

## АКТИВИРАНИ РЕКОМБИНАНТНИ ФАКТОР VII И ИНТРАОПЕРАЦИОНО СПАСАВАЊЕ КРВИ У НЕУРОХИРУРШКОМ ЛЕЧЕЊУ ОД АРТЕРИОВЕНСКЕ МАЛФОРМАЦИЈЕ

Весна НОВАК<sup>1</sup>, Будимир ПЕТРОВИЋ<sup>1</sup>, Бранко ЧАЛИЈА<sup>2</sup>, Љиљана МИТОВ<sup>1</sup>, Зоран РАНЧИЋ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Неурохируршка клиника, Клинички центар, Ниш;

<sup>2</sup>Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд;

<sup>3</sup>Хируршка клиника, Клинички центар, Ниш

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Артериовенске (АВ) малформације мозга, због инхерентног повећаног протока крви, узрокују обилно интраоперационо крварење, чиме се компликује хируршко лечење. Примена апарата за интраоперационо спасавање крви и рекомбинантног фактора VIIa знатно редукује компликације током операционог лечења.

**Приказ болесника** Приказали смо случај операционог лечења болесника са АВ малформацијом на мозгу IV степена по Спецлер-Мартиновој скали. Због могућности обилног крварења у току рада кориштен је апарат за интраоперационо спасавање крви, а зарад контролисања крварења и постизања адекватне хемостазе примењен је рекомбинантни хумани фактор VIIa (rFVIIa).

**Закључак** Примена апарата за интраоперационо спасавање крви и активираниог рекомбинантног фактора VII показала се успешном у лечењу АВ малформације IV степена.

**Кључне речи:** активирани рекомбинантни фактор VII (rFVIIa); „сел-сејвер“ (Cell Saver); артериовенска малформација; хемостаза

### УВОД

Артериовенске (АВ) малформације конволутом патолошких крвних судова запремају поље снижене цереброваскуларне резистенције, због чега долази до већег крвног протока кроз малформацију. Оваква природа промене, услед обилног и неконтролисаног крварења, отежава хируршки рад. Нарочите потешкоће причињавају промене јаким доводних грана, те хируршко лечење може бити закомпликовано обилним интраоперационим крварењем. Овакве промене су, због брзог протока крви, неподесне и за емболизацију. Њиме је, наиме, онемогућено пласирање емболуса, те настаје опасност од тога да кретање емболуса ношеног крвном струјом поприми нежељени правац. Због тога је установљаване операционог морталитетно-морбидитетног ризика један од најзначајнијих фактора у стварању терапијског програма за лечење болесника са АВ малформацијама.

Излив веће количине крви може узроковати настајак стечене дилуционе коагулопатије. Она је узрокована губитком велике количине крви, као и надокнадама циркулаторног волумена кристалоидно-колоидним растворима. Сем тога, неки колоидни раствори ометају коагулацију и инхибирају функцију тромбоцита. Због тога је примена апарата за интраоперационо спасавање крви, као и новог високопотентног хемостатика, хуманог активираниог рекомбинантног фактора VII (rFVIIa), у комбинованој употреби са другом неурохируршком опремом, веома корисна.

Интраоперационо спасавање крви је посебан вид прикупљања крви аспириране из оперативне ране и саставни је део спровођења хируршке интервенције

у операционој сали. Премда се „спасавање” описно приписује крви, њиме су заправо „спасени” само еритроцити, док се остали састојци центрифугирањем и испирањем физиолошким раствором одбацују. Овај начин прикупљања крви је у пређашњем времену био својство искључиво кардиохируршких захвата, да би се у савременој пракси усталио и у рутини других хируршких дисциплина: васкуларне, ортопедске, неурохируршке, трауматолошке, те у трансплантацији јетре, бубрега и срца.

С друге стране, да би се умањио ризик од излива веће количине крви, у протоколе лечења уведена је примена високопотентног rFVIIa, којим се постиже снажни хемостатски ефекат и код пацијената са акутним нехемофилним крварењима. Механизам дејства rFVIIa заснован је на појачаном директном стварању FIXa и FXa на активираним тромбоцитима. FXa са FVa из протромбина ствара тромбин, који потом преводи фибриноген у фибрин [1]. И мале количине FV и FX довољне су за стварање тромбина, који доводи до даљег активирања тромбоцита, стварања стабилнијег тромбина и – услед активације тромбином активираниог инхибитора – редукације фибринолизе. Потребно је напоменути то да је дејство rFVIIa ограничено на место озледе крвног суда, те да чак ни у великим дозама не узрокује хиперкоагулацију.

