

ТРАНСФУЗИОННА ТЕРАПИЯ ПРИ ПРИДОБИТИ КОАГУЛОПАТИИ

Д-р Жанина Йорданова Иванова дм,



Придобитите коагулопатии настъпват при здрави без хемостазни нарушения. Това са вторични заболявания в хода на друг основен процес.

Дължат се на нарушена синтеза, патологична консумация или загуба на коагулационни фактори или образуване на патологични инхибитори.

Те са резултат на комбинирани дефицити или дефекти на няколко коагулационни фактора.

Придобити нарушения в синтеза на факторите от протромбиновия комплекс

Факторите на протромбиновия комплекс са свързани с обмяната на **вит. К**.

Той взема участие в карбоксилирането на глутаминовата киселина и превръщането ѝ в γ -карбоксиглутаминова киселина.

При **недостатъчно приемане с храната**, **недостатъчна резорбция** в червата или приемане на **анти вит. К антикоагуланти** спира синтеза на **ФПК** на ниво функционално неактивни прекурсори **PIVKA** форми.

Хеморагична болест на новороденото

Нивото на **ФПК** у новородените е м/у **30 и 70%** и продължава да намалява в първите **5-7** дни.

Причини:

- Липса на запаси от **вит. К** в новороденото
- Липса на **синтезираща вит. К** чревна флора в червата
- Недостатъчни **протеинсинтезиращи** възможности в чернодробните клетки

Силно изразени у недоносени.

Клинична картина

Заболяването се проявява през **2-5 ден** след раждането със **стомашно-чревни кръвоизливи**, водещи понякога до **хиповолемия**, **кома** и **шок**; нередко до **кървене от пъпната връв**, **епистаксис**, **екхимози** и **кръвонасядания**, **кръвоизливи** в мозъка и надбъбречните жлези.

Лабораторна диагноза:

Силно удължени **PT** и **APTT**.

Нивото на **вит. К-зависимите фактори** е около **25%**.

Намаление на количеството на ФПК поради недостатъчна резорбция на вит. К

Вит. К се доставя с храната и от производство на чревната бактериална флора.

Резорбирането му се подпомага от жлъчните киселини.

Причини за намаляване на ФПК:

- Унищожаване на чревната микробна флора от прилагането на широкоспектърни антибиотици и сулфонамиди.
- Заболявания на чревната лигавица (спру, целиакия, улцерозен колит, резекция на черва и чревни фистули).
- Липса на жлъчни соли (механична жълтеница, холелитиаза, неоплазми на жлъчни пътища и панкреас).

Клинична картина

Хеморагичния синдром се изразява с кожни и лигавични кръвоизливи - екхимози, кръвонасядания, гингиворагии, епистаксиси, хематурии, чревни кръвоизливи, рядко кръвоизливи в чревната стена и ретроперитонеални хематоми.

Ранни симптоми могат да бъдат: **микрохематурията**, **хематоми след мускулни инжекции** и **разчесвания на кожата** при холемичен сърбеж.

Лабораторна диагноза: удължено **PT**, рядко удължено **APTT** при нормални стойности на останалите хемостазни показатели.

Лечение с орални антикоагуланти

При лечението с **ОАК** от кумариновата група синтеза на **ФПК** спира на ниво **PIVKA**. Те оказват инхибиращ ефект върху активирането на **фХ**, което води до терапевтична хипокоагулация.

Някои медикаменти **потенцират** ефекта с опасност от кръвоизливи.

Други **инхибират** ефекта им и това води до неефективна дозировка.

