УДК 618.3-005.1-08:612.115

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕКОМБИНАНТНЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ В ТЕРАПИИ МАССИВНЫХ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

О.И. Гусева,
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Гусева Ольга Игоревна *– e-mail: Alise52@yandex.ru*

В статье проанализирован опыт использования рекомбинантных факторов свертывания крови в терапии массивных акушерских кровотечений у 13 пациенток. Справиться с развитием массивного кровотечения без гистерэктомии удалось в 7 (54%) случаях. Показаниями к удалению матки явились: предлежание плаценты с патологическим прикреплением – 3, ПОНРП с образованием матки Кювелера – 1, ЭОВ с развитием ДВС-синдрома – 1, раннее послеоперационное атоническое кровотечение – 1. Выявлены ошибки в лечении кровотечений с использованием РФСК – введение недостаточной терапевтической дозы (особенно фейбы или протромплекса) или позднее применение препарата.

Ключевые слова: рекомбинантные факторы свертывания крови, послеродовое кровотечение.

13 severe bleeding patients with different cause received recombinant activated factor VIIa (rFVIIa) and anti-inhibitory koagulyantny complex were analyzed retrospectively. It was succeeded to cope with development of massive bleeding without a hysterectomy in 7 (54%) cases. Indications to hysterectomy were: placenta previa and placenta accreta – 3, placental abruption with formation of a uterus of Kyuveler – 1, amniotic fluid embolism with development of the DIC-syndrome – 1, early postoperative atony bleeding-1. Mistakes in treatment of bleedings with rFVIIa use – introduction of an insufficient therapeutic dose or late application of a preparation are revealed.

Key words: recombinant activated factor VIIa (rFVIIa), anti-inhibitory koagulyantny complex, Post-partum hemorrhage.

Введение

Акушерские кровотечения являются одной из ведущих причин материнской смертности в мире – 127 000, или 24%, материнских смертей ежегодно [1]. Частота массивных акушерских кровотечений (с кровопотерей более 2000 мл) составляет 3–5% [2], жизнеугрожающих кровотечений – 0,1% [3] среди всех родов, необходимость гемотрансфузии возникает в 0,3–1% [2, 4]. Например, в Японии акушерские кровотечения составляют 25% в структуре причин материнской смертности [5], массивные акушерские кровотечения встречаются в 1,1% всех родов [6]. В структуре материнской смертности в Российской Федерации они занимают второе место (16%). Четкое определение массивной кровопотери отсутствует. Массивным акушерским кровотечением считается кровопотеря более 1500 мл, а также кровопотеря более 1000 мл и продолжающееся кровотечение с наличием клиники шока.

Лечение послеродового кровотечения состоит из проведения консервативных мероприятий и хирургических методик остановки кровотечения. Консервативный этап лечения включает введение утеротоников, переливание коллоидов, кристаллоидов, компонентов крови, проведение ручного обследования полости матки с последующим массажем, использование баллонной тампонады. Хирургический этап включает наложение компрессионных гемостатических швов, перевязку маточных и яичниковых артерий с целью деваскуляризации, эмболизацию маточных артерий, гистерэктомию. К сожалению, избежать гистерэктомии при лечении акушерских кровотечений акушерам удается лишь в 50% случаев [7].

Рекомбинантный фактор свертывания крови седьмой активированный (rFVIIa) был первоначально разработан для лечения кровотечений у больных гемофилией А или В с образованием аллоантител к VIII и IX факторам после заместительной терапии [8]. F. Moscardo и соавт. [9] в 2001 году впервые опубликовали статью об успешном лечении массивного акушерского кровотечения с использованием rFVIIa у пациентки при отсутствии гемофилии. С тех пор рекомбинантные факторы свертывания крови (РФСК) успешно используются в акушерской практике [7–12]. Рандомизированные контролируемые исследования по использованию РФСК отсутствуют по понятным причинам, и кажется, очень маловероятно, что они будут когда-либо выполнены у пациентов с угрожающими жизни послеродовыми кровотечениями.