Због свега тога се примена rFVIIa, подједнако у конзервативном у операционог лечењу, распрострањила и у пољу неурохирургије. Механизмом његовог дејства омогућено је заустављање раста спонтаног интрацеребралног хематома [2, 3]. rFVIIa се, у циљу успостављања контроле крварења и онемогућавања настанка интрацеребралног хематома [4], такође приме-

њује и у лечењу од тешких контузија мозга праћених дифузном хеморагијом и других траума. У оперативном неурохируршком раду употребљава се при лечењу од јако васкуларизованих туморских процеса [5, 6], чиме се деинтензивира крварење и олакшава уклањање туморске промене.

Комбинованом применом апарата „секвестра 1000” (*Sequestra 1000*) и *rFVIIa* омогућено је хируршко решавање АВ малформације IV степена.

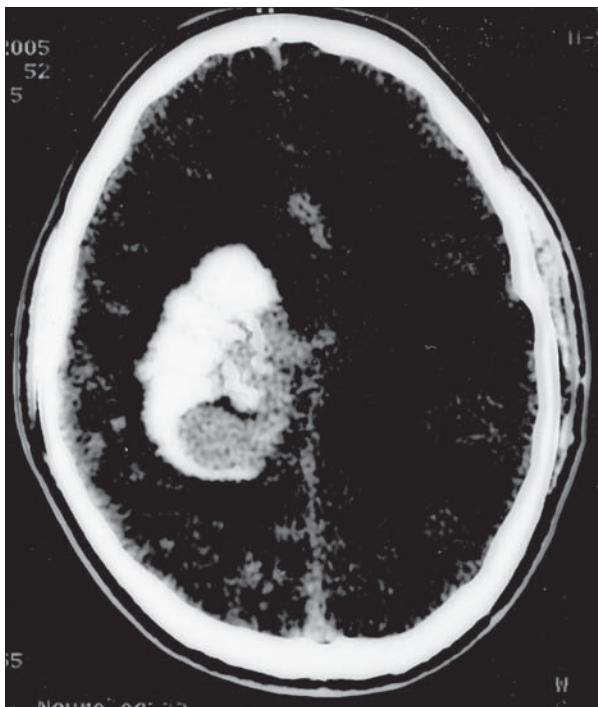
### ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 29 година упућен је на неурохируршку клинику због јаке главобоље праћене повраћањем, поремећајем стања свести до ступња сопора и одузетости леве руке и ноге. Болест је наступила дан пре пријема клинику, нагло и неочекивано. У матичном здравственом центру начињен је СТ мозга, који је показао постојање интрацеребралног хематома пречника  $80 \times 120 \text{ mm}$ , у париеталној парасагиталној десној позицији (Слика 1).

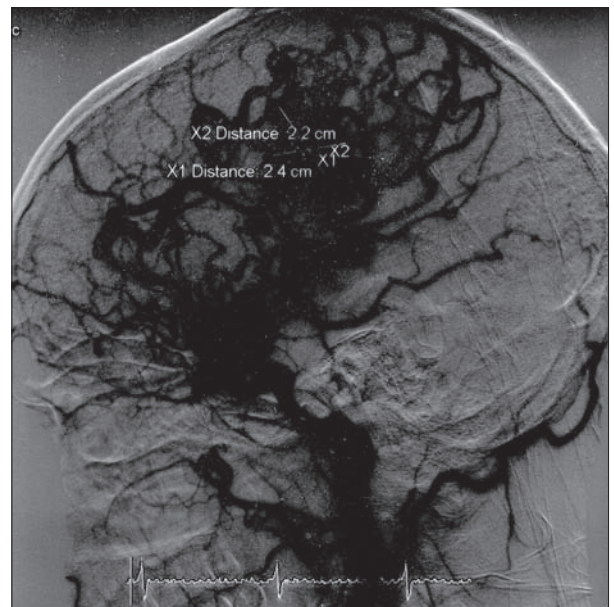
На пријему је болесник био дубоко сомнолентан, еупноичан, са артеријским притиском  $140/90 \text{ mm Hg}$  и гликемијом  $10 \text{ mmol/l}$ . Установљена је хемиплегија лево уз очување функције кранијумских нерава обострано, што погодује локализацији хематома у односу на моторну зону. Болесник је у току хоспитализације стабилизован и припремљен за панангиографију (ангиографију сва четири крвна суда), извршену дан након пријема. Ангиографијом је утврђено постојање артериовенске малформације мозга димензија  $80 \times 50 \times 40 \text{ mm}$  у париеталној парасагиталној десној

позицији (Слике 2а и 2б). АВ малформација хранила се из сва три слива кранијумских крвних судова (оба каротидна и вертебралног), а празнила се преко десног сагиталног синуса, десне *v. cerebri internaе*, трансверзалног синуса и Лабеове вене. Наречена АВ малформација била је у IV степену промене по Спецлер-Мартиновој скали.

