



ZESPÓŁ CZYNNIKÓW PROTROMBINY

II; VII, IX, X,

w leczeniu krwotoków
u
chorych z nabytymi zaburzeniami
krzepnięcia

Małgorzata Złotorowicz
Klinika Anestezjologii CMKP Warszawa

SKAZY OSOCZOWE **NABYTE**

- Zmniejszona produkcja czynników krzepnięcia
- Zwiększone zużycie - DIC
- Zwiększona utrata – masywny krwotok

PACJENTKA

- K.K.lat 29.ciąża trojacza 35Hbd; po zapłodnieniu pozaustrojowym; z nadciśnieniem indukowanym ciążą w przebiegu, którego doszło do wystąpienia zespołu HELLP.
- Do Kliniki Położnictwa i Ginekologii przyjęta z powodu nagłego pogorszenia stanu ogólnego (*duszność spoczynkowa; obrzęki całego ciała; żółtaczka; kardiomiopatia rozstrzeniowa, nadciśnienie*).

Zespół HELLP

Występuje w 10% u kobiet w stanie przedrzucawkowym, zdarzają się przypadki wystąpienia tego zespołu u kobiet z prawidłowym RR

- Hemoliza (**H**)
- Podwyższony poziom enzymów (**E**) wątrobowych(**L**)
- Niska liczba płytek (**LP**)

Śmiertelność matek 3,1%; umieralność okołoporodowa płodów i noworodków 24,2%

wg.Martin et all 1990

Badania dodatkowe w dniu przyjęcia: AlAT-
203; AspAT- 263; bilirubina 2mg%, L.płytek-
100 tys. PT-32,6s.;INR-2,7; APTT-51s;
D-dimery- 800mcg/l; AT III-26%;
kreatynina 1,9mg%; białko 5,0 g%.

Chorą zakwalifikowano do cc w trybie pilnym.

Operowana w znieczuleniu ogólnym z ryzykiem
3N wg ASA.

Przed zbiegiem chorej podano:

- Osocze świeżo mrożone 4j.
- AT III 1000j

Do zabiegu przygotowano:

- ME w ilości 6j.
- Osocze świeżo mrożone 6j.

Cięciem cesarskim urodzono troje dzieci:

CZND-7p; CZND-9p; SZND-10p.w skali Apgar.

Z powodu atonii usunięto macicę.

Utratę krwi podczas operacji oceniono na > 3l.

Przyjęta do OIT

niewybudzona, zaintubowana, podłączona do respiratora, we wstrząsie krwotocznym, z klinicznymi objawami skazy (*przez dreny założone podczas operacji, pochwę, z rany, z wkłuć – obfite broczenie*).

Hb-5,8g%

**Układ krzepnięcia: PT-26s.; INR-2,0; APTT-61s;
l.płytek-45 tys. AT III 40%; Fibrynogen 200
mg%, D-dimery – 600 mcg/l**

Uzupełniano krew, osocze, KKP, podano AT III

Nadal krwawienie, Hb 6g% (*pomimo toczenia ME*)
zdecydowano na podanie rFVIIa 40mcg/kg
uzyskano jedynie krótkotrwałą (1-2 h) poprawę.

Kiedy krwawienie ponownie nasiliło się
zdecydowano o podaniu czynników zespołu
protrombiny (**Protromplex**) 3600 IU-
krwawienie wyraźnie zmniejszyło się. (PT 20s;
INR 1,2)

W 4 dobie po cc znaczne powiększenie obwodu brzucha, ponowny spadek Hb do 6,4g%, chora zakwalifikowana w trybie pilnym do kolejnej laparotomii

Podczas operacji ewakuowano krwiak z ok.przymacicza, podkłuto kikut pochwy,

W następnych dobach stabilizacja stanu ogólnego, stabilizacja układu krzepnięcia.PT-16s.;INR-1,0; APTT-34s.;TT-15s.PLT>100 tys.; AT III 85%, rozpoczęto odzwyczajanie chorej od respiratora.

W pierwszej dobie odzwyczajania od respiratora przy próbie wymiany rurki intubacyjnej doszło do „rozwarstwienia” ściany tchawicy poniżej strun głosowych, odmy, kolejna próba intubacji nieskuteczna (*Sat 20%; bradykardia*) w trybie pilnym wykonano tracheostomię, równocześnie prowadząc akcję reanimacyjną.

