

Maciej Kolban¹, Ina Bałachowska-Kościołek², Michał Chmielnicki¹¹ Klinika Ortopedii Dziecięcej PAM, Szczecin² OIOM SSP ZOZ nad Dzieckiem i Młodzieżą, Szczecin

Zastosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIIa u pacjentów z operacyjną korekcją skoliozy metodą C-D

The use of recombinant coagulation factor VIIa in patients undergoing surgical correction of scoliosis with the C-D method

Słowa kluczowe: skolioza, rekombinowany czynnik VIIa
Key words: scoliosis, recombinant factor VIIa

SUMMARY

Background. Excessive intraoperative bleeding during scoliosis correction extends surgery time, and may increase the risk of complications during surgery and the postoperative period. Recombinant factor VIIa (rVIIa) is widely used to control hemorrhage in patients with hemophilia. Recent reports have examined the use of rVIIa for intraoperative bleeding in patients without coagulopathies. The aim of our study was to evaluate the influence of rVIIa on selected coagulation parameters and blood loss in patients undergoing surgical correction of scoliosis.

Material and methods. 62 patients undergoing surgical correction of scoliosis were included in the study. The treatment group consisted of 29 patients who received rVIIa (20 g/kg). The coagulation parameters were evaluated at 15 minutes, 2 hours, 4 hours and 12 hours after the start of surgery. The control group consisted of 33 patients who underwent the same surgery without pharmacological blood loss control.

Results. A single administration of rVIIa resulted in a reduction of prothrombin (PT) time and APTT. The effect was observed until the 4th hour of surgery, after which time the value of coagulation parameters increased and reached preoperative values after 12 hours. The volume of blood loss in the treatment group was 1046 ml, compared to 1393 ml in the control group.

Conclusions. The use of small doses of rVIIa in healthy patients resulted in rapid thrombin activation at places of tissue damage caused by surgery. During extensive scoliosis surgery, the effect of rVIIa on coagulation process led to a reduction of the time spent in surgery.

STRESZCZENIE

Wstęp. Rozwój technik operacyjnego leczenia schorzeń kręgosłupa zmusza badaczy do poszukiwania czynników, które ograniczałyby utratę krwi, jak również zmniejszały krwawienie podczas tych procedur. Zwiększone krwawienie wydłuża czas zabiegu i podnosi ryzyko wystąpienia powikłań w jego trakcie, jak również w okresie pooperacyjnym. Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa (rVIIa) jest szeroko stosowany w przypadkach hemofilii. Ostatnie lata przyniosły doniesienia o zastosowaniu tego czynnika przy rozległych krwawieniach i zabiegach u pacjentów bez zaburzeń w układzie krzepnięcia. Celem pracy jest porównanie, czy podanie w niskiej dawki rVIIa spowoduje zmianę wybranych parametrów układu krzepnięcia i zmniejszy utratę krwi u pacjentów leczonych operacyjnie z powodu bocznego skrzywienia kręgosłupa.

Material i metoda. Ocenie poddano 62 pacjentów, u których wykonywano korekcję idiopatycznego skrzywienia bocznego kręgosłupa metodą Cotrela-Dubousseta. Grupę badaną stanowiło 29 pacjentów, którym w mo-

mencie rozpoczęcia zabiegu podano rekombinowany czynnik VIIa w dawce 20 µg/kg masy ciała. Następnie oznaczano ponownie parametry układu krzepnięcia po 15 minutach oraz po 2, 4 i 12 godzinach od chwili rozpoczęcia zabiegu. Grupę kontrolną stanowiło 33 chorych, u których wykonywano identyczny zabieg operacyjny, bez podawania jakichkolwiek leków zmieniających krzepliwość krwi.

Wyniki. Podanie jednorazowej dawki 20 µg/kg m. c. rekombinowanego czynnika VIIa powodowało obniżenie czasu protrombinowego (PT) oraz APTT. Działanie preparatu utrzymywało się do 4 godzin od momentu podania, następnie parametry te wzrastały, by po 12 godzinach osiągnąć wartości wyjściowe, stwierdzane przed zabiegiem. W grupie badanej krwawienie śródoperacyjne wynosiło 1046 ml, podczas gdy w grupie kontrolnej – 1393 ml.