Цель исследования: проанализировать опыт использования РФСК в акушерской практике.

Материалы и методы

За период с 2010 по 2013 г. в роддоме № 7 МЛПУ ГКБ № 40 рекомбинантные факторы свертывания крови использованы у 13 пациенток (таблица 1). Использовался рекомбинантный активированный фактор VII а (rFVIIa) – препараты «НовоСэвен» (фирмы «НовоНордиск А/С», Bagsvaerd, Дания) и «Коагил VII» (Генериум, ОАО «Фармстандарт», Россия) – у 5 пациенток, а также препараты плазменных факторов свертывания крови «ФЕЙБА ТИМ 4 ИММУНО» или «Протромплекс 600» (БАКСТЕР АГ, Австрия) – у 11. У 3 пациенток использовался как rVIIa, так и фейба или протромплекс. Всем пациенткам проводилось лабораторное обследование, включавшее клинические и биохимические

анализы, а также коагулограмму (с исследованием уровня тромбоцитов, фибриногена, антитромбина III, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ)). Исследование выполняли до родоразрешения, до введения РФСК, а затем через 1–3 часа и 24 часа после его внутривенного введения.

Результаты исследования

Средний возраст пациенток составил 32,2 года (от 15 до 43 лет). 5 (38,4%) пациенток были первородящими, остальные повторнородящие. Средний срок беременности при родоразрешении колебался от 33,5 до 40 недель (в среднем 37-38 недель). Все пациентки родоразрешены путем операции кесарева сечения. Показаниями к операции явились: предлежание плаценты – 4 (30,8%), многоплодная беременность – 3 (23%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) – 2 (15,4%), преэклампсия – 1 (7,7%), эмболия околоплодными водами – 1 (7,7%), рубец на матке – 1 (7,7%), клинически узкий таз – 1 (7,7%).

Причинами массивных акушерских кровотечений были: гипотония матки у 10 (76,9%) пациенток, коагулопатия – у 2 (15,4%), образование забрюшинной гематомы – у 1. Причины гипотонического кровотечения (10): предлежание плаценты – 4 (30,8%), перерастяжение матки при многоплодной беременности – 3, ПОНРП – 2, клинически узкий таз – 1. У 9 (69,3%) женщин кровотечение развилось интраоперационно, у 3 (23%) в раннем послеродовом периоде, у 1 (7,7%) пациентки в позднем послеродовом периоде (через 35 ч после родов).

У 2 (15,4%) пациенток была патология свертывающей системы. У одной – антифосфолипидный синдром, она получала антикоагулянты (низкомолекулярный гепарин) на протяжении всей беременности. У другой женщины была тромбоцитопатия (специфического лечения по рекомендации гематолога не получила).

Интраоперационное введение РФСК в ходе кесарева сечения осуществлялось у 9 (69,3%) пациенток, в послеоперационном периоде у 4 (30,7%) женщин.

Средняя величина кровопотери в общей группе составила 2111±612 мл (от 1200 до 3450 мл).

Гистерэктомия произведена 6 (46%) пациенткам. Показания к удалению матки были следующие: предлежание плаценты с патологическим прикреплением – 3 (50%), ПОНРП с образованием матки Кювелера – 1 (16,7%), ЭОВ с развитием ДВС-синдрома – 1 (16,7%), раннее послеоперационное атоническое кровотечение – 1 (16,6%). У 4 из этих женщин экстирпация матки осуществлена в рамках одной операции непосредственно после оперативного родоразрешения в связи с приращением плаценты (3) и маткой Кювелера (1). Объем кровопотери у данных пациенток составил 2400 мл. Объем кровопотери, при котором начато использование РФСК, был равен 1675 мл.