Reanimacja skuteczna – chora z pełnym kontaktem. Odmě opłucnową zdrenowano.

Przez kolejne 10 dni leczona w OIT , w tym czasie 2x wystąpiło groźne krwawienie z dróg oddechowych, leczone zachowawczo + płukanie oskrzeli przy użyciu bronchofiberoskopu. Zaburzeń w układzie krzepnięcia u chorej nie stwierdzano. W 5-ej dobie, od założenia usunięto drenaż opłucnowy.

W 20-ej dobie przekazana do Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, skąd po kolejnych 10 dniach w stanie zadawalającym wypisana do domu.

Trójka dzieci żyje i ma się dobrze !!!

Podczas kolejnych operacji oraz w trakcie leczenia w OIT chora otrzymała łącznie:

- Osocza świeżo mrożonego 11 690 ml**
- KKCz 14 485 ml**
- Krew pełna 320 ml**
- KKP 1 875 ml**
- Protromplex 3600 UI**
- AT III 16 000 j.**

Przypadek II

Pacjent: B.K., l. 42, M, 63 kg.

Choroba zasadnicza: Rak trzustki

Choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze,
marskość wątroby

Leczenie: Pankreatoduodenektomia z utratą ok.
3000 ml krwi z nacieku nowotworowego. W
czasie operacji przetoczono ME 4j, FFP 6j.
Pozostawiono 4 serwety chirurgiczne.

Po operacji przyjęty do OIT

- Po 45 min. nasilenie krwawienia - reoperacja
Wypłukano jamę otrzewnej. Nie znaleziono
miejsca krwawienia, zastosowano ponownie
packing z 16 serwet chirurgicznych.

Podano **2,4 mg (38 mcg/kg) rFVIIa**, krwawienie
nieco zmniejszyło się. Zamknięto powłoki
brzuszne.

Chory ponownie przyjęty do OIT

Po 1 godz od podania rFVIIa ponownie objawy
skazy, broczenie z rany, z miejsc wkłucia, ze
śluzówek jamy ustnej

- Pomimo przetoczenia w OIT ME 10j; FFP 16j, KKP 6j (*Hb 5-6g%, PLT 40 tys, PT,APTT,TT nieoznaczalne*), podano Protromplex 3600 UI – krwawienie wyraźnie zmniejszyło się
- Po 24 godzinach usunięto packing, podczas tego zabiegu przetoczono ME 2j, FFP 2j
- Po zabiegu ponownie przyjęty do OIT
- Stan chorego powoli stabilizował się.
- Włączono profilaktykę przeciwzakrzepową (Clexane 40 mg x 2).

Efekt zastosowania czynników zespołu protrombiny:

Klinicznie: zmniejszenie krwawienia, pozwalające na „spokojną” transfuzję i reoperację „*dopiero*” po 14 godzinach.

Laboratoryjnie: ze względu na masywny krwotok początkowo czasy PT, APTT, TT były nieoznaczalne, po podaniu kompleksu czynników zespołu protrombiny oraz FFP (*PT 23,5s; aPTT 50,2s; INR 1,5*)

- W 3 dobie po ostatnim zabiegu doszło do gwałtownego pogorszenia wydolności oddechowej, w rtg cechy zatorowości płucnej, *D-dimery 20 tys. TT -70 s., AT III 40%*
- Włączono heparynę 10 000 j. (bolus) następnie wlew 500j/h, uzupełniono ATIII,
- W 4 dobie ONN z anurią - hemofiltracja.

W 6 dobie zmarł z objawami niewydolności wielonarządowej (ARDS, ONN, ONK).

KRWOTOK

- Ocenić czy pochodzi z drobnych czy dużych naczyń
- Ocenić stopień utraty krwi
- Jeszcze raz sprawdzić stan przedoperacyjny
(w dokumentacji chorego)
- Sprawdzić jakie leki chory otrzymał przed operacją i śródoperacyjnie
- Pobrać krew na badanie układu krzepnięcia
- Uzupelniać łożysko naczyniowe !!!