Wnioski. Czynniki rVIIa powoduje szybką i krótkotrwałą aktywację trombiny w miejscach uwolnienia czynnika tkankowego (TF). Zastosowanie w tym badaniu rVIIa w małych dawkach u ludzi zdrowych, również spowodowało szybką aktywację trombiny w miejscach tkanek uszkodzonych na skutek wykonywanego zabiegu, gdzie następowało uwolnienie TF i ograniczenie krwawienia, co przy rozległej powierzchni rany operacyjnej, podczas zabiegów w obrębie kręgosłupa, pozwoliło na zmniejszenie utraty krwi.

WSTĘP

Chirurgiczna korekcja skoliozy metodą C-D jest poważnym zabiegiem obciążonym dużym krwawieniem śród i pooperacyjnym.

W czasie operacji utrata krwi wynosi wg różnych autorów średnio 7ml/min i 22 ml/kg wagi ciała [1,2]. Krwawienie pooperacyjne wynosi średnio 30% krwawienia śródoperacyjnego, ale może je też przewyższać [3]. Panuje zgodna opinia, że spodziewana utrata krwi podczas operacyjnej korekcji skoliozy w połączeniu z ubytkiem okołoperacyjnym będzie wynosić około 200 ml krwi pełnej na jeden operowany segment [3,4]. W pojedynczych przypadkach utrata może sięgnąć 500 ml na segment [3].

Zastosowanie wszelkich dostępnych metod ograniczających konieczność podawania krwi allogenicznej jest celem intensywnych badań. Jedną ze stosowanych metod jest podawanie preparatów zmniejszających krwawienie śródoperacyjne. Postanowiono zastosować rekombinowany czynnik VIIa w celu zmniejszenia utraty krwi podczas operacji korekcji skoliozy u pacjentów leczonych w Klinice Ortopedii Dziecięcej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Zastosowano profilaktycznie niską dawkę 20 µg/kg leku.

CEL PRACY

Celem pracy jest ustalenie, czy podawana dawka 20 µg/kg rekombinowanego czynnika VIIa ma wpływ na parametry układu krzepnięcia oraz czy podanie takiej dawki tego czynnika ma wpływ na utratę pełnej krwi i masy erytrocytarnej podczas operacyjnej korekcji skoliozy metodą C-D.

MATERIAŁ I METODY

Badania wykonano u 62 pacjentów leczonych operacyjnie z powodu idiopatycznego skrzywienia kręgo-

śłupa w latach 2002-2004. Średni wiek pacjentów wynosił 16 lat (od 10 do 22 lat). Dziewczęta stanowiły 84% leczonych, a chłopcy 16%.

Badanych podzielono losowo na 2 grupy. W grupie badanej (B) było 29 pacjentów, w tym 4 chłopców i 25 dziewcząt. Grupę kontrolną (A) stanowiło 33 pacjentów, 27 dziewcząt i 6 chłopców.

Operacyjne korekcje wielopłaszczyznowego zaburzenia osi kręgosłupa wykonywano w sposób typowy dla metody opisanej przez Cotrella i Dubousseta. Wszystkie zabiegi w obu grupach wykonywane były przez ten sam zespół operacyjny i anestezjologiczny.

W okresie przedoperacyjnym wykonywano rutynowe badania lekarskie i oznaczenia laboratoryjne.

