаб — это гуманизированные мышинные Fab фрагменты, которые плотно связываются с GP IIb/IIIa рецепторами фибрина поверхности тромбоцитов. Он является мощным антитромбоцитарным агентом с полупериодом активного действия — 2-4 часа. В стандартных дозах препарат быстро связывает рецепторы, при этом небольшое количество свободного препарата остается в плазме. В результате переливания тромбоцитов возрастет количество GP IIb/IIIa рецепторов, что разбавит связанный с тромбоцитами препарат и, по крайней мере, частично, инвертирует антитромбоцитарный эффект. Занятость рецепторов медленно снижается до 50% в течение 24 ч, и к этому времени агрегация тромбоцитов возвращается к нормальным показателям.

Эптифибатид — пептид меньшего размера, с меньшим сродством к рецепторам АДФ. В отличие от абциксимаба этого препарата достаточно в плазме, что делает неэффективным переливание тромбоцитов, поскольку донорские тромбоциты свяжутся свободным препаратом. Полупериод выведения составляет 2-4 часа, выводится, в основном, почками. Функция тромбоцитов возвращается к норме в течение 30 мин после прекращения инфузии, но при почечной недостаточности это время увеличивается.

Тирофибан имеет аналогичные характеристики. В случае высокого риска операции и кровотечения препаратом выбора следует считать абциксимаб, и продолжительности искусственного кровообращения может быть достаточно для восстановления функции тромбоцитов. Уменьшение стандартной дозы гепарина во время любой операции с искусственным кровообращением снижает выраженность кровотечения [5].

7. Фибринолитики

Фибринолитики используются для лизиса сформировавшихся сгустков, наиболее часто — при остром инфаркте миокарда. Стрептокиназа активирует плаз-

Таблица 2

Характеристики антагонистов рецепторов гликопротеина (GP) -IIb/IIIa

Показатель	Абциксимаб	Эптифибатид	Тирофибан
Тип	Антитело	Пептид	Непептид
Молекулярный вес, дальтон	≈ 50000	≈ 800	≈ 500
Период полужизни связанного с тромбоцитом	Долгий	Короткий	Короткий
Период полужизни в плазме	Короткий (минуты)	Продленный (2 часа)	Продленный (2 часа)
Соотношение препарат: рецептор GP) -IIb/IIIa	1,5-2,0	250-2500	>250
50% возврат функции тромбоцитов (без переливания)	12 часов	4 часа	4 часа
Путь выведения	Ретикулоэндотелиальная система	Почки/печень	Почки
Необходимость корректировки дозы при почечной недостаточности	Нет	Да	Да

миноген в плазмин. Полупериод циркуляции в плазме короток. Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена связывает фибрин и активирует плазминоген в плазмин. Полупериод циркуляции в плазме — лишь несколько минут. Оба эти препарата относительно специфичны к фибрину, но некоторое их количество связывается и с фибриногеном и лизирует его. Если в период выраженной гипофибриногемии необходима операция или развивается кровотечение, то для противодействия остаточной фибринолитической активности вводят криопреципитат или концентрат фибриногена, возможно вместе с антифибринолитиками — аprotинином или транексамовой кислотой [1].

Заключение

Трансфузионная терапия не играет определяющей роли в инверсии антикоагулянтных эффектов многих препаратов.

СЗП используется только для инверсии варфарина, но и в этой ситуации является средством

не первого, а второго выбора — после витамина К и концентрата протромбинового комплекса [2].

Переливание тромбоцитов играет умеренную роль в присутствии антитромбоцитарных агентов, но при критическом кровотечении (например, внутривенном) выходит на первый план [7].

Концентрат протромбинового комплекса, активированный концентрат протромбинового комплекса и rVIIa используются как «шунтирующие агенты» в ситуациях, где специфическая инверсия антикоагулянта невозможна. Следует отметить, что rVIIa разрешен лишь для лечения пациентов с ингибиторами к фактору VIII, и многие инстанции не рекомендуют его расширенное использование за пределами инструкции (off label use). Во многих ситуациях применение антигемостатических агентов ведет к серьезному риску тромбозов. Задача клинициста — сбалансировать риск тромбоза, вероятный при металлическом клапане сердца или анастомозе печеночной артерии в трансплантате печени, и риск кровотечения [3].

Резюме: Сформулированы практические рекомендации по остановке кровотечения на фоне антитромботической терапии. Выделены семь групп антитромботических препаратов. Показано, что трансфузионная терапия не играет определяющей роли в инверсии антикоагулянтных эффектов многих препаратов.

Abstract: There were summarized practical recommendations to stop bleeding during antithrombotic therapy. Seven groups of antithrombotic drugs are classified. It is shown that transfusion therapy does not play a key role in the reversal of the anticoagulant effect of many pharmaceuticals.

Список литературы

1. Жибурт Е.Б., Вергопуло А.А., Копченко Т.Г., Губанова М.Н. Качество трансфузионных сред и протоколы массивных трансфузий // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. — 2009. — Т. 168. — № 2. — С. 75-77.

2. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А., Вергопуло А.А. Первый опыт аудита трансфузий свежезамороженной плазмы // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. — 2009. — Т. 4. — № 1. — С. 20-23.

3. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Внедрение кровесберегающей идеологии в практику Пироговского центра // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. — 2008. — Т. 3. — № 1. — С. 14-21.

4. Шестаков Е.А., Караваев А.В., Жибурт Е.Б. Повышение эффективности переливания плазмы на основе регулярного аудита // Трансфузиология. — 2011. — Т. 12. — № 4. — С. 15-25.

Davis E.M., Knezevich J.T., Teply R.M. Advances in antiplatelet technologies to improve cardiovascular disease morbidity and mortality: a review of ticagrelor // Clin Pharmacol. — 2013. — Vol. 19. — № 5. — P. 67-83.

Gonsalves W.I., Pruthi R.K., Patnaik M.M. The new oral anticoagulants in clinical practice // Mayo Clin Proc. — 2013. — Vol. 88. — № 5. — P. 495-511.

Pearson H., Davis K.G., Wood E.M. et al. Logistics of platelet concentrates // Vox Sanguinis. — 2007. — Vol. 92. — № 2. — P. 160-181.

Pebanco G.D., Kaiser S.A., Haines S.T. New pharmacologic methods to prevent venous thromboembolism in older adults: a meta-analysis // Ann Pharmacother. — 2013. — Vol. 47. — № 5. — P. 605-616.

Spahn D.R., Rossaint R. All we ever wanted to know about perioperative bleeding // Eur J Anaesthesiol. — 2013. — Vol. 30. — № 6. — P. 267-269

Контактная информация

Жибурт Евгений Борисович — заведующий кафедрой трансфузиологии и проблем переливания крови Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова Минздрава России

105203, Москва, Нижняя Первомайская ул., 70, ИУВ НМХЦ имени Н.И. Пирогова.

Тел./факс (499) 464 04 54, моб. (495) 211 79 51;

E-mail: ezhibert@yandex.ru