

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО АКТИВИРОВАННОГО ФАКТОРА VII В КАРДИОХИРУРГИИ

Н. Н. Самсонова, Л. Г. Климович, К. Э. Диасамидзе, А. А. Купряшов

Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН, Москва, Россия

Клинический опыт применения рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa) у кардиохирургических больных (в том числе у 89 новорожденных и детей раннего возраста) свидетельствует о его эффективности, особенно в ранние сроки применения в дозе 90–120 мкг/кг. Улучшению эффекта способствует своевременная коррекция количества тромбоцитов и кислотно-основного состояния. Плановое применение rFVIIa в условиях вспомогательного кровообращения и экстракорпоральной мембранной оксигенации позволяет улучшать результаты выживания этой тяжелой группы пациентов; он может быть использован в случае невозможности применения донорской крови и ее компонентов.

Ключевые слова: рекомбинантный активированный фактор VII — кардиохирургия — гемостаз.

USAGE OF RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII IN CARDIO SURGERY

N. N. Samsonova, L. G. Klimovich, K. E. Diasamidze, A. A. Kupryashov

Bakoulev' Research Center of Cardiovascular Surgery RAMS, Moscow, Russia

Clinical experience of recombinant activated factor VII (rFVIIa) application in cardio surgery patients (including 89 newborns and children of early age) testifies to its efficiency, especially in early application in dose of 90–120 mkg/kg. Improvement of effect is promoted by timely correction of platelets quantity and acid-base equilibrium. In conditions of auxiliary blood circulation and extracorporeal membrane oxygenation planned rFVIIa application allows to improve survival results in this heavy group of patients; it can be used in case of impossibility of donor blood and its components application.

Key words: recombinant activated factor VII — cardio surgery — hemostasis.

Кровотечения после операций в условиях искусственного кровообращения (ИК) являются одним из наиболее частых осложнений раннего послеоперационного периода у кардиохирургических больных. Диффузные неконтролируемые кровотечения значительно осложняют течение послеоперационного периода и увеличивают летальность [1, 2].

Риск развития кровотечений у кардиохирургических больных обусловлен длительностью ИК, контактом форменных элементов с неэндотелизированной поверхностью, активацией каскада воспалительных реакций, травматичностью операции, дилуцией плаз-

менных факторов свертывания в процессе ИК, степенью гипотермии, гемотрансфузионной терапией, неадекватной гепаринизацией и нейтрализацией гепарина в конце ИК протамин-сульфатом, усилением фибринолитической активности крови; при этом у 30% пациентов повышенная кровопотеря в раннем послеоперационном периоде обусловлена тромбоцитопенией и дисфункцией тромбоцитов [2, 3, 4, 5, 6, 7].

Группу риска развития геморрагических осложнений составляют больные со сложными врожденными пороками сердца (ВПС), с длительно существующими приобретенными

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Климович Людмила Григорьевна — д. б. н., гл. н. с. лаборатории гематологии отдела клинической лабораторной диагностики Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН.

Адрес: 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135.

E-mail: climov@inbox.ru

Статья поступила 2.10.2010, принята к печати 25.11.2011.

ми пороками сердца (ППС), повторно оперируемые на открытом сердце, новорожденные и младенцы с несовершенством гомеостаза, а также пациенты, которым в дооперационном периоде проводили терапию с применением антикоагулянтов, антиагрегантов, простагландинов, ингаляции оксида азота и других препаратов, снижающих функциональную активность тромбоцитов [6, 8, 9].

Особую группу составляют пациенты, которым выполняется трансплантация сердца после имплантации систем механической поддержки кровообращения, так как они получают комплексную антикоагулянтную терапию.

Значительное место в общем объеме кардиохирургических операции стали занимать операции с ИК у детей первого года жизни в связи с совершенствованием методов диагностики, хирургической техники, анестезии, послеоперационной интенсивной терапии и ультрафильтрации [3, 9, 10]. Однако послеоперационные осложнения, в том числе и кровотечения, продолжают оставаться значительной клинической проблемой.

