

ИНТРАОПЕРАЦИОНА ПРИМЕНА АКТИВИРАНОГ РЕКОМБИНАНТНОГ ФАКТОРА VII У ЛЕЧЕЊУ ТРАУМАТСКЕ НЕПЕНЕТРАНТНЕ ПОВРЕДЕ ЈЕТРЕ – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Данијела ПОПОВИЋ

Општа болница, Ужице

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Неконтролисано обилно крварење чест је узрок смртности политрауматизованих особа. Масивна хеморагија у политрауми последица је тешког трауматског оштећења ткива и крвних судова или развоја посттрауматске коагулопатије, или пак – најчешће – комбинованог утицаја ова два узрока. Коагулопатија у трауми настаје рано и она је независан предиктор морталитета политрауматизованог. Њена благовремена корекција значајно може утицати на пад стопе морталитета у трауми.

Приказ болесника У раду је приказан болесник који је падом са висине задобио повреде јетре у пределу десног лобуса, са авулзијом једног дела десног режња, опсежне прскотине на дијафрагмалној и висцералној страни десног режња јетре, као и повреде мозга са крвним садржајем у десној латералној комори, многобројна ситна хеморагијско-контузиона жаришта лоцирана обострано фронтпаријетално, те дифузни мождани едем израженији у десној великожданој хемисфери. Извршена је десна хепатектомија уз примену хируршких техника заустављања крварења (лигатуре, тампонаде, компресије, емболизације), те надокнада циркулаторног волумена (кристалоида и колоида) и надокнада крви и крвних деривата. Примењене су и терапија антифибринолитцима и оксигенотерапија (ендотрахеална интубација и механичка вентилација са високим инспираторним фракцијама кисеоника). Због масивне трансфузије, типа и природе повреде, видљивог паренхиматозног крварења, а услед околности да конвенционалне методе нису дале резултате, интраоперационо је примењен активирани рекомбинантни фактор VII (*rFVIIa*), чиме је крварење успешно редуковано, а потом и заустављено.

Закључак У многим стручним радовима посведочена је успешна примена *rFVIIa* при неконтролисаном крварењу проузрокованом траумом, онда када конвенционалне методе нису давале задовољавајући учинак. Циљ овог рада био је тај да се прикаже успешна примена *rFVIIa* у нашој установи, уз уобичајене мере реанимације и хируршко лечење тешко повређеног болесника са обилним крварењем. Вођени сопственим искуством и подацима из литературе, изводи-мо закључак да је, у случају брзог дијагностиковања, адекватног спровођења конвенционалних метода лечења и примене *rFVIIa*, могуће дати повољнију прогнозу исхода неконтролисаних крварења у политрауми.

Кључне речи: неконтролисано крварење; политраума; активирани рекомбинантни фактор VII (*rFVIIa*)

УВОД

Неконтролисано обилно крварење је у 40% случајева узрок смртности политрауматизованих особа [1, 4, 6]. Отуд је настала потреба да се поред конвенционалних мера за заустављање крварења користе и друга средства с том наменом. Она би морала бити доступна, безбедна, ефикасна у контроли крварења и њихова употреба требало би да изискује минимални ризик од настанка генерализоване артеријске или венске тромбозе.

Исход лечења политрауматизованих особа развојем посттрауматске коагулопатије бива додатно неизванестан. Поремећај коагулације настаје већ у првим минутима по трауми. Разлози за њен настанак вишеструки су: генерализована активација коагулационог система проузрокована обимном траумом ткива која доводи до потрошне коагулопатије, истовремена активација хиперфибринолитичког процеса са онемогућавањем настанка коагулационог чепа, масивна трансфузија и инфузије кристалоида и колоида и – њихове последице – дилуциона коагулопатија, хипотермија, хипокалцемија, ацидоза [2, 3, 6, 7].

Масивна хеморагија у политрауми последица је тешког трауматског оштећења ткива и крвних судова или развоја посттрауматске коагулопатије, или пак – најчешће – комбинованог утицаја ова два узрока [7]. У савременом свету опште је прихваћен концепт *damage control surgery*, којим је крајњи хируршки третман одложен до санирања хипотермије, коагулопатије и ацидозе, названих „троуглом смрти у трауми” [4, 5]. Коагулопатија у трауми настаје рано, у првих 15 минута, и она је независан предиктор морталитета политрауматизованог [2]. Њена благовремена корекција значајно може утицати на пад стопе морталитета у трауми.

