

В.В. Войцеховский¹, Ю.С. Ландышев¹, Т.В. Есенина²

ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ ПРЕПАРАТАМИ РЕКОМБИНАНТНОГО АКТИВИРОВАННОГО ФАКТОРА VII

¹Амурская государственная медицинская академия,

675013, ул. Горького, д. 95, тел.: 8-(416)-52-68-28, e-mail: agma@amur.ru;

²Амурская областная клиническая больница, 675027, ул. Воронкова, д. 26, г. Благовещенск

Резюме

Представлен обзор литературы по применению препаратов рекомбинантного активированного фактора VII в клинической практике. Обобщены, как большой опыт использования препарата НовоСевен, так и первые результаты клинических исследований отечественного дженерика Коагил-VII.

Ключевые слова: рекомбинантный активированный фактор VII, кровотечение, гемостаз.

V.V. Voitsehovskiy¹, Y.S. Landyshev¹, T.V. Esenina²

TREATMENT OF BLEEDING OF VARIOUS ETIOLOGIES BY DRUGS OF RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII

¹Amur State Medical Academy;

²Amur regional clinical hospital, Blagoveshchensk

Summary

The analysis of the literature findings on the use of drugs of recombinant activated factor VII in clinical practice is presented. The authors have summarized both the experience of the drug NovoSeven implementation and the first results of clinical studies of domestic generic ASC.

Key words: recombinant activated factor VII, bleeding, homeostasis.

Последнее десятилетие рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa) нашел широкое применение во многих отраслях медицины с целью остановки кровотечений различного генеза. Фактор rFVIIa был разработан для лечения больных гемофилией, у которых возникали ингибиторы факторов VIII или IX. Впервые этот препарат был синтезирован фирмой «Ново Нордиск» (Дания) и получил название Эптаког альфа (НовоСевен). Впоследствии его стали широко использовать для лечения кровотечений, не связанных с гемофилией. Эффективность гемостатического действия rFVIIa при различных кровотечениях позволила использовать его как универсальный гемостатический препарат.

Значительная эффективность данного препарата обусловлена важной ролью фактора VII в системе гемостаза. В физиологических условиях фактор VIIa одним из первых запускает механизм гемостаза [31, 38]. Повреждение стенки сосуда способствует секреции в кровь тканевого фактора (ТФ), который связывается с фактором VIIa с образованием активного комплекса ТФ:VIIa, который в свою очередь трансформирует фактор X в активную форму Ха. Комплекс ТФ: VIIa всегда связан с поверхностью клеток, т.к. ТФ является интегральным мембранным белком. Фактор Ха, оставаясь на поверхности субэндотелиальных клеток, вместе со своим кофактором - фактором Va образует протромбиназу. Протромбиназа расщепляет протромбин, в результате чего образуется тромбин. В физиологических условиях под воздействием комплекса ТФ:VIIa образуется очень небольшое количество тромбина, которое не способно трансформировать фибриноген в достаточное для остановки кровотечения количество фибрина. Однако это малое количество тромбина существенно для последующей активации

факторов свертывания V, VIII, IX, XI и тромбоцитов. На поверхности активированных тромбоцитов развивается мощная активация фактора X, которая и приводит к образованию больших количеств тромбина, способствующих превращению фибриногена в фибрин в зоне повреждения. В отличие от условий активации фактора X на клетках, несущих ТФ, на тромбоцитах этот процесс вызывает теназный комплекс, который состоит из активных форм факторов VIII и IX. Одновременно активируется тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (thrombin-activable fibrinolysis inhibitor, TAFI), защищающий фибриновый сгусток от лизиса плазмином. Экспериментальным путем было доказано, что высокие уровни rFVIIa могут вернуть генерацию тромбина практически к норме, при условии сохранности фактора X на поверхности тромбоцитов, даже при отсутствии факторов VIII и IX [30, 32].