Новорожденные и дети первого года жизни имеют особенности как клеточного, так и плазменного звеньев системы гемостаза. Отмечается дефицит факторов свертывания, удлинение времен свертывания крови. Снижение агрегационной активности тромбоцитов у детей первых дней жизни сочетается с ослабленной реакцией высвобождения внутрипластиночных факторов. У недоношенных детей отмечается еще большая депрессия свертывания крови по сравнению с доношенными [6, 8].

В НЦССХ им. А. Н. Бакулева проведено исследование по оценке влияния тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза на развитие периоперационных кровотечений у детей после операций с ИК. Обследован 1261 больной в возрасте от 0 до 14 лет. Конечными точками исследования явились интраоперационные и послеоперационные кровотечения и кровопотери. Под послеоперационным кровотечением понимали интенсивность поступления крови по дренажам, превышавшее 3 мл/кг/час.

Интраоперационные кровотечения встречались в 2% случаев, послеоперационные —

в 10,8%. Интраоперационные кровотечения чаще возникали у пациентов с гипоксемией и ее следствиями — эритроцитозом и полиглобулией. Развитие интраоперационных кровотечений отмечали на фоне увеличенных значений креатинина. Сопоставление лабораторных параметров свертывания крови у пациентов со значениями креатинина менее и более 40 мкм/л выявило у последних достоверно большие величины протромбинового времени и более низкие показатели числа тромбоцитов. Предикторами послеоперационного кровотечения в наибольшей степени являлись активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), число тромбоцитов и уровень фибриногена.

Фактором, приводящим к коагуляционным нарушениям, может являться неадекватность перфузии с развитием циркуляторной гипоксии. Существование лактат-ацидоза в послеоперационном периоде предопределяет возможность развития кровотечения, обусловленного дисфункцией тромбоцитарного звена. Артериальная гипоксемия после операции в состоянии вызвать нарушения коагуляционного гемостаза, оказывать влияние на системы антикоагулянтов, что обуславливает потребность в свежемороженой плазме и использовании рекомбинантных факторов свертывания и ингибиторов сериновых протеаз.

При использовании рутинных лабораторных методик для оценки прогноза послеоперационной кровоточивости в проведенном исследовании установлены следующие пороговые значения: международное нормализованное отношение (МНО) — более 1,5 (сопровождается достоверным увеличением кровопотери с 0,26 до 1,05 мл/кг/час; $p=0,013$); АЧТВ — более 45 секунд (сопровождается увеличением кровопотери с 0,58 до 0,9 мл/кг/час); фибриноген — менее 2 г/л (сопровождается увеличением кровопотери с 0,61 до 0,85 мл/кг/час).

Результаты исследований показали, что операции у детей с ВПС в условиях ИК сопровождаются выраженными нарушениями тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, которые определяют риск развития геморрагических осложнений. Залогом лечения данных состояний является правильный выбор терапевтической мишени на основа-

нии мониторинга системы свертывания крови в послеоперационном периоде.

Необходимая в условиях кровотечения массивная гемотрансфузия не всегда эффективна и сопряжена с возможностью возникновения целого ряда осложнений: развитием или усугублением острого респираторного дистресс-синдрома с выраженным снижением оксигенирующей функции легких; острой почечной недостаточности, требующей проведения экстракорпоральных методов детоксикации; повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений; усугубление синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС); острые фебрильные негемолитические реакции; инфекционные осложнения; развитие синдрома капиллярной утечки у детей раннего возраста и пр. [2, 4, 9].

Достижения медико-биологической науки позволили разработать препараты, обеспечивающие прямую активацию фактора X на тромбоцитарной поверхности. К таким препаратам относится рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa). В РФ зарегистрированы и применяются препараты НовоСэвен (Ново Нордиск, Дания) и Коагил-VII (Генериум, ОАО «Фармстандарт», Россия).

В последнее десятилетие rFVIIa с успехом применялся в различных областях медицины для остановки хирургических и травматических кровотечений у больных как с нарушением функции системы гемостаза, так и с нормальным механизмом свертывания крови [7, 11, 12, 13].

Особенности механизма воздействия rFVIIa ограничивают его действие в пределах зоны повреждения. Этим объясняют возможность и безопасность его применения при самых различных кровотечениях, требующих максимально эффективного образования стабильного гемостатического сгустка [14].

Появление rFVIIa со своим уникальным механизмом воздействия на систему гемостаза позволило педиатрам и хирургам по-новому подойти к лечению тяжелых кровотечений у детей с различной патологией, в том числе в кардиохирургии [15, 16, 17, 18, 19].

Несмотря на относительно малый срок применения rFVIIa в России, уже накоплен опыт эффективного применения препарата

в различных областях медицины, в том числе в кардиохирургии [20, 21, 22].

В НЦССХ им. А. Н. Бакулева было проведено исследование оценки целесообразности и эффективности применения rFVIIa для профилактики и остановки кровотечений во время и после операций на сердце в условиях ИК у больных кардиохирургического профиля, в том числе новорожденных и детей первого года жизни. Опыт применения препарата в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН включает более 400 больных. Мы представляем результаты обследования 89 детей (в том числе новорожденных) и 21 взрослого пациента, получавших rFVIIa в ближайшем послеоперационном периоде и в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) после радикальной коррекции ВПС и ППС в связи с выраженным кровотечением (табл. 1). Всем пациентам вводили rFVIIa внутривенно болюсно из расчета 90–120 мкг/кг.

Лечение оценивали как эффективное при полной остановке кровотечения в течение 30 минут после введения препарата; как частично эффективное — при полной остановке кровотечения, значительном или умеренном его уменьшении, отсроченном по времени (более 30 минут, но в течение двух часов после введения препарата); как неэффективное — при отсутствии клинического эффекта в течение двух часов.

Анализировали результаты комплекса лабораторных тестов, включавшего расширенное исследование гемостаза и клинический анализ крови у пациентов при поступлении в клинику, во время операции, через 30 минут после введения rFVIIa, через 2 часа и через 12 часов.

Семидесяти больным препарат rFVIIa вводили в операционной: 45 пациентов получили препарат сразу же при неэффективности традиционной гемостатической терапии, а в 25 случаях rFVIIa использовался отсрочено. Кроме того, этим 25 больным препарат повторно вводили в ОРИТ на первые и/или вторые сутки после операции. 40 пациентов получали rFVIIa только в ОРИТ в разные сроки пребывания: на первый день препарат применялся у 22 пациентов, на второй день — у 4 больных, а остальным 14 пациентам rFVIIa вводили на 5–45 сутки — в связи с легочным

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Новорожденные (n=19)	Дети до 1 года (n=46)	Дети старше 1 года (n=24)	Взрослые (n=21)
Возраст	8,9±6,8 дней (1,0–30,0)	4,0±3,0 месяцев (1,0–12,0)	5,8±4,8 лет (1,0–18,0)	51,4±10,8 лет (старше 18)
Пол (м/ж)	13 / 6	33 / 13	13 / 11	14 / 7
Вес (кг)	3,2±0,5 (2,6–4,3)	5,0±1,7 (3,0–11,0)	19,15±12,2 (6,5–46,0)	70,6±9,9 (50,3–86,7)
Рост (см)	50,1±2,0 (46,0–54,1)	59,9±8,9 (48,4–94,2)	111,9±30,8 (74,8–166,2)	170,4±6,35 (160,5–180,3)

кровотечением, возникшим на фоне тяжело-го сепсиса, полиорганной недостаточности (ПОН) и синдрома ДВС.

Наибольший эффект отмечали при введении препарата сразу в операционной при неэффективности традиционной гемостатической терапии. У 89% пациентов кровотечение прекращалось в ближайшие минуты, тогда как при отсроченном введении препарата его эффективность снижалась до 84%, если препарат вводили в конце операции, и до 65%, если препарат вводили в первый или второй день в ОРИТ (рис. 1).

Эффективность препарата была отмечена в 84,7% случаев при его использовании в дозе 120 мкг/кг. Высокая эффективность наблюдалась и при введении препарата в дозе от 90 до 120 мкг/кг. При использовании препарата в дозе меньше 90 мкг/кг только у 42% пациентов наблюдали полную остановку кровотечения, а в 58% случаев эффект был частичным.

Из 14 больных с легочным кровотечением, развившемся на фоне сепсиса с ПОН и синдромом ДВС на 5–45 сутки после операции, у 71,4% (n=10) больных применение rFVIIa привело к полной остановке кровотечения.

При этом в 2 случаях легочное кровотечение было остановлено в течение ближайших минут, а у 8 пациентов — на протяжении 1,5–4 часов. У 28,6% (n=4) пациентов легочное кровотечение не прекратилось и после введения препарата (рис. 2).

Использование препарата оказалось неэффективным у 9 пациентов с синдромом ДВС на фоне сепсиса и ПОН, у пациентов, которым проводили тотальный обход сердца с экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО) при выраженной тромбоцитопении.

Во всех случаях неэффективности у больных наблюдали декомпенсированный смешанный ацидоз (рН 7,14 и 7,17; ВЕ –10 и –14; рСО₂ 76 и 64 мм рт. ст., соответственно), обусловленный как нарушениями тканевой перфузии, так и острой дыхательной недостаточностью, рефрактерной к проводимой искусственной вентиляции легких.

После применения rFVIIa во всех группах отмечали стабилизацию показателей свертывания крови. Через 2 часа и особенно через 12 часов установлено статистически значимое изменение этих показателей, свидетельствующее о нормализации системы гемостаза (табл. 2).

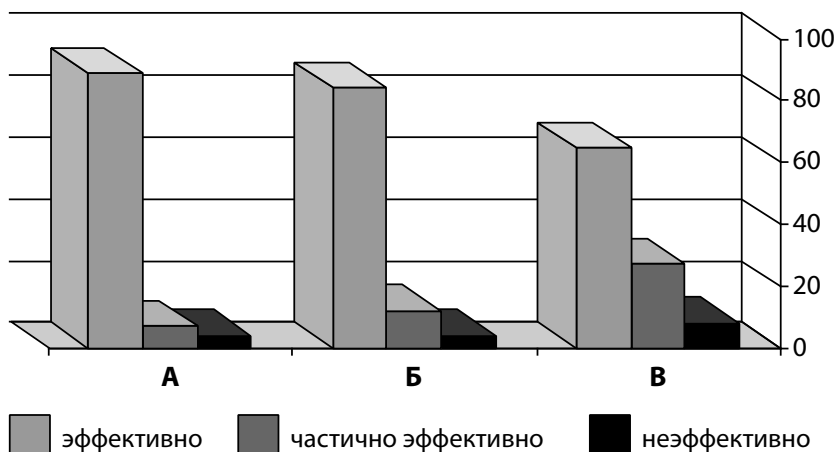


Рис. 1. Результаты применения rFVIIa на разных этапах периоперационного периода: А — в операционной; Б — как в операционной, так и в ОРИТ; В — в ОРИТ.

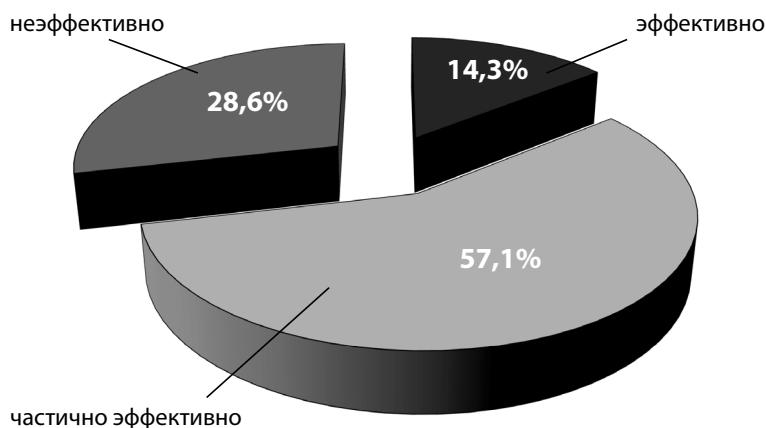


Рис. 2. Результаты применения препарата rFVIIa при синдроме ДВС на фоне сепсиса.

Активность VII фактора крови увеличилась с 60–90% до 130–160%.

У всех пациентов количество тромбоцитов возрастало на 50–80% по сравнению с уровнем при кровотечении, а также восстанавливались показатели гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов (табл. 3).

Рекомбинантный фактор VIIa может быть использован в случае невозможности применения донорской крови и ее компонентов. В нашем исследовании он был применен при операциях у 3 детей, чьи родители по религиозным соображениям отказались от переливания их детям компонентов крови. Всем этим детям rFVIIa в дозе 120 мкг/кг был введен однократно в конце операции, что

позволило достичь эффективного гемостаза. Осложнений в послеоперационном периоде не наблюдали.

Таким образом, клинический опыт применения rFVIIa у кардиохирургических больных, в том числе у новорожденных и детей раннего возраста, свидетельствует о его эффективности, особенно в ранние сроки применения в дозе 90–120 мкг/кг. Улучшению эффекта способствует своевременная коррекция количества тромбоцитов и кислотно-основного состояния. Плановое применение rFVIIa в условиях вспомогательного кровообращения и ЭКМО позволяет улучшать результаты выживания этой тяжелой группы пациентов.

Таблица 2

Динамика показателей гемостаза у новорожденных до и после введения rFVIIa (M ± m)

Показатели	До введения rFVIIa	30 минут после введения rFVIIa	2 часа после введения rFVIIa	12 часов после введения rFVIIa
МНО	2,5 ± 1,4	2,3 ± 1,3	1,7 ± 0,9**	1,5 ± 0,6*
Фибриноген (мг/%)	398,2 ± 97,4	339 ± 78,3	223,0 ± 61,9	233,0 ± 60,3
АЧТВ (сек.)	62,2 ± 18,1	54,8 ± 15,2	40,3 ± 12,3**	34,1 ± 11,9*

Примечание: *p < 0,01; **p < 0,05 – различия достоверны по сравнению с исходом.

Таблица 3

Динамика гематологических показателей у новорожденных до и после введения rFVIIa (M ± m)

Показатели	До введения rFVIIa	30 минут после введения rFVIIa	2 часа после введения rFVIIa	12 часов после введения rFVIIa
Гемоглобин (г/л)	96,2 ± 4,3	86,5 ± 28,7	1102,7 ± 16,6**	110,8 ± 25,8**
Гематокрит (%)	29,2 ± 0,9	24,9 ± 8,4	29,7 ± 1,5	31,7 ± 7,0
Эритроциты (10 ¹² /л)	3,0 ± 0,1	2,7 ± 0,9	3,4 ± 0,4	3,5 ± 0,8
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	55,3 ± 28,2	89,7 ± 51,8	100,7 ± 29,8**	107,7 ± 27,0*

Примечание: *p < 0,01; **p < 0,05 – различия достоверны по сравнению с исходом.

Опыт применения rFVIIa в кардиохирургии диктует необходимость дальнейших исследований, включающих изучение возможностей применения отечественных препаратов, расширения контингента больных, выявления риска развития тромботических осложнений, коррекции дозировок, останавливающих кровотечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобачева Г. В. Факторы риска развития ранних осложнений и их коррекция у больных после операции на открытом сердце: дис.... докт. мед. наук.— М., 2000.
2. Максименко В. Б. Коррекция критических состояний и профилактика осложнения при операциях на сердце с искусственным кровообращением: Автореф. дис. докт. мед. наук.— Киев, 1990.— 40 с.
3. Абрамян М. Модифицированная ультрафильтрация в ближайшем постперфузионном периоде у новорожденных и грудных детей: дис. ... канд. мед. наук.— М., 2000.
4. Ильин В. Н., Винокуров А. В., Ким А. И. и др. Хирургическое лечение детей первого года жизни с двумя и более дефектами межжелудочковой перегородки // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.— 1997.— № 2.— С. 22.
5. Самсонова Н. Н. Клинико-лабораторное обоснование трансфузионной тактики в сердечно-сосудистой хирургии: дис.... докт. мед. наук.— М., 1998.
6. Козар Е. Ф., Плющ М. Г., Самсонова Н. Н., Климович Л. Г. Состояние гемостаза у больных врожденными пороками сердца до и после хирургической коррекции // Тромбоз, гемостаз и реология.— 2001.— № 6.— С. 27–30.
7. Чухнов С. А. Интенсивная терапия при кровотечениях в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных: дис. ... канд. мед. наук.— М., 2003.
8. Баркаган Л. З. Нарушение гемостаза у детей.— М.: Медицина, 1993.— 176 с.
9. Бокерия Л. А., Самуилова Д. Ш., Аверина Т. Б. и др. Синдром системного воспалительного ответа у кардиохирургических больных // Бюллетень НЦССХ им А. Н. Бакулева РАМН.— 2004.— Т. 5, № 12.— С. 5–25.
10. Никитин Е. С. Респираторная терапия у больных врожденными пороками сердца в ближайшем послеоперационном периоде: дис.... докт. мед. наук.— М., 1998.
11. Козлов И. А., Попцов В. Н. Клинический опыт применения рекомбинантного VIIa фактора у кардиохирургических больных // Пробл. гематол.— 2004.— № 1.— С. 41–42.
12. Шулуток Е. М., Городецкий В. М., Галстян Г. М. и др. Использование рекомбинантного фактора VIIa при кровотечениях у больных с тромбоцитопениями // Пробл. гематол.— 2003.— № 1.— С. 14–23.
13. Das P., Carcao M., Hitzler J. Use of recombinant factor VIIa prior to lumbar puncture in pediatric patients with acute leukemia // *Pediatr. Blood Cancer*.— 2005.— Vol. 8.— P. 66–68.
14. Hoffmam M., Monroe D. The action of high-dose factor VIIa (FVIIa) in a cell-based model of hemostasis // *Semin. Hematol*.— 2001.— Vol. 38, Suppl 12.— P. 6–9.
15. Hyllner M., Houltz E., Jeppsson A. Recombinant activated factor VII in the management of life-threatening bleeding in cardiac surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg*.— 2005.— Vol. 28, № 2.— P. 254–258.
16. Levi J. H. Pharmacologic preservation of the hemostatic system during cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg*.— 2001.— Vol. 72.— 1814 S–1820 S.
17. Вдовин В. В., Якунина Л. Н., Свиринов П. В. и др. Гемостатическая терапия препаратом НовоСэвен в детской практике // Пробл. гематол.— 2004.— Т. 1.— С. 18–20.
18. Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Галстян Г. М. и др. Опыт применения препарата Коагил VII при ортопедических операциях у больных с ингибиторной гемофилией А // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*.— 2011.— Т. 10, № 3.— С. 35–40.
19. Тарасова И. С. Медицинская помощь больным с ингибиторной формой гемофилии // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*.— 2011.— Т. 10, № 1.— С. 39–45.
20. Бокерия Л. А., Диасамидзе К. Э., Ким А. И. и др. Результаты применения рекомбинантного активированного фактора свертывания VII в кардиохирургии детского возраста // *Детские болезни сердца и сосудов*.— 2006.— № 1.— С. 59–62.
21. Дементьева И. И., Сандриков В. А., Чарная М. А. и др. Использование препарата НовоСэвен (rFVIIa) в интра- и послеоперационном периодах у больных с массивными кровотечениями // Пробл. гематол.— 2004.— Т. 1.— С. 31–37.
22. Самсонова Н. Н., Ким А. И., Диасамидзе К. Э. и др. Профилактика и коррекция геморрагических осложнений у кардиохирургических больных с использованием новых технологий // Пробл. гематол.— 2004.— № 1.— С. 38–40.

