



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЕКОМБИНАНТНОГО АКТИВИРОВАННОГО ФАКТОРА VII ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ И НОРМАЛИЗАЦИИ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ГРУДНОМ ОТДЕЛЕ АОРТЫ

Н. А. ТРЕКОВА, Д. А. ГУСЬКОВ, А. В. ГОНЧАРОВА, Б. А. АКСЕЛЬРОД

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», Москва, РФ

В настоящее время данных о применении отечественного рекомбинантного активированного фактора VII (Коагил-VII) в терапии коагулопатических кровотечений в кардиохирургии недостаточно.

Цель: оценить эффективность и безопасность отечественного рекомбинантного активированного фактора VII (Коагил-VII) для лечения рефрактерных кровотечений при операциях на грудном отделе аорты.

Методы. В исследование включено 82 взрослых пациента с аневризмами и расслоениями аорты, которым выполнены реконструктивные вмешательства на восходящей и дуге аорты в условиях искусственного кровообращения (ИК) и циркуляторного ареста. Все больные разделены на 3 группы: 1-я группа (контрольная) – 27 больных с неосложненным течением операции и кровопотерей менее 1 000 мл и стандартным протоколом восстановления гемостаза после ИК; 2-я группа – 26 человек с повышенной кровоточивостью, которым для нормализации гемостаза дополнительно применяли тромбоконцентрат; 3-я группа (основная) – 29 больных, у которых для лечения сохраняющейся повышенной кровоточивости использован Коагил-VII.

Результаты. После введения Коагила-VII в дозе 37–100 мкг/кг наблюдались уменьшение кровоточивости раны, снижение количества перелитой эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы, а также уменьшение послеоперационной кровопотери в сравнении с группой больных с применением тромбоконцентрата и контрольной группой. Побочных реакций на введение гемостатика не отмечено. Анализ лабораторных показателей гемостаза свидетельствовал о том, что под действием Коагила-VII имела место нормализация показателей коагуляции: активированное частичное тромбопластиновое время снизилось на 13%, протромбиновое время – на 17%, а международное нормализованное отношение – на 36%.

Заключение. Отечественный рекомбинантный активированный VII фактор коагуляции (Коагил-VII) в дозе $66,0 \pm 19,5$ мкг/кг является эффективным и безопасным средством в лечении коррекции нарушений гемостаза при операциях на грудном отделе аорты.

Ключевые слова: рекомбинантный активированный фактор VII, Коагил-VII, операции на восходящей и дуге аорты, гемостаз

Для цитирования: Трекова Н. А., Гуськов Д. А., Гончарова А. В., Аксельрод Б. А. Эффективность отечественного рекомбинантного активированного фактора VII для лечения кровотечений и нормализации гемостаза при операциях на грудном отделе аорты // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 25-31. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-25-31

THE EFFICACY OF RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII (COAGIL VII) FOR TREATMENT HAEMORRHAGE AND HAEMOSTASIS DISORDERS DURING THORACIC AORTA OPERATIONS

N. A. TREKOVA, D. A. GUSKOV, A. V. GONCHAROVA, B. A. AKSELROD

B. V. Petrovsky Russian Research Surgery Center, Moscow, Russia

Goal: to evaluate the efficacy and safety of domestic (home-produced) recombinant factor VIIa (Coagil VII) for massive bleeding and haemostasis disorders treatment in thoracic aorta surgery.

Methods. 82 patients undergoing surgery on thoracic aorta with cardiopulmonary bypass and circulatory arrest s were divided in 3 groups. The 1 group included 27 patients with uncomplicated operations, moderate hemorrhage and standart protocol hemostasis management after cardiopulmonary bypass. In 2 group of 26 patients with massive hemorrhage the thrombocytes were used for treatment. In 3 main group (29 patients) with continous bleeding Coagil VII was used additionally.

Results. Coagil-VII induction in dose 37–100 mcg/kg was accompanied by prominent decreasing of wound bleeding in 20–25 min, that it allowed to perform sternoraphia. The volume of transfused erythrocytes, fresh frozen plasma and postoperative blood loss were less in comparison with control group and patients where the platelets were used. There were no any complications after Coagil VII induction. Analysis of the hemostasis indices showed decrease of APTT by 13%, PTT by 17% and MNO by 36% after Coagil VII induction.

Conclusion. The domestic recombinant factor VIIa (Coagil VII) in dose $66 \pm 19,5$ mcg/kg is an effective and safe medicine for bleeding and haemostasis disorders treatment in the patients undergoing aortic surgery

Key words: recombinant activated factor VII, Coagil VII, ascending aortic and aortic arch surgery, hemostasis

For citations: Trekova N.A., Guskov D.A., Goncharova A.V., Akselrod B.A. The efficacy of recombinant activated factor VII (coagil VII) for treatment haemorrhage and haemostasis disorders during thoracic aorta operations. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 3, P. 25-31. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-25-31

Массивные кровотечения при операциях на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения (ИК) обусловлены нарушениями хирургического гемостаза и коагулопатией. Для уменьшения кровопотери и использования компонентов донорской крови, помимо совершенствования хирургиче-

ского гемостаза, имеют значение профилактика и лечение нарушений плазменного и тромбоцитарного гемостаза. В течение последних двух десятилетий многочисленными отечественными и зарубежными исследованиями установлена эффективность рекомбинантного активированного VII фактора коа-

гуляции (НовоСевен), разработанного компанией «Ново Нордиск» (Дания) для лечения геморрагий при неэффективности других гемостатических средств в сердечно-сосудистой хирургии [19, 22]. Наш центр также располагает положительным опытом применения этого препарата при кровотечениях у кардиохирургических больных [3, 5, 6].