NAJCZĘSTSZE PRZYCZYNY KRWAWIENIA ŚRÓDOPERACYJNEGO

- **Niedostateczna chirurgiczna hemostaza**
- **Zaburzenia układu hemostazy-**

skaza krwotoczna

(płytkowa, osoczowa, naczyniowa)

Nagły początek uogólnionego krwawienia u osoby bez uprzedniej historii krwawień

O czym przede wszystkim należy myśleć ?

- Ciężka małopłytkowość
- DIC
- Manifestacja nabytego inhibitora cz.VIII
- Nasilenie fibrynolizy

a może ?

Ujawniła się skaza krwotoczna wynikająca z izolowanego niedoboru lub mnogich niedoborów czynników krzepnięcia ??

PRZED OPERACJĄ

układ hemostazy oceniamy na
podstawie:

- **WYWIADU:** *pozytywny* wywiad rodzinny sugeruje możliwość skazy
negatywny **nie wyklucza**
wrodzonego charakteru skazy
- **BADANIA KLINICZNEGO**
- **BADAŃ LABORATORYJNYCH**

PYTANIA – które należy zadać choremu z grupy ryzyka

- **Czy i kiedy występowały krwawienia - *samoistnie czy po urazach* ?**
- **Jak długo trwały ?**
- **Przy pomocy jakich metod zostały opanowane?**
- **Jaki charakter miały krwawienia ?**
- **Czy chory nie zażywał ostatnio(*kiedy*) Aspiryny?**
- **Czy nie występują choroby wątroby, nerek, zespół złego wchłaniania?**

BADANIA LABORATORYJNE

- **Czas protrombinowy PT** (*12 – 16 s*)
- **Wskaźnik PT- INR** (*80 – 120%*) – *INR 1,0*
- **Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji APTT** (*37 – 46 s*)
- **Czas trombinowy – TT** (*14 – 16 s*)
- **Czas krwawienia** (*3-8 min. Met.Ivy*) ?
- **Liczba płytek**

CZY WSZYSCY PACJENCI PRZED OPERACJĄ POWINNI MIEĆ OZNACZONY KOAGULOGRAM ?

NIE !!! - Nie wszyscy

Badania powinni mieć wykonane chorzy z:

- **Dużym prawdopodobieństwem defektu hemostazy**
- **Do rozległych zabiegów operacyjnych**
- **Z chorobami wątroby, nerek, niedożywieni, z nowotworami trzustki ,prostaty, żołądka**

NABYTE NIEDOBORY OSOCZOWYCH CZYNNIKÓW KRZEPNIĘCIA

- Niedobór witaminy K, niezbędnej do syntezy protrombiny
- Upośledzenie syntezy czynników krzepnięcia w wyniku uszkodzenia wątroby
- Nadmierne ich zużycie w procesie wykrzepiania śródnaczyniowego
- Nadmierny ich rozpad w wyniku uczynnionej fibrynolizy
- Unieczynnienie czynników przez krążące antykoagulanty

Niewydolność wątroby

zaburzenia krzepnięcia zależą od:

- Stopnia zaawansowania choroby
- Stopnia cholestazy
- Stopnia odżywienia chorego

NIEWYDOLNOŚĆ WĄTROBY

zaburzenia krzepnięcia

przyczyny:

- upośledzona synteza czynników krzepnięcia
- produkcja nieprawidłowych czynników krzepnięcia
- nieprawidłowe wychwytywanie aktywnych czynników krzepnięcia
- przyspieszone zużywanie czynników krzepnięcia

- ❑ **Małopłytkowość** : splenomegalia (*nadciśnienie wrotne*); obniżony poziom trombopoetyny; osłabiona adhezja płytek (*w przewlekłej niewydolności wątroby*) – **wzrost FDP** (*upośledzone usuwanie z osocza*), **zwiększona adhezja** (*w ostrej postaci niewydolności*)
- ❑ **Nasilenie pierwotnej fibrynolizy** : *niedobór inhibitorów, głównie alfa2-antypłazminy; wolniejsza eliminacja t-PA*

□ DIC

- Obniżony klirens aktywnych czynników krzepnięcia
- Obniżony klirens t-PA
- Obniżona produkcja AT III, BC, BS i alfa 2 -AP

Niewydolność wątroby operacje doraźne

- FFP 10-15 ml/kg
- Koncentrat ludzkich czynników zespołu protrombiny (PCC)

