

## УЛОГА АКТИВИРАНОГ РЕКОМБИНАНТНОГ ФАКТОРА VII У ЗАУСТАВЉАЊУ ОБИЛНОГ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНОГ КРВАРЕЊА ХИРУРШКОГ БОЛЕСНИКА НА АНТИТРОМБОЦИТНОЈ ТЕРАПИЈИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛНОМ КИСЕЛИНОМ

Драгица ВУЧЕЛИЋ, Предраг САБЉАК, Предраг ПЕШКО, Дејан СТОЈАКОВ,  
Ебрахими КЕРАМАТОЛЛАХ, Бранкица НЕНАДИЋ, Драган ПЕЈОВИЋ,  
Дејан ВЕЛИЧКОВИЋ, Милош БЈЕЛОВИЋ

Клиника за дигестивну хирургију, Институт за болести дигестивног система,  
Клинички центар Србије, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Крварење из гастроинтестиналног тракта је најважнија компликација терапије ацетилсалицилном киселином. Болесници са већ постојећом дисфункцијом тромбоцита су суочени са још већим ризицима и подложни по живот опасном хеморагијском синдрому. Крварења узрокована ацетилсалицилном киселином често се успешно лече трансфузијама тромбоцита и инфузијама дезмопресина. Међутим, у клиничким ситуацијама са профузним крварењима ови терапијски поступци могу бити неделотворни.

**Приказ болесника** У раду приказујемо двадесетчетворогодишњу болесницу без претходно утврђеног поремећаја функције тромбоцита, која је подвргнута реконструктивној хируршкој интервенцији. Двадесетог постоперационог дана је због реактивне тромбоцитозе (броја тромбоцита  $1480 \times 10^9/l$ ) у терапију уведена ацетилсалицилна киселина у дози од  $100 \text{ mg/дан}$ . Дванаестог дана примене лека изненада је наступила масивна хеморагија из гастроинтестиналног тракта са развојем хеморагијског шока. Сprovedена је брза ресусцитација течностима, односно примена хемопродуката и хемостатика (дезмопресина, транексамичне киселине). Клиничко побољшање и смањење крварења тиме није постигнуто. Крварење је у потпуности заустављено применом активираних рекомбинантних фактора VII (*rFVIIa*) у две дозе од  $100 \mu\text{g/kg}$ , односно  $60 \mu\text{g/kg}$ , након чега је дошло до стабилизације клиничког стања. У даљем лечењу није било потребе за применом хемопродуката и хемостатика.

**Закључак** Повољан терапијски ефекат указује на могућу специфичну улогу *rFVIIa* у контроли крварења узрокованог ацетилсалицилном киселином.

**Кључне речи:** ацетилсалицилна киселина; крварење из гастроинтестиналног тракта; активирани рекомбинантни фактор VII (*rFVIIa*)

### УВОД

Ефикасност ацетилсалицилне киселине, најчешће употребљаваног антитромбоцитног лека у превенцији и лечењу васкуларних – првенствено артеријских – оклузивних компликација, већ је добро позната. Потенцијална мањкавост примене ацетилсалицилне киселине јесте ризик од настанка крварења [1]. Инциденција крварења при примени мањих доза ацетилсалицилне киселине од  $75 \text{ mg}$  на дан износи  $2,6\%$  [2].

Деловање антитромбоцитних лекова може бити потенцирано већ постојећим урођеним и стеченим поремећајима хемостазног система, као и хипокоагулабилношћу јатрогено изазваном применом антикоагулационих лекова [3]. Стечени поремећаји функције тромбоцита присутни су код  $3\text{--}5\%$  болесника подвргнутих хируршким интервенцијама [4]. Стечена дисфункција тромбоцита која није узрокована применом антитромбоцитних и других лекова открива се у многим стеченим обољењима различите етиологије: уремији, обољењима јетре, мијелопролиферативним болестима, акутним леукемијама и мијелодисплазним синдромима, диспротеинемији, стеченој Фон Вилебрандовој (*Von Willebrand*) болести, реактивној тром-

