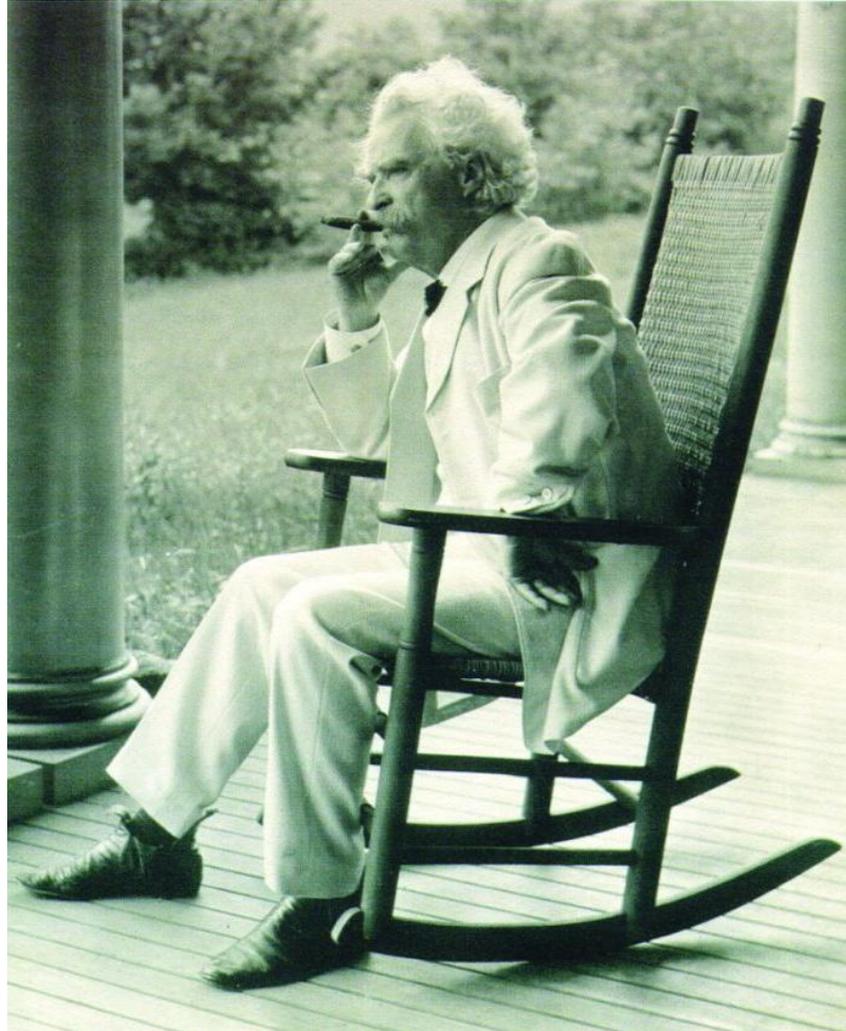


Гемостаз: Норма и немного патологии...

Л.Л. Кривский, FRCA

Southampton University Hospital

Проблема не в том, чего вы не знаете...
А в том, в чём вы уверены на 100%. На самом деле всё
абсолютно не так!



Марк Твен

Система гемостаза

Функции

- Активация коагуляционных механизмов в ответ на повреждение
- Предотвращение спонтанной коагуляции
- Восстановление тканевой перфузии после завершения процесса заживления раны (фибринолиз)

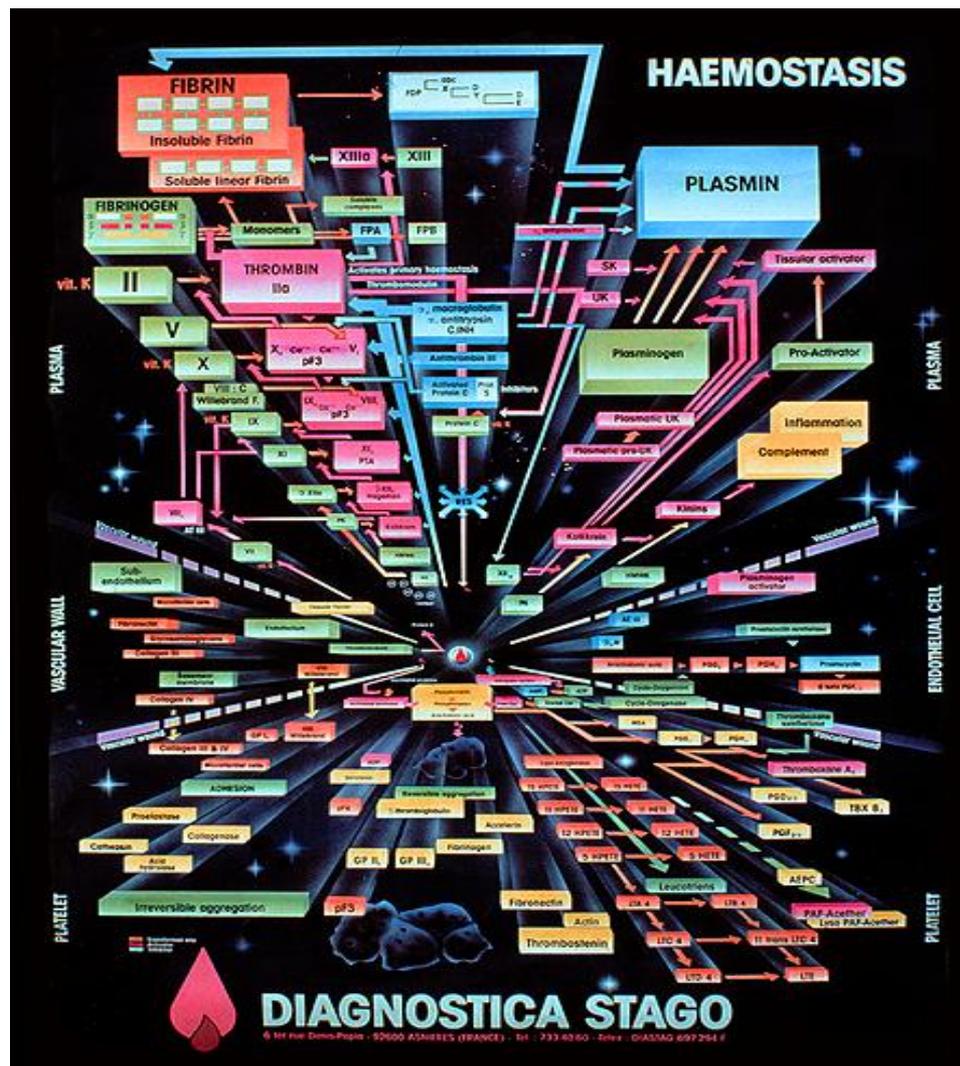
Частые заблуждения

- Система гемостаза включает в себя только тромбоциты и факторы свёртывания
- Система гемостаза нужна исключительно для тромбообразования

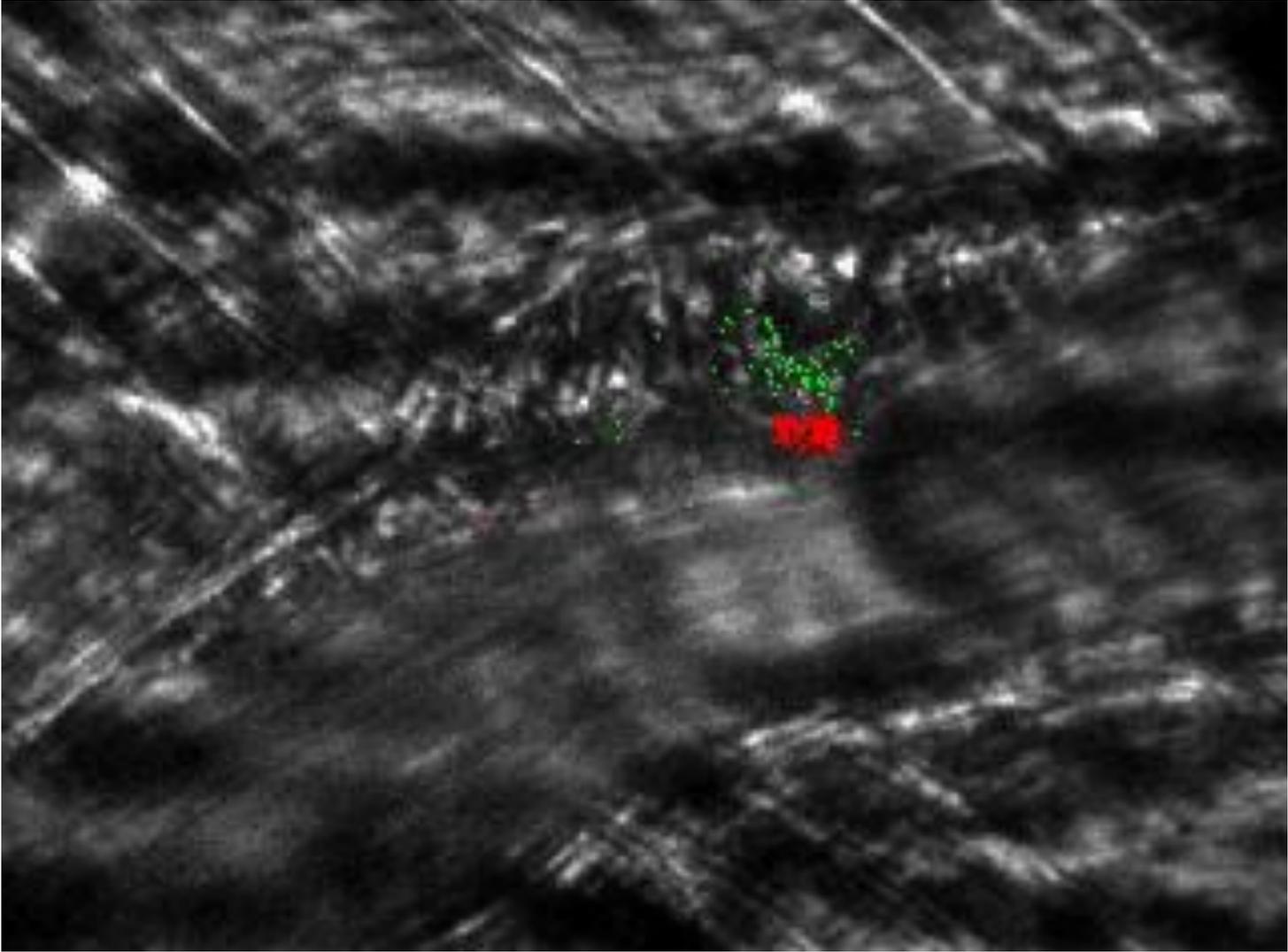
Этапы гемостаза

- Первичный гемостаз: местная вазоконстрикция & формирование тромбоцитарной пробки
- Вторичный гемостаз -
- Фибринолиз

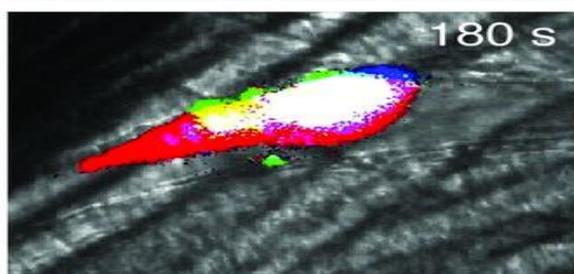
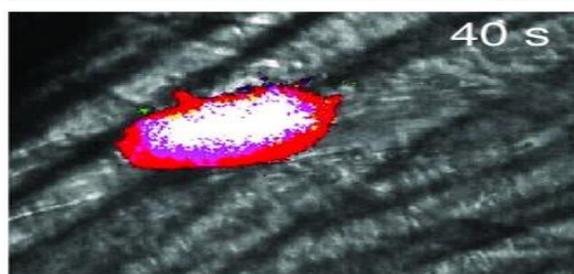
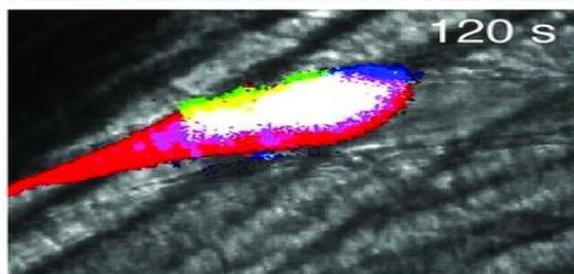
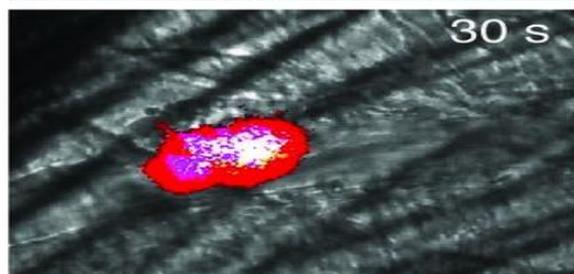
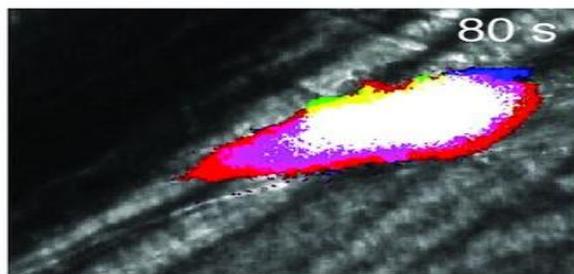
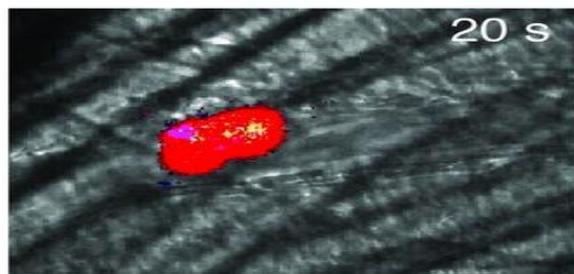
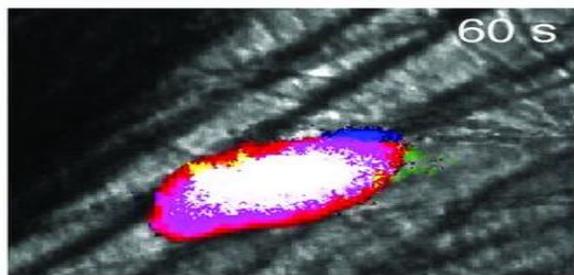
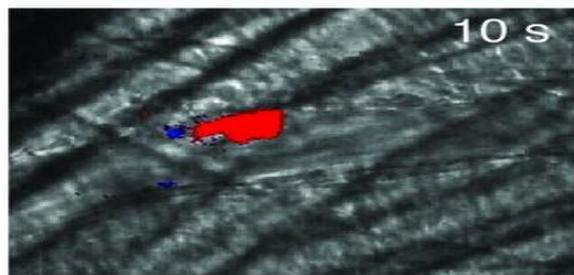
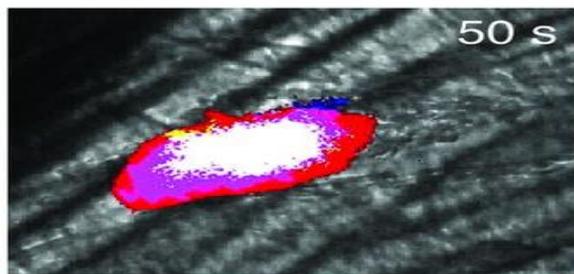
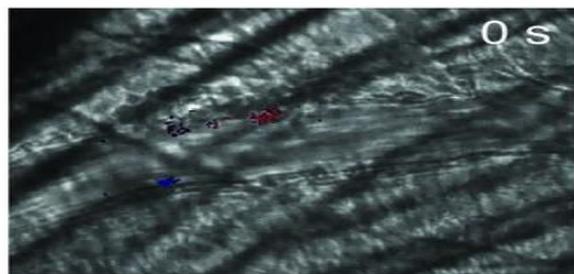
Гемостаз для чайников?

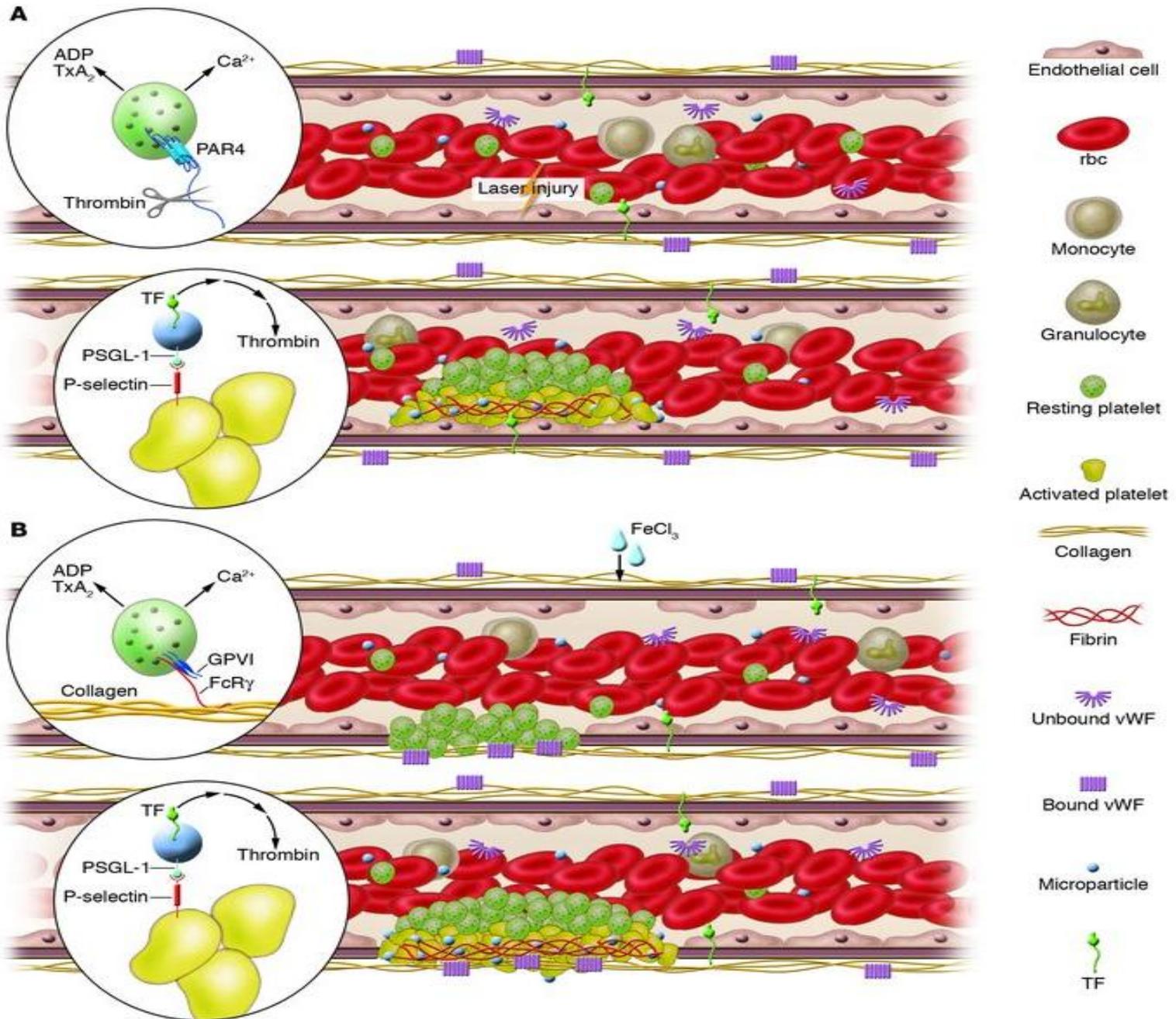


Celi 2003

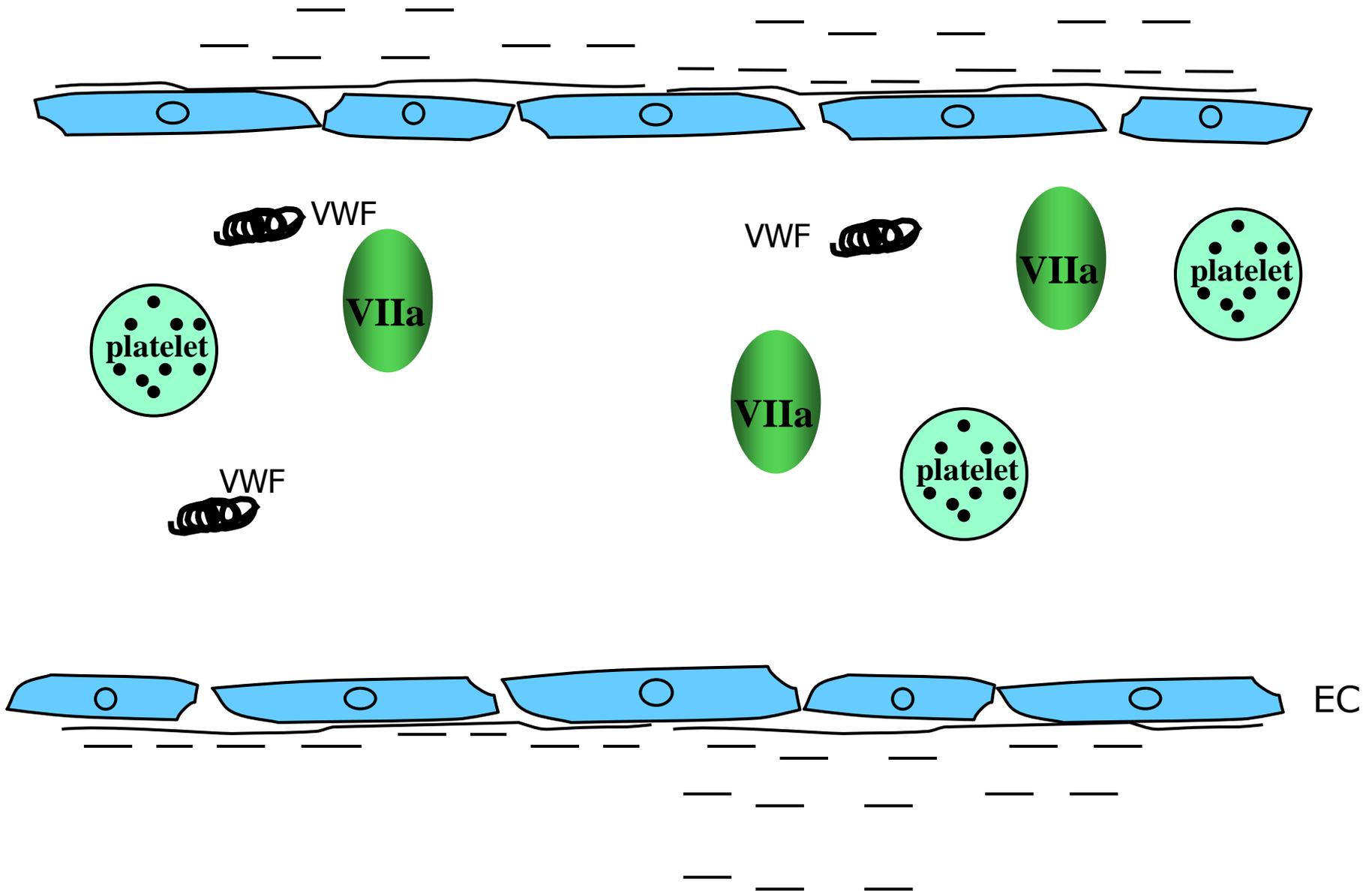


- Platelets
- Tissue factor
- Fibrin + TF
- Fibrin
- Platelet + fibrin
- Platelet + TF + fibrin