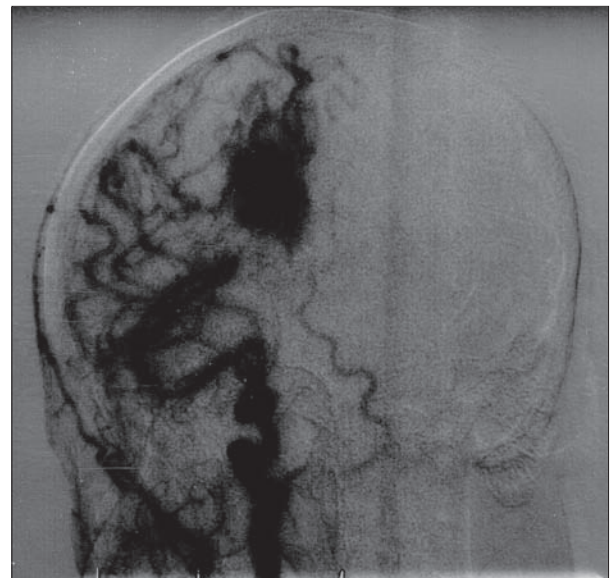
Болесник је припремљен за операциони захват, који је уследио пет дана након почетка болести. Преоперационо, болесник био је истоветног неуролошког налаза као на пријему, неуровегетативно стабилан, еупноичан, вредност гликемије била је  $13 \text{ mmol/l}$ . Фактори коагулације и протромбинско време били су у границама нормалног (тромбоцити  $90 \times 10^9/l$ , парцијално тромбoplastинско време 26 секунди, интернационални нормализовани однос – *INR* 1,00). Оперативни



СЛИКА 1. СТ мозга.  
FIGURE 1. CT brain scan.



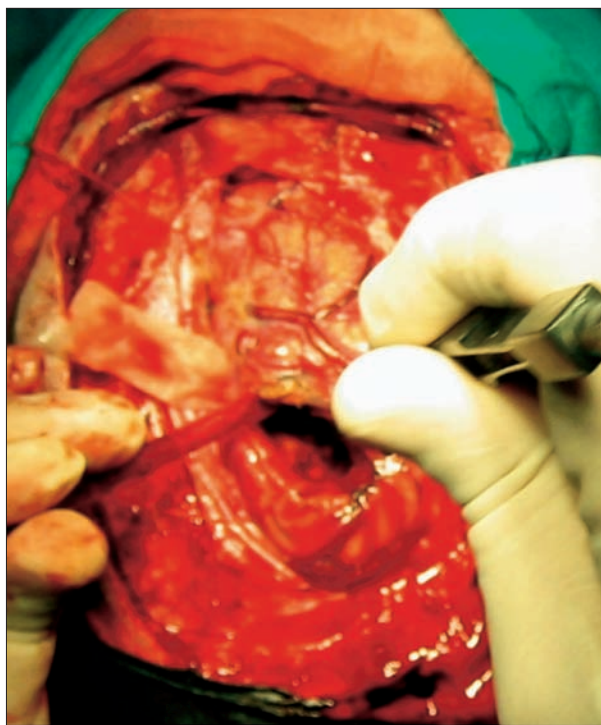
СЛИКА 2а. Контрастни снимак артериовенске малформације.  
FIGURE 2а. Contrast view of arteriovenal malformation.



СЛИКА 2б. Контрастни снимак артериовенске малформације.  
FIGURE 2б. Contrast view of arteriovenal malformation.

план сачињен је тако да је узимао у обзир величину хематома, блискост моторних зона и могућност њиховог оперативног оштећења приликом манипулације и препарирања крвних судова који директно хране АВ малформацију. Истовремено, требало је водити рачуна о могућности оперативног затварања вишеструких дренажних венских крвних судова АВ малформације, пражњених у површне (сагитални синус, трансверзални синус, Лабеову вену) и централно постављене венске структуре мозга (*v. cerebri interna*).

