

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ МІСТКОВОЇ  
(ЗВ'ЯЗУЮЧОЇ) АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ  
ТЕРАПІЇ В АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ та  
ПРАКТИЦІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Доц. Бондар М.В.

каф.анестезіології та ІТ НМАПО імені

П. Л. Шупика

# Плазматичні фактори згортання крові

- Фібриноген (Мол.маса – 330 000-340 000), фібрин
- Протромбін (ф. II, Мол.маса – 68 000-70 000, плазм. конц. – 1,4-2,1 мкмоль/л), Тромбін (ф. IIa)
- Тканьовий фактор (ф. III)- ліпопротеїн, Мол.маса 167 млн. Д
- Іони кальцію (ф. IV)
- Проакцелерин (ф. V), акцелерин (ф. Va)
- Проконвертин (ф. VII), конвертин (ф. VIIa)
- Фактор VIII (антигемофільний глобулін A)
- Фактор Кристмаса (Ф. IX)(антигемофільний глобулін B)
- Фактор Прауера-Стюарта (Ф. X) Мол.маса – 87 000
- Фактор XI (фактор Розенталя, плазм. попередник тромбопластину)
- Фактор XII (фактор Хагемана)
- Фактор XIII (фібринстабілізуючий фактор, Мол. маса 330-340 тисяч Д)

# Тромбоцитарні фактори згортання крові

- Фактор 1 – адсорбований на поверхні тромбоцитів проакцелерин (ф.У)- 5% від вмісту
- Фактор 3 – необхідний для утворення тромбіну із протромбіну
- Фактор 4 – антигепариновий фактор, який гальмує антитромбопластинову та антитромбінову дію гепарину, відповідає за агрегацію тромбоцитів
- Фактор 8 (тромбостенін) – приймає участь в процесі ретракції фібрину

# Плазматичні фактори проти згортання крові

- Протеїн С – неактивна форма антикоагулянта (концентрація 4-500 нг/мл)
- Активований протеїн С утворюється під впливом тромбіну після сполуки останнього з тромбомодуліном ендотелію судин (конц. в плазмі 1-3 нг/мл)
- Активований протеїн С пригнічує активність Ф. Уа та УІа в присутності кофактора протеїна S

# Біологічна роль Вітаміну К

- \* **Вітамін К** стимулює синтез в печінці протромбіну (Ф. II), проакцелерину (Ф. У), проконвертину (Ф. УII), фактора Прауера-Стюарта (Ф. X), фактора Кристмаса (IX)
- \* Відновлена форма **Вітаміну К** приймає безпосередню участь в активації вищеперерахованих факторів, виступаючи коферментом ферментної системи гамма-глутамілкарбоксилази

# Механізм дії вітаміну К

- \* Активація відбувається шляхом карбоксилювання амінокислотних залишків глютамінової кислоти в молекулах факторів згортання крові під дією ферменту гамма-глютамилкарбоксилази, кофактором якого є **відновлена форма вітаміну К**
- \* В процесі перетворення в молекулах факторів згортання глютамаму в карбоксиглютамат **відновлена форма Віт К** перетворюється в окислену форму – **Віт К-епоксид**, який не володіє властивістю стимулювати синтез факторів згортання крові в печінці

# Механізм дії непрямих антикоагулянтів

- Зворотнє перетворення **неактивного Віт К-епоксиду** у активну **відновлену форму** відбувається в організмі під дією ферментів **Віт К-епоксидредуктази (I етап)** і **Віт К-редуктази (II етап)**.
- Комплекс цих ферментів блокується **непрямими антикоагулянтами**

# Різновиди Вітамінів К

- Вітамін К1 – філохінон (отриманий із люцерни)
- Вітамін К2 – менахінон (отриманий із гнилої рибної муки, синтезується в кишечнику бактеріями)
- Вітамін К3 – менадіон (синтетичний)
- Вікасол - натрієва сіль бісульфітного похідного вітаміну К3 (за кордоном не використовується, оскільки в високих дозах викликає гемоліз еритроцитів, гіпербілірубінемію та ядерну жовтяницю [Van Winckel M., 2009])



# Вітамін К

- Авітаміноз зустрічається рідко
- Багато Вітаміну К в: зелених листках каштану, крапиви, люцерни, капусти, шпинату, гарбузі, зелених томатах, арахісовій олії, ягодах рябіни
- Із тваринних продуктів Віт К міститься тільки в свинячій печінці
- За кордоном як лікувальна речовина використовується тільки **Віт К1**

# Використання Віт К1 як лікувального препарату

- Може використовуватись у випадках передозування непрямих антикоагулянтів з або без клінічно значимої кровотечі
- Необхідність термінового проведення оперативного втручання у хворих, які отримують антикоагулянтну терапію непрямыми антикоагулянтами

Клінічні ситуації, коли непрямі антикоагулянти можна не відміняти

- **Умови:** МНО=2-3,
- хворий не вживає інших препаратів,
- немає супутніх захворювань, які впливають на гемостаз

