

УДК 616-006-089:612.111.22:612.115.3

*А.Ф. Лазарев¹, А.В. Россоха², А.Н. Мамаев¹, С.А. Ходоренко², И.В. Мамаева³, А.В. Назаров², Л.П. Цывкина³, В.С. Баркаган³***ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ФАКТОРА VIIa
ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ТРАНСФУЗИОННОЙ НАГРУЗКИ
ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**¹Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 656049, Барнаул²ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул³Алтайский филиал ГНЦ РАМН, Барнаул**Контактная информация:**

Лазарев Александр Федорович, д-р мед. наук, профессор, директор Алтайского филиала Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН.

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

адрес: 656049, Барнаул, ул. Никитина, д. 77; **тел.** +7(3852)63-26-20**e-mail:** doc@ctmed.ru

Статья поступила: 16.03.2009 г., принята к печати: 23.09.2009 г.

Резюме

Геморрагические осложнения, сопровождающие хирургические вмешательства по поводу злокачественных образований, нередко требуют переливания значительных объемов гемопрепаратов, которые могут приводить к различным осложнениям. В работе показано, что применение рекомбинантного фактора VIIa позволяет снизить объем кровопотери и уменьшить гемотрансфузионную нагрузку у онкологических больных, которым выполняются хирургические вмешательства по поводу метастазов колоректального рака в печень, рака предстательной железы и мочевого пузыря.

Ключевые слова: кровопотеря, рекомбинантный активированный фактор VII, трансфузионная нагрузка, эритроцитная масса, СЗП.

*A.F. Lazarev¹, A.V. Rossokha², A.N. Mamaev¹, S.A. Khodorenko², I.V. Mamaeva³, A.V. Nazarov², L.P. Tsyvkina³, V.S. Barkagan³***RECOMBINANT FACTOR VIIa
REDUCES THE TRANSFUSION VOLUME
DURING THE OPERATION OF CANCER PATIENTS**¹Altay Affiliation of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Barnaul²Altay Regional Oncology Dispensary, Barnaul³Altay Affiliation of Hematology Research Center, Barnaul**Abstract**

Hemorrhage side-effects accompanied the surgical operation of malignant tumors quite often require the transfusion of enormous volume of hemopreparations and, consequently, may lead to different complications. This article shows that the use of recombinant activated factor VIIa reduces the volume of bleeding and diminish transfusion volume of cancer patients under operation on the occasion of metastases of colorectal cancer into the liver, prostate and bladder cancer.

Key words: bleeding, recombinant activated factor VII, transfusion volume, red blood cells mass, FFP.

Введение

Кровотечения, как известно, являются серьезными осложнениями расширенных онкологических операций. При этом массивная кровопотеря и проводимая инфузионная терапия во время хирургических вмешательств по поводу злокачественных образований нередко приводят к анемии, потере и разведению плазменных факторов свертывания, нарушению тромبوцитарного звена гемостаза и активации фибринолиза. Проводимая заместительная терапия для восстановления кислородной емкости и свертывающей системы крови, требует переливания больших объемов эритроцитной массы и свежзамороженной плазмы. В свою очередь инфузии препаратов, изготовленных из донорской крови, по-прежнему остаются опасными, поскольку могут иметь неблагоприятные последствия в связи с возможной передачей вирусных и бактериальных инфекций, а также зачастую сопряжены с различными проявлениями трансфузионных осложнений, иммуносупрессией, метаболическими расстройствами

и коагулопатией [5; 6; 11; 13; 17]. В последние годы идет поиск новых препаратов способных уменьшить кровопотерю и снизить гемотрансфузионную нагрузку. С целью профилактики и терапии кровотечений различной этиологии все чаще применяют рекомбинантный активированный фактор VII (RVIIa) [1–4; 7–10; 12; 14–16], однако данных о его использовании для профилактики кровопотери в онкологической практике пока немного. Кроме того, мало данных о путях снижения гемотрансфузионной нагрузки онкобольным, у которых оперативное лечение ведет к значительной кровопотере. В настоящем исследовании представлен собственный опыт профилактического применения препарата рекомбинантного фактора VIIa (Новосэвен, NOV0 NORDISK, A/S) для уменьшения кровопотери во время оперативного лечения онкологических заболеваний. Для профилактики препарат применяли онкобольным урологического профиля с метастазами колоректального рака в печень, поскольку у этой группы пациентов в связи с особенностями операции кровопотеря зачастую очень бывает весьма значительной.