У многим стручним радовима заговара се оправданост ране примене активираниог рекомбинантног фактора VII (*rFVIIa*) у трауми, пре него што се успостави летална тријада. Његовом раном применом редукује се даље крварење, као и број употребљених јединица крви и њених деривата. Смањење броја трансфундованих јединица крви, наиме, вишеструко је значајно. Научне студије показале су да је број јединица трансфундоване крви пропорционалан учесталости појаве посттрауматске инфекције и мултиорганске инсуфицијенције (*MOF*) [6].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Петнаестогодишњи младић је због повреда задобијених падом с висине од око 11 метара доведен у ургентно одељење Опште болнице у Ужицу. Иницијалним прегледом установљено је спонтано дисање са знацима респираторног дистреса, те обострано чујан дисајни шум, крвни притисак (ТА) од 110/80 mm Hg и пулс 140-150/min. Болесник је био изразито блед, спорог капиларног пуњења. Југуларне вене нису биле набрекле. Глазгов кома скор (GCS) на пријему је износио 5 бодова, зенице су биле једнаке, кружне, тромих реакција на светлост, поглед је био девиран удесно, на грубе дражи реаговао је абнормалним флексионим покретима (такозваним флексионим увртањем).

Успостављене су три венске линије (каниле промера 16 G), са 1500 ml кристалоидних и 500 ml синтетских колоидних раствора започета је иницијална надокнада течности. Хитно је начињена крвна слика и узета крв за потребе одређивања крвне групе и интеракције, требовано је 1500 ml деплазматисане крви и 1000 ml замрзнуте свежје плазме (ЗСП). Болесник је одмах интубиран уз седацију мидазоламом од 0,05 mg/kg и тиопентомом фракционисаног на по 75 mg (укупно 350 mg). Из тубуса је добијена свежа крв при аспирацији. Пласиран је уринарни катетер и добијен бистар урин. Хитно су извршени рендгенски преглед грудног коша и вратне кичме, ултразвучни (ехо) преглед абдомена и СТ ендокранијума.

На рендгенским снимцима нису уочене фрактурне лезије, као ни знаци хемоторакса, нити пнеумоторакса. Ехо абдомена приказао је нехомогену јетру у пределу десног лобуса и слободну течност у хепатореналном синусу и ректовезикалном шпагу. СТ ендокранијума установљена су постојања крвног садржаја у десној латералној комори и многобројних ситних хеморагијско-контузионих жаришта лоцираних обострано фронтопаријетално, уз дифузни мождани едем израженији у десној великоможданој хемисфери. На костним структурама нису уочене фрактурне лезије. С обзиром на ехо налаз абдомена, болесник је 35 минута по пријему у болницу хитно пребачен у операциону салу.

Вредности свеобухватне крвне слике утврђени по пријему и на почетку операције приказани су у табели 1.

ТАБЕЛА 1. Параметри свеобухватне крвне слике.
TABLE 1. Blood count.

Параметар Parameter	На пријему On admission	На почетку операције Before operation
Еритроцити Red blood cells	4.93	3.95
Хематокрит Hematocrit	40.6%	33.0%
Хемоглобин Haemoglobine	134 g/l	107 g/l
Тромбоцити Platelets	286	283

Болесник је у анестезију уведен мидазоламом од 0,2 mg/kg. У циљу аналгезије кориштен је фентанил, иницијално у дози од 5 µg/kg уз даље фракционисано дозирање, а зарад релаксације болесник је примио рокуронијум-бромид од 0,6 mg/kg. На почетку хирушког захвата забележене су следеће вредности: ТА 140/80 mm Hg, P 140/min, SpO₂ 99%. Централни венски катетер пласиран је путем унутрашње југуларне вене десно. Централни венски притисак износио је +4 cm H₂O, што је указивало на добру иницијалну попуњеност циркулаторног волумена.

Од почетка операције прибежавано је интраоперационом спасавању крви. По лапаротомији је у абдомену нађена велика количина крви, уз авулзију једног дела десног режња јетре и опсежне прскотине на дијафрагмалној и висцералној страни десног режња јетре. Током интервенције је због немогућности брзог успостављања хирушке хемостазе, обилног крварења и – упркос промтној надокнади – развоја хемодинамске нестабилности, *a. hepatica* у два наврата клемована у трајању од по 15 минута. Интраоперациони губитак крви био је процењен на око два циркулишућа волумена, у колектору апарата за интраоперационо спасавање крви аспирирано је 7650 ml, с тим да је процењени губитак у оперативно поље износио око 2000 ml.