**Dawka j.m.= pożądane skrócenie PT (%normy)
x m.c. x 1,2**

**Jeśli $PT > 50\%N$ – dawka PCC 25-30 j.m./kg m.c.
(2400 j.m. lub 4 800 j.m.)**

Wielkość dawki, częstość jej podawania jak również czas trwania leczenia zależą od intensywności krwotoku i ciężkości zaburzeń hemostazy

Wg.prof.St.Łopaciuk

Niewydolność wątroby zaburzenia krzepnięcia - krwawienie

POSTĘPOWANIE

- Osocze świeżo mrożone
- Zespół czynników protrombiny (*bogaty w cz. VII, nie zawiera cz. V i XI, których poz. W niewydolności wątroby jest znacznie obniżony*)
- DDVP 0,3 mcg/kg
- Estrogeny 0,6 mg/kg przez 5 dni
- Vit.K

Mannuci PM, Lancet 1996;2:542-545

SKAZA W PRZEBIEGU NIEDOBORU

Wit.K

Przyczyny niedoboru Wit.K

- ❑ Uboga dieta
- ❑ Upośledzone wchłanianie wit.K (*zahamowane wydzielanie żółci do światła jelita – kamica, nowotwór, zewnętrzne przetoki żółciowe; zespół upośledzonego wchłaniania – ch. Crohna; zespół krótkiego jelita*)
- ❑ Niedostateczne wytwarzanie wit.K przez jelitową florę bakteryjną np. antybiotykoterapia

SKAZA W PRZEBIEGU NIEDOBORU

Wit.K

Przyczyny niedoboru Wit.K

- ❑ Upośledzone wykorzystanie wit. K przez uszkodzoną komórkę wątrobową.
- ❑ Upośledzone wykorzystanie wit.K w wyniku stosowania doustnych antykoagulantów.

KOAGULOGRAM - WYDŁUŻONY
CZAS PROTROMBINOWY (PT)

POSTĘPOWANIE

Wit K1-iv 1-5mg (*1mg/min*) - efekt po 6-8h; przy sprawnej komórce wątrobowej już po 3-4 godz. normalizacja PT,

brak reakcji na wit. K – uszkodzenie wątroby.

Jeśli czynne krwawienie lub nagły zabieg operacyjny to:

- **osocze świeżo mrożone 10-20 ml/kg** *podwyższa poziom czynników krzepnięcia o 20-30%*
- **koncentrat zespołu czynników protrombiny** *50-75 j/kg*

- **1ml FFP zawiera 0,8 – 0,9 j.m. czynników protrombiny**
- **1 ml Prothromplex zawiera 25 j.m. VII i 30 j.m. II,IX,X**

1 op.(20 ml) Prothromplexu odpowiada 550 – 750 ml FFP

- **Rekomendowana objętość FFP dla pacjenta ważącego 70 kg wynosi średnio 1050 ml**
- **Objętość PCC dla w/w. pacjenta wynosi 80 ml (4 op. PCC)**

Chory leczony DA wymaga operacji

Wysokie ryzyko zakrzepicy i rozległa operacja w trybie nagłym

Wskaźnik protrombinowy < 50% bardzo duże ryzyko krwawienia

1. **Przetoczyć FFP 10-15 ml/kg lub PCC + DA(+)**
2. **DA(-), przetoczyć FFP lub PCC ,włączyć heparynę w dawce leczniczej**

Chory leczony DA wymaga operacji

Wysokie ryzyko zakrzepicy i operacja w trybie planowym

DA odstawić, włączyć heparynę 3-4 dni przed zabiegiem - INR 1,5 – 1,8; a *na czas operacji przygotować FFP, PCC oraz r-VIIa (NovoSeven)*

DA

Normalizacja INR

- INR 2,0-3,9 – 25 j.m./kg PCC
- INR 4,0-5,9 – 35 j.m./kg PCC
- INR >5,9 – 50 j.m./kg PCC

co 6 - 8 h + 1-5 mg i.v. wit. K

Leczenie substytucyjne w zależności od wyników badań koagulacyjnych, m.in. poziomowi AT III (> 70%)

