

ДЕЈСТВО АКТИВИРАНОГ РЕКОМБИНАНТНОГ ФАКТОРА VII У ХЕМОСТАЗИ НАКОН РАДИКАЛНЕ НЕФРЕКТОМИЈЕ

Петар ЈОВАНОВИЋ¹, Драган ИВАНОВИЋ², Слађан ТИМОТИЈЕВИЋ¹, Слађана ТРПКОВИЋ¹,
Предраг БОЈОВИЋ¹, Владимир ДОБРИЧАНИН¹, Милена ЦВЕТКОВИЋ³

¹Медицински факултет, Универзитет у Приштини, Косовска Митровица;

²Ургентни хируршки центар „Симонида”, Грачаница; ³Здравствени центар, Косовска Митровица

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод У овом приказу обрађена су питања од значаја за примену рекомбинантног хуманог фактора *VIIa* и за лечење од реноцелуларног карцинома.

Приказ болесника Шездесетдеветогодишњи болесник са инфилтративним стадијумом реноцелуларног карцинома подвргнут је радикалној нефректомији којом је одстрањен тумор пречника 35 *cm*. Током операције болесник је доживео акутни срчани застој и изгубио око 3500 *ml* крви, а потом, у првих 24 сата после интервенције, још око 2100 *ml*. Упркос адекватној надокнади и упорном ревидирању хируршке хемостазе, крварење није престало, све до примене активираниог рекомбинантног фактора *VII (rFVIIa)* у укупној количини од 300 *IJ*, након које се оно у потпуности зауставља. Болесник је преживео и сасвим се опоравио.

Закључак У контроли обилног нехируршког крварења, додатно отежаног могућим паранеопластичним синдромом, опсежном хируршком интервенцијом, хемодилуцијом и масивном супституцијом, примена *rFVIIa* показала се изразито делотворном.

Кључне речи: реноцелуларни карцином; радикална нефректомија; активирани рекомбинантни фактор *VII (rFVIIa)*

УВОД

Упоредо са повећањем потребе за успостављањем одговарајућег лечења болесника са хемофилијом *A* и *B* са инхибиторима на факторе *VIII* или *IX*, почев од изолације пречишћеног фактора *VII* из хумане плазме, преко добијања пречишћеног концентрата свињског фактора *VIII*, указала се могућност употребе рекомбинантне технологије. Ула Хеднер (*Ulla Hedner*) је 1980. године отпочела пројекат синтезе активираниог рекомбинантног фактора *VII (rFVIIa)*, који се потом показао веома успешним у лечењу од крварења у хемофилији са инхибитором (антителом на *FVIII* и *FIX*). Препарат је у ту сврху регистрован 1996, да би 2004. године његова званична намена била проширена и на лечење урођеног недостатка фактора *VII* и Гланцманове (*Glantzmann*) тромбастеније. Препарат се такође показао делотворним у заустављању неконтролисаних крварења у обољењима јетре, интракранијалним крварењима, тромбозитопатији, тромбозитопенији, предозираниој антикоагулантној терапији, дисеминованој интраваскуларној коагулацији (ДИК), тешким траумама, као и у току опсежнијих хируршких интервенција.

rFVIIa успоставља хемостазу у случајевима тешких крварења, па и у радикалним хируршким захватима, независно од статуса фактора *FVIII* или *FIX*. Прорачуни показују да је у извођењу опсежних хируршких захвата, тешким хеморагијама и крварењима у зглобове он у 90-100% ефикасан. Последњих година се истражује примена *rFVIIa* у лечењу стечене хемофили-

је, ретке аутоимуне болести која се очитује стварањем аутоантитела против сопствених фактора коагулације. Рана употреба *rFVIIa* у лечењу (у првих 40 минута од настанка крварења) ефикаснија је и економичнија. У том случају довољно је применити у просеку 1,5 препоручених доза, као што је то било код болесника чије ћемо лечење овим приказом изложити.

Реноцелуларни карцином (*RCC*) убраја се у туморе изразите малигности. Његов некадашњи назив је луцидоцелуларни карцином или хипернефром и, услед јаке хистолошке дедиференцијације и наглашене неповољности клиничке слике и биолошког понашања, са тешкоћама је класификован. Одликује се веома интензивним инфилтративним растом и, истовремено уништавајући бубреге, подједнако брзо и удаљено метастазира лимфогеним и хематогеним путем. Додатни фактор малигнитета јесте често потпуно инепарентна клиничка слика (те се велики број оболелих лекару обрати тек у поодмаклом стадијуму болести), као и неретка појава различитих такзованих паранеопластичних синдрома, међу којима је и профузно крварење.

