

ПРИМЕНА АКТИВИРАНОГ РЕКОМБИНАНТНОГ ФАКТОРА VII У ЛЕЧЕЊУ ИНТРАКРАНИЈАЛНОГ КРВАРЕЊА КОД БОЛЕСНИКА СА ХЕМОФИЛИЈОМ И ИНХИБИТОРОМ

Дарко АНТИЋ¹, Иво ЕЛЕЗОВИЋ¹, Нада СУВАЈЦИЋ¹, Милена ТОДОРОВИЋ¹,
Јелена БИЛА¹, Мирјана МИТРОВИЋ-ВАСИЉЕВИЋ¹, Небојша АНЂЕЛКОВИЋ²

¹Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд;

²Одељење за хематологију, Клинички центар „Крагујевац”, Крагујевац

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Интракранијална хеморагија је један од најтежих облик крварења код оболелих од хемофилије и потенцијални узрок њихове смрти. Учестала примена концентрата недостајућих фактора доводи до појаве антитела, односно инхибитора. Примена рекомбинантног фактора VIIа делотворна је у лечењу крварења оболелих од хемофилије А или В са инхибитором.

Приказ болесника Болесник стар 31 годину хоспитализован је, зарад припреме за стоматолошку интервенцију, у надлежном клиничком центру. Његов иницијални ниво инхибитора био је две *Bethesda* јединице. Током болничког лечења његово стање погоршало се појавом дисфазиије. Иницијални СТ ендокранијума приказао је постојање хеморагијских промена. Примењена је терапија активираним рекомбинантним фактором VII (*rFVIIa*) у дози од 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/2 \text{ h}$. Сутрадан је дошло до појаве тонично-клоничних грчева, те су уз супституциону терапију примењене антидемактозна и антиконвулзивна терапија. У току епилептичког напада болесник се угризоо за језик, чиме је изазвано обилно крварење из ране и формирање хематома пода усне дупље. Први знаци регресије интракранијалне хеморагије (ИКХ) потврђени су три дана након епилептичког напада, да би 11 дана након тога дошло до потпуне ресорпције. Болесник је примио укупно 29 доза *rFVIIa* (на два сата), све до појаве првих знакова регресије ИКХ и заустављања крварења из језика. Код болесника је, такође током болничког лечења, дошло до појаве хематурије, заустављене са три дозе *rFVIIa*. Титар инхибитора достигао је вредност од 26 *ВЈ*. Укупна искоришћена доза *rFVIIa* у терапији ИКХ повреди језика и хематурије износила је 153,6 *mg*. У циљу ерадикације инхибитора, пацијент је три недеље примао преднизон у дози 1 *mg/kg*, да би потом доза у наредних месец дана била редукована на половину почетне.

Закључак Ако се сумња на развој ИКХ, особе са хемофилијом је неопходно подвргнути супституционој терапији. Ако се пак ради о болеснику са инхибитором, потребно је одмах започети примену *rFVIIa*. Такође, нужно је обављање одговарајућих дијагностичких процедура, уз наставак даљег лечења давањем пуних доза *rFVIIa* у адекватним временским интервалима (на свака два сата у овом случају) и континуираном радиолошком посматрања.

Кључне речи: хемофилија; инхибитори; интракранијална хеморагија; активирани рекомбинантни фактор VII (*rFVIIa*)

УВОД

Интракранијална хеморагија (ИКХ) је један од најтежих облика крварења код оболелих од хемофилије и потенцијални узрок њихове смрти. До почетка осамдесетих година двадесетог века ИКХ је углавном описивана као компликација која се, најчешће након трауме, јавља код деце са хемофилијом. Међутим, у последњих двадесетак година показало се и да је *HIV* инфекција фактор ризика у појави ИКХ [1-5].

Од 1970. године, од кад датира рутинска примена супституционе терапије, могуће је спровести успешну профилаксу и лечење крварења код болесника са хемофилијом. Ипак, интензивно кориштење концентрата фактора коагулације потенцијално доводи до развоја антитела, односно инхибитора. Постојање инхибитора смањује ефикасност супституционе терапије директном блокадом биолошке активности примењеног фактора. Ниво инхибитора спонтано се смањује када се супституциона терапија не примењује [6].

Сем тога што је код болесника с инхибитором потребно зауставити крварење, једнако је важно радити на ерадикацији инхибитора. Два су потенцијална

приступа у терапији болесника са инхибитором. Први је тај да се дуготрајном применом великих доза недостајућег фактора индукује имунолошка толеранција. Трајање ове терапије варира између неколико месеци и неколико година, али је њена примена изразито скупа. Други приступ је примена имуносупресивне терапије са имуноадсорпцијом и имуномодулацијом, или без њих. У заустављању крварења болесника са инхибитором могу се употребити и концентрат протромбинског комплекса или концентрат активираниог протромбинског комплекса (*APCC, FEIBA*), као и активирани рекомбинантни фактор VII (*rFVIIa*) [6].