боцитози, антитромбоцитним антителима, кардиопулмоналном бајпасу, периферном васкуларном обољењу, инфекцији, сепси, дисеминованој интраваскуларној коагулацији, дефицијенцији витамина  $B_{12}$ ,  $E$  и  $Zn$ , агамаглобулинемији. Узрокована је различитим факторима и недовољно проученим механизмима. У хирургији су стечени поремећаји функције тромбоцита клинички проблеми изразите важности. Дисфункција тромбоцита, с једне стране, може довести до значајних периоперативних губитака крви и поремећеног стварања стабилног крвног угрушка. С друге стране, исти поремећаји могу бити значајно потенцирани применом хепарина и антитромбоцитних лекова [4].

Протокол оптималног лечења крварења код болесника с поремећајима функције тромбоцита још увек није установљен [4]. Сем у већ признатим индикацијама (хемофилији, хемофилији са инхибиторима, стеченој хемофилији, дефициту фактора VII, Гланцмановој тромбастенији), рекомбинантни активирани фактор VII (*rFVIIa*) показао се ефикасним и у другим компликованим хеморагијским синдромима који настају услед смањеног стварања тромбина: неконтролисаним крварењима изазваним тешким повреда-

ма или у обимним хируршким интервенцијама, интрацеребралним крварењима, крварењима насталим због предозираних оралних антикоагулантних терапија, крварењима у склопу дисеминоване интраваскуларне коагулације, лечењу хеморагијског синдрома код болесника са тромбоцитопатијама и тромбоцитопенијама [5-10]. Одскорашњи експерименти указују на делотворност *rFVIIa* у реверзији инхибиторних ефеката аспирина и клопидогрела на функцију тромбоцита, те би таква употреба могла бити потенцијално ефикасна терапија крварењих и некрварењих болесника подвргнутих антиромбоцитној терапији [11].

Циљ овог приказа је тај да укаже на висок ризик од настанка тешких крварења при примени антиромбоцитних лекова код болесника са дисфункцијом тромбоцита, као и на могућу ефикасност *rFVIIa* у контроли крварења узрокованог ацетилсалицилном киселином.

## ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Двадесетчетворогодишња болесница је хоспитализована у центру за хирургију једњака на клиници за дигестивну хирургију. Примљена је на лечење зарад извођења реконструктивне хируршке интервенције у циљу отклањања посткорозивне стенозе хипофаринкса и једњака и успостављања нормалног хранења. Корозивне лезије дигестивног тракта су осам месеци пре пријема узроковане намерном ингестијом око 100 ml концентроване сирћетне киселине. Тада је болесница хитно оперисана у надлежној регионалној установи, где је због перфорације извршена сатура желуца. Убрзо потом, болесница је због некрозе желуца и трансверзалног колона са дифузним перитонитисом у специјализованој установи поново подвргнута операцији. У том наврату приступило се тоталној гастректомији са езофагостомијом, спленектомији, парцијалној ресекцији трансверзалног колона и терминалној колостомии, као и – зарад хранења – јејуностомији.

На пријему је болесница била изразито тешког општег стања. Била је кахектична (телесне масе 50 kg), малаксала, у стању потпуне афагије, у којем је исхрана могла приступити једино путем нутритивне јејуностоме. У биохуморалном статусу утврђена је деплеција ускладиштеног гвожђа (*Fe*) са ниском концентрацијом серумског гвожђа и сниженим zasiћењем трансферина. У комплетној крвној слици установљена је диспропорција броја еритроцита (*Er*) и вредности хемоглобина (*Hg*), микроцитоза, хипохромија и тромбоцитоза. За циљни хемоглобин од 160 g/l и телесну масу од 50 kg процењен је дефицит гвожђа од 410 mg. Лична и породична анамнеза је у погледу склоности крварењу била негативна. Скрининг тестови коагулације нису указали на поремећај хемостазе. Вредности хематолошких параметара на пријему приказана су у табели 1.