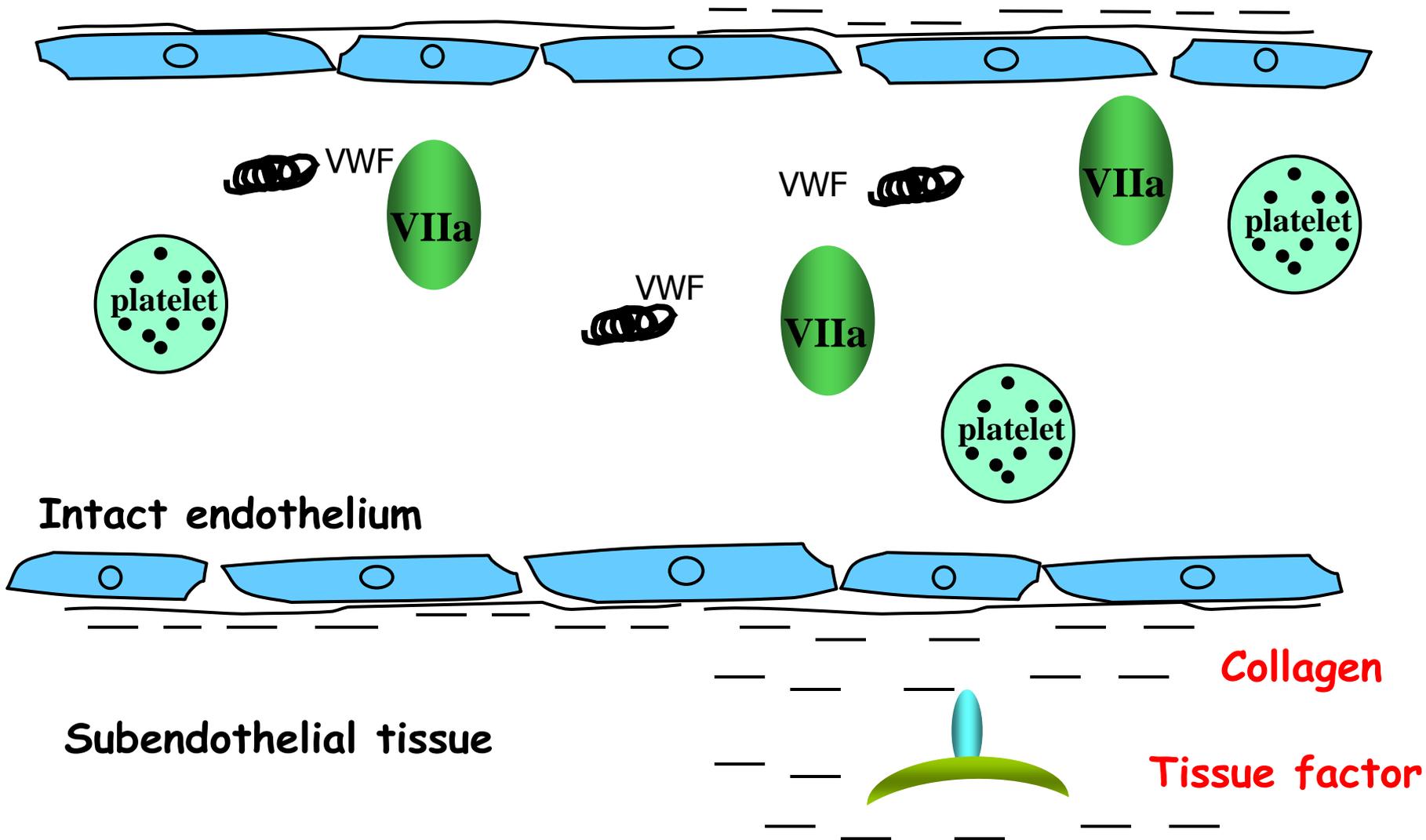




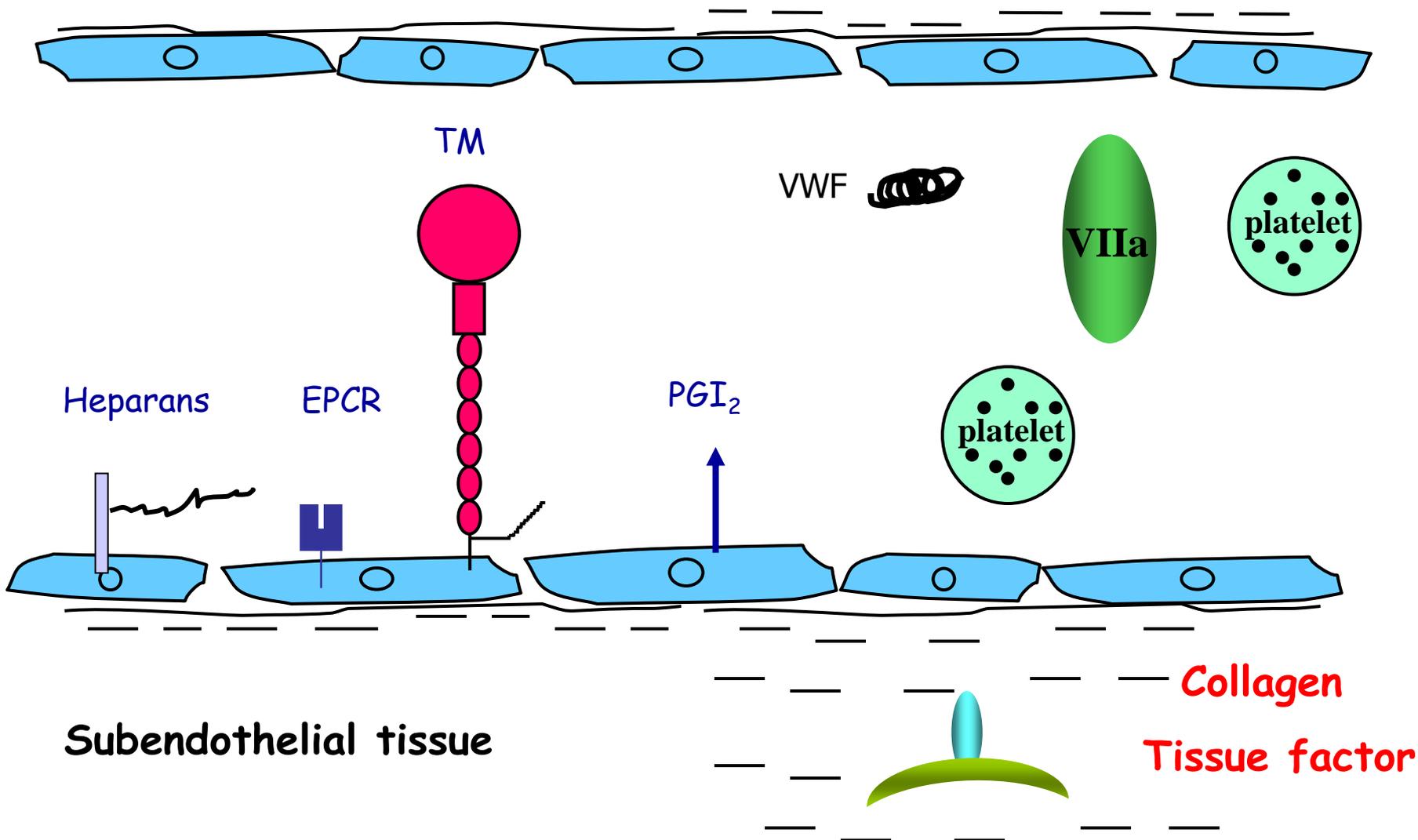
Гемостаз: ключевые факторы



Система гемостаза в покое: инициаторы и кофакторы отделены интактным эндотелием



Система гемостаза в покое: антикоагулянтные функции эндотелия



Триггеры гемостаза в крови

- Фактор Von Willebrand

- триггер

- Связывается с субэндотелиальным коллагеном
 - Распускается под действием пристеночного давления потока крови



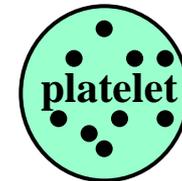
- Механизм действия

- Захват и активация тромбоцитов

- Тромбоциты

- триггер

- Связываются с VWF & коллагеном
 - Тромбин + аутоактивация



- Механизм действия

- Захват других тромбоцитов – формирование тромбоцитарного сгустка
 - Фосфолипидная поверхность для коагуляционных комплексов

- Фактор VIIa

- триггер

- Связывается с тканевым фактором

- Механизм действия

- Энзиматическая инициация коагуляции



Гемостаз «в покое»

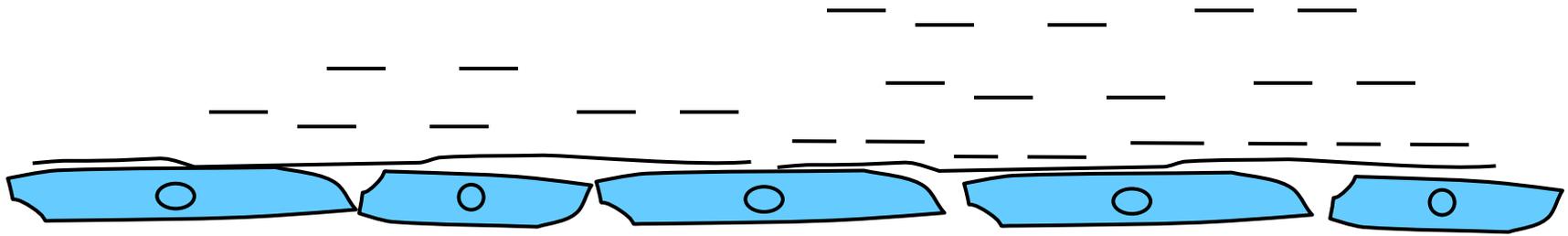
- В норме плазма содержит:
 - Активные пептиды
 - Комплексы тромбин-антитромбин
 - D – димеры

Почему кровь в интактном сосуде не свёртывается?

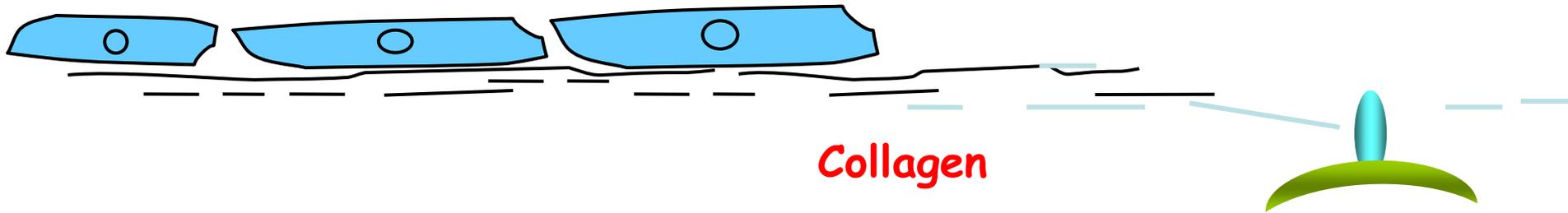
- Факторы свёртывания циркулируют в неактивной форме
- Эндотелий предотвращает контакт инициаторов с тромбогенным тканевым фактором и коллагеном
- Быстрый поток крови удаляет активированные факторы для их дальнейшей инактивации в печени

Первичный гемостаз

Формирование
тромбоцитарного сгустка



Просвет сосуда



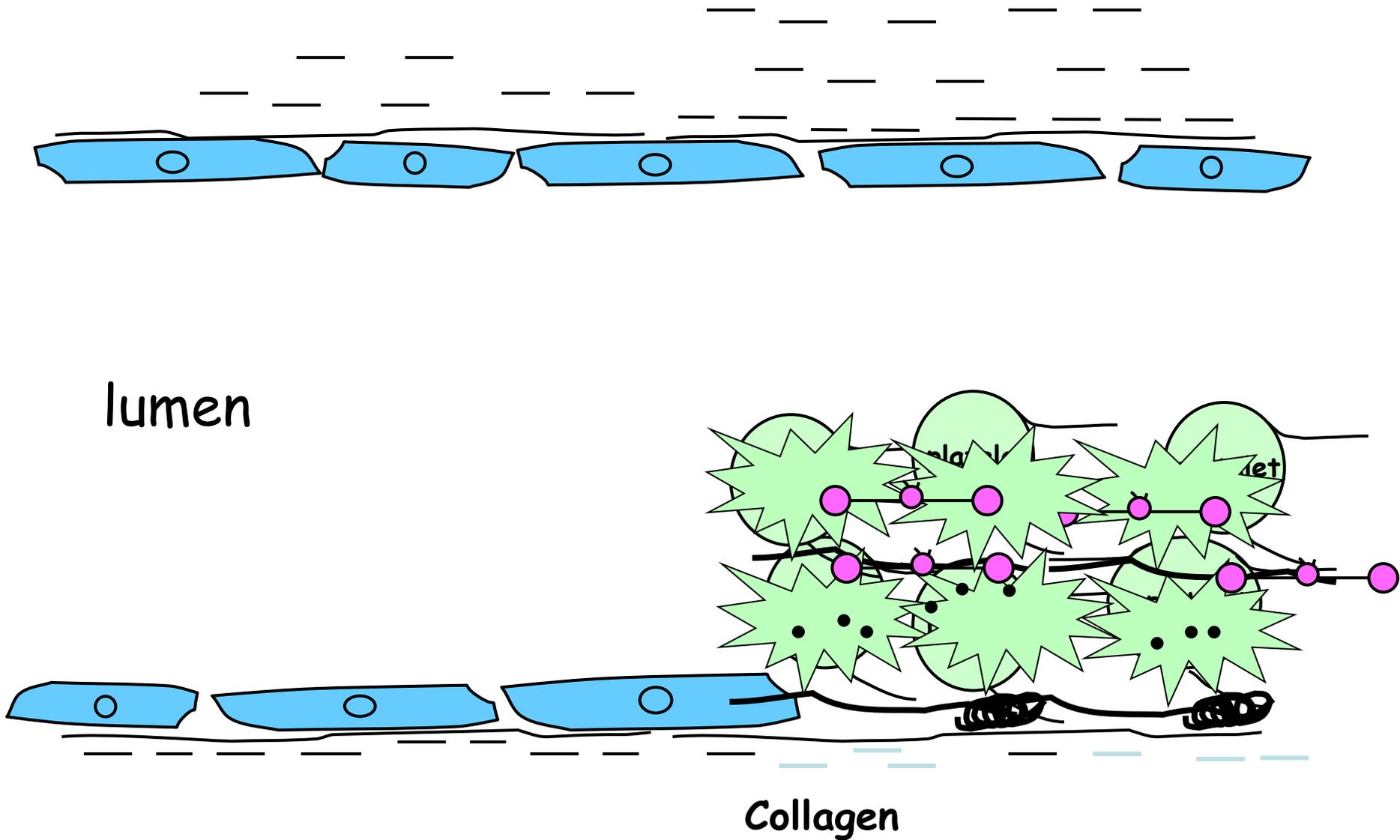
Повреждённая сосудистая стенка

Тканевой фактор

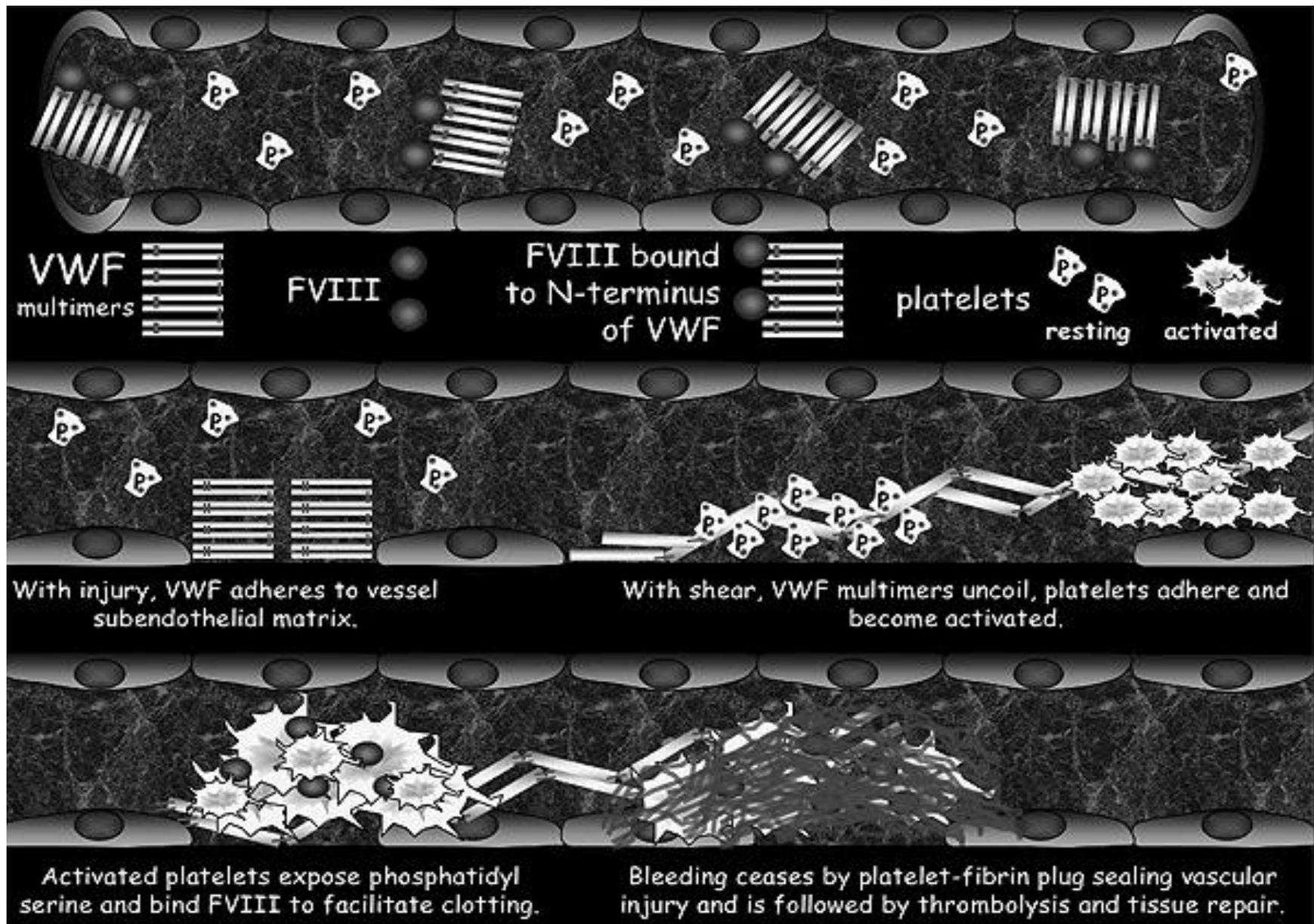
VWF активируется оголёнными колагеновыми
волокнами + и усилением пристеночного потока в
месте повреждения



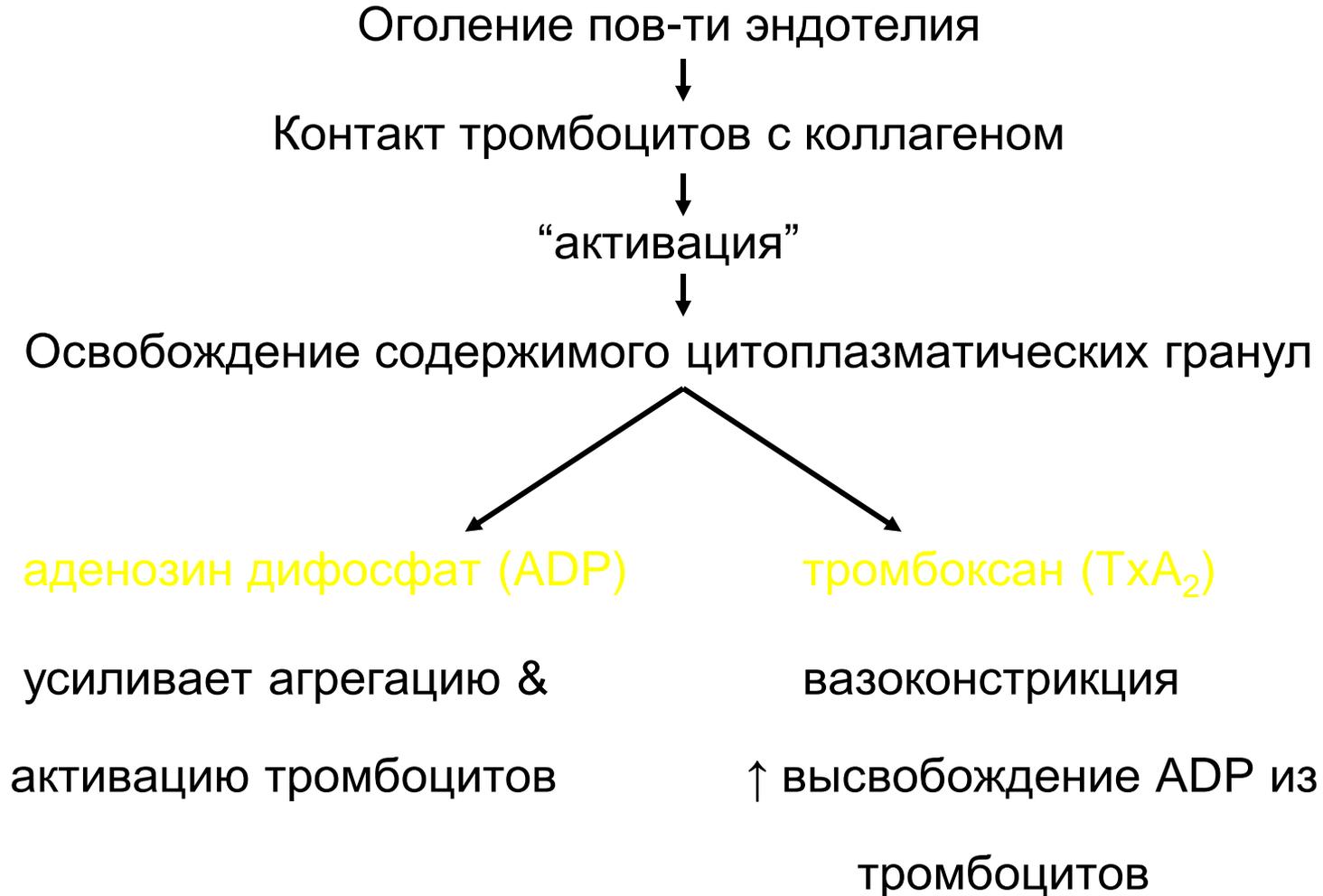
**Усиление
потока**



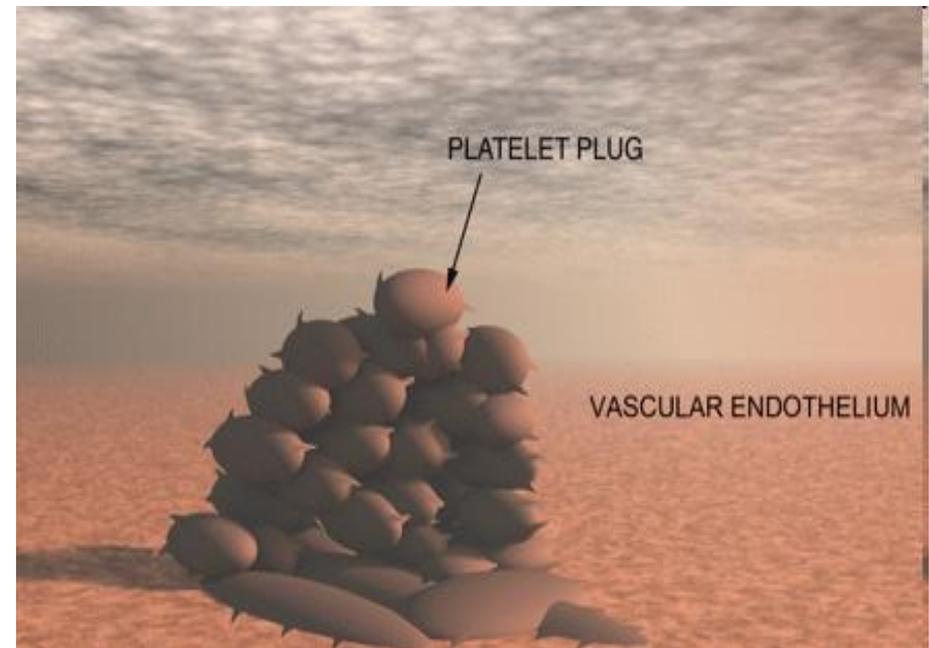
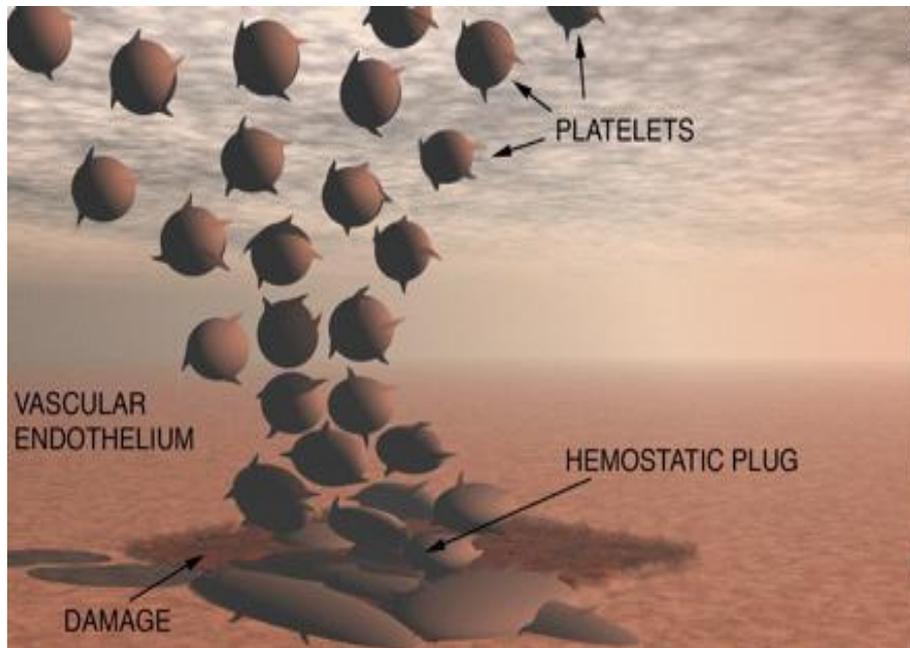
Первичный гемостаз: тромбоцитарная пробка



