



## Новая концепция лечения диффузного альвеолярного кровотечения (ДАК)

15-й съезд ФАР, г. Москва, 2016.09.17-20.



**Dr. Сюч Аттила**

Заведующий отделением анестезиологии  
и интенсивной терапии  
Jós András областная больница,  
город Ньиредьхаза,

**Венгрия**

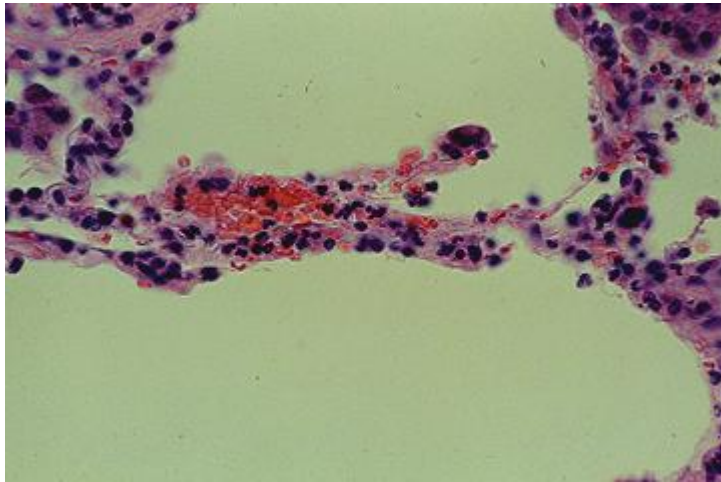


# Массивное легочное кровотечение

- **Определение:** массивным называем легочное кровотечение если кровохарканье в объеме более 500 мл в сутки или темп кровотечения более 100 мл в час
- Современное определение базируется на клинических симптомах и в независимости от темпа и от объема кровопетери **массивном называет все случаи легочного кровотечения если возникает легочная недостаточность или гемодинамическая нестабильность!**
- 2-5% от всех случаев кровохарканья - массивное легочное кровотечение
- **Смертность** может достигь даже 50 – 60 %!
- Кровотечение может возникнуть из больших сосудов (art. pulmonalis, art. bronchialis) или из дистальных легочных регионов (**это диффузное альвеолярное кровотечение – „diffuse alveolar hemorrhage(ДАН)”**)

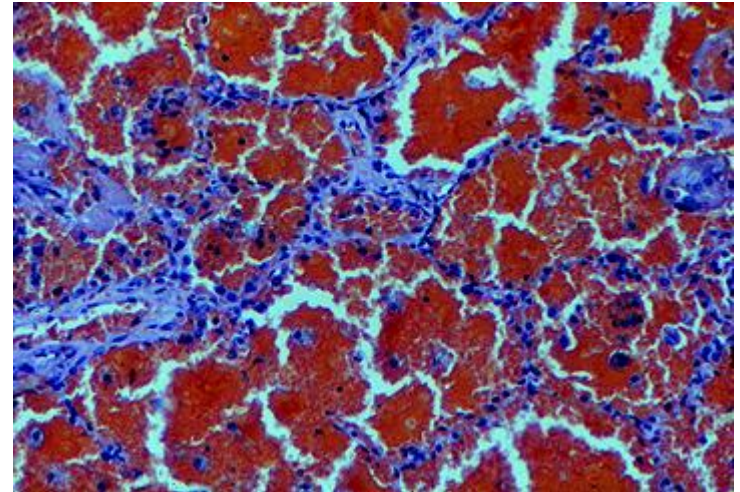
# Диффузное альвеолярное кровотечение (ДАК)

Кровотечение из альвеолярного пространства причиной которого является повреждение или воспаление артериол, венул, стенки альвеол или капиллярного интерстиция. Гистологически различаем три типа ДАК:



