

ПРИМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАТОВ ПРОТРОМБИНОВОГО КОМПЛЕКСА ПО УТВЕРЖДЕННЫМ И НЕУТВЕРЖДЕННЫМ ПОКАЗАНИЯМ: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ СТАРЫХ ПРЕПАРАТОВ

Label and off-label applications of prothrombin complex concentrates. New perspectives of old drugs

Галстян Г. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России, Москва, Россия

Galstyan G. M.

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Концентраты протромбинового комплекса (КПК), содержащие витамин К-зависимые факторы, были разработаны для реверсии действия антагонистов витаминов. Однако в последние годы КПК все чаще применяются по другим показаниям. Роль настоящего обзора — осветить применение КПК для лечения кровотечений при реверсии действия прямых оральных антикоагулянтов, при оперативных вмешательствах, травме, заболеваниях печени. Обсуждается также безопасность КПК.

Ключевые слова: концентраты протромбинового комплекса; факторы свертывания крови; антикоагулянты, реверсия действия антикоагулянтов; острое кровотечение

Для цитирования: Галстян Г. М. *Применение концентратов протромбинового комплекса по утвержденным и неутвержденным показаниям: новые перспективы старых препаратов.* Гематология и трансфузиология 2018; 63(1):78–91
doi: <http://dx.doi.org/10.25837/HAT.2018.30..1..008>

Для корреспонденции: Галстян Геннадий Мартинович, доктор мед. наук, заведующий научно-клиническим отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения России, 125167, г. Москва, Россия. E-mail: gengalst@gmail.com

Финансирование. Финансовая поддержка отсутствует.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.05.18

Принята к печати 16.05.18

The prothrombin complex concentrates (PCCs), containing therapeutic doses of vitamin K-dependent coagulation factors, were licensed for reversal of vitamin K antagonist therapy. However, recently clinicians sought to use PCCs for any number of off-label indications. The goal of this review is to explore practical issues regarding PCCs. Specifically, aims are to examine the role of PCCs in vitamin K antagonist reversal, review its potential use in the treatment of hemorrhage due to direct oral anticoagulants, and explore potential uses in liver disease, trauma-associated bleeding, etc. Safety and other practical considerations of PCCs will also be discussed.

Keywords: prothrombin complex concentrates; blood coagulation factors; anticoagulants; anticoagulant reversal; emergency bleeding

For citation: Galstyan G. M. *Label and off-label applications of prothrombin complex concentrates. New perspectives of old drugs.* Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya) 2018; 63 (1):78–91 (in Russian)
doi: <http://dx.doi.org/10.25837/HAT.2018.30..1..008>

For correspondence: Galstyan Gennadiy M., MD, PhD, DSc, head of ICU of the National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: gengalst@gmail.com

Information about author: Galstyan G.M., <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>.

Acknowledgments. Financial support is not available.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflict of interest regarding the content of this paper.

Received 12 May 2018

Accepted 16 May 2018

Концентраты протромбинового комплекса (КПК) были разработаны во второй половине XX века для лечения гемофилии В. Гемофилия В — врожденное заболевание, характеризующееся дефицитом фактора IX (FIX) [1]. Поскольку получить очищенный FIX в то время было технологически сложно, были разработаны КПК, которые, помимо FIX, содержали другие факторы протромбинового комплекса, при этом доза КПК указывалась по содержанию в нем FIX в международных единицах. В настоящее время для лечения гемофилии В КПК не используют, так как существуют концентраты плазматического или рекомбинантного FIX. Однако КПК не только не вышли из арсенала терапевтических средств для лечения нарушений гемостаза, но и нашли новые области применения.

КПК получают из плазмы с помощью ионообменной хроматографии [2]. Вирусная безопасность КПК достигается отбором доноров, скринингом индивидуальных донорских образцов и пулов плазмы на выявление маркеров инфекции, а также использованием при производстве методов инактивации/удаления вирусов. Принимаемые меры эффективны в отношении оболочечных вирусов, таких как ВИЧ-1/2, вирусов гепатитов В и С и безоболочечного вируса гепатита А, однако могут быть недостаточно эффективны в отношении некоторых безоболочечных вирусов (например, парвовируса В19) [3].

Поскольку КПК содержат факторы свертывания, одной из важных проблем при их использовании является их тромбогенность. Тромбогенность КПК обусловлена наличием в них активированных факторов свертывания, прокоагулянтных фосфолипидов, зимогенов, содержанием факторов свертывания с различными периодами полужизни [2, 4, 5].

Препаратом КПК, содержащим активированные факторы свертывания, является FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypass Activity). Этот препарат обладает активностью, шунтирующей ингибитор к FVIII. Ведущая роль в механизме его действия отводится содержащимся в нем, наряду с неактивированными факторами свертывания, активированным факторам свертывания: FII/FIIa 650/0,5 МЕ, FVII/FVIIa 450/750 МЕ и FXa. Препарат FEIBA имеет узкий спектр применения и предназначен только для лечения и профилактики кровотечений у больных ингибиторной формой гемофилии [6].

Другая причина тромбогенности КПК — это перегрузка зимогенами, т. е. неактивными формами факторов свертывания. Среди них ведущая роль принадлежит протромбину. При высокой концентрации тканевого фактора протромбин является основным детерминантом генерации тромбина [4].

В экспериментах на кроликах [7] показано, что тромбогенность КПК может быть обусловлена контаминацией КПК прокоагулянтными фосфолипидами,

которые попадают в препарат из плазмы в процессе приготовления. Получение КПК из плазмы, свободной от тромбоцитов, а также обработка растворителем и детергентом полностью устраняют прокоагулянтные фосфолипиды из конечного продукта.

На тромбогенность КПК влияет режим введения. Длительное время считалось, что быстрая инфузия препарата повышает риск тромботических осложнений [7], поэтому была рекомендована скорость введения раствора КПК, не превышающая 1 мл/мин. Превышать ее рекомендовалось только в случаях угрожающего жизни кровотечения, причем только при введении первой дозы КПК. В настоящее время большинство производителей КПК рекомендуют скорость введения КПК от 2 до 4 мл/мин. Однако, как показали Rabinger et al. [8], даже при большей скорости введения КПК (2–40 мл/мин) тромбогенность не возросла. Скорость инфузии не влияла на содержание D-димера, фрагментов активации протромбина 1 + 2, тромбин-антитромбиновых комплексов, а также международного нормализованного отношения (МНО) через 30 мин после окончания инфузии [8].

Тромбогенность повышается при повторных введениях больших доз КПК [5]. Факторы, входящие в состав КПК, имеют разный период полужизни: FII — 60 ч, FX — 30 ч, FIX — 20 ч и FVII — 6 ч [4]. При повторных введениях происходит накопление факторов с более длительным периодом полужизни (FII и FX), что создает протромбогенное состояние. Поэтому накопление факторов необходимо учитывать при необходимости повторных введений КПК.

В современных КПК содержание FII снижено по сравнению с другими факторами. Уменьшает тромбогенность КПК и добавление к ним антикоагулянтов. Добавление в состав КПК гепарина и антитромбина позволяет полностью нейтрализовать потенциальный тромбогенный эффект, вызываемый генерацией FIXa и FXa [5]. Если к КПК добавить только гепарин или только антитромбин, то коагуляционная активность нейтрализуется лишь частично [9]. Действие гепарина, как было показано с помощью тромбоэластографии (ТЭГ), нейтрализуется при добавлении к пробе протамина сульфата [10]. Более того, при введении больших доз КПК влияние антикоагулянтов на системный гемостаз может оказаться даже клинически значимым. Как видно из табл. 1, количество гепарина во флаконах КПК, содержащих 500–600 МЕ FIX, колеблется от 300 до 10 МЕ на флакон. Наличие гепарина в составе КПК следует учитывать, так как такие препараты противопоказаны больным с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Помимо гепарина и антитромбина для снижения тромбогенности в КПК добавляются и другие антикоагулянты (протеин С, протеин S, протеин Z).

Добавление антикоагулянтов позволяет скомпенсировать повышенное содержание факторов свертывания

вания и уменьшить риск тромбообразования. При введении КПК 15 здоровым добровольцам отмечено одновременное повышение как содержания факторов свертывания, так и концентрации протеинов С и S, но при этом не было признаков тромбозов, а концентрация D-димера оставалась неизменной [15]. Сравнение двух КПК, Kaskadil® («LFB», Франция) и Octaplex® («Octapharma»), содержащих одни и те же факторы свертывания (FII, FVII, FIX, FX, протеины С и S, гепарин), показало, что добавление их *in vitro* к плазме 15 больных, получавших оральные антикоагулянты, дозозависимо повышало эндогенный тромбиновый потенциал в образцах плазмы, причем препарат Kaskadil® повышал его в большей степени, чем препарат Octaplex® [16]. Эти различия объясняются большим содержанием протеина С в препарате Octaplex® (27,5 МЕ/мл) по сравнению с препаратом Kaskadil®, в котором были выявлены лишь следы протеина С. При лабораторном сравнении способности ингибировать тромбин у семи КПК различных производителей (Beriplex P/N, «CSL Behring»; Octaplex, «Octapharma»; S-TIM 4, «Baxter»; PPSB, «CAF-DCF»; Uman Complex, «Kedrion»; Kaskadil, «LFB» и Cofact, «Sanquin») было показано, что она выше всего у КПК Beriplex P/N (66 МЕ/мл) и S-TIM 4 (61 МЕ/мл). У остальных КПК этот показатель был значительно ниже: Kaskadil — 14,5 МЕ/мл, Uman Complex — 8,5 МЕ/мл, PPSB — 3,6 МЕ/мл, Octaplex — 1,8 МЕ/мл. Разная способность ингибировать тромбин объясняется различиями в содержании антикоагулянтов (протеина С, протеина S, протеина Z, антитромбина, гепарина) [11].

