

## ПРИМЕНА АКТИВИРАНОГ РЕКОМБИНАНТНОГ ФАКТОРА VII НА БОЛЕСНИКЕ СА НЕКОНТРОЛИСАНИМ КРВАРЕЊЕМ ИЗ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНОГ ТРАКТА

Радомир ВИТКОВИЋ, Иван ПЕТРОВИЋ

Јединица интензивног лечења, Здравствени центар „Студеница”, Краљево

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Обилно крварење из интестиналног тракта је по живот опасан клинички налаз који изискује хитну реакцију. Примена активираниог рекомбинантног фактора VII (*rFVIIa*) је нови, обећавајући терапијски приступ. Она је обично последња терапијска опција и прибегава јој се када се исцрпе све друге расположиве могућности. Надамо се да ће приказ следећег случаја бар донекле променити стратегију примене *rFVIIa*.

**Приказ болесника** Приказано је лечење болеснице старе 55 година, која је у нашу болницу примљена са дијагнозом крварења из интестиналног тракта непознатог узрока. Након спроведених дијагностичких мера и поступака отпочета је конвенционална медикаментна терапија. Шестог дана лечења приступило се оперативном лечењу у циљу идентификовања извора крварења. Након потврде да је у питању крварење које није хируршки узроковано, преписан је *rFVIIa* у дози од приближно 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , што је довело до трајног заустављања крварења. Нежељена дејства лека нису регистрована.

**Закључак** Примена *rFVIIa* довела је до успостављања ефикасне хемостазе, без појаве накнадног крварења. Предуслови неопходни за успешну примену *rFVIIa* су: адекватна надокнада крви и крвних деривата, искључивање могућности хируршког узрока крварења или његове условљености лабораторијским вредностима фибриногена, те вредност *pH* крви и броја тромбоцита изнад минималних за примену *rFVIIa*.

**Кључне речи:** активирани рекомбинантни фактор VII (*rFVIIa*); интестинално крварење; хемостаза

### УВОД

Обилно крварење из интестиналног тракта је по живот опасан клинички налаз који изискује хитну реакцију. Мере које се предузимају у циљу лоцирања и заустављања крварења, као и отклањања узрока која су до њега довела, подразумевају различите приступе. Основни принципи терапије обухватају идентификацију и – ако она постоји – корекцију анатомске промене која је довела до крварења, те реституције нормалне хемостазе. Поступци и терапијска средства која се користе у том циљу разликују се од случаја до случаја [1].

Примена активираниог рекомбинантног фактора VII (*rFVIIa*) је нови, обећавајући терапијски приступ. Она је обично последња терапијска опција и прибегава јој се када се исцрпе све друге расположиве могућности. У Србији је *rFVIIa* регистрован за употребу у лечењу од урођене и стечене хемофилије са присуством инхибитора коагулације, те од дефицијенције фактора VII и Гланцманове (*Glanzmann*) тромбастије. Последњих година све је више стручних радова у којима се приказује примена *rFVIIa* на болеснике без урођених поремећаја коагулације, код којих је интензивно крварење настало као последица трауме, хируршког захвата, порођаја, или којег другог разлога [2].

У раду је приказано лечење пацијенткиње старе 55 година која је у нашу болницу примљена са дијагнозом крварења из интестиналног тракта непознатог узрока. У лечењу болеснице служили смо се анамнестичким и

хетероanamнестичким подацима, клиничком сликом тешког крварења, дијагностичким и терапијским процедура и медицинском документацијом.

### ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Педесетпетогодишња болесница је у нашу болницу примљена под дијагнозом крварења из интестиналног тракта непознатог узрока. Болесници је 12 година пре последње хоспитализације извршена десна хемиколектомија. Из доступних података није било могуће утврдити разлог тог захвата. Болесница је примљена у тешком општем стању, које је протумачено као последица ректорагије. Истога дана премештена је у јединицу за интензивно лечење, где је у првих пет сати од пријема на одељење анализама утврђен зна-

**ТАБЕЛА 1.** Крвна слика по пријему.

**TABLE 1.** Blood count analysis on admission.

Параметар Parameter	7 h 23'	12 h 50'	Референтне вредности Basal values
Леукоцити Leukocytes	6.3×10 <sup>9</sup> /l	7.2×10 <sup>9</sup> /l	5-9×10 <sup>9</sup> /l
Еритроцити Red blood cells	3.02×10 <sup>12</sup> /l	2.08×10 <sup>12</sup> /l	4-4.5×10 <sup>12</sup> /l
Хемоглобин Haemoglobine	86 g/l	58 g/l	100-180 g/l
Хематокрит Haematocrit	25.3%	17.1%	35-48%
Тромбоцити Platelets	362×10 <sup>9</sup> /l	208×10 <sup>9</sup> /l	150-300×10 <sup>9</sup> /l

тан пад у крвној слици. Резултати анализе приказани су у табели 1.

У међувремену су прегледани колон, анастомозе и дистални део илеума, и том је приликом установљена већа количина свеже и коагулисане крви. Место крварења није било могуће одредити, а виђене су и ерозивне промене по слузокожи. Уз препоруке да се настави са терапијом пантоприазолом и соматостатином, надокнадом крви, болесница је враћена у јединицу за интензивно лечење.

Осим пада у крвној слици, уочене су и умерена хипергликемија и хипопротеинемија, као и промене у гасним анализама. Остале анализе нису показале велика одступања од референтних вредности. Резултати тих анализа приказани су у табели 2.

Упркос примењеној терапији, болесница је још четири пута имала крваву столицу. Она је потом примила две дозе трансфузије концентрованих еритроцита и две дозе замрзнуте свеже плазме (ЗСП). Виталне функције болеснице одржаване су стабилним, уз инсистирање на диурези и интензивну надокна-

**ТАБЕЛА 2.** Фактори коагулације, биохемијске анализе и гасне анализе венске крви по пријему.

**TABLE 2.** Blood coagulation factors, biochemical analysis and gas analysis of blood, at admission.

Параметар Parameter	Резултат Result	Референтне вредности Basal values
s-Уреа s-Urea	5.11 mmol/l	2.5-6.4 mmol/l
s-Билирубин s-Bilirubin	3.36 μmol/l	0.0-17.0 μmol/l
s-АЛТ s-ALT	17.4 U/l	30.0-65.0 U/l
s-АСТ s-AST	13 U/l	15.0-37.0 U/l
s-Креатинин s-Creatinine	51.4 μmol/l	53.0-115.0 μmol/l
II фактор коагулације II coagulation factor	54%	50-150%
V фактор коагулације V coagulation factor	95%	62-139%
VII фактор коагулације VII coagulation factor	90%	50-129%
X фактор коагулације X coagulation factor	81%	77-131%
s-Глукоза s-Glucose	10.4 mmol/l	3.90-6.10 mmol/l
s-Холестерол s-Cholesterol	3 mmol/l	0.0-5.20 mmol/l
s-Протеини укупни s-Total proteins	39.7 g/l	64-82 g/l
pH	7.33	7.35-7.45
pCO <sub>2</sub>	5.3 mm Hg	35-48 mm Hg
pO <sub>2</sub>	2.9 mm Hg	24-40 mm Hg
Na	145.3 mmol/l	136-145 mmol/l
K	3.08 mmol/l	3.5-5.1 mmol/l
iCa	0.49 mmol/l	1.15-1.35 mmol/l
Htc	16%	35-51%
HCO <sub>3</sub>	21.1 mmol/l	18.0-23.0 mmol/l
TCO <sub>2</sub>	22.3 mmol/l	22.0-29.0 mmol/l
BE	-4.6 mmol/l	-2.0-1.0 mmol/l
SAT	32%	95-98%

ду волумена крви кристалоидним и колоидним растворима.

Другог дана по пријему дошло је до побољшања клиничке слике, стабилизације вредности виталних функција и побољшања крвне слике, без знакова крварења из дигестивног тракта. У циљу кориговања анемије примењена је једна доза концентрованих еритроцита. Трећег дана лечења поново се јављају мелене, с тим да је у столици тада било и свеже крви. Клиничка слика стабилизovala се другог дана по поновљеном крварењу. У поподневним сатима шестог

**ТАБЕЛА 3.** Фактори коагулације, биохемијске анализе и гасне анализе венске крви непосредно пре примене rFVIIa.

**TABLE 3.** Blood coagulation factors, biochemical analysis and gas analysis of blood, before administration of rFVIIa.

Параметар Parameter	Резултат Result	Референтне вредности Basal values
s-Уреа s-Urea	1.93 mmol/l	2.5-6.4 mmol/l
s-Билирубин s-Bilirubin	У опсегу референтних вредности	0.0-17.0 μmol/l
s-АЛТ s-ALT	9.11 U/l	30.0-65.0 U/l
s-АСТ s-AST	16.8 U/l	15.0-37.0 U/l
s-Креатинин s-Creatinine		53.0-115.0 μmol/l
s-Глукоза s-Glucose	9.51 mmol/l	3.90-6.10 mmol/l
s-Холестерол s-Cholesterol	2.6 mmol/l	0.0-5.20 mmol/l
s-Протеини укупни s-Total proteins	54.1 g/l	64-82 g/l
s-Фосфор s-Phosphorus		1.0-1.4 mmol/l
s-Калцијум s-Calcium		2.13-2.6 mmol/l
s-Фибриноген s-Fibrinogen	4.4 g/l	1.3-3.5 g/l
INR	1.38	0.9-1.2
aPTT	27.8	28-42 "
D-димер D-dimer		-255 ng/ml
II фактор коагулације II coagulation factor	49%	50-150%
V фактор коагулације V coagulation factor	48%	62-139%
VII фактор коагулације VII coagulation factor	37%	50-129%
X фактор коагулације X coagulation factor	71%	77-131%
pH	7.44	7.35-7.45
pCO <sub>2</sub>	42 mm Hg	35-48 mm Hg
pO <sub>2</sub>	57.75 mm Hg	24-40 mm Hg
Na <sup>+</sup>	147.7 mmol/l	136-145 mmol/l
K <sup>+</sup>	2.98 mmol/l	3.5-5.1 mmol/l
iCa <sup>++</sup>	0.63 mmol/l	1.15-1.35 mmol/l
Htc	29%	35-51%
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	28.5 mmol/l	18-23 mmol/l
TCO <sub>2</sub>	29.8 mmol/l	22.0-29.0 mmol/l
BE	4.6 mmol/l	-2.0-1.0 mmol/l
SAT	91%	95-98%
FiO <sub>2</sub>	21%	21-100%

дана крварење се поново јавља најпре у виду мелене, а потом као свежа крв са коагулумима. После десет мелена и једне лопате пуне свеже крви са коагулумима, хирург даје прелиминарну оцену да је извор крварења ледирани крвни суд и да се оно може зауставити хируршким путем, па се лечење наставља у операционој сали. Од трећег до шестог дана лечења болесница је примила три дозе концентрованих еритроцита и две дозе ЗСП, а непосредно пре операције још три дозе концентрованих еритроцита. Хируршким захватом извор крварења није ни установљен, нити је саниран. Крвна слика и виталне функције су током операције и након ње одржавани стабилним.

Првог постоперационог дана, седмог дана од почетка лечења, будући да крварење хируршким путем није могло бити заустављено, одлучено је да се примени *rFVIIa*. У табели 3 приказани су коагулациони и биохемијски статус болеснице непосредно пре примене *rFVIIa*.

Испунивши све одредбе протокола за примену *rFVIIa* које се односе на претходну припрему болесника за њу (*pH* крви изнад 7,2, број тромбоцита већи од  $30000 \times 10^9/l$ , фибриноген већи од 1,0 g/l), препарат смо једнократно употребили у болус дози од 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . По примању *rFVIIa* болесница је имала још једну мелену, а наредна је столица била нормално колорисана. Знакова крварења из интестиналног тракта потом није било. Опште и објективно стање пацијенткиње побољшала су се, а потом су се и вредности

крвне слике и биохемијских параметара нормализовале. У даљем процесу лечења нису уочена нежељена дејства лека.

Пет дана по примени *rFVIIa* болесница је упућена на даље лечење у хируршко одељење. Седам дана након тога је, уз одобрен пун перорални унос, отпуштена са болничког лечења.

## ДИСКУСИЈА

Примена *rFVIIa* довела је до успостављања ефикасне хемостазе, без појаве накнадног крварења. Предуслови неопходни за успешну примену *rFVIIa* су: адекватна надокнада крви и крвних деривата, искључивање могућности хируршког узрока крварења или његове условљености лабораторијским вредностима фибриногена, те вредност *pH* крви и броја тромбоцита изнад минималних за примену *rFVIIa*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dutton RP. Goals of therapy in common bleeding emergencies. *Pharmacotherapy* 2007; 27(9):85S-92S.
2. Levi M, Peters M, Buller HR. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33(4):883-90.
3. Radna grupa za izradu preporuka. Preporuke za upotrebu rekombinantnog aktiviranog faktora koagulacije VII (rFVIIa) kod hirurških pacijenata. Beograd; 2005.

## THE USE OF RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII IN A PATIENT WITH UNCONTROLLED BLEEDING FROM THE GASTROINTESTINAL TRACT

Radomir VITKOVIĆ, Ivan PETROVIĆ  
Intensive Care Unit, General Hospital, Kraljevo

**INTRODUCTION** Massive intestinal bleeding is a life threatening clinical condition that requires prompt reaction. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) is a novel and promising therapeutic approach. The administration of rFVIIa usually represents the last therapy resort, when all other alternatives are exhausted.

**CASE OUTLINE** We present a 55-year old female patient admitted to our hospital due to intestinal bleeding of unknown origin, with anamnestic and heteroanamnestic data, clinical condition that was the consequence of massive bleeding, diagnostic and therapeutic procedures. After diagnostic procedures, the conventional medicamentous therapy was commenced. On the 6<sup>th</sup> day of therapy, surgery was performed with the aim to identify the source of bleeding. After the confirmation that the bleeding was not due to surgical reasons, we administrated rFVIIa in a bolus dose of 90 mcg/kg, which resulted in the prompt arrest of bleeding. Side effects of the drug were not registered.

**CONCLUSION** In our patient, the administration of rFVIIa resulted in a prompt and efficient haemostasis, which was not followed by the recurrence of bleeding. Preconditions necessary for rFVIIa administration are the adequate substitution of blood products, exclusion of surgical cause of bleeding, as well as the levels of fibrinogen, platelets and pH equal or above recommended.

**Key words:** recombinant activated factor VII (rFVIIa); intestinal bleeding; haemostasis

Radomir VITKOVIĆ  
Zdravstveni centar „Studenica”  
Jug Bogdanova bb, 36000 Kraljevo  
Tel.: 036 231 179  
Faks: 036 333 199  
E-mail: lolavitko@yahoo.com