Надокнада течности, крви и њених продуката, извршена током операције, приказана је у табели 2.

Хематолошки параметри добијени након операције, по овако извршеној надокнади, приказани су у табели 3.

По извршеној десној хепатектомији је, с обзиром на обилну трансфузију, тип и природу повреде, те на видљиво паренхиматозно крварење, одлучено да се интраоперационо примени активирани рекомбинантни фактор VII. Он је дат у дози од по 100 µg/kg, укупно осам ампула или 9,6 mg.

Болесник је по извршеној операцији спроведен у јединицу за интензивно лечење и подвргнут механичкој вентилационој потпори у режиму бифазним пози-

ТАБЕЛА 2. Надокнада течности, крви и крвних продуката током операције.

TABLE 2. Blood, blood products and solution resuscitation during operation.

Параметар Parameter	Вредност Value
Кристалоидни раствори Cristalloid sollutions	8000 ml
Синтетски колоиди Synthetical colloid solutions	1000 ml
Интраоперационо процесуирана и спасена крв Intraoperatively processed and saved blood	2530 ml
Деплазматисани еритроцити Deplasmatised red blood cells	2710 ml
Замрзнута свежа плазма Fresh frozen plasma	1200 ml
Криопреципитат (доза) Cryoprecipitate (dose)	10

ТАБЕЛА 3. Хематолошки параметри након операције.
TABLE 3. Haematological parameters after operation.

Параметар Parameter	Вредност Value
Еритроцити Red blood cells	3.68
Хемоглобин Haemoglobin	100 g/l
Хематокрит Hematocrit	30.1%
Тромбоцити Platelets	158
<i>aPTT</i>	64.7
<i>INR</i>	2.06
Фибриноген Fibrinogen	1.61 g/l
<i>pH</i>	7.36
Базни ексцес Base excess	-5.6 mmol/l

aPTT – активисано парцијално тромбoplastинско време; *INR* – интернационални нормализовани однос
aPTT – activated partial thromboplastin time; *INR* – International Normalized Ratio

тивним притиском у ваздушном путу (*BiPAP*). Његова респираторна фреквенција била је 12/*min*, респираторни волумен 700 ml, FiO_2 0,4, уз континуирану седацију мидазоламом. Артеријска тензија се стабилизовала у опсегу 110-120 mm Hg, уз тахикардију до 120/*min*. Централни венски притисак износио је +9 cm H_2O , а сатна диуреза у просеку 100 ml/h. У првих шест постоперационих сати крварење на абдоминалне дренаже износило је 50 ml/h, те није било потребе за применом поновљених доза *rFVIIa*. У наредна 24 часа укупно крварење износило је 1000 ml.

На контролном рендгенском снимку грудног коша начињеном првог постоперационог дана уочена је смањена транспарентност десног хемиторакса. Због тога је израђен *СТ* грудног коша, који је приказао фрактурне лезије 3, 8, 10 и 11. ребра и плеурални излив десно, који је потом дренажан.

Наредна два дана пацијент је био на механичкој респираторној потпори (у наведеном режиму). Био је задовољавајуће гасне размене, са спонтаним дисањем, непромењеног неуролошког статуса са пријема, одржане нормотензије, уз, додуше, тахикардију до 120/*min*. Другог постоперационог дана болесник је фебрицирао. Лабораторијским налазима установљени су продужен *PTT* и интернационални нормализовани однос (*INR*), пад броја тромбоцита и фибриногена, пад вредности фактора *VII*, а потом и фактора *V* и *X*, због чега се прибегло супституционој терапији. Видљивих крварења није било.

Трећег постоперационог дана болесник је, зарад наставка лечења, уз адекватну медицинску пратњу пребачен на Војномедицинску академију у Београду.

ДИСКУСИЈА

Са заустављањем крварења насталог у трауми отпочиње се одмах по повређивању, оно траје током транспорта повређеног, до крајње хируршке хемостазе. У лечењу од крварења насталог у трауми приоритетне су конвенционалне методе: хируршке технике заустављања крварења (лигатура, тампонада, компресија, емболизација), надокнада циркулаторног волумена (кристалоида и колоида), надокнада крви и крвних деривата и примена антифибринолитика, те оксигенотерапија (ендотрахеална интубација и механичка вентилација са високим инспираторним фракцијама кисеоника) [4, 5]. Њима би, могуће, ваљало придодати новије агенсе попут *rFVIIa* [7]. Наиме, очекује се да ће велике рандомизирани студије које су још увек у процесу израде расветлити место и улогу *rFVIIa* у контроли обилног трауматског крварења. Међутим, већ сада располажемо бројим стручним радовима (које су од 1999. до 2002. године објављивали Кенет, Мартиновић и О'Нил) који сведоче о успешној примени *rFVI-Ia* при неконтролисаној крварењу проузрокованом траумом, онда када конвенционалне методе нису давале задовољавајући učinak [8]. Стручна јавност очекује да ће у некој од будућих студија бити предочени прецизни подаци о дозирању, броју појединачних доза и правовременој примени *rFVIIa*.

Активирани рекомбинантни фактор *VII* се, уз уобичајене мере реанимације и хируршког збрињавања, успешно примењује на тешко повређене болеснике са обилним крварењем.

ЛИТЕРАТУРА

- Chiara O, Cimbanassi S, Vesconi S. Critical bleeding in blunt trauma patients. In: Vincent JL, editor. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Berlin: Springer-Verlag; 2006. p.244-53.
- Rossaint R, Spahn DR. Trauma: bleeding, coagulopathy and blood component transfusion. In: Vincent JL, editor. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Berlin: Springer-Verlag; 2006. p.255-62.
- Dutton RP, McCunn M. Anesthesia for trauma. In: Miller RD. Miller's Anesthesia. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.2460-71.
- Grounds RM, Seebach C, Knothe C, et al. Use of recombinant activated factor VII (NovoSeven) in trauma and surgery. J Intensive Care Med 2006; 21(1):27-39.
- Grounds M. rFVIIa and its use in severe bleeding in surgery and trauma. Blood Rev 2003; (Suppl 1):S11-S21.
- Boffard KD, Riou B, Warren B, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients. J Trauma Injury 2005; 59(1):8-15.
- Radna grupa za izradu preporuka. Preporuke za upotrebu rekombinantnog aktiviranog faktora koagulacije VII (rFVIIa) kod hiruških pacijenata; 2005.
- Martinowitz U, Kenet G, Segal E, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. J Trauma 2001; 51(3):431-8.

INTRAOPERATIVE USE OF RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII IN TRAUMATIC UNPENETRATING LIVER INJURY – CASE REPORT

Danijela POPOVIĆ

Department of Anaesthesiology, General Hospital, Užice

INTRODUCTION Uncontrolled massive bleeding is often the cause of death of polytraumatized patients. Massive haemorrhage in polytrauma is the consequence of severe tissue and blood vessel damage or the development of posttraumatic coagulopathy. Most often, it is the combination of the two causes. Coagulopathy arises in early stages of trauma and it is an independent predictor of mortality of polytraumatized patients, however, its timely correction can significantly result in the reduction of mortality rate in trauma.

CASE OUTLINE We present a 15-year old male patient who fell from 11 m height and sustained injuries of the right lobe of liver, with partial avulsion and lacerations on the diaphragmal and visceral side of the right lobe. He also sustained brain injuries with presence of blood content in the right lateral chamber, numerous haemorrhagic spots and contusions in frontoparietal region and diffuse brain oedema of the right side of the hemisphere. A partial right sided hepatectomy was performed using the surgical techniques of haemostasis (ligation, tamponade, compression, embolisation), circulatory volume resuscitation (crystalloids and colloids), resuscitation of blood and blood components and the application of antifibrinolytics, as well as oxigenotherapy (endotracheal intubation and mechanical ventilation, with high inspiratory fractions of oxygen). Considering massive transfusions, the type and character of injury and visible oozing, as well as the

fact that conventional methods did not stop the bleeding, recombinant activated factor VII (rFVIIa) was given intraoperatively, which resulted in successful reduction and finally the cessation of bleeding.

CONCLUSION Until today, there are numerous references about successful application of rFVIIa in uncontrolled bleedings in trauma when previously applied conventional methods of haemostasis were not sufficient. We are presenting a case of successful use of rFVIIa in our hospital accompanied by usual surgical measures and reanimation of a severely injured patient with massive bleeding. Based on our experience and available references, in case of timely diagnosis and adequate therapy, such as conventional treatment methods and the use of rFVIIa, uncontrolled bleedings in polytrauma have better prognosis.

Key words: uncontrolled bleeding; polytrauma; recombinant activated factor VII (rFVIIa)

Danijela POPOVIĆ
Služba anestezijske
Opšta bolnica
Miloša Obrenovića 17, 31000 Užice
E-mail: popovicdrd@gmail.com