

ТРАНСФУЗИОННА ТЕРАПИЯ ПРИ ВРОДЕНИ КОАГУЛОПАТИИ

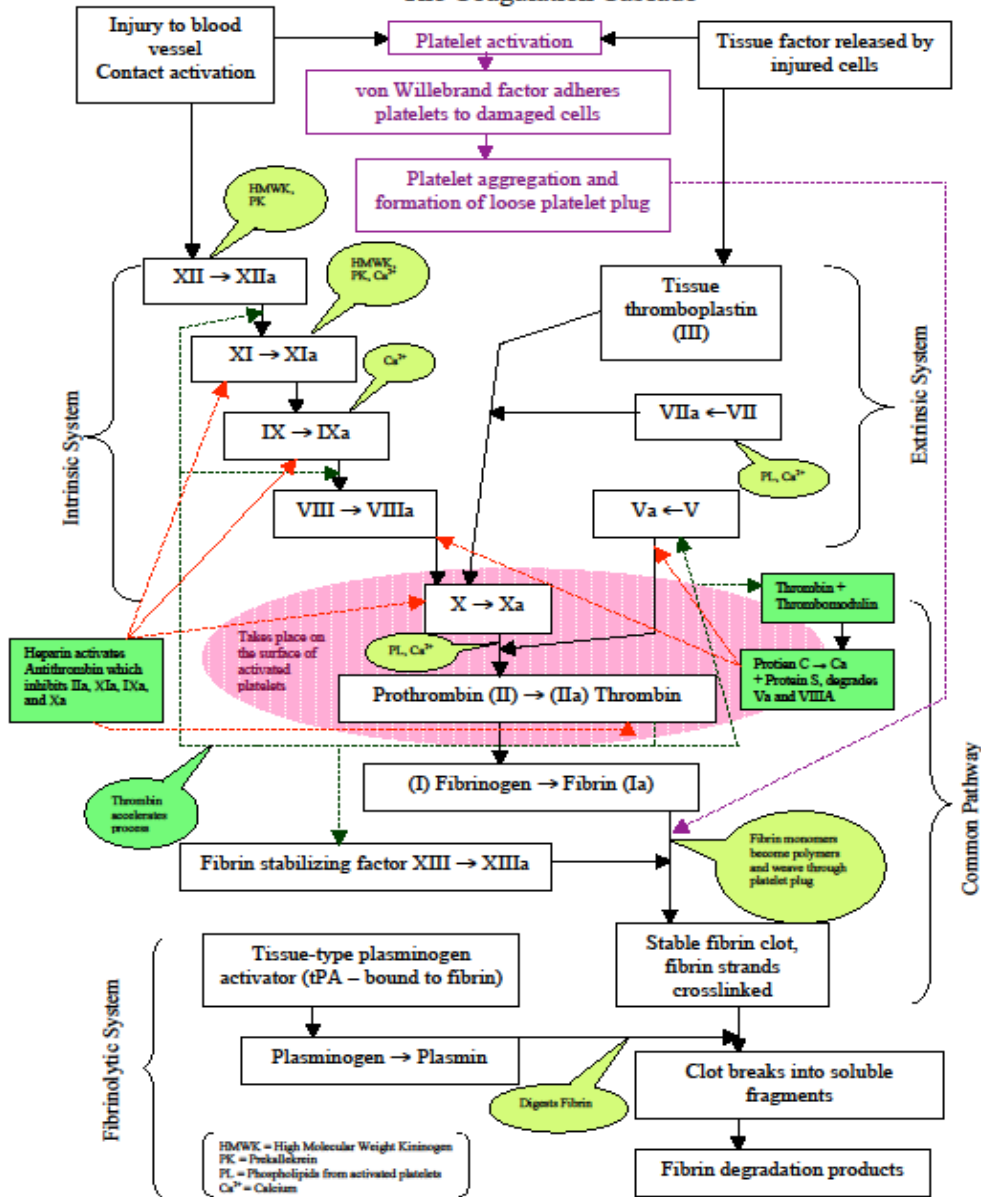
Д-р Жанина Йорданова Иванова дм,



ХЕМОСТАЗАТА е сложна, динамична, саморегулираща се система с фин баланс между протромботични и фибринолитични процеси, целящ да предотврати прекомерната кръвозагуба от наранените кръвоносни съдове и да предпази от спонтанни тромбози.