Фактор rFVIIa действует только в месте повреждения сосудистой стенки и не вызывает системной активации процессов коагуляции. При определении программы лечения препаратом rFVIIa необходимо помнить, что он имеет достаточно короткий период полужизни - около 2,9 ч, что требует его частых введений, через 2 - 3 ч после предыдущей инъекции. В большинстве случаев стандартной рекомендуемой дозой является 60 - 120 мкг/кг; в среднем - 4,5 КЕД (90 мкг)/кг; внутривенно в виде болюсной инъекции (2-5 мин). В ряде ситуаций используются большие и меньшие дозы препарата. Главным преимуществом rFVIIa является возможность его введения в экстренных ситуациях без установленного гемостазиологического диагноза. Это возможно, поскольку данный препарат усиливает образование тромбина исключительно на клетках, несущих ТФ, и активированных тромбоцитах, что ограничивает его действие в пределах зоны повреждения.

Побочные действия препарата крайне редки, это - жар, головная боль, рвота, изменение артериального давления, зуд, покраснение кожи, уменьшение числа тромбоцитов и уровня фибриногена, появление продуктов деградации фибрина и Д-димера. Для оценки гемостатического действия препарата используют определение протромбинового времени, активности фактора VII, тромбозластографическое исследование (ТЭГ) и тест генерации тромбина (ТГТ). Беспокойство по поводу увеличения частоты тромбозов и ДВС-синдрома, существовавшее около 10 лет тому назад, не оправдалось [10].

При гемофилии А и В в плазме содержится нормальное количество фактора VII и образование малого базисного количества тромбина на поверхности клеток, несущих ТФ, не нарушено. Но у этих больных вследствие снижения содержания в крови факторов VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В), необходимых для активации фактора X на поверхности активированных тромбоцитов, образование гемостатически значимого количества тромбина значительно замедлено, а, следовательно, замедлен процесс превращения фибриногена в фибрин и снижена устойчивость фибринового сгустка к фибринолитическому воздействию. Все это способствует развитию кровотечений у данной категории больных. При ингибиторной форме гемофилии ингибиторы нейтрализуют активность факторов VIII или IX, соответственно снижается образование достаточного количества тромбина, способствующего превращению фибриногена в фибрин, и устойчивость фибринового сгустка к лизису плазмином. Фактор гFVIIa увеличивает генерацию тромбина на тромбоцитах, вне зависимости от наличия факторов VIII или IX, чем обусловлена его высокая эффективность при гемофилии, в том числе и ее ингибиторной форме, когда лечение обычными дозами дефицитного фактора невозможно [12, 22, 30]. Эффективно используется гFVIIa с целью гемостаза у пациентов с ингибиторной формой гемофилии при проведении оперативных вмешательств, в том числе ортопедических реконструктивно-восстановительных операций [1, 9, 14, 15].

При всех видах патологии тромбоцитов введение гFVIIa способствует купированию и предотвращению тяжелых кровотечений [28, 36]. Введенный пациенту с тромбоцитопенией или тромбоцитопатией фактор гFVIIa обеспечивает дополнительный синтез тромбина на клетках, несущих ТФ, за счет увеличения количества активных комплексов гFVIIa [12]. Тромбин усиливает активацию тромбоцитов, компенсируя их недостаточное участие в активации гемостатических реакций, в присутствии высоких доз гFVIIa усиливается генерация тромбина на тромбоцитах за счет связывания большого числа молекул фактора X [12]. Однако при аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре данный препарат используется только как средство «экстренной помощи», поскольку он не оказывает непосредственного влияния на количество тромбоцитов [8].

Обладая выраженным гемостатическим эффектом, гFVIIa эффективно используется при купировании массивного акушерского кровотечения. При возникновении акушерского кровотечения, угрожающего жизни пациентки, необходимо на этапе его консервативного лечения наряду с интенсивной и инфузионно-трансфузионной терапией начать введение гFVIIa в дозе 90 - 120 мкг/кг [37]. Использование указанных доз препарата, его своевременное введение значительно

снижают частоту и тяжесть акушерских кровотечений, позволяя реализовать органосохраняющую тактику и сохранить репродуктивную функцию женщины [37]. Однократное применение гFVIIa не всегда приводит к окончательной остановке кровотечения, что требует повторных его введений через определенные интервалы времени [18, 26]. Применение гFVIIa для лечения маточного кровотечения у девочек в пубертатном периоде позволило повысить эффективность применения консервативной, комплексной терапии и избежать выскабливания слизистой полости матки [6]. Особенно важно применение гFVIIa при маточных кровотечениях у пациенток с врожденными и приобретенными геморрагическими заболеваниями [19, 33].