Након преоперационог испитивања и стабилизације општег стања извршена је тотална езофагектомија и фарингоколопластика. Операција је трајала осам и по часова, губитак крви у њој процењен је на 500-600 ml, интраоперациона трансфузија еритроцита није спровођена. Болесница је периоперативно трансфундована једном јединицом еритроцита. Иницијални постоперациони ток протекао је нормално. Етиолошко лечење дефицита гвожђа интравенском применом препарата фери-глюконата започето је седмог постоперационог дана при вредности хемоглобина од 110 g/l по схеми 62,5 mg фери-глюконата на други дан, и било је засновано на преоперационој процењеној дефицита. Осмог постоперационог дана обављена је радиографска контрола анастомозе, којом је добијен нормалан налаз, без екстралуминалног продора контраста. Започета је исхрана *per os*.

Једанаестог постоперационог дана је, због крварења из абдоминалне оперативне ране условљеног активним артеријским крварењем из дубљих слојева трбушног зида, извршена ревизија хемостазе. У јединици интензивне неге болесница је трансфундована

ТАБЕЛА 1. Вредности хематолошких параметара на пријему.  
TABLE 1. Haematological values at the time of admission.

Параметар Parameter	Пријем Admission	Нормалне вредности Basal values
Еритроцити Red blood cells	4.78×10 <sup>12</sup> /l	3.86-5.72×10 <sup>12</sup> /l
Хемоглобин Haemoglobin	127 g/l	119-175 g/l
Хематокрит Hematocrit	0.361 l/l	0.36-0.53 l/l
Средња запремина еритроцита Mean corpuscular volume	76.8 fL	83-97 fL
Средња количина хемоглобина Mean corpuscular hemoglobin	26.6 pg	28-32 pg
Средња концентрација хемоглобина Mean corpuscular hemoglobin concentration	349 g/l	320-360 g/l
Опсег дистрибуције пречника еритроцита Red blood cell distribution width	14.5%	11.6-13.7%
Тромбоцити Platelets	557×10 <sup>9</sup> /l	158-425×10 <sup>9</sup> /l
Серумско гвожђе Serum iron	1.7 μmol/l	7-26 μmol/l
Укупни капацитет везивања гвожђа Total iron binding capacity	37 μmol/l	44.8-75.1 μmol/l
Засићење трансферина Transferrin saturation	4.3%	25-45%
Феритин Feritin	10 μg/l	20-170 μg/l
<i>aPTT</i>	29.8 s	22-35 s
<i>INR</i>	0.98	0.8-1.2
Фибриноген Fibrinogen	3.1 g/l	2.0-4.5 g/l

*aPTT* – активисано парцијално тромбoplastинско време; *INR* – интернационални нормализовани однос  
*aPTT* – activated partial thromboplastin time; *INR* – International Normalized Ratio

на једном јединицом еритроцита при вредности хемоглобина 85 g/l, да би се од тринаестог постоперационог дана наставило са применом феро-глукона-та при вредности хемоглобина 98 g/l. Од петнаестог до двадесетог постоперационог дана број тромбоцита је динамично растао, од  $617 \times 10^9/l$  до  $1480 \times 10^9/l$ , те се тада приступило антиромбоцитној терапији ацетилсалицилном киселином у дози од 100 mg на дан. Десетог дана од отпочињања терапије број тромбоцита износио је  $865 \times 10^9/l$ .

Дванаестог дана од увођења ацетилсалицилне киселине у лечење (тридесет првог постоперационог дана) изненада је наступила масивна хеморагија из дигестивног тракта, очитована меленом и крварењем на јејуностому. Приликом дефекације болесница је приметила већу количину крви и крвних коагулума, да би након тога осетила слабост, малаксалост и презнојавала се. Дигиталним ректалним прегледом констатована је празна ампула ректума са траговима свеже крви. Клиничким прегледом установљени су изразито бледило, убрзан пулс (120/min) и пад крвног притиска (90/60 mm Hg). Спроведена је брза надокнада течности кристалоидним и колоидним растворима (1500 ml Рингеровог лактата, 500 ml 0,9% натријум-хлорида, 500 ml хемацела). Болесница је због погоршања клиничког стања измештена у јединицу интензивне неге (сат и по пошто је уочено крварење), где је настављена надокнадна терапија течностима. Болесница је трансфундована са две јединице еритроцита и замрзнутом свежеом плазмом (ЗСП) у дози од 10 ml/kg, а у покушају смањења, односно заустављања крварења, интравенски су примењени хемостатски лекови: транексамична киселина у дози од 1500 mg у 100 ml 0,9% натријум-хлорида и дезмопресин у дози од 20 µg у 100 ml 0,9% натријум-хлорида. Вредности хематолошких параметара јутарњег узорка крви узетог за потребе рутинске контроле и узорка крви узетих непосредно по појави крварења и на пријему у јединицу интензивне неге приказани су у табели 2.