Senzolo M et al.; 2006

The Coagulation Cascade



Представите ни за кръвосъсирването са променени през последните години.

Класическата концепция за коагулационната каскада, разделена на външна и вътрешна система, е допълнена от клетъчно-базирания модел на кръвосъсирването (Hoffman M et al, 2001).

Този модел има три взаимно застъпващи се фази:

- Инициационна – начална фаза, която се извършва върху клетки, носещи тъканен фактор, т.е. активирани моноцити. Формират се FXa и FIXa и вероятно малки количества тромбин. Тази начална фаза се приключва бързо от Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI).
- Фаза на усилване – амплификация. Тромбоцитите (PLT) и кофакторите FV и FVIII се активират за да позволят силно генериране на тромбин. FXa в протромбиназния комплекс е протектиран от инхибиране от антитромбин.
- Пропагационна фаза – големи количества тромбин са генерирани върху повърхността на тромбоцита. Това води до активиране на FXI, който е наличен както в течната фаза, така и върху повърхността на тромбоцита. Активираната тромбоцитна повърхност, предпазва FXa от инхибиране, посредством протеазата pe α in 2. FXIa може да предизвика експлозивно генериране на тромбин, чрез активиране на FIX на повърхността на тромбоцита.

- ▶ Очевидно, по този път се формира масивно допълнително количество тромбин, след като фибрина е вече формиран. (Ahmad SS et al, 2003)
- ▶ Този модел взема под внимание по-добре тясното взаимодействие между клетъчните и плазмените фактори на кръвосъсирващата система. (Zillmann A et al, 2001)

Хеморагичните диатези се класифицират в три основни групи:

- Вазопатии
- Тромбоцитопении и тромбоцитопатии
- Коагулопатии

В зависимост от това дали заболяването е вродено или придобито се делят на:

- Вродени
- Придобити

ВАЗОПАТИИ

- Вродени
- Придобити

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ и ТРОМБОЦИТОПАТИИ

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

- дължащи се на нарушена продукция
- дължащи се на повишено разрушаване (поради имунни и неимунни причини)
- дължащи се на дефектно разпределение в организма
- дължащи се на загуба на кръв

ТРОМБОЦИТОПАТИИ

- Вродени
- придобити

КОАГУЛОПАТИИ

Вродени коагулопатии

- Хемофилия А
- Хемофилия В
- Болест на Вилебранд
- Афибриногенемия и дисфибриногенемия
- Дефицит на фактори II, V, VII, X, XI, XII, XIII.

Придобити коагулопатии

- Синдром на дисеминирана интраваскуларна коагулация
- Инхибиторни състояния
- Патологично активирана фибринолиза

Трансфузионна терапия при вродени коагулопатии

Хемофилия А - най-често срещаната вродена коагулопатия.

Причина - липса или намаление на фVIII.

Тя е хетерогенно заболяване - генният дефект най-често е генна делеция, инверсия и по-рядко точкова мутация.

Синтезът на фVIII става на половата X хромозома.

Според клинично-лабораторната класификация: тежка, средно тежка и лека форма.

Съществува динамичен регистър - 581 са болните с хемофилия.

ТЕРАПИЯ:

Нелечимо - профилактика!

Цели - предотвратяване или овладяване на кръвоизливите

- подобряване качеството на живот
- протекция на оздравителния процес
- предотвратяване на бъдещи увреждания

Принципи на терапията:

- да бъде комплексна
- максимално специфична според вида - индивидуално
- максимално рано - след първи клинични прояви

1 U/kg телесна маса - повишава нивото на фVIII с 2% !!!

Препоръка на СЗО и Световната федерация по хемофилия е профилактиката да се счита като оптимален вариант за поведение при болни с тежка форма на хемофилия А и В и да се прилага от ранна детска възраст (1-2 г.), постоянно без определяне на краен срок.

ХЕМОФИЛИЯ А

Честота: 1 на 10 000 новородени от мъжки пол.

Диагноза:

- ▶ Диагнозата се установява с количествено определяне на фVIII.
- ▶ При диагностицирането се извършва регистрация на пациента със задължителен панел от изследвания:
 - скрининг на хемостазата
 - титър на инхибитор срещу дефицитния фактор
 - кръвна група по системите: ABO, Rh, Kell, анти-еритроцитни и антилевкоцитни антитела.
 - серологични изследвания за предавани с кръв инфекциозни агенти: антитела срещу HCV, HIV и HbsAg.
 - ПКК
 - биохимични изследвания: АсАТ, АлАТ, АФ, ГГТ, ЛДХ, билирубин, общ белтък, абумин.

