

## УСПЕШНА ПРИМЕНА АКТИВИРАНОГ РЕКОМБИНАНТНОГ ФАКТОРА VII НА БОЛЕСНИЦУ СА HELLP СИНДРОМОМ И ДИСЕМИНОВАНОМ ИНТРАВАСКУЛАРНОМ КОАГУЛАЦИЈОМ

Татјана ИЛИЋ-МОСТИЋ<sup>1</sup>, Рајка АРГИРОВИЋ<sup>2</sup>, Радмила СПАРИЋ<sup>2</sup>,  
Александар ЉУБИЋ<sup>2</sup>, Татјана БОЖАНОВИЋ<sup>2</sup>, Катарина ЈЕРЕМИЋ<sup>2</sup>,  
Јелена ТОМАНОВИЋ-КОКОВИЋ<sup>1</sup>, Саша КАДИЈА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт за анестезију и реанимацију, Клинички центар Србије, Београд;

<sup>2</sup>Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** HELLP синдром је облик прееклампсије ког одликује умерена хипертензија, често у одсуству протеинурије и едема. Учесталост овог обољења код трудница са прееклампсијом је 10-20%. Клинички ток болести одликује се стањем мајке и фетуса чије се прогресивно погоршавање једино порођајем може окончати. Дисеминована интраваскуларна коагулација јавља се код 8% болесница са HELLP синдромом и узрокује нимало занемарљиви морбидитет и морталитет.

**Приказ болесника** У овом раду излажемо случај HELLP синдрома закомпликованог интраутериним смрћу фетуса и дисеминованом интраваскуларном коагулацијом у тригеминалној трудноћи. Болесница је, пошто су исцрпљене све расположиве хируршке и медикаментне методе успостављања хемостазе, у два наврата лечена активираним рекомбинантним фактором VII (rFVIIa) у интравенској болус дози од 90 µg/kg, којом је успостављена задовољавајућа хемостаза. Нежељена дејства препарата нису запажена.

**Закључак** Применом активираним рекомбинантног фактора VII заустављено је крварење након царског реза и по хистеректомији. Сем тога, она је допринела и очувању бубрежне функције, изостанку неуролошких секвела и општем опоравку болеснице. Активирани рекомбинантни фактор VII није алтернатива хируршкој хемостазе, али његову примену свакако треба узети у обзир пре доношења одлуке да се спроведе хистеректомија, нарочито ако болесница жели да очува фертилну способности. У постпарталној хеморагији, дочим, у случајевима када се крварење не може зауставити адекватном хируршком хемостазом, за применом rFVIIa треба посегнути – не само као алтернативи хистеректомији – већ и у циљу спречавања значајног матуралног морбидитета и морталитета.

**Кључне речи:** активирани рекомбинантни фактор VII (rFVIIa); прееклампсија; дисеминована интраваскуларна коагулација; HELLP синдром; постпартална хистеректомија

### УВОД

Прееклампсија је мултисистемски поремећај који се јавља у 3-5% трудноћа, и одликује се артеријском хипертензијом, протеинуријом и едемима [1, 2]. HELLP синдром се код трудница са прееклампсијом јавља с учесталост од 10-20% и најчешће се открива у раном трећем триместру (у 67% случајева), а може наступити и постпартално (у 15-25% случајева) [3-5]. Вајнштајн (Weinstein) је 1982. године сковао термин „HELLP sindrom” према почетним словима лабораторијских поремећаја који га чине специфичним: микроангиопатске хемолитичке анемије (H – hemolysis), повећане концентрације јетриних ензима (EL – elevated liver enzymes) и тромбоцитопеније (LP – low platelets) [6].