Материалы и методы

Для уточнения эффективности гVIIa с целью профилактики интраоперационных кровотечений у онкологических больных мы использовали дизайн исследования в формате «случай–контроль».

Для этого исследуемую и контрольную группы формировали случайным образом. Критерием включения в исследование были больные, которым проводились радикальные оперативные вмешательства по поводу колоректального метастатического поражения печени, а так же больные со злокачественными образованиями мочевого пузыря и предстательной железы, у которых вследствие распространенности онкологического процесса предполагалась интраоперационная кровопотеря больше 30 % от должного ОЦК.

Учитывая, что опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности тканевой фактор, который является одной из точек приложения гVIIa, было принято решение не применять дозу препарата больше 100 мкг/кг, во избежание возникновения тромбозов, которые нередко возникают у этой группы пациентов. Именно поэтому для профилактики кровопотери каждому пациенту основной группы применяли лишь один флакон препарата «Новосэвен», содержащий 4,8 мг гVIIa, что с учетом массы тела составило 40–98 мкг/кг. Препарат вводился после ревизии брюшной полости (перед началом осуществления процедуры удаления органа). Распределение пациентов с учетом применяемой дозы гVIIa выглядит следующим образом: четырем больным его вводили в дозе 40–60 мкг/кг, у 10 пациентов – 60–80 мкг/кг, у 2 – больше 80 мкг/кг.

Локализации и стадии опухоли у пациентов основной группы: рак предстательной железы – 3 больных (2 больных T₂N₀M₀, 1 – T₁N₀M₀), рак мочевого пузыря – 3 больных (T₃N₀M₀), 10 больных с метастазами колоректального рака в печень.

Группа сравнения была представлена 20 пациентами (8 онкоурологических больных и 12 пациентов с метастазами колоректального рака в печень), которым профилактика кровотечений рекомбинантным активированным фактором VII не проводилась. Диагноз во всех случаях был верифицирован морфологически.

Пациентам основной группы были выполнены операции по поводу колоректального метастатического поражения печени, 6 расширенных правосторонних и 4 левосторонних гемигепатэктомии. У одного пациента левосторонняя гемигепатэктомия сочеталась с резекцией VI сегмента.

Онкологическим больным урологического профиля, которым применяли рекомбинантный фактор VIIa с профилактической целью, были выполнены 3 цистпростатвезикулэктомии, 2 из них – с пластикой мочевого пузыря, и 3 расширенных простатвезикулэктомии. Всем пациентам основной группы во время хирургического вмешательства проводилась сочетанная (внутривенная общая и эпидуральная) анестезия.

В группе сравнения 12 пациентам были выполнены операции на печени по поводу метастатического рака толстой кишки. 7 – расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, в том числе 1 – с резекцией II и V сегментов. Левосторонняя гемигепатэктомия была выполнена 4 больным, в том числе 1 – с резекцией нижней полой вены. 1 пациенту была произведена резекция II, V и VII сегментов печени. В этой группе также были выполнены операции больным со злокачественными образованиями

мочевого пузыря и предстательной железы. 4 пациентам произведены цистпростатвезикулэктомии, в том числе 2 – с пластикой мочевого пузыря, и 4 расширенных простатвезикулэктомии. Всем пациентам группы сравнения во время хирургического вмешательства проводилась сочетанная (внутривенная общая и эпидуральная) анестезия.

Объем кровопотери оценивали в операционной гравиметрическим методом и определением объема аспирированной из операционной раны крови.