W dniu zabiegu przed rozpoczęciem operacji oznaczano poziom hemoglobiny, hematokryt, PT, APTT, liczbę płytek i poziom fibrynogenu we krwi. Badania te powtarzano po zakończeniu hemodilucji, 15 minut po dożylnym podaniu rekombinowanego czynnika VIIa oraz po 2, 4, 12 godzinach od rozpoczęcia operacji. U wszystkich pacjentów stosowano hemodilucję hiperwolemiczną, którą rozpoczynano przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego, podając dożylnie 5% glukozę z 0,9% NaCl, 1:1 z płynem wieloelektrolitowym w ilości 25 ml/kg. Po wprowadzeniu do znieczulenia ogólnego kontynuowano podawanie 0,9% NaCl i PWE, w ilości 45 ml/kg/h powiększonej o objętość utraconej krwi (EBL) i diurezy, aż do momentu skończenia zabiegu. Następnie zmniejszano podaż dożylną do 3 ml/kg/h w ciągu 1 doby. Pacjentów znieczulano ogólnie przy użyciu O₂/N₂O i Sevofluranu (Sevorane) i Fentanylu (Phentanylum citricum), Nimbexu (Cisatracurium) w dawkach powtarzalnych. Skurczowe ciśnienie krwi utrzymywano pomiędzy 80-90 mmHg, nie stosując poza Sevofluranem żadnych dodatkowych środków obniżających ciśnienie. Ciśnienie krwi monitorowano metodą inwazyjną przy użyciu monitora PROPAQ. Monitorowano akcję serca, kapnografię, saturację hemoglobiny

i temperaturę centralną oraz diurezę godzinową.

Badania gazometryczne krwi tętniczej, jonogram i hematokryt oznaczano co godzinę lub, w razie potrzeby, częściej. Po zabiegu podawano rutynowo 0,7 mg furosemidu/kg wagi ciała.

W grupie B-29 pacjentów, którzy otrzymali rekombinowany czynnik VIIa (Novo-Seven firmy NovoNordisk) w dawce 20 µg/kg podawano lek dożylnie po wykonaniu hemodilucji i wprowadzeniu do znieczulenia ogólnego przed wykonaniem cięcia skórniego. Pacjenci nie byli objęci przed zabiegiem programem preodonacji krwi własnej i nie otrzymywali erytropoetyny.

Utratę krwi wyliczano wg metody podanej przez Brecker [7].

WYNIKI

Średni czas zabiegu był porównywalny w obu grupach: w B – 186 min (80-280), w K-176 min (180-270). Liczba operowanych segmentów wynosiła średnio 12 w obu grupach. Średnia utrata pełnej krwi podczas zabiegu w grupie B wyniosła 1041,1 ml, a w grupie K-1393,8 ml. Po przeliczeniu tych wartości stwierdzono utratę pełnej krwi w grupie B-20,2 ml/kg i 5,7 ml/min, a w grupie K-25,3 ml/kg i 7,8 ml/min. W okresie pooperacyjnym utrata krwi wynosiła w grupie B-802,1 ml, a w grupie K- 732 ml. Podczas całej hospitalizacji utrata pełnej krwi w grupie B wyniosła 1848,2 ml, a w grupie K-2126,6 ml, co stanowiło odpowiednio 52,1% i 56,3% utraty. Po wyli-

czeniu utraty krwi na jeden operowany segment stwierdzono, że w grupie B utrata wyniosła 158 ml, a w grupie K-183,4 ml. Analiza statystyczna wykazała niższą utratę krwi podczas zabiegu operacyjnego w grupie badanej, szczególnie w okresie zabiegu. Oznaczone parametry laboratoryjne: hematokryt, poziom hemoglobiny, liczba płytek, nie wykazały znamiennych różnic w obu grupach. Znamienne statystycznie różnice stwierdzono w wartościach czasu protrombinowego (PT) – przedstawia to Tab. 1 i APTT – Tab. 2.

OMÓWIENIE

Działanie specyficznej glikoproteiny, zwanej czynnikiem VII, uwidacznia się we wstępnej fazie procesu krzepnięcia krwi natychmiast po zadziałaniu urazu. Produkowany w wątrobie przy udziale witaminy K czynnik VII jest glikoproteina, jednołańcuchowym zymogenem, którego reszty kwasu glutaminowego połączone są z peptydami. Jego stężenie w osoczu wynosi od 0,5-2 ng/ml, a okres półtrwania około 2,5 godziny, co jest okresem bardzo krótkim w porównaniu z innymi czynnikami krzepnięcia. Nie posiada on aktywności enzymatycznej. Badania wykazały, że nieaktywny czynnik VII obecny w osoczu i płynie międzykomórkowym albo w ogóle nie wpływa na przebieg powstawania trombiny, albo go opóźnia współzawodnicząc z czynnikiem VIIa o wiązanie czynnika tkankowego (TF). Tylko 1% czynnika VII obecny jest stale w osoczu jako aktywna forma VIIa.