British Journal of Hematology, 2001, 114, 271-280

Postępowanie w przypadku zabiegów inwazyjnych u chorych leczonych DA

*VI wytyczne American College of Chest Physicians
Chest, 2001:119 (suppl)*

- Małe ryzyko choroby ŻChZZ **przerwać leczenie DA ok.4 dni przed zabiegiem, co pozwoli na powrót INR do wartości bliskich prawidłowym, w okresie okołoperacyjnym włączyć HDCz 2C**
- Średnie ryzyko ŻChZZ j.w. po zabiegu **włączyć DA, początkowo łącznie z HDCz. 2C**

- Duże ryzyko ŻChZZ (*np. chorzy, którzy niedawno <3mies.przebyli epizod ŻChZZ, chorzy z mechaniczną protezą zastawki mitralnej lub z zastawką kulkową*), należy przerwać leczenie DA ok.4 dni przed operacją, pozwolić na powrót INR do wartości prawidłowych i w tym momencie (ok.2 dni przed zabiegiem) rozpocząć leczenie HNF lub HDCz w dawce terapeutycznej. Obawiając się krwawienia można na 12 – 24 h przed operacją zaprzestać leczenia heparyną. **2C**

- U chorych, u których ryzyko krwawienia jest bardzo małe, należy kontynuować DA, jedynie zmniejszyć dawkę na 4-5 dni przed operacją, aby INR 1,3-1,5, a po operacji powrócić do poprzedniej dawki. **2C**
- Przed zabiegami stomatologicznymi, przy małym ryzyku krwawienia – nie przerywać leczenia DA **2C**
- Przed zabiegami stomatologicznymi, przy kontroli krwawienia – nie przerywać leczenia DA, jedynie zastosować miejscowo leki antyfibrynolityczne **2B**

Krwawienie zagrażające życiu

- Wstrzymać DA
- Przetoczyć koncentrat czynników zespołu protrombiny – np. *Prothromplex-T*
- Przetoczyć FFP 15 ml/kg
- Podać wit. K1 10 mg w powolnym wlewie (*efekt po kilkunastu godzinach*)
- W razie potrzeby, zależnie od wartości INR postępowanie to można powtórzyć

DA

12 pacjentów z krwawieniem śródkomorowym,
6 PCC, 6 FFP

- **PCC** INR 4,86(2,5-10,0) \Rightarrow 1,32,korekcja po **41min.**

50 j.m./kg PCC + 10 mg i.v. wit. K

- **FFP** INR 5,32(2,4-10,0) \Rightarrow 2,32,korekcja po **115 min.**, konieczność dalszego podawania FFP

4 jednostki FFP + 10 mg i.v. wit K + następne dawki

W badaniu obejmującym grupę 5 000 pacjentów otrzymujących DA. Chorzy wymagali interwencji chirurgicznej i szybkiej normalizacji INR.

I grupa pacjenci leczeni PCC z FFP

II grupa leczeni FFP

WYNIKI : chorzy z grupy I uzyskali czas korekcji INR zdecydowanie lepszy aniżeli w grupie pacjentów leczonych wyłącznie FFP.

Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage, Neurosurgery, 45,1113-1119,1999.

Nabyta hemofilia A

autoprzeciwciała przeciwko czynnikowi VIII i vWF

**Krażący inh. cz. VIII (oprócz hemofilii),
może występować :**

- *Po przetoczeniach krwi i osocza*
- *Choroba Crohna; SLE; RZS; sklerodermia; miastenia; ciąża ; połów; łuszczyca; pęcherzyca*
- *Po lekach: Pc; sulfonamidy; fenotiazyna*

- Objawy kliniczne: wylewy po niewielkich urazach, nieoczekiwane krwawienia po zabiegach chirurgicznych oraz po procedurach inwazyjnych
- Badania laboratoryjne: izolowane wydłużenia APTT (brak normalizacji APTT po dodaniu prawidłowego osocza), PT i TT w normie, oznaczenie miana inhibitora met.Bethesda
- Leczenie: eliminacja krążących p/ciał; w przypadku krwotoku PCC, NovoSeven