Због профузног крварења, очитованог крварењем на јејуностому, те због погоршања клиничког стања

болеснице (пулс изнад 140/min, крвни притисак 70/40 mm Hg) са развојем хеморагијског шока, процењено је да би хируршка интервенција била ризична. С тим у складу, донесена је одлука да се хитно примени rFVIIa. Након брзе трансфузије осам јединица криопреципитата при вредности pH 7,43 примењена је болус доза rFVIIa од 100 µg/kg, а потом су трансфундоване две јединице еритроцита. У 30 минута након примене rFVI-Ia рапидно је редуковано крварење на јејуностому и постепено су се нормализовали витални параметри. Друга болус доза од 60 µg/kg (расположива количина лека) примењена је 20 минута након прве. Крварење је у потпуности заустављено, а клиничко стање болеснице се стабилизовало на следећим виталним параметрима: пулс 80/min, крвни притисак 110/70 mm Hg, централни венски притисак 8 mm Hg уз успостављену диурезу. Шест часова након прве дозе антифибринолитика примењено је додатних 1000 mg транексамичне киселине. Вредности хематолошких параметара по заустављању крварења применом rFVIIa приказане су у табели 3.

Надаље, клиничко стање болеснице одржавано је стабилним без примене хемопродуката и хемостатика, уз постепени спонтани опоравак хемоглобина (износио је 110 g/l петог дана након крварења).

**ТАБЕЛА 3.** Вредности хематолошких параметара након заустављања крварења применом rFVIIa.

**TABLE 3.** Haematological values after resolution of bleeding with rFVIIa administration.

Параметар Parameter	Вредности Values
Еритроцити Red blood cells	$2.95 \times 10^{12}/l$
Хемоглобин Haemoglobin	85 g/l
Хематокрит Hematocrit	0.24 l/l
Тромбоцити Platelets	$225 \times 10^9/l$
Фибриноген Fibrinogen	3.26 g/l
aPTT	28.5 s
INR	0.90

**ТАБЕЛА 2.** Вредности хематолошких параметара пре крварења, непосредно након манифестовања крварења и на пријему у јединицу интензивне неге.

**TABLE 2.** Haematological values before, next to initial clinical presentation of bleeding and at the time of admission to the intensive care unit.

Параметар Parameter	Пре крварења Before bleeding	На почетку крварења Bleeding start	У јединици интензивне неге Intensive care unit
Еритроцити Red blood cells	$3.83 \times 10^{12}/l$	$3.11 \times 10^{12}/l$	$1.34 \times 10^{12}/l$
Хемоглобин Haemoglobin	112 g/l	92 g/l	38 g/l
Хематокрит Hematocrite	0.321 l/l	0.289 l/l	0.123 l/l
Тромбоцити Platelets	$845 \times 10^9/l$	$834 \times 10^9/l$	$417 \times 10^9/l$
Средња запремина тромбоцита Mean platelet volume	7.6 fl (6.8-10.0)	3.7 fl (5.0-10.0)	3.3 fl (5.0-10.0)
aPTT	34 s (22-35)	32.2 s (35-42)	46 s (35-42)
INR	1.11	1.1	1.6
Фибриноген Fibrinogen	4.3 g/l	4.1 g/l	1.9 g/l