Сравнение трехфакторных (3F-КПК) и четырехфакторных (4F-КПК) КПК. 3F-КПК содержат факторы свертывания FII, FIX, FX, в то время как 4F-КПК, кроме трех этих факторов, содержат также FVII и антикоагулянты [2]. 3F-КПК дешевле, чем 4F-КПК [17],

поэтому возникает закономерный вопрос: нужно ли использовать 4F-КПК, если будут эффективны 3F-КПК, не будут ли 4F-КПК более тромбогенны, чем 3F-КПК? Эффективность и безопасность 3F-КПК и 4F-КПК сравнивается в целом ряде работ.

Терапия 3F-КПК была эффективна и безопасна у больных с внутримозговыми кровоизлияниями, ассоциированными с приемом антагонистов витамина К [18]. В группе из 46 больных уже через 30 мин после введения КПК в дозе 35–50 ЕД/кг МНО снизилось с 3,5 до 1,3, при этом не наблюдалось тромботических осложнений. Авторы считают, что нет необходимости использовать 4F-КПК, поскольку добавление FVII не повышало эффективности КПК [18].

Этим данным противоречат эксперименты Herzog et al. [19]. Для сравнения эффективности 3F-КПК и 4F-КПК при реверсии действия кумаринов они давали крысам 2,5 мг/кг фенпрокумона, а затем через 15,75 ч вводили животным однократно 0,9% раствор натрия хлорида, 3F-КПК либо 4F-КПК. Прием кумарина вызывал у крыс удлинение времени кровотечения с 823 до 1800 с, протромбинового времени — с 8,9 до 29,9 с, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) — с 14,5 до 25,5 с. Введение 4F-КПК сокращало время кровотечения до 676 с, протромбиновое время — до 15,1 с, в то время как введение 3F-КПК приводило лишь к незначительному укорочению времени кровотечения до 1398 с и протромбинового времени до 23,8 с. Авторы считают, что для реверсии действия кумаринов предпочтительнее использовать 4F-КПК, чем 3F-КПК.

В клиническом исследовании [17] 134 больным с кровотечениями, вызванными приемом варфарина, вводили либо 3F-КПК ($n = 77$), либо 4F-КПК ($n = 57$) с целью достичь МНО $\leq 1,3$. Доза 3F-КПК составляла $24,6 \pm 9,3$ МЕ/кг, доза 4F-КПК — $36,3 \pm 12,8$ МЕ/кг ($p < 0,001$). В группе 3F-КПК МНО исходно было

Таблица 1. Содержание факторов свертывания и антикоагулянтов в 1 мл готового раствора препарата КПК [11–16]

Показатель	Prothromplex 600, «Baxter»	Beriplex, «CSL Behring»	Kaskadil, «LFB»	Octaplex, «Octapharma»	Cofact, «Sanquin»
FII, МЕ/мл	30	31	37	38	14–35
FVII, МЕ/мл	25	16	10	24	7–20
FIX, МЕ/мл	30	29	25	25	25
FX, МЕ/мл	30	41	40	30	14–35
Протеин С, МЕ/мл	≥ 20	35	Следы, 4,8–32	31	—
Протеин S, МЕ/мл	—	25	19	32	—
Протеин Z, МЕ/мл	—	36	—	—	—
Антитромбин, МЕ/мл	0,75–1,5	0,6–1,5	Следы	—	Менее 0,6
Гепарин					
МЕ/1 МЕ FIX	Менее 0,5	0,02–0,07	0,2	0,5	Нет
1 МЕ в 1 мл раствора	Менее 15	0,52–2	5	12,5	

ниже ($3,61 \pm 2,3$), чем в группе 4F-КПК ($6,87 \pm 2,3$; $p < 0,001$). После введения 4F-КПК чаще наблюдалась нормализация МНО, чем после 3F-КПК (84,2 и 51,9% соответственно; $p = 0,0001$).

В ретроспективном исследовании Mohan et al. [20] оценивали эффективность 3F-КПК и 4F-КПК у 187 больных с увеличенным по различным причинам МНО: у 128 больных после приема варфарина и у 61 больного независимо от приема варфарина (заболевания печени, кровотечения и т. д.). Целью лечения было уменьшение МНО до 1,3. Оба препарата уменьшали МНО как при варфарин-ассоциированной коагулопатии, так и при коагулопатии, не связанной с приемом варфарина, но введение 4F-КПК приводило к меньшим значениям МНО, чем введение 3F-КПК, хотя в работе не проведены данные статистического сравнения этих изменений.

В другом клиническом исследовании [21] для реверсии действия варфарина 81 больной получил 3F-КПК в малых дозах (25 МЕ/кг) либо в больших дозах (50 МЕ/кг), результаты сравнивали с больными, которые получили только свежезамороженную плазму (СЗП). Переливание в среднем 3,6 дозы СЗП (диапазон от 2 до 8 доз) приводило к снижению МНО с 9,4 (диапазон от 5,1 до 9,4) до 2,3 (диапазон от 1,2 до 5,0). Введение 3F-КПК приводило к снижению МНО как при малых дозах КПК (от начального МНО 9,0 [5,2–15] до МНО 4,6 [1,4–15]), так и при больших дозах КПК (от начального МНО 8,6 [5,3–15] до МНО 4,7 [1,4–15]), но полная коррекция МНО ($< 1,5$) достигалась только после дополнительного переливания СЗП, содержащей FVII. Данные этого исследования свидетельствуют о важности FVII для коррекции МНО. Имеется обратная связь между содержанием FVII и МНО, но она носит нелинейный характер. У больных с МНО более 4–5 концентрация FVII не превышает 5–10% [22]. В отличие от других факторов свертывания, для обеспечения адекватного гемостаза требуется лишь 10–15% FVII. Поэтому для коррекции гемостаза 3F-КПК рекомендуется использовать только у больных с относительно низким МНО (ниже 4), у больных же с высоким МНО следует отдавать предпочтение 4F-КПК [23]. В случаях, когда имеются только 3F-КПК, рекомендуется добавлять к терапии СЗП как источник FVII [24].

В то же время следует принимать во внимание, что FVII имеет короткий период полужизни (5 ч) по сравнению с другими витамин К зависимыми факторами, период полужизни которых составляет от 15 до 65 ч [25]. Увеличение МНО — важный маркер варфарин-ассоциированной коагулопатии. МНО отражает активность FVII и факторов общего пути — FII и FX. Реагенты, используемые для теста МНО, наиболее чувствительны к FVII, потому наличие или отсутствие этого фактора отражается на МНО, в то время как FII и FX на значения МНО влияют в меньшей степени, а FIX вообще не влияет. Поэтому использование во многих работах для

оценки эффекта КПК только величины МНО может объективно не отражать действие препаратов. На самом деле объективную оценку можно дать лишь по прекращению кровотечения и улучшению исходов лечения, что не всегда коррелирует с величиной МНО [17].

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы как 4F-КПК — Octaplex («Octapharma»), Prothromplex 600 («Shire») и Coaplex («CSL-Behring»), так и 3F-КПК — Uman Complex («Kedrion»).

Дозирование КПК

Индивидуальный подбор доз КПК приводит к более быстрой и эффективной коррекции нарушений гемостаза и экономически выгоден [13, 26]. В проспективном контролируемом рандомизированном исследовании [13] больные, в зависимости от метода выбора дозы КПК, были разделены на две группы. Первая группа (47 больных) независимо от исходного МНО получала стандартную дозу 500 МЕ 4F-КПК (препарат Cofact®, Нидерланды), вторая группа (46 больных) — тот же препарат, но в дозе, индивидуально рассчитанной по разнице между исходным и целевым (1,5–2,1) МНО и массе тела. Группы не различались по исходному МНО, массе тела, возрасту больных. Через 15 мин после введения КПК целевое МНО было достигнуто у 89% больных с индивидуально рассчитанной дозой и лишь у 43% получивших стандартную дозу [13].

Существуют различные схемы назначения КПК при дефиците витамин К зависимых факторов.

I. *С помощью протромбина по Квику*. Протромбиновый индекс и активность протромбина по Квику могут совпадать друг с другом в области нормальных значений, однако расходятся в зоне низких значений. Формула расчета дозы КПК (в МЕ) с использованием протромбина по Квику [27]:

$$(\text{ПК}_{\text{целевой}} - \text{ПК}_{\text{исходный}}) \times \text{масса тела (в кг)},$$

где ПК — протромбин по Квику, в %.