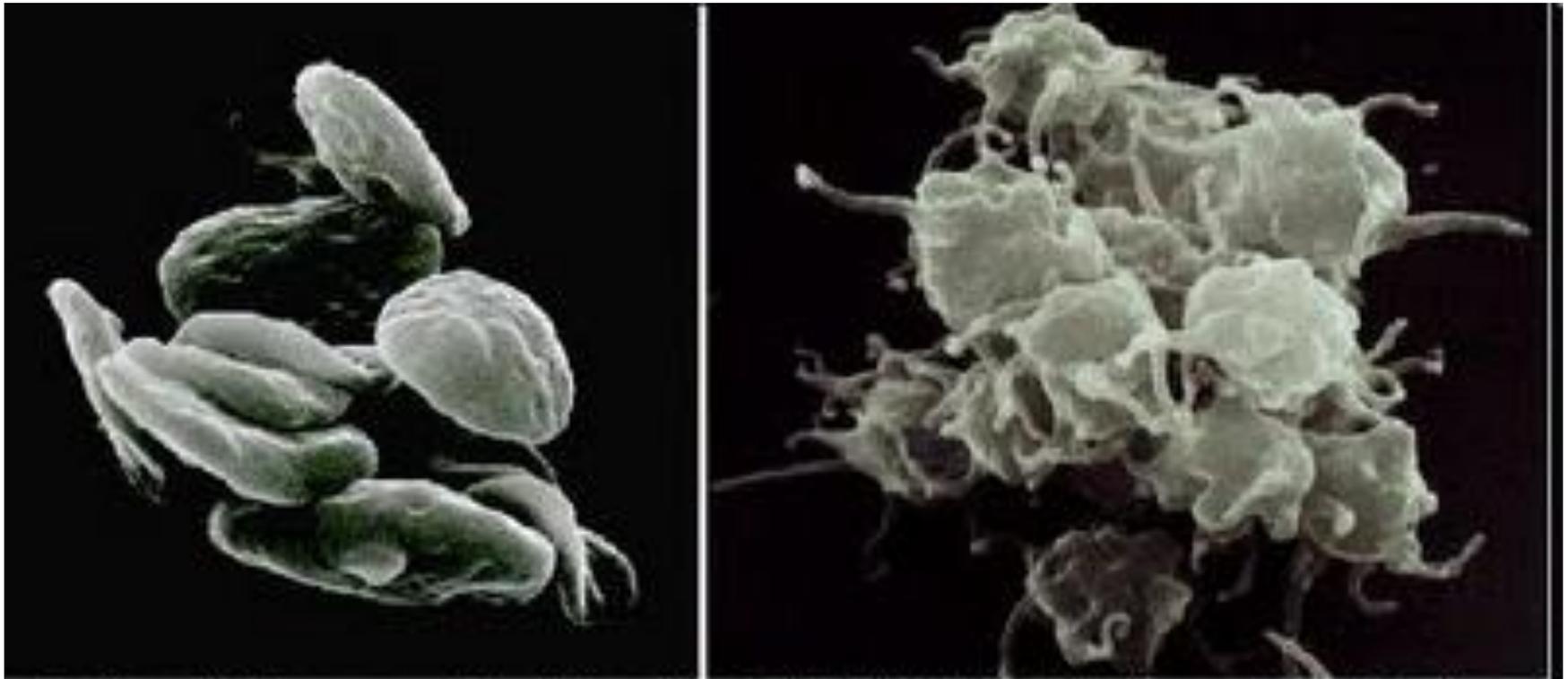
Активация и агрегация тромбоцитов



Первичный гемостаз



Тромбоциты в покое и после активации



Resting platelets are smooth and disc shaped (left). Activated platelets have an irregular shape with many protruding pseudopodia.

(<http://www.perfusion.com/perfusion/articles/general/9905-platelet-anatomy/>)

Первичный гемостаз

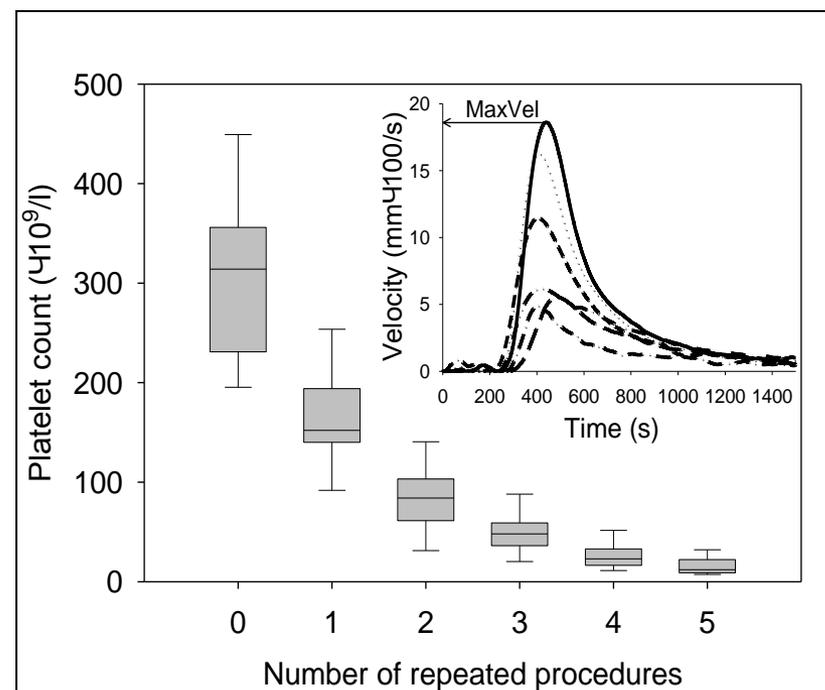
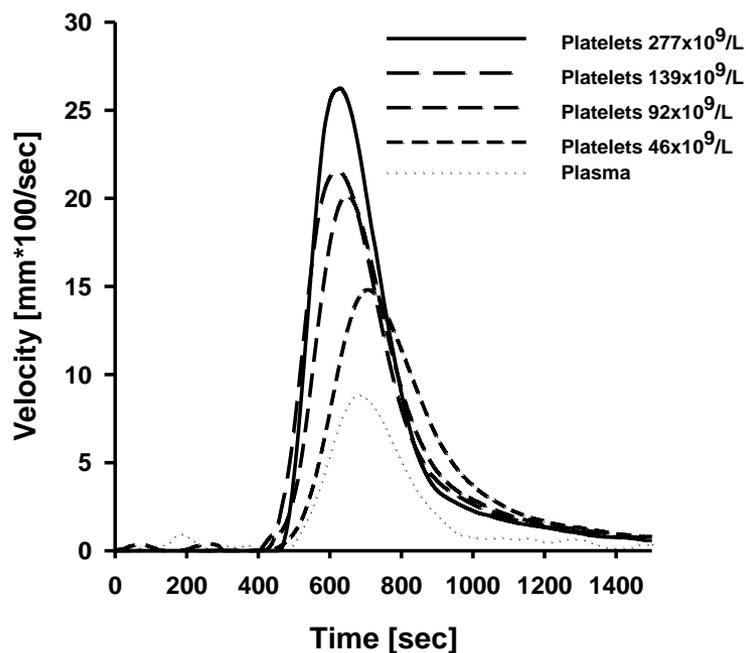
- Необходимые компоненты:
 - коллаген
 - тромбоциты
 - фактор Von Willebrand
- Достаточен при повреждении сосудов малого диаметра
 - крупные сосуды требуют стабилизации (фибрин)

Оценка первичного гемостаза

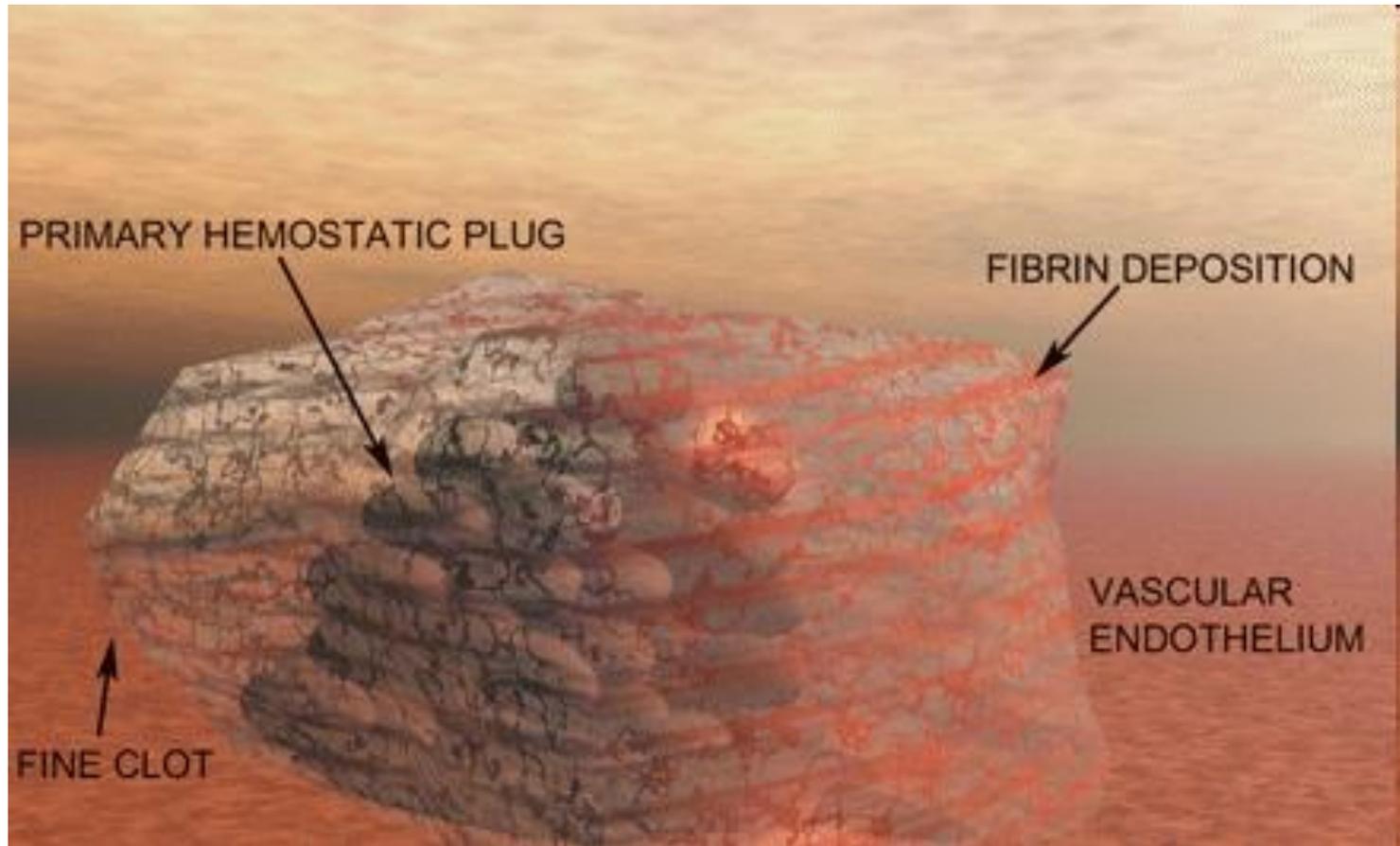
- Количественная – концентрация тромбоцитов (10^9 /л)
- Качественная:
 - ТЭГ
 - PFA-100™

Роль тромбоцитов

- Тромбоциты являются наиболее важным фактором, определяющим скорость формирования и качество кровяного сгустка



Вторичный гемостаз



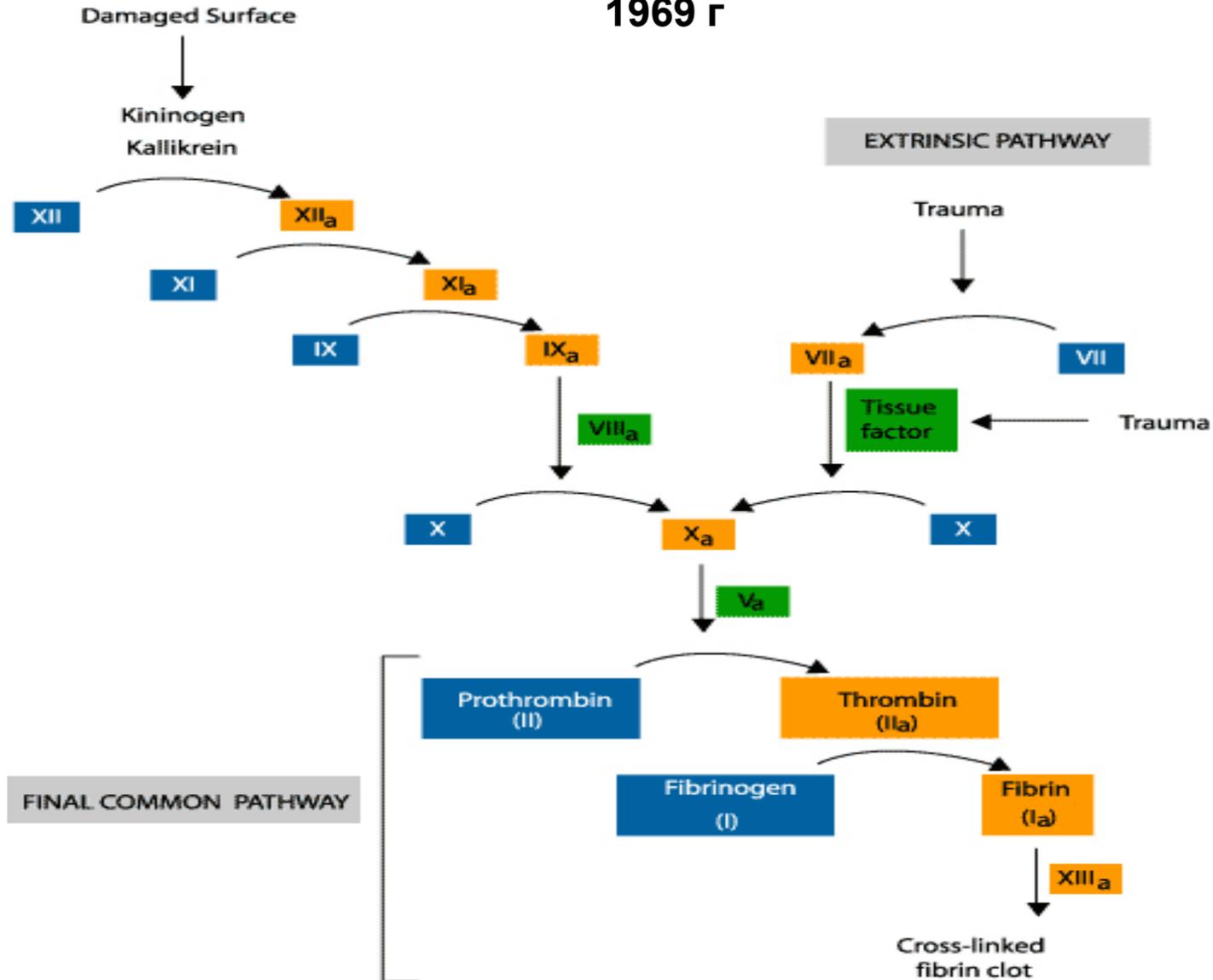
Вторичный гемостаз

- «Классическая» теория – внешний и внутренний путь – 1969 г.
- «Современная» клеточная теория – 2002 г.

INTRINSIC PATHWAY

1969 r

EXTRINSIC PATHWAY

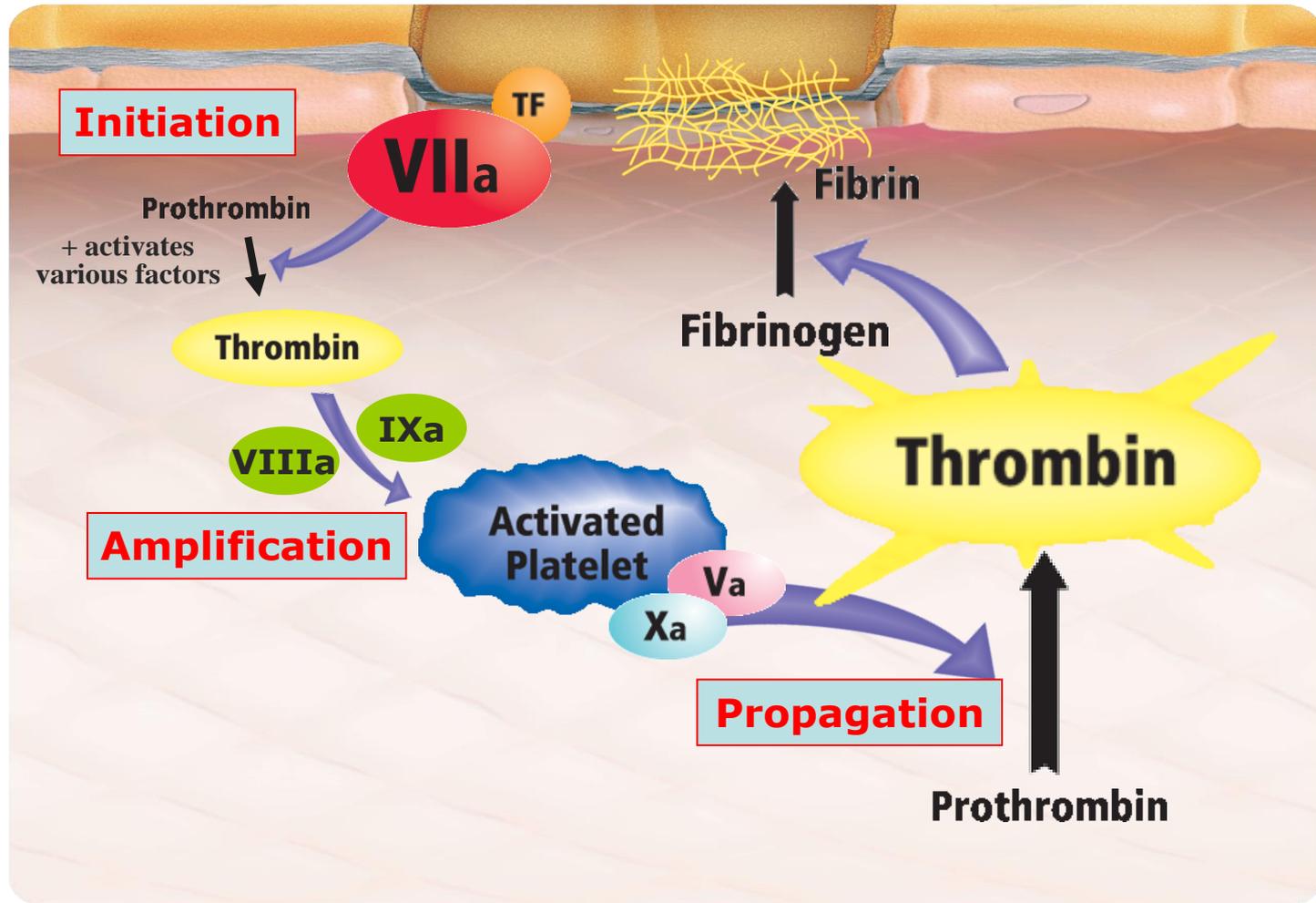


В настоящее время более
актуальна «клеточная теория
гемостаза»

Hoffman M, 2001

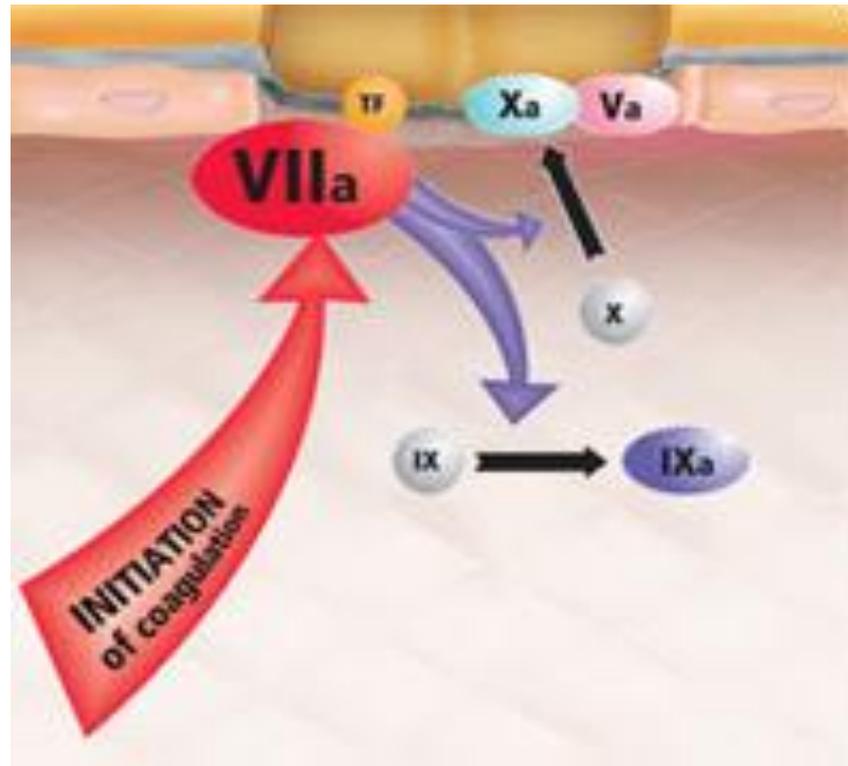
<http://atvb.ahajournals.org/cgi/reprint/26/1/41>

thrombin generation

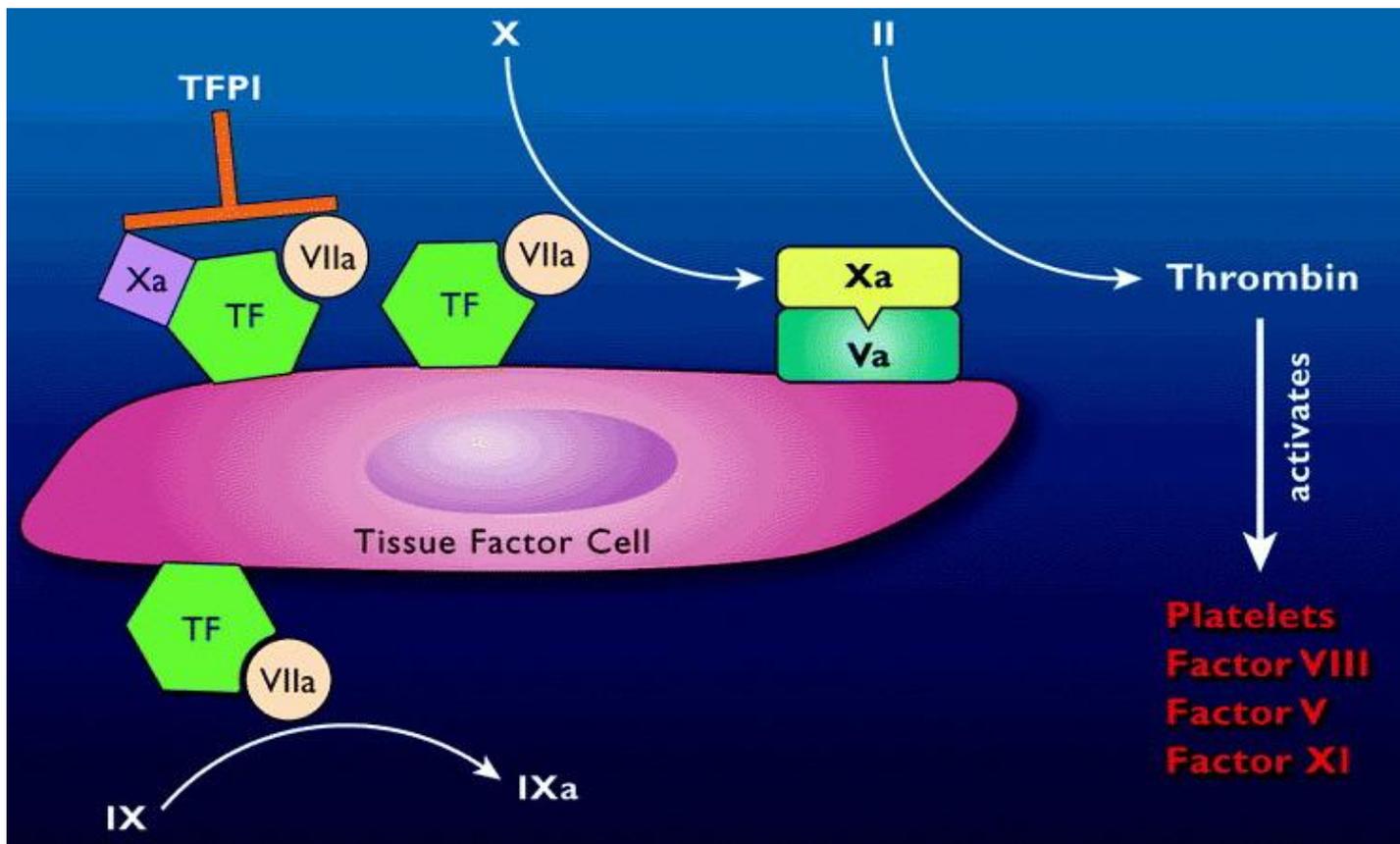


Hoffman M & Munroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; **85**: 958-965