# Можуть бути проведеними наступні операції та маніпуляції

- Екстракція катаракти
- Фібродуоденоскопія
- Колоноскопія з або без біопсії
- Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія без сфінктеротомії
- Постановка біліарного стента без сфінктеротомії
- Ендосонографія без голкової аспірації
- Ентероскопія
- Стоматологічні втручання, включаючи неускладнені екстракції і гігієнічні процедури
- Операції на шкірі, включаючи неускладнену резекцію шкірних утвор.
- Внутрішньосуглобові ін'єкції, біопсія м'яких тканин

# Необхідно пам'ятати, що:

- Підшкірне введення препаратів не збільшує ризик кровотечі
- Внутрішньом'язеві ін'єкції збільшують ризик кровотечі і тому протипоказані хворим, які приймають непрямі антикоагулянти
- Місцево може бути застосована епсилон-амінокапронова кислота
- НПВС (в першу чергу аспірин) витісняють НА із з'єднань з альбуміном і таким чином збільшують вільну фракцію – посилення АКЕ

# Методика тимчасової відміни непрямих антикоагулянтів без призначення бріджинг-терапії

- Н. антикоагулянт відміняється за 2-3 доби до запланованої операції і, якщо на момент операції МНВ складає 1,6-1,9 (ПТІ=62,5-52%) то оперативне втручання може бути проведеним, оскільки ризик кровотечі невисокий [Deuketis J. D. et al., 2012].

# Методика бріджинг-терапії

- Методика бріджинг-терапії переслідує мету попередити артеріальні тромбози у пацієнтів з штучними клапанами серця, коронарними стентами/шунтами і фібриляцією передсердь, а також - венозні тромбози - у хворих з венозними тромбозами в анамнезі, після відміни НА
- Для профілактики артеріальних тромбозів – призначаються гепарини в терапевтичних дозах, а для профілактики венозних тромбозів – в профілактичних дозах

# Методика бріджинг-терапії

- Н. антикоагулянт відмінюють за 4-5 діб і довше до операції
- Після початку нормалізації МНВ призначають гепарини
- Якщо використовується НФГ в терапевтичних дозах (для профілактики артеріального тромбозу), то необхідно його вводити в/в під контролем АЧТЧ
- Якщо використовуються НМГ, то препарат вводиться п/ш і в більшості випадків потреба в контролі згортання крові не виникає



# Методика бріджинг-терапії (продовження)

- За добу до запланованої операції контролюють МНВ і, якщо  $MNV < 1,4$  ( $PTI > 70\%$ ) то це свідчить, що концентрація прокоагулянтів знаходиться в межах безпечної для виконання операції концентрації
- Якщо  $MNV > 1,5$ , то вірогідність підвищеної кровоточивості велика і в таких випадках призначається Віт К1 в дозі 1 мг per os (концентрація Віт К-залежних факторів згортання відновлюється через 24 години)

# Методика бріджинг-терапії (продовження)

- НФГ відмінюють за 4-6 годин до операції, щоб до моменту початку операції вийти на безпечний рівень коагуляції (закінчилась дія НФГ)
- НФГ має переваги над НМГ у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, які знаходяться на діалізній терапії

# Методика бріджинг-терапії (продовження)

- НМГ вводять, коли МНВ починає знижатись – зазвичай це через 36 годин після останнього прийому варфарину
- Якщо застосовується **цибор**, то його застосування припиняють за добу до операції, а останню дозу зменшують на 50%
- Якщо НМГ вводиться двічі на добу, то вечірнє введення перед операцією пропускають
- Відновлення застосування гепаринотерапії в п/о періоді розпочинають за умови відсутності підвищеної кровоточивості – через 12-24 год., а якщо вона є – то через 48-72 години

# Методика бріджинг-терапії (продовження)

- **Відновлення прийому непрямого антикоагулянта після операції**
- В більшості випадків за умови низького або середнього ризику підвищеної кровоточивості НА призначають ввечері після операції, оскільки клінічно значимий антикоагулянтний ефект почне розвиватись через 48 годин після першого прийому препарату, а повний ефект – через 4-5 діб
- НА застосовують в тій же дозі, яку пацієнт отримувал до операції

# Методика бріджинг-терапії (продовження)

- Пацієнтам з високим і дуже високим ризиком кровоточивості непрямий антикоагулянт призначається через 36-60 годин після операції
- Якщо перед операцією вводився ВітК1, то можливий розвиток резистентності до непрямих антикоагулянтів в післяопераційному періоді

# Методика бріджинг-терапії (продовження)

- Якщо перед операцією Віт К1 вводився у відносно великих дозах – 5-10 мг в/в, то в п/о періоді на протязі перших двох днів дозу непрямого антикоагулянта збільшують вдвічі, з наступним зменшенням дози до доопераційного рівня
- Якщо перед операцією Віт К1 застосовувався в дозах 1-2 мг per os, то першу післяопераційну дозу НА збільшують в 2 рази з наступним поверненням до звичайної (доопераційної) для даного пацієнта дози

# Методика бріджинг-терапії (продовження)

- Відновлення антикоагулянтної терапії НМГ для профілактики венозного тромбозу здійснюють через 12-24 години після операції, маючи на увазі, що бажаний антикоагулянтний ефект розвинеться через 24-72 години (нагадую, що хворий вже отримує НА з вечора п/о періоду)
- Призначення НФГ або НМГ в терапевтичних дозах для профілактики артеріальних тромбозів за умови досягнення адекватного хірургічного гемостазу здійснюють через 48-72 години
- Якщо адекватний гемостаз відсутній то гепаринотерапію розпочинають пізніше 72 години в профілактичних дозах, або зовсім відмовляються від неї

# Методика бріджинг-терапії (продовження)

- Тривалість одночасного прийому непрямого антикоагулянта і зв'язуючої терапії прямими антикоагулянтами складає 4-5 діб
- Початкові етапи підвищення МНВ відбуваються за рахунок зниження концентрації Ф.УІІ, а для ефективного попередження тромбозу є необхідним зниження концентрації ІІ-го та Х-го факторів на 50%, що розвивається через 4-5 діб
- Бріджинг-терапію гепаринами припиняють, коли на протязі 2 діб МНВ буде утримуватись на рівні 2-3



# Термінова нейтралізація дії непрямих антикоагулянтів

- Віт К1 не нейтралізує безпосередньо дію непрямих антикоагулянтів ( не розблоковує Віт К-епоксидредуктазу, яка перетворює неактивну окисну форму Віт К-епоксид в активну відновлену форму Віт К-Н2, яка стимулює синтез в печінці Віт К-залежних прокоагулянтів та активує їх)

# Термінова нейтралізація дії непрямих антикоагулянтів

- Введення в організм Віт К1 забезпечує накопичення в печінці відновленої форми Віт К і синтез повноцінних Віт К-залежних прокоагулянтів до безпечних рівнів, але для цього необхідний час – доба або більше
- У разі введення Віт К1 в дозі 5-10 мг в/в – МНВ нормалізується через 6-24 год., відновлення концентрації Ф.IX і X відбувається більше ніж через добу
- За необхідності швидкого включення в гемостаз ВітК-залежних прокоагулянтів необхідне їх екзогенне введення в складі **концентрату протромбінового комплексу, СЗП, кріопреципітату плазми**

# Заміщення факторів згортання крові

- Концентрат протромбінового комплексу (октаплекс) – доза 20-50 од./кг – нормалізує МНВ через 15 хвилин; вимагає одночасного застосування Віт К1 по причині короткого життя Ф.УІІ
- СЗП – доза 10-40 мл/кг – замісний коагуляційний ефект розвивається через 12-32 години
- Рекомбінантний активований Ф.УІІ (новосевен) – доза 10-50 мкг/кг – нормалізує МНВ через 15 хвилин

# Небажані ефекти новосевена

- Короткий період напівжиття, необхідність повторного введення
- Дороговизна
- Небезпека тромбозів
- Небезпека виникнення гострого коронарного синдрому
- Для купування ефекта непрямих антикоагулянтів не ліцензований

# Нейтралізація ефектів НА для проведення ургентної операції

- Час до операції помірної травматичності 6-12 годин – відмінити прийом НА, Віт К1 – 5-10 мг в/в, повторний аналіз МНВ перед операцією
- Час до операції високої травматичності 6-12 годин – відмінити прийом НА, Віт К1 – 5-10 мг в/в, повторний аналіз МНВ + додаткове введення Віт К1

# Нейтралізація ефектів НА для проведення ургентної операції

- Час до операції помірної травматичності 1-6 годин – відмінити прийом НА, Віт К1 – 5-10 мг в/в, повторний аналіз МНВ перед операцією + повторне введення Віт К1
- Час до операції високої травматичності 1- 6 годин – відмінити прийом НА, Віт К1 – 5-10 мг в/в + концентрат протромбінового комплексу або СЗП, повторний аналіз МНВ перед операцією

# Бріджинг-терапія у пацієнтів терапевтичного профілю

- У разі виникнення внутрішньої кровотечі на фоні прийому НА:
- Відміняють антикоагулянт
- Ендоскопічно зупиняють кровотечу
- За відсутності протипоказів і наявності необхідності продовжити антикоагулянтну терапію на 1-2 тижні призначаються НМГ або НФГ
- Потім відновлюють прийом непрямого антикоагулянта за загальноприйнятою методикою – одночасний прийом гепаринів і непрямого антикоагулянта на протязі 4-5 днів до досягнення МНВ=2-3, потім відміняється гепарин і продовжується терапія непрямим антикоагулянтом

# Нейтралізація ефектів НА у хворих з масивними кровотечами

- $MNV > 1,3$  – кровотеча, яка загрожує життю: Віт К1-10 мг в/в+ КПК (октаплекс)
- $MNV > 1,3$  – масивна кровотеча: Віт К1-10 мг в/в+ КПК (октаплекс)
- $MNV > 9$  – відсутність значної кровотечі: Віт К1-5-10 мг per os, без замісної терапії
- $MNV > 5$  але  $< 9$  – відсутність значної кровотечі: Віт К1- менше 5 мг per os, без замісної терапії [Бєляєв А. В., 2013 р.]



ДЯКУЮ ЗА УВАГУ І ТЕРПІННЯ !