Показания для трансфузии эритроцитарных сред всякий раз формировали индивидуально, при этом мы не использовали эритроцитную массу при уровне гемоглобина выше 80 г/л, отсутствии клинических проявлений гипоксии и без сопутствующей патологии, при которой заниженные значения гемоглобина могли привести к декомпенсации.

Объемы переливания СЗП зависели от клинической ситуации (объем кровопотери больше 30 % от должного ОЦК, при трансфузиях солевых и коллоидных растворов более одного ОЦК), а также выраженности коагулопатии потребления.

Результаты, полученные при исследовании показателей больных основной группы и группы сравнения, представлены в виде среднее арифметическое ± ошибка выборки.

Для вычисления статистической значимости различий выборки использовали критерий Колмогорова-Смирнова.

Результаты и обсуждение

В основной группе, где применяли рекомбинантный активированный фактор VII с целью профилактики, обнаружено снижение кровопотери во время операции.

Как следует из рис. 1, объем кровопотери во время операции у больных с профилактическим применением гVIIa, был равен 1204,4±115,7 мл, для группы пациентов, которым не применяли профилактические мероприятия гVIIa, этот показатель был выше и составил 2625,0±417,4 мл (различия статистически значимы, P 0,01).

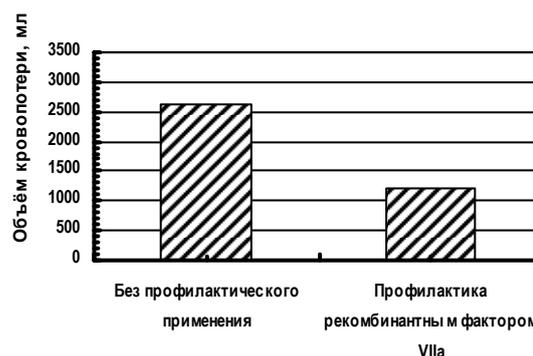


Рис. 1. Объем кровопотери во время операции при профилактическом применении рекомбинантного фактора VIIa и в группе сравнения.

Учет нагрузки гемопрепаратами показал, что при профилактическом применении рекомбинантного фактора VIIa во время операции и в течение первых суток после хирургического вмешательства (рис. 2; см. на стр. 59) было перелито эритроцитной массы в среднем 199±62 мл.

В группе сравнения этот объем был значительно выше и составил в среднем 796±143 мл (P 0,001).



Рис. 2. Объем эритроцитной массы (мл) использованной во время операции при профилактическом применении рекомбинантного фактора VIIa и в группе сравнения.

Следует особо отметить, что в 6 случаях во время операции при профилактическом применении rVIIa не было необходимости применения эритроцитной массы.

При учете объема СЗП, используемой во время и в первые сутки после операции (рис. 3), обнаружено: в группе профилактического применения рекомбинантного фактора VIIa перелито 914 ± 78 мл СЗП, а в группе сравнения – 1378 ± 209 мл (различия статистически значимы, $P < 0,05$). Рекомбинантный фактор VIIa все чаще используется для лечения кровотечений различной этиологии.

В нашем исследовании указанный препарат «Новосевен» успешно применили еще до развития

предполагаемого кровотечения во время хирургического лечения опухолевой патологии.

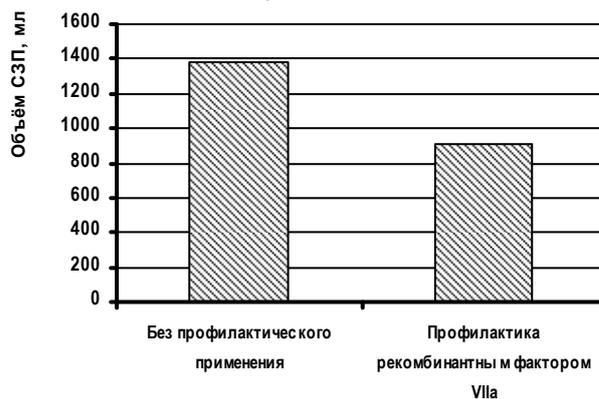


Рис. 3. Объем СЗП (мл) во время операции при профилактическом применении рекомбинантного фактора VIIa и в группе сравнения.

Это позволило уменьшить объем кровопотери и существенно снизить нагрузку компонентами донорской крови.

Выводы

Профилактическое применение rVIIa существенно уменьшает кровопотерю и трансфузионную нагрузку во время и после хирургического лечения пациентов со злокачественными новообразованиями мочеполовой системы и больных, оперированных по поводу метастазов колоректального рака в печень.

Литература

1. Баркаган З.С. Новые универсальные методы гемостатической терапии // Успехи современного естествознания. – 2003. – № 10. – С. 52.
2. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Морозова Л.И., Мамаева И.В. Опыт применения рекомбинантного активированного фактора VII в терапии острого ДВС-синдрома. // Омский научный вестник – 2005. – Т. 30, № 1. – С. 85–6.
3. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Морозова Л.И. и др. Опыт успешного применения рекомбинантного фактора VIIa (Новосевен) в терапии терминальных акушерских кровотечений / Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Клини. лекции, тезисы докл. – М., 2005. – С. 21–3.
4. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Ходоренко С.А. и др. Опыт применения препарата Новосевен в терапии терминальных кровотечений. // Омский научн. вестник. – 2005. – Т. 30, № 1. – С. 86–7.
5. Горобец Е.С., Буйденко Ю.В., Николаева Е.Н. Риск переливания крови онкологическим больным // Анестезиология и интенсивная терапия. – 1999. – № 2. – С. 55–8.
6. Константинов Б.А., Рагимов А.А., Дадвани С.А. Трансфузиология в хирургии. – М: Аир-Арт, 2000. – 242 с.
7. Плющ О.П., Андреев А.Н., Городецкий В.М. и др. Рекомбинантный активированный фактор VII в клинической практике. Пособие для врачей гематологов // Пробл. гематол. и переливания крови. – 2004. – № 1. – С. 5–10.
8. Плющ О.П., Копылов К.Г., Городецкий В.М. и др. Новая технология остановки и профилактики кровотечений в клинической практике // Вопр. гематол. и иммунопатологии в педиатрии. – 2003. – № 2. – С. 83–7.
9. Румянцев А.Г., Бабкова Н.В., Чернов В.М. Применение рекомбинантного активированного фактора коагуляции VII в клинической практике. Обзор литературы // Гематол. и трансфузиол. – 2002. – № 5. – С. 36–41.
10. Brown J.B., Emerick K.M., Brown O.L. et al. Recombinant factor VIIa improves coagulopathy caused by liver failure // JPGN. – 2003. – Vol. 37. – P. 268–72.
11. Hardy J.F., Belisle S. Current Information on the Benefits of Allogeneic Blood // TATMJ. – 2000. – Vol. 2, № 3. – P. 15–25.
12. Hedner U. Recombinant activated factor VII as universal hemostatic agent // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 1998. – № 9. – P. 147–52.
13. Heiss M.M. Immunosuppression and Transfusion // TATMJ. – 2000. – Vol. 3. – P. 26–31.
14. Kenet G. rFVIIa for profuse bleeding in surgical patients // Bloodline Rev. – 2001. – № 1. – P. 12–3.
15. Kenet G., Walden R., Eldad A. et al. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 1879.
16. Mathew P. The use of rFVIIa in non-hemophilia bleeding conditions in paediatrics // Thromb. Haemost. – 2004. – Vol. 92, № 4. – P. 738–46.
17. Kinoshita Y., Udagawa H., Tsutsumi R. et al. Usefulness of autologous blood transfusion for avoiding allogenic transfusion and infection complication after esophageal cancer resection // Surgery. – 2000. – Vol. 127, № 2. – P. 185–92.