Инициация



Инициация (продолжение)



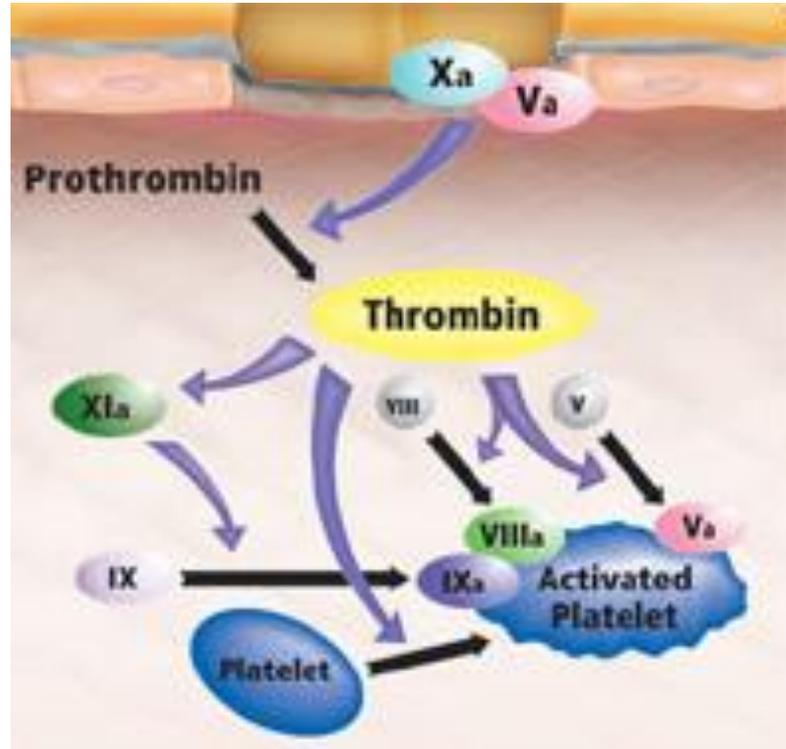
2 основные ф-ции комплекса (TF-VIIa):

- 1) активация фактора X - $X \rightarrow Xa$
- 2) активация фактора IX - $IX \rightarrow IXa$

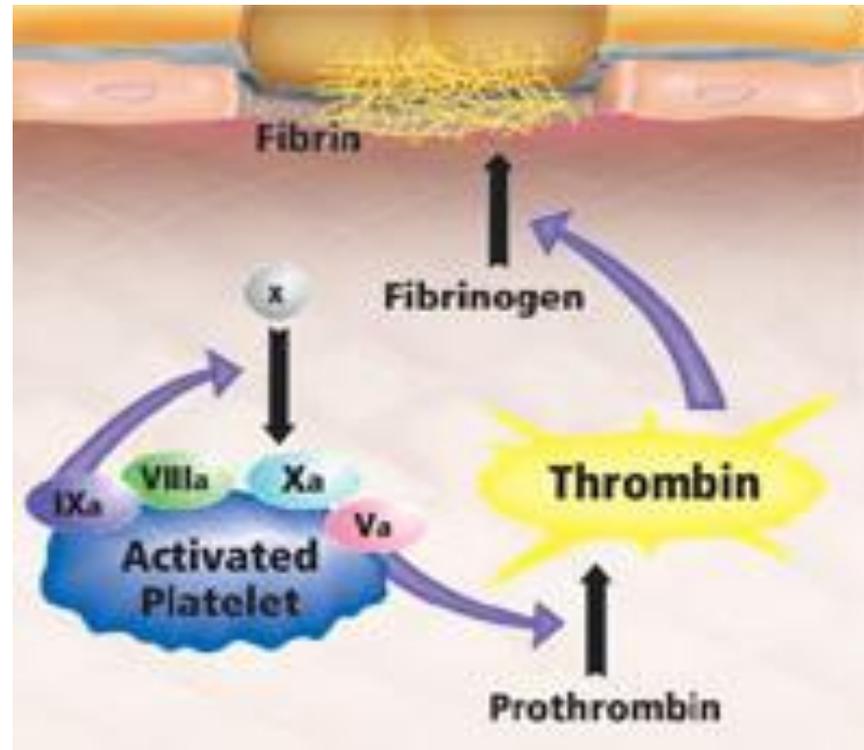
Инициация (резюме)

- Начинается на пов-ти ТФ-клеток
- Генерация небольшого кол-ва тромбина
- Завершение активации тромбоцитов
- Активация ФV и ФVII
- Фаза инициации завершается под воздействием TFPI

Амплификация



Распространение



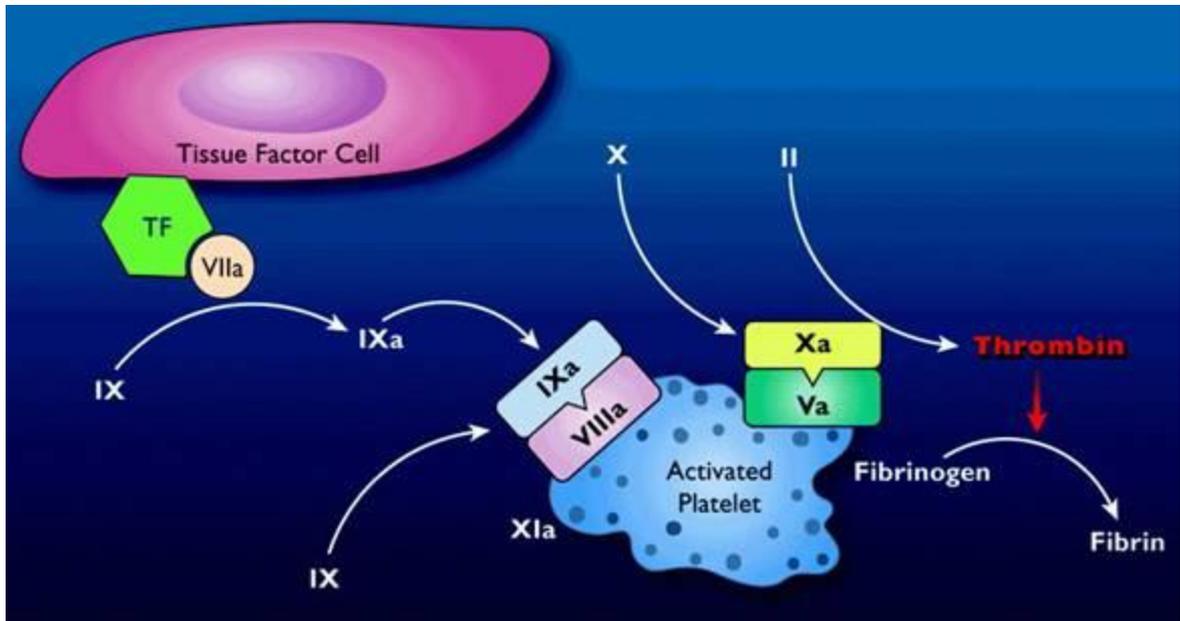
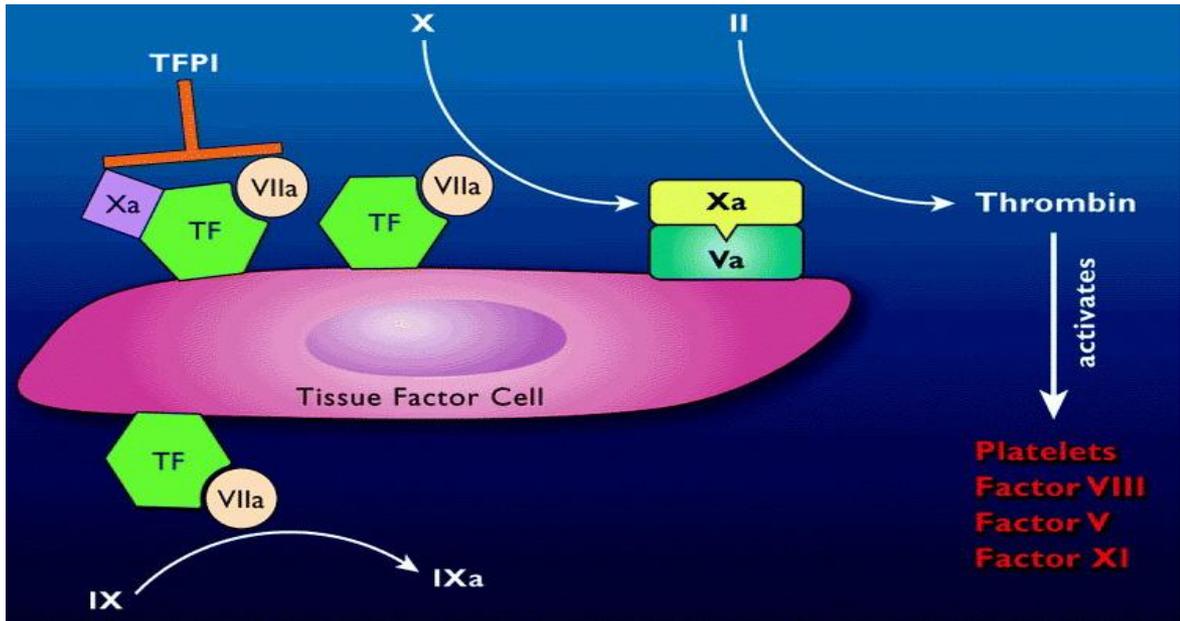
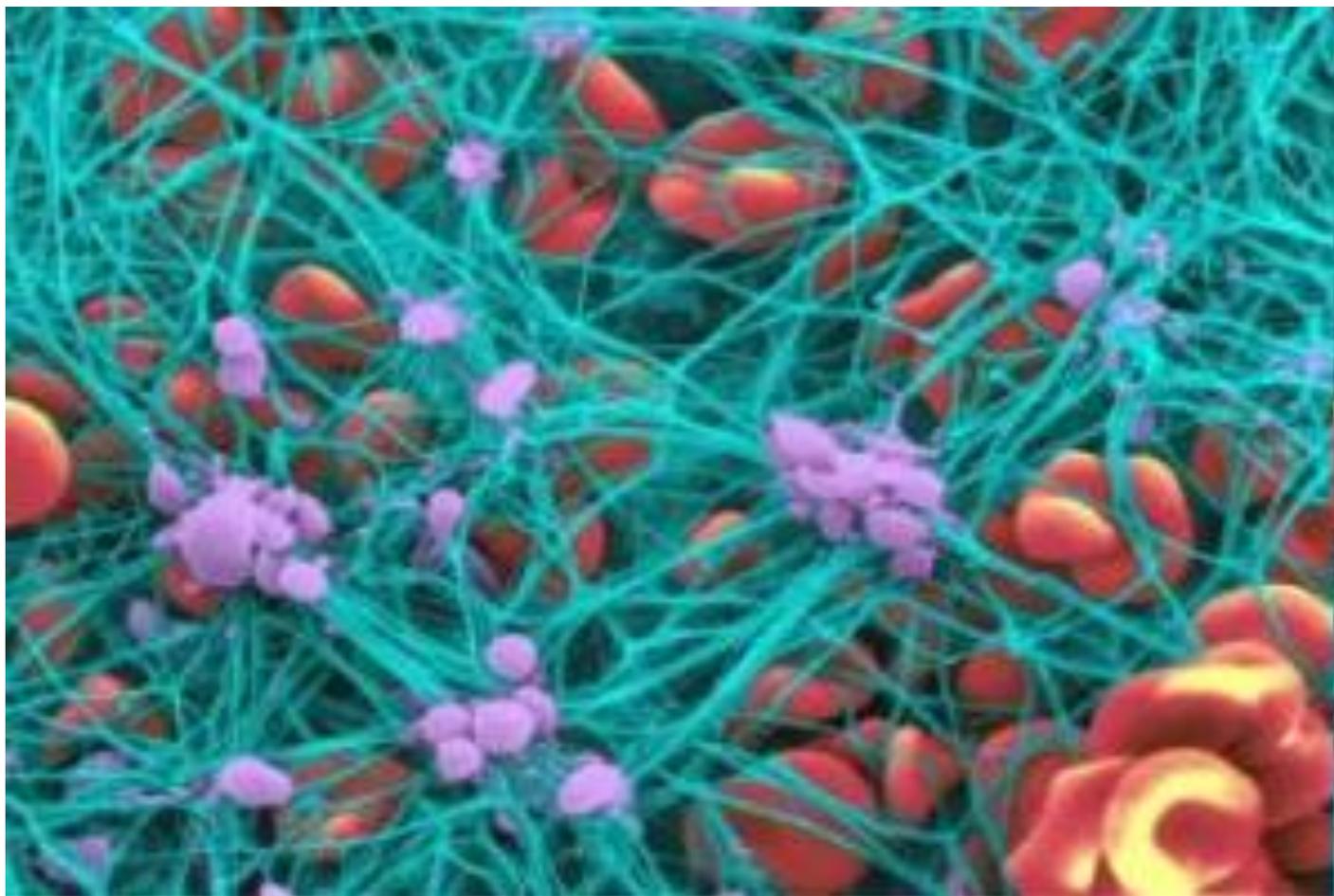


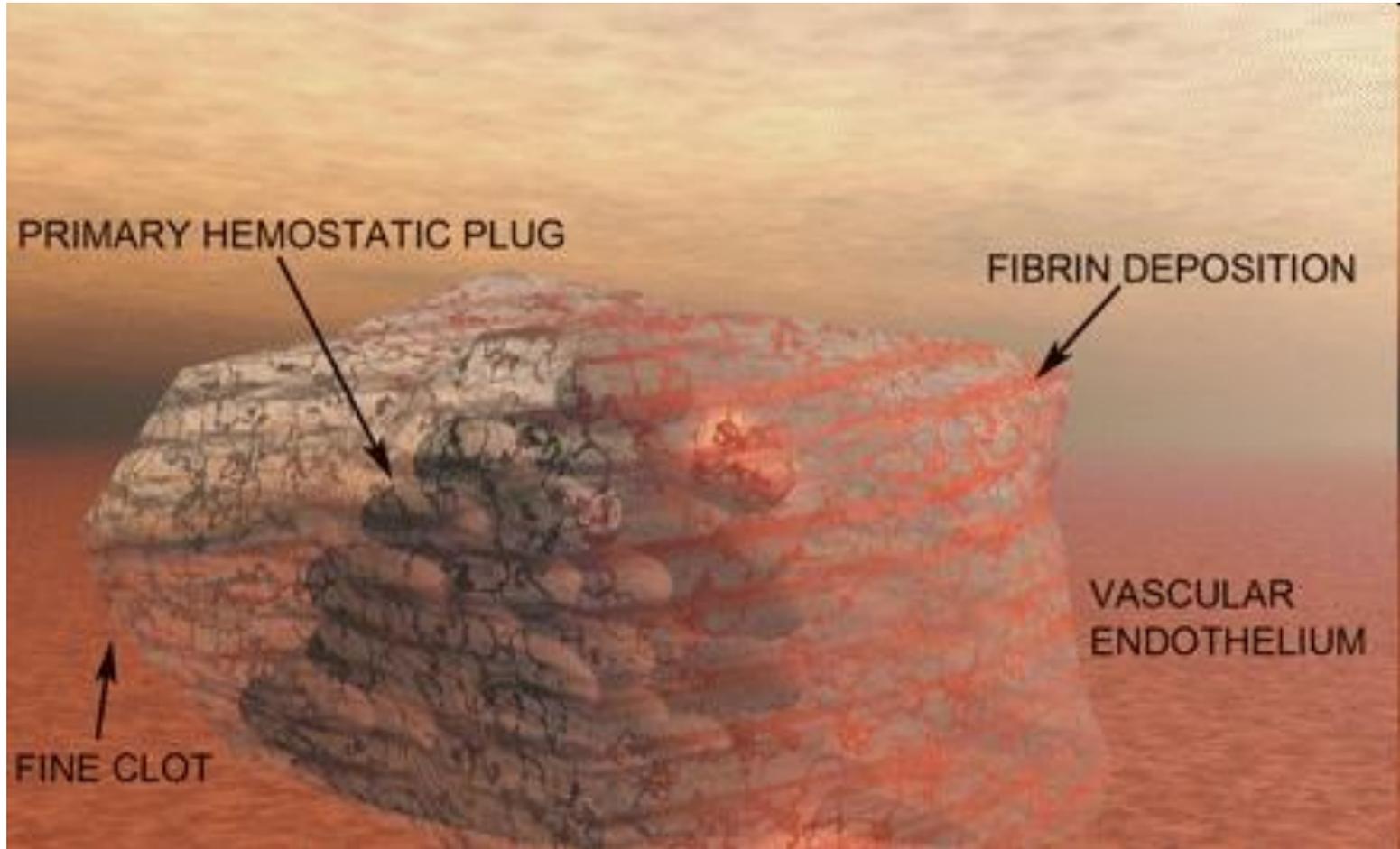
Фото фибриновой сетки, сделанная с помощью спектрального электронного микроскопа



Коагуляция

- Начинается с контакта ФVII и ТФ
- Приводит к образованию фибриновой сетки, которая стабилизирует первичную тромбиновую пробку
- Определяющий фактор образования фибрина – «тромбиновый взрыв»
- Нарушения коагуляции (н-р гемофилия) – первичные нарушения генерации тромбина

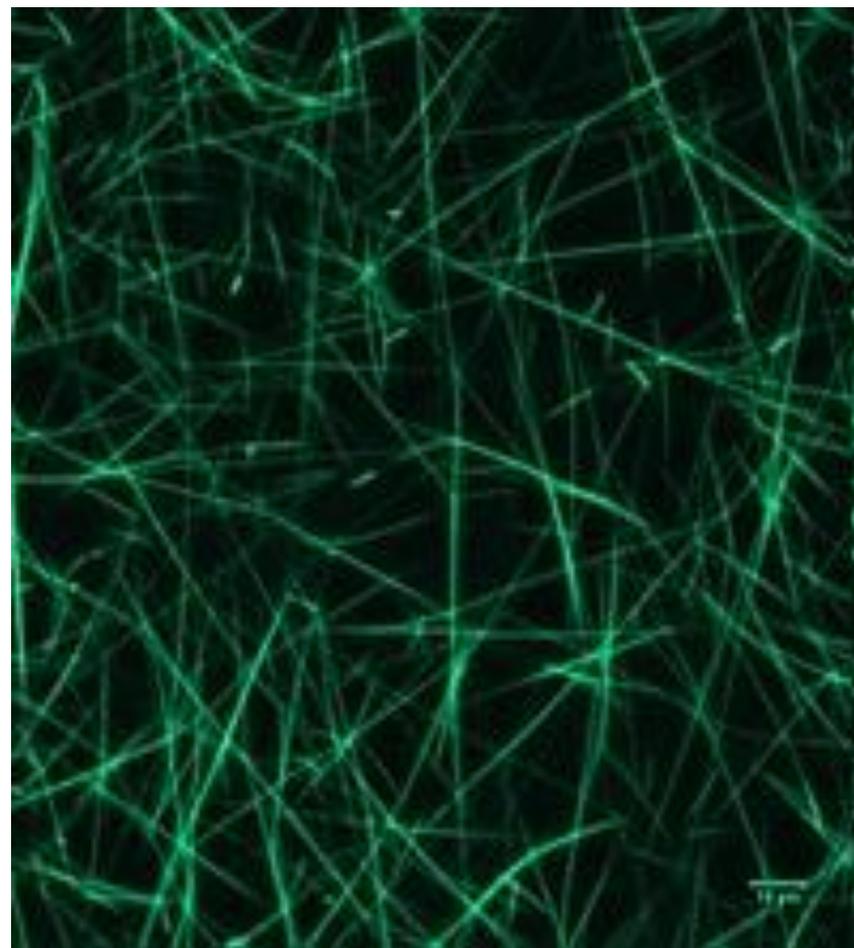
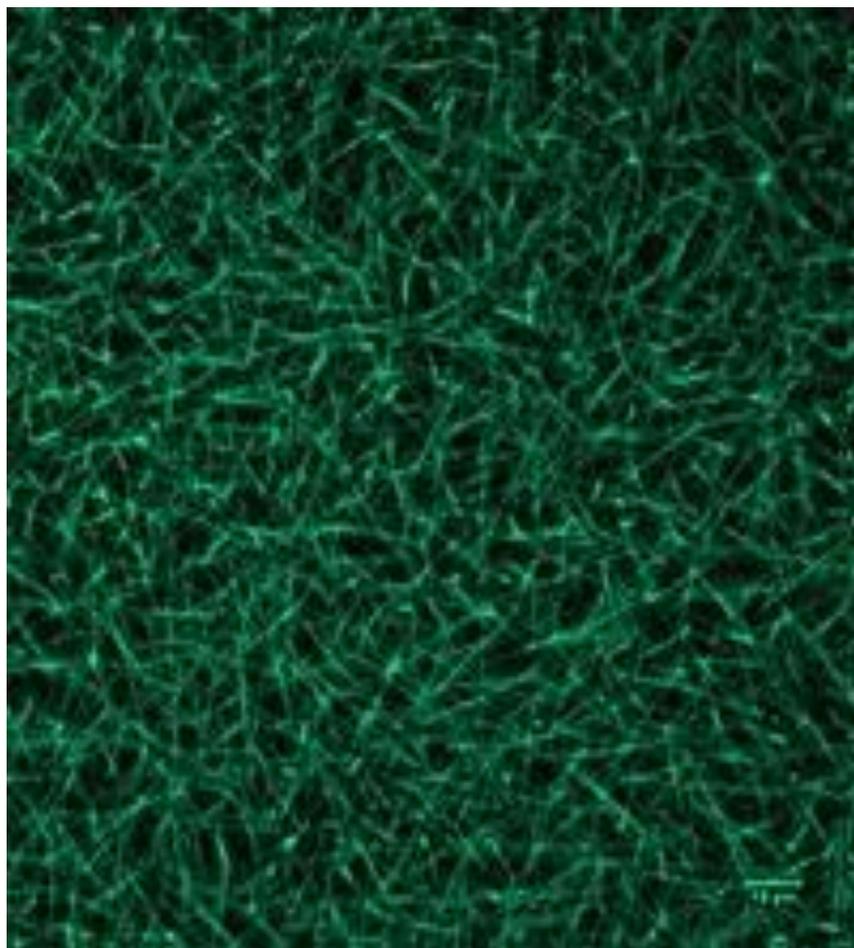
«Вторичный» гемостаз – депозиция фибрина приводит к образованию мягкого тромба



Зачем нужен «тромбиновый взрыв»?

- Образование сгустка происходит в начале фазы распространения, но:
 - Быстрое образование тромбина приводит к генерации более стабильного, плотного сгустка, устойчивого к фибринолизу.
 - Большие кол-ва тромбина необходимы для подавления фибринолиза (активация TAFI).