## **Pulmonary capillaritis:**

самое частое

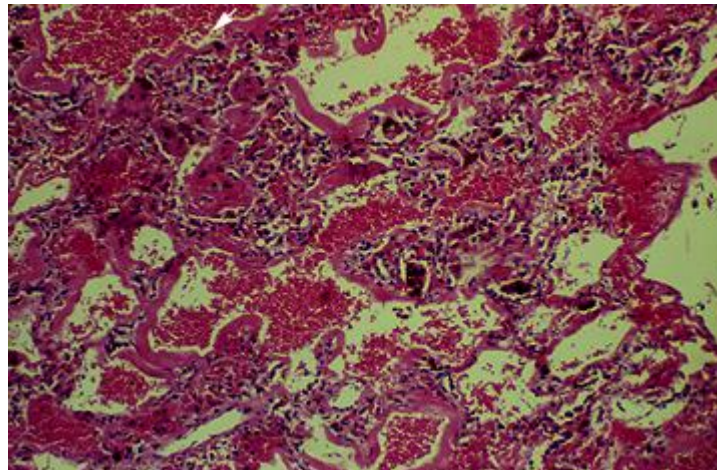


## **Bland pulmonary hemorrhage:**

повреждение эпителия без капиллярита и васкулита

## **Diffuse alveolar damage:**

экстравазация красных кровяных тел или от прямого повреждения или от воспаления



# Diffuse Pulmonary Hemorrhage: Clues to the Diagnosis

John P. Lichtenberger III, MD, Subba R. Digumarthy, MD, Gerald F. Abbott, MD, Jo-Anne O. Shepard, MD, and Amita Sharma, MBBS

**TABLE 1.** Etiology of diffuse pulmonary hemorrhage

<u>Vasculitis</u>	<u>Pulmonary renal syndromes</u>	<u>Autoimmune</u>	<u>Drug effect</u>	Idiopathic pulmonary hemosiderosis
Wegener granulomatosis	Goodpasture syndrome	Systemic lupus erythematosus	Anticoagulation	
Churg-Strauss syndrome	Connective tissue diseases	Antiphospholipid antibody syndrome	Drug-induced thrombocytopenia	
Microscopic polyangiitis	IgA nephropathy		Unknown mechanism	

**TABLE 2.** Drugs associated with diffuse pulmonary hemorrhage

Amiodarone  
 Propylthiouracil  
 Abciximab  
Anticoagulant therapy  
 Nitrofurantoin  
 Phenytoin  
 Penicillamine\*  
 Carbimazole\*

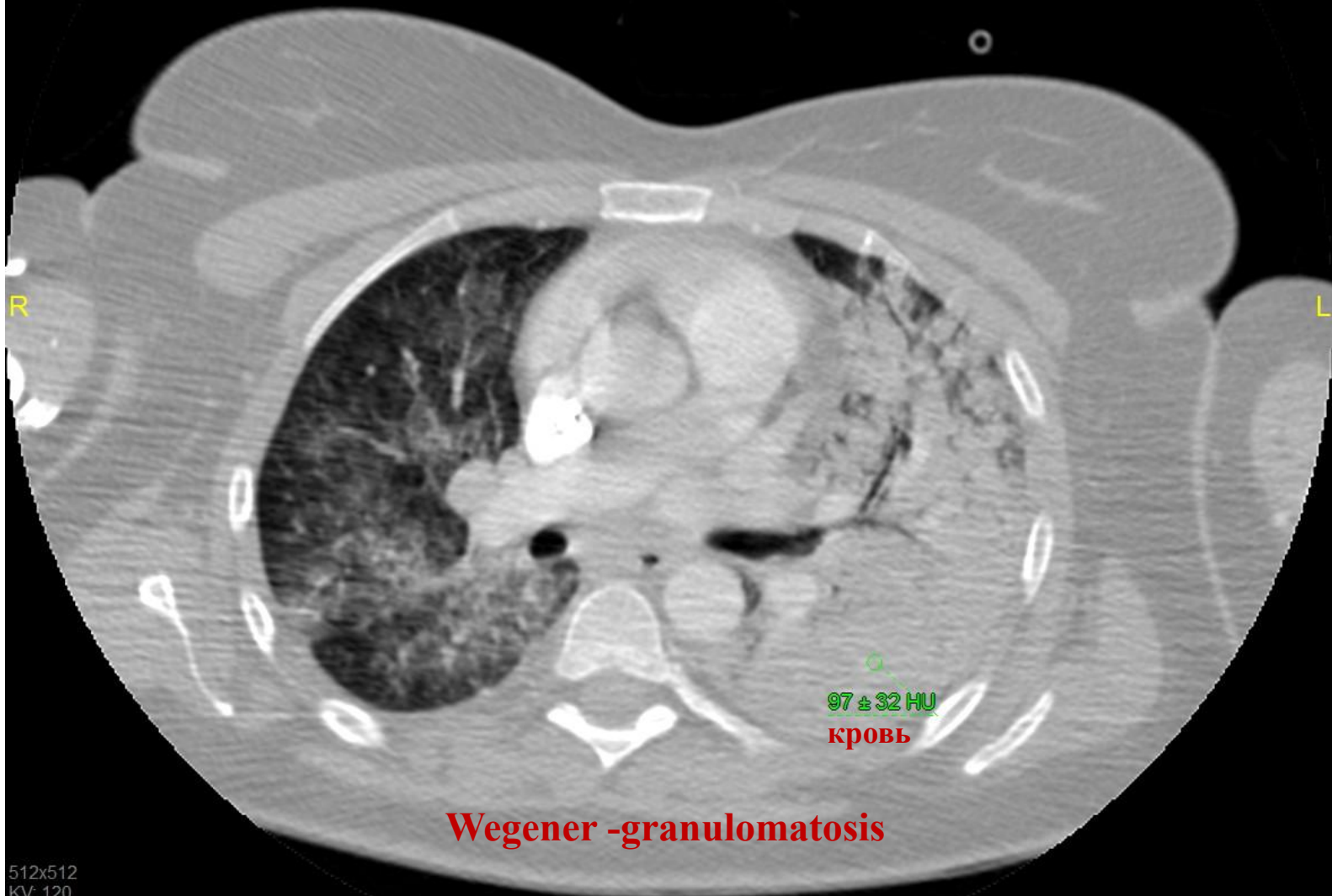
\*Can rarely cause a pulmonary renal syndrome similar to Goodpasture syndrome.