Введение эффективного гемостатического агента, который действует только в месте повреждения сосудистой стенки и не вызывает системной активации процессов коагуляции, позволяет улучшить контроль гемостаза и уменьшить смертность от рефрактерных к терапии кровотечений при различных хирургических вмешательствах [4, 27, 34]. Применение препарата фактора гFVIIa позволило значительно снизить риск развития тяжелых кровотечений при проведении больших операций, в том числе у онкологических и кардиохирургических больных [5, 13, 25]. В научной литературе появляется все больше сообщений об успешном использовании препарата как эффективного и безопасного универсального гемостатического средства в клинических ситуациях, когда применение традиционных гемостатиков не дает желаемого результата [13, 16, 29]. Применение гFVIIa сразу после появления первых клинических признаков кровоизлияния в головной мозг способствует значительному замедлению роста гематомы и позволяет снизить смертность при этой тяжелой патологии; отмечается, что при кровоизлиянии в головной мозг более эффективна высокая доза препарата - 160 мкг на 1 кг массы тела [35].

Препарат гFVIIa в качестве заместительной терапии с успехом применяется при лечении кровотечений у пациентов с врожденными и приобретенными коагулопатиями [8, 12, 21]. Свою эффективность гFVIIa доказал при купировании тяжелых кровотечений при гемобластозах [14, 24].

В то же время на поздних стадиях ДВС-синдрома введение гFVIIa часто оказывается малоэффективным из-за развившейся почечной или легочно-сердечной недостаточности. В таких случаях кровотечение удается остановить, однако больной может погибнуть от уже развившейся полиорганной недостаточности [20, 23]. Поэтому применение этого препарата при ДВС-синдроме не исключает необходимости других воздействий, используемых в терапии данной патологии, — от введений свежзамороженной плазмы и гепарина до использования управляемого дыхания и гемодиализа [2, 3].

В настоящее время в Российской Федерации синтезирован первый отечественный фактор свертывания крови (ФСК) препарат Коагил-VII, полученный с помощью современной рекомбинантной ДНК-технологии и предназначенный для лечения больных с ингибиторной формой гемофилии. В Гематологическом научном центре Минздравсоцразвития России (г. Москва) было проведено клиническое исследование терапевтической эффективности и безопасности данного препарата [17]. В результате сравнительного исследования гемостатического действия обоих препаратов у боль-

ных ингибиторной формой гемофилии были сделаны следующие выводы: они в равной степени повышают активность FVII в плазме крови и, по данным ТЭГ и ТГТ, оказывают сходное гемостатическое действие. Наблюдение за пациентами с ингибиторной формой гемофилии показало идентичность клинического эффекта при введении зарубежного и отечественного препаратов фактора rVIIa. [17]. При хирургических вмешательствах у больных гемофилией А с высокими титрами ингибитора (эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов, реампутация правого бедра), во всех случаях использования препарата Коагил-VII был достигнут эффективный гемостаз [11]. Отечественный rFVIIa оказался эффективен у детей с тромбастенией Глянцмана для остановки кровотечения из лунки удаленного зуба и купирования рецидивирующего носового кровотечения [7]. Наблюдение за пациентами с наследственным дефици-

том фактора VII показало идентичность клинического эффекта при введении зарубежного и отечественного rFVIIa [17].

Таким образом, вышеизложенное позволяет заключить, что рекомбинантный активированный фактор VII - эптаког альфа (зарегистрированные в России препараты - НовоСевен и Коагил-VII) в **клинических ситуациях**, когда применение традиционных гемостатиков не дает желаемого результата, является эффективным и безопасным универсальным гемостатическим средством. Его преимуществом является действие только в месте повреждения сосудистой стенки и отсутствие системной активации процессов свертывания крови. Однако на поздних стадиях ДВС-синдрома введение rFVIIa **оказывается недостаточным** из-за уже развившихся полиорганных поражений и не исключает использование других воздействий, необходимых при этой патологии.