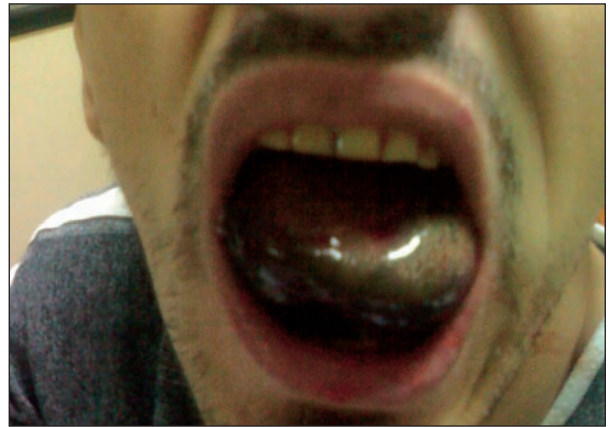
rFVIIa се успешно користи у лечењу од крварења болесника са хемофилијом А или В и инхибитором. *rFVIIa* код тих болесника директно активира фактор X на површини активираних тромбоцита, те настаје фактор *Xa*, који у присуству фактора *Va* претвара протромбин у тромбин. Тромбин делује на фибриноген и претвара га у фибрин, који под дејством фактора XIII гради нерастворљиви коагулум. Ипак, оптимизирани тест за лабораторијску процену ефикасности примене *rFVIIa* још увек није сачињен [2, 4]. Својство оријентационог теста могу пак имати скраћење протром-

бинског времена (краће од осам секунди), одређивање нивоа фактора VII или испитивање ротационим тромбоеластограмом [7].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 31 годину хоспитализован је, зарад припреме за стоматолошку интервенцију, у надлежном клиничко-болничком центру. Он је, према подацима из личне анамнезе, током претходних епизода крварења лечен концентратом FVIII. У циљу припреме за екстракцију зуба, болесник је три дана примао концентрат FVIII у дневној дози од 1500 ИЈ. Иницијална вредност нивоа инхибитора износила је две Bethesda јединице. Током хоспитализације је пацијент, уз појаву дисфазије, изненада постао сомнолентан. Иницијална компјутеризована томографија (СТ) ендокранијума приказала је – лево уз припој тенторијума као и високо интрахемисферично у постериорном делу – присуство хеморагичног садржаја и – темпоропаријетално и окципитално лево – формирање екстрацеребралне колекције ширине 10-12 mm (Слика 1). Окципитални део имао је својства субдуралног хематома, док се темпоропаријетални део могло рећи да је највероватније епидурални хематом са већим перифокалним едемом и знацима компресије на леву латералну комору. Болеснику је хитно у два наврата дат rFVIIa у дози од 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/2\text{ h}$, да би потом лечење из техничких разлога било прекинуто. Клинички налаз након прве терапије био је стационаран, а СТ прегледом и контролама спровођеним на сваких шест сати није установљена појава нових лезија. Сутрадан долази до тонично-клоничких грчева окарактерисаних као епилептички напад, те су у лечење укључене антидемактозна и антиконвулзивна терапија. Прили-

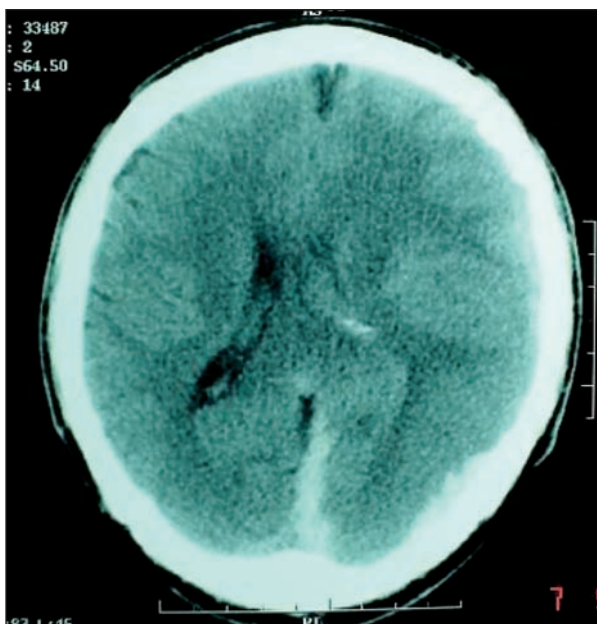
ком епилептичког напада болесник се угризао за језик (Слика 2), што се очитовало обилним крварењем из ране и појавом хематома у поду усне дупље (Слика 3). Контролним СТ главе установљено је повећа-



СЛИКА 2. Хематом језика.
FIGURE 2. Haematoma of tongue.



СЛИКА 3. Хематом пода усне дупље.
FIGURE 3. Haematoma formation on the oral cavity floor.



СЛИКА 1. Иницијални СТ ендокранијума.
FIGURE 1. Initial CT image.



СЛИКА 4. СТ снимак после 14 дана.
FIGURE 4. CT after 14 days.

ње едема леве хемисфере, чиме је била изазвана значајна компресија треће мождане коморе левог фронталног и темпоралног рога латералне коморе. Болесник је упућен на Институт за хематологију КЦС, где је настављена примена *rFVIIa* у дози од 4,8 mg (90 µg/kg) на 2 сата, уз контролне СТ прегледе. Неурохирург који је консултован у лечењу није индиковоа хируршко лечење, имајући у виду дифузност промена. Такође, крварење у језик није се стављањем сутуре могло зауставити због немогућности дефинисања примарне лезије. Три дана након првог епилептичког напада јављају се први радиолошки знаци резолуције ИКХ, да би четрнаестог дана дошло до њихове скоро потпуне регресије (Слика 4). У међувремену је болесник претрпео епизоду обилне хематурије, која је потом заустављена са три дозе *rFVIIa* од по 4,8 mg. Током хоспитализације праћено је стање титра инхибитора, чије кретање није премашило 26 јединица. У лечењу ИКХ, крварења из повреде на језику и хематурије примењено је укупно 153,6 mg *rFVIIa*. Болесник је три седмице, у циљу ерадикације инхибитора, добијао преднисон у дози од 1 mg/kg, да би у наредних месец дана она била редукована на 0,5 mg/kg.

ДИСКУСИЈА

Нас (Nuss) и сарадници [1] спровели су истраживање у групи од 3269 болесника са хемофилијом, у којем је током петогодишњег посматрања потврђено постојање ИКХ код 2,7% испитаника, са годишњом инциденцијом од 0,0054 случајева. Гледано према локализацијама, интрацеребрална хеморагија била је установљена код 37,5% оболелих, субдурална код 34,1%, неспецифицирана код 19,4%, субарахноидна код 12,5% и епидурална код 8% болесника. Морталитет је у овој групи током посматрања износио 18,2%. Код 22% болесника ИКХ је био повезан са траумом, а неколико фактора имало је статистички значајан утицај на појаву ИКХ: тежина болести, старост болесника (старији од 51 године у односу на старосну групу од 6-10 година), постојање инхибитора и инфекција *HIV*. Уочено је да, првенствено код припадника беле расе и старијих особа, инфекција *HIV* повећава ризик од ИКХ [1].

Волумен хематома главни је параметар који одређује морталитет и функционалне последице након ИКХ, с тим да његов рани пораст одређује ниво неуролошког дефицита. Пораст хематома у раној фази резултат је континуираног крварења или поновних појава крварења на више места у неколико почетних сати. Применом такозване ултра ране хемостазне терапије у јединицама интензивне неге може се, заустављањем крварења и смањењем пораста хематома, поспешити преживљавање након ИКХ. У две студије које су преваходно испитивале дозирање утврђено је да дозе *rFVIIa* од 5-160 µg/kg нису код болесника са акутним ИКХ узроковале повећану учесталост тромбоемболијских компликација. Такође, време приме-

не *rFVIIa*, гледано у односу на почетак догађаја, има веома битан утицај на могућност *rFVIIa* да ограничи раст ИКХ. Најбољи су резултати постигнути онда када су болесници лечени у прва три сата. Ово указује на то да се активно крварење најчешће јавља у првим сатима и да се његов интензитет временом смањује. Применом *rFVIIa* се након оштећења крвног суда болесника са хемофилијом и инхибитором – независно од ткивног фактора – појачава генерисање тромбина на површини активираних тромбоцита, доводећи до убрзаног формирања фибринског угрушка. Она, чини се, након ИКХ иницира коагулацију унутар руптурираних малих артерија и артериола [8-11].

У близу 80% случајева ИКХ се јавља код болесника без анамнестичких података о трауми, те је стога потребно подробно размотрити да ли је реч о интракранијалном крварењу болесника с хемофилијом и неуролошком симптоматологијом, а нарочито то да ли се ради о *HIV*-позитивном болеснику и припаднику старије популације. Такође, уколико се сумња на ИКХ код болесника са хемофилијом, неопходно је хитно применити супституционо лечење. Ако је пак реч о хемофилији са инхибитором, као што је то било у случају болесника којег смо ми лечили, *rFVIIa* треба хитно применити, а потом спровести и дијагностичко испитивање и верификацију ИКХ. Од тога зависи да ли ће даље лечење пуним дозама *rFVIIa* у одговарајућим временским интервалима (на два сата) и примена радиолошких метода у континуираном клиничком праћењу бити настављени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nuss R, Soucie J.M, Evatt B, et al. Changes in the occurrence of and risk factors for hemophilia-associated intracranial hemorrhage. *Am J Hematol* 2001; 68:37-42.
2. Ingerslev J. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa in the prophylaxis of bleeding and various surgical procedures in haemophilic patients with factor VIII and factor IX inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:425-32.
3. Silverstain A. Intracranial bleeding in hemophilia. *Arch Neurol* 1960; 3:141-57.
4. Eyster ME, Gill FM, Blatt PM, et al. Central nervous system bleeding in hemophilias. *Blood* 1978; 51:1179-88.
5. De Tezanos Pinto M, Fernandez J, Perez Bianco PR. Update of 156 episodes of central nervous system bleeding in haemophilics. *Haemostasis* 1992; 22:259-67.
6. Leblebisatan G, Sasmaz I, Antmen B, Kilinc Y, Sizmaz S, Yagmur M. A successful use of recombinant factor VIIa in a patient with inhibitors, for bilateral cataract operation and circumcision. *Haemophilia* 2006; 12:187-9.
7. Elezović I. Recombinant activated factor VII-current concept. *Bullet Hematol* 2005; 33(1/2):2-8.
8. Mayer S, Brun N, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352:777-85.
9. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993; 24:987-93.
10. Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997; 28:1-5.
11. Mayer SA. Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; 34:224-9.

APPLICATION OF RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII IN TREATMENT OF INTRACRANIAL HAEMORRHAGE IN HAEMOPHILIC PATIENT WITH INHIBITOR

Darko ANTIĆ¹, Ivo ELEZOVIĆ¹, Nada SUVAJDŽIĆ¹, Milena TODOROVIĆ¹,
Jelena BILA¹, Marija MITROVIĆ¹, Nebojša ANĐELKOVIĆ²

¹Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²Haematology Department, Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac

INTRODUCTION Intracranial haemorrhage (ICH) is one of serious haemorrhagic syndromes among haemophilic patients and the potential cause of death. However, extensive use of coagulation factor concentrates can provoke the development of antibodies, i.e. inhibitors. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) has been successfully used in treating haemorrhage in A or B haemophilic patients with inhibitors.

CASE OUTLINE A 31-year old patient was hospitalized at the local Clinical Centre to be prepared for dental surgery. His initial level of inhibitor was two Bethesda units. His condition deteriorated abruptly during hospitalization with signs of drowsiness and dysphasia. The initial CT of endocranium demonstrated haemorrhagic content. The patient received emergency treatment of 90 µg/kg/2h rFVIIa (NovoSeven) twice. The following day, after the first signs of ICH appeared, the patient developed tonic-clonic seizures characterized as epilepsy, which requiring antioedematous and anticonvulsive therapy. During the seizure, the patient bit his tongue, which resulted in massive bleeding from the wound and haematoma formation at the oral cavity floor. The first signs of resolution of ICH appeared three days after the first epileptic attack, and after following 11 days all signs completely withdrew. The patient received 29 doses of rFVIIa every 2 hours until the first signs of resolution of ICH and until bleeding from the injured tongue stopped. In the meantime, the patient had

an episode of massive haematuria, which was successfully stopped with three doses of rFVIIa, 4.8 mg each. The titer of inhibitors was in the range of up to 26 units during hospitalization. The total dose of rFVIIa administered for treating ICH, tongue lesion, and haematuria was 153.6 mg. The patient also received 1mg/kg of prednisone for three weeks for eradication of the inhibitors, and afterwards the dose was reduced to 0.5 mg/kg for the following month.

CONCLUSION If there is suspicion of ICH in haemophilic patients, it is necessary to administer replacement treatment, and if haemophilia with inhibitor is in question, as in our patient, immediate administration of rFVIIa is necessary followed by diagnostic procedures and the verification of ICH to determine further treatment and the dosage of rFVIIa, with clinical monitoring using radiological imaging.

Key words: haemophilia and inhibitors; intracranial haemorrhage; recombinant activated factor VII (rFVIIa)

Darko ANTIĆ
Institut za hematologiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 2, 11000 Beograd
E-mail: tweety@net.yu

* Рад је освојио прву награду у категорији „Урођени поремећаји хемостазе и стечени поремећаји хемостазе услед хематолошких обољења”.