В настоящее время в России в клиническую практику внедряется отечественный активированный VII рекомбинантный фактор (Коагил-VII, «Генериум», Россия), разработанный вместе с другими препаратами факторами свертывания крови в рамках государственной программы развития фармацевтической промышленности (Фарма 2020) [1, 4, 9]. Имеются немногочисленные сообщения о результатах его положительного применения для остановки массивных кровотечений в общей хирургии, гематологии, ортопедии, акушерстве [2, 8, 10, 11, 17]. Публикации об опыте лечения им кровотечений в кардиохирургии и при вмешательствах на аорте единичны и неоднозначны [7, 12–15]. В частности, в работе И. И. Дементьевой и др. приведено клиническое наблюдение применения Коагила-VII в дозе 90 мкг/кг у больного для лечения кровотечения при операции протезирования дуги аорты и маммарокоронарного шунтирования [7]. Авторы отмечают, что даже повторное использование Коагила-VII не привело к стойкому гемостатическому эффекту при массивном рефрактерном кровотечении нехирургического генеза. По данным исследования Н. Н. Самсоновой, М. М. Рыбки и др., Коагил-VII эффективен для лечения периперационных кровотечений в кардиохирургии у взрослых больных, новорожденных и детей раннего возраста [8–11]. Малочисленность и неоднозначность первых результатов использования Коагила-VII определяют актуальность дальнейшего изучения его гемостатических свойств при периперационных хирургических кровотечениях в кардиохирургии и при операциях на аорте. Предполагали, что Коагил может быть использован вместо аналогичного гемостатика НовоСевен в аспекте современных принципов фармакологического импортозамещения.

Цель: оценка эффективности отечественного рекомбинантного активированного VII фактора (Коагил-VII) для лечения повышенной рефрактерной кровоточивости при операциях на грудном отделе аорты в условиях ИК и циркуляторного ареста.

Методы исследования

В исследование включено 82 больных в возрасте $57,8 \pm 14,2$ (26–78) года с аневризмами и расслоениями грудного отдела аорты, которым выполнены реконструктивные вмешательства на восходящей и дуге аорты в условиях ИК и циркуляторного ареста в 2016–2018 гг. Выбор больных, оперированных на грудном отделе аорты, определялся большим количеством факторов риска нарушения хирургического

гемостаза, коагуляции и массивной геморрагии, чем у других кардиохирургических пациентов [16].

Все больные оперированы в условиях сбалансированной комбинированной анестезии. Премедикация включала на ночь реладорм 1 табл., утром в день операции – промедол, супрастин, атропин в обычных дозах. Вводная анестезия состояла из мидазолама, фентанила, пропофола, пипекурониум бромида. Для поддержания анестезии использовали севофлуран, пропофол, фентанил, пипекурониум бромид. ИК осуществляли в условиях глубокой гипотермии при температуре тела $25–30^{\circ}\text{C}$, перфузионный индекс составлял $2,5 \text{ л/мин} \cdot \text{м}^2$. Для защиты миокарда использовали кардиоплегический раствор «Кустодиол». Мониторировали гемодинамику, метаболизм, температуру тела, кислотно-основное состояние (КОС), газы крови, ЭКГ, ЭЭГ, Эхо-КГ. Исследования лабораторных показателей проводили на анализаторах КОС и газов крови GemPremier 4000 (IL, США). Расчетная доза гепарина составляла 300–350 ед/кг, в контур аппарата ИК добавляли 5 000 ед гепарина. Контроль АСТ осуществляли через 5 мин после введения гепарина и каждые 30 мин ИК для поддержания АСТ не менее 450 с. Исследования времени АСТ выполняли на коагулометре Hemochron Response (Accriva diagnostics).

Во всех группах больные получали инфузию троксамовой кислоты в нагрузочной дозе 15 мг/кг и 1 мг/кг · ч в течение всей операции. Всем больным перелита донорская свежесамороженная плазма (СЗП), не менее 15 мл/кг массы тела, или аутоплазма, заготовленная перед операцией. Показанием для переливания донорской эритроцитарной массы (ЭМ) в постперфузионном периоде служило снижение уровня гемоглобина крови менее 9 г/л. Стандартный протокол восстановления гемостаза после окончания ИК у всех больных включал введение протамина, СЗП или аутоплазмы, хлористого кальция, этамзилата. Больным с повышенной кровоточивостью при неэффективности приведенного протокола восстановления свертывающей системы крови инфузирвали тромбоконцентрат.