У 2 пациенток экстирпация матки произведена через 1 ч 30 мин. и 1 ч 40 мин. после окончания кесарева сечения. У одной пациентки показанием к операции кесарева сечения явилась ЭОВ. В ходе операции наложен компрессионный шов по В-Линч, произведена перевязка маточных артерий. Через 1,5 ч по поводу кровотечения произведена экстирпация матки. При кровопотере 2000 мл введен антиингибиторный коагулянтный комплекс (АКК) в дозе 7,5 ед/кг. Свежезамороженная плазма (СЗП) перелита в дозе 47 мл/кг. Общая кровопотеря составила 2500 мл.

У другой пациентки кесарево сечение произведено в связи с клиническим несоответствием. Через 1 ч 40 мин. выполнена экстирпация матки по поводу гипотонического кровотечения. Объем кровопотери 2500 мл. Введен rFVIIa в дозе 68 мкг/кг. Через 3,5 ч релапаротомия – ревизия брюшной полости и перевязка подвздошных артерий. Дополнительно введен антиингибиторный коагулянтный комплекс (фейба) в дозе 7 ед/кг. Общая кровопотеря составила 3450 мл (65%) ОЦК. СЗП перелита в дозе 27 мл/кг.

Справиться с развитием массивного кровотечения без гистерэктомии удалось в 7 (54%) случаях. Показаниями к родоразрешению у женщин были: многоплодная беременность – (42,8%), преэклампсия – 1 (14,3%), ПОНРП – 1

ТАБЛИЦА 1.

Показания к операции, кровопотеря, дозировки РФСК, объем оперативного вмешательства

Пациент, возраст	Диагноз, величина кровопотери до применения препарата	Уровень Hb в крови, г/л	Доза rFVIIa, мкг/кг	Фейба/ протромплекс, ед./кг	СЗП, мл/кг	Общая кровопотеря, мл	Операция
1. Б., 27	Двойня, гестоз (1450 мл)	57	60	13,3	20	1550	Кесарево сечение
2. Б., 36	Преэклампсия, АФС (1100 мл)	69	30	7,5	12,3	1200	Кесарево сечение
3.М., 15	ПОНРП, тромбоцитопатия (1500)	53		24	30	1600	Кесарево сечение
4. Л., 43	Предлежание, приращение плаценты (1800 мл)	56		17,5	20	2200	Экстирпация
5. Н., 35	Двойня, позднее послеродовое кровотечение (1500)	84	48	20	30	2050	Кесарево сечение
6. М., 32	Клинически узкий таз, послеоперационное кровотечение (2000 мл)	51	68	7	25	3450	Кесарево сечение, экстирпация матки, перевязка подвздошных артерий
7. Г., 38	Эмболия околоплодными водами, ДВС-синдром (1700 мл)	36		7-Мау	53	2500	Кесарево сечение, шов по В-Линчу, перевязка маточных артерий, экстирпация матки
8. З., 35	Предлежание, приращение плаценты (1700 мл)	67		14		2500	Кесарево сечение, экстирпация
9. Т., 26	Тройня, гестоз (1300)	85		7	10	1450	Кесарево сечение
10. С., 35	Предлежание плаценты (1900 мл)	85		14	7	2400	Кесарево сечение, компрессионные швы на матку
11. П., 37	Рубец на матке, забрюшинная гематома (1400)	90		7,5	10	1700	Кесарево сечение
12. С., 24	ПОНРП, антенатальная гибель плода, матка Кювелера (1800)	63	28			2500	Экстирпация матки
13. Д., 34	Предлежание, гипотоническое кровотечение (1400)	88	32		16	2400	Кесарево сечение, надвлагалищная ампутация