У току операције настојали смо да постигнемо затварање фибера АВ малформације који потичу из артеријских крвних судова сва три слива, односно из перикалозне артерије са леве и десне стране, *a. cerebri mediae* са десне стране и десне *a. cerebri posterior*. Током препарирања наведених крвних судова и њиховог искључивања из циркулације наступило је контролисано крварење из многобројних паренхиматозних крвних судова који су комуницирали са ангиомом. Тај губитак крви, очекиван у оваквим патолошким променама, навео нас је да у току хируршког захвата користимо „сел-сејвер” (*Cell Saver*), апарат за интраоперационо спасавање крви. У интраоперационом крварењу, наиме, током 30-40 минута губи се око 2200 ml крви, крвни притисак пада на 90/60 mm Hg, фактори коагулације и протромбинско време бележе пад (*PT* 70%, *aPTT* 25, *INR* 1,00). Због свега наведеног прибегли смо примени *rFVIIa*, у дози од 120 µg/kg ТТ (6,2 mg). Њоме је крварење из перфорантних артеријских крвних судова у потпуности заустављено, а артерије које су директно пуниле АВ малформацију искључене су коагулацијом, клипсовањем и ре-



СЛИКА 3. Интраоперациони снимак артериовенске малформације.  
FIGURE 3. Intraoperative view of arteriovenal malformation.

секцијом. АВ малформација у целости је уклоњена уз електрокоагулацију дренажних венских крвних судова (Слика 3).

Због непромењених ниских вредности фактора коагулације и протромбинског времена (*PT* 70%, *aPTT* 25, *INR* 1,00) и зарад постизања хемостазе (Слика 4), примена *rFVIIa* је, у својству сигурносне дозе, у истој количини поновљена. Интраоперационо је изгубљено 2200 ml крви, али је употребом апарата „секвестра 1000” интраоперационо ауотрансфузијом болеснику враћено 800 ml аутологно „исправних”, концентрованих еритроцита са физиолошким раствором, у количини истоветној количини изгубљене крви. Значајно је, такође, истаћи да током интервенције није вршена трансфузија алогене крви, као ни других крвних састојака (Слика 4).

Болесник је након операције кратко, до престанка дејства анестетика, задржан на механичкој вентилацији. По истеку 24 часа након операције болесник је био свестан, контактибилан, неуровегетативно стабилан. Гликемија је била 14 mmol/l, фактори коагулације и протромбинско време били су у границама нормалног (*PT* 130 %, *aPTT* 26, *INR* 1,00).

Петог постоперационог дана уочени су покрети у одузетим екстремитетима. На отпусту, деветог дана након операције, болесник је имао левострану хемипарезу. Његово лечење настављено је на Клиници за физикалну медицину и рехабилитацију.

## ДИСКУСИЈА

Приказан је случај решавања АВ малформације IV степена. Преоперациони коагулациони статус болесника био је у границама нормалног. Величина и васкуларизација промене изискивала је нашу спремност на адекватну реакцију у случају могућег излива веће количине крви. Интраоперационо враћање крви,



СЛИКА 4. Постоперациони приказ артериовенске малформације.  
FIGURE 4. Postoperative view of arteriovenal malformation.



као и примена *rFVIIa*, били су метод избора у операционом раду.

Током интервенције је, у циљу редуковања крварења, примењен *rFVIIa*, препарат који има делотворно хемостатско дејство у заустављању обилних и тешких крварења. Последњих година *rFVIIa* се, сем на болеснике са хемофилијом, примењује и у трансплантацији јетре [7], кардиохирургији [8], у лечењу од траума [9] и неурохирургији [10].

У изнесеном случају *rFVIIa* је употребљен у две дозе од 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ТТ. Прва је дата у току лечења самог процеса и, у циљу постизања сигурне хемостазе, поновљена је при његовом окончању.

Примена *rFVIIa* у неурохирургији честа је и у збрињавању јако васкуларизованих туморских процеса. Карадимов (*Karadimov*) и сарадници [6] приказали су болеснике којима је, због обилног крварења у току збрињавања туморских процеса на мозгу, дат *rFVIIa*, чија је употреба имала одличан хемостатски ефекат и омогућила успешно завршавање хируршких захвата. Делотворност примене *rFVIIa* потврђена је и у лечењу од хемангиоперицитомата [5] и у дечјој неурохирургији [11].

Будући да је полуживот *rFVIIa* кратак (мање од два часа) и да он делује само на местима оштећења зида крвног суда, компликације, односно тромбоемболије, ретке су и установљене у мање од 1% случаја [12]. Ипак, позорност није излишна у његовој примени на болеснике са артеросклеротичним крвним судовима и на дијабетичаре.

