

На правах рукописи

Диасамидзе Кахабер Энверович

**Применение рекомбинантного активированного VII
фактора свертывания крови у больных
кардиохирургического профиля**

14.00.37 - анестезиология и реаниматология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2006

Работа выполнена в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н.Бакулева Российской академии медицинских наук
(директор – академик РАМН Бокерия Л.А.)

Научные руководители: академик РАМН Бокерия Л.А.
кандидат медицинских наук Серегин К.О.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор Хапий Х.Х.
доктор медицинских наук Григорьянц Р.Г.

Ведущая организация: Российский научный центр хирургии
им. Б. В. Петровского РАМН.

Защита диссертации состоится « » 2006 года
в « » часов на заседании диссертационного Совета Д.001.015.01. в Научном Центре
сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН по адресу: 121552, Москва,
Рублевское шоссе, д. 135, конференц-зал № 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра сердечно-сосудистой
хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН

Автореферат разослан «.....» 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного Совета
д.м.н., профессор

Газизова Д.Ш

Актуальность темы

Кровотечения после операций с искусственным кровообращением (ИК) являются одним из наиболее частых осложнений раннего послеоперационного периода и увеличивают летальность у больных кардиохирургического профиля (Лобачева Г.В. 2000.; Jerrold H., 2001)

Риск геморрагических осложнений зависит от вида хирургического вмешательства, продолжительности ИК (Williams GD 1999; Fukumura F., 2003) и усугубляется вследствие дилуции плазменных факторов свертывания (Буланов А.Ю., 1999; Абрамян М, 2000; Григорьянц Р.Г. 2002) а также количественных и качественных нарушений тромбоцитарного звена гемостаза (McKenna R. 2001; Premaratne S., 2001). ИК может усиливать фибринолитическую активность крови (Jansen E. 2004). Функцию коагуляции и тромбоцитов также ухудшают использование гепарина и протамина при ИК и после него (Локшин Л.С., 1998; Warkentin TE., 1998).

Известно, что потеря более 40% объема циркулирующей крови потенциально опасна для жизни, вызывая шок (Лобачева Г.В. 2003). При длительно сохраняющихся нарушениях тканевой перфузии вследствие острой гиповолемии, особенно в условиях сопутствующего низкого сердечного выброса, быстро развивается синдром полиорганной недостаточности (ПОН) (Бокерия Л.А. 2004).

Необходимая в данных условиях гемотрансфузия сама по себе сопровождается массой негативных моментов: развитие или усугубление уже имеющегося острого респираторного дистресс-синдрома с выраженным снижением оксигенирующей функции легких (Никитин Е.С. 1998); развитие или усугубление острой почечной недостаточности, требующей проведения экстракорпоральных методов детоксикации (Григорьянц Р.Г. 2002); повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений; усугубление уже имеющегося синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) (Городецкий В.М 1999); острые фебрильные негемолитические реакции; инфекционные осложнения; развитие синдрома капиллярной утечки у детей раннего возраста (Непокульчицкая Н.В., 2000).

В связи с этим при операциях в условиях ИК для профилактики или коррекции геморрагии важным является применение прокоагулянта, способствующего восстановлению функции тромбоцитов, стимулированию процесса коагуляции и ингибированию фибринолиза.

Результатом последних научных исследований стала новая технология остановки кровотечений с помощью рекомбинантного активированного седьмого фактора свертывания крови (rFVIIa; препарат НовоСэвен, компания “Ново Нордиск”, Дания).

Механизм действия rFVIIa связан с усилением образования тромбина на клетках, несущих тканевой фактор, и активированных тромбоцитах в пределах зоны повреждения, что обеспечивает выраженный клинический эффект (Martinowitz U et al., 2001; Butenas S et al., 2002). Этим объясняют возможность и безопасность его применения для лечения больных с ингибиторной формой гемофилии, а также и в других областях медицины (Arkin S et al. 1998; Shapiro AD et al 1998; Poon MC et al 1999; Minniti C., et al 2001; Blatt J., 2001; Barletta JF et al 2005; Millar CG, et al 2005).

Вместе с тем у пациентов кардиохирургического профиля, и особенно в кардиохирургии новорожденных и детей грудного возраста опыт использования rFVIIa весьма ограничен, что и дало основание для выполнения данной работы.

Цель исследования

Обосновать и внедрить в клиническую практику применение рекомбинантного активированного седьмого фактора свертывания крови для профилактики и остановки кровотечений во время и после операции на сердце в условиях ИК у больных кардиохирургического профиля, в том числе новорожденных и детей до года жизни.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность применения rFVIIa при кровотечении у кардиохирургических больных, включая новорожденных и детей до года жизни.
2. Оценить эффективность и безопасность применения rFVIIa при кровотечении во время вспомогательного кровообращения у кардиохирургических больных, в том числе новорожденных и детей до года жизни.
3. Оценить эффективность и безопасность применения rFVIIa во время легочного кровотечения при синдроме ДВС на фоне сепсиса с ПОН.
4. Оценить эффективность и безопасность применения rFVIIa во время кровотечения при невозможности применения донорской крови и ее компонентов.
5. Разработать протокол использования rFVIIa в периоперационном периоде у кардиохирургических больных, в том числе новорожденных и детей до года жизни.
6. Определить причины в случае неэффективности rFVIIa.
7. Провести анализ результатов клинического и лабораторного исследования в динамике у обследованных больных.

Научная новизна исследования

Представленная работа является первым в России обобщенным исследованием оценки эффективности и безопасности применения rFVIIa при кровотечении у больных кардиохирургического профиля, включая новорожденных и детей до года жизни.

Проведена клинико-лабораторная оценка результатов эффективной интенсивной

терапии во время кровотечения рекомбинантным активированным седьмым фактором свертывания крови.

Доказана эффективность применения rFVIIa в случае легочного кровотечения при синдроме ДВС на фоне сепсиса с ПОН. Впервые в России показаны результаты эффективного применения rFVIIa во время вспомогательного кровообращения (левый обход сердца, ЭКМО), а также в случае невозможности переливания донорской крови и ее компонентов.