# Диагностика

- **Цель:** как можно быстрее найти причину, локализовать место и источник кровотечения и самое главное диагностировать первичное заболевание!
- Клинические симптомы! : „**patient based medicine**”
- Все диагностические методы: радиография, СТ, MRI, **бронхоскопия** (при массивном кровотечении и нестабильном состоянии сразу, в других случаях спустя 10-18 часов)
- Артериография ( 90% источником кровотечения является сосудистая система art. bronchialis)
- Лабораторные исследования

Даже используя все эти методы в начале легочного кровотечения в 5-10% случаях причину возникновения не можем точно диагностировать!





512x512  
KV: 120  
MA: 402  
Zoom:2.3  
FOV: 364x364mm



W:1379  
C:-201

# Лечение

**Самое главное** лечение основного/первичного заболевания и параллельно с этим использовать все возможности симптоматической терапии!

**Всегда надо помнить: больные умирают не от кровотечения, от кровавого шока, а от асфиксии, гипоксии!!**

- Обеспечение свободных легочных путей! Если необходимо ИВЛ: сторона кровотечения снизу, селективная интубация здоровой стороны
- **Консервативная терапия:** лекарства и препараты крови
- **Бронхоскопические возможности**
- Эндоваскулярные (радиологические) методы: например эмболизация бронхиальной артерии (85%-й успех)
- Электротерапия – лазерная терапия – криотерапия – аргон плазма коагуляция
- Хирургические возможности

# Дебреценский Университет Медицинский Факультет

В отделении интенсивной терапии (25 коек) Терапевтической клиники (региональный иммунологический и гематологический центр) за 3 года (2012-2015) мы лечили **16 больных с легочным кровотечением(DAH) : 10 больных ANCA+ pulmonalis vasculitis, 5 больных после трансплантации костного мозга и 1 больной с кровотечением из легких на почве цирроза печени.**

Мы анализировали все наши данные, методы и возможности лечения, исход заболеваний и на основе современных научных данных, новых консервативных терапевтических возможностей разработали для себя новую концепцию лечения диффузного альвеолярного кровотечения.