Uszkodzenie tkanki powoduje natychmiastową

Tab. 1. Wartości PT w obu grupach

Tab. 1. PT values for both groups

Czas/ time	Grupa kontrolna/Control group K					Grupa badana/Treatment group B				
	Średnia/ Average	Mediana/ Median	Min	Max	SD	Średnia/ Average	Mediana/ Median	min	max	SD
15 min	15,33	14,70	10,50	25,00	2,83	7,65	7,00	4,80	13,50	1,98
2 h	14,56	14,40	10,60	20,50	1,86	8,66	8,85	6,00	11,50	1,41
4 h	14,28	14,00	12,00	18,30	1,31	10,19	10,00	8,90	13,80	1,17
12 h	14,13	13,80	11,00	21,10	1,93	13,97	12,75	10,90	23,00	3,14

Tab. 2. Wartości APTT oznaczane w obu grupach

Tab. 2. APTT values for both groups

Czas/ time	Grupa kontrolna-Control group K					Grupa badana/Treatment group B				
	Średnia/ Average	Mediana/ Median	Min	Max	SD	Średnia/ Average	Mediana/ Median	min	max	SD
15 min	42,18	40,20	25,30	81,90	11,33	35,37	33,60	25,00	56,80	7,37
2 h	40,32	36,70	28,00	90,60	13,68	33,35	33,40	19,80	50,10	5,34
4 h	36,70	32,55	24,00	75,60	12,95	30,06	28,10	20,30	61,70	8,39
12 h	32,57	29,90	20,40	82,20	11,31	28,84	28,70	22,80	34,80	3,64

aktywację czynnika VII do VIIa przez wytworzenie kompleksu z kofaktorem – czynnikiem tkankowym TF. Powstający kompleks czynników TF i VIIa jest obdarzony wysoką aktywnością proteolityczną. Aktywuje on czynnik IX i X, powodując powstanie trombiny w miejscu uszkodzenia. Jednocześnie cząsteczki kwasu karboksylglutaminowego czynnika VIIa dołączają się do receptorów płytkowych, co inicjuje procesy fazy amplifikacji. W warunkach fizjologicznych rola czynnika VIIa wydaje się być w tym momencie zakończona [8].

Mechanizm działania czynnika VIIa podanego dożylnie różni się od jego działania fizjologicznego. Wartości jego stężenia przekraczają wtedy we krwi dziesięciokrotnie lub więcej poziom fizjologiczny, zależnie od podanej dawki [9]. W tych warunkach czynnik VIIa działa niezależnie od czynnika tkankowego lub łączy się z TF leukocytów, dołączając do powierzchni płytek w miejscu uszkodzenia [10]. W wyniku tego połączenia czynnik X ulega aktywacji do czynnika Xa, pobudzając kompleks protrombiny.

Dożylnie podany czynnik VIIa stanowi więc rodzaj pomostu dla układu krzepnięcia, omijając działanie czynników Va, VIIIa i IXa [11]. Tłumaczy to skuteczność działania czynnika VIIa w hemofilii A i B oraz w schorzeniach wywołanych zaburzeniami płytek krwi. Czynniki VIIa nie zwiększa prawdopodobnie ilości powstającej trombiny, ale przyspiesza i umożliwia jej powstawanie.