Коагулопатии характеризуются отсутствием «тромбинового взрыва», что приводит к образованию мягкой, хрупкой фибриновой сетки

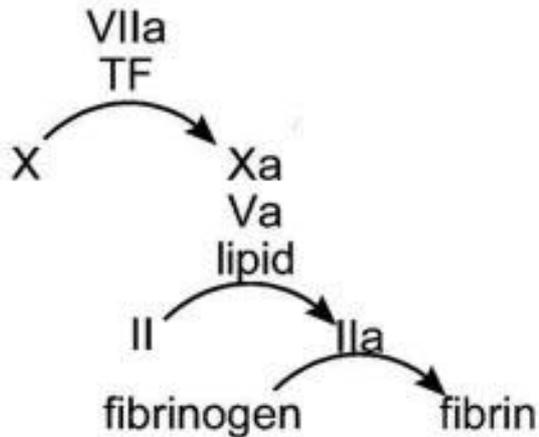


Клеточная теория признаёт
наличие «наружного» и
«внешнего» пути, но
существенно их модифицирует

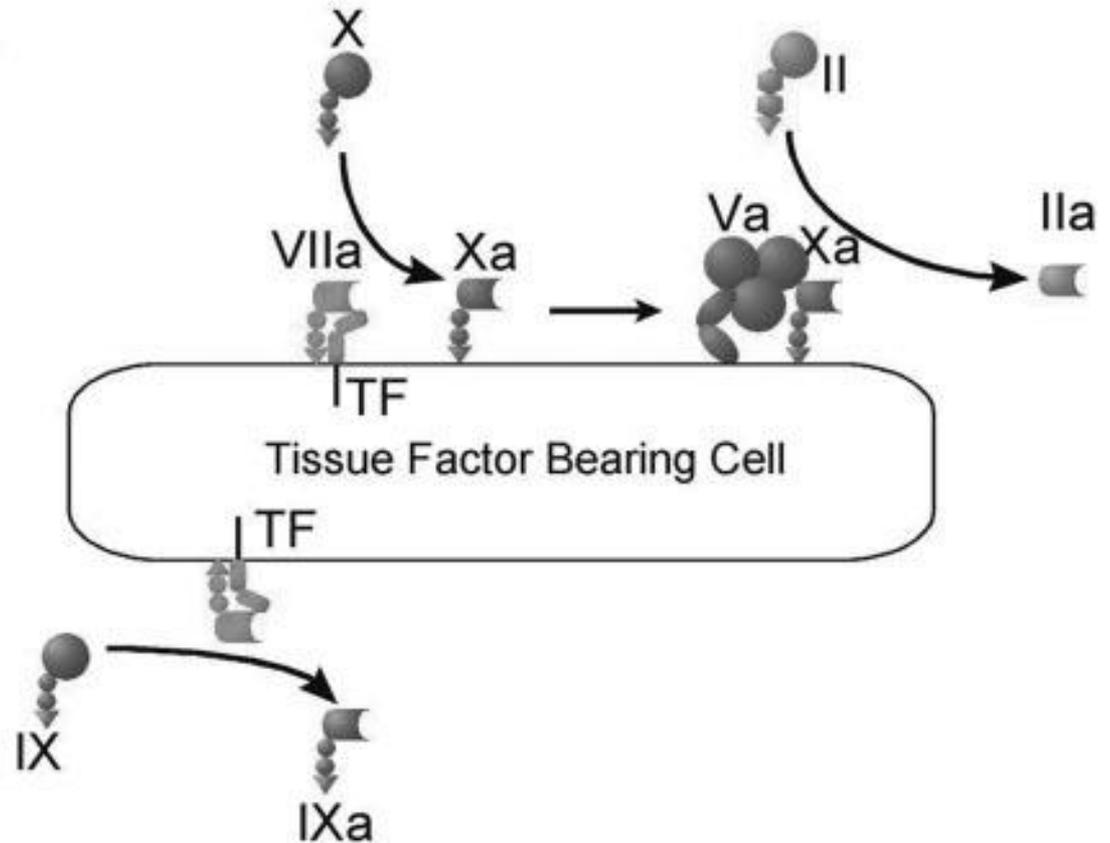
Наружный путь (путь тканевого ф-ра) на пов-ти ТФ-клеток

A

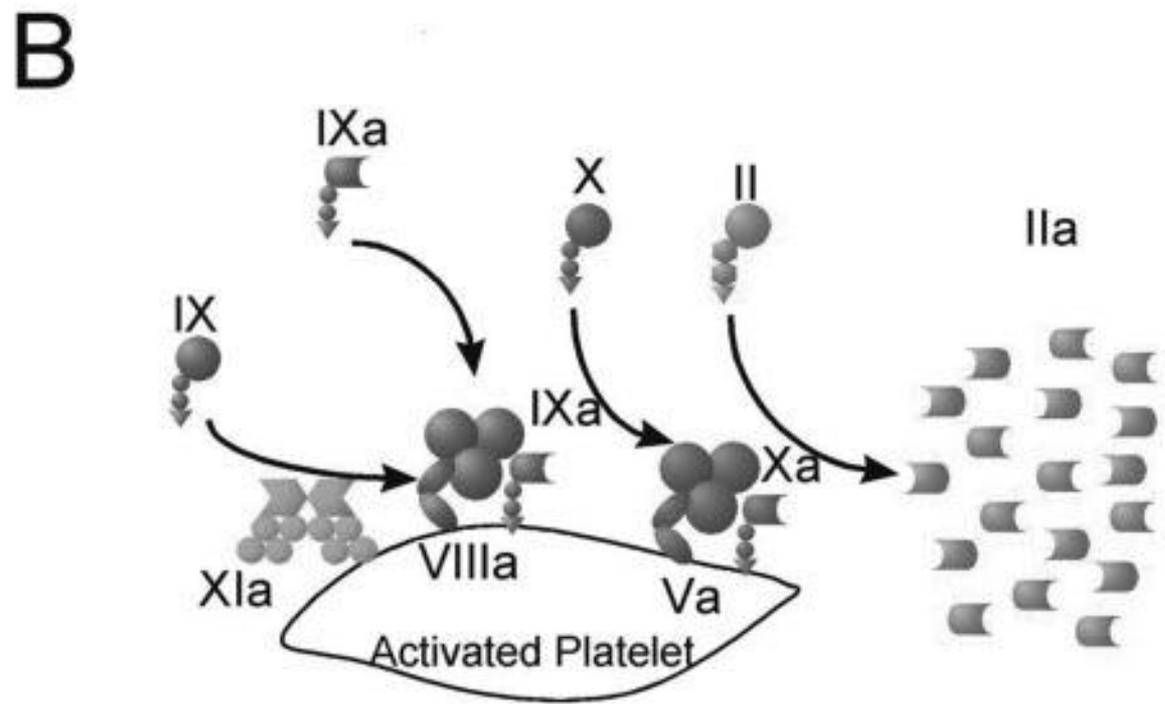
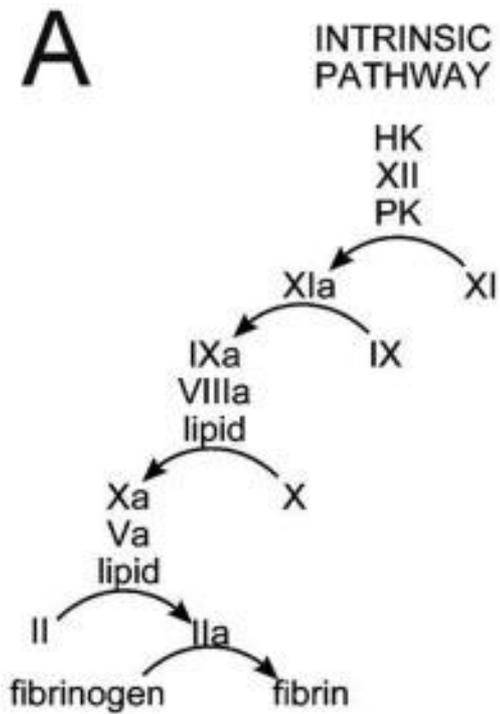
EXTRINSIC
PATHWAY



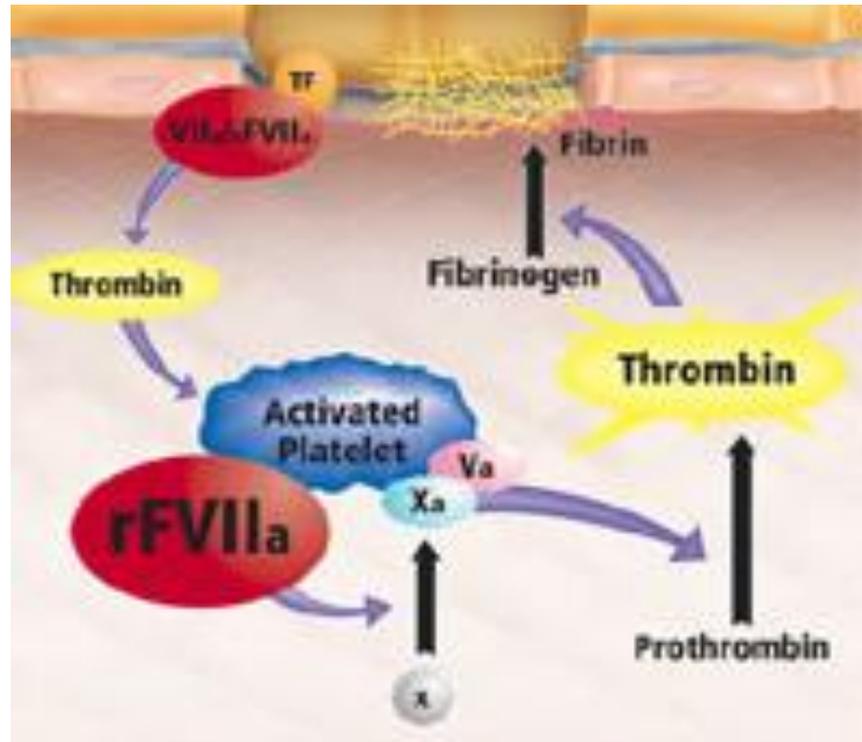
B



Внутренний путь



Механизм действия rFVIIa



ФVII/VIIa

- Концентрация в плазме: 10 нМ
- 1% в активированной форме ФVIIa: 0.1 нМ
- Присоединение ФVII к ТФ приводит к усилению его активации в $2 \cdot 10^7$ раз
- Инфузия ФVII безопасна
- Инфузия ТФ летальна

Characteristics of Coagulation Factors

Factors	Plasma half life (hour)	Plasma Concentration (microgram/ml)
Fibrinogen	72-120	2,000-4,000
Prothrombin	60-70	100-150
V	12-16	5-10
VII	3-6	0.5
VIII	8-12	0.1
IX	18-24	4-5
X	30-40	8-10
XI	52	5
XII	60	30
Protein C	6	4-5
Protein S (total)	42	25
Tissue Factor	---	---
Thrombomodulin	---	---
Antithrombin	72	150-400
Tissue Factor Pathway Inhibitor	---	0.1

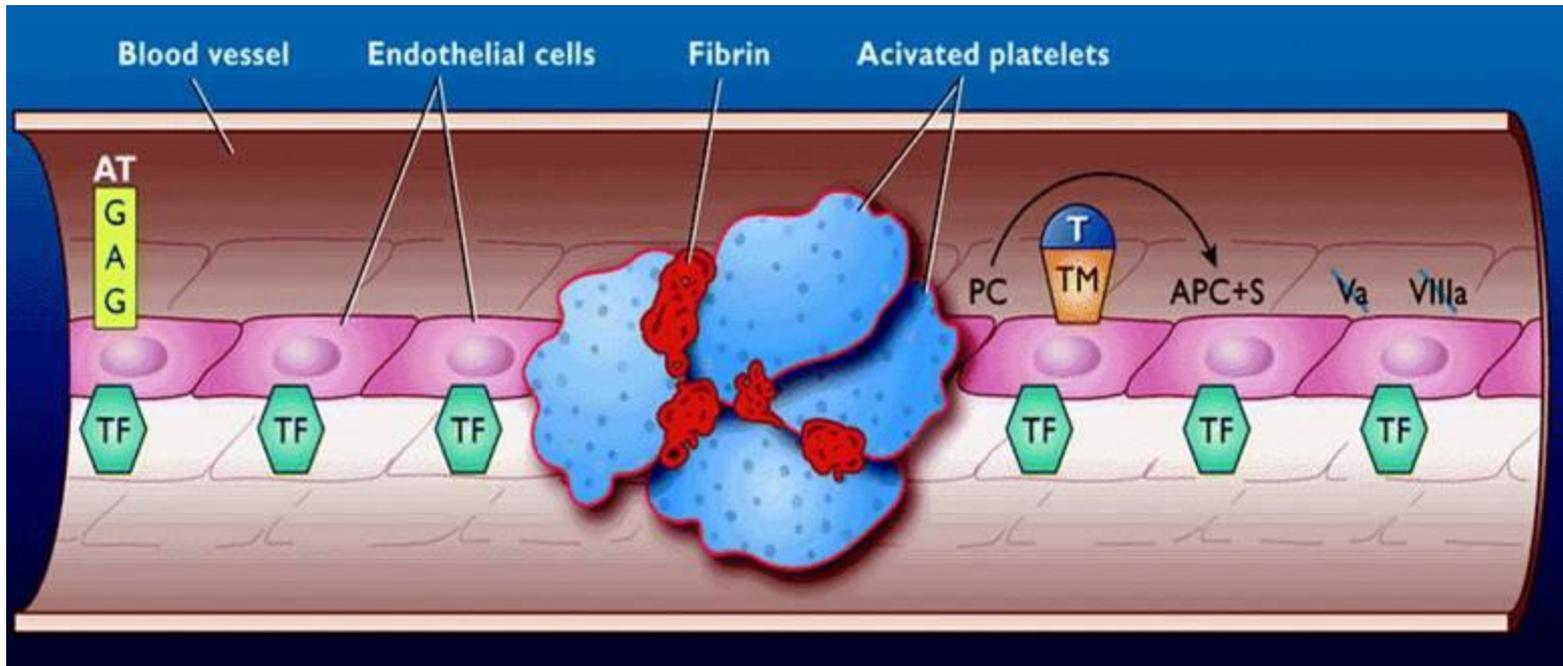
Регуляция гемостаза

- Неконтролируемый гемостаз потенциально летален
- Коагуляция активируется только по необходимости
- Ограничивается только областью сосудистого повреждения
- Недостаточность антикоагулянтных факторов вызывает тромбоз

Терминация коагуляции

- В основном происходит на пов-ти эндотелиальных клеток
- Антитромбин связан с гепаранами на стенках сосудов
 - нейтрализует IIa, Xa итд
- Протеин С активируется на тромбомодулине
 - инактивирует Va и VIIIa
 - является кофактором Протеина S
- Все эти факторы образуют «кольцо безопасности» на пов-ти нормального эндотелия, окружая зону коагуляции

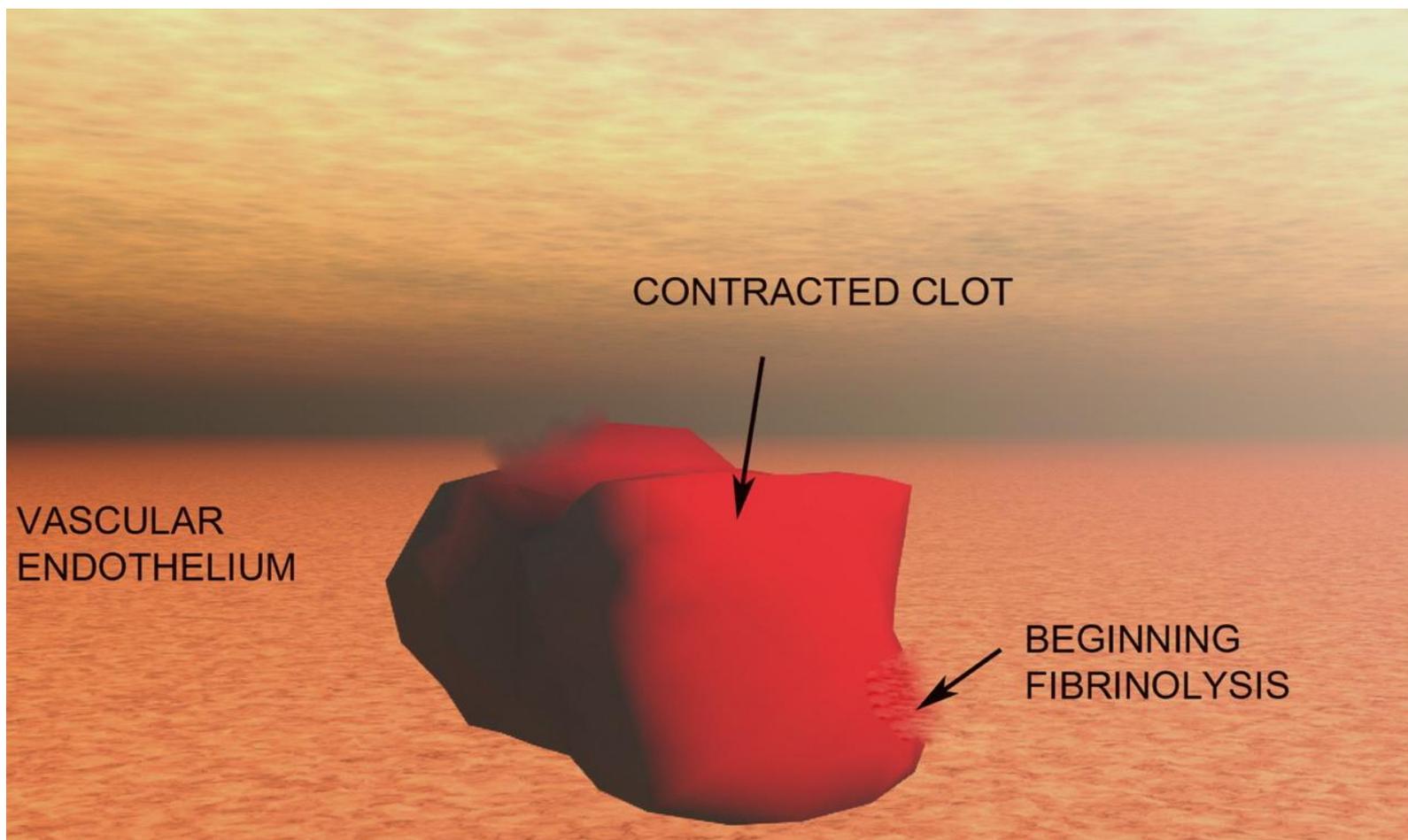
Механизмы контроля гемостаза



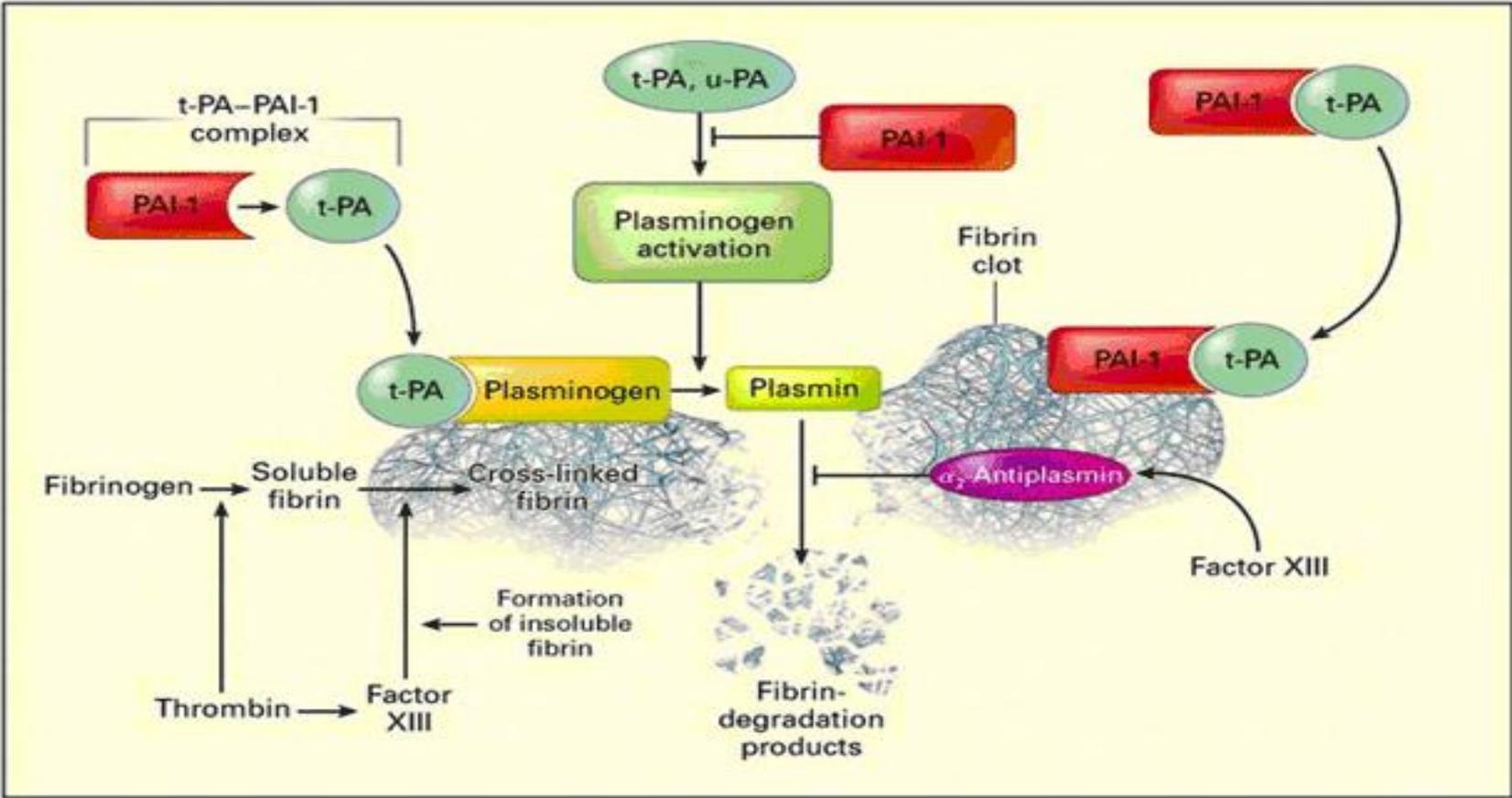
- 1) TF pathway inhibitor
- 2) Protein C system
- 3) Antithrombin (e.g. AT III)
- 4) Glycoaminoglycans

APC: activated protein C
AT : antithrombin
GAG: glycoaminoglycans
T : thrombin
PC : protein C
S : protein S
TF : tissue factor
TM : thrombomodulin

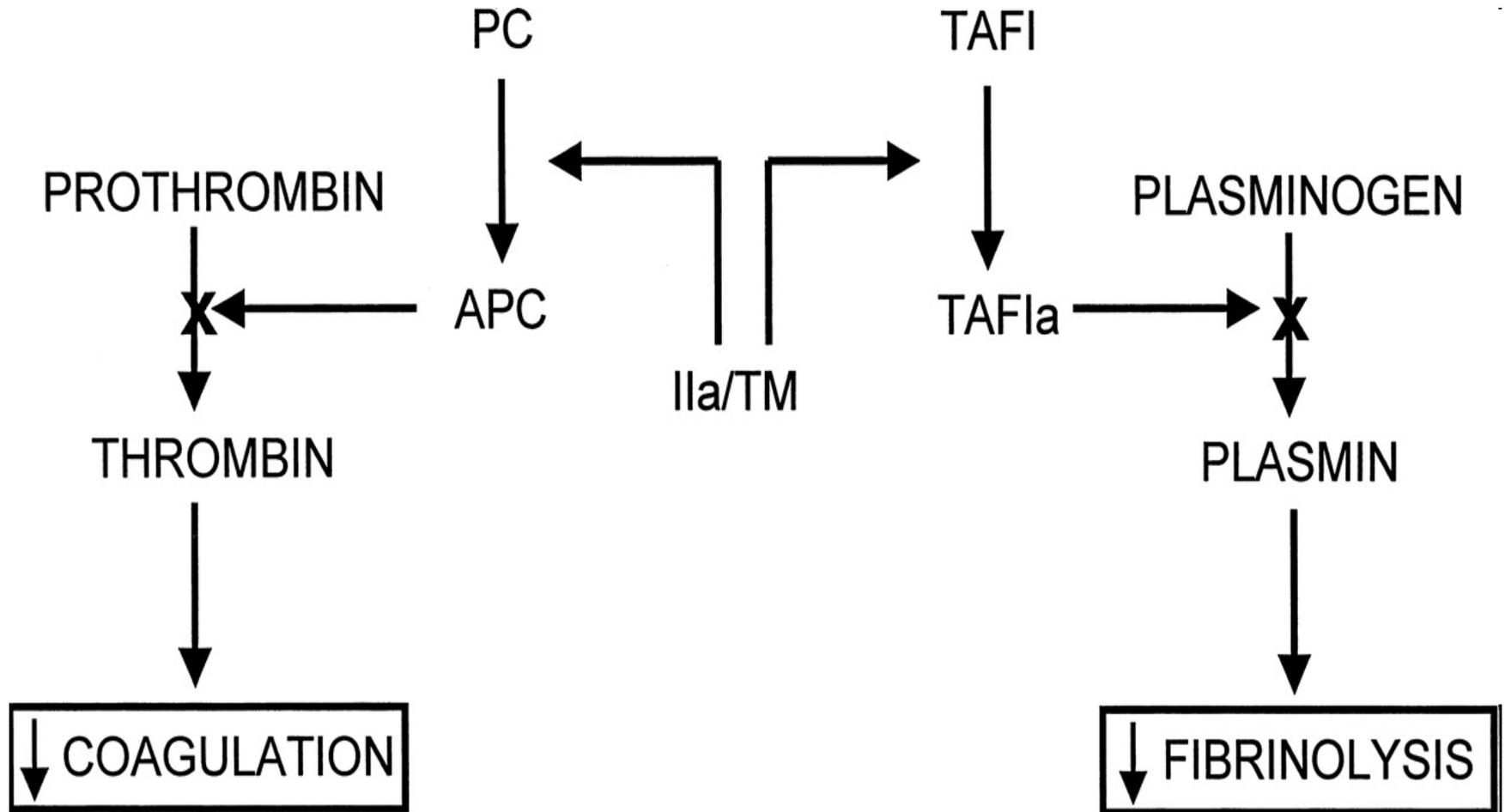
«Третичный» гемостаз – дальнейшая консолидация тромба и начало фибринолиза



Фибринолиз



Связь между гемостазом и фибринолизом



Фибринолиз

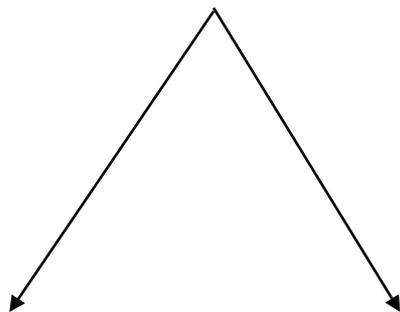
- Фибринолиз инициируется по мере образования тромба
- Активация плазминогена ограничена непосредственной близостью тромба
- Неконтролируемый фибринолиз приводит к усилению кровотечения
- Фибринолиз регулируется TAFI и антиплазмином

Гемостаз - резюме

- Формирование первичной тромбоцитарной пробки
- Генерация тромбина
 - Инициация на ТФ-клетках
 - «Тромбиновый взрыв» (фаза распространения) на пов-ти тромбоцитов
 - Комплексы на фосфолипидных (клеточных) пов-тях
- Фибриновая сетка стабилизирует тромбоцитарную пробку
- Дальнейшая стабилизация фибриновой сетки FXIII
- Ингибция фибринолиза (ТАФИ)

Что нужно знать о коагулопатиях?