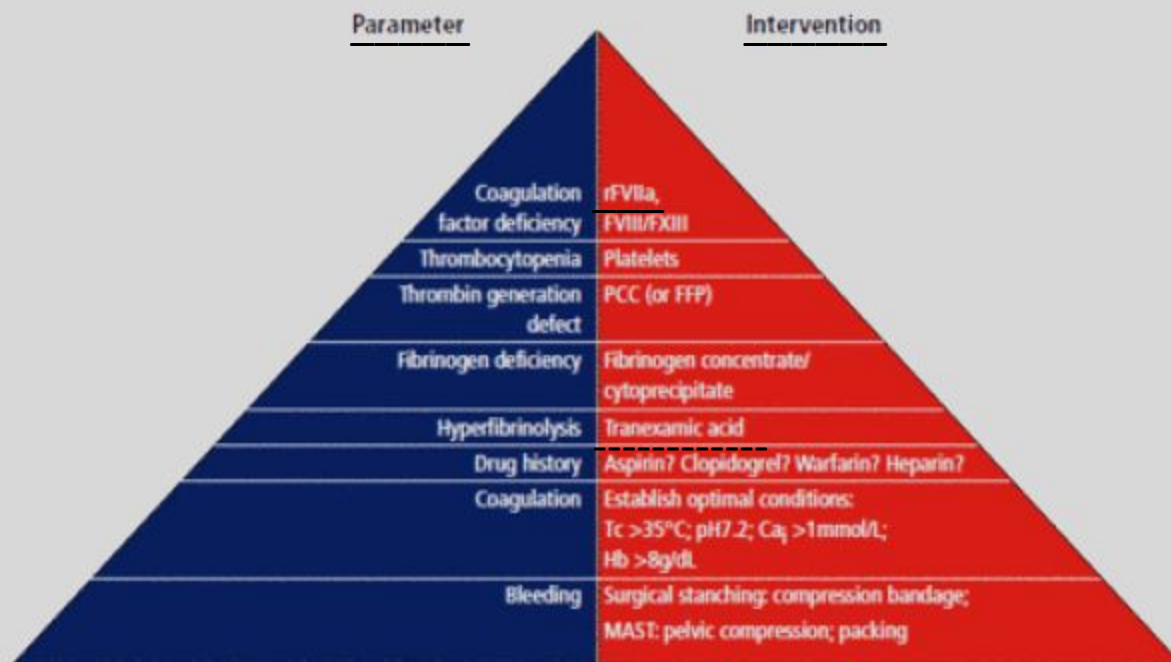




# Основные принципы лечения кровотечений

Klaus Görlinger Essen  
„Görlinger Piramis“

«Пирамида Гырлингена»



PCC, prothrombin complex concentrate; FFP, fresh frozen plasma; Tc, core temperature; Ca<sub>i</sub>, ionised calcium; Hb, haemoglobin.





## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

**NovoSeven<sup>R</sup>** 1 mg (50 KIU) powder and solvent for solution for injection

### 4.1 Therapeutic indications (показания к применению):

NovoSeven is indicated for the treatment of bleeding episodes and for the prevention of bleeding in those undergoing surgery or invasive procedures in the following patient groups:  
in patients with **congenital haemophilia** with inhibitors to coagulation factors VIII or IX > 5 Bethesda Units (BU)

in patients with congenital haemophilia who are expected to have a high anamnestic response to factor VIII or factor IX administration

in patients with **acquired haemophilia**

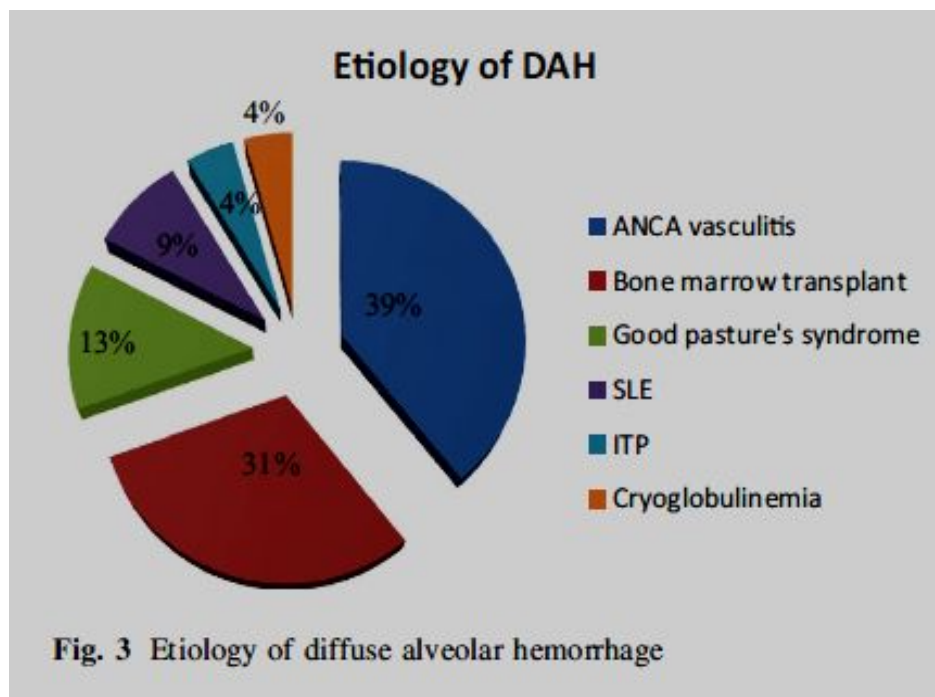
in patients with **congenital FVII deficiency**

in patients with **Glanzmann's thrombasthenia** with antibodies to GP IIb - IIIa and/or HLA, and with past or present refractoriness to platelet transfusions.