Фактор VIII (*антихемофилен фактор*) е мултимерна молекула с м. маса 2×10^3 кД, съставена от високомолекулна и нискомолекулна част. Активната форма, участваща в кръвосъсирването е нискомолекулната - ф.VIII:C. Високомолекулната част - факторът на Вилебранд се синтезира в ендотелните клетки и мегакариоцитите.

Индикации за изследване:

- ▶ При клинични данни за вроден недоимък или нарушение във функцията; ДИК; подбор и контрол на заместително лечение; тежки чернодробни заболявания.

Принцип:

- ▶ Изследваната плазма се третира със субстратна плазма съдържаща излишък от всички коагулационни фактори с изключение на ф.VIII:C. Кефалинов реактив се използва за активиране.

▶ Тежест на хемофилията

- ▶ Тежка форма - ниво на фVIII под 1%.
- ▶ Средно тежка форма - ниво на фVIII между 1 и 5%.
- ▶ Лека форма - ниво на фVIII между 6 и 30%.

▶ Дозировка

- ▶ **Леки кръвоизливи:** ранни хемартрози, кръвоизливи от малки стави и малки мускули, гингиворея, епистаксис и други малки наранявания. **40 – 50 IU/kg**
При необходимост повторение на дозата до пълно овладяване на кръвоизлива
- ▶ **Големи кръвоизливи:** Хемартрози, кръвоизливи в големи мускули и мускулни групи, големи стави, големи хематоми **50-70 IU/kg**. При необходимост повторение на дозата до пълно овладяване на кръвоизлива
- ▶ **Животозастрашаващи кръвоизливи/локализации** - до постъпване в болнично заведение по **70-100 IU/kg**.

Лечение на ставни кръвоизливи

1. Леките кръвоизливи се лекуват в домашна или амбулаторна обстановка. При тежки и рецидивиращи хемартрози, особено на големите стави (тазобедрена и колянна) се налага хоспитализация.

- прилага се фVIII по **15-20 IU/kg** при леките и **20-25 IU/kg** при големите кръвоизливи
- при персистиране на симптомите се правят последващи преливания през **12** или **24** часа
- имобилизация на ставата при най-благоприятно физиологично положение (шина).
- поставяне на лед
- компресивна превръзка
- обезболяващи средства (без аспирин!)
- ранно раздвижване след отзвучаване на болката

2. Пункции на става

Индикации:

- ▶ напрегната и болезнена става и липса на отговор към лечението с коагулационни препарати в продължение на 24 часа
- ▶ съмнение за септичен артрит: нетипично силно изразена болка и повишена телесна температура
- ▶ пункцията се извършва в хирургични условия под заместващо лечение с достигнато ниво най-малко 50% на фVIII с игла най-малко 16 размер, след което се налага компресивна превръзка. След 12 - 24 часа се прави ново приложение на препарат, съдържащ фVIII.

Лечение на мускулни кръвоизливи

1. Леките мускулни кръвоизливи се лекуват амбулаторно или в домашни условия.
2. Тежките мускулни хематоми, особено тези в големи мускулни групи намиращи се в затворени фасциални пространства се лекуват в стационар.
 - ▶ приложение на фVIII при леки кръвоизливи по **15 - 20 IU/kg**, при тежки кръвоизливи - по **20 - 25 IU/kg** в продължение на **3 - 4** дни.
 - ▶ имобилизация
 - ▶ ранно раздвижване след отзвучаване на болката
 - ▶ следят се функциите на преминаващите нерви и кръвоносни съдове (при значителното притискане - декомпресивна фасциотомия).

Ретроперитонеални кръвоизливи

Особено опасна за живота локализация, изискваща незабавна хоспитализация.

- ▶ прилагане на фVIII съдържащ препарат в доза **40 - 50 IU/kg** последвана през **8 - 12** часа от дози равни на половината от първоначалната. Лечението продължава до пълно клинично овладяване на кръвоизлива и отзвучаване на проявите му, най-често **10 - 15** дни.
- ▶ имобилизация
- ▶ препоръчително е извършването на КАТ на коремни органи и ретроперитонеум за верифициране на диагнозата
- ▶ активно лекарско наблюдение
- ▶ рехабилитация
- ▶ ако консервативната терапия не доведе до окончателното резорбиране на хематома, може да се наложи оперативното му отстраняване.