Brak dużego wyrzutu trombiny po leczniczym podaniu czynnika VIIa wyjaśnia brak uogólnionych reakcji zakrzepowych u otrzymujących go pacjentów. Czynniki VIIa, używany dawniej w leczeniu, uzyskiwany był z osocza ludzkiego, co ograniczało jego zastosowanie z obawy przed przeniesieniem infekcji. W latach osiemdziesiątych Davie i jego współpracownicy z Uniwersytetu w Waszyngtonie wyizolowali i sklonowali gen ludzkiego czynnika VII. Gen ten, zlokalizowany w chromosomie 13, został wprowadzony do komórek nerki chomika chińskiego. Rozpoczęto w ten sposób hodowlę macierzystej linii komórkowej, która leży u podstaw produkcji rFVIIa (Novo Seven).

Rekombinowany czynnik VIIa (rFVIIa), produkowany przez firmę Novo Nordisk, nie zawiera ludzkiego białka i wolny jest od wirusów. Obserwowany korzystny wpływ r VIIa u pacjentów z pierwotnymi zaburzeniami układu krzepnięcia skłonił lekarzy do zastosowania tego leku u pacjentów uprzednio zdrowych, skrwawiających się w wyniku urazów wielonarządowych i nie reagujących na tradycyjne leczenie [12]. Uzyskano ustąpienie koagulopatii, powodującej uogólnione sączenie krwi. Powikłań w postaci uogólnionego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego nie

stwierdzono, co zapoczątkowało stosowanie rFVIIa w licznych przypadkach uporczywych krwawień, których umiejscowienie i charakter leżał poza zasięgiem interwencji chirurgicznej. Z przedstawionych danych wynika, że pacjenci grupy B poddawani w naszym ośrodku operacji korekcji kręgosłupa metodą C-D, tracą średnio o 347,7 ml krwi mniej podczas zabiegu operacyjnego. Utrata masy erytrocytarnej wynosi 30% jej wyjściowej objętości. Wartości te są znacznie niższe od średniej utraty podanej przez Mercuriali dla tego typu zabiegu [13,14]. Różnica ta może być spowodowana stosowaną hemodilucją oraz faktem, że nasi pacjenci operowani są zawsze przez tego samego doświadczanego chirurga.

Zwraca uwagę fakt, że pacjenci grupy kontrolnej tracą podczas zabiegu średnio 37% objętości krwi krążącej, a tylko 31% wyjściowej objętości masy erytrocytarnej. Może to być skutkiem hemodilucji.

Wykonując badania pilotażowe przed rozpoczęciem badań właściwych przekonano się, że subiektywna ocena utraty krwi przez anestezjologa obciążona jest dużym błędem. Zanotowana przez mierzenie i ważenie, ilość utraconej krwi pełnej podczas operacji skoliozy metodą C-D jest zaniżona. Duży ubytek masy erytrocytarnej u zdrowych uprzednio pacjentów, którzy nie przeżyli epizodów hemolizy krwi, może być podczas hospitalizacji spowodowany wyłącznie przez krwawienie okołoperacyjne. Dlatego wyniki badań oparte na oznaczeniu utraty krwi metodami subiektywnymi muszą być traktowane sceptycznie.

Ocena utraty krwi w okresie pooperacyjnym jest trudna. Krew wsiąka w krwiaki i okoliczne tkanki, częściowo wypływając przez dren pozostawiony w ranie lub w opatrunki. Z wyników tych wypływa wniosek, że doświadczony lekarz oceniając utratę krwi podczas operacji metodą mierzenia i ważenia powinien założyć, że faktyczna utrata krwi jest co najmniej o 500 ml większa.

W okresie pooperacyjnym, utrata krwi stwierdzona przez objętość drenażu powinna być podwojona.

Podana dawka 20 µg/kg rFVIIa ma duży wpływ na czas protrombinowy badanych pacjentów. PT obniża się w ciągu 15 minut po podaniu leku ze średniej wartości 15,3 sek do 7,6 sek i pozostaje obniżone przez następne 4 godz. normalizując się po 12 godz – oznacza to przyspieszenie wstępnej fazy generacji trombiny. Podobne wyniki uzyskał Friedrich u dorosłych poddawanych operacji usunięcia gruczołu krokowego po podaniu 20 i 40 µg/kg rFVIIa [5]. W dostępnym piśmiennictwie nie napotkano podobnych oznaczeń u dzieci i młodzieży bez uprzednio istniejących zaburzeń układu krzepnięcia. W przedstawianych przez nas grupach pacjentów nie stwierdzono żadnych ubocznych działań leków. Wszystkie opisa-

ne w piśmiennictwie zakrzepowe powikłania rFVIIa dotyczyły pacjentów obciążonych ciężkimi schorzeniami predysponującymi do powstania zakrzepów i zatorów [3].