Будући да код болеснице није било хируршких компликација и да је, у контексту реактивне тромбозе и нормалних тестова хемостазе, испољила тежак хеморагијски синдром, претпоставило се да је реч о јатрогено узрокованом крварењу и могућем стеченом поремећају примарне хемостазе као предиспонирајућем фактору за повећани хеморагијски потенцијал. Испитивање функције тромбоцита и Фон Вилебрандовог фактора ( $vWF$ ) извршено је петнаест дана након крварења, односно обустављања терапије ацетилсалицилом киселином. Резултати испитивања при вредности тромбоцита  $895 \times 109/l$  указали су на нормалну активност  $vWF$  од 70% (50-100%) и на редуковане агрегационе одговоре на агонисте тромбоцита: аденозиндифосфат ( $ADP$ ) и колаген од 50%, односно 17% (нормалне вредности су 60-100%, односно 50-100%), уз нормалну спонтану агрегацију тромбоцита од 17% (нормална вредност је мања од 25%).

## ДИСКУСИЈА

Антитромбоцитно дејство ацетилсалицилне киселине остварује се путем селективне ацетилације хидроксилне групе ензима циклооксигеназе типа 1 ( $COX-1$ ) на позицији 529 једне резидуе серина, чиме се у тромбоцитима спречава формирање главног циклооксигеназног продукта арахидонске киселине тромбокана  $A_2$  ( $TxA_2$ ). Ацетилсалицилна киселина иреверзибилно инхибира активност  $COX-1$ , тако да инхибиторни ефекат на циклооксигеназу траје током целог века тромбоцитне популације у циркулацији (8-10 дана). Исти механизам деловања инхибира продукцију простагландина  $I_2$  ( $PGI_2$ ) у ендотелним ћелијама. Будући да ендотелне ћелије ресинтетизују циклооксигеназу, деловање ацетилсалицилне киселине на ендотелијалну продукцију  $PGI_2$  траје 24-36 часова [12-14]. Такође, ацетилсалицилна киселина испољава минорне ефекте на агрегацију тромбоцита индуковану  $ADP$  [13]. Ацетилсалицилна киселина на механизме коагулације може деловати и путем инхибиције стварања тромбина у унутрашњем путу коагулације који је независан од ткивног фактора или у присуству малих количина ткивног фактора [11].

Антитромбоцитни ефекат ацетилсалицилне киселине постиже се дозама од 75-100  $mg$  и одржава се при интервалу дозирања 24-48 часа, чиме се испољава перманентна природа инактивације  $COX-1$  и супресије  $TxA_2$  након пероралне примене лека [14].

Трајна инактивација  $COX-1$  ацетилсалицилном киселином може узроковати оштећење слузокоже свих делова гастроинтестиналног тракта и повећати ризик од крварења [2,15]. Повећаном ризику од крварења из гастроинтестиналног тракта доприносе два позната механизма зависна од  $COX-1$  – инхибиција  $TxA_2$  посредоване функције тромбоцита и оштећење  $PGI_2$  посредоване цитопротекције гастроинтестиналне мукозе. Инхибиција функције тромбоцита узроку-

је двоструко повећање ризика од крварења из гастроинтестиналног тракта. Инхибиција  $COX-1$  посредоване цитопротекције, узроковањем нових лезија мукозе или погоршањем постојећих, за 4-6 пута повећава релативни ризик од крварења, односно перфорације. Ризик од настанка крварења из гастроинтестиналног тракта повезан са применом средњих до високих доза ацетилсалицилне киселине може се, употребом најмањих ефективних доза лека – 75-160  $mg$  дневно, смањити на релативни ризик од 2,0. Ризик се, међутим, применом других стратегија (на пример, применом пуферизованих формулација лека) не може додатно редуковати [14].

За постојање спектра различитих клиничких одговора на ацетилсалицилну киселину већ се одржи зна. Наиме, код неких болесника испољавају се минималне промене у функцији тромбоцита (резистенција), док су други такозвани хиперреспондери. Варијабилношћу индивидуалног одговора на терапију може се објаснити то да нису сви болесници који примају истоветну дозу ацетилсалицилне киселине изложени једнаком ризику од крварења [1, 13].