## Use of Activated Factor VII in Patients with Diffuse Alveolar Hemorrhage: A 10 Years Institutional Experience

Vikas Pathak<sup>1</sup> · Judy Kuhn<sup>1</sup> · Don Gabriel<sup>2</sup> · Jennifer Barrow<sup>1</sup> · J. Charles Jennette<sup>3</sup> · David C. Henke<sup>1</sup>

University of North Carolina Hospital, **10 лет, 23 больных, rFVIIa внутривенно 35-120 мг/кг веса, при необходимости повторили, max. 4 раза в день, средняя доза: 5±3 мг**



# Use of Activated Factor VII in Patients with Diffuse Alveolar Hemorrhage: A 10 Years Institutional Experience

Vikas Pathak<sup>1</sup> · Judy Kuhn<sup>1</sup> · Don Gabriel<sup>2</sup> · Jennifer Barrow<sup>1</sup> · J. Charles Jennette<sup>3</sup> · David C. Henke<sup>1</sup>

**Table 1** Outcomes of patients with DAH who received rFVIIa

Diagnosis	No. of patients	Mean age (years)	Alveolar hemorrhage	ICU admission	Intubation	RFVIIa dose (mean) (mg)	Other treatments	Mortality
ANCA vasculitis	09	48	Resolved	Yes	6/9	09	Plasmapheresis, corticosteroids, and cytotoxic drugs	1/9
Bone marrow transplant	07	44	Resolved	Yes	6/7	11	Platelet transfusions and corticosteroids	6/7
Good pasture's syndrome	03	42	Resolved <sup>1</sup>	Yes	3/3	3.5	Plasmapheresis, corticosteroids, and cytotoxic drugs	1/3
SLE	02	24	Resolved	Yes	2/2	5.5	Plasmapheresis, platelet transfusion, and corticosteroids	0
ITP	01	57	Resolved	No	No	02	Platelet transfusion, IVIG, and corticosteroids	0
Cryoglobulinemia	01	60	Resolved	Yes	1/1	15	Plasmapheresis, corticosteroids, and cytotoxic drugs	0
Total	23				18/23			8/23

ANCA anti-neutrophil cytoplasmic antibody, SLE systemic lupus erythematosus, ITP idiopathic thrombocytopenic purpura, IVIG intravenous immunoglobulin

Resolved In one patient with Good pasture's syndrome, bleeding did not stop and the patient died

Other treatments The corticosteroids used was methylprednisone; cytotoxic drugs used were either cyclophosphamide or rituximab based on the severity of illness

**23 больных лечили за 10 лет - легочное кровотечение во всех случаях остановилось!**  
8 больных потеряли, но не от легочного кровотечения. Побочные явления не наблюдались.

## Conclusion

Activated recombinant Factor VII seems to have achieved hemostasis in patients with diffuse alveolar hemorrhage.

This gives us time to treat the underlying cause of DAH.

However, a randomized controlled multi-center trial needs to be done to expand the use of rFVIIa in other etiologies of bleeding disorder.



# Внутрибронхиальное введение

**NovoSeven® RT**  
Coagulation Factor VIIa  
(Recombinant)



**Table 1**

**Comparison of underlying disease, the effect of intrapulmonary rFVIIa therapy, and survival of DAH**

Patient	Gender	Diagnosis	Pathogenesis of DAH	rFVIIa doses via BAL	Evaluation of rFVIIa effect <sup>a</sup>	Survival or cause of death
1	Male	<u>Allo-HSCT<sup>b</sup> (CLL)</u>	CMV, GvHD	3	<u>Good</u>	Septic shock and cardiorespiratory failure
2	Male	Neurosarcoidosis	Unknown	1	<u>Excellent</u>	Septic shock
3	Male	<u>AML</u>	Unknown	1	<u>Excellent</u>	Survived
4	Female	Wegener's granulomatosis	Unknown	1 <sup>c</sup>	<u>Good</u>	Survived
5	Female	AIDS	Unknown	2	<u>Good</u>	Septic shock and respiratory failure
6	Male	<u>Allo-HSCT (AML)</u>	Unknown	1	<u>Excellent</u>	Survived

<sup>a</sup>The hemostatic effect was statistically significant ( $p = 0.031$ , McNemar's test). <sup>b</sup>Non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. <sup>c</sup>One rFVIIa dose via BAL and, three days later when not intubated, subsequent three consecutive doses of rFVIIa via jet nebulizer. AML, acute myeloid leukemia; BAL, bronchoalveolar lavage; CLL, chronic lymphatic leukemia; CMV, cytomegalovirus; DAH, diffuse alveolar hemorrhage; GvHD, graft-versus-host disease; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; rFVIIa, human recombinant activated factor VII.