Нарушение образования тромбина



Врождённое

Приобретённое

Врождённые нарушения гемостаза

- Нарушения функции:
 - сосудов
 - тромбоцитов
 - факторов свёртывания

Экхимозы vs. петехии



Врождённые сосудистые нарушения

- Синдром Ehler's Danlos
- Osteogenesis Imperfecta
- Pseudoxanthoma Elasticum
- Синдром Марфана
- Наследственная геморрагическая телеангиэктазия

- Врождённые нарушения ф-ции тромбоцитов:
 - синдром Wiscott-Aldrich
 - болезнь фон Виллебрандта
- Врождённые нарушения ф-ров свёртывания:
 - Гемофилия А и В

Приобретённые нарушения

- Лек. препараты
- Травма
- Массивная раневая поверхность
- Гипотермия
- Гемодиллюция

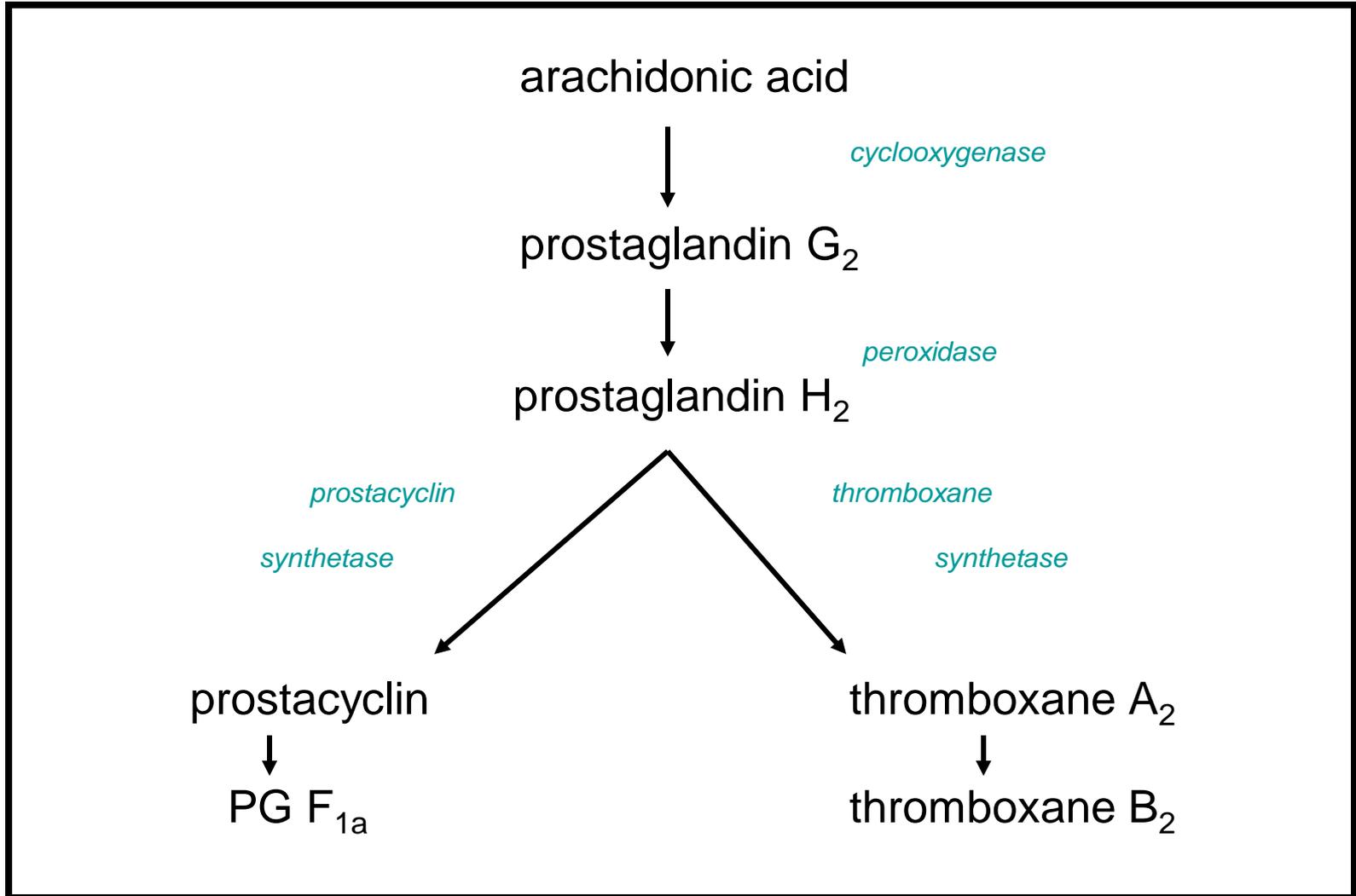
Антикоагулянты

```
graph TD; A[Антикоагулянты] --> B[Антитромбоцитарные пр-ты]; A --> C[Антикоагулянты, воздействующие на формирование фибриновой пробки (коагуляционный каскад)];
```

Антитромбоцитарные пр-ты
- антикоагулянты, воздействующие
на формирование первичной
тромбоцитарной пробки

Антикоагулянты, воздействующие
на формирование фибриновой пробки
(коагуляционный каскад)

Prostaglandin Synthesis



Medications that Affect Platelet Aggregation

Drug	Site of Action	Route	Plasma Half-life	Metabolism	Antidote	Stop Before Procedure	Prolongation of PT/PTT	Indication
Aspirin	COX 1-2	Oral	20 min	Hepatic	None	7 days	No/No	Treatment and secondary prevention of AMI and stroke
Dipyridamole	Adenosine	Oral	40 min	Hepatic	None	24 hours	No/No	PVD
Clopidogrel	ADP	Oral	7 hrs	Hepatic	None	5 days	No/No	CAD/PVD
Ticlopidine	ADP	Oral	4 days	Hepatic	None	10 days	No/No	CAD/PVD
Abciximab	GPIIb-IIIa	IV	30 min	Renal	None	72 hours	No/No	ACS/PCI
Eptifibatide	GPIIb-IIIa	IV	2.5 hrs	Renal	None	24 hours	No/No	ACS/PCI
Tirofiban	GPIIb-IIIa	IV	2 hrs	Renal	Hemodialysis	24 hours	No/No	ACS

COX = cyclooxygenase
 ADP = adenosine diphosphate
 GP = glycoprotein

IV = intravenous
 AMI = acute myocardial infarction
 PVD = peripheral vascular disease

CAD = coronary artery disease
 PCI = percutaneous coronary intervention
 ACS = acute coronary syndromes

Non-steroidal Anti-inflammatory Medications

Drug	Site of Action	Route	Plasma Half-life	Metabolism	Antidote	Stop Before Procedure	Prolongation of PT/PTT
Piroxicam	COX 1-2	Oral	50 hours	Hepatic	None	10 days	No/No
Indomethacin	COX 1-2	Oral/Supp	5 hours	Hepatic	None	48 hours	No/No
Ketorolac	COX 1-2	Oral/IV	5-7 hours	Hepatic	None	48 hours	No/No
Ibuprofen	COX 1-2	Oral	2 hours	Hepatic	None	24 hours	No/No
Naproxen	COX 1-2	Oral	13 hours	Hepatic	None	48 hours	No/No
Diclofenac	COX 1-2	Oral	2 hours	Hepatic	None	24 hours	No/No
Rofecoxib Celecoxib	COX 2	Oral	10-17 hours*	Hepatic	None	None	No/No

COX = cyclooxygenase; COX 1-2 inhibitors affect platelet aggregation

Supp = suppositories

IV = intravenous

*half-life is dose dependent with larger doses having a longer half-life

Препараты, влияющие на гемостаз

- **Антикоагулянты** – препараты, влияющие на коагуляционный каскад:
 - Антагонисты витамина К
 - Гепарины
 - Ингибиторы тромбина прямого действия (fondaparinux и danaparoid)

Anticoagulants and Thrombolytics

Drug	Site of Action	Route	Plasma Half-life	Excretion	Antidote	Stop Before Procedure	Prolongation of PT/PTT	Indication
Unfractionated Heparin	IIa/Xa	IV/SC	1.5 hours	Hepatic	Protamine	6 hr	No/Yes	Thromboembolism Thromboprophylaxis
LMWHs	Xa ?IIa	SC	4.5 hours	Renal	Protamine (partially)	12-24 hrs	No/No	Thromboembolism Thromboprophylaxis
Streptokinase	Plg	IV	23 min	Hepatic	Antifibrinolytics	3 hr	Yes/Yes	AMI, PE
t-PA	Plg	IV	< 5 min	Hepatic	Antifibrinolytics	1hr	Yes/Yes	AMI, PE
Oral anticoagulants	Vitamin K dependent factors	Oral	2-4 days	Hepatic	Vitamin K rFVIIa PCCs Plasma	2-4 days	Yes/No	Thromboembolism Thromboprophylaxis

t-PA = tissue plasminogen activator
 IV = intravenous
 SC = subcutaneous

LMWH = low molecular weight heparin
 rFVIIa = recombinant factor VIIa
 PCCs = prothrombin complex concentrates

AMI = acute myocardial infarction
 PE = pulmonary embolism
 Plg = plasminogen

Периоперационное ведение больного, принимающего антикоагулянты (практические аспекты)

- Пациент 69-ти лет направлен на консультацию анестезиолога по поводу планируемой через 2 недели операции ТУРП
- Принимает варфарин по поводу МА. В анамнезе – гипертоническая болезнь.

**if only guys
could check
their own
prostate
health**



Вопросы

- Какие рекомендации по поводу варфарина необходимо дать больному и почему?
- Нужно-ли начинать терапию другими антикоагулянтами в периоперационном периоде?
- Будет-ли влиять варфарин на выбор анестезии?
- Когда можно возобновить приём варфарина?



Какой уровень антикоагуляции допустим перед операцией?

- **Стоматология** – МНО 2-4. Отмены варфарина не требуется.
- **Операции с минимальным риском кровотечения** (офтальмология) – МНО 2.5. Отмена за 2-3 дня, либо снижение дозы до получения необходимого уровня антикоагуляции.
- **Операции с высоким риском кровотечения** (все остальные) – МНО 1.5. Отмена за 3-4 дня до операции.

Пациенты группы высокого риска, которым необходима антикоагуляция в периоперационном периоде
(плановая хирургия)

- МА с поражением митрального клапана/нарушением ф-ции ЛЖ
- МА с тромбоэмболическим осложнением за последние 12 месяцев
- Искусственный клапан
- Венозная тромбоэмболия за последние 3 месяца
- Повторная венозная тромбоэмболия
- Наличие кава-фильтра
- Антифосфолипидный синдром

Экстренная хирургия и антикоагуляция

- МНО при поступлении
- Если МНО > 1.5 – в/в 1 мг витамина К, или протромбиновый комплекс 30 ед/кг, если операция показана в течении 4-6 ч.
- При активном кровотечение, может быть рассмотрено замещение объёма СЗП 15 мл/кг
- Пациенты с искусственными клапанами должны консультироваться кардиологом.
- Необходимо добиться МНО < 1.5
- Консультация гематолога, особенно если больной также принимает антитромбоцитарные препараты.

Экстренная хирургия – п/о период

- У группы высокого риска – начало инфузии нефракционированного гепарина (болюс не требуется!) через 6-8 после окончания операции
- АЧТВ через 4 часа после начала инфузии. Поддержание АЧТВ в пределах 1.5-2.5
- Если необходима реоперация – остановка гепарина за 4 часа. Если нет времени – протамин 25-50 мг.
- Возобновление приёма варфарина на след. сутки. Продолжение инфузии гепарина до достижения требуемого МНО.

Источники информации по антикоагуляции в периоперационном периоде

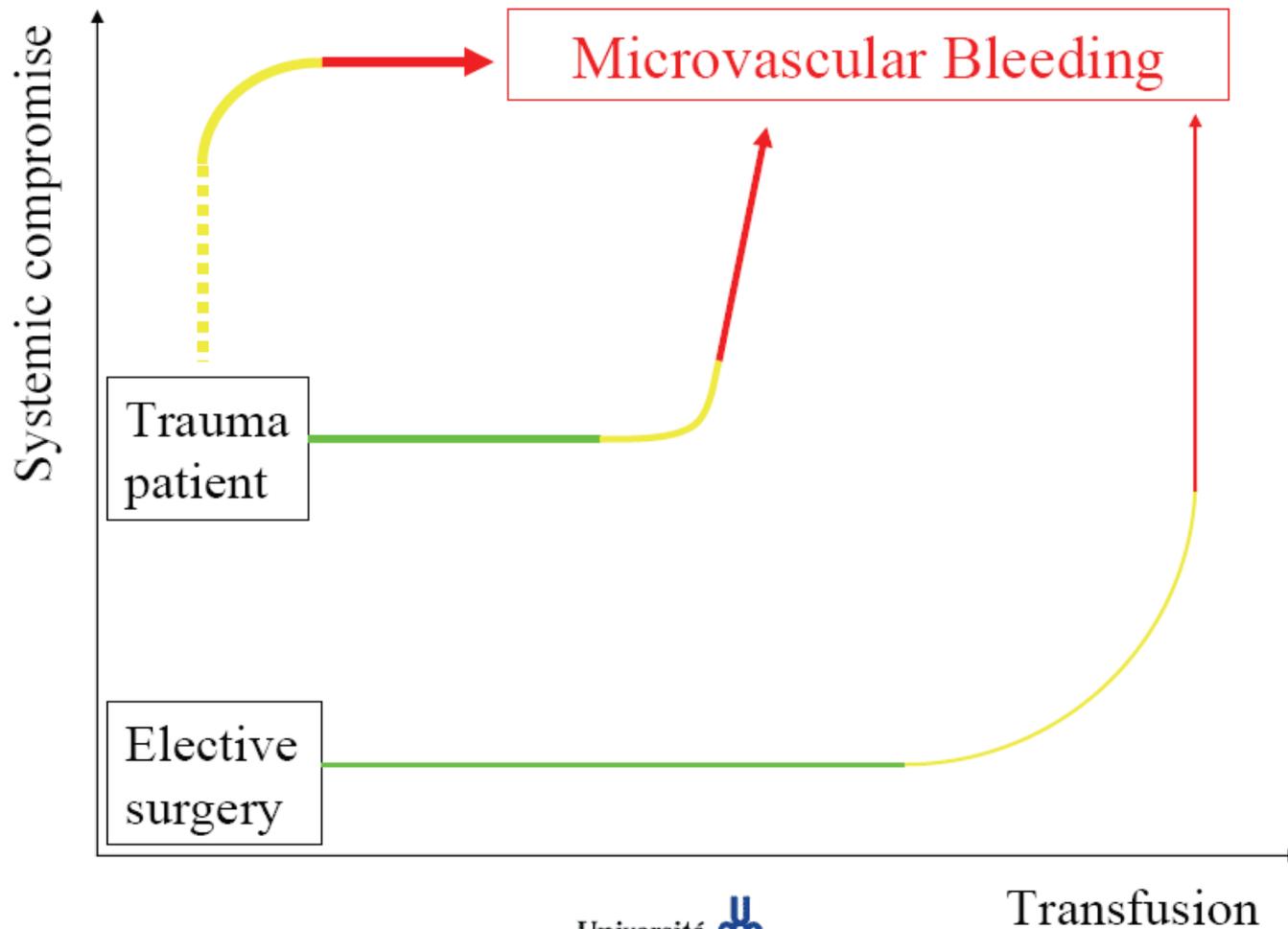
- **British Committee for Standards in Haematology (BCSH), Haemostasis and thrombosis current guidelines:**
 - (2008) Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures
 - (2007) Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery
 - (2007) Safety indicators for inpatient and out patient oral anticoagulant care
 - (2006) Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition - 2005 update
- **American Society for Regional Anaesthesia:**
 - Horlocker et al. 2003

И ССЫЛКИ...

- <http://www.bcshguidelines.com/pdf/Coagscreen200107.pdf>
- <http://www.bcshguidelines.com/pdf/WarfarinandOralSurgery26407.pdf>
- http://www.bcshguidelines.com/pdf/anticoagulant_310806.pdf
- http://www.bcshguidelines.com/pdf/OAC_guidelines_190705.pdf
- <http://www.asra.com/consensus-statements/2.html>

Коагулопатия, связанная с
массивной трансфузией:
плановая хирургия vs. травма

The “road to coagulopathy”



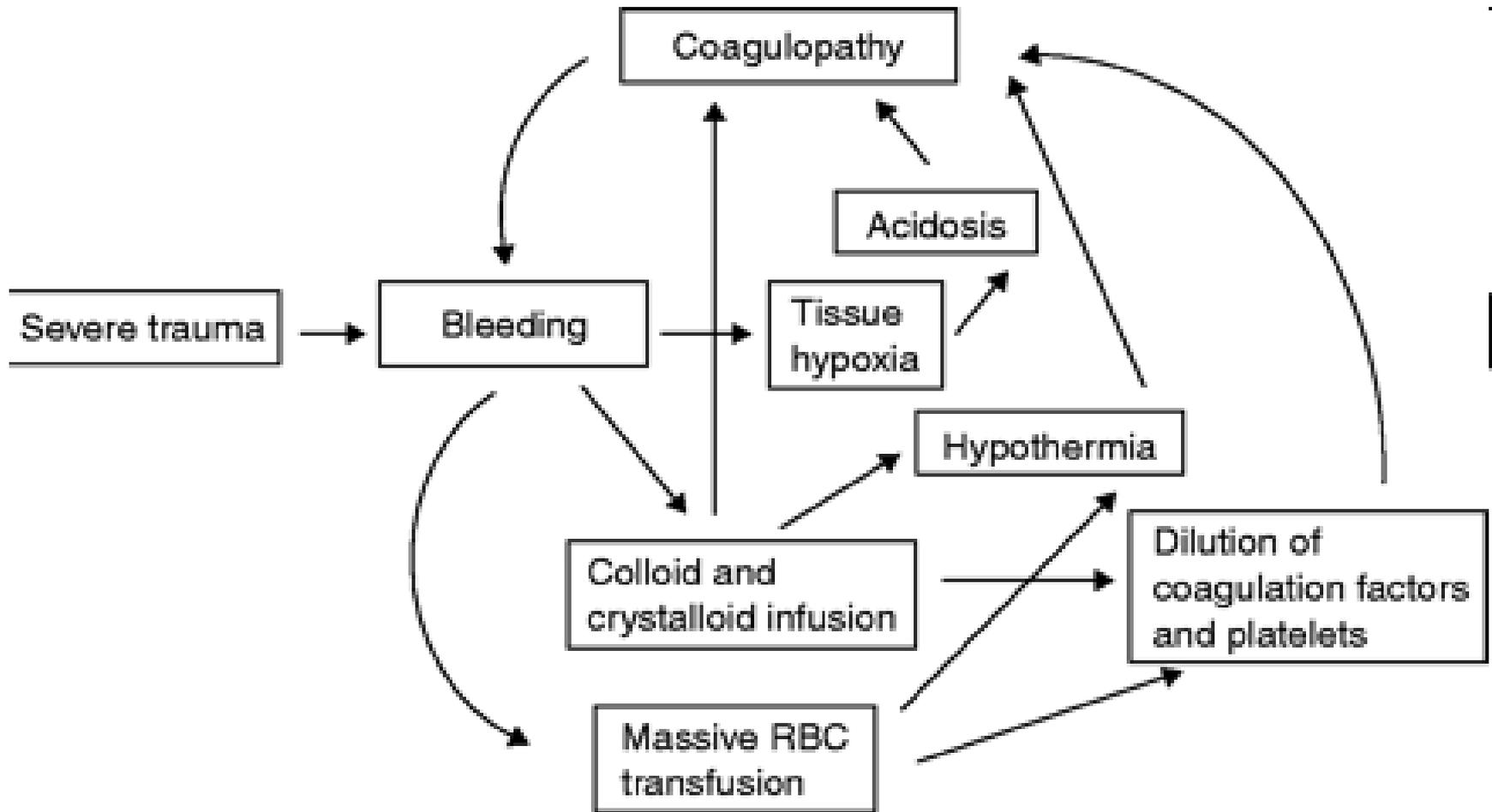
Коагулопатия в плановой хирургии и при политравме

	Плановая хирургия	Травма
Начало массивной трансфузии	Неотложное	Может сильно варьировать
Волевический статус; наличие шока	Нормоволемия	Гиповолемия & шок
Температура	Нормотермия	Гипотермия
Мониторинг гемостаза	Продолжающийся контроль	С существенным опозданием
Тканевое повреждение	Контролируемое	Массивное и неконтролируемое
Коагулопатия	Относительно простой механизм: снижение концентрации ф-ров свёртывания	Комплексная, механизм до конца неясен: по типу «ДВС», гиперфибринолиз?, что-то ещё?

Основные причины коагулопатии при политравме

- Кровопотеря
- Потребление тромбоцитов и ф-ров свёртывания
- Разбавление тромбоцитов и ф-ров свёртывания
- Нарушение функции тромбоцитов и ф-ров свёртывания
- Усиление фибринолиза
- Нарушения коагуляции, связанные с введением коллоидов
- Гипотермия
- Гипокальциемия

«Летальная триада» - взаимодействие коагулопатии, ацидоза и гипотермии при политравме



«Ну что же нам делать,
гражданин Бендер?!»



Цели интенсивной терапии на ранних этапах (до окончательного контроля источника кровотечения)

- Контроль над дыхательными путями и вентиляцией
- Быстрый контроль кровотечения
- АД сист 80–100 mmHg
- Экспресс-анализ крови, газы, совмещение
- Ограничение использования кристаллоидов
- Гематокрит 25%–30%; трансфузия эр. массы на ранних этапах (включая несовместённую O -)
- Ранняя трансфузия СЗП с целью поддержания «нормальной коагулограммы»
- По необходимости – переливание криопреципитата и/или ФVIIa, если у пациента уже коагулопатия
- Тромбоциты >50,000
- Мониторинг и возмещение ионизированного кальция
- Поддержание температуры >35C
- Постепенное углубление анестезии

Отсроченная терпия (после достижения хирургического гемостаза)

- Окончательная цель гемостатической реанимации считается достигнутой по мере восполнения объёма и достижения следующих параметров:
 - Нормальных, или гипердинамических витальных показателей
 - Гематокрит > 20% (трансфузионный порог определяется возрастом пациента)
 - Нормальных электролитов сыворотки
 - Нормальной ф-цией системы гемостаза, тромбоциты по крайней мере 50,000
 - Восстановления адекватной микроваскулярной перфузии, о чём свидетельствуют:
 - pH = 7.40 с нормальным дефицитом оснований
 - Нормализованный лактат сыворотки
 - Нормальная оксигенация смешанной венозной крови
 - Нормальный, или повышенный сердечный выброс
 - Нормальный диурез

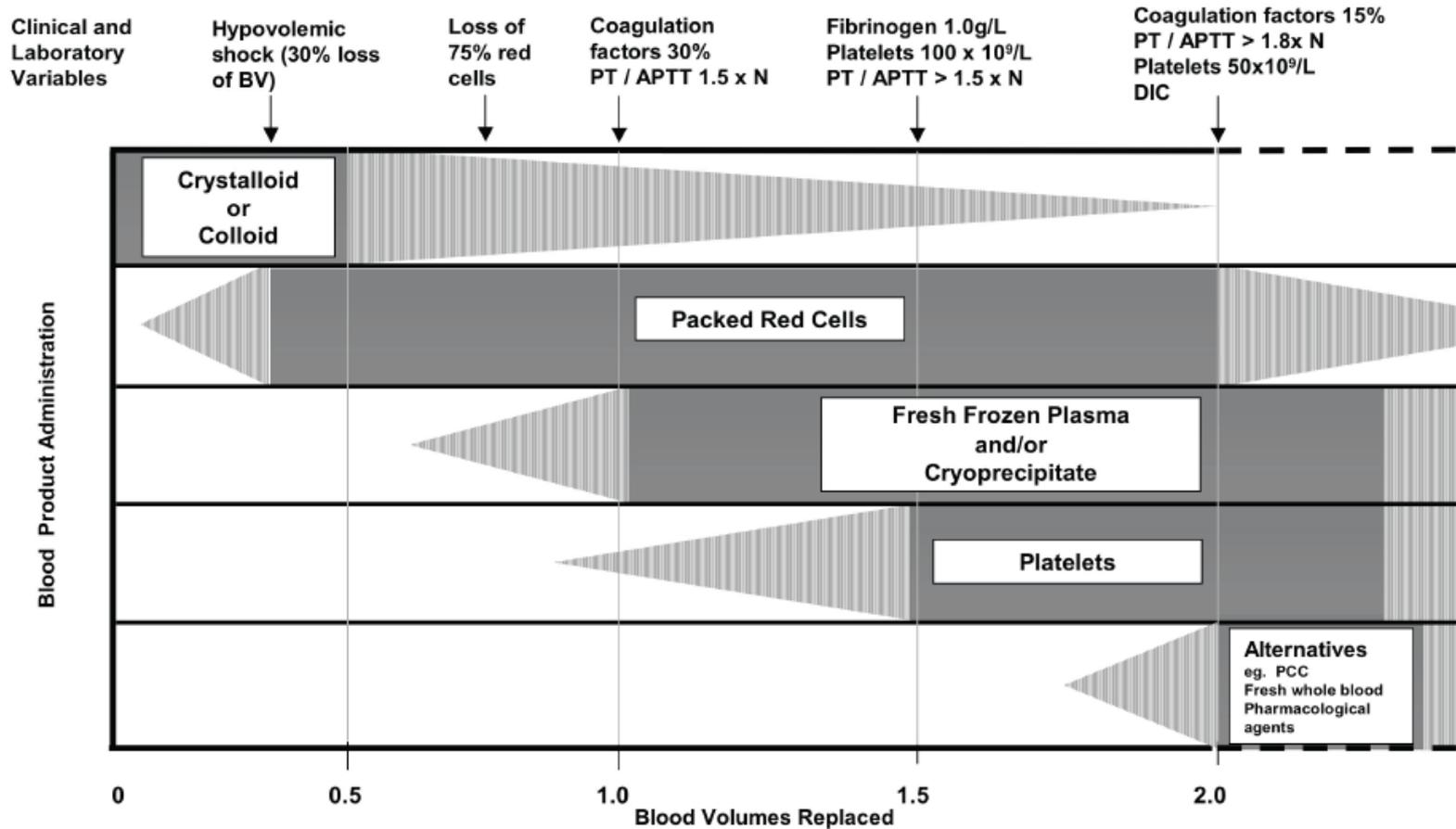
Важно: речь идёт о массивной кровопотере!

- Потеря 1 ОЦК в течении 24 часов (Mollison et al, 1997)
- 50% ОЦК в течении 3 часов, или кровопотеря со скоростью 150 мл/мин (Fakhry & Sheldon, 1994).

Кровопотеря в плановой хирургии

- Достаточно редкое явление
- 32 пациента ASA 1 и 2
- Критерии включения - коррекция сколиоза + массивная гемотрансфузия
- Ни одного случая ДВС
- Случаи повышенного микроваскулярного кровотечения успешно корригировались введением СЗП 10 мл/кг

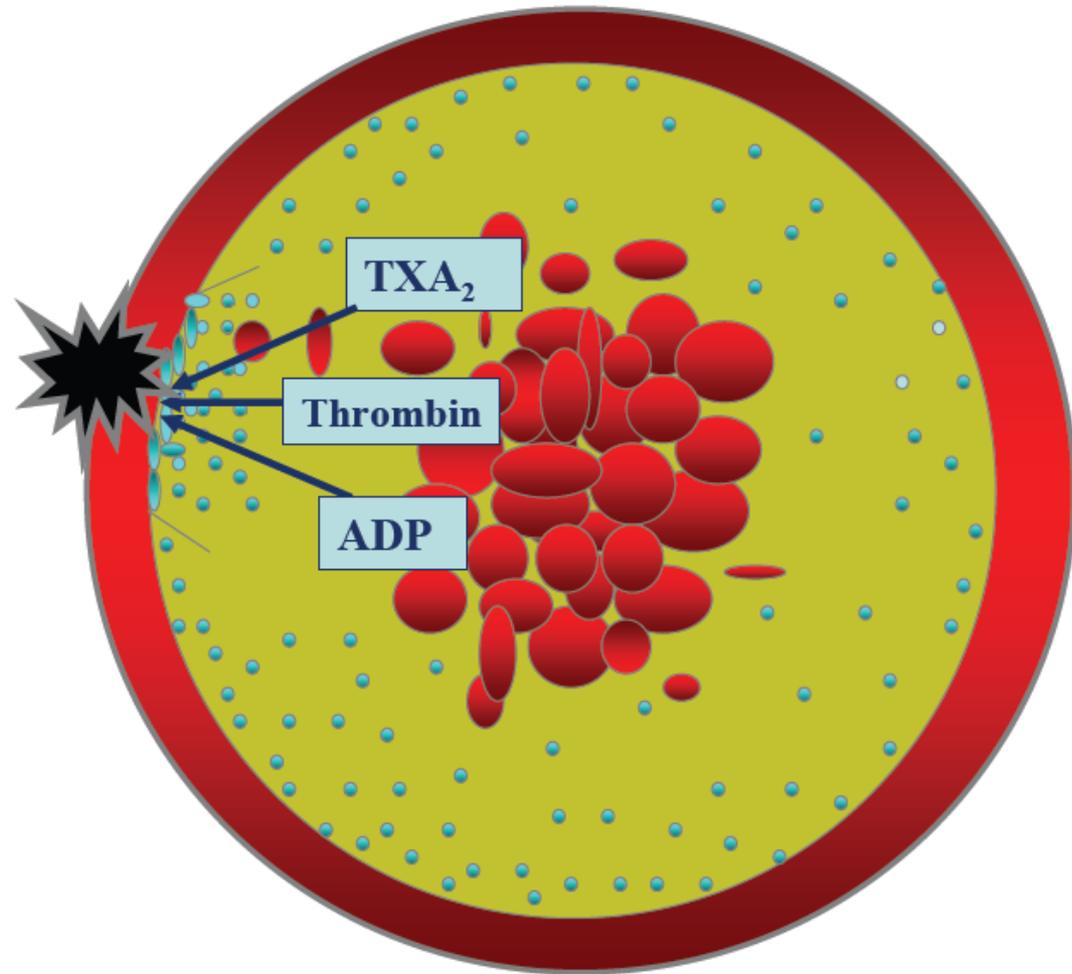
Massive transfusion in the elective surgical setting



Erber WN. Transfus Apheresis Sci 2002;27:83-92

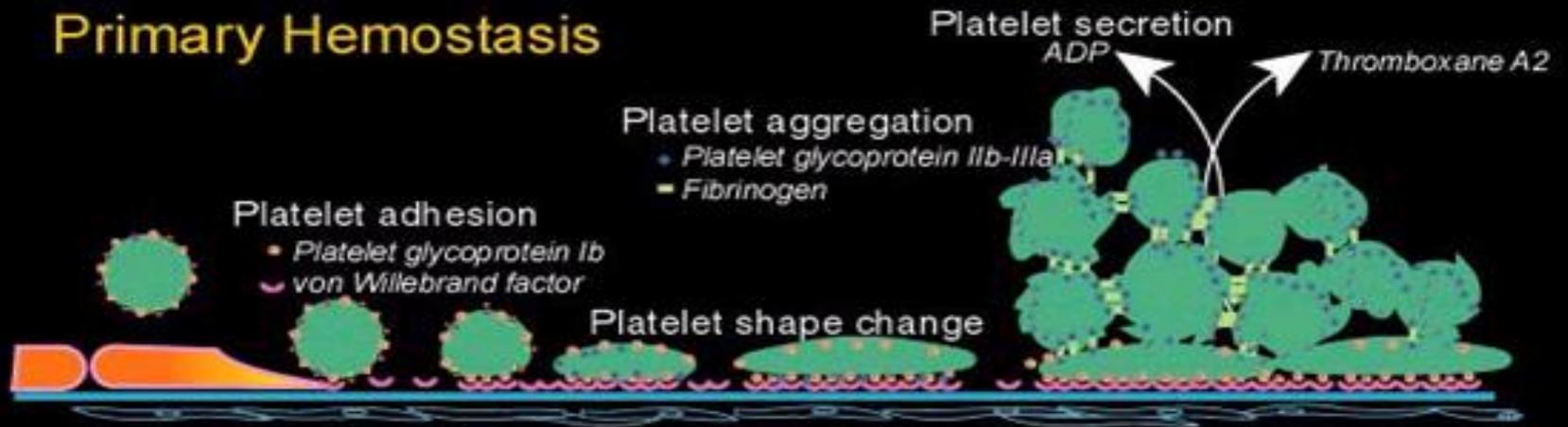
Почему при продолжающейся
кровопотере необходимо
поддерживать гематокрит $> 30\%$
(35% ?)

Erythrocytes
& hemostasis:
Biochemical
mechanisms



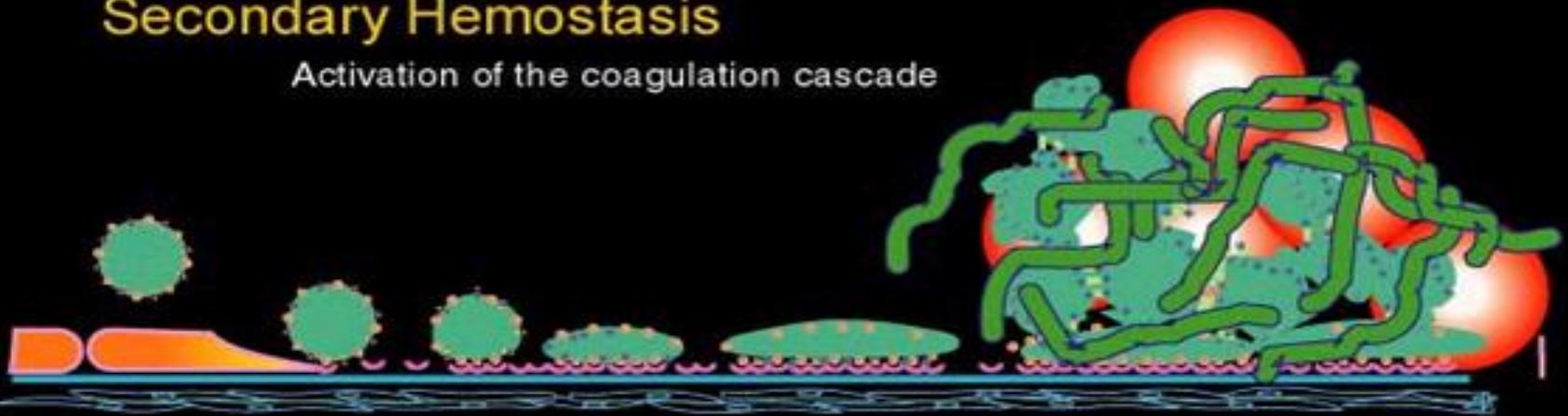
Formation of a Hemostatic Plug

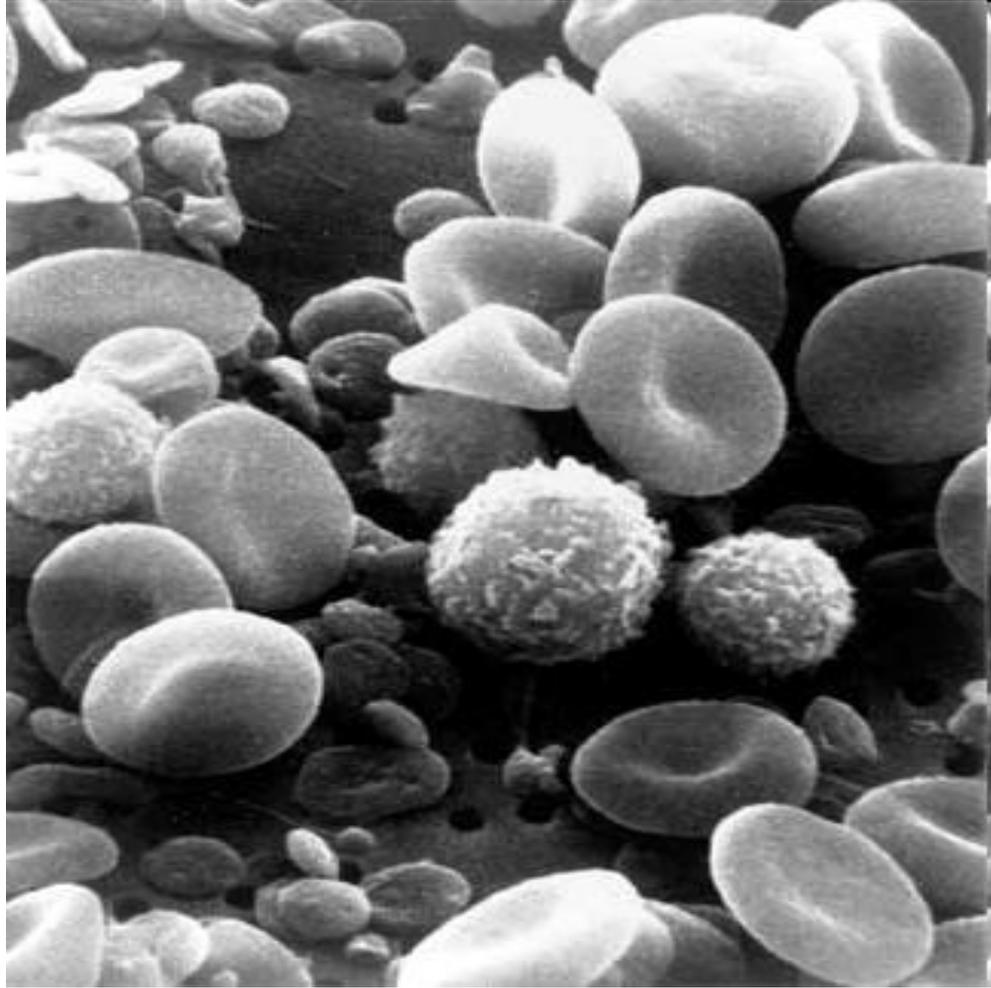
Primary Hemostasis



Secondary Hemostasis

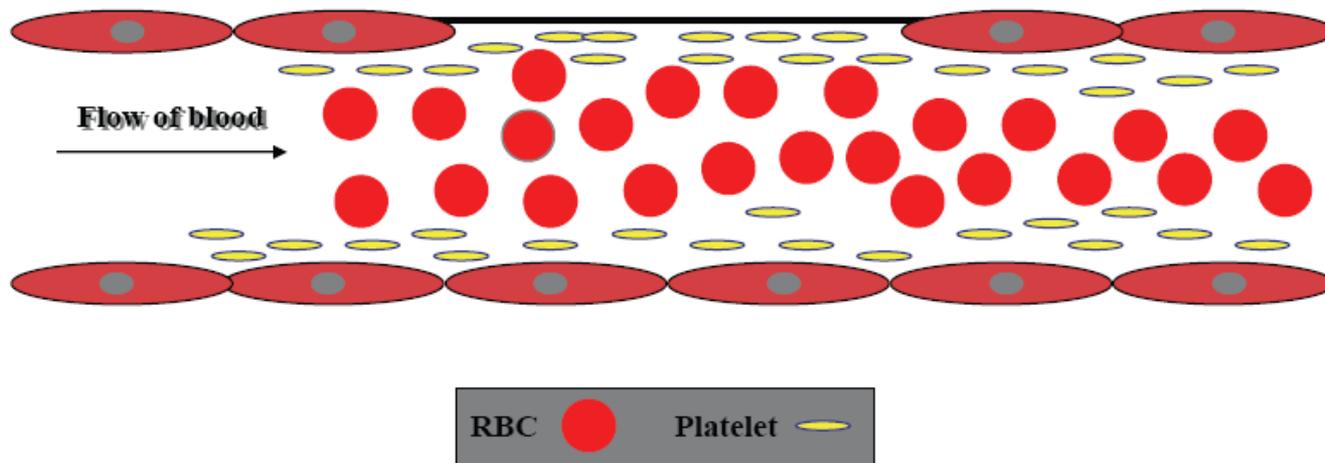
Activation of the coagulation cascade





Erythrocytes and hemostasis: Rheological mechanisms

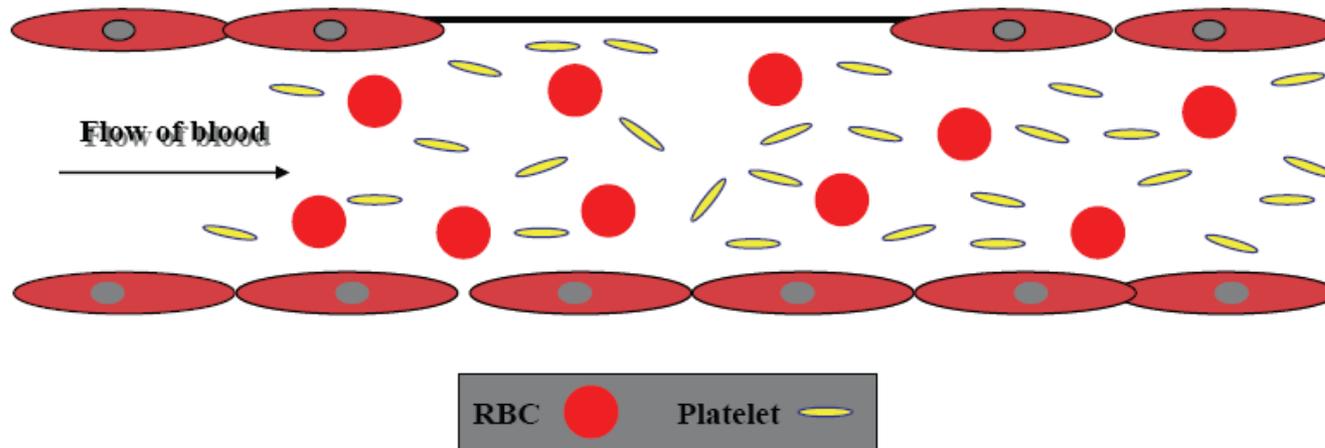
Hematocrit > 30%



Eberst and Berkowitz, Am J Med 1994

Anemia and hemostasis: ↓ margination of platelets

Hematocrit < 25%



Eberst and Berkowitz, Am J Med 1994

Рекомендации Британского Комитета по стандартам в гематологии (BCHS) по лечению массивной кровопотери

bjh Guideline

Guidelines on the management of massive blood loss

British Committee for Standards in Haematology: Writing Group: D. Stainsby,¹ S. MacLennan,¹ D. Thomas,² J. Isaac³ and P. J. Hamilton⁴

¹National Blood Service ²Morrison Hospital, Swansea ³University Hospitals, Birmingham ⁴Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK

- Отказ от использования «формул»
- Порог переливания тромбомассы – тромбоциты 50.000
- Признание факта быстрого падения фибриногена

Компоненты крови на момент забора у донора vs. трансфузии реципиенту

компонент	На момент забора	После фракционирования	После введения больному в соотношении 1:1:1
Общий объём	500 мл	700 мл	700 мл
Эритроциты	Гематокрит 45%	450 мл гематокрит 55%	Гематокрит 28%
Плазма	Активность ф-ров свёртывания – 100%	200 мл Активность – 90%	Активность – 65%
Тромбоциты	Примерно 300000	50 мл	Примерно 65000

Но как-же насчёт вредных
последствий геотрасфузии?

Единственное рандомизированное исследование по гемотрансфузии в интенсивной терапии!!!

The New England Journal of Medicine

© Copyright, 1999, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 340

FEBRUARY 11, 1999

NUMBER 6



A MULTICENTER, RANDOMIZED, CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF TRANSFUSION REQUIREMENTS IN CRITICAL CARE

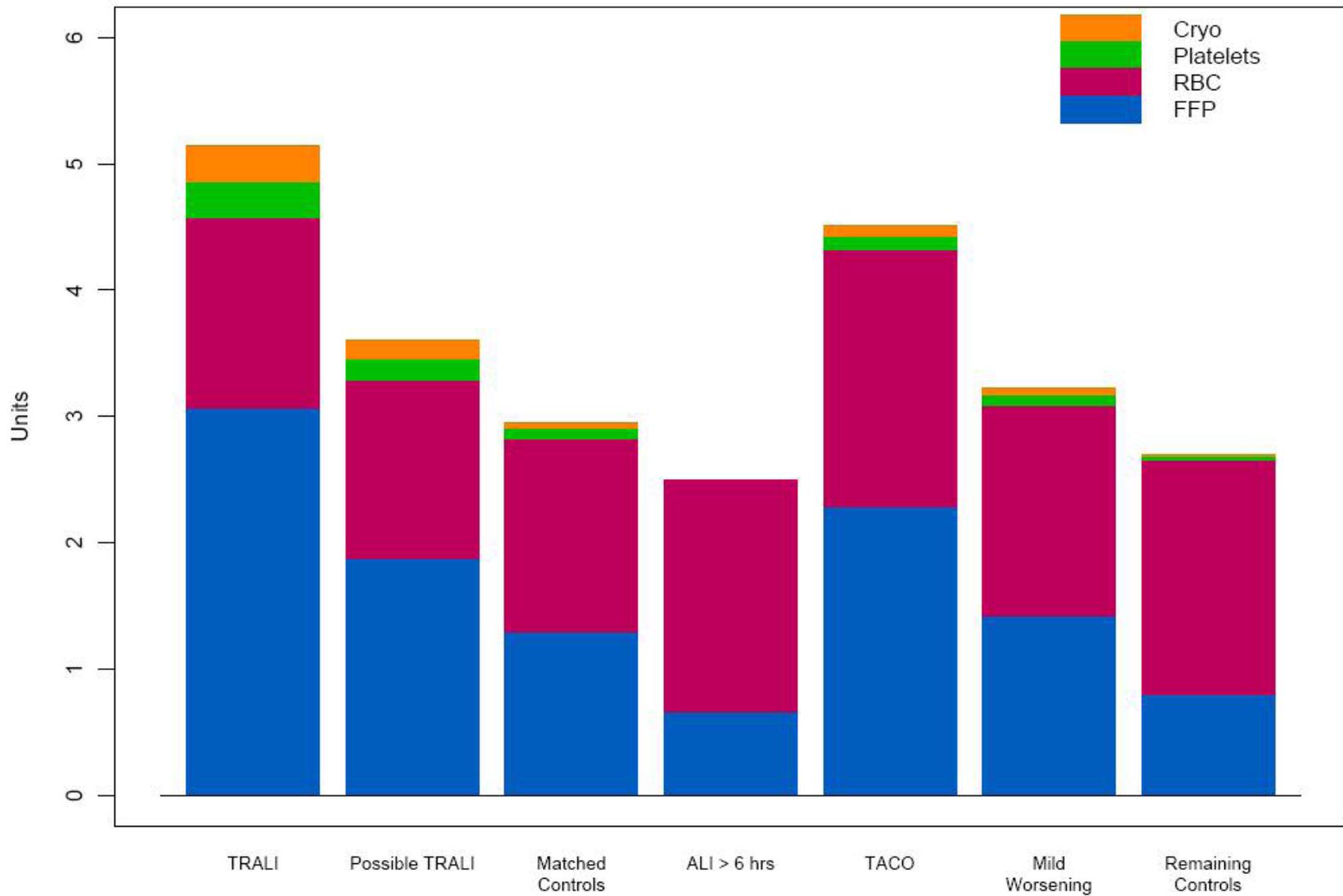
PAUL C. HÉBERT, M.D., GEORGE WELLS, Ph.D., MORRIS A. BLAJCHMAN, M.D., JOHN MARSHALL, M.D.,
CLAUDIO MARTIN, M.D., GIUSEPPE PAGLIARELLO, M.D., MARTIN TWEEDDALE, M.D., Ph.D., IRWIN SCHWEITZER, M.Sc.,
ELIZABETH YETISIR, M.Sc., AND THE TRANSFUSION REQUIREMENTS IN CRITICAL CARE INVESTIGATORS
FOR THE CANADIAN CRITICAL CARE TRIALS GROUP*

TRALI/TACO у критических больных

- Transfusion-Related Lung Injury
Transfusion-Associated Circulatory Overload
- TRALI – 1/73 – 1/193 среди всех больных, которым передивались продукты (любые).
50%-ая смертность!
- TACO – 1/50 от общего числа трансфузий.
20%-ая смертность.
- 25-50000 смертей в год!

TRANSFUSION RELATED PULMONARY EDEMA IN THE INTENSIVE CARE UNIT (ICU)

Rimki Rana MD* Sameer Rana MD Mayo Clinic, Rochester, MN Transfusion 2006; 46: 1478-1483



Fresh-Frozen Plasma and Platelet Transfusions Are Associated With Development of Acute Lung Injury in Critically Ill Medical Patients*

Hasrat Khan, MD; Jon Belsher, MD; Murat Yilmaz, MD;
Bekele Afessa, MD, FCCP; Jeffrey L. Winters, MD; S. Breannan Moore, MD;
Rolf D. Hubmayr, MD, FCCP; and Ognjen Gajic, MD, FCCP

Background: Transfusion has long been identified as a risk factor for acute lung injury (ALI)/ARDS. No study has formally evaluated the transfusion of specific blood products as a risk factor for ALI/ARDS in critically ill medical patients.

Method: In this single-center retrospective cohort study, 841 consecutive critically ill patients were studied for the development of ALI/ARDS. Patients who received blood product transfusions were compared with those who did not, in univariate and multivariate propensity analyses.

Results: Two hundred ninety-eight patients (35%) received blood transfusions. Transfused patients were older (mean [\pm SD] age, 67 ± 17 years vs 62 ± 19 years; $p < 0.001$) and had higher acute physiologic and chronic health evaluation (APACHE) III scores (74 ± 32 vs 58 ± 23 ; $p < 0.001$) than those who had not received transfusions. ALI/ARDS developed more commonly (25% vs 18%; $p = 0.025$) in patients exposed to transfusion. Seventeen patients received massive RBC transfusions (*ie*, > 10 U of blood transfused within 24 h), of whom 13 also received fresh-frozen plasma (FFP) and 11 received platelet transfusions. When adjusted for the probability of transfusion and other ALI/ARDS risk factors, any transfusion was associated with the development of ALI/ARDS (odds ratio [OR], 2.14; 95% confidence interval [CI], 1.24 to 3.75). Among those patients receiving individual blood products, ALI/ARDS was more likely to develop in patients who received FFP transfusions (OR, 2.48; 95% CI, 1.29 to 4.74) and platelet transfusions (OR, 3.89; 95% CI, 1.36 to 11.52) than in those who received only RBC transfusions (OR, 1.39; 95% CI, 0.79 to 2.43).

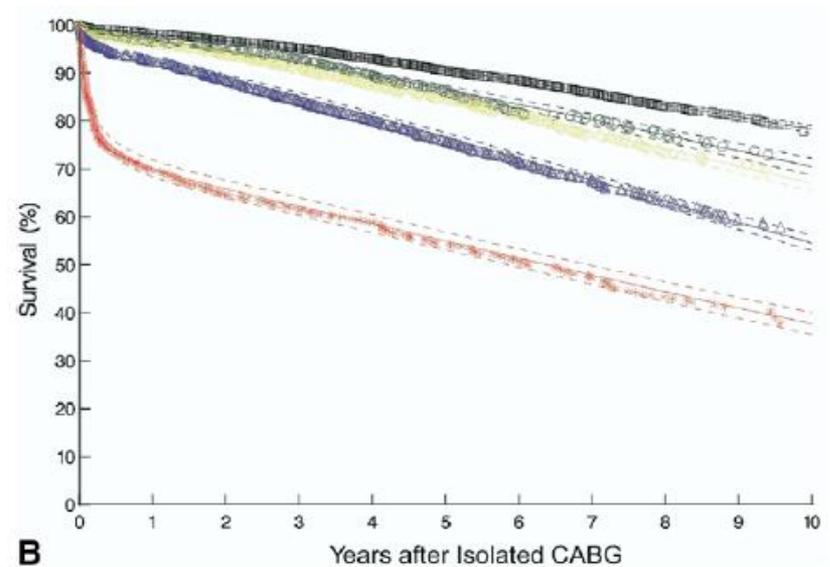
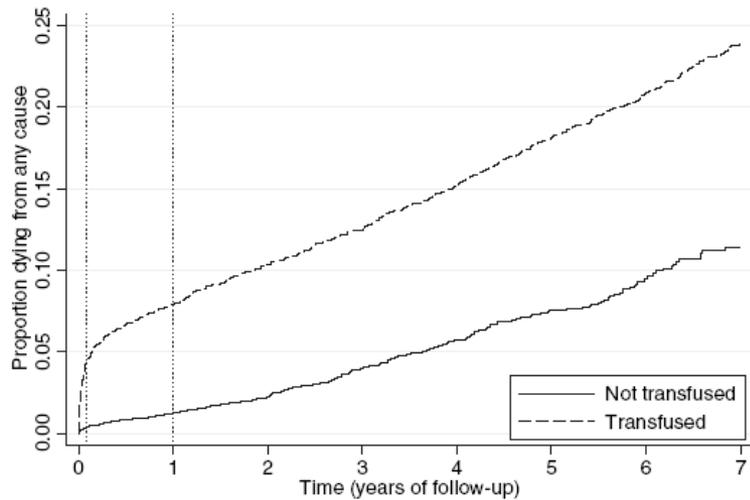
Conclusion: Transfusion is associated with an increased risk of the development of ALI/ARDS in critically ill medical patients. The risk is higher with transfusions of plasma-rich blood products, FFP, and platelets, than with RBCs. (CHEST 2007; 131:1308–1314)

Key words: cohort study; fresh-frozen plasma; platelets; pulmonary edema; risk factor; transfusion-related acute lung injury

Abbreviations: ALI = acute lung injury; APACHE = acute physiologic and chronic health evaluation; CI = confidence interval; CPE = cardiogenic (hydrostatic) pulmonary edema; DIC = disseminated intravascular coagulation; FFP = fresh-frozen plasma; INR = international normalized ratio; MICU = medical ICU; OR = odds ratio; TRALI = transfusion-related acute lung injury

Результаты лечения и трансфузия

Koch CG et al, Ann Thorc Surg
2006;81:1650-7



Murphy et al Circulation
2007;116:2544-2552

Связь сроков хранения эр. массы со смертностью и заболеваемостью после повторных кардиоопераций

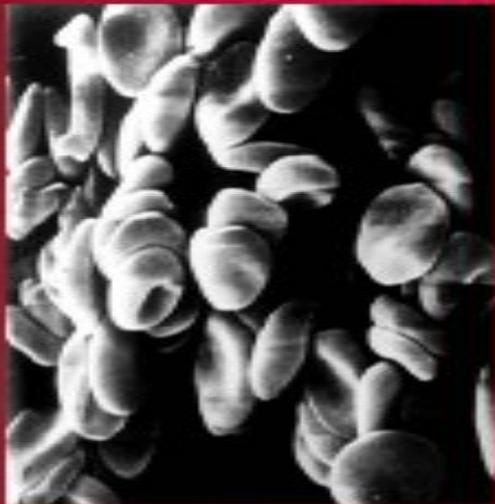
The Association Between Duration of Storage of Transfused Red Blood Cells and Morbidity and Mortality After Reoperative Cardiac Surgery

Sukhjeewan Basran, MD
Robert J. Frumento, MS, MPH
Allison Cohen, BS
Samuel Lee, MD
Yuling Du, PhD
Ervant Nishanian, MD, PhD
Harold S. Kaplan, MD
Mark Stafford-Smith, FRCPC
Elliott Bennett-Guerrero, MD

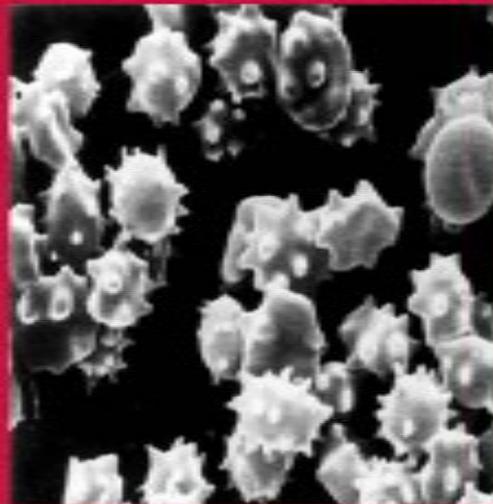
Red blood cells (RBCs) undergo numerous changes during storage; however, the clinical relevance of these storage "lesions" is unclear. We hypothesized that the duration of storage of transfused RBCs is associated with mortality after repeat sternotomy for cardiac surgery, because these patients are at high risk for both RBC transfusion and adverse outcome. We retrospectively analyzed 434 patients who underwent repeat median sternotomy for coronary artery bypass graft or valve surgery and who received allogeneic RBCs. Three-hundred-twenty-one (74%) patients met the criteria for eligibility. After adjusting for the effects of confounders and the total number of RBC transfusions, the duration of storage of the oldest RBC unit transfused was found to be associated with both in-hospital mortality (Cox proportional hazard ratio (HR) = 1.151; $P < 0.0001$) and out-of-hospital mortality (HR = 1.116; $P < 0.0001$). The mean duration of storage of transfused RBCs was also an independent predictor of in-hospital mortality (HR = 1.036; $P < 0.0001$). Independent associations between the duration of storage of transfused RBCs and acute renal dysfunction and intensive care unit and hospital length of stay were also observed. The duration of storage of RBCs is associated with adverse outcome after repeat sternotomy for cardiac surgery. The clinical significance of this finding should be investigated in a large, randomized, blinded clinical trial.

(Anesth Analg 2006;103:15-20)

Изменения формы эритроцитов в зависимости от сроков хранения



Day 1



Day 21



Day 35

Выводы

- Трансфузия компонентов крови связана с увеличением смертности и заболеваемости, НО:
 - 1 рандомизированное исследование
 - Разные группы больных - ?массивная кровопотеря
 - Сроки хранения в исследованиях?
- При массивной кровопотере следует начинать раннюю трансфузию «свежих» компонентов в соотношении 1:1:1 под контролем прикроватного мониторинга свёртываемости

Кровь является трансплантатом; поэтому иммунные последствия неизбежны. Но есть-ли у нас альтернативы? Вы не сможете заболеть ОРДС в ОРИТ, если вы умерли в приёмном отделении!
Основную мысль я-бы сформулировал так – Пациенты с продолжающимся кровотечением нуждаются в гемотрансфузии, а те, у кого кровотечение остановлено – нет!

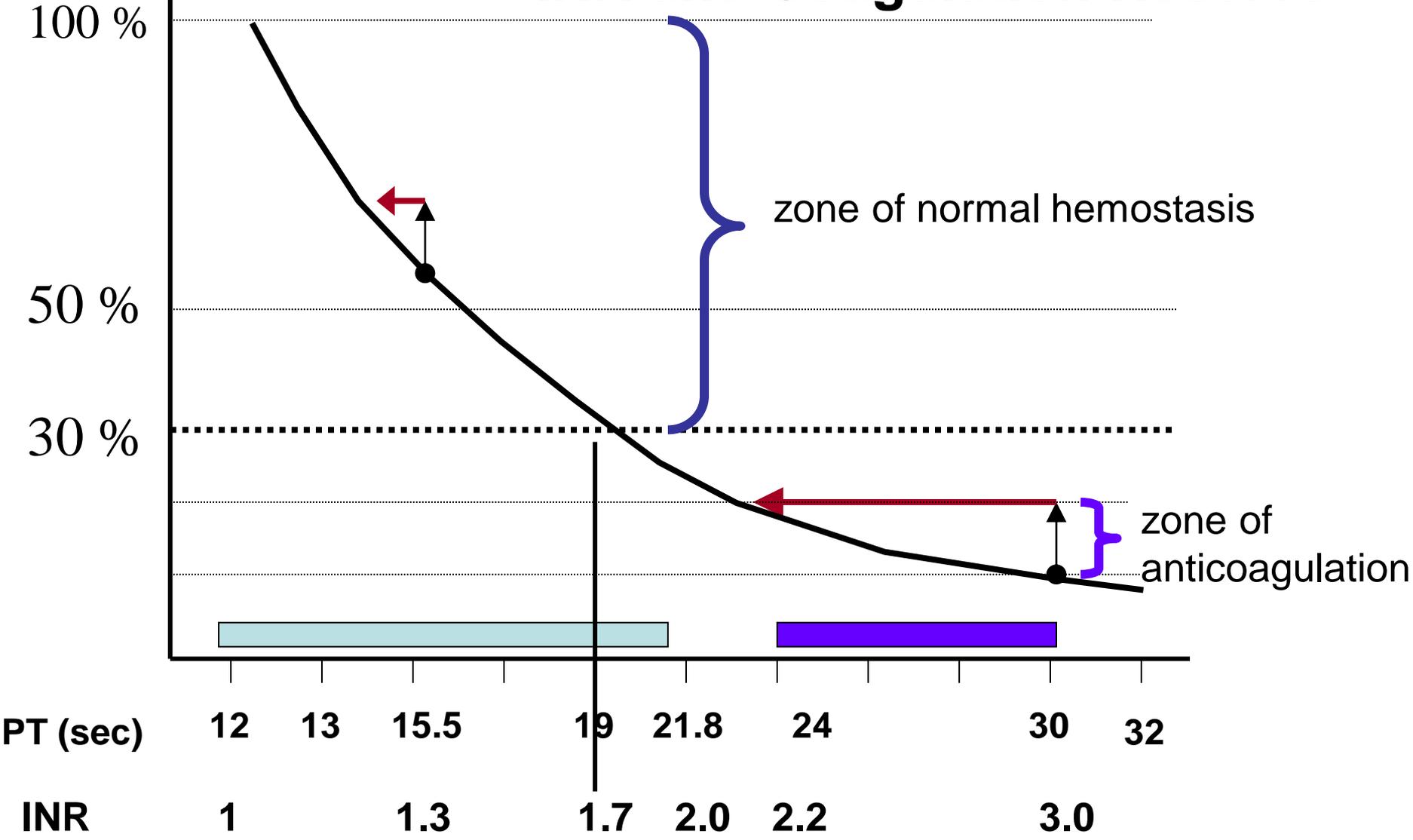
Richard Dutton

личная коммуникация

Два слова о мониторинге

INR and Coagulation Reserve

% coagulation Factors

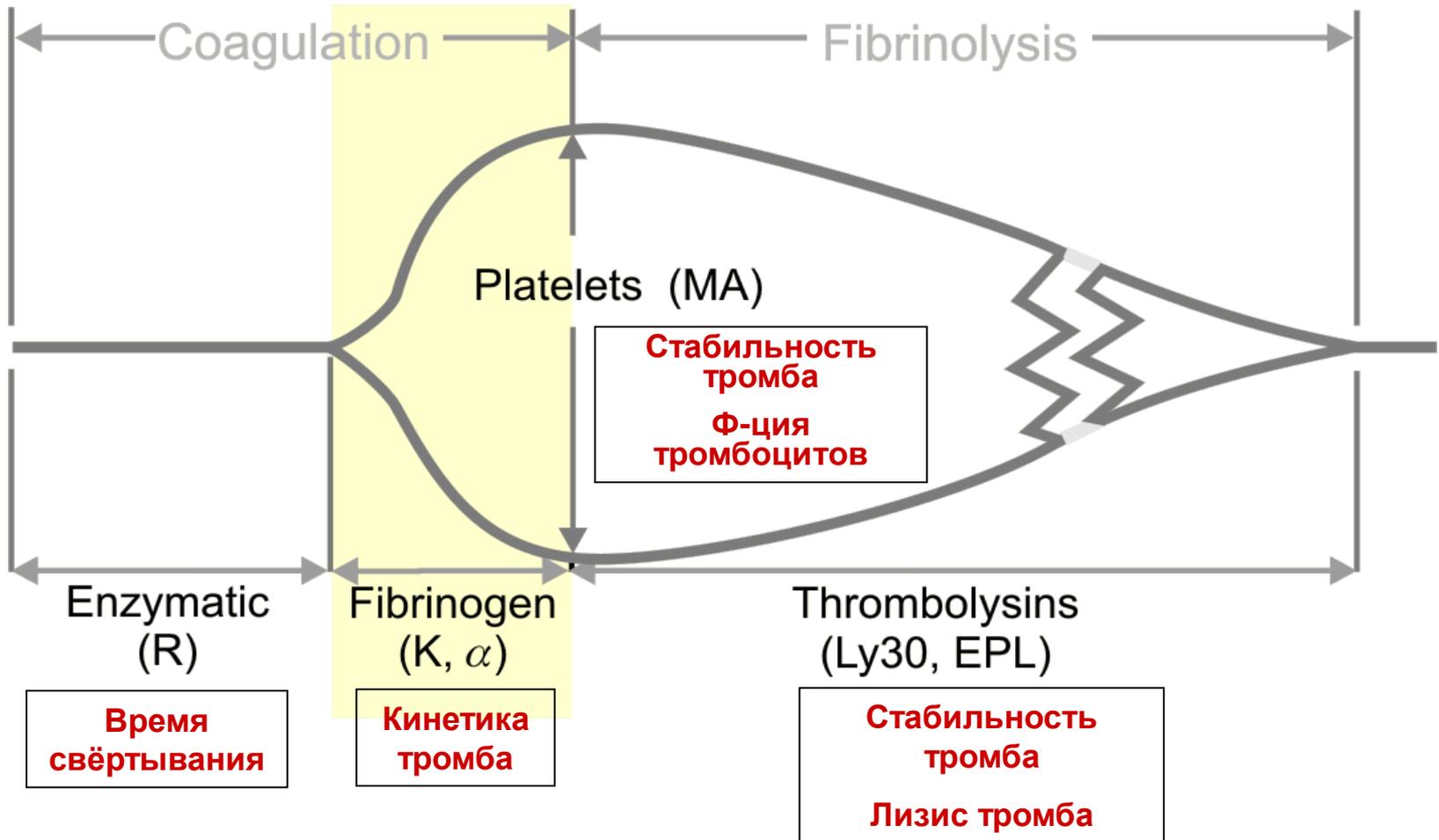


Dzik, Transfusion Medicine 2007: 1-8

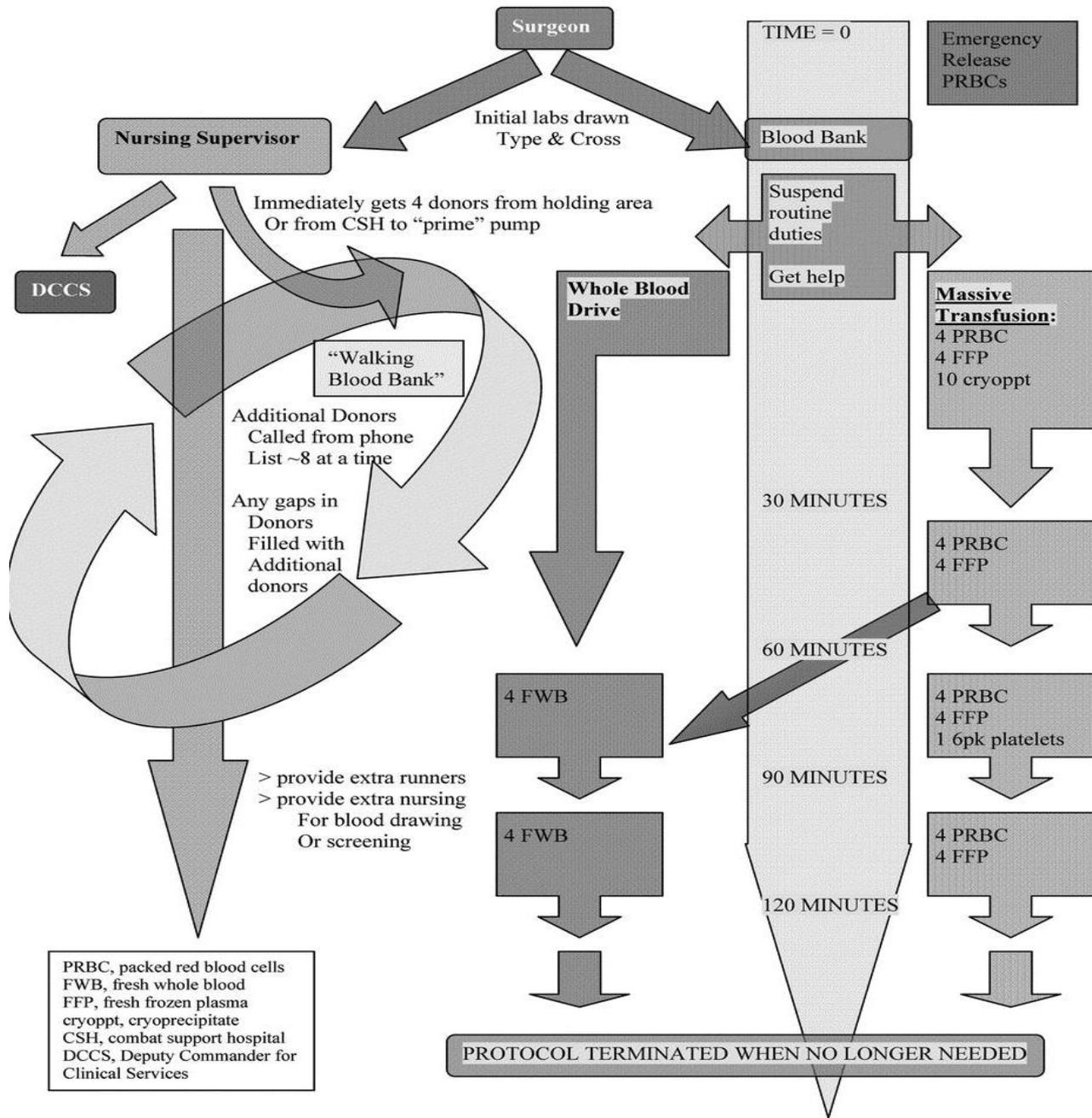
Прикроватный мониторинг



TEG



MASSIVE TRANSFUSION PROTOCOL



- <http://www.springerlink.com/content/1840241411244014/fulltext.pdf>
- <http://portal.countyofventura.org/pls/portal/docs/PAGE/HCA/VCMC/STAFF/ICUBINDER/HEMATOLOGY1/HEMORRHAGIC%20SHOCK%202007%20ANESTHESIOLOGY%20CLIN.PDF>
- <http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/content/full/163/3/604>
- <http://www.uchsc.edu/surgery/education/grandrounds/GRpdfs/2008-2009/8-18-08%20Spiess.pdf>
- <http://bj.oxfordjournals.org/cgi/reprint/95/2/130>

- <http://content.nejm.org/cgi/reprint/340/6/409.pdf>
- <http://www.anesthesia-analgesia.org/cgi/reprint/103/1/15>
- <http://meeting.chestjournal.org/cgi/reprint/128/4/130S>
- <http://www.chestjournal.org/content/131/5/1308.full.pdf+html>
- <http://portal.countyofventura.org/pls/portal/docs/PAGE/HCA/VCMC/STAFF/ICUBINDER/HEMATOLOGY1/HEMORRHAGIC%20SHOCK%202007%20ANESTHESIOLOGY%20CLIN.PDF>