Зъбни екстракции - извършват се при тясното сътрудничество между стоматолога-хирург и специалиста хематолог. При екстракция на постоянни зъби:

- ▶ предоперативно се прилага фVIII съдържащ препарат по **20 - 25 IU/kg** телесна маса
- ▶ антифибринолитик венозно (**РАМВА**, транексамова киселина)
- ▶ зъбната екстракция се извършва максимално атравматично
- ▶ тампониране с локални кръвоспиращи средства и антифибринолитици
- ▶ след екстракцията антифибринолитици перорално в стандартни дозировки - **ЕАС 4 x 4,0 g**, **РАМВА 4 x 0.25 g** или транексамова киселина **4 x 1,0 g**
- ▶ антибиотична профилактика по преценка

Лечение на хематурии

Лечението е амбулаторно или в домашна обстановка.

Хоспитализация се налага рядко

- ▶ обилно количество течности (3.0 l/m² за 24 часа два дни)
- ▶ ограничен двигателен режим
- ▶ **фVIII** съдържащ препарат в доза от
20 – 25 IU/kg еднократно при интензивна хематурия и при болков синдром
- ▶ допълнително по преценка: кортикостероиди в доза:
I ден – по **1,0 мкг/кг**, с последващо намаление на дозата в следващите дни с по 10 мг дневно
- ▶ Противопоказано е прилагането на антифибринолитични средства!

Съмнение за вътречерепен кръвоизлив

При черепномозъчна травма, независимо от нейната тежест и при главоболие продължило повече от 4 - 5 часа без ясна причина.

- ▶ задължителна хоспитализация
- ▶ преди започване на диагностичните процедури - съдържащ фVIII препарат в доза **40 - 50 IU/kg**, последвана през 12 часови интервали от 25 IU/kg до изясняване на състоянието
- ▶ режим с ограничена двигателна активност
- ▶ активно лекарско наблюдение.

Лечение на вътречерепен кръвоизлив

- ▶ задължителна хоспитализация
- ▶ фVIII съдържащ препарат в доза **40 - 50 IU/kg**, последвана през **8 - 12** часови интервали в дози равни на половината от първоначалната
- ▶ лечението продължава до пълното клинично овладяване на кръвоизлива, най-малко **10 - 15** дни.
- ▶ може да се приложат антифибринолитици
- ▶ строг режим на легло и пълен покой
- ▶ препоръчително е извършването на КАТ или ЯМР
- ▶ при необходимост и след преценка на специалист неврохирург може да се пристъпи и към оперативно лечение.

Лечение на стомашно-чревни кръвоизливи

При клинични данни за стомашно-чревен кръвоизлив (хематемеза, мелена, внезапно настъпила обща слабост)

- ▶ задължителна хоспитализация
- ▶ фVIII съдържащ препарат в доза 40 - 50 IU/kg последвани през 8 - 12 часови интервали в доза равна на половината от първоначалната; заместителната терапия продължава до отзвучаване на симптомите и стабилизиране на показателите
- ▶ строг режим на легло
- ▶ антиулкусна терапия
- ▶ локални кръвоспиращи средства при възможност
- ▶ антифибринолитични средства
- ▶ диета
- ▶ при остра следкръвоизливна анемия се прилагат еритроцитни концентрати съобразно хематологичните и хемодинамичните показатели.
- ▶ ако кръвоизливът не може да се овладее с консервативни средства своевременно се пристъпва към оперативна интервенция.