Практическая значимость работы

На основании результатов проведенного исследования доказано, что наиболее значимыми факторами риска кровотечений у кардиохирургических больных являются: детский возраст, “синий” тип порока, продолжительность ИК более 180 минут, повторные оперативные вмешательства на сердце; большая протяженность анастомозов на магистральных сосудах и камерах сердца; выделена группа риска по развитию кровотечений в периоперационном периоде.

Показано, что стойкий гемостатический эффект наблюдается при использовании rFVIIa в дозе 90 – 120 мкг/кг массы тела, вводимой в ранний период кровотечения, а эффективность терапии повышается при восполнении количества тромбоцитов (не менее 60тыс/мкл), устранении гипотермии и ацидоза.

Определены наиболее важные лабораторные показатели коагуляционного звена гемостаза (протромбиновое время, МНО, АЧТВ, РФМК), которые в совокупности с данными клинической картины крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты) позволяют эффективно мониторировать проводимую терапию rFVIIa.

На основании полученных данных разработан алгоритм применения rFVIIa у больных кардиохирургического профиля, в том числе новорожденных и детей до года жизни.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение rFVIIa является эффективным во время кровотечений во всех возрастных группах у больных кардиохирургического профиля.
2. Применение rFVIIa способствует нормализации показателей свертывающей системы и клинической картины крови.
3. Соблюдение протокола применения rFVIIa является важным для остановки кровотечения.

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН.

Апробация работы

Диссертация апробирована на межотделенческой научной конференции НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 29 июня 2006г.

Результаты проведенного исследования доложены: на 10-м Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 10-13 ноября; 2004г; На II Всероссийской научной конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» Москва, 2-4 февраля 2005г. На VIII, IX, X ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых, Москва, 2004, 2005, 2006г; 26-th International Symposium on Intensive care and Emergency Medicine (Бельгия).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 112 страницах машинописного текста, содержит 17 таблицы, иллюстрирована 24 рисунками. Библиография содержит 60 отечественных и 153 зарубежных источников.

Материалы и методы

Обследовано 110 больных (89 детей и 21 взрослый), получивших гFVIIa в связи с выраженным кровотечением в послеоперационном периоде после радикальной коррекции сложных ВПС и ППС.

В зависимости от возраста больные были разделены на 4 группы: новорожденные, дети до первого года жизни, дети старше 1 года и взрослые (таблица 1).

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 мес (1,0 – 12,0)	5,8 ± 4,8 лет (1,0 – 18,0)	51,4 ± 10,8 лет (выше 18 лет)
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)

Всем пациентам вводили гFVIIa внутривенно болюсно из расчета 90 — 120 мкг/кг, из них:

- у 93-х больных после завершения ИК и нейтрализации гепарина протамином интраоперационно отмечалось выраженное диффузное кровотечение, объем кровопотери по дренажам превышал 3 мл/кг/час. Массивная гемостатическая терапия, включавшая переливание свежезамороженной плазмы (10мл\кг и больше), тромбоконцентрата, криопреципитата, введение ингибиторов протеолитических ферментов (апротинин), а также дицинона, аминокaproновой кислоты, была неэффективной;

- 14-ти пациентам препарат вводили в связи с развитием легочного кровотечения на фоне тяжелого сепсиса (грамм отрицательной этиологии) с ПОН и синдромом ДВС в ОРИТ на 5—45 сутки после операции;

- у трех детей, чьи родители — члены религиозной общины Свидетелей Иеговы, которым не разрешается переливание крови и ее компонентов, применяли rFVIIa с целью профилактики кровопотери.

Препарат вводили однократно у 74 больных, двукратно у 25, трехкратно у 11 пациентов. Учитывая время полувыведения rFVIIa, интервалы между повторным введением препарата составили для взрослых 1,5-2 часа, для детей 30-40 минут. 70-ти больным препарат rFVIIa вводился в операционной, а 40 пациентов получали rFVIIa в ОРИТ.

Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям:

«Эффективно» — полная остановка кровотечения в течение 30 минут после введения препарата.

«Частично эффективно» — полная остановка кровотечения, значительное или умеренное его уменьшение, отсроченное по времени (более 30 мин, но в течение 2-х часов после введения препарата, ориентир — время его полураспада в организме).

«Неэффективно» — отсутствие клинического эффекта в течение 2-х часов.

При обследовании пациентов был использован комплекс лабораторных тестов, включающий исследование показателей гемостаза (АЧТВ, протромбиновое время, МНО, тромбиновое время, фибриноген, РФМК, D-димер, АСТ) и клинической картины крови (уровень гемоглобина, гематокрита, количество эритроцитов, тромбоцитов). Анализы выполнялись при поступлении в клинику, во время операции, через 30 мин после введения rFVIIa, через 2 часа и через 12 часов.

Методы статистической обработки полученных данных

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 6.0, StatSoft Inc. (США).

Все количественные данные обработаны методом вариационной статистики с определением среднего значения (M), среднеквадратического отклонения (δ), ошибки среднего значения (m), медианы (Me), минимального (min) и максимального значения (max), 95% доверительный интервал. Качественные показатели представлены в виде частоты выявления (%).

Для сравнения числовых данных использовали метод дисперсионного анализа ANOVA и t-критерий Стьюдента. Для сравнения непараметрических данных применяли методы Круаскала-Уоллиса, критерий Манна-Уитни. Для анализа показателей в динамике применяли критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались отличия при $P < 0,05$. Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t.

Результаты исследования.

1. Определение факторов риска кровотечений в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных

Следует отметить, что 80,9% всех пациентов, получивших rFVIIa, составили дети, включая новорожденных — 17,3% и детей первого года жизни — 41,8%.

Таблица 2

Распределение диагнозов заболеваний у обследованных больных

	Новорожденные (n=19)	Дети до 1 года (n=46)	Дети старше 1 года (n=24)	Взрослые (n=21)
ТМА	16	20	4	
Общий артериальный ствол		12	3	
Врожденная клапанная патология	1	3	6	
Аномалия Таусинг-Бинга	1	3	1	
Коарктация аорты		3	2	
ДОС		1	2	
Единственный желудочек		2	1	
Другие *	1	2	5	
ППС				13
ИБС				8

Примечание: *другие: опухоль сердца (2), тетрада Фалло (1), множ. ДМЖП (1), синдром гипоплазии левого сердца (1), атрезия легочной артерии (1), синдром Бланда-Уайта-Гарланда (1), частичный аномальный дренаж легочных вен (1).