CHORY z HEMOFILIĄ i obecnym inhibitorem cz. VIII

- ❑ **Koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC)**
- ❑ **Aktywowany koncentrat czynników zespołu protrombiny (FEIBA)**
- ❑ **Koncentrat wieprzowy cz. VIII**
- ❑ **Rekombinowany cz. VIIa (NovoSeven)**
- ❑ **Eradykacja inhibitora - program uzyskiwania tolerancji immunologicznej(b. duże dawki cz. VIII + FEIBA)**

Nosicielka hemofilii lub chora na vWD poród

- ❑ Oznaczyć poziom cz. VIII, **powinien wynosić >50j/dl**, jeśli <40j/dl przetoczyć. (*czynnik VIII wzrasta w ciąży*); cz. IX w hemofilii B (nie podnosi się w ciąży)- zazwyczaj trzeba go uzupełnić
- ❑ Nosicielki hemofilii oraz w typie I vWD - podać *Desmopresynę*

Dawkowanie: i.v.-0,3mcg/kg –
efekt po 30-60 min.

donosowo-300 mcg/kg ;150 mcg/kg (*dzieci*) efekt po
60 –90 min.

Powtórzenie dawki po 12h

Uwaga – tachyfilaksja, hyponatremia, zatrucie
wodne, drgawki.

**W typie IIB i III vWD poród należy
traktować jak duży zabieg operacyjny**

- przetoczyć FFP lub PCC lub krioprecypitat lub koncentrat cz.VIII i vWF min. przez okres 5 dni po porodzie lub cc.

REASUMUJĄC

**Kompleks czynników
zespołu protrombiny**

Skład

Białko 300-750 mg

z następującą aktywnością czynników

1. Czynnik II 600 j.m.
2. Czynnik VII 500 j.m.
3. Czynnik IX 600 j.m.
4. Czynnik X 600 j.m.
5. Białko C 500 j.m.
6. AT III 15-30 j.m.

7. Heparyna < 250 j.m.
8. Cytrynian sodowy 2 H₂O 80 mg
9. Chlorek sodowy 160 mg

10. Woda do iniekcji 20 ml

Wskazania

Profilaktyka krwawień i leczenie krwotoków u pacjentów z nabytym niedoborem czynników zespołu protrombiny

- Ciężkie krwawienia u pacjentów otrzymujących doustne leczenie przeciwkrzepliwe
- Normalizacja INR w pilnych operacjach i w stanach nagłych u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwkrzepliwe

Uszkodzenie miększu wątroby w przebiegu ciężkiego zapalenia wątroby o etiologii wirusowej, marskości wątroby, toksycznego uszkodzenie lub urazu wątroby

- Rozległe zabiegi operacyjne u chorych z uszkodzeniem wątroby
- Krwawienia z żyłaków przełyku wywołanych nadciśnieniem wrotnym
- Niedobór witaminy K (*niedożywienie, zespół upośledzonego wchłaniania, długotrwała antybiotykoterapia, zastój żółci, CŻP*)

DAWKOWANIE

- ❑ przedawkowanie doustnych antykoagulantów – **1200 – 2400 j.m.**
- ❑ nagły masywny krwotok u chorego np.
- ❑ z niewydolnością wątroby – **2400 j.m.**
- ❑ przed biopsją wątroby – **20-30 j.m./m.c.** (*PT $\geq 1,5x$ normy*)

UWAGA !!

Koncentrat zespołu czynników protrombiny

- **Nie powinien** być stosowany u pacjentów z DIC, u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, chorobą wieńcową lub innymi czynnikami ryzyka zakrzepicy **tylko w stanach krwawień zagrażających życiu**
- Przeciwwskazany u osób z udokumentowaną wrażliwością na heparynę
- W niektórych przypadkach może wystąpić konieczność uprzedniego podania koncentratu AT III

DIC - stanowi przeciwwskazanie do stosowania koncentratów zespołu protrombiny.

- *Wyjątek stanowi opanowanie zagrażającego życiu krwawienia (spowodowanego niedoborem czynników protrombiny) wyłącznie przy jednoczesnym leczeniu przyczyny DIC i po przerwaniu tego procesu odpowiednim leczeniem przeciwzakrzepowym.*

Dawka PROTHROMPLEX-T zależy od wyników testu krzepnięcia przed podaniem heparyny

**Medycyna to sztuka, a nie technika
choćby najbardziej wyrafinowana**



DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