**50 μ/kg веса тела растворили на 50 ml, 25-25 ml ввели бронхоскопом в главные бронхи**

Research

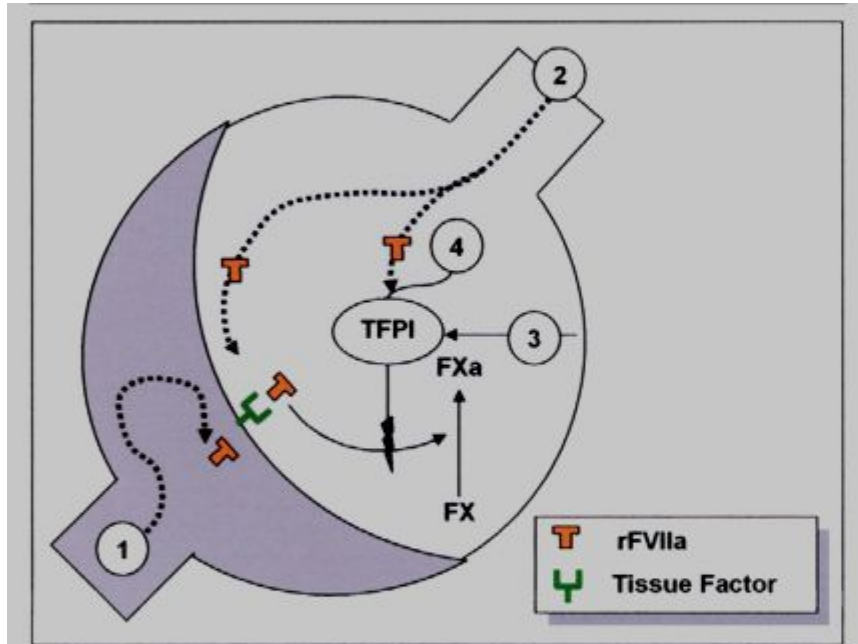
**Open Access**

## **Successful pulmonary administration of activated recombinant factor VII in diffuse alveolar hemorrhage**

Lars Heslet<sup>1</sup>, Jorn Dalsgaard Nielsen<sup>2</sup>, Marcel Levi<sup>3</sup>, Henrik Sengeløv<sup>4</sup> and Pär I Johansson<sup>5</sup>



# Внутрибронхиальное введение rFVII



Rationale for the local mode of action of intra-alveolar human recombinant activated factor VII (rFVIIa) in diffuse alveolar hemorrhage (DAH). Intravenous rFVIIa does not reach the alveoli in a sufficient concentration (1) in contrast to the airway route (2). Alveolar tissue factor (TF)-FVIIa complex activates coagulation factor IX and X. TF and TF pathway inhibitor (TFPI) are constitutively expressed in the airspace, secondary to inflammation induced in DAH (3). TFPI counteracts the activation effect of the FVIIa-TF complex. Alveolar rFVIIa in high concentration counteracts the TFPI anticoagulation (4).

**Обоснование:** большая концентрация лекарства на месте кровотечения, образуется TF-rFVIIa комплекс, который активирует коагуляционные факторы IX-X, альвеолярный rFVIIa противодействует антикоагулянтному эффекту TFPI, нет системных побочных действий.

**Трудности:** показание "off label", нужен бронхоскоп и специалист который владеет этим методом, мало научных данных.

## Научные данные-публикации:

Heslet, Critical Care, 2006;10(6)

Estella, Cases Journal, 2008;1:150

Colin, Pediatric pulmonology, 2010;5

Grochova, Bratislavské lekárske listy, 112;112(1)

Mitrovic, Srp Arch Celok Lek, 2012;140(7-8)

Larcombe, Pediatric blood & cancer, 2014

Almamen, Platelets, 2014;25(6)

Park, Pediatrics, 2015;135(1)

# Транексамовая кислота (Tranexamic acid)

Более 30 лет используем во врачебной практике!