Наиболее частой патологией сердца среди детей были транспозиция магистральных артерий (ТМА) — 44,9% и общий артериальный ствол (ОАС) — 16,9%. У взрослых оперативное лечение выполнялось по поводу ППС в 61,9% и ИБС в 38,1% случаев. Данные по распределению диагнозов у больных представлены в таблице 2.

Известно, что риск кровотечения повышается при повторных операциях на сердце (Aldouri M., 2000). У 31,0% детей (n=28) до проведения радикальной коррекции порока проводились паллиативные операции без ИК, а 19,0% взрослых пациентов (n=4) в анамнезе имели операции на сердце в условиях ИК (у одного пациента дважды). При проведении корреляционного анализа по Пирсону установлена прямая статистически значимая зависимость между объемом кровопотери и повторностью операции: $r=0,33$ ($p=0,005$), т.е. объем кровопотери у данной категории больных был достоверно больше, чем у остальных пациентов (рисунок 1).

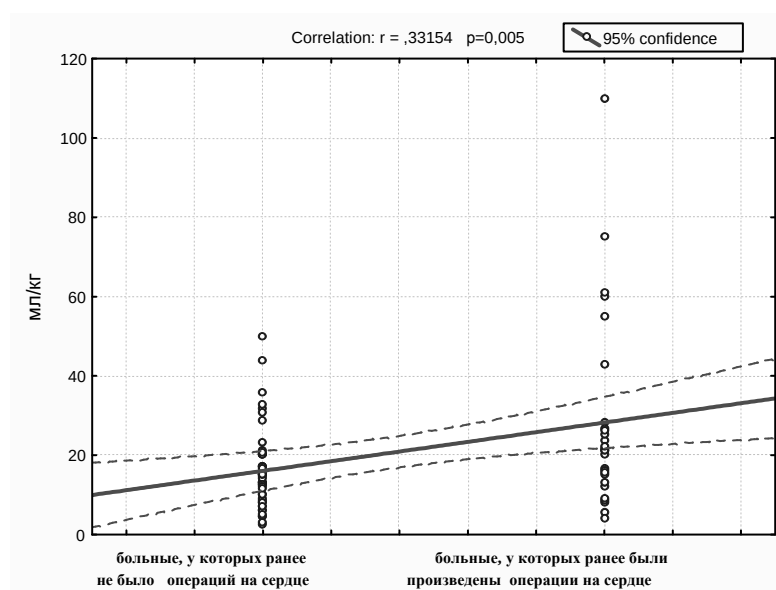


Рисунок. 1. Корреляционная взаимосвязь между повторностью операции и объемом кровопотери.

Согласно данным литературы, риск развития кровотечения значительно увеличивается при длительности ИК свыше 180 минут (Локшин Л.С., 1998; Williams GD., 1999; Fukumura F., 2003). В представленной работе время ИК составило от 62 до 515 мин (таблица 3).

Таблица 3.
Среднее время длительности ИК и пережатия Ао у обследованных больных

Время, минуты	Новорожденные	Дети до 1 года	Дети старше 1 года	Взрослые
ИК	226,3 ± 94,9 (120 – 407)	183,7 ± 43,7 (120 – 332)	218,15 ± 108,1 (62 – 483)	254,6 ± 125,5 (130 – 515)
Пережатие Ао	92,9 ± 12,2 (71 – 113)	103,8 ± 25,8 (61 – 171)	109,25 ± 61,6 (30 – 247)	133,9 ± 62,0 (58 – 273)

Максимальное время ИК статистически значимо наблюдалось в группе взрослых пациентов: $254,64 \pm 125,51$ сек ($p < 0,05$), а наименьшее — в группе детей до 1 года: $183,69 \pm 43,66$ сек ($p < 0,05$). Вместе с тем следует отметить, что у 38,2% всех

обследованных пациентов продолжительность ИК составила более 180 минут, из них в первой группе у 9 (47,4%) больных, во второй группе у 14 (30,4%), в третьей у 12 (50%), в четвертой у 7 (33,3%) пациентов.

Корреляционный анализ по Пирсону установил статистически значимую корреляционную связь между длительностью ИК и объемом кровопотери: $r=0,38$ ($p<0,05$), т.е. у тех больных, у которых ИК длилось больше чем 180 минут, объем кровопотери был достоверно выше (рисунок 2).

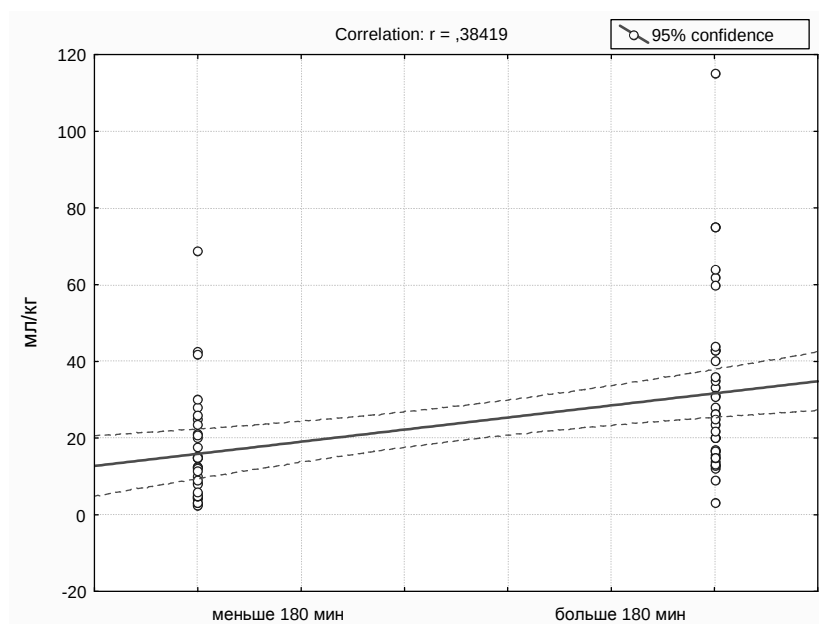


Рисунок 2. Корреляционная взаимосвязь между длительностью ИК и объемом кровопотери.

Таким образом, полученные данные позволили выделить факторы риска кровотечения в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных: дети, включая новорожденных и детей до первого года жизни; вид порока — ТМА, ОАС; повторные операции на сердце; длительность ИК свыше 180 минут. Представленные результаты совпали с данными литературы (Локшин Л.С. 1998, Самсонова Н.Н. 1998, Лобачева Г.В. 2003).

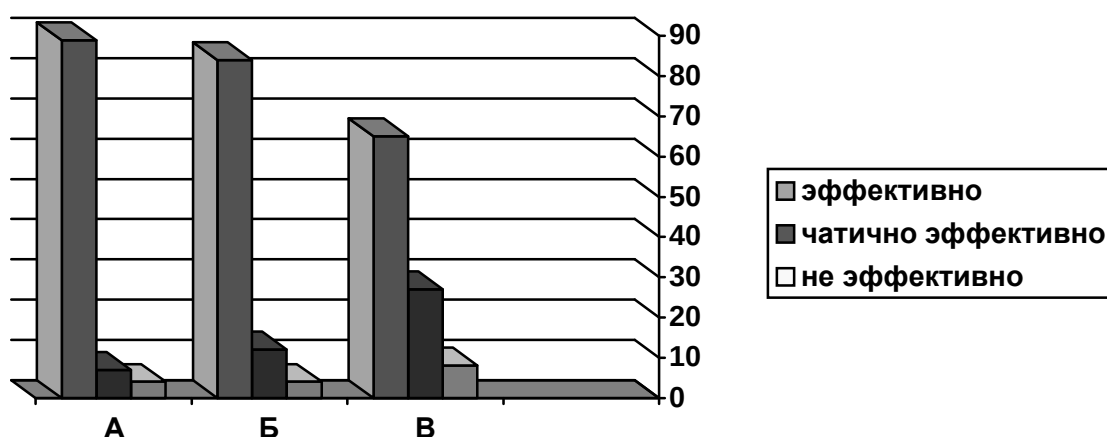
2. Протокол использования rFVIIa.

2.1. Время введения rFVIIa.

70-ти больным препарат rFVIIa вводился в операционной: 45 пациентов получили препарат сразу же при неэффективности традиционной гемостатической терапии, а в 25 случаях rFVIIa использовался отсроченно. Кроме того, этим 25-ти больным препарат повторно вводился в ОРИТ в 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-х пациентов, на второй день у 4-х больных, а остальным 14-ти пациентам rFVIIa вводили на 5—45 сутки (в связи с легочным кровотечением, развившимся на фоне тяжелого сепсиса с ПОН и синдромом ДВС).

Наибольший эффект отмечался при введении препарата сразу в операционной при неэффективности традиционной гемостатической терапии. У 89% пациентов кровотечение остановилось в ближайшие минуты, тогда как при отсроченном введении препарата эффективность снижалась до 84%, если препарат вводился в конце операции, и до 65%, если препарат вводился в первый или второй день в ОРИТ (рисунок 3).

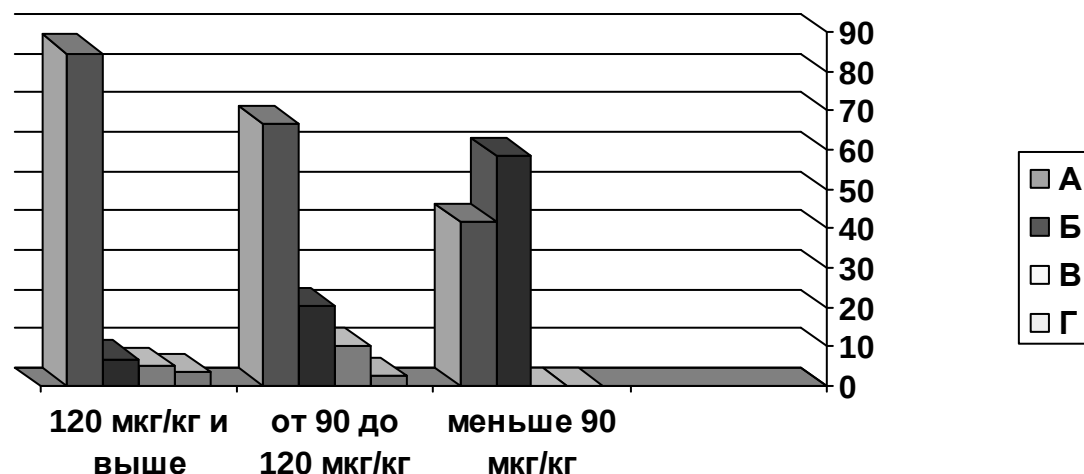


Примечание: А – в операционной; Б – как в операционной, так в ОРИТ; В – в ОРИТ

Рисунок 3. Результаты применения rFVIIa на разных этапах периоперационного периода.

2.2. Доза введения rFVIIa.

Большинство исследователей считают наиболее эффективной дозой rFVIIa 120 мкг\кг (Key NS 1998; Shapiro AD 1998), однако в данном исследовании дополнительно оценивалась эффективность доз от 90 до 120 мкг\кг и меньше 90 мкг\кг. В дозе 120 мкг\кг полный эффект отмечен у 84,7% больных (у 6,8% — частичный эффект). Высокая эффективность отмечалась и при введении препарата в дозе от 90 до 120 мкг\кг, при этом кровотечение прекращалось в течение 30 минут у 66,7% больных (20,5% случаев — частичный эффект). При использовании препарата в дозе меньше 90 мкг\кг только у 42% пациентов наблюдалась полная остановка кровотечения, а в 58% случаев эффект был частичным (рисунок 4).



Примечание: А – эффективно; Б – частично эффективно; В – не эффективно; Г – не смогли оценить результат

Рисунок 4. Результаты применения rFVIIa на разных дозировках

У двух новорожденных и одного ребенка из третьей группы мы не успели оценить клинико-лабораторную эффективность rFVIIa из-за смерти, вызванной тяжелой сердечно-легочной недостаточностью.

2.3. Анализ случаев частичной эффективности использования препарата.

Из 21 больного, у которых отмечен частичный эффект:

- у 38,1% (n=8) больных с синдромом ДВС на фоне сепсиса легочное кровотечение остановилось через 2-4 часа после двукратного введения rFVIIa.
- у 38,1% (n=8) пациентов rFVIIa был введен однократно и/или не удавалось ввести в расчетной дозе.
- у 19% (n=4) проводился тотальный обход сердца с ЭКМО (АСТ на уровне 190-210 сек.)
- у 4,8% (n=1) с изолированным обходом левого желудочка. У данного пациента (АСТ 190-210 сек.) введение rFVIIa привело к уменьшению скорости поступления крови по дренажам.

2.4. Анализ случаев неэффективного использования препарата.

Из 9-ти пациентов, у которых не отмечен клинический эффект:

- у 44,4% (n=4) больных с синдромом ДВС на фоне сепсиса и ПОН наблюдался декомпенсированный смешанный ацидоз.
- у 33,3% (n=3) проводился тотальный обход сердца с ЭКМО.(АСТ-180 сек)
- у 11,1% (n=1) с изолированным обходом левого желудочка; (АСТ- 180 сек)
- у 11,1% (n=1), имевшего критическое число тромбоцитов $51 \times 10^9/\text{л}$, был нарушен протокол введения препарата (35 мкг/кг однократно).

3. Дополнительные показания к применению препарата

3.1. При невозможности применения донорской крови и ее компонентов.

RFVIIa был применен при операциях у трех 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 наблюдалось.

3.2. Легочное кровотечение на фоне сепсиса с ПОН и синдром ДВС.

Из 14 больных с легочным кровотечением, развившемся на фоне тяжелого сепсиса (Гр— этиологии) 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-х случаях легочное кровотечение было остановлено в течение ближайших минут, а у 8 пациентов — в течение 1.5-4 часов. У 28,6% (n = 4) пациентов легочное кровотечение не прекратилось и после введения препарата (рисунок 5).

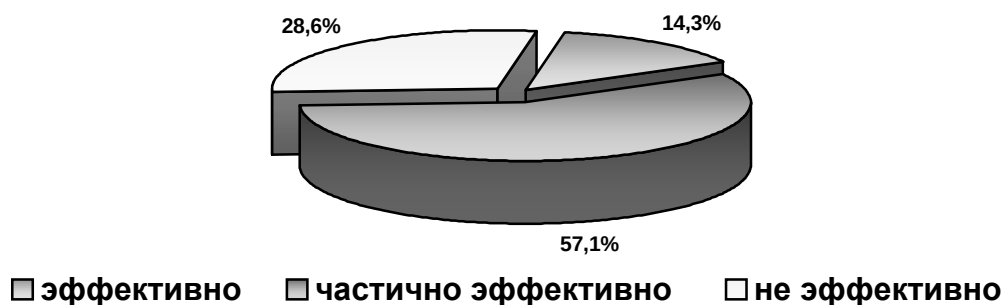


Рисунок 5. Результаты применения препарата rFVIIa при синдроме ДВС на фоне сепсиса.

Во всех случаях неэффективности у больных наблюдался декомпенсированный смешанный ацидоз (рН 7,14 и 7,17 соответственно, ВЕ —10 и —14, рaCO₂ 76 и 64 мм.рт.ст.), обусловленный как нарушениями тканевой перфузии, так и острой дыхательной недостаточностью, рефрактерной к проводимой ИВЛ. Известно, что уровень рН<7,25 является фактором, лимитирующим активность естественного седьмого фактора свертывания крови.

3.3. Вспомогательное кровообращение.

Из 45 больных, получавших rFVIIa в операционной, было 7 детей, которым проводился тотальный обход сердца с ЭКМО, и 2 пациента, которым проводился изолированный обход левого желудочка. Использование препарата rFVIIa при массивном кровотечении у детей при обходе сердца с ЭКМО, является малоизученным и спорным аспектом применения rFVIIa. До применения rFVIIa большая часть (67% по данным НЦССХ

им.А.Н.Бакулева) пациентов погибала из-за продолжающегося на фоне вспомогательного кровообращения неконтролируемого кровотечения, таблица 4.

Таблица 4

Эффективность проведения вспомогательного кровообращения без использования rFVIIa (2002-2003г) и при его использовании (2004-2005гг) по данным НЦССХ им.А.Н.Бакулева, РАМН

	2002- 2003гг	2004-2005гг
Количество пациентов	6	9
Досрочное прекращение процедуры в связи с неконтролируемым кровотечением	4 (67%)	4 (44%)

Применение активированного седьмого фактора крови позволило сократить частоту досрочного прекращения процедуры обхода сердца и ЭКМО до 44% (рисунок 6).

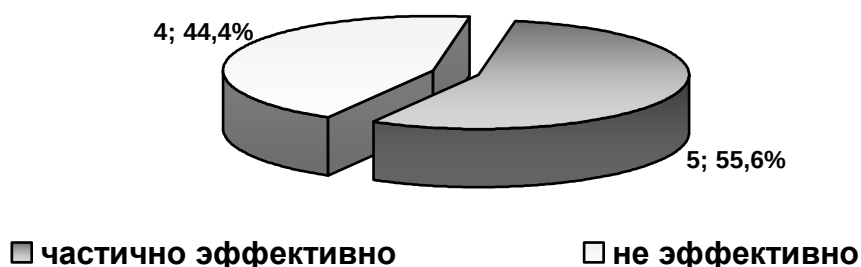


Рисунок 6. Результаты применения rFVIIa при вспомогательном кровообращении

Плановое применение rFVIIa в условиях вспомогательного кровообращения и ЭКМО позволяет улучшать результаты выхаживания этой самой тяжелой группы пациентов кардиохирургического профиля.

4. Результаты лабораторных исследований.

Показатели клинической картины крови и коагуляционного звена гемостаза у обследованных больных *до операции* были в пределах возрастных норм (таблица 5).

При оценке до операции во всех группах были пациенты с тенденцией к гипо - или гиперкоагуляции, однако в первой группе факторы риска повышенной кровоточивости были у 73,6% пациентов, учитывая выраженное физиологическое снижение активности внешнего пути свертывания, характерного для этой возрастной группы (таблица 6).

На фоне кровотечения все исследуемые показатели крови были достоверно снижены по сравнению с показателями дооперационного периода (таблица 5). Средний показатель гемоглобина в группе новорожденных и в группе взрослых снизился почти на 30% ($p<0,01$; $p<0,01$), в группе детей до 1 года на 22% ($p<0,01$), в группе детей старше 1 года на 38% ($p<0,01$). Динамика уровня гематокрита и количества эритроцитов соответствовала изменениям гемоглобина. Средний показатель гематокрита колебался от

22,8±8,1% до 30,8±5,8%. Средний показатель эритроцитов от $2,6 \pm 0,8 \times 10^{12}/л$ до $3,6 \pm 0,7 \times 10^{12}/л$.

Таблица 5.

Динамика показателей крови во время кровотоечения $M \pm \sigma$

		Новорожденные (n=19)	Дети до 1 года (n=46)	Дети старше 1 года (n=24)	Взрослые (n=21)
Hb (г/л)	До операции	135,7± 21,4	133,5± 22,5	124,1± 16,9	127,4± 26,8
	Во время кровотоечения	96,2± 4,3 *	104,0± 16,1 *	77,8± 29,6*	92,2± 20,5* *
Ht (%)	До операции	41,2± 6,6	40,4± 7,2	37,1± 5,9	39,3± 9,2
	Во время кровотоечения	29,2± 0,9 *	30,8± 5,8*	22,8± 8,1*	27,2± 5,9* *
RBC ($10^{12}/л$)	До операции	4,3± 0,7	4,6± 0,9	4,3± 0,7	4,2± 1,0
	Во время кровотоечения	3,0± 0,1*	3,6± 0,7*	2,6± 0,8*	2,9± 0,5* *
Plt ($10^9/л$)	До операции	320,9± 126,1	363,2± 99,4	238,4± 76,4	191,5± 68,8
	Во время кровотоечения	55,3± 28,2*	90,0± 29,2*	96,2± 26,6* *	62,0± 5,6* *
WBC ($10^9/л$)	До операции	14,7± 8,6	10,1± 3,5	8,4± 2,4	9,4± 4,2
	Во время кровотоечения	4,2± 0,8* *	7,9± 3,8	9,8± 4,1	10,4± 2,7

Примечание * ($p < 0,01$); ** ($p < 0,05$)

Степень выраженности послеоперационной тромбоцитопении напрямую зависела от длительности искусственного кровообращения и уровня кровопотери во время операции (рисунок 7).

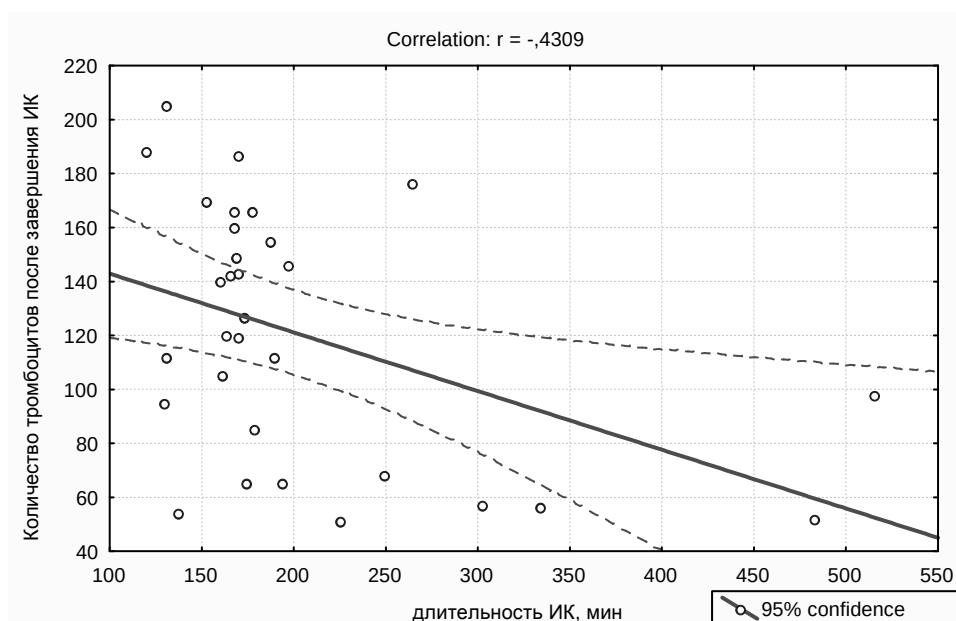


Рис. 7. Корреляционная взаимосвязь между длительностью ИК и количеством тромбоцитов.

Самый низкий средний показатель кровяных пластинок по группам составлял $55,3 \pm 28,2 \times 10^9/\text{л}$, а самый высокий — $134,4 \pm 39,5 \times 10^9/\text{л}$. Максимальные значения тромбоцитов, определяемых после операции, в подавляющем большинстве случаев были значительно ниже физиологической нормы. Средний показатель тромбоцитов в группе новорожденных снизился на 83% ($p < 0,01$), в группе детей до 1 года на 75% ($p < 0,01$), в группе детей старше 1 года на 60% ($p < 0,01$) и в группе взрослых 67,6% ($p < 0,01$).

На фоне диффузной кровоточивости во всех группах показатели коагуляционного звена гемостаза были изменены в сторону гипокоагуляции. В группах новорожденных и детей до 1 года на фоне снижения активности внешнего пути свертывания, наблюдаемой до операции, изменения в сторону гипокоагуляции во время кровотечения были наиболее выражены (таблица 6).

Таблица 6.

Динамика показателей гемостаза во время кровотечения $M \pm \sigma$

Показатели		Новорожденные (n=19)	Дети до 1 года (n=46)	Дети старше 1 года (n=24)	Взрослые (n=21)
протр. время (сек)	До операции	21,7 $\pm$ 4,5	18,4 $\pm$ 4,8	18,1 $\pm$ 3,6	16,1 $\pm$ 2,7
	Во время кровотечения	39,1 $\pm$ 14,4*	28,9 $\pm$ 13,8*	34,7 $\pm$ 20,6*	29,3 $\pm$ 19,1*
Актив.протр. комплекса (%)	До операции	72,7 $\pm$ 15,3	85,5 $\pm$ 15,7	81,9 $\pm$ 19,4	91,6 $\pm$ 15,1
	Во время кровотечения	54,5 $\pm$ 24,1* *	59,7 $\pm$ 20,6*	49,9 $\pm$ 24,5*	52,1 $\pm$ 16,2*
МНО	До операции	1,4 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,2
	Во время кровотечения	2,5 $\pm$ 1,4*	2,1 $\pm$ 1,0*	2,4 $\pm$ 1,2*	2,2 $\pm$ 0,9*
фибриноген мг\дл	До операции	346,6 $\pm$ 87,4	250,3 $\pm$ 87,6	290,2 $\pm$ 79,9	361,5 $\pm$ 118,3
	Во время кровотечения	398,2 $\pm$ 97,4	283,3 $\pm$ 83,8	298,7 $\pm$ 141,1	400,2 $\pm$ 178,4
АЧТВ (сек)	До операции	22,9 $\pm$ 15,7	28,9 $\pm$ 4,2	29,3 $\pm$ 9,0	29,4 $\pm$ 5,2
	Во время кровотечения	62,2 $\pm$ 18,1*	81,2 $\pm$ 55,2*	58,1 $\pm$ 27,6*	65,3 $\pm$ 38,4*
РФМК(г/л)	До операции	16,0 $\pm$ 2,7	14,5 $\pm$ 2,5	16,4 $\pm$ 4,7	16,8 $\pm$ 2,2
	Во время кровотечения	12,5 $\pm$ 7,6* *	13,6 $\pm$ 9,4	13,4 $\pm$ 6,9	16,6 $\pm$ 9,8
Д-димер	До операции	-	-	-	-
	Во время кровотечения	11,1 $\pm$ 4,4	11,6 $\pm$ 5,8	12,0 $\pm$ 7,9	12,6 $\pm$ 7,2

Примечание * ($p < 0,01$); ** ($p < 0,05$). Определение уровня Д- димера до операции не проводилось.

У всех исследуемых больных отмечалось удлинение протромбинового времени. Средняя величина этого показателя в группе новорожденных, в группе детей старше 1

года и в группе взрослых удлинялась на 80-90% ($p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$), а в группе детей до 1 года на 57% ($p<0,01$). Средний показатель по группам изменялся от $28,85 \pm 13,78$ сек. до $39,07 \pm 14,44$ сек.

Аналогичная картина отмечалась с показателем МНО: его увеличение от исходного уровня достигало 75 и 100% (дети старше 1 года и взрослые) и составляло от $2,06 \pm 1,03$ до $2,46 \pm 1,42$ ($p<0,01$).

Средние показатели индекса протромбина составили у новорожденных $54,47 \pm 24,07\%$, детей до 1 года — $59,72 \pm 20,61\%$, детей старше 1 года — $49,97 \pm 24,55\%$ и у взрослых — $52,06 \pm 16,21\%$.

Уровень фибриногена в исследуемой крови составлял от $283,33 \pm 83,86$ мг\дл до $400,20 \pm 178,38$ мг\дл, самый высокий отмечался у взрослых.

У всех больных отмечалось удлинение АЧТВ в 2-2,8 раза от исходного уровня ($p<0,01$). Средний показатель по группам находился между $58,12 \pm 27,61$ сек. (дети старше 1 года) и $81,23 \pm 55,17$ сек. (взрослые).

Уровень РФМК у детей снижался по сравнению с исходными показателями, а у взрослых не изменялся.

После применения rFVIIa во всех группах отмечалась аналогичная картина стабилизации показателей свертывания крови. Через 30 минут после введения rFVIIa наблюдали уменьшение показателей ПТВ, МНО, АЧТВ. Через 2 часа и особенно через 12 часов отмечалось статистически значимое изменение этих показателей, свидетельствующее о нормализации системы гемостаза. В таблице 7 показана динамика показателей коагуляционного звена гемостаза до и после введения rFVIIa в группе новорожденных.

Таблица 7

Динамика показателей коагуляционного звена гемостаза до и после введения rFVIIa у новорожденных $M \pm m$

группа	Показатели	До введения rFVIIa	30 минут после введения rFVIIa	2 часа после введения rFVIIa	12 часов после введения rFVIIa
I	протр. время (сек)	$39,1 \pm 14,4$	$37,8 \pm 12,3$	$35,7 \pm 14,6$	$28,5 \pm 8,7^* *$
	Актив.пр.комп %	$54,5 \pm 24,1$	$61,2 \pm 21,7$	$73,0 \pm 42,1$	$83,2 \pm 17,3^* *$
	МНО	$2,5 \pm 1,4$	$2,3 \pm 1,3$	$1,7 \pm 0,9^* *$	$1,5 \pm 0,6^*$
	фибриноген (г\л)	$398,2 \pm 97,4$	$339 \pm 78,3$	$223,0 \pm 61,9$	$233 \pm 60,3$
	АЧТВ (сек)	$62,2 \pm 18,1$	$54,8 \pm 15,2$	$40,3 \pm 12,3^* *$	$34,1 \pm 11,9^*$
	РФМК	$12,5 \pm 7,6$	$10,3 \pm 6,1$	$7,0 \pm 4,2^*$	$6,8 \pm 2,2^*$
	Д-димер	$11,1 \pm 4,4$	$10,3 \pm 2,4$	$10,1 \pm 2,2$	$9,7 \pm 1,7$

Примечание * ($p<0,01$); ** ($p<0,05$)

Активность VII фактора крови увеличилась с 60-90% до 130-160% (исследование проведено у 7 новорожденных и 9 детей до 1 года).

Во всех группах количество тромбоцитов возрастало на 50-80% по сравнению с уровнем при кровотечении, а также восстанавливались показатели гемоглобина, гематокрита, эритроцитов. На таблице 8 показана динамика клинической картины крови до и после введения rFVIIa в группе новорожденных.

Таблица 8

Динамика картины крови до и после введения rFVIIa у новорожденных M±m

группа	Показатели	До введения rFVIIa	30 минут после введения rFVIIa	2 часа после введения rFVIIa	12 часов после введения rFVIIa
I	Hb (г/л)	96,2± 4,3	86,5± 28,7	2,7± 16,6* *	0,8± 25,8* *
	Ht (%)	29,2± 0,9	24,9± 8,4	29,7± 1,5	31,7± 7,0
	RBC ($10^{12}/л$)	3,0± 0,1	2,7± 0,9	3,4± 0,4	3,5± 0,8
	Plt ($10^9/л$)	55,3± 28,2	89,7± 51,8	100,7± 29,8* *	107,7± 27,0*

Примечание * ($p<0,01$); ** ($p<0,05$)

Таким образом, наш клинический опыт применения rFVIIa у кардиохирургических больных, в том числе у новорожденных и детей раннего возраста, свидетельствует о его эффективности, особенно в ранние сроки его применения в адекватной дозировке, которая с нашей точки зрения должна соответствовать 90 –120 мкг/кг. Улучшению эффекта способствует своевременная коррекция количества тромбоцитов и кислотно-основного состояния.

Выводы

1.Применение rFVIIa позволяет проводить эффективную терапию послеоперационных кровотечений в кардиохирургии, в том числе при проведении т.н. «бескровной» перфузии: у 72,7% больных кровотечение прекращалось, а в 19,1% случаев темп кровотечения значительно снижался.

2.Раннее (сразу после окончания ИК) применение rFVIIa позволяет повысить эффективность лечения.

3. Эффективной является доза 90 - 120 мкг/кг и выше; при необходимости введение rFVIIa в этой дозе повторяется через 1,5-2 часа у взрослых пациентов и через 30-40 минут у новорожденных и детей грудного возраста.

4.Применение rFVIIa эффективно в комплексной терапии кровотечений, обусловленных синдромом ДВС на фоне ПОН и сепсиса.

5.Применение rFVIIa в качестве сопроводительной терапии при вспомогательном кровообращении и ЭКМО позволяет улучшить результаты выхаживания.

6. Применение rFVIIa во время кровотечения у больных кардиохирургического профиля, в том числе у новорожденных и детей раннего возраста, является безопасным. Ни в одном случае не отмечено каких-либо побочных эффектов.

7. Применение rFVIIa способствует нормализации показателей свертывающей системы крови (МНО, АЧТВ, протромбиновый комплекс) и восстановлению показателей клинической картины крови (гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, тромбоцитов).

Практические рекомендации

1. rFVIIa рекомендуется применять для профилактики и коррекции кровотечения у новорожденных и детей первого года жизни в связи со сложностью выполняемых операции, малым ОЦК, физиологической гипокоагуляцией.

2. rFVIIa рекомендуется применять у больных, повторно оперируемых на сердце в условиях длительного ИК.

3. Применение rFVIIa в ранние сроки развившегося кровотечения способствует более эффективному гемостазу.

4. Рекомендуемой дозой является 90 - 120 мкг/кг; при необходимости повторное введение rFVIIa для взрослых больных через 1,5 – 2 часа, для новорожденных и детей раннего возраста – через 30-40 минут.

5. Восполнение количества тромбоцитов, устранение гипотермии и ацидоза позволяет повысить эффективность препарата;

6. Применение rFVIIa во время ЭКМО требует обязательного контроля показателей свертывания крови, для предотвращения тромбообразования контура.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Диасамидзе К.Э., Козар Е.Ф. «Опыт применения рекомбинантного активированного фактора свертывания VII у кардиохирургических больных младшего возраста» // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2004, том 5, № 5, С. 383.

2. Диасамидзе К.Э. «Опыт применения рекомбинантного активированного фактора свертывания VII в хирургической практике» (литературный обзор) // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2004. – Том 5. - №11. – С. 370.

3. Самсонова Н.Н., Ким А.И., Плющ М.Г., Козар Е.Ф., Захарченко А.Г., Диасамидзе К.Э. «Профилактика и коррекция геморрагических осложнений у кардиохирургических больных с использованием новых технологий» // Проблемы гематологии и переливания крови. 2004, №1, С.38-40.

4. Бокерия Л.А., Ким А.И., Самсонова Н.Н., Диасамидзе К.Э., Захарченко А.Г., Климович Л.Г., Козар Е.Ф., Плющ М.Г. «Новые возможности коррекции геморрагических осложнений при операциях на сердце» // Материалы Второй Всероссийской научной конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». Москва 2-4 февраля 2005, С. 36-37.

5. Бокерия Л.А., Ким А.И., Самсонова Н.Н., Лобачева Г.В., Серегин К.О., Диасамидзе К.Э. «Применение рекомбинантного активированного фактора свертывания VII в хирургии сердца». // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2005. – Том 6. - №3. – С. 114.

6. Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Козар Е.Ф., Диасамидзе К.Э., Подашевская Т.В., Чернова М.П. «Значение исследований гемостаза и реологии крови для профилактики и лечения кровотечений». // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2006. – Том 7. - №3. – С. 182.

7. Бокерия Л.А., Диасамидзе К.Э., Ким А.И., Шаталов К.В., Самсонова Н.Н., Лобачева Г.В. Серегин К.О., Климович Л.Г. «Результаты применения рекомбинантного активированного фактора свертывания VII в кардиохирургии» // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2006. – Том 7. - №3. – С. 176.

8. Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Козар Е.Ф., Диасамидзе К.Э., Плющ М.Г., Подашевская Т.В., Серегин К.О. «Значение исследований гемостаза и реологии крови для профилактики и лечения кровотечений» Анестезиология и реаниматология. 2006, № 3, С. 71-74.

9. Бокерия Л.А., Диасамидзе К.Э., Ким А.И., Шаталов К.В., Самсонова Н.Н., Лобачева Г.В. Серегин К.О., Климович Л.Г. «Результаты применения рекомбинантного активированного фактора свертывания VII в кардиохирургии детского возраста» «Детские болезни сердца и сосудов» 1.2006. ст. 59-62.

10. Л.А. Бокерия, К.Э. Диасамидзе, Г.В. Лобачева, К.В. Шаталов, А.И. Ким, Н.Н. Самсонова, К.О. Серегин, А.В. Харькин «Возможности коррекции геморрагических осложнений у кардиохирургических больных при экстракорпоральной мембранной оксигенации» Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Материалы 12-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – 2006. – Том 7. - №5. – приложение С. 196.

11. Л.А. Бокерия, К.Э. Диасамидзе, Г.В. Лобачева, Н.Н. Самсонова, К.О. Серегин, А.В. Харькин «Новые возможности коррекции геморрагических осложнений у больных кардиохирургического профиля при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, обусловленного сепсисом» Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН.

Сердечно-сосудистые заболевания. Материалы 12-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – 2006. – Том 7. - №5. приложение – С. 226.