(14,3%), рубец на матке – 1 (14,3%), предлежание плаценты – 1 (14,3%). У 5 пациенток гипотоническое кровотечение возникло во время операции, из них у 2 наложены на матку компрессионные швы. У одной пациентки причиной кровопотери явилось образование забрюшинной гематомы больших размеров. Производилось ее вскрытие и ушивание ложа. Кровопотеря составила 1700 мл. В ходе операции ей введен АКК в дозе 7,5 ед./кг и свежезамороженная плазма (СЗП) 10 мл/кг. У одной родильницы гипотоническое кровотечение развилось в послеоперационном периоде. Кесарево сечение произведено в связи с беременностью тройней. В послеоперационном периоде введен протромплекс 7,5 мл/кг и СЗП 15 мл/кг. В целом объем кровопотери у женщин с сохраненной маткой составил 1700±403 мл, РФСК вводились при кровопотере 1450 мл, уровень гемоглобина был равен 68±19 г/л.

Обсуждение

Шах Джахан построил Тадж-Махал в память о своей жене Мумтаз, умершей от послеродового кровотечения во время рождения ее четырнадцатого ребенка в 1630 году [13]. Примерно в то же время другая страна в другой части мира внедряет другой подход. В Швеции в 1663 году создана Медицинская коллегия. Это было шведское духовенство, которое взяло на себя инициативу по созданию информационной системы, которая в 1749 году предоставила первый национальный реестр жизненно важной статистики. После этого в течение следующих восьми лет была стандартизирована национальная программа обучения для акушерок во всех деревнях Швеции. Это привело к снижению материнской смертности в Швеции почти на четверть с 1751 до 1900 года. Даже сегодня, в Швеции один из самых низких показателей материнской смертности в мире. Люди, которые посещают Тадж-Махал, не думают о том, как часто во всем мире происходит событие, которое символизирует этот памятник. Акушеры всего мира разрабатывают эффективные меры, чтобы сэкономить каждую каплю крови, теряемую женщиной, и сохранить ей матку. К сожалению, мы до сих пор сталкиваемся с такой ситуацией, что женщина умирает из-за того, что было сделано либо слишком мало, либо слишком поздно.

Как правило, широкое использование РФСК ограничивает их высокая стоимость. Но это обманчиво. В Великобритании средняя стоимость использования компонентов крови в лечении одного клинического случая составляет 6255 фунтов стерлингов, РФСК – 3655 [14]. В Италии однократное болюсное введение rFVIIa в дозе 60 мг/кг соответствует стоимости введения 14 доз тромбоцитарной массы [12].

Как следует из нашего опыта, дозы введения РФСК не соответствовали рекомендуемым. rFVIIa вводился в средней дозе 41 мг/кг (от 30 до 68), АКК в средней дозе 13 ед/кг (от 7 до 24). В то же время рекомендуемая доза для rFVIIa составляет 60–90 мг/кг, а для «ФЕЙБЫ ТИМ 4 ИММУНО» – 50–100 ед/кг. Что у нас получается? Желание сэкономить или незнание правильных и эффективных доз введения?

В обзоре литературы, проведенном M. Franchini и соавт. [15], показано, что в средней дозе 81,5 мг/кг эффективность rFVIIa в остановке послеродового кровотечения составила 85%. Авторы разработали алгоритм использования rFVIIa в терапии массивных акушерских кровотечений (рис.). После введения РФСК отмечено восстановление свертываемости крови. АЧТВ сократилось в среднем с 44 до 40 с, уровень фибриногена повысился с 2,1 до 2,4 г/л. На следующие сутки повышается уровень тромбоцитов, фибриногена, антитромбина III, нормализуются показатели АЧТВ, ПВ.

Существуют правила использования РФСК. Перед введением необходимо оценить состояние больного и показатели крови. Уровень гемоглобина должен быть более 70 г/л, МНО<1,5, фибриноген ⩾1 г/л, тромбоциты ⩾50x10^9/л. Коррекцию pH крови (⩾7,2) проводят путем введения гидрокарбоната натрия. Температура тела не должна быть низкой, так как активность фактора снижается при гипотермии. При несоблюдении условий рекомендуется заместительная терапия: СЗП 5–10 мл/кг (4–5 доз), криопреципитат 1–1,5 доз на 10 кг (8–10 доз), тромбоциты 1 доза/10 кг (5–8 доз), согреть больного. Принятие решения об использовании РФСК должно быть произведено до развития симптомов массивной тромбоцитопатии, гипоксии и полиорганной недостаточности. К сожалению, РСФК используются порой как последнее средство отчаяния. Следует отметить, что у наших пациенток перед введением РФСК выраженной тромбоцитопении (<50x109/л) и гипофибриногенемии (<1 г/л) не было (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.

Показатели крови у пациенток перед введением РФСК

	Гемоглобин	Гемоглобин	Тромбоциты	Фибриноген
	средние значения, г/л	<70 г/л	среднее значение x10^9/л	средние значения, г/л
КС без экстирпации матки	68,5±18,9	50%	121±45,8	2,37±1,3
КС с экстирпацией матки	56±10,4	100%	103,5±26	1,5±0,38

Как показывают проведенные исследования, раннее введение РФСК является высокоэффективным методом лечения терминальных акушерских кровотечений, по сути – органосберегающей технологией у пациенток с массивными кровотечениями в родах. Применение препарата в исследовании А.П. Момот и соавт. [16, 17] позволило избежать гистерэктомии у 80,6% женщин.

Следует отметить, что применение этого препарата не исключает необходимости других воздействий, используемых в терапии ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности, – от введений свежезамороженной плазмы до использования управляемого дыхания и гемодиализа. Это позволяет считать, что широкое внедрение в практику указанного препарата делает возможным отказаться от экстирпации матки в большинстве случаев. Кроме того, такая терапия позволяет не только спасти жизнь и репродуктивную функцию молодым женщинам, но и уменьшить интенсивность гемотрансфузионной нагрузки, что позволит избежать ряда осложнений, связанных с синдромом массивных гемотрансфузий.

Выводы

1. В ходе анализа выявлены ошибки в лечении кровотечений – введение недостаточной терапевтической дозы РКФС (особенно фейбы или протромплекса), позднее применение препарата в ряде случаев, его использование в качестве последней надежды при неэффективности других мер.

2. РФСК необходимо использовать в адекватной терапевтической дозе на этапе консервативного лечения массивного акушерского кровотечения наряду с интенсивной инфузионно-трансфузионной терапией.

3. Использование рекомендуемых терапевтических доз и своевременное введение препарата значительно снижает тяжесть акушерских кровотечений и позволяет сохранить матку и соответственно репродуктивную функцию женщины.