**Показания к применению вещества Транексамовая кислота:**

**Кровотечения, обусловленные повышением общего и местного фибринолиза** (лечение и профилактика): гемофилия, геморрагические осложнения фибринолитической терапии, тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, лейкоз, кровотечение во время операции и в послеоперационном периоде, маточное при родах, **легочное**, носовое, желудочно-кишечное, мено- и метроррагии, макрогематурия, обусловленная кровотечением из нижних отделов мочевыводящей системы; афтозный стоматит, ангина, ларингофарингит, наследственный ангионевротический отек, экзема, аллергический дерматит, крапивница, лекарственная и токсическая сыпь.

**Дозировка:**(not FDA approved, limited data available, dose not established, variable dosing regimens reported) **loading dose: 10-100 mg/kg intravenously, followed by 10 mg/kg/hour infusion or 4x1gr iv.**

# Внутрибронхиальное введение



## Tranexamic acid ( Exacyl<sup>®</sup> )

Table 1 Clinical characteristics.

Pt. No.	1	2	3	4	5	6
Age/gender	67/M	43/M	49/F	52/M	57/M	59/M
Bleeding cause	Spontaneous	Tumor (spontaneous)	Spontaneous	Spontaneous	Tumor (bronchoscopic biopsy)	Spontaneous
Co-morbidity	Kidney tumor	Pulmonary metastasis of thyroid ca	ITP s/p BMT for AML	Lung ca	Lung ca	None
Mode of treatment	Instillation through the bronchoscope	<u>Inhalation</u>	Inhalation	Inhalation	Instillation through the bronchoscope	Inhalation
Dose	<u>500 mg/5 ml</u>	500–250 mg 2–3 times/day	500 mg qid	500 mg qid	500 mg/5 ml	500 mg qid
Length of treatment	Single dose	3 months	One week	3 days	Single dose	2 days

Notes: M = male; F = female; Ca = carcinoma; s/p BMT = status post-bone-marrow transplantation; ITP = idiopathic thrombocytopenic purpura; and AML = acute myeloid leukemia.

### Pulmonary hemorrhage: A novel mode of therapy

Anna Solomonov<sup>a,\*</sup>, Oren Fruchter<sup>a</sup>, Tzila Zuckerman<sup>b</sup>, Benjamin Brenner<sup>b</sup>, Mordechai Yigla<sup>a</sup>

# Внутрибронхиальное введение лекарств-наши первые данные

В 2014 и 2015 годах у 4 больных 6 раз использовали интрабронхиальное введение NovoSeven<sup>R</sup> при лечении тяжелых, жизнеопасных случаев „ДАН”

Диагнозы больных: AML, ИТР, cirrhosis hepatis, amiloidosis.

У первого больного мы использовали методику Хеслета: 50 мкг/на кгвес rFVIIa (NovoSeven<sup>R</sup>) разбавили на 50 ml и по 25-25 ml с помощью бронхоскопа ввели в оба главные бронхи. У других больных постарались найти идеальное растворение и уменьшили объем на 20-20 ml и на 15-15 ml (1 мг стоит 628 USD).

После первых успешных ичпользований интрабронхиального введения NovoSeven<sup>R</sup> мы начали **внутрибронхиально ввести и Ехасул<sup>R</sup> (трамексановая кислота)** 1 ампулу (500 мг=5ml) в 5-10 мл в оба главные бронхи (1 ампула=500 мг стоит 1,7 USD).



## Locally administered haemostatic drug treatment of diffuse life-threatening pulmonary bleeds, refining technical approach

*M. Udvardy<sup>1</sup>, A. Szűcs<sup>2</sup>, A. Selmeczy<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Department of Haematology, University of Debrecen Medical Center, Hungary, <sup>2</sup>Central Intensive Care Unit, Department of Internal Medicine, University of Debrecen Medical Center, Hungary

### **4 больных 6 интрабронхиальных введений**

**Диагнозы:** 1 больной (34 лет) amyloidosis после аутолог трансплантации костного мозга: 2 раза  
1 больной (74 лет) ИТР  
1 больной (67 лет) AML5: 2 раза  
1 больной (51 лет) primer biliaris cirrhosis

### **Легочное кровотечение во всех случаях прекратилось**

Позже 3 больных умерло от прогрессивного течения основного заболевания

**Conclusions: Careful intrapulmonary administration of rFVIIa is an effective way to stop otherwise refractory, massive pulmonary haemorrhage and ДАН. This form of treatment is safe, feasible, but needs well trained and instrumented intensive care unit, and should be available and applicable in transplantation and larger oncohaematological centres.** However, the optimal technique, mode of application, dosage seems to be uncertain, e.g. the volume recommended by the literature seemed to be critically oversized. It would be important to collect and summarise anecdotal experiences. Until then, each treating unit should develop their own protocol and improve skills.