Например, если у больного с массой тела 70 кг и значением протромбина по Квику 15% необходимо достичь значения протромбина по Квику 50%, доза КПК составит:

$$(50\% - 15\%) \times 70 \text{ кг} = 2450 \text{ МЕ}.$$

II. *Расчет дозы можно провести по МНО, пересчитанному в процент протромбинового комплекса* (табл. 2). «Процентный» метод основан на допущении [28], что 1 мл нормальной плазмы содержит 1 ед каждого из факторов свертывания и что уровень протромбинового комплекса, выраженный в % от нормальной плазмы, соответствует среднему уровню витамин К зависимых факторов свертывания [28].

Для расчета дозы КПК целевое и имеющееся у больного МНО пересчитывается в % протромбинового комплекса (ПК), и доза препарата рассчитывается по формуле:

$$(PK_{целевой} - PK_{исходный}) \times \text{масса тела (в кг)},$$

где PK — протромбиновый комплекс, в %.

Например, если у больного с массой тела 80 кг МНО составляет 7 и надо достичь МНО, равного 1,5, то доза КПК составит:

$$(40\% - 5\%) \times 80 \text{ кг} = 2800 \text{ МЕ}.$$

III. Метод расчета дозы КПК с учетом исходного МНО и массы тела больного. При таком подходе полная реверсия действия варфарина достигается в 83% случаев [29]. В большинстве случаев, независимо от величины МНО, купировать геморрагический синдром помогает доза 30 МЕ/кг [29]. У пожилых больных часто бывает достаточной доза 500 МЕ КПК [29].

IV. Расчет дозы КПК с помощью метода тромбоэластометрии. Действие КПК можно контролировать с помощью «прикроватных методов диагностики» (Point of Care), в частности ТЭГ и тромбоэластометрии (ТЭМ). Показаниями к введению КПК при ТЭГ могут быть удлинение времени R, периода K и уменьшение угла альфа [26, 30]. ТЭГ может выполняться без активаторов, с активацией одновременно по внутреннему и внешнему пути (RapidTEG), активацией по внутреннему пути (KaolinTEG) и каолином с гепариной [30]. В РОТЭМ, в отличие от ТЭГ, помимо активации по внутреннему пути (INTEM) отдельно можно выполнить исследование с активацией по внешнему пути с использованием тканевого фактора. Это позволяет не только установить показания к введению КПК, но и рассчитать дозу КПК [31]. Подобно протромбиновому времени, параметр Clotting Time (CT) в тесте EXTEM отражает коагуляцию после активации тканевым фактором, хотя EXTEM_{CT} не эквивалентен протромбиновому времени. У больных с травмой найдена слабая корреляция ($r = 0,53$) между CT и протромбиновым временем [26]. Время реакции (R), эквивалент CT на каолин-активированной ТЭГ, плохо коррелирует с протромбиновым временем. При оценке эффектов КПК также следует ориентировать-

Таблица 2. Соотношение между МНО и величиной протромбинового комплекса в плазме больного [28]

МНО	Протромбиновый комплекс как % от нормальной плазмы
Выше 5	5
4,0–4,9	10
2,6–3,2	15
2,2–2,5	20
1,9–2,1	25
1,7–1,8	30
1,4–1,6	40
1,0	100

ся прежде всего на СТ. КПК усиливают генерацию тромбина, мало влияя на плотность сгустка, поэтому при их введении укорачивается СТ и мало меняется MCF [32].

Расчет дозы КПК по РОТЭМ может осуществляться разными методами. Tanaka et al. [31] предлагают рассчитывать дозу по следующему алгоритму:

$$EXTEM_{CT} = 81 - 100 \text{ с} - \text{доза КПК } 7,5 \text{ МЕ/кг};$$

$$EXTEM_{CT} = 101 - 120 \text{ с} - \text{доза КПК } 15 \text{ МЕ/кг};$$

$$EXTEM_{CT} \geq 120 \text{ с} - \text{доза КПК } 22,5 \text{ МЕ/кг}.$$

По другим данным [33], при EXTEM_{CT} более 90 с рекомендуется вводить 20–25 МЕ/кг КПК, при EXTEM_{CT} более 100 с и наличии кровотечения — 35–40 МЕ/кг. В случае сохраняющегося кровотечения и если EXTEM_{CT} не сократилось до менее 80 с, рекомендуется повторное введение 20–25 МЕ/кг КПК.

В одноцентровом исследовании у кардиохирургических больных введение 4F-КПК для коррекции нарушений гемостаза по данным РОТЭМ ассоциировалось с меньшим использованием аллогенных компонентов крови и уменьшением случаев тромбоэмболических осложнений по сравнению с историческим контролем [33]. Авторам не удалось показать улучшение исходов лечения, однако сравнение проводили с историческим контролем, в котором было меньше экстренных случаев и менее сложные процедуры, чем в исследуемой группе.

В ретроспективном исследовании [34] сравнили результаты трансфузионной терапии при травме у 601 больного, получившего СЗП (медиана 6 доз), и 80 больных, которым по данным РОТЭМ вводили концентрат фибриногена (медиана 6 г) и КПК (медиана 1200 МЕ). Показанием к введению КПК было удлинение EXTEM_{CT} до более 1,5 нормы. В группе СЗП эритроциты не были перелиты только 3% больных, в то время как использование РОТЭМ позволило избежать трансфузии эритроцитов у 29% больных (группа фибриноген-КПК); $p < 0,001$. Избежать переливания концентрата тромбоцитов удалось у 56% в группе СЗП и у 91% больных в группе фибриноген-КПК, где ориентировались на РОТЭМ ($p < 0,001$).

Таким образом, гемостатическая терапия КПК и концентратом фибриногена, проводимая под контролем РОТЭМ, позволяет уменьшить количество переливаемых компонентов крови.

Показания к применению и эффективность КПК в различных ситуациях

За более чем полвека КПК прошли путь от препаратов, предназначенных для лечения только гемофилии В, до средств для лечения различных нарушений

гемостаза. Основное лицензированное показание к назначению КПК — это реверсия действия антагонистов витамина К, однако в последние годы появилось множество сообщений о применении КПК для профилактики и лечения геморрагического синдрома различной этиологии, не связанного с применением антагонистов витамина К. И хотя в ряде случаев такое применение остается пока вне утвержденных показаний (off-label), оно открывает как бы «второе дыхание» для этой группы препаратов.

Реверсия действия антагонистов витамина К. При реверсии действия оральных антикоагулянтов после введения 4F-КПК (Octaplex®) повышение содержания FII, FVII, FIX, FX и уменьшение МНО через 10 мин достигалось у 93% больных [14]. После введения 4F-КПК при геморрагическом синдроме у больных, получавших оральные антикоагулянты, хороший клинический эффект был получен в 98% случаев [8]. В другом исследовании [35] при реверсии действия оральных антикоагулянтов (антагонистов витамина К) после введения 4F-КПК коррекция МНО и уровня четырех факторов свертывания была достигнута в течение 20 мин у 79% больных. Достигнутая после введения КПК концентрация факторов свертывания сохранялась в течение 4–6 ч. Через 24 ч содержание FVII снизилось почти в 2 раза, содержание FII, FIX, FX снижалось медленнее [35].

В рандомизированном исследовании Boulis et al. [36] сравнили эффективность СЗП ($n = 5$) и СЗП в сочетании с КПК ($n = 8$) при варфарин-ассоциированных внутричерепных кровоизлияниях. Чтобы избежать волеической перегрузки при переливании СЗП, все больные получали фуросемид. При применении СЗП в сочетании с КПК коррекция МНО достигалась почти в 3 раза быстрее, при этом различий в неврологических исходах между группами больных не выявлено. Однако группы больных в этом исследовании были небольшими (8 и 5 человек соответственно), а целью работы было в основном исследование скорости реверсии действия варфарина, а не сравнение влияния СЗП и КПК на исход неврологического заболевания.

Makris et al. [37] сопоставили эффективность применения СЗП и КПК для лечения угрожающего жизни геморрагического синдрома (кровоизлияния в головной или спинной мозг, желудочно-кишечные кровотечения, внутрибрюшные кровотечения и др.), возникшего на фоне приема варфарина у 41 больного. При этом 29 больных получили КПК в дозе 20–30 МЕ/кг, 12 больных — СЗП в дозе 800 мл. В обеих группах больным вводили также витамин К₁ в дозе 1–5 мг. У 12 больных, получавших СЗП, МНО так и не достигло целевых значений, т. е. сохранялась гипокоагуляция, в то время как после введения КПК у 28 из 29 больных МНО полностью нормализовалось. Авторы объяснили полученные результаты низким содер-

жением FIX у больных, получавших СЗП, по сравнению с таковым у получавших КПК (19 и 68,5 ЕД/дл соответственно). Более того, даже уменьшение МНО после переливания СЗП не свидетельствует о полной коррекции гипокоагуляции, так как показатель МНО малочувствителен к изменениям FIX. Поэтому авторы считают, что при МНО более 5, т. е. при уровне, когда концентрация FIX очень низка, применение СЗП для коррекции коагулопатии у больных с передозировкой антикоагулянтов нецелесообразно.

Таким образом, КПК более эффективны для реверсии действия варфарина, чем переливание СЗП (категория доказательности III). Преимуществами КПК по сравнению с СЗП также являются: вирусная безопасность, большая (в 25 раз) концентрация факторов свертывания, малый объем вводимой жидкости, быстрое приготовление раствора для инфузии, возможность хранения при комнатной температуре, введение без предварительного оттаивания и без учета группы крови.

КПК при паренхиматозных заболеваниях печени. При паренхиматозных заболеваниях печени (цирроз печени, вирусный гепатит, алкоголизм, опухоли печени, амилоидоз печени, болезнь Гоше и т. д.) коагулопатия часто сочетается с расширением вен пищевода и желудка, кровотечениями. При заболеваниях печени нарушается синтез витамин К зависимых факторов свертывания крови, одновременно возникает дефицит FV, фибриногена, природных антикоагулянтов, в частности анти-тромбина III, протеина С [38]. В КПК не содержится FV, фибриноген, а содержание антикоагулянтов недостаточно для компенсации их дефицита при патологии печени [38]. Поэтому при заболеваниях печени при геморрагическом синдроме используют криопреципитат, СЗП. КПК применяют в случаях угрозы объемной перегрузки и недостаточной эффективности переливаний СЗП, в экстренных ситуациях [39, 40].

В открытом рандомизированном проспективном многоцентровом исследовании [41] изучали действие КПК у пациентов с заболеваниями печени, у которых в результате коагулопатии (протромбин по Квику < 50%) развилось кровотечение (из язвы желудка, варикозных вен и т. д.). У пациентов, которые получили 4F-КПК в средней дозе 25,7 МЕ/кг, протромбин по Квику повысился с 39 до 65%, содержание в плазме маркеров активации свертывания (FVIIa, фрагменты протромбина 1 + 2, тромбин-антитромбиновые комплексы) также повысилось, но при этом не было клинических признаков тромбозов. Клиническая эффективность (остановка кровотечения) наблюдалась у 76% больных после первой дозы КПК, 5 пациентам понадобилось введение второй дозы КПК.

В ретроспективном нерандомизированном неконтролируемом наблюдательном открытом многоцентровом исследовании оценили применение препарата Octaplex («Octapharma») для коррекции МНО у 192 больных с заболеваниями печени [42]. Отмечено

значительное уменьшение МНО, однако уменьшение частоты кровотечений или улучшение выживаемости в этом исследовании не оценивали.

Таким образом, несмотря на некоторые ограничения, у больных с заболеваниями печени, которым по каким-либо причинам не может быть перелита СЗП в достаточном количестве (объемная перегрузка) или у которых есть признаки приобретенного дефицита витамин К-зависимых факторов, могут быть применены КПК. Рекомендуется минимальная доза КПК 25 МЕ/кг, при этом разовая доза не должна превышать 2500 МЕ. Больным, у которых кровотечение при заболеваниях печени протекает с дефицитом факторов свертывания, отсутствующих в 4F-КПК (фибриноген, FV), вместе с КПК должны назначаться компоненты крови (криопреципитат, СЗП) [43].

КПК в кардиохирургии. При кардиохирургических операциях с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК) и гипотермии в течение 2 ч при 25 °С отмечается уменьшение концентраций FII, FVII, FIX и FX на 32—48% [44]. У больных после кардиохирургических операций активность FII снижалась на 50% от нормы с одновременным уменьшением содержания антитромбина III [45]. Другими факторами возникновения коагулопатии у кардиохирургических больных являются ток крови в экстракорпоральном контуре, активация воспалительного каскада вследствие взаимодействия компонентов крови с поверхностью контура, дилуция факторов свертывания вследствие заполнения контура первичным объемом [30]. В экспериментах на морских свинках через 1 ч после отключения от АИК подопытные свинки получали изотонический раствор хлорида натрия в объеме 1 мл/кг или 40 МЕ/кг 4F-КПК. Введение КПК приводило даже к избыточной коррекции сниженных концентраций витамин К зависимых факторов свертывания, при этом тромботических осложнений не наблюдалось [44].

В ретроспективных исследованиях описано использование КПК для коррекции геморрагического синдрома, опосредованного приемом варфарина, после АИК, ориентируясь на МНО [12]. Введение 4F-КПК позволило выполнить кардиохирургические операции (аортокоронарное шунтирование, замена митрального, аортального клапанов сердца, хирургические вмешательства на грудном и брюшном отделах аорты) у 16 больных, не получавших до операции варфарин, с кровотечением, которое не останавливалось после переливания компонентов крови. Дозы КПК варьировали от 500 до 4000 МЕ, но большинство (83,3%) больных получили не более 1500 МЕ. После введения КПК частичный или полный гемостаз был достигнут у 78% больных, уменьшилась потребность в трансфузиях эритроцитов (на 64%), СЗП (на 23%), концентратов тромбоцитов (на 22%), криопреципитата (на 70%) [12].

В рандомизированном проспективном исследовании [46], в которое были включены 40 хирургических

больных, применение для коррекции МНО 4F-КПК было более эффективным, чем СЗП, и не сопровождалось перегрузкой объемом [47]. В ретроспективном исследовании у больных, перенесших тромбэктомию легочной артерии, через 12 ч после операции кровопотеря была больше у получавших СЗП, чем у получавших КПК (медиана 650 мл, межквартильный интервал [МКИ] 325—1075 мл, по сравнению с 277 мл, 175—608 мл; $p = 0,008$), при этом не было различий в исходах операции.

В ретроспективном исследовании [48] КПК был применен в раннем послеоперационном периоде у 60 кардиохирургических больных с непрекращающимся кровотечением, которое сохранялось, несмотря на трансфузии СЗП, криопреципитата и концентратов тромбоцитов. КПК этим больным назначали при МНО выше 1,4, АЧТВ более 70 с и исключении остаточного действия гепарина. Лишь 7 больных (11%) принимали до операции варфарин. Введение КПК в средней дозе 545 МЕ привело к уменьшению темпа кровопотери в среднем с 253 до 144 мл/ч. Число доз переливаемых эритроцитов уменьшилось с 3,4 до 1,5, СЗП — с 6,5 до 2,5, концентратов тромбоцитов — с 6 до 2,5. АЧТВ снизилось с 74 до 49 с, при этом МНО почти не изменилось (1,67 и 1,34 соответственно). Серьезных тромботических осложнений не было [48].

В крупном исследовании из Канады [49] изучили применение 4F-КПК (Octaplex, «Octapharma») у кардиохирургических больных. У 4959 (78,5%) из 6314 больных не потребовалось вводить ни СЗП, ни КПК, 1152 больных (18,2%) получили трансфузии СЗП и 204 (3,2%) получили КПК. Состояние больных, получавших КПК, исходно было более тяжелым, у них чаще выявлялись сопутствующие заболевания, шок, почечная недостаточность, левожелудочковая недостаточность. Больные в группе СЗП получили в среднем 6 доз СЗП (от 2 до 9), больные в группе КПК получили в среднем 2000 МЕ КПК (от 1000 до 2000 МЕ). В группе КПК реже, чем в группе СЗП, отмечались случаи массивных трансфузий (15,4 и 23,9% соответственно; $p = 0,005$) и рефрактерных кровотечений (10,3 и 18,8%; $p = 0,006$). Использование КПК по сравнению с СЗП позволяло избежать переливания эритроцитов (отношение шансов 2,4, 95% ДИ 1,2—4,8).

При трансплантации сердца [50] реверсия действия варфарина у больных с помощью 4F-КПК ($n = 32$) по сравнению с больными, которые не получали КПК ($n = 42$), приводила к сокращению использования СЗП (6 доз по сравнению с 1,31 дозы), криопреципитата (10 и 7,5 дозы соответственно), эритроцитов (2 и 5 доз), меньшей длительности операции (548 и 618 мин). Авторы делают вывод, что замена СЗП на КПК при кардиохирургических операциях укорачивает продолжительность операции и уменьшает использование компонентов крови.

Таким образом, использование КПК для коррекции нарушений гемостаза в кардиохирургии оказывает кровесберегающий эффект [49].

Имеется ограниченное количество данных о применении КПК при хирургических кровотечениях и травме, не связанных с приемом антикоагулянтов [39]. Европейское общество анестезиологов рекомендует проводить целенаправленную терапию концентратами факторов (КПК или фибриногеном), что может уменьшить затраты на трансфузии при травме, кардиохирургических операциях и трансплантации печени [51]. Согласно рекомендациям Американского общества анестезиологов, КПК рекомендуют вводить при кровотечениях, сопровождающихся увеличенным МНО [52]. Согласно Европейским рекомендациям по травме [53], введение КПК у больных с кровотечениями должно проводиться под контролем РОТЭМ.

Имеются экспериментальные данные об эффективности КПК при *дильуционной коагулопатии*, которая нередко возникает во время лечения кровопотери. В опытах на морских свинках гемодилюция, вызванная путем кровопускания и инфузии гидроксиэтилкрахмала, приводила к снижению содержания всех факторов свертывания крови на 25–45% (в среднем на 35%) по сравнению с исходными значениями, а также к изменению ТЭГ [54, 55]. В группе животных, которым вводили КПК (35 МЕ/кг) и фибриноген (200 мг/кг), по данным ТЭГ и коагулограммы показатели нормализовались, выжили все животные, в то время как в контрольной группе показатели ТЭГ и коагулограммы оказались сниженными, умерли 80% животных [55]. В аналогичном исследовании на кроликах [56] гемодилюция гидроксиэтилкрахмалом привела к снижению содержания FII до 23%, FVII — до 32%, FIX — до 28%, FX — до 22% от исходного уровня. В этих условиях введение 4F-КПК в дозе 35 МЕ/кг привело к нормализации протромбинового времени, возрастанию уровня протромбина до значений выше чем до гемодилюции, значительному уменьшению времени достижения гемостаза и объема кровопотери из разреза по сравнению с контрольной группой [56]. После инъекции 25 МЕ/кг 4-КПК уровни всех факторов повысились, составив от исходного показателя: FII — 89%, FVII — 75%, FIX — 38%, FX — 181%; в контрольной группе животных, получивших вместо КПК изотонический раствор натрия хлорида, показатели факторов свертывания в плазме существенно не изменились. Более того, в эксперименте по дильуционной коагулопатии трансфузия СЗП в стандартной (15 мл/кг) или высокой (40 мл/кг) дозе мало влияла на содержание в плазме животных витамин К зависимых факторов свертывания, в то время как введение КПК в дозе 25 МЕ/кг быстро нормализовало их содержание [57]. После инфузии СЗП в дозе 15 мл/кг гемостаз достигался у 38% животных, в дозе 40 мл/кг — у 75%, а после введения КПК в дозе

25 МЕ/кг — у 100% животных с дильуционной коагулопатией [57].

В клинических условиях у больных после гемодилюции на 32% (снижение гематокрита с $0,42 \pm 0,028$ до $0,29 \pm 0,028$), вызванной кровопотерей и замещением гидроксиэтилкрахмалом 130/04, отмечено снижение содержания FII, FVII, FVIII, FIX, FX, FXIII на 44, 31, 39, 28, 39 и 43% соответственно. Добавление к образцам плазмы этих больных *ex vivo* расчетных доз КПК приводило к укорочению времени коагуляции на ТЭГ [58].

В клиническом исследовании «Pro BE» [39] 4F-КПК вводили до процедуры, для профилактики кровотечения (группа профилактики) и лечения коагулопатии (группа лечения). Из 445 больных, включенных в исследование, 40 были отнесены в группу профилактики (только КПК — 16, КПК + СЗП — 5, только СЗП — 19) и 405 — в группу лечения. Дозы КПК составляли от 500 до 5000 МЕ. В группе КПК лечение было эффективным в 93% случаев (95% ДИ 89,1–95,9%), в группе КПК + СЗП — в 78,9% (95% ДИ 70,8–85,6%) и в группе СЗП — в 86,3% случаев (95% ДИ 76,2–93,2%).

В исследовании Mendarte et al. [59] 4F-КПК назначали 102 больным с кровотечениями (желудочно-кишечные кровотечения, внутричерепные кровоизлияния, оперативные вмешательства и т. д.). У 39% больных кровотечение развилось на фоне приема оральных антикоагулянтов, у остальных дефицит факторов свертывания и увеличение МНО (в среднем до 2,6) возникли без приема антикоагулянтов. Введение КПК в средней дозе 2720 МЕ позволило укоротить МНО и остановить кровотечение у большинства больных. При этом не отмечено тромботических осложнений. Авторы рассматривают КПК как альтернативу СЗП.

В ретроспективное исследование Schochl et al. [34] были включены больные с массивной травматической кровопотерей, которая потребовала переливания более 5 доз концентрата эритроцитов в течение 24 ч. Гемостатическую терапию назначали по данным РОТЭМ. В исследование был включен 131 больной; 128 больных в качестве препарата первой линии получили концентрат фибриногена, а 98 из них затем — КПК. Трое больных, ранее принимавших кумарин, сразу получили КПК. Дополнительно 12 больным переливали СЗП и 29 — концентрат тромбоцитов. Зарегистрированная смертность при такой тактике терапии оказалась почти в 2 раза ниже ожидаемой.

В другом исследовании [27] оценивали эффективность 4F-КПК для лечения хирургического кровотечения у 38 больных, не принимавших ранее оральные антикоагулянты. Показаниями к назначению КПК были угрожающее жизни кровотечение (объем кровопотери более 150 мл/мин) и МНО выше 1,1. Средняя доза КПК составила 2000 МЕ (максимальная 12 000 МЕ у больного с огнестрельным ранением и брюшинным кровотечением). После введения КПК отмечены уменьшение МНО, остановка кровотечения

у 36% больных при хирургическом кровотечении и у 96% больных при диффузной кровоточивости [27].

В исследование Jehan et al. [60] включали всех больных с травмой и МНО $\geq 1,5$, которые не принимали оральных антикоагулянтов. Пациентов разделили на две группы: группа СЗП + 4F-КПК ($n = 120$) и группа, получавшая только СЗП ($n = 80$). Применение 4F-КПК + СЗП по сравнению с только СЗП было связано с более быстрой коррекцией МНО (373 и 955 мин соответственно; $p = 0,001$), меньшим количеством переливаемых эритроцитов (7 и 9 доз; $p = 0,04$), СЗП (5 и 7 доз; $p = 0,03$), но, главное, с более низкой смертностью (25 и 33% соответственно; $p = 0,04$). Авторы делают вывод, что 4F-КПК должен быть компонентом терапии вместе с СЗП в случае кровотечений при травме.

Аналогичное исследование проводилось у 183 больных с коагулопатией (МНО 1,5 и более), которым потребовалось экстренное хирургическое вмешательство [61]. В зависимости от проводимого лечения больные были разделены на три группы: КПК — 20 больных (11%), СЗП — 119 больных (65%) и СЗП + КПК — 44 больных (24%). Доза 4F-КПК была одинакова в обеих группах (2539 и 3232 МЕ; $p = 0,09$). В группе КПК коррекция нарушений гемостаза была начата значительно быстрее, чем в группе КПК + СЗП и в группе СЗП. Количество перелитых доз СЗП и эритроцитов в группе СЗП было больше, чем в остальных двух группах.

Отдельные авторы рассматривают КПК в качестве альтернативы СЗП при массивном кровотечении. Однако небольшое число проведенных исследований не дает оснований считать подобное утверждение убедительным. Кроме того, во всех этих исследованиях больные наряду с КПК получали компоненты крови, также в немалой степени влияющие на гемостаз (СЗП, тромбоциты, криопреципитат).

КПК и прямые оральные антикоагулянты

Новой областью применения КПК стало их использование для реверсии эффекта прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), которые включают прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и ингибиторы FXa (т. е. ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) [30]. По данным Норвежского национального регистра [62], у больных с фибрилляцией предсердий частота больших и клинически значимых геморрагических осложнений при приеме дабигатрана составляла 5,14%, при приеме ривароксабана — 8,48%, апиксабана — 4,18%. По данным когортного исследования [63], включавшего 44 057 больных, принимавших оральные антикоагулянты, частота больших геморрагических осложнений составила при приеме дабигатрана 2,8 на 100 человек в год, апиксабана — 3,3, ривароксабана — 5 [63].

В исследовании на добровольцах, принимавших по 20 мг 4 дня ривароксабан, сравнили влияние 3F-КПК с 4F-КПК на протромбиновое время, генерацию тромбина, АЧТВ и анти-FXa активность [64]. Добровольцы получали 50 МЕ/кг 3F-КПК ($n = 12$) или 4F-КПК ($n = 10$) или 0,9% раствор натрия хлорида ($n = 12$). В тесте генерации тромбина при введении 3F-КПК был получен лучший ответ, чем при введении 4F-КПК, что объясняется большей концентрацией FII в 3F-КПК.

В японском одноцентровом исследовании SAMURAI-NVAF [65] большие геморрагические осложнения возникли у 10 больных, принимавших ПОАК (7 больных — ривароксабан, 2 — апиксабан, 1 — дабигатран): в 8 случаях кровоизлияние в мозг, в 1 случае субдуральная гематома, в 1 случае — желудочно-кишечное кровотечение. Введение малых доз КПК (16 МЕ/кг) снизило МНО с 1,41 до 1,09, но у 5 больных отмечено увеличение внутримозговой гематомы, а 4 больным потребовалась хирургическая эвакуация гематомы. Таким образом, эффективность КПК в прекращении кровотечения, вызванного ПОАК, осталась неясной.

В другом исследовании 50 МЕ/кг 4F-КПК вводили здоровым людям, получившим ривароксабан ($n = 6$) или дабигатран ($n = 6$). Нормализация генерации тромбина отмечена у тех, кто получал ривароксабан, но не у тех, кто получал дабигатран. Это соответствует исследованиям *in vitro*, в которых при помощи ТЭГ было показано, что КПК не способны обращать вспять влияние дабигатрана на гемостаз у здоровых добровольцев [67]. Механизм действия КПК при лечении коагулопатии, вызванной приемом прямых ингибиторов FXa, обусловлен повышением продукции протромбиназы, что приводит к большей генерации тромбина [30]. Прямые ингибиторы тромбина подавляют образование фибрина, что объясняет неэффективность КПК при их реверсии [30]. В тесте генерации тромбина действие КПК при реверсии эффектов ривароксабана у больных с геморрагическими осложнениями проявлялось увеличением на 68% эндогенного тромбинового потенциала, возрастанием S_{max} на 54%, а также увеличением протромбина по Квику на 28% и АЧТВ на 7% [68].

В исследовании Schulman et al. [69], проведенном в 9 клиниках Канады, фиксированную дозу 4F-КПК, равную 2000 МЕ, вводили 66 больным с кровотечениями, развившимся в результате приема ривароксабана или апиксабана. Высокая эффективность была зарегистрирована в 65% случаев, умеренная — в 20%, и низкая эффективность или отсутствие эффекта — в 15% случаев.

Эти данные близки к результатам аналогичной работы [70], в которой 4F-КПК вводили 84 больным для лечения геморрагического синдрома, вызванного приемом ривароксабана или апиксабана. У большинства — 59 больных (70,2%) — он проявлялся внутричерепными кровоизлияниями, у 15 больных (15,5%) — желудочно-

кишечными кровотечениями. Примерная доза КПК составляла 25 МЕ/кг. Больным с массой тела менее 65 кг вводили 1500 МЕ КПК, больным с массой тела более 65 кг — 2000 МЕ КПК. Повторное введение осуществляли, если после первой дозы КПК кровотечение не останавливалось. Лечение КПК оказалось эффективным у 55 больных (69,1%). Наиболее часто коррекция гемостаза с помощью КПК оказывалась неэффективной у больных с внутричерепными кровоизлияниями.

В то же время имеется клиническое описание двух пожилых больных, 85 и 77 лет [71], у которых в результате приема аписабана развились массивные внутримозговые кровоизлияния и субдуральные гематомы, которые были успешно устранены консервативно посредством введения 4F-КПК в дозе 25 МЕ/кг.

Эффективность 4F-КПК и транексамовой кислоты для реверсии действия ривароксабана сравнивали у 147 здоровых добровольцев, которые принимали ривароксабан в дозе 20 мг/сут в течение 3 дней, а затем были рандомизированы на группу получавших 4F-КПК (50 МЕ/кг), группу получавших транексамовую кислоту в дозе 1 г и группу получавших 0,9% раствор натрия хлорида. По сравнению с хлоридом натрия только 4F-КПК приводил к укорочению протромбинового времени и увеличению эндогенного тромбинового потенциала, транексамовая же кислота не оказывала действия на нарушения гемостаза, вызванные ривароксабаном [72].

В настоящее время на разных этапах клинического внедрения находятся специфические антидоты к ПОАК. Идаруцизумаб представляет собой моноклональное антитело, быстро и необратимо связывающее дабигатран. Андексанет альфа представляет собой рекомбинантную модифицированную молекулу FXa, который связывает и блокирует действие ингибиторов FXa (ривароксабана, аписабана, эдоксабана). Однако идаруцизумаб еще не получил широкого распространения, а андексанет альфа находится на стадии клинических испытаний. Поэтому КПК являются доступной альтернативой реверсии действия ПОАК.

Тромбоэмболические осложнения при лечении КПК

Современные КПК отличаются низкой тромбогенностью [17]. При анализе случаев введения КПК в 2002—2010 гг. у 160 больных, получавших варфарин для купирования геморрагического синдрома или при выполнении экстренных оперативных вмешательств, выявили 6 случаев (3,8%) тромбоэмболических осложнений: инсульт ($n = 3$), инфаркт миокарда ($n = 1$), тромбоз глубоких вен ($n = 1$), инфаркт селезенки ($n = 1$) [73]. Частота тромботических осложнений одинакова при применении 3F-КПК и 4F-КПК и составила в течение 7 дней после применения КПК 2,6 и 3,5% соответственно [17].

Сравнение применения вне утвержденных показаний КПК и рекомбинантного активированного фактора VIIa (rFVIIa)

Не секрет, что показания к применению вне утвержденных показаний для КПК и rFVIIa во многом схожи. Оба препарата используют в качестве «терапии спасения» при массивных кровотечениях, которые не удается остановить переливанием компонентов крови, хирургическим путем. Работа Sohaby [74] так остроумно и называется: «Коагуляционные факторы для контроля кровотечения при травме — СЗП, КПК или счастливая семерка?» Какой препарат выбрать и в каких ситуациях?

В исследовании турецких авторов [75] сравнили эффективность применения активированного 4F-КПК (25 больных, доза 50—100 МЕ/кг) и rFVIIa (10 больных, доза 60—120 мкг/кг) у детей с кровотечением или коагулопатией, которые подвергались хирургическим вмешательствам или инвазивным процедурам. После введения обоих препаратов достигалось укорочение протромбинового времени, АЧТВ. Нормализация нарушений гемостаза или остановка кровотечения были достигнуты у 7 из 10 детей (70%), получивших rFVIIa, и у 18 из 25 детей (72%), получивших FEIBA, т. е. оба препарата оказались одинаково эффективны. Однако введение активированного КПК детям без ингибитора к FVIII нельзя признать безопасным.

В другом исследовании [76] сравнили эффективность реверсии действия варфарина rFVIIa в малых дозах (1000 или 1200 мкг) и 3F-КПК в дозе 20 МЕ/кг. Целью являлось достижение значений МНО 1,5 и менее. Всего было проанализировано 74 введения 3F-КПК и 32 введения rFVIIa. Целевое значение МНО после введения rFVIIa достигалось у большей части больных, чем после введения 3F-КПК (71,9 и 33,8% соответственно; $p = 0,001$). В целом МНО было меньше после введения rFVIIa, чем после введения 3F-КПК (1,25 и 1,75 соответственно; $p < 0,05$). Таким образом, малые дозы rFVIIa более эффективны, чем 3F-КПК, для реверсии действия варфарина.

Однако, как уже упоминалось выше, по своей эффективности при реверсии действия варфарина 4F-КПК отличаются от 3F-КПК. Поэтому в исследовании Dickneite [77] у крыс, которые получили кумарин (фенпрокумон) в дозе 2,5 мг/кг, сравнивали эффективность 4F-КПК в дозе 50 МЕ/кг и rFVIIa в дозе 100 мкг/кг, при этом контрольная группа крыс получила 0,9% раствор натрия хлорида (4,88 мл/кг). В группе, получившей хлорид натрия, через 48 ч АЧТВ, протромбиновое время и кровопотеря увеличились соответственно в 8, 51 и 30 раз. Реверсия действия фенпрокумона с помощью 4F-КПК привела к нормализации АЧТВ, кровопотери и протромбинового времени, а также укорочению времени кровотечения. После введения rFVIIa протромбиновое время укорачивалось, но оставалось на 54 с длиннее, чем после 4F-КПК. В отличие от

4F-КПК, rFVIIa значимо не влиял на АЧТВ, кровопотерю и время кровотечения. Таким образом, 4F-КПК оказался значительно эффективнее, чем rFVIIa, при реверсии действия кумаринов.

В ретроспективном исследовании [78] сравнили эффективность 3F-КПК и rFVIIa у кардиохирургических больных в отношении остановки кровотечения после операций с использованием АИК. В общей сложности 50 больным ввели 3F-КПК в дозе 2120 МЕ (медиана 26,1 МЕ/кг, МКИ 18,9—30,9 МЕ/кг) и 100 больным ввели rFVIIa в дозе 2 мг (медиана 29,4 мкг/кг, МКИ 22,6—46 мкг/кг). По сравнению с rFVIIa в группе 3F-КПК переливали меньше эритроцитов (на 12%), тромбоцитов (на 22%) и СЗП (на 76%); поступление по торакальному дренажу составило 690 мл в группе 3F-КПК и 1200 мл в группе rFVIIa. Смертность между группами статистически значимо не различалась (10 и 14% соответственно). Стоимость факторов свертывания в группе 3F-КПК составила 2930 \$, а в группе rFVIIa — 5212 \$, общая стоимость лечения — 8962 и 16442 \$ соответственно.

4F-КПК и rFVIIa для лечения кровотечения во время оперативных вмешательств у кардиохирургических больных сравнивали в исследовании Mehinger et al. [79]. Больные получали 4F-КПК (средняя доза 26,5 МЕ/кг) или rFVIIa (средняя доза 66,2 мкг/кг), решение о введении концентратов факторов принимал хирург. Между группами не было различий в величине кровопотери, поступлении отделяемого по дренажам в течение первых 24 ч после операции, частоте реэксplorации, но в группе 4F-КПК, по сравнению с rFVIIa, меньше использовали СЗП (2,4 и 4,2 дозы соответственно; $p = 0,016$) и был мень-

ше срок пребывания в стационаре (11,7 и 15 сут; $p = 0,048$). Частота тромбоэмболических осложнений в группах не различалась. Авторы делают вывод, что при кардиохирургических операциях 4F-КПК столь же эффективен, как и rFVIIa, в отношении лечения кровотечений.

В ретроспективном исследовании сравнивали эффективность 3F-КПК и rFVIIa при остановке кровотечения у больных с черепно-мозговой травмой [80]. Шестьдесят четыре больных получили 3F-КПК в дозе 25 МЕ/кг, 21 больной — rFVIIa в дозе 90 мкг/кг. Лишь 14% больных в группе rFVIIa и 44% в группе КПК получали варфарин до травмы, решение о применении факторов свертывания принимали врачи. Оба препарата эффективно нормализовали МНО, не было значимых различий между больными, получавшими КПК и rFVIIa, в длительности пребывания в отделении интенсивной терапии (6 и 6,4 сут соответственно), длительности пребывания в стационаре (8,3 и 9,6 сут), частоте краниотомии (28 и 10%), неврологическом статусе по шкале комы Глазго при выписке (12,8 и 13,09 балла). Однако смертность была ниже в группе КПК, чем в группе rFVIIa (47 и 67% соответственно; $p = 0,03$). Стоимость лечения у получавших КПК была значительно меньше, чем у получавших rFVIIa (1007 и 5757 \$ соответственно; $p = 0,01$). В результате с 2007 по 2010 г. в данном стационаре стали меньше использовать rFVIIa и больше — КПК. Авторы делают вывод о большей эффективности КПК, чем rFVIIa, для лечения коагулопатии при черепно-мозговой травме.

Таким образом, в разных условиях разные концентраты факторов обладают разной эффективностью при

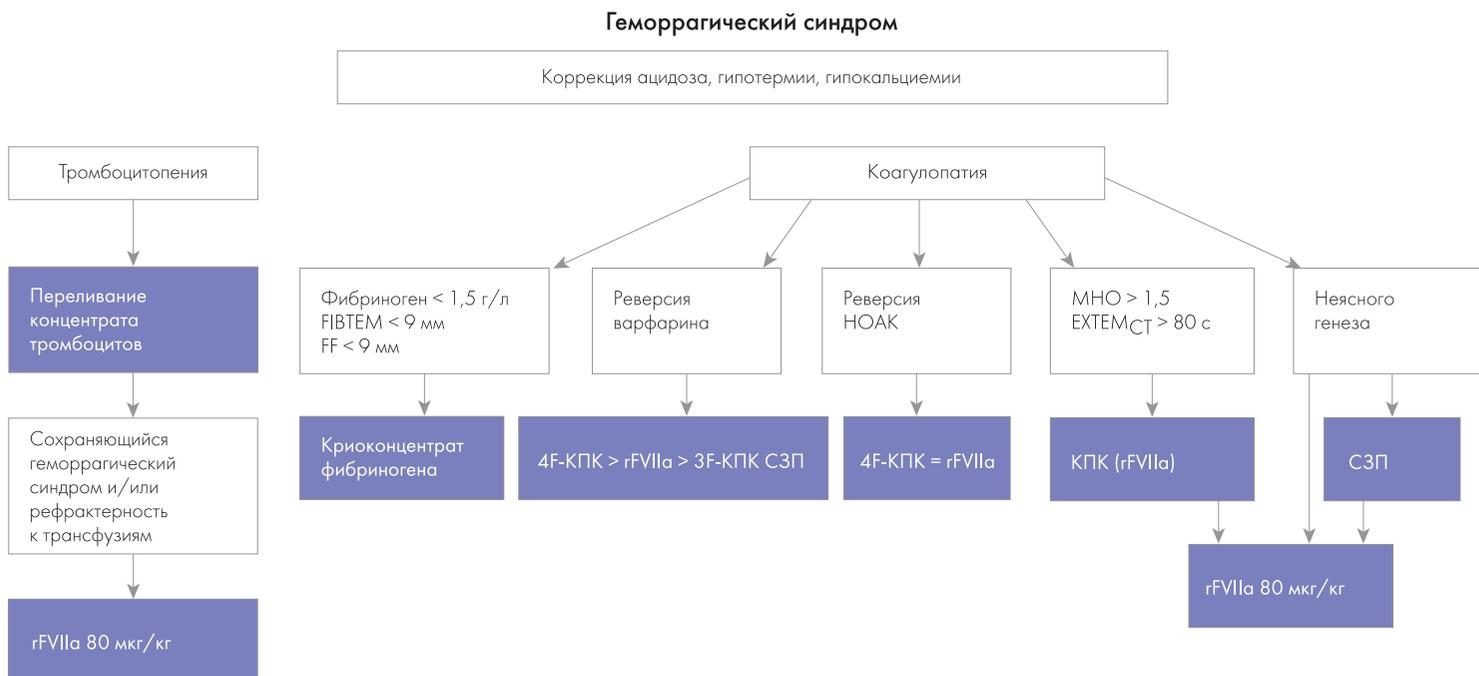


Рисунок 1. Алгоритм выбора концентрата факторов свертывания в зависимости от причины геморрагического синдрома.

лечении нарушений гемостаза, в то же время в одних и тех же клинических ситуациях с близкой эффективностью могут использоваться либо КПК, либо rFVIIa. Потому можно предложить следующий алгоритм выбора того или иного концентрата факторов свертывания (рис. 1).

Заключение

В последние годы КПК стали все чаще применяться по off-label показаниям в периоперативном периоде для лечения диффузной коагулопатии без установленного источника кровотечения. Доказательства их безопасности и эффективности основываются преимущественно на ретроспективных и обсервационных исследованиях и историческом контроле. Коррекция гипофибриногенемии, тромбоцитопении, гипокальциемии до введения КПК является обязательным условием их эффективного действия. Показания к применению КПК должны основываться на клинической оценке геморрагического синдрома, данных лабораторного обследования и интегральных методов прикроватного мониторинга. Необходимы дополнительные рандомизированные контролируемые исследования, которые позволили бы оценить эффективность и безопасность off-label применения КПК.

Литература

1. Андреев Ю. Н. Многоликая гемофилия. — М.: НьюДиамед, 2006.
2. Hellstern P. Production and composition of prothrombin complex concentrates: correlation between composition and therapeutic efficiency. *Thromb Res* 1999; 95:S7—12.
3. Seitz R, Dodt J. Virus safety of prothrombin complex concentrates and FIX concentrates. *Thromb Res* 1999; 95:S19—23.
4. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P et al. Clinical review: Prothrombin complex concentrates — evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care* 2011; 15:201. doi: 10.1186/cc9311.
5. Kohler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res* 1999; 95:S13—17.
6. Negrier C, Gomperts E, Oldenburg J. The history of FEIBA: a lifetime of success in the treatment of haemophilia complicated by an inhibitor. *Haemophilia* 2006; 12:4—13.
7. Giles AR, Nesheim ME, Hoogendoorn H et al. The coagulant-active phospholipid content is a major determinant of in vivo thrombogenicity of prothrombin complex (factor IX) concentrates in rabbits. *Blood* 1982; 59:401—407.
8. Pabinger I, Brenner B, Kalina U et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex® P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost* 2008; 6:622—631. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.02904.x.
9. White GC, Roberts HR, Kingdon HS et al. Prothrombin complex concentrates: potentially thrombogenic materials and clues to the mechanism of thrombosis in vivo. *Blood* 1977; 49:159—170.
10. Колосова И. В., Галстян Г. М., Орел Е. Б. и др. Терапия геморрагического синдрома, вызванного дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови. *Гематология и трансфузиология* 2012; 57:22—30.
11. Kalina U, Bickhard H, Schulte S. Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin complex concentrates. *Int J Clin Pract* 2008; 62:1614—1622.
12. Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care* 2008; 12(4): R105. doi:10.1186/cc6987.
13. Van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS et al. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: an open, prospective randomized controlled trial. *Thromb Res* 2006; 118:313—320. doi: 10.1016/j.thromres.2005.08.005.
14. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex®) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2007; 121:9—16. doi:10.1016/j.thromres.2007.02.009.
15. Ostermann H, Haertel S, Knaub S et al. Pharmacokinetics of Beriplex P/N prothrombin complex concentrate in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2007; 98:790—797.
16. Dargaud Y, Desmurs-Clavel H, Marin S et al. Comparison of the capacities of two prothrombin complex concentrates to restore thrombin generation in plasma from orally anticoagulated patients: an in vitro study. *J Thromb Haemost* 2008; 6:962—968. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.02964.x.
17. Holt T, Taylor S, Abraham P et al. Three- versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of warfarin-induced bleeding. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2018; 8:36—40. doi:10.4103/IJCIIS.IJCIIS.
18. Imberti D, Barillari G, Biasioli C et al. Emergency reversal of anticoagulation with a three-factor prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage. *Blood Transfus* 2011; 9:148—155. doi:10.2450/2011.0065-10.
19. Herzog E, Kaspereit F, Krege W et al. Four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) is superior to three-factor prothrombin complex concentrates (3F-PCC) for reversal of coumarin anticoagulation. *Blood* 2014; 124:1472.
20. Mohan S, Howland MA, Lugassy D et al. The use of 3- and 4-factor prothrombin complex concentrate in patients with elevated INR. *J Pharm Pract* 2017; 31:262—267. doi:10.1177/0897190017707119.
21. Holland L, Warkentin TE, Refaai M et al. Suboptimal effect of a three-factor prothrombin complex concentrate (Profilnine-SD) in correcting supratherapeutic international normalized ratio due to warfarin overdose. *Transfusion* 2009; 49:1171—1177. doi:10.1111/j.1537-2995.2008.02080.x.
22. Yuan S, Ferrell C, Chandler WL. Comparing the prothrombin time INR versus the APTT to evaluate the coagulopathy of acute trauma. *Thromb Res* 2007; 120:29—37. doi:10.1016/j.thromres.2006.07.002.
23. Makris M, Van Veen JJ. Three or four factor prothrombin complex concentrate for emergency anticoagulation reversal? *Blood Transfus* 2011; 9:117—119. doi:10.2450/2011.0111-10.
24. Blacker DJ. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 2005; 182:365.
25. Horton JD, Bushwick BM. Warfarin therapy: Evolving strategies in anticoagulation. *Am Fam Physician* 1999; 59:634—646.
26. Tanaka KA, Bolliger D, Vadlamudi R et al. Rotational thromboelastometry (ROTEM)-based coagulation management in cardiac surgery and major trauma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26:1083—1093. doi: 10.1053/j.jvca.2012.06.015.

27. Schick KS, Fertmann JM, Jauch KW et al. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Crit Care* 2009; 13:R191.
28. Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003; 349:675–683.
29. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004; 57:1132–1139.
30. Ghadimi K, Levy JH, Welsby J. Prothrombin complex concentrates for bleeding in the perioperative setting. *Anesth Analg* 2016; 122:1287–1300. doi:10.1213/ANE.0000000000001188.
31. Tanaka KA, Mazzeffi M, Durila M. Role of prothrombin complex concentrate in perioperative coagulation therapy. *J Intensive Care* 2014; 2:60. doi: 10.1186/s40560-014-0060-5.
32. Ponschab M, Voelckel W, Pavelka M et al. Effect of coagulation factor concentrate administration on ROTEM® parameters in major trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015; 23:84. doi: 10.1186/s13049-015-0165-4.
33. Gorlinger K, Dirkmann D, Hanke AA et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* 2011; 115:1179–1191. doi: 10.1097/ALN.0b013e31823497dd.
34. Schochl H, Nienaber U, Maegele M et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care* 2011; 15:R83. doi: 10.1186/cc10078.
35. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B et al. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002; 116:619–624.
36. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999; 45:1113–1118.
37. Makris M, Greaves M, Phillips WS et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997; 77:477–480.
38. Bohrer H. Prothrombin complex concentrate substitution during liver transplantation. *Thromb Res* 1999; 95:S71–74.
39. Chowdary P, Tang A, Watson D et al. Retrospective review of a prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for the management of perioperative bleeding unrelated to oral anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 1076029617753537. doi: 10.1177/1076029617753537.
40. Hellstern P, Halbmayer WM, Kohler M et al. Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications, and risks: a task force summary. *Thromb Res* 1999; 95:S3–6.
41. Lorenz R, Kienast J, Otto U et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:15–20.
42. Carvalho MC, Rodrigues AG, Conceicao LM et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex): A portuguese experience in 1152 patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23:222–228.
43. Unold D, Tormey CA. Clinical applications of 4-factor prothrombin complex concentrate: A practical pathologist's perspective. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139:1568–1575.
44. Kaspereit F, Hoffmann S, Pragst I et al. Prothrombin complex concentrate mitigates diffuse bleeding after cardiopulmonary bypass in a porcine model. *Br J Anaesth* 2010; 105:576–582.
45. Solomon C, Hagl C, Rahe-Meyer N. Time course of haemostatic effects of fibrinogen concentrate administration in aortic surgery. *Br J Anaesth* 2013; 110:947–956.
46. Ortman E, Besser MW, Sharples LD et al. An exploratory cohort study comparing prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma for the treatment of coagulopathy after complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 2015; 121:26–33.
47. Demeyere R, Gillardin S, Arnout J et al. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. *Vox Sang* 2010; 99:251–260.
48. Fraser TA, Corke CF, Mohajeri M et al. A retrospective audit of the use of Prothrombinex-HT for refractory bleeding following adult cardiac surgery. *Crit Care Resusc* 2006; 8:141–145.
49. Fitzgerald J, Lenihan M, Callum J et al. Use of prothrombin complex concentrate for management of coagulopathy after cardiac surgery: A propensity score matched comparison to plasma. *Br J Anaesth* 2018; 120:928–934. doi: 10.1016/j.bja.2018.02.017.
50. Sun GH, Patel V, Moreno-Duarte I et al. Intraoperative administration of 4-factor prothrombin complex concentrate reduces blood requirements in cardiac transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 32:161–167.
51. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:332–395. doi: 10.1097/EJA.0000000000000630.
52. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology* 2015; 122:241–275. doi:10.1097/ALN.0000000000000463.
53. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016; 20:100. doi: 10.1186/s13054-016-1265-x.
54. Dickneite G, Doerr B, Kaspereit F. Characterization of the coagulation deficit in porcine dilutional coagulopathy and substitution with a prothrombin complex concentrate. *Anesth Analg* 2008; 106:1070–1077.
55. Fries D, Haas T, Klingler A et al. Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy — a porcine model. *Br J Anaesth* 2006; 97:460–467.
56. Pragst I, Kaspereit F, Dorr B et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for control of bleeding after kidney trauma in a rabbit dilutional coagulopathy model. *Thromb Res* 2010; 125:272–277.
57. Dickneite G, Pragst I. Prothrombin complex concentrate vs fresh frozen plasma for reversal of dilutional coagulopathy in a porcine trauma model. *Br J Anaesth* 2009; 102:345–354.
58. Fenger-Eriksen C, Tonnesen E, Ingerslev J et al. Mechanisms of hydroxyethyl starch-induced dilutional coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1099–1105.
59. Mendarte L, Munne M, Rodriguez S et al. Use of human prothrombin complex concentrate in patients with acquired deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *J Coagul Disord* 2010; 2:1–7.

60. Jehan F, Aziz H, O’Keeffe T et al. The role of 4-factor prothrombin complex concentrate (4-PCC) in coagulopathy of trauma: A propensity matched analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2018; doi: 10.1097/TA.0000000000001938. [Epub ahead of print]
61. Younis M, Ray-Zack M, Haddad NN et al. Prothrombin complex concentrate reversal of coagulopathy in emergency general surgery patients. *World J Surg* 2018; doi: 10.1007/s00268-018-4520-2. [Epub ahead of print]
62. Halvorsen S, Ghanima W, Fride Tvete I et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Hear J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3:28–36. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw031.
63. Adeboyeje G., Sylwestrzak G, Barron JJ et al. Major bleeding risk during anticoagulation with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2017; 23:968–978. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.9.968.
64. Levi M, Moore KT, Castillejos CF et al. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2014; 12:1428–1436.
65. Yoshimura S, Sato S, Todo K et al. Prothrombin complex concentrate administration for bleeding associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: The SAMURAI-NVAF study. *J Neurol Sci* 2017; 375:1507. doi: 10.1016/j.jns.2017.01.041.
66. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124:1573–1579. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017.
67. Solbeck S, Meyer MA, Johansson PI et al. Monitoring of dabigatran anticoagulation and its reversal in vitro by thrombelastography. *Int J Cardiol* 2014; 176:794–799. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.084.
68. Schenk B, Goerke S, Beer R et al. Four-factor prothrombin complex concentrate improves thrombin generation and prothrombin time in patients with bleeding complications related to rivaroxaban: A single-center pilot trial. *Thromb J* 2018; 16:1. doi: 10.1186/s12959-017-0158-9.
69. Schulman S, Gross PL, Ritchie B et al. Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor Xa inhibitors: A prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2018; doi: 10.1055/s-0038-1636541. [Epub ahead of print]
70. Majeed A, Agren A, Holmstrom M et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017; 130:1706–1712.
71. Faust AC, Tran DM, Lo C et al. Managing nonoperable intracranial bleeding associated with apixaban: A series of 2 cases. *J Pharm Pract* 2018; 31:107–111.
72. Levy JH, Moore KT, Neal MD et al. Rivaroxaban reversal with prothrombin complex concentrate or tranexamic acid in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2018; 16:54–64.
73. Majeed A, Eelde A, Agren A et al. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb Res* 2012; 129:146–151.
74. Sohraby R. Coagulation factors in controlling traumatic bleeds: FFP, PCC, or lucky sevens? *CiteSeer* 2012; 1–19. Доступно в интернете по адресу: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.636.6823&rep=rep1&type=pdf> (просматривалось 4 мая 2018 г.).
75. Bayram I, Erbey F, Erdem S et al. Recombinant factor VIIa and activated prothrombin-complex concentrate administration in the management of bleeding, coagulopathy and intractable coagulopathy in pediatric patients undergoing invasive medical procedures or surgery. *Int J Hematol Oncol* 2009; 19:205–212.
76. Chapman SA, Irwin ED, Abou-Karam NM et al. Comparison of 3-factor prothrombin complex concentrate and low-dose recombinant factor VIIa for warfarin reversal. *World J Emerg Surg* 2014; 9:27. doi: 10.1186/1749-7922-9-27.
77. Dickneite G. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of coumarin anticoagulation. *Thromb Res* 2007; 119:643–651.
78. Tanaka KA, Mazzeffi MA, Grube M et al. Three-factor prothrombin complex concentrate and hemostasis after high-risk cardiovascular surgery prothrombin. *Transfusion* 2013; 53:920–921.
79. Mehringer SL, Klick Z, Bain J et al. Activated factor 7 versus 4-factor prothrombin complex concentrate for critical bleeding post-cardiac surgery. *Ann Pharmacother* 2018; 52:533–537.
80. Joseph B, Hadjizacharia P, Aziz H et al. Prothrombin complex concentrate: An effective therapy in reversing the coagulopathy of traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74:248–253.