Потенциращи ефекта медикаменти:

- Изместващи кумарина от албуминсвързващите места (фенилбутазон, хлоралхидрат)
- Подтискащи метаболизма (хлорамфеникол, алопуринол, нортриптилин, метронидазол)
- Блокиращи чернодробния рецептор за кумарина (хинидин, тироксин)
- Намаляващи синтеза на вит. К-зависимите фактори (салицилати)
- Антитромбоцитни средства (аспирин, индометацин, фенилбутазолон, клофибрат)

Медикаменти подтискащи ефекта

- Усилващи метаболизма (барбитурати, рифампицин)
- Активиращи синтеза на коагулационните фактори (орални противозачатъчни средства)

Върху приемането и усвояването на **вит. К** влияние оказват:

- Диетични грешки
- Диария
- Механична жълтеница
- Чернодробни заболявания
- Алкохолизъм

Клинична картина

При предозиране на **ОАК** могат да се получат:

- Хематурии
- Хематемеза и мелена
- Следоперативни кръвоизливи
- Кръвоизливи в надбъбречните жлези, чревната стена
- Хемартрози
- Хеморагични панкреатити
- Кръвоизливи в ЦНС

Лабораторна диагноза:

Установява се силно **удължено РТ** при нормални стойности на другите хемостазни показатели. **РТ** се коригира с **намаляване на дозата** и с прясна плазма.

Коагулопатии при чернодробни заболявания

Черният дроб играе ключова роля в процеса на хемостазата. Той е главния орган за синтез на повечето **коагулационни фактори** и **инхибитори**, с изключение на **ф Вилебранд**. (Rapaport SI. et al.; 2000). В него се отстраняват от циркулацията активираните коагулационни фактори и комплекси и фибринолитичните ензими.

Хемостазните нарушения са различни:

- Най-често хеморагичната диатеза се дължи на нарушен синтез на **ФПК** - терапия с **ПЗП** в количество **10-20мл/кг.**, през **8-12 ч** в доза **3-5 мл/кг.**
- При **ДИК** - терапията по общите правила.
- При изразена **хипо/дис-фибриногенемия** - може препарати съдържащи **фибриноген**.
- При хиперспленна **тромбоцитопения** с изразена хеморагична диатеза - **тромбоцитни концентрати**.

Хемостазни нарушения при пациенти с чернодробни заболявания

(Lisman T et al., 2002)

Хемостазни промени инхибиращи хемостазата	Хемостазни промени активирращи хемостазата
<ul style="list-style-type: none">• Нисък тромбоцитен брой• Увредена тромбоцитна функция и тромбоцитно взаимодействие със съдовата стена• Понижени F II, V, VII, IX, X, XI• Качествени и количествени абнормалности на фибриногена• Понижени α2-antiplasmin, TAFI, HRG (богат на хистадин гликопротеин)• Повишен t-PA (не уравновесен с PAI-1)	<ul style="list-style-type: none">• Повишени FVIII и vWF• Понижени Protein C, Protein S, Protein Z, ATIII, Heparin – CoF II, α2-macroglobulin• Понижен Plasminogen

В тези случаи, ефектът на чернодробното заболяване по отношение на хемостазата е **комплексен**, така че пациенти с напреднала чернодробно заболяване могат да проявят както **остро кървене**, така и **тромботични усложнения**. (Senzolo M et al., 2006)

При хепатална дисфункция, във васкуларната фаза на коагулация, взаимодействието между **вазоконстрикция**, **съдова стена** и **тромбоцити**, може да бъде нарушено. **Тромбоцитопения** се наблюдава при **70%** случаите.

Хемостазните дисфункции не винаги водят до **спонтанно кървене**, но усложнения на цирозата, като **варикозно кървене** и **сепсис**, влошават хемостазния статус.

Хиперфибринолизата корелира със степента на чернодробна дисфункция, оценявана по скалата на **Child-Pugh**. (Hu KQ; 2001)

Чернодробната трансплантация е хирургична практика, при пациенти в краен стадии на чернодробна недостатъчност и при тежки вродени чернодробни малформации.

Ортотопната чернодробна трансплантация е единственото лечение при **краен стадии** на чернодробно заболяване. Интервенцията е свързана с различна по степен кръвозагуба, корелираща с по-висока смъртност, лошо функциониране на графта и риск от инфекции. (Palomo Sanchez JC; 1998)

Добрата селекция на донора и реципиента е гаранция за добри резултати.