Литература

1. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. - М.: Ньюдиамед, 2006. - 215 с.
2. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Морозова Л.Н. и др. Опыт успешного применения рекомбинантного активированного фактора VII в терапии острого ДВС- синдрома // Омский научный вестник. - 2005. - № 30. - С. 85-86.
3. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Морозова Л.Н. и др. Опыт успешного применения рекомбинантного фактора VIIa (НовоСевен) в терапии терминальных акушерских кровотечений // Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии: клинические лекции, тезисы докладов. - М., 2005. - С. 21-23.
4. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Ходоренко С.А. и др. Опыт применения препарата НовоСевен в терапии терминальных кровотечений // Омский научный вестник. - 2005. - № 30. - С. 86-87.
5. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Цыпкина Л.П. и др. Опыт использования рекомбинантного фактора VIIa в терапии кровотечений после хирургического лечения онкологических заболеваний // Современные технологии в онкологии: мат. VI Всероссийского съезда онкологов. - М., 2005. - Т. 2. - С. 263.
6. Богданова Е.А., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В. и др. Лечение профузных маточных кровотечений пубертатного периода // Медицина критических состояний. - 2010. - № 1. - С. 51-53.
7. Вдовин В.В., Наместников Ю.А., Свиринов П.В. и др. Тест генерации тромбина в лабораторном контроле эффективности терапии тромбастенией Глянцмана препаратом Коагил-VII // **Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии** в педиатрии. - 2010. - № 3. - С. 41-44.
8. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. - Изд. третье: в 3-х т. - М.: Ньюдиамед, 2005. - Т. 3. - 400 с.
9. Гринина О.В., Зоренко В.Ю., Карпов Е.Е. и др. Применение рекомбинантного активированного фактора VII при хирургических вмешательствах у больных с ингибиторной формой гемофилии // Гематология и трансфузиология. - 2008. - № 3. - С. 3-5.
10. Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. и др. К вопросу о безопасности и эффективности использования рекомбинантного активированного фактора VIIa при лечении массивных неконтролируемых кровотечений // Вестник интенсивной терапии. - 2005. - № 4. - С. 84-86.
11. 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, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2010. - № 3. - С. 35-40.
12. Папаян Л.П. Современная модель гемостаза и механизм действия препарата НовоСевен // Проблемы гематологии. - 2004. - № 1. - С. 11-17.
13. Плющ О.П., Копылов К.Г., Городецкий В.М. и др. Новая технология остановки и профилактики кровотечений в клинической практике // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2003. - Т. 2, № 2. - С. 83-87.
14. Плющ О.П., Андреев Ю.Н., Городецкий В.М. и др. Рекомбинантный активированный фактор VII в клинической практике: пособие для врачей-гематологов. - М.: МаксПресс, 2004. - 12 с.
15. Плющ О.П., Андреев Ю.Н., Городецкий В.М. и др. Рекомбинантный активированный фактор VII в клинической практике // Проблемы гематологии и переливания крови. - 2004. - № 1. - С. 5-10.
16. Румянцев А.Г., Бабкова Н.В., Чернов В.М. Применение рекомбинантного активированного фактора коагуляции VII в клинической практике // Гематология и трансфузиология. - 2002. - № 5. - С. 36-41.
17. Тарасова И.С. Медицинская помощь больным с ингибиторной формой гемофилии // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2010. - № 1. - С. 3-9.
18. Федорова Т.А., Стрельникова Е.В., Рогачевский О.В. Анализ многоцентрового применения рекомбинантного коагуляционного фактора VIIa (НовоСевен) в лечении массивных акушерских кровотечений // Акушерство и гинекология. - 2008. - № 4. - С. 48-52.
19. Чернуха Е.А., Пучко Т.К., Федорова Т.А. и др. Опыт применения рекомбинантного фактора коагуляции VIIa (НовоСевен) в комплексной терапии массивного кровотечения у родильницы с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой // Акушерство и гинекология. - 2007. - № 1. - С. 65 - 67.
20. Bianchi A. Jackson D., Maitz P., Thanakrishnan G. Treatment of bleeding with factor VIIa in patients with extensive burns. *Thromb. Haemost.*, 2004. - № 91. - P. 203-204.