HELLP синдром је облик прееклампсије ког одликује умерена хипертензија, често у одсуству протеинурије и едема [6], и о чијој етиопатогенези још увек нема јединственог стручног гледишта [3, 5, 7]. Сматра се да је узрокован патолошком плацентацијом и поремећајем микроваскуларног система на имунолошкој основи [2, 5, 6]. У око 90% случајева његови симптоми су неспецифични [3, 6]. Субјективне тегобе које на њега указују најчешће су малаксалост, епигастрични бол и мучнина са или без повраћања [6]. Синдром је Миси-

сипи класификацијом (*Mississippi classification*), према најнижој регистрованој вредности тромбоцита, подељен у три класе: 1)  $100 \times 10^9/l \geq Tr \leq 150 \times 10^9/l$ ; 2)  $100 \times 10^9/l < Tr \leq 51 \times 10^9/l$  и 3)  $Tr \leq 50 \times 10^9/l$  [3, 8]. Клинички ток болести одликује стањем мајке и фетуса чије се прогресивно погоршавање може окончати једино порођајем, заправо побољшањем које наступа 48 часова након порођаја [4, 5, 6].

Дијагноза синдрома поставља се на основу тријаде лабораторијских параметара, при чему најпре долази до појаве тромбоцитопеније ( $Tr < 150 \times 10^9/l$ ), затим до пораста вредности ензима јетре (аспартатамино-трансфераза, односно аланинаминотрансфераза  $\geq 40 IU/l$ ), а потом и до хемолитичке (ретикулоцитозе, појаве шизоцита, тзв. *burr* ћелије, вредност лактат-дехидрогеназе  $\geq 600 IU/l$ , снижен хепатоглобин и повишен индиректни билирубин) [4, 6-8].

У овом обољењу је хипогликемија најнеповољнији лабораторијски прогностички знак. Она настаје смањеном гликогенских депоа у јетри и повећањем нивоа инсулина услед оштећења ацинуса панкреаса због целуларног едема, и углавном се јавља код болесника чије лечење има смртни исход [6].

Морталитет од ове болести чак достиже и 24%, и узрокован је кардиопулмоналним, неуролошким, хе-

матолошким, реналним, инфективним, акушерским и другим компликацијама [3, 5]. Перинатални морбидитет и морталитет такође су високи, преваходно због плацентне инсуфицијенције и прематуритета [3, 5].

Оптимално лечење од *HELLP* синдрома подразумева стабилизацију стања мајке и што хитнији порођај, јер се по пријему трудноћа не може пролонгирати дуже од 48 часова без преузимања одређених ризика [4, 6, 9]. У случајевима *HELLP* синдрома компликованог ДИК трудноћу треба окончати одмах [4]. Медикаментним лечењем *HELLP* синдрома обухваћене су примене антихипертензивне и антиконвулзивне терапије, те употребе седатива, кортикостероида, блокатора протонске пумпе и  $H_2$  рецептора, антикоагуланса, крви и њених деривата и примена кристалних и колоидних раствора уз симптоматску терапију и плазмафарезу [3, 5, 7].

ДИК се, статистички гледано, јавља код 8% болесница са *HELLP* синдромом, а чак код 15-17,4% класе 1 и 2 узрок је значајног морбидитета и морталитета [5, 9]. Параметри за постављање дијагнозе ДИК код пацијенткиња са *HELLP* синдромом су бар три од наведених критеријума: снижене вредности тромбоцита, снижене вредности фибриногена, повишене вредности *D*-димера, те продужено протромбинско и парцијално тромбoplastинско време [9]. Примарна терапијска мера у лечењу од ДИК заправо је лечење основног поремећаја који је довео до њега [10]. Терапија је потом симптоматска и супроративна: примена плазме, тромбоцита, хепарина, антиромбина III, антифибринолитика [10].

Хумани рекомбинантни активирани фактор коагулације VII (*rFVIIa*) уведен је у клиничку праксу 1988. године, а 1996. званично је регистрован за намену лечења пацијената оболелих од хемофилије са инхибиторима [11]. Његова се употреба показала успешном и у другим конгениталним и стеченим коагулопатијама [11]. У стручној литератури могу се наћи и извештаји о успешној примени *rFVIIa* на болеснике са акутним нехемофилним крварењима узрокованим траумом или тешким поремећајима функције јетре, те на оболеле од малигнух болести и хируршки лечене болеснике [11]. Од посебног је значаја примена *rFVIIa* у акушерским крварењима, којој се прибегава у циљу избегавања постпарталне хистеректомије и настанка тешког морбидитета и морталитета болесница у репродуктивном добу. Механизам дејства *rFVIIa* у стањима без урођених поремећаја коагулације заснива се на појачаном претварању протромбина у тромбин, и следствено томе, фибриногена у фибрин, на месту озледе крвног суда [11].

### ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Прворотка стара 38 година је у 34. недељи тригеминалне трудноће компликоване прееклампсијом, након лечења у надлежном здравственом цен-

тру, упућена у Институт за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду. Трудноћа је настала поступком *in vitro* фертилизације. У личној и породичној анамнези није имала значајних обољења. Сонографијом је констатована интраутерусна смрт фетуса и искључена могућност превременог одлуживања постељица. Болесница је при пријему била сомнолентна, дезоријентисана, жуто пребојене коже и видљивих слузница, са едемима екстремитета, крварењем из носа, афебрилна. Присутни су били знаци периферне цијанозе и вене врата биле су набрекле. Палпирана је увећана јетра два попречна прста испод ребарног лука. Аускултацијом плућа установљено је пооштрено везикуларно дисање, обострано нечујно у базалним регијама. Вредности артеријског крвног притиска биле су 170/90 mm Hg, а пулса 110/min. Електрокардиограм је приказао синусну тахикардију уз денивелацију ST сегмента у прекордијалним одводима. Три периферне венске линије одмах су обезбеђене, централна венска линија у доњу шупљу вену, извршене су лабораторијске анализе и започета антихипертензивна, антибиотска, симптоматска и супституциона терапија. Анализом крвне слике утврђене су повишене вредности леукоцита ( $18,2 \times 10^9/l$ ) и снижене вредности свих осталих параметара (еритроцити  $2,29 \times 10^{12}/l$ , хемоглобин 88 g/l, хематокрит 24,1% и тромбоцити  $69 \times 10^9/l$ ). Биохемијске анализе крви биле су патолошке: гликемија 1,8 mmol/l, уреа 12,9 mmol/l, креатинин 356  $\mu\text{mol}/l$ , мокраћна киселина 814  $\mu\text{mol}/l$ , укупни билирубин 146,6  $\mu\text{mol}/l$ , директни билирубин 77,9  $\mu\text{mol}/l$ , алкална фосфатаза 378 U/l, лактат дехидрогеназа 1589 U/l, аспартат-аминотрансфераза 102 U/l; аланин-аминотрансфераза 120 U/l. Вредности C-реактивног протеина биле су 65,4 mg/l, а хепатоглобина мање од 0,07 g/l. Тестови хемостазе указали су на поремећај коагулације: протромбинско време (PT) 36,6%, интернационални нормализовани однос (INR) 1,99, активирано парцијално тромбoplastинско време (aPTT) 78,1 s, фибриноген 0,28 g/l, присуство деградационих продуката фибрина (FDP), антиромбин III 43%; *D*-димер 1849  $\mu\text{g}/l$ .

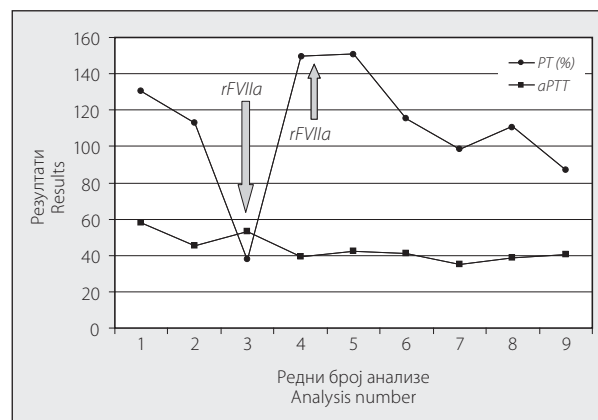
Након четрдесетоминутне примарне реанимације у јединици интензивне неге болесница је у операционој сали обезбеђена додатна венска линија кроз спољашњу југуларну вену. Рођена су три мртва детета тежине 1900 g, 1600 g и 1800 g, извршена је инструментална ревизија материчне шупљине и превентивно је у миометријум дато 250 mg карбопроста. Након хируршког затварања предњег трбушног зида, због вагиналног крварења извршена је тампонада материце. Аутопсијом фетуса и хистолошким прегледом постељица утврђени су мацерација другог степена, а време смрти, која је наступила као последица инфаркта и тромбоза постељице узрокованих прееклампсијом, процењено на два до три дана пре порођаја. Искључена је могућност постојања интраамнионске инфекције и превременог одлуживања постељица. Током преоперационе реанимације, хирур-

шког захвата и непосредно по њему болесница примила 30 јединица еритроцита, 32 дозе замрзнуте свеже плазме, 53 дозе криопреципитата и 4000 ИЈ антиромбина III.