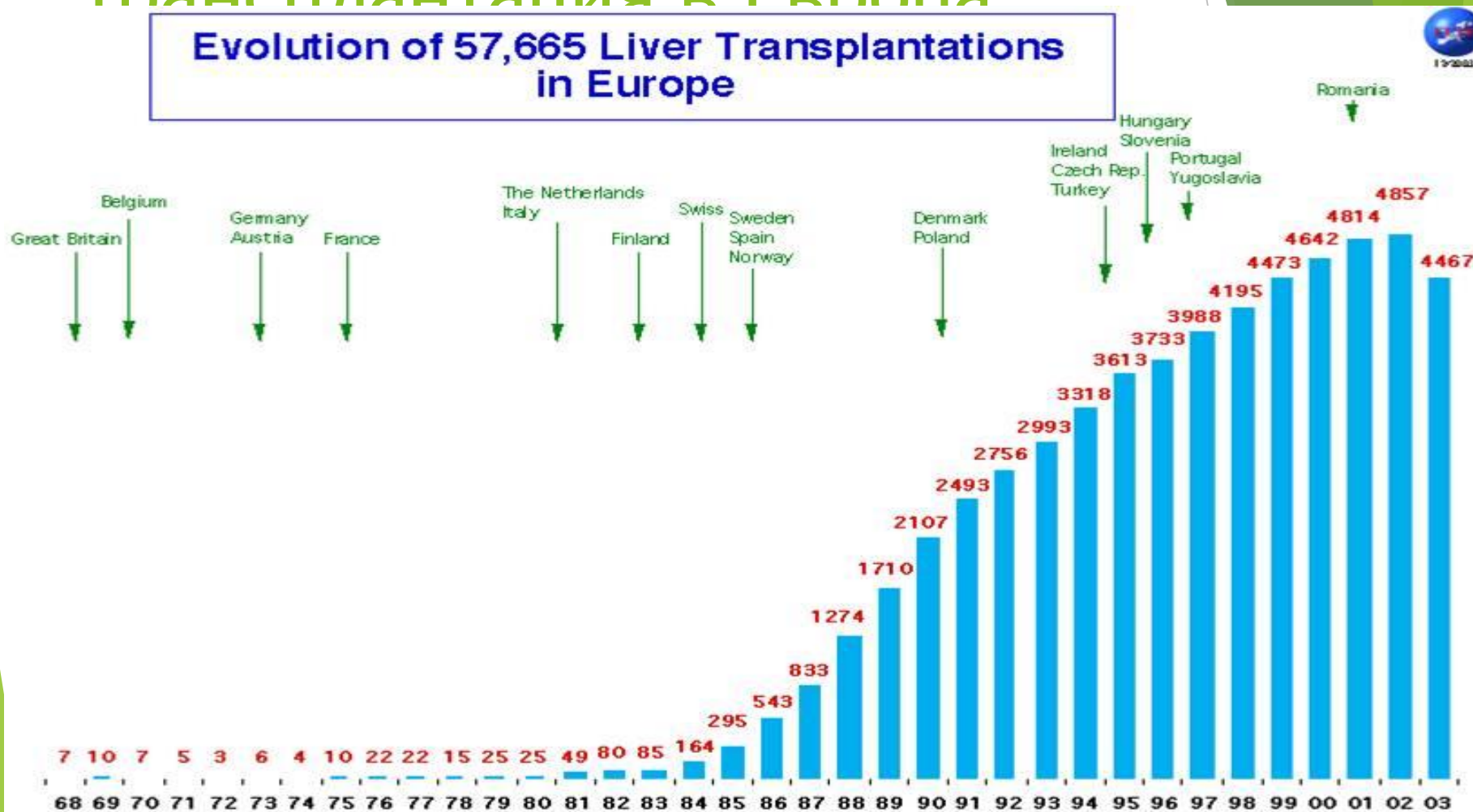
Трансплантацията от жив донор е метод на избор при недостиг на донори.

Мултидисциплинарен подход.

Извършване в специализирани центрове.