# Наша концепция лечения ДАН

- **Комплексное лечение основного/первичного заболевания** – плазмаферез, большая доза кортикостероида, внутривенно иммуноглобулин, цитостатические средства
- **Все возможности консервативного и лекарственного лечения** основой которых является концепция „пирамиды Горлинга”
- При продолжении кровотечения **внутривенно rFVIIa (NovoSeven<sup>R</sup>)**
- Если у больного развивается дыхательная недостаточность при продолжающемся ДАН параллельно с внутривенным и **интрабронхиальное введение tranexamic acid (Exacyl<sup>R</sup>) 500 mg на 5-10 ml** и / или **rFVIIa (NovoSeven<sup>R</sup>) 50 мкг/на кг веса тела растворив на 15-15 ml**
- Больным с кровохарканем без дыхательной недостаточностью **ингаляция 1 мг rFVIIa (NovoSeven<sup>R</sup>)** и / или **ингаляция tranexamic acid (Exacyl<sup>R</sup>) 500 mg 3-4 раза в день**

## Toward Optimised Intrapulmonary and Systemic Hemostatic Interventions in Diffuse Alveolar Hemorrhage, a Single Center Experience

Miklos Udvardy, MD, PhD<sup>1\*</sup>, **Anna Selmeczi, MD<sup>2\*</sup>**, Miklos Egyed, MD, PhD<sup>3</sup>, Attila Szucs, MD<sup>4\*</sup>, Arpad Illes, MD, PhD<sup>5\*</sup>, Lajos Gergely<sup>6\*</sup>, Joseph Balla, MD PhD<sup>7\*</sup> and Janos Matyus<sup>7\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Bone Marrow Transplant Unit, Debrecen Medical University, Debrecen, Hungary;

<sup>2</sup>Institute of Internal Medicine, Center of Thrombosis and Haemostasis, University of Debrecen Medical and Health Science Center, Debrecen, Hungary; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Kaposi Mor Teaching Hospital, Kaposvar, Hungary; <sup>4</sup>Central Intensive Care Unit, Debrecen Medical University, Debrecen, Hungary; <sup>5</sup>Department of Hematology, University of Debrecen Medical and Health Science Center, Debrecen, Hungary; <sup>6</sup>Department of Medicine, Debrecen Medical University, Debrecen, Hungary; <sup>7</sup>Department of Nephrology, Debrecen Medical University, Debrecen, Hungary

**Background:** We observed diffuse alveolar hemorrhage (DAH) relatively frequently at our Bone Marrow Transplant and Nephrology Units (ANCA positive vasculitis + DAH). We tried to refine DAH medical treatments, cooperating with intensive care specialists. During the last 3 years we treated 14 DAH cases (4 posttransplant, 1 cirrhosis, and 9 pulmonary vasculitis).

2015 ASH Annual Meeting  
& Exposition



# Заключение

- Диффузное альвеолярное кровотечение редкое, но часто жизнеопасное кровотечение из альвеолярного пространства
- Причины возникновения очень разнообразные, но главными из них являются аутоиммунные и гематологические заболевания, инфекции и побочные действия лекарств
- Диагноз не прост, лечение еще труднее
- Больные нуждаются в комплексном лечении в отделениях интенсивной терапии
- Необходимо использование всех диагностических и лечебных возможностей
- Современные лечебные возможности разнообразные: от введения лекарственных препаратов до инвазивных внутрибронхиальных и хирургических возможностей
- При лечении необходимо интердисциплинарное сотрудничество: гематолог-иммунолог-нефролог-онколог-интенсивист-радиолог-хирург
- Для лечения больных с ДАН мы разработали свою концепцию лечения, которую ввели в нашу ежедневную практику

# SepsEast 2016

3rd Central and Eastern European Sepsis Forum



ENDORSED BY THE HUNGARIAN  
SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGY  
AND INTENSIVE THERAPY



SepsEast 2016 | Budapest, Hungary  
3rd Central and Eastern European Sepsis Forum

**Будапешт 10-12 ноября 2016 г.**





# Будапешт







## Будапешт – кафе New York









**Озеро Гевиз**



# Парламент



**Спасибо за ваше внимание!**