21. Bruno G.R., Howland M.A., McMeeking A., Hoffman RS. Long-acting anticoagulant overdose: brodifacoum kinetics and optimal vitamin K dosing. *Ann Emerg Med.* 2000. - № 36. - P. 262-267.
22. Butenas S., Brummel K.E., Brand D.F. et al. Mechanism of factor VIIa-dependent coagulation in hemophilia blood // *Blood.* - 2002. - Vol. 99. - P. 923-930.
23. Chuansumrit A., Chantrarojanasiri T., Isarangkura P. et al. Recombinant activated factor VII in children with acute bleeding resulting from liver failure and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* - 2000. - № 11. - P. 101-103.
24. Citak F.E., Akkaya E., Ezer D. et al. Recombinant activated factor VII for severe gastrointestinal bleeding after chemotherapy in children with leukemia // *Turkish J. Haematol.* - 2005. - Vol. 22. - Suppl. Abstr. 338. - P. 155.
25. Citak F.S., Uysal Z., Estem N. et al. Successful use of recombinant FVIIa (Novo- Seven) in the management of cardiac surgery under cardiopulmonary bypass in a patient with congenital FVIIa deficiency // *Turkish J. Haematol.* - 2005. - Vol. 22. - P. 157.
26. Frank W. Bouwraeester. Successful Treatment of Life-Threatening Postpartum Hemorrhage With Recombinant Activated Factor VII Departments of Obstetrics and Gynecology and Hematology, Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam, The Netherlands 1174. - Vol. 101. - № 6. - JUNE 2003 0029-7844/03/.
27. Friederich P.W., Henny C.P., Messeline E.J. et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* - 2003. - P. 361:201 - 205.
28. Gertziakas G.T., Zervas K., Arzoglou P. et al. On the mechanism of action of recombinant activated factor VII administered to patients with severe thrombocytopenia and life-threatening hemorrhage: focus on prothrombin activation // *Br. J. Haematology.* - 2002. - Vol. 117. - P. 705-708.
29. Gilmaz S., Irken G., Tiirker M. et al. Use of recombinant activated factor VII in postoperative life threatening intraabdominal bleeding in a case with amyloidosis // *Turkish J. Haematol.* - 2005. - Vol. 22. - P. 162-163.
30. Hedner U., Erhardtsen E. Potential role for rFVIIa in transfusion medicine // *Transfusion.* - 2002. - Vol. 42. - P. 114-124.
31. Hoffman M., Monroe D.M. A cell-based model of hemostasis // *Thromb. Haemost.* - 2001. - Vol. 85. - P. 958-965.
32. Hoffman M., Monroe D.M. The action of high-dose factor VIIa (FVIIa) in a cell-based model of hemostasis // *Semin. Hematol.* - 2001. - Vol. 38. - № 4. - P. 6-9.
33. Jimfinez-Yuste V., Villar A., Morado M. et al. Continuous infusion of recombinant activated factor VII during caesarean section delivery in a patient with congenital factor VII deficiency // *Haemophilia.* - 2000. - Vol. 6. - P. 588-590.
34. Kenet G., Walden R., Eldad A., Martinovitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa // *Lancet*, Nov. - 1999. - Vol. 354. - P. 1879.
35. Mayer S.A. et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - № 352. - P. 777-785.
36. Monroe D.M., Hoffman M., Allen G.A., Roberts H.R. The factor VII - platelet interplay: effectiveness of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding in severe thrombocytopenia // *Semin. Thrombosis and hemostasis.* - 2000. - Vol. 26. - P. 373-377.
37. Moscardo F., Perez F., De La Rubia J. et al. Successful treatment of severe intraabdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII // *British Journal of Haematology.* - 2001. - Vol. 113. - P. 174-176.
38. Roberts H.R., Monroe D.M., Oliver J.A. et al. Newer concepts of blood coagulation // *Haemophilia.* - 1998. - Vol. 4. - P. 331-334.

Координаты для связи с авторами: Войцеховский Валерий Владимирович - доцент кафедры госпитальной терапии АГМА, доктор мед. наук, тел.: 8-(4162)-42-94-97, +7-961-959-85-37, e-mail: voitsehovskij@yandex.ru; Ландышев Юрий Сергеевич - засл. деятель науки РФ, академик РАЕН, профессор, доктор мед. наук, зав. кафедрой госпитальной терапии АГМА, тел.: 8-(4162)-42-94-19; Есенина Татьяна Владимировна - зав. гематологическим отделением АКБ, тел.: 8-(4162)-42-30-78, +7-924-674-56-09.