Чернодробна трансплантация в Европа

Evolution of 57,665 Liver Transplantations in Europe



Инхибитори срещу фактор VIII

Най-често срещани - както при лекувани хемофилици, така и у лица с нормална хемостаза.

Срещат се в 5-30% от болните с хемофилия А.

Спонтанни инхибитори - у здрави, след раждане, у болни с различни заболявания (лупус, РА, МС, бронхиална астма, карциноми).

Те са олигоклонални антитела от клас IgG.

Болните биват: low (<5 U/ml) and high responders.

Терапия:

При болни от хемофилия А с инхибитор към фVIII има две цели: лечение на кръвоизливите и лечение на инхибиторното състояние.

Нискотитърна инхибиторна хемофилия:

- прилагане на 10000 - 30000 U/kg фVIII за 24 ч.
- прилагане на 40 U/kg фVIII за всяка инхибиторна единица.
- конкретна дозировка фVIII съобразно титъра на инхибитора и вида на кръвоизлива.

Hyate:C - фVIII, получен от свинска плазма.

Странични реакции: ↑C^ot, обриви, втрисане, умерена тромбоцитопения.

Високотитърни инхибиторни хемофилии

Терапевтичен подход:

- Предварителна плазмафереза (алтернатива е екстракорпоралната колонна хроматография със стафилококов протеин А - отделят се само **IgG**).
- Препарати шънтиращи участието на **фVIII** в коагулационната каскада: препарати на протромбиновия комплекс, активирани препарати на протромбиновия комплекс (**FEIBA** (Baxter-Immuno), **Autoplex** (Baxter-Hyland)),
- Рекомбинантен **фVII - NovoSeven** (NovoNordisk) доза **80-120 мкг/кг**, последвана от **70-90 мкг/кг** през **2 ч** - до клиничен ефект. Не е тромбогенен.

Недостатък - висока цена!

Лечение на инхибиторно състояние

Подход - предизвикване състояние на имунен толеранс, като се подтисне инхибитора.

- Класика - **Brackmann-фVIII x100 U/kg** през 12ч. + ф-ри на **ПК (2 x 50 FEIBA U/kg)** първите 5-7 дни, след това месеци само **фVIII**. ↑ **себестойност**.
- Схема с ниски дози - **x 25 U/kg** през ден, добър резултат с последващо прилагане **x 10-15 U/kg**
3 x седмично.

- Комбинирана схема - **протокол на Малмьо** - екстракорпорална абсорбция с колона, съдържаща стафилококов протеин А; циклофосфамид (1-ия и 2-ия ден x **12-15 мг/кг I.V.**; **фVIII** през **8-12ч** до постигане ниво в циркулацията **40-100%**.

След изчезване на инхибитора - **фVIII** x 30U/kg
2-3 пъти седмично.

Основен недостатък - висока цена!!!

Лечение на болни със спонтанни инхибитори срещу фактор VIII

- Тези болни **не** получават анамнестичен отговор при лечение с **фVIII**
- Реагират по-добре на имunosупресори
- Реагират по-добре на неспецифични имуноглобулинови препарати

Имуносупресивна терапия - с **кортикостероиди**
(преднизон x 1 мг/кг и циклофосфамид x 2 мг/кг за 6 седмици)

При **30%** от болните - спонтанно изчезване на инхибитора.

ДИК синдром

Сложен патологичен процес, в основата на който е вътресъдовата коагулация, водеща до блокиране на микроциркулацията, тромботични процеси и хеморагии, тъканна хипоксия, ацидоза и дълбоки нарушения в органните функции.

Може да се развие в хода на най-разнообразни патологични процеси и заболявания:

- Инфекции
- Акушерски усложнения
- Вътресъдова хемолиза
- Шок
- Масивни травми

- Неоплазми
- Съдови заболявания
- Чернодробни заболявания
- Оперативни интервенции
- Остър респираторен дистрес синдром
- Вродени заболявания
- Медикаменти
- Ухапване от змии

Независимо по кой механизъм се отключва коагулационната каскада, в циркулацията се образува **тромбин**, който взаимодейства с **фибриногена**, с **фV, VIII** и **XIII** и **тромбоцитите**.