В соответствии с особенностями восстановления гемостаза все больные разделены на 3 группы: 1-я группа (контрольная) – 27 пациентов с неосложненным течением операции и кровопотерей, адекватной хирургическому воздействию (менее 1 000 мл), и стандартным протоколом восстановления гемостаза без применения дополнительных гемостатических средств; 2-я группа – 26 пациентов с повышенной кровоточивостью, которым для восстановления гемостаза применяли тромбоконцентрат; 3-я (основная) группа – 29 больных с сохраняющейся повышенной кровоточивостью, у которых дополнительно использован Коагил-VII. Показанием для внутривенного введения Коагила-VII служила сохраняющаяся повышенная кровоточивость после введения всех средств, а также тромбоконцентрата при отсутствии явных хирургических источников кровотечения.

Эффективность действия Коагила-VII оценивали по интенсивности кровоточивости раны, величине интраоперационной и послеоперационной кровопотери, частоте рестернотомий, объему трансфузии компонентов донорской крови и динамике показателей свертывающей системы крови после введения гемостатика. Для оценки его безопасности анализировали такие возможные осложнения гемостатика, как реакции немедленного типа, метаболические и гемодинамические нарушения непосредственно после введения препарата и возникновение тромбозов в 1-е сут после операции.

Для мониторинга гемостаза использовали классические показатели коагулограммы; результаты исследования были доступны для анализа через 10–15 мин после взятия крови, что соответствует принципам современного контроля гемостаза по системе «Point of care» (быстро у постели больного). Исследовали следующие показатели плазменного гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) в секундах (референтные значения 25–35 с), тромбиновое время в секундах (ТВ, референтные значения 9–12 с). Результаты определения протромбинового времени (ПТВ, референтные значения 12–15 с) анализировали также в виде международного нормализованного отношения (МНО, референтные значения 1,0–1,5). Исследование функции тромбоцитов выполняли на агрегометре Solar AP 2110, использовали индуктор агрегации АДФ в концентрации 10 мкг/мл (референтные значения 40–60%). Для анализа использовали тест-систему производства Ренам, Технология-Стандарт. Анализируемые показатели исследовали после выполнения протокола нормализации гемостаза после ИК и при поступлении больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Результаты исследований обра-

батывали методом вариационной статистики для малых рядов наблюдений. В зависимости от вида распределения количественные данные представлены как $M \pm \delta$ при нормальном распределении и как Me (10–90) (медиана 10–90 перцентиль) при ненормальном распределении. Соответствие распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для оценки различий между группами использовали критерии Стьюдента и Манна – Уитни для независимых выборок. Для сравнения показателей внутри групп применяли критерий Стьюдента и критерий знаков для связанных выборок. Частотные показатели, представленные в виде абсолютных значений и %, оценивали с помощью построения четырехпольных таблиц с расчетом χ^2 -критерия и точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Представленные в табл. 1 демографические и интраоперационные данные свидетельствовали, что группы сопоставимы по возрасту, полу, массе тела больных. Группа 1 с нормальным интраоперационным гемостазом отличалась от групп с использованием тромбоцитов и Коагила-VII меньшей длительностью ИК и циркуляторного ареста. Нормальный уровень лактата артериальной крови по средним данным в предперфузионном периоде сохранялся во всех группах в условиях стабильной гемодинамики и оксигенации. Показатели гематокрита крови в исходе по группам не различались. Одна рестернотомия с хирургическим источником имела место только в 1-й группе больных. Различия между группами были очевидны при сравнении величины кровопотери и объема трансфузии донорской крови. Интраоперационная кровопотеря

Таблица 1. Демографические и периоперационные данные пациентов (M ± δ)

Table 1. Demographic and peri-operative data of the patients (M ± δ)

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Число больных	27	26	29
Возраст, годы	57,1 ± 12,6	55,30 ± 13,29	57,8 ± 14,2
М/Ж, %	70,4%/29,6%	69,1%/30,9%	69%/31%
ИК, мин	157,9 ± 29,0	181,8 ± 27,1	168,0 ± 57,7**
Температура пищевода, °C	27,6 ± 3,5	25,0 ± 2,3	26,3 ± 1,2**
Температура rectum, °C	27,6 ± 1,4	27,1 ± 2,4	28,9 ± 3,1*
Масса тела, кг	81,2 ± 17,0	86,4 ± 20,0	76,7 ± 17,0
Циркуляторный арест, мин	23,0 ± 9,7	40,0 ± 13,7*	42,2 ± 10,2*
Лактат крови в исходе, ммоль/л	0,79 ± 0,29	0,80 ± 40,23	0,78 ± 0,32
Лактат крови в конце операции, ммоль/л	2,1 ± 0,85°	3,41 ± 1,88°	3,14 ± 1,79°
Рестернотомия	1 больной	–	–
Гематокрит в исходе, %	36,70 ± 4,82	36,60 ± 5,68	36,10 ± 4,43
Гематокрит в конце операции %	34,59 ± 3,56	33,10 ± 3,56°	32,20 ± 3,36**