Четири часа након царског реза настаје погоршање општег стања пацијенткиње, узроковано крварењем из утеруса и носа, са појавом поткожних хематома и дистензијом трбуха. Извршена је тампонада носа, дат етамсилат и утеротоници (20 ИЈ синтоцинона и метилергометрин од 0,1 mg), а сонографским прегледом одбачена је могућност присуства крви у трбушној дупљи. Будући да осам часова након царског реза вагинално крварење није заустављено, изведена је релапаротомија са реексплорацијом трбушне дупље и материце и ретампонадом материчне шупљине. Бактериолошки брисеви утеруса и трбушне дупље били су стерилни. Директно је у материцу убризгано 250 mg карбопроста. У прва два постоперационо дана кроз дренаже из трбушне дупље евакуисано је 3300 ml хеморагичног садржаја, назогастричном сукцијом 3400 ml крви из желуца, а аспирацијом тубуса добијен је хеморагични садржај. У терапију су, уз антибиотике, утеротонике, крв и компоненте крви, укључени и антиромбин III, имуноглобулин 5 S и хумани Фон Вилебрандов (Von Willebrand) фактор. Извршена је и ретампонада носа и утеруса. Због појаве масивних поткожних хематома и хеморагичног урина, праћене непрекидним крварењем из утеруса, а услед одсуства адекватног одговора на примењену терапију, болесници је дат rFVIIa у интравенској болус дози од 90 µg/kg. Крварење је значајно редуковано, али није у потпуности заустављено, те је иста доза примењена и након три часа. Дејство rFVIIa на вредности параметара коагулације приказано је у табели 1 и графиконима 1 и 2.

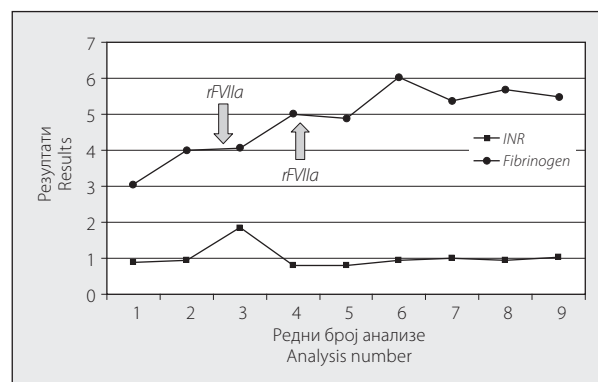
Упоредо са спровођењем континуиране утеротоничне терапије, сонографским прегледом је трећег постоперационог дана констатовано постојање хематометре (димензије материце биле су 175×112×122 mm, а материчне шупљине 100×54×95 mm), која је евакуисана трансцервикалном аспирацијом, након чега није било потребе за ретампонадом. У брису утеруса изолован је *Enterococcus*. Надокнада крви и деривата настављена је према контролним лабораторијским вредностима.

Упркос адекватној бактериолошкој обради и интензивној антибиотској терапији (меропенемом, тикопланином, метронидазолом), седмог постоперационог дана болесница је била високо фебрилна, са температуром 39,7°C, тешког општег стања. На основу виталних индикација, с обзиром на ризик од сеп-



**ГРАФИКОН 1.** Ефекат примене rFVIIa на вредности протромбинског времена (PT) и активираних парцијалног тромбoplastинског времена (aPTT) након царског реза.

**GRAPH 1.** The effect of rFVIIa administration on values of prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastine time (aPTT) after Caesarean section.



**ГРАФИКОН 2.** Ефекат примене rFVIIa на вредности INR и фибриногена након царског реза.

**GRAPH 2.** The effect of rFVIIa administration on values of INR and fibrinogen after Caesarean section.

**ТАБЕЛА 1.** Ефекат примене rFVIIa на вредности параметара коагулације након царског реза.

**TABLE 1.** The effect of administration rFVIIa on coagulation parameters after Caesarean section.

Редни број анализе Analysis number	PT	aPTT	INR	Фибриноген Fibrinogen	Деградациони продукти фибрина Fibrin degradation products
1	130.4%	58	0.88	3.05	
2	113.2%	45	0.94	4.01	+
3	37.5%	53	1.87	4.05	+
4	150%	39.2	0.8	4.99	-
5	151%	42.4	0.79	4.88	-
6	115.4%	41	0.93	6.02	-
7	98.4%	35	1.01	5.37	слабо + / low +
8	111.1%	38.7	0.95	5.68	слабо + / low +
9	87%	40.3	1.04	5.48	слабо + / low +

PT – протромбинско време; aPTT – активирано парцијално тромбoplastинско време; INR – интернационални нормализовани однос  
PT – prothrombin time; aPTT – activated partial thromboplastine time; INR – International Normalized Ratio

ТАБЕЛА 2. Ефекат примене *rFVIIa* на вредности параметара коагулације након постпарталне хистеректомије.  
 TABLE 2. The effect of administration *rFVIIa* on coagulation parameters after postpartal hysterectomy.

Редни број анализе Analysis number	PT	aPTT	INR	Фибриноген Fibrinogen	Деградациони продукти фибрина Fibrin degradation products
1	125%	33.6	0.9	2.53	-
2	101.7%	35.2	0.99	3.18	слабо + / low +
3	88.2%	29.1	1.07	3.12	-
4	109.1%	29.5	0.96	4.74	-
5	127.7%	29.9	0.89	3.98	-

PT – протромбинско време; aPTT – активирано парцијално тромбопластинско време; INR – интернационални нормализовани однос  
 PT – prothrombin time; aPTT – activated partial thromboplastine time; INR – International Normalized Ratio

тичног стања, одлучено је да се изведе хистеректомија. У хемокултури изолован је *Xanthomonas maltophilia*. Болесница је на основу антибиограма лечена антибиотцима и антимицитима. Интраоперационо је евакуисано 300 ml хеморагичног садржаја трбушне дупље и констатована интактност шави на утерусу. Извршена је класична тотална хистеректомија са обостраном аднексектомијом. Екипи лекара која је спроводила операцију прикључен је хирург који је констатовао увећање слезине и главе панкреаса у оквиру акутног метаболичког панкреатитиса. Хистолошким прегледом утеруса нису нађене хорионске ресице.

Дванаест сати након операције настаје поновни напад крварења из носа и вагине. Дренажом из трбушне дупље евакуисано је 3700 ml хеморагичног садржаја. Крварење је коначно заустављено након примене интравенске дозе *rFVIIa* од 90 µg/kg. Ефекат *rFVIIa* на вредности параметара коагулације приказан је у табели 2 и графиконима 3 и 4.

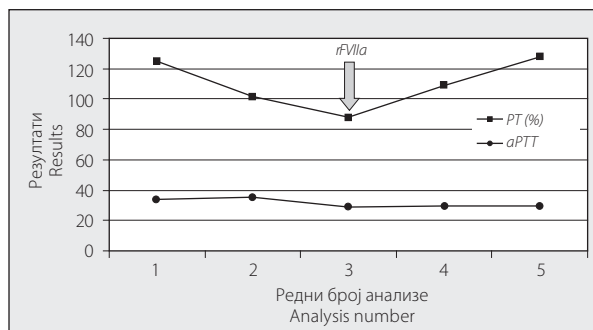
Болесница је тимски лечена у јединици за интензивну негу. Девет дана након хистеректомије је ексубирана, после чега је спонтано дисала. Консултовани неуролог дијагностиковао је такозвану *critical care* неуропатију, уз нормалне налазе електроенцефалографије и компјутеризоване томографије ендокранијума. Електромиографијом је дијагностикован полирадикулонеуритис.

Двадесет девет дана након хистеректомије болесница је премештена на одељење полуинтензивне неге и с болничког лечења отпуштена педесет трећег дана по пријему, уз савет да редовно врши неуролошке контроле и одлази на физикалну терапију.

Шест месеци по отпусту болесница је у потпуности опорављена.

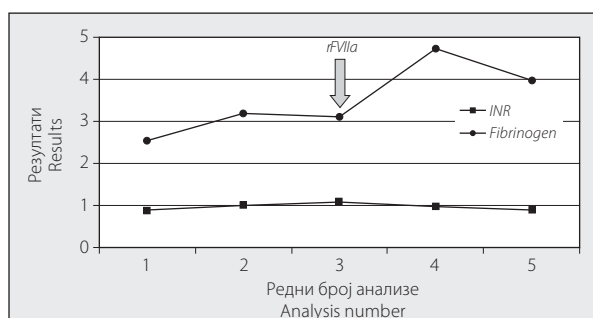
## ДИСКУСИЈА

Код нулипара је појава *HELLP* синдрома након лечења инфертилитета веома деликатан проблем, који пред клиничара, поред императива излечења, поставља и захтев за очувањем фертилне способности болеснице, нарочито у случајевима са неповољним перинаталним исходом [12]. Код болеснице коју смо ми лечили присутни су били сви знаци *HELLP* синдро-



ГРАФИКОН 3. Ефекат примене *rFVIIa* на вредности протромбинског времена (PT) и активираног парцијалног тромбопластинског времена (aPTT) након постпарталне хистеректомије.

GRAPH 3. The effect of *rFVIIa* on values of prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastine time (aPTT) after postpartal hysterectomy.



ГРАФИКОН 4. Ефекат примене *rFVIIa* на вредности INR и фибриногена након постпарталне хистеректомије.

GRAPH 4. The effect of *rFVIIa* on values of INR i fibrinogen after postpartal hysterectomy.

ма и ДИК. Премда је лечена од *HELLP* синдрома друге класе, интароперационо уочене промене панкреаса и хипогликемија указали су на високи ризик од смртоног исхода [6]. Иако се исход лечења приказаног случаја не може сматрати оптималним, посебно када се има у виду губитак фертилне способности, примењени хируршки и медикаментни поступци довели су до потпуног опоравка болеснице.

Инвазивне процедуре спроведене у циљу очувања фертилитета (експлоративна лапаротомија, понављане тампонаде и аспирација хематометре) су, уз тешко опште стање пацијенткиње, погодивале настанку инфекције, која је условила одлуку да се изведе хистеректомија. Међутим, најзначајнији предиспонирајући фактор за настанак инфекције свакако је био *HELLP* синдром, што је у сагласности са подацима из лите-

ратуре. У њима се износи прорачун да је операциони порођај у овој групи болесница значајно чешћи (до 61%), иако он удвостручује ризик настанка инфекције (19% према 41%) [8]. Познато је да царски рез и општа анестезија, као и све интервенције и процедуре у вези са њима, повећавају и укупну инциденцију морбидитета болесница са HELLP синдромом [8]. Будући да је болесница коју смо ми лечили била примипара у тешком општем стању, са тригеминалном трудноћом шест недеља пре термина порођаја, оправданост спровођења порођаја хируршким путем не би требало доводити у сумњу. У светлу охрабрујућих резултата других аутора, мора се истаћи да је примена *rFVIIa* довела до заустављања крварења ове болеснице, како након царског реза, тако и након хистеректомије. Примена *rFVIIa* је за последицу имала успостављање хемостазе и свакако је допринела потпуном опоравку пацијенткиње, очувању бубрежне функције и изостанку неуролошких секвела, што се у случајевима тешких пуерпералних крварења са ДИК не постиже увек [13].

Оправданост примене *rFVIIa* у акушерству посебно је потенцирана чињеницом да је, по протоколима наше установе, примарна индикација за постпарталну хистеректомију постпартална хеморагија, што је у сагласју са подацима других аутора [14, 15]. Правовремена терапија активираним рекомбинантним фактором VII значајно може умањити потребу за применом крви и њених деривата, као и могућност настанка компликација које из тога могу проистећи.

У контексту савремених медикилних трендова, у виду треба имати и могући значај примене *rFVIIa* у лечењу болесница које из религиозних разлога одбијају трансфузију крви. Активирани рекомбинантни фактор VII није алтернатива хируршкој хемостазе, али његову примену свакако треба узети у обзир пре доношења одлуке да се спроведе хистеректомија, као што је учињено у приказаном случају. С обзиром на прихватљив ризик од тромбоемболијских компликација који може настати применом овог препарата, мишљења смо да са његовом применом треба покушати пре хистеректомије, као што смо ми то учинили, нарочито код болесница које желе да очувају фертилну способност [16]. У постпарталној хеморагији, дачим, у случајевима када се крварење не може зауставити адекватном хируршком хемостазом, за применом *rFVIIa* могло би се посегнути – не само као алтернативи хистеректомији – већ и у циљу спречавања значајног матерналног морбидитета и морталитета [11, 14, 15, 17, 19].

Подаци о нежељеним дејствима *rFVIIa* који се наводе у литератури односе се већином на оболеле од хемофилије, док инциденција тромбоемболијских компликација код осталих болесника није прецизно дефинисана [16]. Објављени су, такође, случајеви компликација код болесника са додатним, значајним факторима ризика, попут шећерне болести, малигних и кардиоваскуларних обољења и старости, те је подат-

ке који они износе тешко применити на популацију акушерских пацијената [16]. Имајући ово у виду, реално је очекивати знатно нижу инциденцију нежељених дејстава код пуерпера. Наведеном у прилог говори и рандомизирана студија Фридбергове (*Fridberg*) и сарадника [18] спроведена на здравим добровољцима, у којој након примене једнократне болус дозе *rFVIIa* од 160  $\mu\text{g}/\text{kg}$  није регистрована појава тромбоемболијских компликација.

Дилеме у вези с применом *rFVIIa* на болеснице са постпарталном хеморагијом делом проистичу и из околности да је у реч о употреби препарата за индикацију којој он није званично намењен. Већина публикованих радова о примени *rFVIIa* у акушерству чине прикази случајева и истраживања спроведена на серијама од неколико пацијената, те је – како би се јасно дефинисали индикације, контраиндикације, дозирање и фреквентност примене овог препарата, као и протокол надзора болесница по његовој употреби у акушерству – неопходно спровести мултицентричне клиничке студије [11, 16, 19, 20].

## ЛИТЕРАТУРА

- Bhattacharya S, Campbell MD. The incidence of severe complications of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2005; 24:181-90.
- Cisse CT, Thiam M, Moreau JC. Preeclampsia: current aspects of physiology, clinic and treatment. *Dakar Med* 2004; 49(3):152-61.
- Baxter JK, Winstein L. HELLP syndrome: The state of the art. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(12):838-45.
- O'Brien JM, Barton JR. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48(2):460-77.
- Martin JN, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: The integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:914-34.
- Weinstein L. It has been a great ride: The history of HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3):860-3.
- Jovanovic D, Elezovic I, Bubaširević-Beslac Lj, Kovačević M, Jovanović M. HELLP syndrome-hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. *Srp Arh Celok Lek* 1995; 123(5-6):161-3.
- Martin JN, Rienhart BK, May WL, Mangan EE, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1373-84.
- Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:444-8.
- Levi M, Tencate H. Disseminated intravascular coagulation. *NEJM* 1999; 341(8):586-92.
- Ahonen J, Jokela R. Recombinant factor VIIa for life-threatening postpartum haemorrhage. *Br J Anaesth* 2005; 94:592-5.
- Sparic R, Milacic D, Velimirovic A, Milacic-Savic B, Velimirovic M, Berisavac M. HELLP syndrome in a pregnancy after in vitro fertilization and embryotransfer. *J Perinat Med* 2001; 29(Suppl 1):137.
- Franchini M, Manyato F, Salvagno LG, Lippi G. Potential role of recombinant activated factor VII for the treatment of severe bleeding associated with disseminated intravascular coagulation: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18:589-93.
- Sparic R, Pervulov M, Kastratovic-Kotlica B, et al. Indications for postpartum hysterectomy throughout the past ten year period in the university hospital in Belgrade. In: XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Abstract Book 4. Kuala Lumpur; 2006. p.173.
- Sparic R, Pervulov M, Opalic J, et al. Indikacije za postpartalnu histerektomiju nakon prevremenog porodaja u Institutu za

- ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije u periodu od 1996. do 2005. godine. In: L. Ginekološko-akušerska nedelja. Beograd: Srpsko lekarsko društvo; 2006. p.346-50.
16. Pepas LP, Arif-Adib M, Kadir RA. Factor VIIa in puerperal haemorrhage with disseminated intravascular coagulation. *Obstet Gynecol* 2006; 108(3):757-61.
  17. Kezic A, Sparic R, Stojmirovic B, Milenkovic V. Multiorgan dysfunction in a gravid woman with placental abruption and disseminated intravascular coagulation. *Srp Arh Celok Lek* 2007; 135(7-8): 465-7.
  18. Fridberg MJ, Hedner U, Roberts HR, Erhardtson E. A study of the pharmacokinetics and safety of recombinant activated factor VII in healthy Caucasian and Japanese subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16(4):259-66.
  19. Alfirevic Z, Elbourne D, Pavord S, et al. Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum haemorrhage. *Obstet Gynecol* 2007; 110(6):1270-8.
  20. Segal S, Shemesh IY, Blumental R, et al. Treatment of obstetrics haemorrhage with recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Arc Gynecol Obstet* 2003; 268:266-7.

## SUCCESSFUL APPLICATION OF RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII IN A PATIENT WITH HELLP SYNDROME AND DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION

Tatjana ILIĆ-MOSTIĆ<sup>1</sup>, Rajka ARGIROVIĆ<sup>2</sup>, Radmila SPARIĆ<sup>2</sup>, Aleksandar LJUBIĆ<sup>2</sup>,  
Tatjana BOŽANOVIĆ<sup>2</sup>, Katarina JEREMIĆ<sup>2</sup>, Jelena TOMANOVIĆ-KOKOVIĆ<sup>1</sup>, Saša KADIJA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute for Anesthesia and Reanimation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

<sup>2</sup>Institute for Gynecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

**INTRODUCTION** HELLP syndrome represents the form of preeclampsia characterized by moderate hypertension, often with absence of proteinuria and oedema. The frequency of HELLP syndrome in pregnant women with preeclampsia is 10-20%. The clinical course of the disease is characterized by the progressive worsening of mother and fetus condition, which can be stopped only by delivery. Disseminated intravascular coagulation is present in 8% of patients with HELLP syndrome and causes significant morbidity and mortality.

**CASE OUTLINE** We present a case of HELLP syndrome complicated by intrauterine fetal demise and disseminated intravascular coagulation in trigemelar pregnancy. After all surgical and medicamentous methods to establish haemostasis were exhausted, the patient was treated by recombinant activated factor VII (rFVIIa) in intravenous bolus dose of 90 µg/kg twice, which resulted in satisfactory haemostasis. Side effects of the drug were not registered.

**CONCLUSION** The application of rFVIIa reduced haemorrhage in our patient, both after the Caesarean section and after hysterectomy, contributing to the patient's full recovery, without neurological sequelae and with preserved renal

function. rFVIIa is not an alternative to surgical haemostasis, but its administration should surely be considered before deciding to perform hysterectomy, especially in patients who want to preserve fertility. In cases of postpartum haemorrhage, when bleeding persists even after adequate surgical haemostasis, the administration of rFVIIa is to be considered not only as an alternative to hysterectomy, but also an effort to prevent significant maternal morbidity and mortality.

**Key words:** recombinant activated factor VII (rFVIIa); preeclampsia; disseminated intravascular coagulation; HELLP syndrome; postpartum hysterectomy

Tatjana ILIĆ-MOSTIĆ  
Institut za ginekologiju i akušerstvo  
Klinički centar Srbije  
Višegradska 26, 11000 Beograd  
Tel.: 011 361 5588  
Faks: 011 361 5603  
E-mail: dmostic@sbb.co.yu