WNIOSKI

Podanie pacjentom operowanym z powodu skoliozy rekombinowanego czynnika FVIIa powoduje:

- skrócenie czasu protrombinowego i obniżenie APTT w czasie zabiegu,
- zmniejsza krwawienie śródoperacyjne.

PIŚMIENNICTWO

1. Bręborowicz G., Sobieszczyk S., Szymankiewicz M.: Efficacy of recombinant activated factor VII (rF VII a Novo-seven) in prenatal medicine. Archives of prenatal medicine 2002;: 21-27.
2. Brodsky J., Dickson W., Erwin W. D., Rossi C. D.: Hypotensive anesthesia for scoliosis surgery in Jehovah's witnesses. Spine 1991; 16, (3): 304-306.
3. Bryson G. L., Laupaas A., Wells G. A.: Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogenic transfusion? A meta-analysis. Anest. Angl. 1998; (86): 9-15.
4. Chen A. X.: Perioperative management of anemia. Brit. J. of Anaesth. 1998; (81): 20-24.
5. Friedrich P. W., Henny C. P., Messelink E. J., Gerdink M. G., Keller T., Kurth K-H., Büller H. R., Levi M.: Effect of recombinant factor VII a on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double blind placebo controlled randomised trial. The Lancet 2003; 361: 201-205.
6. Gerotziakas G., Zervas K., Arzoglou P., Karavangeli E., Parashou S., Dreden P. V., Clinistakis J., Samama M. M.: On the mechanism of action of recombinant activated factor VII administered to patients with severe thrombocytopenia and life-threatening haemorrhage: focus on prothrombin activation. Brit. J. Of Haematology 2002; (117): 705-708.
7. Brecker M. E., Monk T., Goodnough L. T.: A standardized method for calculating blood loss. Transfusion 1997; (37): 1070-74.
8. Monk G., Goodnough L. T., Brecher M. E.: Acute normovolemic hemodilution can replace preoperative autologous blood donations as a standard of care for radical prostatectomy. Anesth. Analg. 1997; 85: 953-958.
9. Meijer K., Hendriks H. G. D., Wolf J. T. M., Klomp maker J. J., Lisman T., Hagens A. A. M., Sloof M. J. H., Porte R. J., Meer J.: Recombinant factor VII a in orthoptic liver transplantation: influence on parameters of coagulation and fibrinolysis. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2003; 14: (2): 169-173.
10. Monroe D. M., Hoffman M., Olivier M., Roberts J. A.: Platelet activity of high dose factor VII a is independent of tissue factor. Brit. J. of Haematology 199; 542-547.
11. Morenski J. D., Tobias J. D., Jimenez D. J.: Recombinant activated factor VII for cerebral injury-induced coagulopathy in pediatric patients. J. Neurosurgery 2003; (98) 611-616.
12. Sigbahn A.: Cellular consequences upon factor VII a binding to tissue factor. Haemostasis 2000; 30: 41-47.
13. Tobias J. D.: Synthetic factor VII a to treat dilutional coagulopathy during posterior spinal fusion in two children. Anesthesiology 2002; (6): 1522-50.
14. Mercuriali F. G., Inghilleri G.: Proposal of an algorithm to help the choice of the best transfusion strategy. Current Medical Research and Opinion. 1996; 13, (8): 465-478.

Adres do korespondencji / Address for correspondence
Dr hab. n. med. Maciej Kolban
71-781 Szczecin, ul. Wodnika 1
e-mail: maciejkolban@plusnet.pl

Otrzymano / Received 10.01.2005 r.
Zaakceptowano / Accepted 07.04.2005 r.