Примечание: здесь и в табл. 2 * – достоверное различие с группой 1, $p < 0,05$; ** – достоверное различие с группой 2, $p < 0,05$; ° достоверное различие с исходом

по средним данным была выше в группе больных с использованием тромбоконцентрата и Коагила-VII, чем в контрольной ($p < 0,05$). Максимальная кровопотеря во время операции в контрольной группе не превышала 1 250 мл, в то время как в группе с используемыми гемостатиками достигала 3 000 мл. Количество перелитой ЭМ по объему и частоте применения по группам не различалось, но максимальные дозы перелитой ЭМ во 2-й и 3-й группах больных (2 022 и 1 415 мл соответственно) значительно превышали аналогичный показатель в контрольной группе (939 мл).

Сравнительный анализ эффективности гемостатиков показал, что из 55 больных с повышенной кровоточивостью введение тромбоконцентрата у 29 больных по клиническим данным (состояние операционной раны, отсутствие сгустков) не оказало достаточного эффекта, что явилось показанием для дополнительной гемостатической терапии. После введения Коагила-VII в дозе 2,4–4,8 мг у 21 больного в течение 20–25 мин отмечены заметное снижение темпа кровотечения, появление сгустков. Повторное введение гемостатика для достижения эффекта было необходимо у 8 больных в общей дозе 7,2–9,6 мг. У всех пациентов успешно проведены закрытие грудной клетки и перевод их в ОРИТ. Рестернотомия не потребовалась ни у одного больного. Можно отметить, что из 29 больных, леченных Коагилом-VII, у 5 человек удалось обойтись без применения донорской ЭМ за счет сохранения собственной крови больного.

У больных 3-й группы с применением Коагила-VII послеоперационная дренажная кровопотеря, которая наиболее объективна в плане количественного определения, была одинаковой с контрольной группой больных (табл. 2). Более того, выявлена тенденция к уменьшению поступления крови по дренажам после введения Коагила-VII в сравнении со 2-й группой – 200 мл (120–340) против 290,9 $\pm$ 141,1 мл ($p = 0,08$). Количество перелитой СЗП в группе пациентов с применением Коагила-VII не различалось с контрольной группой и было меньше, чем у больных с повышенной кровоточивостью, для коррекции которой был использован только тромбоконцентрат.

Обсуждая вопрос о необходимой дозе гемостатика для терапии, следует констатировать, что

эффективная минимальная доза Коагила-VII у кардиохирургических больных не установлена. По данным литературы, она колеблется в пределах 90–100 мкг/кг [2, 7, 12]. В нашем исследовании эффективная гемостатическая доза препарата составила 66,5 $\pm$ 19,5 мг/кг (от 39 до 100 мкг/кг). Полученные результаты созвучны данным о подобном эффективном действии низких доз VII фактора (НовоСевен) [17].

Оценивая безопасность Коагила-VII, следует подчеркнуть, что особенности действия активированного рекомбинантного VII фактора (локально на эндотелий поврежденного сосуда) не повышают общую тромбогенность гемостатика. Однако, несмотря на общепризнанную эффективность rFVII зарубежного производства (НовоСевен), вопрос о его безопасности в отношении возможных тромботических осложнений продолжает обсуждаться. Риск осложнений повышается с ростом дозы препарата, возраста больных (старше 65 лет), степени выраженности атеросклероза и других факторов [2, 18, 22, 23]. При использовании нами средних доз Коагила-VII у больных преимущественно среднего возраста (57,8 $\pm$ 14,2 года) клинически не выявлены венозные или артериальные тромбозы в послеоперационном периоде. Не отмечено после введения Коагила-VII развития реакций гиперчувствительности немедленного типа. Однако небольшое количество наблюдений не дает возможности окончательно ответить на этот вопрос и требует дальнейших исследований.

Сравнительный анализ показателей интраоперационного гемостаза, представленных в табл. 3, свидетельствовал, что в группах больных с клинически повышенной кровоточивостью в постперфузионном периоде отмечены нерезко выраженные признаки гипокоагуляции при нормальном количестве фибриногена. Анализ индивидуальных значений свертывающей системы крови показал, что у 35% пациентов 2-й группы и у 25% больных 3-й группы перед введением Коагила-VII максимальная величина АЧТВ превышала верхнюю границу референтных значений, достигая у некоторых пациентов 60–70 с.

Сравнительная лабораторная оценка показала, что у больных 2-й группы на фоне применения тромбоконцентрата достоверных изменений показате-

Таблица 2. Кровопотеря и трансфузия компонентов донорской крови

Table 2. Blood loss and transfusion of donor blood components

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Число больных	27	26	29
Кровопотеря и/о, мл	900 (700–1 250)	1 050 (700–3 000)*	1 250 (700–3 000)*
Кровопотеря п/о, мл	200 (100–345)	290,9 $\pm$ 141,1	200 (120–340)
Кровопотеря п/о, мл/кг	2,52 (1,35–4,20)	3,55 $\pm$ 2,10	2,89 $\pm$ 1,25
Перелито: ЭМ, мл	576 (293–939)	839 (303–2 022)	839 (265–1 415)
СЗП/аутоплазмы, мл	600 (300–1 500)	900 (300–1 800)*	600 (300–1 200)**
Тромбоконцентрат, мл	0	210 (110–220)	210 (110–250)

Таблица 3. Интраоперационные и послеоперационные показатели свертывающей системы крови по группам больных
Table 3. Intra-operative and post-operative of blood coagulation rates in the groups of patients

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
АСТ, с и/о	150,7 ± 16,6	151 (130–175)	148,2 ± 19,5
АСТ, с п/о	150 (139–184)	155,9 ± 19,9	148,8 ± 15,8
АЧТВ, с и/о	45,3 ± 8,2	44,60 ± 9,95	41,8 (31,4–64,0)
АЧТВ, с п/о	37,1 (29,6–39,9)	42,50 ± 6,84	36,60 ± 5,46Δ
ПТВ, с и/о	23,2 (19,0–34,5)	24,6 ± 6,16	18,6 (11,9–31,0)*
ПТВ, с п/о	22,1 ± 6,7	24,6 ± 7,4	15,5 ± 3,4*Δ
ТВ, с и/о	16,2 (13,6–19,1)	15,9 (12,1–19,1)	14,8 ± 2,4
ТВ, с п/о	15,90 ± 1,41	15,7 ± 2,6	15 (12,5–16,9)
МНО, у. е. и/о	1,43 (1,15–1,78)	1,37 ± 0,28	1,36 (0,70–1,72)
МНО, у. е. п/о	1,32 ± 0,25	1,32 ± 0,37	0,85 (0,70–1,28)**
Фибр., г/л и/о	2,61 ± 0,76	2,84 ± 0,97	2,55 (1,76–4,34)
Фибр., г/л п/о	3,28 ± 0,94Δ	3,24 ± 1,29Δ	3,24 ± 0,81Δ
Агрег. тромб., % и/о	36,3 ± 16,4	37,1 ± 16,6	27,5 (19–50)

Примечание: Δ – достоверное различие с и/о периодом; $p < 0,05$ ° – в сравнении с и/о периодом, $p < 0,001$;
* – достоверное различие с группой 1,2, $p < 0,05$

телей гемостаза при поступлении больных в ОРИТ не отмечено в отличие от заметной положительной динамики их под действием Коагила-VII. Из табл. 3 следует, что после введения Коагила-VII отмечалось снижение АЧТВ на 13% ($p < 0,05$), ПТВ – на 17% ($p < 0,02$). Индивидуальный анализ не выявил больных с превышением верхней границы нормы для этих показателей. Более всего изменения касались динамики МНО: средняя величина его после введения Коагила-VII снизилась с 1,36 (0,70–1,72) до 0,85 (0,70–1,28) у. е., т. е. на 36% ($p < 0,001$), и была достоверно ниже, чем у больных контрольной группы и пациентов после применения тромбоконцентрата. Более того, после лечения Коагилом-VII число больных с МНО выше 1,5% у. е. уменьшилось с 50% интраоперационно до 10% в ОРИТ, а максимальная величина МНО в этот период не превышала 1,28 у. е. ПТВ снизилось до нормального значения и было ниже аналогичного показателя во 2-й и в контрольной группах больных. Значения АСТ, ТВ не изменились, концентрация фибриногена к концу операции возросла, что, по данным литературы, может способствовать положительному действию VII фактора [21].

Полученные различия в показателях свертывающей системы крови объясняют снижение послеоперационной дренажной кровопотери в 3-й группе больных и свидетельствуют об эффективности и преимуществах Коагила-VII для лечения резистентных кровотечений в сравнении с изолированным применением тромбоконцентрата. Как известно, помимо нарушения тромбоцитарного фактора гемостаза, гемодилюция в условиях ИК значительно снижает концентрацию факторов свертывания и, в частности, VII, который необходим для активации тромбоцитов и образования тромбина. Дополнительное введение VII фактора, соответственно,

вносит свою положительную лепту в процесс свертывания крови на фоне имеющей место после ИК тромбоцитопении [2, 20]. Сравнение полученной динамики показателей гемостаза при использовании Коагила-VII с таковыми после применения НовоСевена, по данным литературы [3, 5, 6], свидетельствует об аналогичном влиянии гемостатика на показатели коагуляции.

Клиническую эффективность и специфичность изменений коагулограммы под действием Коагила-VII демонстрируют следующие клинические наблюдения.