Фибринолизата при **ДИК** почти по правило е активирана.

Важно е да се различат следните **два етапа** в развитието на **ДИК синдрома**:

- Период на **хиперкоагулация** и вътресъдова агрегация на кръвните клетки с блокиране на **органната микроциркулация**.
- Период на **изтощаване на коагулационните механизми** и на **физиологичните инхибитори** и натрупване на **патологични инхибитори - ФДП/ДД**.

Скриниращ панел за бърза оценка на ДИК

- Брой на тромбоцити
- РТ
- АРТТ
- ТТ
- Фибриноген
- ФМ
- ДД
- ТЕГ

Интерпретацията на резултатите става **чрез динамично проследяване** и при **конкретно клинично състояние**.

Принципи на лечението на ДИК синдром

Комплекс от мерки с **цел** прекъсване на порочния кръг.

- Лечение на основното заболяване
- Антикоагулантна терапия. **Хепарин** - инактивиране на **фХа**. Малки дози.

Дискутабилна. Подходяща при хронични форми.

Дозировка - различни становища.

70-140 U/kg i.v. на всеки **4ч.** или **15-20 U/kg** в трайна венозна инфузия. Други - **x 50 U/kg** през **4 ч.** Поради налична **тромбоцитопения**.

Антитромбин III - основен антикоагулантен инхибитор.

Цел - ↑ нивото до **100-120%**.

➤ Заместваща терапия с **кръв** и **кръвни продукти**.

ПЗП - съдържа всички коагулационни фактори, инхибитори и плазминоген.

Криопреципитат - съдържа факторите VIII, XIII, Вилебранд, фибриноген и фибронектин.

Фибриноген - цели се мин. хемостазно ниво **1.5 г/л**.

Тромбоцитен концентрат - при изразена тромбоцитопения.

Кръв - при масивни външни хеморагии - мах прясна кръв.

- Лечение с **антипротеазни** и **антифибринолитични средства** - активираната фибринолиза е защитен механизъм при **ДИК**, целящ възстановяване на **микроциркулацията**.

Антипротеазни - **Trasylol, Contrical**

Антифибринолитични - **ЕАК, РАМВА** и **транексамова киселина**.

Прилагат се внимателно при овладяна **вътресъдова коагулация!**

Тактика на лечението на ДИК

Остър ДИК - точна клинико-лабораторна диагноза със сигурни данни за **активна коагулация** или **фаза на консумативна коагулопатия**. (лечение на основното заболяване; при необходимост от кръвопреливане-прясна кръв, затоплена).

- Ако нивото на **фибриногена** и **PLT** са ниски, без кървене и не предстои хирургична намеса-**наблюдение**.
- При изразена консумация на **фибриноген** и **PLT** и има хеморагична диатеза:
 - с овладян отключващ момент - заместваща терапия с **кръв** и **плазмени препарати**.
 - при неовладян отключващ механизъм - **хепарин** в малки дози: **2500 U** начална доза i.v., последвана от **x 5-10 U/kg/h** в капкова инфузия.

При изразена **хипофибриногенемия** и удължено **APTT**- подходяща е **ПЗП**.

При изразена **тромбоцитопения** - тромбоцитен концентрат **1U** на **5-10 кг** телесна маса.

Хроничен ДИК

Бавен и продължителен процес (левкози, иноперабилни Са)

Болният е под активно наблюдение:

- Следи се за поява на хеморагична диатеза в устната кухина и очните дъна.
- Хемостазата се следи в динамика с лаб. методи (при консумация на хемостазния потенциал - хепарин в малки дози)
- При спадане броя на PLT и нивото на фибриногена - заместваща терапия с кръвни съставки или плазмени препарати.
(при остра промиелоцитна левкемия добър ефект има от прилагането на ЕАК, транексамова киселина, съчетани с хепарин).

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО

