Первый опыт использования отечественного рекомбинантного фактора VIIa (Коагил-VII) при массивном рефрактерном кровотечении в кардиохирургии

Д.б.н., проф. И.И. ДЕМЕНТЬЕВА, д.б.н. М.А. ЧАРНАЯ, к.м.н. Ю.А. МОРОЗОВ

РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

The first experience of domestic recombinant factor VIIa (Coagil-VII) using for massive refractory bleeding in cardiac surgery

I.I. DEMENT'EVA, M.A. CHARNAYA, YU.A. MOROZOV

FSBI «Russian Scientific Center of Surgery named by acad. B.V. Petrovsky» of RAMS, Moscow

Ключевые слова: кардиохирургия, кровотечение, гемостаз, рекомбинантный фактор VIIa, Коагил.

Key words: cardiac surgery, bleeding, hemostasis, recombinant factor VIIa, Coagil.

Одним из наиболее частых и опасных осложнений кардиохирургических вмешательств является повышенная кровоточивость. Риск развития кровотечения во многом зависит от вида, длительности и температурного режима проведения вмешательства, степени разведения плазменных факторов свертывания крови, а также нарушений тромбоцитарного звена гемостаза и активации фибринолиза [8]. В последние годы у пациентов с различными по этиологии массивными кровотечениями успешно применялся рекомбинантный активированный фактор VII (НовоСэвен, «НовоНордиск», Дания) [3, 6, 12]. Многочисленные исследования показали, что НовоСэвен является эффективным и безопасным для остановки массивных рефрактерных кровотечений нехирургического генеза у больных, оперированных на сердце [9, 10]. Кроме того, применение препарата позволяет уменьшить объемы трансфузий донорской крови и ее компонентов, а следовательно, снизить риск развития полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде [2, 11].

Сравнительно недавно на фармацевтическом рынке России появился отечественный препарат активированного фактора VII (Коагил-VII, «Лекко»). Сведения об использовании Коагил-VII в кардиохирургии отсутствуют. Приводим наш первый опыт его применения у пациента после операции на аорте в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Больной *Ю.*, 44 года, диагноз: расслоение аорты II типа по DeBakey, тромбоз ложного канала аорты; ишемическая болезнь сердца.

В условиях остановки кровообращения и глубокой гипотермии выполнена операция протезирования восходящей аорты и ее дуги, маммарокоронарное шунтирование. Длительность ИК составила 152 мин, пережатия аорты — 40 мин, остановки кровообращения — 22 мин; минимальная температура — 18 °С.

До операции система гемостаза характеризовалась умеренной тромбоцитопенией ($168 \cdot 10^9$/л), снижением активности естественных антикоагулянтов (антитромбин III — 72,8%, протеин С — 68%), торможением фибринолитической активности (время фибринолиза — 965 с).

После окончания ИК и нейтрализации гепарина протамина сульфатом в коагулограмме выявлялась умеренная гипофибриногенемия (1,63 г/л). На фоне гемостатических мероприятий с введением свежезамороженной плазмы регистрировалась нормализация активности антитромбина III и протеина С, но фибринолитическая активность оставалась сниженной.

После перевода больного в отделение кардиореанимации в анализах свертывающей системы крови сохранялась гипофибриногенемия (1,62 г/л) на фоне снижения числа тромбоцитов до $127{,}7 \cdot 10^9$/л. За 6 ч наблюдения темп геморрагического отделяемого по дренажам составил 1,94 мл/мин (116,7 мл/ч). Пациенту проводилась гемостатическая терапия, включавшая переливание свежезамороженной плазмы, тромбоконцентрата, эритроцитной массы, аминокапроновой кислоты без клинического эффекта. Был введен препарат Коагил-VII в дозе 90 мкг на 1 кг массы тела. При этом в коагулограмме отмечалось лишь уменьшение протромбинового времени (ПТВ) с 30,2 до 14,0 с без изменения других показателей. В связи с сохраняющимся высоким темпом кровопотери (2,2 мл/мин, или 133,3 мл/ч) принято решение о выполнении рестернотомии, во время которой источник кровотечения обнаружен не был.

Через 6 ч после введения Коагил-VII регистрировалось восстановление ПТВ до исходных значений (31,3 с), сохранялась гипофибриногенемия (1,71 г/л), тромбоцитопения ($149{,}3 \cdot 10^9$/л) с нормальной функцией тромбоцитов (АДФ-агрегация — 62,3%).

Кровотечение продолжалось с темпом 1,7 мл/мин (100 мл/ч), несмотря на проводимую активную гемостати-

© Коллектив авторов, 2014

119991 Москва, Абрикосовский пер., д. 2

ческую терапию. В связи с этим больному повторно был введен Коагил-VII в аналогичной дозировке. В анализах крови отмечено уменьшение ПТВ до 14,5 с, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до 78,5 с, нормализация уровня фибриногена (2,75 г/л), сохранение тромбоцитопении ($154{,}4 \cdot 10^9$/л) при нормальной функции тромбоцитов (АДФ-агрегация — 45,5%), снижение активности антитромбина III и протеина С. Фибринолитическая активность характеризовалась выраженной депрессией (время фибринолиза 2100 с). Темп кровотечения оставался высоким, в связи с чем больному выполнена вторая рестернотомия, в ходе которой явный источник кровотечения вновь не обнаружен.

В коагулограмме после выполнения второй рестернотомии: увеличение ПТВ до 42,9 с и АЧТВ до 88,7 с, снижение функциональной активности тромбоцитов (АДФ-агрегация — 29,3%) при нормальном их числе ($259{,}5 \cdot 10^9$/л).

После третьего введения Коагил-VII (в дозе 90 мкг/кг массы тела) отмечено уменьшение ПТВ до 15,0 с, АЧТВ до 39,0 с, функция тромбоцитов оставалась резко сниженной (АДФ-агрегация — 21,1%). На этом фоне регистрировалось постепенное снижение темпа кровопотери с полной остановкой кровотечения на 2-е сутки после операции.

Обсуждение

Приведенные данные показали, что использование Коагил-VII в дозе 90 мкг на 1 кг массы тела сопровождалось кратковременным (не более 3 ч) и незначительным уменьшением темпа кровопотери, причем это отмечалось даже при многократном введении препарата. В отличие от Коагил-VII применение НовоСэвен было эффективным у всех больных без явного источника кровотечения, и его однократная инфузия даже в недостаточной или уменьшенной (менее 70 мкг на 1 кг массы тела) дозе приводила если не к полному, то к резкому снижению кровоточивости [4]. Нам сложно судить, что явилось причиной остановки кровотечения в данном клиническом наблюдении: трехкратное введение Коагил-VII или массивная гемостатическая терапия?

При анализе влияния Коагил-VII на систему гемостаза можно отметить, что препарат уменьшает ПТВ и АЧТВ, однако этот эффект кратковременный (не более 4 ч) с последующим восстановлением их значений до исходных. Использование НовоСэвен приводит к длительному (до 24 ч) уменьшению значений этих показателей. В отличие от НовоСэвен не выявлено стимулирующего действия Коагил-VII на тромбоциты. Поэтому можно предположить, что отсутствие усиления реакции выброса из тромбоцитарных гранул биологически активных веществ не приводит к дополнительной генерации тромбина и образованию гемостатической пробки в месте повреждения сосуда, а также не содействует агрегации и адгезии тромбоцитов к сосудистому эндотелию [5]. Подтверждением отсутствия влияния Коагил-VII на тромбоциты служит то, что мы не выявили усиления фибринолитической активности у пациента за счет адсорбции на плазматической мембране активированных тромбоцитов отдельных фибринолитических компонентов, которые содействуют, как правило, ускорению фибринолитических реакций [1].

Таким образом, наше клиническое наблюдение свидетельствует, что использование препарата Коагил-VII в дозе 90 мкг на 1 кг массы тела при массивном рефрактерном кровотечении нехирургического генеза не приводит к стойкому длительному гемостатическому эффекту даже при многократном введении. У данного пациента отсутствовали общеизвестные причины для неэффективности рекомбинантного фактора VIIa (выраженный метаболический ацидоз, гипотермия, отсроченное введение препарата) [7], поэтому вопрос об адекватной дозе Коагил-VII для лечения и профилактики повышенной кровоточивости у кардиохирургических пациентов остается открытым и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гладышева В.Г., Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А.* Изменение показателей системы гемостаза при терапии рекомбинантным активированным фактором свертывания VIIa. Вестн интен тер 2005; 1: 3—4.
2. *Дементьева И.И., Гладышева В.Г., Морозов Ю.А., Чарная М.А.* Влияние препарата «НовоСэвен» на объем гемотрансфузий у кардиохирургических больных с повышенной кровоточивостью нехирургического генеза. Вестн интен тер 2005; 3: 59—61.
3. *Дементьева И.И., Гладышева В.Г., Морозов Ю.А., Чарная М.А.* Применение рекомбинантного активированного фактора VII в общехирургической практике. Вестн хир 2005; 5: 103—106.
4. *Дементьева И.И., Гладышева В.Г., Чарная М.А., Морозов Ю.А.* К вопросу о безопасности и эффективности использования рекомбинантного активированного фактора VIIa при лечении массивных неконтролируемых кровотечений. Вестн интен тер 2005; 4: 84—86.
5. *Дементьева И.И., Гладышева В.Г., Чарная М.А., Морозов Ю.А.* О механизме действия рекомбинантного активированного фактора VII при массивных кровотечениях негемофильной природы у кардиохирургических больных. Вестн РАМН 2006; 12: 21—25.
6. *Дементьева И.И., Еременко А.А., Чарная М.А. и др.* Использование рекомбинантного активированного фактора VIIa в хирургической практике (пособие для врачей). М: МАКС Пресс 2006.
7. *Дементьева И.И., Сандриков В.А., Чарная М.А. и др.* Использование гемостатика НовоСэвен (rFVIIa) у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения. Анестезиол и реаниматол 2004; 5: 11—14.
8. *Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А.* Система гемостаза при операциях на сердце и магистральных сосудах. М: ГЭОТАР-Медиа 2009.
9. *Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А., Трекова Н.А.* Использование гемостатика НовоСэвен® у больных с массивной геморрагией при крупных хирургических вмешательствах. Пособие для врачей. М: МАКС Пресс 2004.
10. *Самсонова Н.Н., Ким А.И., Плющ М.Г. и др.* Профилактика и коррекция геморрагических осложнений у кардиохирургических больных с использованием новых технологий. Пробл гематол 2004; 1: 38—40.
11. *Шулутко Е.М., Галстян Г.М., Щербакова О.В. и др.* Клиническое применение препарата «НовоСэвен» у взрослых с тромбоцитопеническим геморрагическим синдромом. В кн.: Применение препарата «НовоСэвен» в лечении геморрагического синдрома, вызванного тромбоцитопенией. М: МАКС Пресс 2004; 52—65.
12. *Niles S.D., Burkhart H.M., Duffey D.A. et al.* Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in pediatric cardiac surgery. J Extra Corpor Technol 2008; 40: 4: 241—248.

Поступила 20.04.14