Больному С. (28 лет) с расслоением аорты III типа, аневризмой корня аорты проведены протезирование дуги аорты, операция Дэвида в условиях гипотермического ИК длительностью 207 мин и циркуляторного ареста. После введения протамина, 300 мл СЗП, 600 мл аутоплазмы и тромбоконцентрата на фоне сохраняющейся повышенной кровоточивости имели место изменения показателей коагулограммы. Они выражались в повышении АЧТВ до 61 с, ПТВ до 14,8 с, снижении АДФ-агрегации тромбоцитов при нормальном количестве фибриногена. Больному введено 4,8 мг (62 мкг/кг) Коагила-VII. Кровоточивость значительно уменьшилась, что дало возможность хирургу закрыть рану. В анализе коагулограммы при поступлении больного в ОРИТ отмечена нормализация показателей свертываемости: АЧТВ – 38,2 с, ПТВ – 10,6 с, МНО – 0,83 у. е. Интраоперационная кровопотеря составила 1 200 мл, в послеоперационном периоде по дренажам до утра выделилось 100 мл.

У больного Ш. (51 год) с трансплантированной трупной почкой в анамнезе во время операции на аортальном клапане и восходящей аорте после ИК развилась гипокоагуляция, выражающаяся в повышении АЧТВ до 50,8 с, снижении агрегации тромбо-

цитов до 11,7% на фоне анемии (гемоглобин – 88 г/л, гематокрит – 26%). Для профилактики геморрагии было достаточно 2,4 мг Коагила-VII. Интраоперационная кровопотеря составила 900 мл, послеоперационная – 150 мл при нормальных показателях гемостаза. Это наблюдение демонстрирует перспективу возможного использования Коагила-VII не только для лечения, но и для профилактики ожидаемой повышенной кровоточивости и для сохранения крови больного в ситуациях нежелательного использования компонентов донорской крови.

Таким образом, полученные нами результаты в целом свидетельствуют о нормализации системы гемостаза, уменьшении геморрагии после ИК и снижении использования донорской ЭМ под действием Коагила-VII при операциях на аорте, при которых имеются дополнительные факторы риска повышенной кровоточивости. Они обусловлены длительным ИК, гипотермическим циркуляторным арестом, большим количеством сосудистых анастомозов. Высокой эффективности гемостатической терапии Коагилом-VII в наших наблюдениях спо-

собствовали такие факторы соблюдения протокола постперфузионного периода, как нормальное КОС, достижение уровня фибриногена более 2 ммоль/л, адекватное согревание больного, поддержание нормальной концентрации кальция.

Выводы

1. Отечественный рекомбинантный активированный VII фактор коагуляции (Коагил-VII) является эффективным средством для лечения интраоперационной повышенной кровоточивости и коррекции нарушений гемостаза при операциях на аорте в условиях ИК.

2. Коагил-VII в дозе $66,5 \pm 19,5$ мг/кг (2,4–9,6 мг) не вызывает аллергических реакций, гемодинамических и метаболических побочных эффектов и тромбозов в раннем послеоперационном периоде.

3. Информативным лабораторным показателем мониторинга гемостаза после применения Коагила-VII является положительная динамика АЧТВ, ПТВ и МНО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Т. А., Зоренко В. Ю., Давыдкин И. Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II и III фазы) // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 31–37.
2. Галстян Г. М., Полеводова О. А., Терехова И. В. и др. Применение тромбэластографии, теста генерации тромбина и клоттинговых тестов для оценки эффективности гемостатической терапии рекомбинантным активированным фактором VII у больных с ингибиторной формой гемофилии // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2017. – № 4. – С. 33–38.
3. Гладышева В. Г. Влияние активированного фактора VII на гемостатический потенциал при массивных рефрактерных кровотечениях у кардиохирургических больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006.
4. Давыдкин И. Л., Андреева Т. А., Зоренко В. Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы) // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 29–37.
5. Дементьева И. И., Гладышева В. Г., Морозов Ю. А. Влияние препарата «Ново Севен» на объем гемотрансфузий у кардиохирургических больных с повышенной кровоточивостью нехирургического генеза // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 3. – С. 59–61.
6. Дементьева И. И., Чарная М. А., Морозов Ю. А. и др. Использование гемостатика Ново-Севен у больных с массивной геморрагией при крупных хирургических вмешательствах: Пособие для врачей. – М.: МАКС Пресс, 2004. – 32 с.
7. Дементьева И. И., Чарная М. А., Морозов Ю. А. Первый опыт использования отечественного рекомбинантного фактора VIIa (Коагил-VII) при массивном рефрактерном кровотечении в кардиохирургии // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – № 3. – С. 74–75.
8. 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 и иммунопатологии в педиатрии. – 2011. – № 3. – С. 35–40.

REFERENCES

1. Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L. et al. Efficacy and safety of Oktofactor in the treatment of patients with severe and moderate haemophilia A (results of phase II and III clinical trial, part 2). *Voprosy Gematologii/Onkologii i Immunopatologii v Peditrii*, 2013, vol. 12, no. 4, pp. 31–37. (In Russ.)
2. Galstyan G.M., Polevodova O.A., Terekhova I.V. et al. Use of thromboelastography, thrombin generation test and clotting tests to assess efficacy of homeostatic therapy with recombinant activated factor VII in the patients with the inhibitory form of hemophilia, *Ros. Journal Detskoy Gematologii i Onkologii*, 2017, no. 4, pp. 33–38. (In Russ.)
3. Gladysheva V.G. *Vliyaniye aktivirovannogo faktora VII na gemostaticheskiy potentsial pri massivnykh refrakternykh krvotocheniyakh u kardiokhirurgicheskikh bolnykh. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Impact of recombinant activated factor VII on homeostatic potential in case of massive refractory bleeding in the patients undergoing cardiac surgery. Cand. Diss. Synopsis]. Moscow, 2006.
4. Davydkin I.L., Andreeva T.A., Zorenko V.Yu. et al. Efficacy and safety of Oktofactor in the preventive treatment of patients with severe and moderate haemophilia A (results of phase II and III clinical trial, part 1). *Voprosy Gematologii/Onkologii i Immunopatologii v Peditrii*, 2013, vol. 12, no. 3, pp. 29–37. (In Russ.)
5. Dementieva I.I., Gladysheva V.G., Morozov Yu.A. The impact of the drug of Novo Seven on the volume of hemotransfusions in the patients undergoing cardiac surgery and suffering from increased hemophilia of non-surgical genesis. *Vestnik Intensivnoy Terapii*, 2005, no. 3, pp. 59–61. (In Russ.)
6. Dementieva I.I., Charnaya M.A., Morozov Yu.A. et al. *Ispolzovanie gemostatika Novo-Seven u bolnykh s massivnoy gemorragiey pri krupnykh khirurgicheskikh vmeshatelstvakh. Posobiye dlya vrachev.* [The use of the homeostatic of Novo Seven in the patients with massive hemorrhage undergoing massive surgery. Doctors' Manual]. Moscow, MAKS Press Publ., 2004, 32 p.
7. Dementieva I.I., Charnaya M.A., Morozov Yu.A. The first experience of using recombinant activated factor VII (Coagil-VII) manufactured in Russia in massive refractory hemorrhage in cardiac surgery. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*, 2014, no. 3, pp. 74–75. (In Russ.)
8. Zorenko V.Yu., Polyanskaya T.Yu., Galstyan G.M. et al. The experience of using Coagil-VII in orthopedic surgery in the patients with inhibitory hemophilia A. *Voprosy Gematologii i Immunopatologii v Peditrii*, 2011, no. 3, pp. 35–40. (In Russ.)

9. Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов) // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2014. – № 1. – С. 21–36.
10. Кузник Б. И., Стуров В. Г., Левшин Н. Ю. и др. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. – 2-е изд., перераб. и доп. – Новосибирск: Наука, 2018. – 524 с.
11. Нехаев И. В., Приходченко А. О., Ломидзе С. В. и др. Эптаког Альфа. Опыт применения // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2017. – № 4. – С. 63–69.
12. Рыбка М. М., Самсонова Н. Н., Лобачева Г. В. и др. Эффективность и безопасность применения препарата Коагил-VII-эптаког альфа (активированный) при хирургической коррекции врожденных пороков сердца у новорожденных и детей раннего возраста // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 1. – С. 9–14.
13. Самсонова Н. Н., Климович Л. Г., Диасамидзе К. Э. и др. Использование рекомбинантного активированного фактора в кардиохирургии // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2011. – № 4. – С. 41–46.
14. Самсонова Н. Н., Рыбка М. М. Эффективность коррекции нарушений гемостаза рекомбинантным активированным фактором VII-Коагил VII, концентратом протромбинового комплекса в периоперационном периоде у кардиохирургических пациентов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – № S3(67). – С. 369–370.
15. Самсонова Н. Н., Рыбка М. М., Лобачева Г. В. и др. Исследование эффективности и безопасности применения препарата Коагил VII-эптаког альфа (активированный) при повышенной кровоточивости у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 3 – С. 51–53.
16. Трекова Н. А., Соловова Л. Е., Гуськов Д. А. и др. Трансфузионная тактика при операциях на сердце и аорте // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 3. – С. 4–10.
17. Федорова Т. А., Стрельникова Е. В. Рекомбинантный активированный фактор коагуляции VII в лечении массивных акушерских кровотечений (обзор литературы) // Медицинский совет. – 2014. – № 9. – С. 68–75.
18. Aledort L. Comparative thrombotic incidence after infusion of recombinant factor VII a versus factor VII inhibitor bypass activity // J. Thromb. Haemost. – 2004. – № 2. – P. 1700–1708.
19. DiDomenico R., Massad M., Krodonu J. et al. Use of recombinant activated factor VII for bleeding following operations requiring cardiopulmonary bypass // Chest. – 2005. – Vol. 127, № 5. – P. 1828–1835.
20. Francyni M. The use of recombinant activated factor VII in platelet disorders // Blood Transfus. – 2009. – Vol. 7. – P. 24–28.
21. Ganter M., Schmuck S., Hamiel C. et al. Monitoring recombinant factor VIIa treatment: efficacy depends on high levels of fibrinogen in a model of severe dilutional coagulopathy // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2008. – Vol. 22, № 5. – P. 675–680.
22. Ng H. J. Two cases of thrombosis associated with use of recombinant factor VIIa in Singapore // 7 Novo Nordisk symposium on haemostasis management. – 2003. – Abstracts. – P. 26
23. Robinson K., Savoia H., Street A. Thrombotic complications in two patients receiving Novoseven // Haemophilia. – 2000. – № 6. – P. 343–346.
9. Ivanov R., Sekareva G., Kravtsova O. et al. Rules for running trials of biosimilar medicines (biosimilars). *Farmakokinetika i Farmakodinamika*, 2014, no. 1, pp. 21–36. (In Russ.)
10. Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu. et al. *Gemorragicheskie i tromboticheskie zabolevaniya i sindromy u detey i podrostkov: Patogenez, klinika, diagnostika, terapiya i profilaktika*. [Haemorrhagic and thrombotic disorders and syndromes in children and adolescents: Pathogenesis, symptoms, diagnostics, therapy, and prevention]. 2nd ed., suppl. and amend., Novosibirsk, Nauka Publ., 2018, 524 p. (In Russ.)
11. Nekhaev I.V., Prikhodchenko A.O., Lomidze S.V. et al. Eptacog alfa. The experience of use. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*, 2017, no. 4, pp. 63–69. (In Russ.)
12. Rybka M.M., Samsonova N.N., Lobacheva G.V. et al. Efficacy and safety of Coagil-VII-eptacog alfa (activated) in surgical management of congenital heart disorders in newborns and children of the tender age. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*, 2014, no. 1, pp. 9–14. (In Russ.)
13. Samsonova N.N., Klimovich L.G., Diasamidze K.E. et al. The use of recombinant activated factor in cardiac surgery. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*, 2011, no. 4, pp. 41–46. (In Russ.)
14. Samsonova N.N., Rybka M.M. Efficacy of the management of hemostasis disorders with the recombinant activated factor of Coagil-VII, concentrated prothrombin complex in the peri-operative period in the patients undergoing cardiac surgery. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*, 2016, no. S3(67), pp. 369–370. (In Russ.)
15. Samsonova N.N., Rybka M.M., Lobacheva G.V. et al. The study of efficacy and safety of Coagil-VII-eptacog alfa (activated) in the patients with hemophilia undergoing surgery with cardiac pulmonary bypass. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*, 2012, no. 3, pp. 51–53. (In Russ.)
16. Trekova N.A., Solovova L.E., Guskov D.A. et al. Transfusion tactics during cardiac and aortic surgery. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2014, no. 3, pp. 4–10. (In Russ.)
17. Fedorova T.A., Strelnikova E.V. Recombinant activated coagulation factor VII in the management of massive obstetric hemorrhage (literature review). *Meditinsky Soviet*, 2014, no. 9, pp. 68–75. (In Russ.)
18. Aledort L. Comparative thrombotic incidence after infusion of recombinant factor VII a versus factor VII inhibitor bypass activity. *J. Thromb. Haemost.*, 2004, no. 2, pp. 1700–1708.
19. DiDomenico R., Massad M., Krodonu J. et al. Use of recombinant activated factor VII for bleeding following operations requiring cardiopulmonary bypass. *Chest*, 2005, vol. 127, no. 5, pp. 1828–1835.
20. Francyni M. The use of recombinant activated factor VII in platelet disorders. *Blood Transfus.*, 2009, vol. 7, pp. 24–28.
21. Ganter M., Schmuck S., Hamiel C. et al. Monitoring recombinant factor VIIa treatment: efficacy depends on high levels of fibrinogen in a model of severe dilutional coagulopathy. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2008, vol. 22, no. 5, pp. 675–680.
22. Ng H.J. Two cases of thrombosis associated with use of recombinant factor VIIa in Singapore. 7 *Novo Nordisk symposium on haemostasis management*. 2003, abstracts. pp. 26
23. Robinson K., Savoia H., Street A. Thrombotic complications in two patients receiving Novoseven. *Haemophilia*, 2000, no. 6, pp. 343–346.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «РНИЦ им. акад. Б. В. Петровского»,
119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.

Трекова Нина Александровна

главный научный сотрудник отделения анестезиологии
и реанимации II.
Тел.: 8 (499) 246–97–91.
E-mail: NinaTreкова@mail.ru

Гуськов Денис Александрович

врач анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии и реанимации II.
E-mail: denisguskov11@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center,
2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991

Nina A. Trekova

Chief Researcher of Anesthesiology and Intensive Care
Department no. II.
Phone: +7 (499) 246–97–91.
Email: NinaTreкова@mail.ru

Denis A. Guskov

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department no. II.
Email: denisguskov11@gmail.com

Гончарова Алевтина Викторовна

врач клинической лабораторной диагностики
научно-клинической лаборатории.
Тел.: 8 (499) 248–58–66.

Аксельрод Борис Альбертович

руководитель отделения анестезиологии и реанимации II.
E-mail: aksel@mail.ru

Alevtina V. Goncharova

Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of Research Clinical
Laboratory.
Phone: +7 (499) 248–58–66.

Boris A. Akselrod

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no II.
Email: aksel@mail.ru