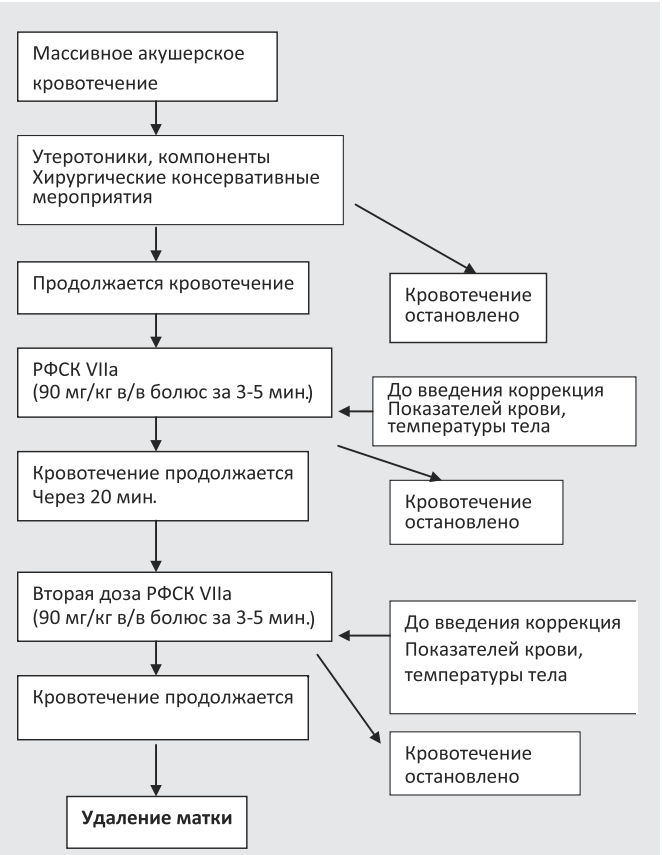

РИС.
Алгоритм использования rFVIIa в терапии массивных акушерских кровотечений [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Prevention of Postpartum Hemorrhage Initiative. 2011, http://www.pphprevention.org/pph.php.

2. Balki M., Dhumne S., Kasodekar S., Seaward G., Carvalho J.C. Blood transfusion for primary postpartum hemorrhage: a tertiary care hospital review. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2008. Vol. 30. № 11. P. 1002-1007.

3. Drife J. Management of primary postpartum haemorrhage. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1997. Vol. 104. № 3. P. 275-277.

4. James A.H., Paglia M.J., Gernsheimer T., Grotegut C., Thames B. Blood component therapy in postpartum hemorrhage. Transfusion. 2009. Vol. 49. № 11. P. 2430-2433.

5. The Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. 2011. http://winet.nwec.jp/toukei/save/xls/L100220.xls.

6. Kamei Y., Kubo T., Yano T. Hypovolemic shock in obstetrics—the present state and the management. Obstetrical and Gynecological Therapy. 2009. Vol. 99. № 3. P. 279-283.

7. Yamamoto H., Sagae S., Nishikawa S., Kudo R. Emergency postpartum hysterectomy in obstetric practice. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2000. Vol. 26. P. 341-345.

8. Lusher J.M., Roberts H.R., Davignon G., Joist J.H., Smith H., Shapiro A., et al. A randomized, double-blind comparison of two doses of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. rFVIIa Study Group. Haemophilia. 1998. Vol. 4. P. 790-798.

9. Moscardo F., Perez F., de la Rubia J., Balerdi B., Lorenzo J.I., Senent M.L. et al. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII. Br. J. Haematol. 2001. Vol. 113. P. 174-176.

10. Bouwmeester F.W., Jonkhoff A.R., Verheijen R.H., van Geijn H.P. Successful treatment of life-threatening post-partum haemorrhage with recombinant activated factor VII. Obstet Gynecol. 2003. Vol. 101. P. 1174-1176.

11. Ahonen J., Jokela R. Recombinant factor VIIa for life-threatening postpartum haemorrhage. Br J Anaesth. 2005. Vol. 94. P. 592–595.

12. Barillari G., Frigo M.G., Casarotto M., Farnia A., Mass B., Wetzl R. et al. Use of recombinant activated factor VII in severe post-partum haemorrhage: Data from the Italian Registry. Thromb Res. 2009. Vol. 124. P. 41-47.

13. Magon N. Editorial. Post partum hemorrhage: Can recombinant activated factor VII become the Brahma-Astra in Quiver? Int J Clin Cases Investig. 2011. Vol. 3. P. 1-4.

14. Haynes J., Laffan M., Plaat F. Use of recombinant activated factor VII in massive obstetric hemorrhage. Int J Obstet Anesth. 2007. Vol. 16. P. 40-49.

15. Franchini M., Franchi M., Bergamini V., Montagnana M., Salvagno G.L., Targher G., Lippi G. The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage. Clin. Obstet. Gynecol. 2010. V. 53. № 1. P. 219-227.

16. Момот А.П., Молчанова И.В., Цхай Б.В. Фармакотерапия массивных акушерских кровотечений. Акушерство и гинекология. 2010. № 4.

17. Момот А.П., Молчанова И.В., Цхай В.Б. Новые фармакологические возможности купирования массивных акушерских кровотечений. Гематология и трансфузиология. 2010. № 1.