Оперативни интервенции

- ▶ Задължителна хоспитализация
- ▶ Задължително изследване за инхибитор срещу фVIII
- ▶ Задължителна колаборация между хирург, реаниматор и хематолог
- ▶ Наличие на специализирана хемостазна лаборатория
- ▶ При показания - използване на фибриново лепило
- ▶ Възможност за контрол на лечението чрез определяне на нивото на фVIII в плазмата на пациента при необходимост

Оперативни интервенции

- ▶ Примерна схема за периперативно приложение на фVIII :
 - предоперативно (около **15 min** преди операцията) - по **40 - 50 IU/kg**
 - по време на операцията (при продължителни интервенции) - по **10 - 15 IU/kg**
 - четири часа след операцията - по **15 IU/kg**
 - дванадесет часа след операцията - по **30 IU/kg**
 - втори - пети ден (през **12 часа**)- по **20 - 25 IU/kg**
 - шести ден до заздравяване на раната (през **24 часа**) - по **15 - 20 IU/kg**
 - продължителност на лечението - до заздравяване на раната.
- ▶ Заместителното лечение може да се прилага като постоянна инфузия след първоначален болус от **40-50 IU/kg**. Препаратът се зарежда в спринцовката на перфузора и се изчислява скоростта на инфузия по следната формула:

Лечение на кръвоизливи при лека форма на хемофилия А

- ▶ Кръвоизливите при болни с лека форма на хемофилия А се лекуват по същите схеми като се редуцира дозата на фVIII съдържащия препарат съобразно нивото на фVIII на пациента.
- ▶ Алтернативното лечение с **DDAVP** (**1-desamino-8-D-arginino-vasopressinum**) е за предпочитане при тези пациенти. Прилага се по **0.3** мкг/кг венозно или подкожно или по **3 - 4** мкг/кг интраназално. При деца се прилагат **150** мкг (едно впръскване в едната ноздра), а при възрастни - **300** мкг (по едно впръскване в двете ноздри).
- ▶ Препаратът не е подходящ за продължително лечение, при деца под **2** г възраст и при възрастни индивиди със сърдечно-съдови заболявания и с артериална хипертония.

Лечение на кръвоизливи при тежка и средно тежка форми на хемофилия А

Важно - максимално рано!

Алгоритъм - къде се лекува (хоспитализация), общи мерки (на легло), медикаментозно лечение (фVIII 25-30 U/kg на 12ч),

продължителност на лечението (до изясняване на състоянието), особености на конкретната локализация.

Приложение на ф VIII при хирургична интервенция

- преоперативно - х **25-30 U/kg**
- по време на операцията - х **15-20 U/kg**
- 4ч след операцията - х **15 U/kg**
- 12 ч след операцията - х **20 U/kg**
- 2-5 ден - х **20-25 U/kg** на 12часа
- 6 ден до зарастване на раната - х **15-20 U/kg** .

За профилактика при болни с тежка форма прилагане на препарати с фVIII в доза **15-25 U/kg** или **20-40 U/kg** 3х седмично.

Диспансеризация и комплексни грижи

Съгласно стандарта по Клинична хематология от ДВ бр 67/27 08 2010 г :

комплексните грижи за пациентите с вродени коагулопати и вродени хемолитични анемии се осъществяват в клиника/отделение от III-то ниво на компетентност по клинична хематология от интердисциплинарен екип. Екипът определя, назначава, провежда и планира необходимите лекарствени продукти, проследява цялостната терапевтична и профилактична стратегия при всеки пациент с вродени нарушения на кръвосъсирването и хемолитични анемии, коригира възникналите органични дисфункции в еволюцията на заболяването.

Хемофилия В

Честота: **1:30 000 - 50 000** новородени от мъжки пол.
Генетичен дефект при синтеза на фІХ - намаление или непълноценен.

1 U/kg фІХ повишава нивото му с **1%**.

Доза - **1.5 до 2 пъти по-висока - 30-40 U/kg** през **24 ч** интервали.

При зъбни екстракции - х **50 U/kg** еднократно.

Профилактично при тежка форма - **30-40 U/kg 2x** седмично.

DDAVP при тези болни не се препоръчва.

Болест на Вилебранд

Дефект при синтеза на фактор Вилебранд.

Автозомно-доминантен тип,
при III тип - автономно рецисивно.

Засяга се тромбоцитната адхезивност и се намалява фVIII.

МОДЕРНА ДИАГНОСТИКА:

- Количествено определяне на антигена на Вилебранд (ELISA)
- Количествено определяне на фактора на Вилебранд (имунологичен метод)
- Агрегация с ристоцетин
- Двупосочна имуноелектрофореза
- Определяне на мултимерната структура на антигена на Вилебранд

Основни варианти на болестта са I, II и III тип.

Лечението зависи от типа на заболяването.

DDAVP (Desmopressin, Minirin, Stymate, Octostim)

↑vWF

и фVIII.