Применом апарата „секвестра 1000” и *rFVIIa* омогућени су оптимални услови за хируршко лечење АВ малформације IV степена. Овим терапијским поступком практично је, упркос високом ризику од крварења током операције АВ малформације, избегнута неопходност лечења трансфузијом крви и крвних деривата, као и ризици које она подразумева.

*RfVIIa* је, судећи по нашим искуствима, одличан хемостатик. Њиме је успостављена контрола крварења и, применом при крају интервенције у својству сигурносне дозе, спречено стварање хематома у ложи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Roberts HR. Recombinant factor VIIa: a general hemostatic agent? *Yes. J Tromb Haemost* 2004; 2:1-4.
2. Emler LL, Crippen D. Early recombinant activated factor VII for intracerebral hemorrhage reduced hematoma growth and mortality while improving functional outcomes. *Journal club critique; Critical Care* 2006; 10:304.
3. Mary S, Brun N, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl Med* 2005; 352:30-8.
4. Zaaroor M, Bar-Lavie Y. The use of recombinant factor VIIa in head injury: a report of five cases. *J Semin Hematol* 2003; 41(Suppl 1):175-6.
5. Gerlach R., Marquardt G, Wissing H, et al. Application of recombinant factor VII during surgery for a giant skull base hemangiopericytoma to achieve save hemostasis. *J. Neurosurg* 2002; 96:946-8.
6. Karadimov D, Binev K, Nachov Y, Platikanov V. Use of activated recombinant factor VII (Novo Seven) during neurosurgery. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2003; 4(15):330-2.
7. Mejer K, Hendiks HG, de Wolf JT, et al. Recombinant factor VIIa in orthotopic in liver transplatation: Influence on parameters of coagulation and fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14:169-74.
8. Hekdiriks HG, Vander-Maaten JM, de Wolf JM, et al. An effective treatment of severe intractable bleeding after valve repair by one single dose of activated recombinant factor VII. *Anesth Analg* 2001; 93:287-98.
9. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001; 51:438-9.
10. Rice KM, Lavidge GF. Novo Seven (recombinant factor VIIa) in central nervous systems bleeds. *Hemostasis* 1996; 26(Suppl 1):131-4.
11. Haisel M, Nagib M, Madsen L, Alishienh M, Bendel A. Use of recombinant factor VIIa (rFVIIa) to control intraoperative bleeding in pediatric brain tumor patients. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43(6):703-5.
12. Poon MC, d'Oiron R. Recombinant activated factor VII (Novo Seven) treatment of platelet-related bleeding disorders. *International Registry on Recombinant Factor VIIa and Congenital Platelet Disorders Group. Blood Coagial Fibrinolysis* 2000; Supp1(2):55-68.

## RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII AND INTRAOPERATIVE USE OF CELL SAVER IN NEUROSURGICAL TREATMENT OF ARTERIOVENAL MALFORMATION

Vesna NOVAK<sup>1</sup>, Budimir PETROVIĆ<sup>1</sup>, Branko ČALIJA<sup>2</sup>, Ljiljana MITOV<sup>1</sup>, Zoran RANČIĆ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Neurosurgery Clinic, Clinical Centre of Niš, Niš; <sup>2</sup>Institute for Cardiovascular Diseases "Dedinje", Belgrade;

<sup>3</sup>Surgery Clinic, Clinical Centre of Niš, Niš

**INTRODUCTION** Arteriovenous (AV) malformation of brain causes abundant intraoperative bleedings, because of increased blood flow, which complicates operative treatment. The use of cell saver for intraoperative salvage of blood and recombinant activated factor VII (rFVIIa) significantly reduces complications during operative treatment.

**CASE OUTLINE** We present a 29-year old male patient with AV malformation of the 4<sup>th</sup> degree on Spetzler-Martin scale. Because of the possibility of abundant bleeding, a cell saver (Sequestra 1000 Metronic, USA) was used, and to achieve and control adequate haemostasis, we used rFVIIa.

**CONCLUSION** The use of cell saver for intraoperative blood salvage and rFVIIa proved successful in operative treatment of AV malformation of 4<sup>th</sup> degree.

**Key words:** recombinant activated factor VII (rFVIIa); cell saver; arteriovenous malformation; haemostasis

Vesna NOVAK  
Neurohirurška klinika, Klinički centar Niš  
Bulevar dr Zorana Đinđića 48, 18000 Niš  
Tel.: 018 236 592  
E-mail: novakvesna@yahoo.com