У лечењу од реноцелуларног карцинома засада је ефикасна искључиво радикална нефректомија (којом је обухваћена и лимфаденектомија). Прогноза исхода болести повољнија је уколико је, када се приступи операцији, тумор пречника мањег од 4 *cm*. Додатна терапијска могућност може бити биотерапија (имунотерапија) интерфероном са или без цитостатика, уз оградом да њен максимални терапијски одговор, процентуално гледано, не премашује 25%.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Шездесетдеветогодишњи болесник се, због губитка од најмање 10 kg телесне тежине у претходна два месеца и крварења при мокрењу, јавио у грачаничку болницу „Симонида”. Наиме, крв у мокраћи примећивао је годинама уназад, да би у периоду који је претходно обраћању лекару крварење изостало. На уролошком испитивању био три године пре тога, када је крварење било оскудније, али тада није установљен његов узрок. Жалио се на неподношљиве болове у левој слабини и у другим деловима трбуха, који нису јењавали ни по примању инјекција или аналгетика. Константовани су палпабилни тумефакти испод левог ребарног лука и изразита болна осетљивост у том пределу. Макроскопски је установљена обилна хематурија. Налаз СТ скенера стар неколико дана приказао је тумор левог бубрега са продором у масну капсулу, укупних димензија не већих од 15 cm. Ултразвуком је добијен убедљив налаз тумора бубрега, међутим – без његових јасних и мерљивих граница и нормалног паренхима. Канално-колекторни систем није уочен.

Болесник је 40 година раније због камена оперисао десни бубрег, али о томе није постојала документација. Операцију на срцу (уградњу аортокоронарног бајпаса) имао је седам година пре него што смо га ми прегледали, због чега је био на редовној кардиолошкој терапији (еналаприлом, метопрололом, симвастатином и аценокумаролом). На основу свега наведеног, као и ниске крвне слике, и по болесниковом пристанку на хируршки захват у општој анестезији, приступа се његовој припреми за интервенцију.

Болесник је при пријему био еупноичан, афебрилан, са аускултаторно на плућима чујним нормалним дисајним шумом. Налазом ЕКГ установљена је аритмија апсолута са фреквенцијом комора 150/min. Крвни притисак тада је износио 180/90 mm Hg. Аускултаторно су чујни били звек артефицијалне валвуле (над аортним ушћем) и систолни шум над ербом. Консултовани кардиолог предложио је смањење дозе аценокумарола, који је потпуно укинут три дана пре хируршког захвата. На дан извођења операције (трећег дана по пријему) лабораторијске анализе, укључујући интернационални нормализовани однос (INR), биле су, сем благо повишених трансминаза, у границама нормалних вредности. Увођење болесника у анестезију протекло је нормално.

Ради што ранијег подвезивања бубрежног хилуса изведена је комбинована лонгитудинална и трансверзална лапаротомија по Хасагавијевом (*Hasagawi*) приступу. После хируршког отварања и оријентације схваћено је да је тежина хируршког супстрата потцењена (такозвани *overstaging*). Наиме, тумор је био бар два пута волуминознији него што је приказао СТ, инфилтрирао је надбубрежне жлезде, хилус слезине, реп панкреаса, комплетне масне капсуле и леђну мускулатуру, *m. lumbalis internus* и делимично *m. latissimus*. Упркос томе, хилусу је било лако приступити, те

је он подвезан и отпочета је екстракција тумора. Када је тумор одстрањен, утврђено је да је његов уздужни пречник износио око 35 cm. Извршена је адреналектомија, спленектомија и екстирпација инфилтрата панкреаса уз сутуру. Подвезани су сви крвни судови лумена већег од 1 mm, мањи су коагулисани, док су хируршке компресе остављане у циљу додатне компресије капиларних крвних судова.

При ревизији оперативног поља уочено је, ипак, да хемостаза није била задовољавајућа, а при крају другог сата операције започета је интензивна надокнада волумена кристалоидним и колоидним растворима. У прва два сата операције болесник је добио четири дозе крви и три дозе замрзнуте плазме, а потом још пет доза крви. Међутим, почетком трећег сата трајања операције долази до циркулаторног колапса, те се болесник поставља на допаминску стимулацију (бета дозама допамина). Упоредо се трећи пут врши комплетна хируршка ревизија хемостазе, без јасно уоченог извора крварења. Крајем трећег сата операције наступа срчани застој. Сместа је изведена кардиопулмонална реанимација (CPR) и успостављена срчана радња, систолни притисак од 80 mm Hg и пулс 85/min. Хируршки рад је завршен и рана је затворена уз опсежну дренажу.

Болесник је током операције добио 2980 ml крви, 1410 ml замрзнуте свежје плазме (ЗСП), 15 l кристалоида, 2 l хемацела и 150 ml двадесетопроцентног албумина. Након четири и по сата болесник је пребачен у јединицу за интензивну негу. Крвна слика непосредно након хируршког захвата: *Er* 1,12, *Hgb* 34 g/l, *Hct* 11, *Le* 7,3, укупни протеини 30,9 g/l, албумини 14,6 g/l.

Болесник је у јединици за интензивну негу подвргнут механичкој вентилацији типа IPPVf 12/min, TV 750 ml, FiO₂ 0,5. И даље је био на допаминској стимулацији, вредности систолног притиска одржаване су у распону 80-90 mm Hg, а пулс око 85/min. Диуреза је била у границама нормалних вредности. Болесник је и даље крварио, дренажом је добијано око 50 ml/h крви. У наредним сатима настављена је интензивна надокнада са још 2100 ml крви, 1200 ml ЗСП, 100 ml двадесетопроцентног албумина. Крвна слика се упркос томе погоршава, а дренирано крварење се не прекида. Укупни протеини тада су износили 60 g/l, албумини 24 g/l, INR 1,81.

Тачно 12 часова од свршетка интервенције болесник је интравенском инфузијом примио rFVIIa од 4,5 ИJ/kg телесне тежине, укупно 300 ИJ (90 μg/kg телесне тежине). У наредних 12 сати дренирано крварење је у потпуности престало, крвни притисак је нормализован, укинута је допаминска стимулација, крвни притисак износио је 120/70 mm Hg, а пулс 70/min. Диуреза, уреа, креатинин и калијум били су у границама нормалних вредности. Дошло је, додуше, до појаве хипергликемије (22 mmol/l) услед сутуре панкреаса, једнократно потом регулисане инсулином.

Првог и другог постоперационог дана болесник је хемодинамски био потпуно стабилан, без крварења,

са готово потпуно нормалним лабораторијским налазима свих анализа.

Трећег постоперационог дана је, због бојазни да се развио акутни респираторни дистрес синдром (ARDS), у пратњи анестезиолога премештен на Ургентни центар Клиничког центра Србије у Београду. Та се претпоставка након седмодневних анализа у установи испоставила неоправданом, те је болесник отпуштен с болничког лечења.

Патохистолошки налаз гласио је: *renal cell carcinoma, infiltrativum in texto adiposo*.

Три месеца након операције болесник се у потпуности опоравио, повратио је своју нормалну телесну тежину, контролни налаз ултразвука био је задовољавајући. Зарад евидентирања и евентуалне даље терапије болесник је упућен на уроонколошки конзилијум.

ДИСКУСИЈА

Прегледом референтне литературе установили смо да се је у последње време значајно проширен дијапазон случајева у којима се примењује *FVIIa*, нарочито на пољу хирургије. Разноврсност казуистике навела нас је на реализацију овог приказа.

У подацима из литературе заступљене су различите вредности употребљених доза *rFVIIa*. Објављени су прикази појединачних случајева крварења у дисеминованој интраваскуларној коагулацији (ДИК) након царског реза, успешно заустављеног применом *rFVIIa* у дози од 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ на болесницу која није реаговала на 54 дозе еритроцита, 50 доза плазме и седам доза тромбоцита [5].

У случају 15 породиља са масивним хеморагијским синдромом (код осам њих констатован је ДИК, а 10 је било у хеморагијском шоку) описано је да је код седам болесница крварење престало по примени једне дозе *rFVIIa* од 17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [6].

У лечењу 71 пацијента са лапароскопском биопсијом јетре и тромбоцитопенијом дозе *rFVIIa* примењиване су у количинској амплитуди 5-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, при чему је доза од 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ била ефикаснија од дозе од 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, док доза од 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ није била делотворнија од дозе од 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$. У наведеним случајевима је једнократном дозом заустављено крварење.

Сматрамо да је механизам протрахованог крварења приказаног болесника био одраз паранеопластичног синдрома удруженог са опсежним хируршким захватом, хемодилуцијом и бројним трансфузијама и инфузијама, и да је то вероватније од могућности да је у питању био генуини хематолошки поремећај. Могућност постојања недијагностиковане стечене хемофилије ни на који се начин није могла потврдити или искључити, чак и да се посумњало на појаву овог ретког обољења. Ипак, вероватноћа тога била је умањена извесношћу да се крварење те тежине у стеченој хемофилији не би могло зауставити једном дозом *rFVIIa*.

Реанимација и анестезија, те сарадња двеју удаљених анестезиолошких јединица, као и изванредно познавање могућности препарата *rFVIIa*, допринели су томе да исход овог тешког хируршког захвата буде крајње повољан, ако не и афирмативан.

Активирани рекомбинантни фактор VII се, у складу са одредбама Препорука за употребу *rFVIIa* код хируршких пацијената, може применити у опсежним, радикалним, мутилантним хируршким интервенцијама, као и у случајевима када не постоји хематолошки коморбидитет. Тада је могуће ефекат постићи и мањим дозама препарата.

Напомињемо да је болесник којег смо ми лечили задовољио опште индикационе параметре за примену *rFVIIa* наведене у Препорукама.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elezović I. Rekombinantni aktivirani faktor VII – savremena saznanja. Bilten za hematologiju 2005; 33(1-2):2-8.
2. Antović JP. Novo Seven® univerzalni agens za hemostazu. Bilten za hematologiju 2005; 33(1-2):9-15.
3. Marković V. Tumori bubrega. In: Marković V. Urologija. Beograd: Službeni list SRJ; 1997.
4. Dreicer R, Williams RD. Renal parenchymal neoplasms. In: Tanagho EA, McAninch JW. Smith's General Urology. New York: McGraw-Hill; 2000.
5. Moscardo F, Perez F, de la Rubia J, et al. Successful treatment of severe intraabdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII. Br J Haematol 2001; 114(1):174-6.
6. Boehlen F, Morales MA, Fontana P, Ricou B, Irion O, de Moerloose P. Prolonged treatment of massive postpartum haemorrhage with rFVIIa: A case report and review of literature. Int J Obs Gyn 2004; 111:184-287.

RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII IN HAEMOSTASIS AFTER RADICAL NEPHRECTOMY

Petar JOVANOVIĆ¹, Dragan IVANOVIĆ², Sladjan TIMOTIJEVIĆ¹, Sladjana TRPKOVIĆ¹,
Predrag BOJOVIĆ¹, Vladimir DOBRIČANIN¹, Milena CVETKOVIĆ³

¹Medical Faculty, University of Priština, Kosovska Mitrovica;

²Emergency Surgical Centre "Simonida", Gračanica; ³Health Centre, Kosovska Mitrovica

INTRODUCTION The paper presents important facts in the application of recombinant human factor VIIa (rFVIIa) and in the treatment of renal cell cancer.

CASE REPORT A 69-year old male with infiltrative renal cell cancer underwent radical nephrectomy using Hasagawa's approach. The extirpated tumor was 35 cm in diameter. During surgery, the patient suffered cardiac arrest with 3500 ml blood loss. Twenty-four hours after operation, he lost additional 2100 ml of blood. Despite adequate blood substitution with intensive surgical attempts to treat haemostasis, bleeding did not stop until the application of rFVIIa (300 IU). The patient survived and fully recovered.

CONCLUSION To control massive non-surgical bleeding additionally complicated by paraneoplastic syndrome, extensive surgical intervention, haemodilution and massive blood substitution, the application of rFVIIa has proved to be most successful.

Key words: renal cell cancer; radical nephrectomy; recombinant activated factor VII (rFVIIa)

Petar JOVANOVIĆ
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini
Džona Kenedija 6, 38220 Kosovska Mitrovica
E-mail: pet.maj@sezampro.yu