При II B тип не се прилага, а при III тип е без ефект.

Други медикаменти - **Haemate** (Centeon) и
Immunate

(Baxter-Immuno).

При хематурии - кортикостероиди в ниски дози, 0.5 мг/кг преднизолон дневно за 5 дни и след това по 0.25 мг/кг следващите 5 дни.

При жени с I и II тип на болестта при бременност и раждане рисковете от кървене не са високи.

При жени с III тип се прилагат препарати съдържащи фVIII и фВилебранд в дози и схеми както при оперативна интервенция.

Тромбоцитни концентрати - казуистика.

Афибриногенемия и дисфибриногенемия

Генетичен дефект при синтеза на фибриногена
унаследяван по автозомно-доминантен път.

Ниво на фибриногена от 1 г/л е достатъчно за
адекватна хемостаза.

Преливането на фибриноген в доза 0.06 г/кг
повишава нивото в циркулацията с 1г/л.

При бременност профилактично 0.06-0.1 г/кг
през

3-4 дни с цел избягване на усложнения.

ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР II (протромбин)

Най-рядко срещаната вродена коагулопатия.
Автономно-рецесивно унаследяване с дефект в синтеза на фII.

Терапия: в зависимост от тежестта.

фII 1 U/kg ↑ нивото с 1.5%.

При оперативна интервенция - преоперативно **40 U/kg**
и по **20 U/kg** през **48** ч интервал до заздравяване на раната.

При по-леки кръвоизливи - може ПЗП

Не се прилага вит.К - дефекта е генетичен.

ДЕФЕКТ НА ФАКТОР V

Рядко срещано заболяване, унаследява се по автономно-рецесивен път.

Терапия:

Поради липса на плазмени препарати, съдържащи пречистен и коцентриран фV, терапията се провежда с ПЗП.

Спонтанен кръвоизлив - **10-15** мл/кг, при оперативни интервенции - **20-25** мл/кг., последвани от **15** мл/кг през **24** ч интервали.

ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР VII

Рядко срещано заболяване, унаследява се по автономно-рецесивен път, чрез мутация на гена на **ф.VII**, локализиран в края на дългото рамо на 13 хромозома.

Среща се с приблизителна честота 1 на 500 000.

Анализът на генното кодиране на **ф.VII** е довело до описание на повече от **130** различни, предимно точкови мутации.

ТЕРАПИЯ

1 U/kg фVII повишава нивото му с 2%.

При спонтанни кръвоизливи - **5-10 U/kg**.

При оперативна интервенция - преоперативно -
x 20 U/kg и x 15 U/kg през 6-12 часа.

При лечение с ПЗП - 15-20 мл/кг, последвана
от x 3-6 мл/кг през 6 до 12 часа.

Отличен ефект с рекомбинантния фVII

(**NovoSeven**) NovoNordisk в доза 15-30 мг/кг
през интервали от 4-6 часа.

ДЕФИЦИТ НА Ф X

Дължи се на генен дефект унаследяван автозомно-рецесивно с честота 1:1 000 000.

Изграден е от две полипептидни вериги, свързани с дисулфидни мостчета. Активният център на ф.Х се намира в тежката верига.

Терапия: 1 U/kg ↑ нивото с 1.5%.

Приложение на **ПЗП** – 10.15 мл/кг, последвана от 3-6 мл/кг през 12-24 ч интервали.

Да не се повишава нивото на **фХ** повече от 50% поради опасност от тромбози.

ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР XI

Дължи се на генен дефект, унаследяван автозомно-рецесивно.

Терапия: обикновено с **ПЗП** 15 мл/кг, последвана от 3-6 мл/кг през 24 ч интервали.

При по-леки кръвоизливи – ПЗП x 5 мл/кг еднократно.

Рядко се използват плазмени препарати (**Factor XI - BPL, Hemoleven – LFB**) поради потенционалната им тромбогенност.

ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР XIII

Дължи се на генен дефект, унаследяван автозомно-рецесивно. Установени са два типа дефицит:

I тип – намалени са и двете субединици A и S.

II тип – намалена е субединица A, субединица S е в нормално количество.

Терапия: минималното хемостазно ниво е $<5\%$, а **T1/2** дълго – 10 дни е препоръчително **ПЗП** 2-3 мл/кг през 4-6 седмици.

Fibrogamin-Hoechts-Mariot Roussel

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО

