

## Применение препарата протромбинового комплекса Октаплекс при различных кровотечениях у больных с дефицитом фактора X

Э.А.Кадымова<sup>1</sup>, Н.Я.Юсифова<sup>1</sup>, Г.А.Ализаде<sup>1</sup>, Г.М. Эфендиева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Азербайджанский Государственный Институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, кафедра гематологии и акушерства гинекологии

**Актуальность** адекватного лечения различных кровотечений у больных с коагулопатиями обусловлено широким распространением этого состояния при дефицитах различных факторов сворачиваемости крови.

**Целью** настоящего исследования было изучения результатов применения препарата протромбинового комплекса Октаплекс у больных с дефицитом X фактора и у больных с приобретенной формой гемофилии.

**Материалы и методы исследования** Под нашим наблюдением было 27 больных дефицитом фактора X. Все больные с различными формами кровотечения находились на стационарном лечении и диспансерном наблюдении в Республиканском центре гемофилии гор. Баку Азербайджанской Республики. Исследование имело ретроспективный характер. Для оценки гемостаза были использованы следующие параметры лабораторных исследований: активность факторов крови VIII, VII, XI и др, АЧТВ, ПИ, ПВ, ИНР, время кровотечения по Li Uayt, фибриноген.

**Ключевые слова:** лечения, Октаплекс, фактор X

**Введение.** Физиологический фактор X является самым важным активатором протромбина, присутствие его в протромбиновом комплексе ускоряет превращение протромбина в тромбин. Тяжелый дефицит фактора X характерен для гомозигот и наследуется как аутосомный рецессивный признак с частотой 1:1.000.000 в популяции (Н.Н. Мамаева, С.И.Рябов 2008). Гетерозиготы с аномалией фактора X встречаются значительно чаще и обычно не имеют проявлений кровоточивости. (1,3,11) Пациенты с тяжелым дефицитом фактора X (менее 1%) в отличие от больных с другими формами редких коагулопатии имеют наиболее тяжелые проявления кровоточивости, начиная с периода новорожденности. Наиболее частыми проявлениями этого заболевания являются кровотечения из слизистых оболочек (носовые, десневые и др). Менноррагии отмечаются у половины женщин репродуктивного возраста. У пациентов с умеренным дефицитом факторов X (от 1% до 5%) кровотечения обычно возникают в связи с травмами или во время оперативных вмешательств. Напротив, люди с уровнем

фактора X выше 6% особенных жалоб на кровоточивость не предъявляют, за исключением легкой склонности к возникновению поверхностных синяков, и выявляются обычно случайно при обычном лабораторном обследовании или при обследовании членов семьи больного страдающего кровоточивостью. Дефицит фактора X позволяет заподозрить одновременно выявленное у больного удлинением протромбинового времени и АЧТВ на фоне нормальной концентрации фибриногена. Окончательный диагноз может быть поставлен только на основании определения активности X фактора (3,5,6).

Лечение пациентов с врожденным дефицитом фактора X осуществляется ингибиторами фибринолиза (транексамовая кислота), свежезамороженной плазмой (СЗП), в некоторых случаях даже при минимальном количестве фактора X гемостатический эффект оказывает рекомбинатный фактор VII. Препарат Октаплекс представляет достаточно новый, пока редко применяемый подход для остановки кровотечения у больных с

дефицитом X фактора и пациентов с ингибиторным осложнением. Вместе с тем по результатам данного исследования он оказывается эффективным во всех указанных случаях применения. Уровень фактора X в пределах от 10% до 20% считается достаточным для достижения гемостаза даже в послеоперационном периоде. Поскольку период полужизни введенного фактора X составляет 60 часов, ежедневных трансфузий препаратов заместительного действия не требуется. Самое главное, чтобы уровень фактора X не снижался менее 10%. Надо помнить, что следует избегать одновременного использования антифибринолитических средств и препаратов протромбинового комплекса. Последние, во избежание тромботических осложнений, нужно использовать с осторожностью у пациентов с заболеванием печени, большими гематомами и травмами, у новорожденных и при дефиците антитромбина. Во время беременности уровень фактора X повышается, что может обеспечить благополучие в послеродовом периоде у женщин с его умеренным дефицитом. Назначение препаратов, содержащих фактор X, рекомендуется вводить сразу после родов женщинам с его тяжелым дефицитом, но с большой осторожностью (контроль лабораторных данных) из-за возможного развития тромботических осложнений. Пациенты с уровнем фактора X выше 10%, не имеющие симптомы выраженной кровоточивости, обычно не нуждаются в заместительной терапии, за исключением ситуации, связанных, с проведением обширных хирургических вмешательств.

При обследовании пациентов необходимо учитывать активность фактора X. Клинические проявления болезни весьма разнообразны и могут меняться на протяжении жизни.

**Таблица 1.** Распределение пациентов с дефицитом X фактора по возрасту и полу.

п-27

Женщины	7
Мужчины	20
Пациенты до 16 лет	10
Пациенты выше 16 лет	17

Как видно из таблицы обследованные больные были в основном мужского пола (п-20) и взрослые (п-17)

**Таблица 2.** Распределение пациентов с дефицитом X фактора по степени тяжести.

Активность X фактора		
0-1%	1-5%	выше 5%
22	3	2

Как видно из таблицы 2, обследованные больные в основном были с тяжелым дефицитом X фактора (п-22), активность фактора X было менее 1%.

**Таблица 3.** Распределение больных с дефицитом X фактора по видам кровоточивости.

Носовые	8
Десневые	6
Желудочно-кишечные	3
Экстракция зубов и др. хирургические вмешательства	8
Маточные	2
п	27

Для обеспечения гемостаза всем выше указанным пациентам вводилось только препарат Октаплекс, который содержит факторы свертывания крови II, IX, VII и X, которые синтезируются в печени с помощью витамина K, чаще называются неактивированным протромбиновым комплексом.

Введение этого препарата может быстро корректировать нарушения коагуляции у пациентов с дефицитом одного или нескольких этих факторов.

**Таблица 4.** Пределы периода полувыведения из плазмы крови:

Фактора свертывания	Период полувыведения
Фактор II	48-60 ч
Фактор VII	1,5-6 ч
Фактор IX	20-24 ч
Фактор X	24-48 часов

**Таблица 5.** Доза и длительность назначения препарата Октаплекс в зависимости от формы кровотечения.

Формы кровотечения	Приблизительная доза (мл Октаплекс/кг массы тела)	Колво дней
Носовые	0,9-1,3	3 дня
Десневые	0,9-1,3	3-5 дней
Желудочно кишечные	1,6-1,9	До стабилизации и состояния гемостаза
Хирургические вмешательства	>1,9	5 дней ежедневно потом ч/д
Маточные	1,6-1,9	до стабилизации и гемостаза

**Примечание:** Разовая доза не должна превышать 3000 МЕ (120 мл Октаплекса). Всем пациентам вводилось только Октаплекс в индивидуальной дозе в/в однократно в день и в динамике с лабораторным контролем. Гемостаз обеспечивалось полностью.

Доза и длительность заместительной терапии зависит от тяжести нарушения локализации и степени кровотечения и клинического состояния.

Количество и частоту введения следует вычислять индивидуально для каждого пациента. Интервалы между введениями доз должны быть адаптированы разностью полужизни факторов свертывания крови в составе Октаплекса. Необходимые индивидуальные дозы можно определить только на основании регулярного определения активности X фактора или общего определения уровней протромбинового комплекса (INR-международный коэффициент нормализации МНО-Международное нормализованное отношение/International Normalized Ratio-INR)-

стандартизированной схеме измерения протромбированного времени. Мы также применяли препарат Октаплекс у больных с дефицитом фактора VII и у 3-х больных с приобретенной формой гемофилии, получили хороший гемостатический эффект, о котором сообщим в следующих публикациях. Применение препарата Октаплекс представляет достаточный новый, пока еще не везде применяемый, но перспективный терапевтический подход для остановки кровотечений у пациентов с дефицитом X фактора свертывания. В частности, указанный препарат оказался эффективным во всех случаях применения.

Таким образом лечение больных с дефицитом фактора X целесообразно проводить с протромбиновым комплексом препаратом Октаплекс. т.к. обеспечивает быстрый и стойкий терапевтический эффект в сравнении с лечением других имевшихся препаратов (СЗП, транексамовая кислота и др).

**Финансовый источник:** При написании статьи не использовались финансовые ресурсы.

**Конфликт интересов:** Нет.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань, 2000, 364 с.
2. Н.Н. Мамаева, С.И.Рябов, Гематология, 2008, 543 с.
3. Мамот А.П. Патология гемостаза принципы и алгоритмы клинко-лабораторной диагностики. СПб. формат Т. 2006, 208 с.
4. Мамаев А.Н. Коагулопатии: руководство, Москва, 2012, 264 с.
5. Руководство по гематологии в 3 т. под.ред. А.И. Воробьева. Москва, 2005.
6. Рукавицын О.А. Гематология Москва, 2015, 770 с.
7. Ellis Neufeld Current risks limitations of living with severe haemophilia A. Symposium 10 th Annual Congress of EAHAD, 2017.
8. Giralami A, Scarpato R, Allemand E. Congenital factor X deficiencies with a defect only or predominantly in the extrinsic or in the intrinsic system: a critical evaluation. Am J

Haemotol.2008, 83:668-71.

9. Textbook of Hemophilia Christine Lee, Erik Berntop, Keith Hoots, 464 p.
10. Tai S, Herzog RW, Margaritis P. et.al. Aviable mouse model of factor X deficiency provides evidence for maternal transfer of factor X. J ThrombHaemost 2008, 6:339-45
11. Todd T, Perry D, Hayman E, Lawrence K, Gattens M, Baglin T. Severe factor X deficiency due to a homozygous mutation (Cys 364 Arg) that disrups a disulphide bond in the catalytic domain. Haemophilia 2006, 12:621-4.