Досада није установљен предиктивни тест на основу којег би се могао утврдити или предвидети ниво инхибиције тромбоцита постигнут применом одређене дозе лека при којем ће болесник крварити. Известно је да су болесници са ексцесивним нивоом инхибиције тромбоцита изложени највећем ризику од крварења, а да су му болесници са ниским нивоом инхибиције мање подложни [1].

Ацетилсалицилна киселина је много делотворнија код особа са већ постојећим хемостатским поремећањем (као што су Фон Вилебрандово обољење, функционални поремећаји тромбоцита и поремећаји коагулације), чиме је повећан ризик од крварења [16].

Не постоји специфичан антидот за ацетилсалицилну киселину [11]. Спонтана и периоперативна крварења углавном се заустављају применом трансфузија алогених тромбоцита [3]. Потврђено је да дезмопресин скраћује продужено време крварења узроковано ацетилсалицилном киселином и да је примена овог лека терапијски сврсисходна [3, 17, 18]. Антифибринолитици се могу примењивати у својству допунске терапије трансфузијама тромбоцита и инфузијама дезмопресина [4, 19, 20]. Недавно објављени резултати експеримената Алтмана (*Altman*) и сарадника [11] указују на ефикасност  $rFVIIa$  у реверзији инхибиторног ефекта монотерапије ацетилсалицилном киселином и ефекта комбиноване терапије ацетилсалицилном киселином и клопидогрелом на стварање тромбина индукованог тромбоцитима.

У нашем клиничком искуству уверили смо се у терапијску ефикасност  $rFVIIa$  у заустављању неконтролисаног обилног крварења из гастроинтестиналног тракта, насталог у току терапије ацетилсалицилном киселином код болеснице са постојећом дисфункцијом тромбоцита која претходно није установљена. Терапија ацетилсалицилном киселином уведена



је двадесетог постоперационог дана због тромбозе при вредности броја тромбоцита  $1480 \times 10^9/l$ , која је на пријему износила  $557 \times 10^9/l$  и била тумачена као очекивана појава након спленектомије.

*RFVIIa* је примењен у укупној дози од  $160 \mu g/kg$ . Одличан клинички одговор манифестовао се престанком крварења и постизањем хемодинамске стабилности болеснице, без потребе за додатним трансфундовањем. Повољни терапијски ефекат транексамичне киселине на инхибицију фибринолитичке активности и стабилизацију крвних угушака није се могао искључити.

Будући да у тестовима агрегације поремећај функције тромбоцита изазван ацетилсалицилном киселином код респондера траје до 10 дана, испитивања су, зарад установљавања могуће дисфункције тромбоцита као потенцијалног предиспонирајућег фактора за настанак масивне хеморагије, извршена петнаест дана од како је крварење манифестовано, односно заустављено. Од манифестовања крварења до узимања узорака за испитивање функције тромбоцита болесница није лечена другим медикаментима који су могли утицати на функцију тромбоцита.

У приказаном случају испољен је повољан терапијски ефекат *rFVIIa*, који указује на његову могућу специфичну улогу у контроли крварења узрокованог ацетилсалицилном киселином и другим антиромбоцитним лековима.

## ЛИТЕРАТУРА

- Agarwal S, Coakely M, Reddy K, et al. Quantifying of the platelet function analyzer (PFA-100<sup>®</sup>) and modified thromboelastography (mTEG<sup>®</sup>) with light transmission platelet aggregometry. *Anesthesiology* 2006; 105:676-83.
- Hunt RH, Bazzoli F. Review article: should NSAID/low dose aspirin takers be tested routinely for H. Pylori infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer relapse after initial healing. *Aliment Pharmac Ther* 2004; 19(1):9-16.
- Koneti Rao A. Acquired qualitative platelet defects. In: Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. Colmon RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.905-19.
- Koscielny J, von Tempelhoff GF, Ziemer S, et al. A practical concept for preoperative management of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10(2):155-66.
- Martinowitz U, Kenet G, Segal E, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *The Journal of Trauma Injury, Infection, and Critical Care* 2001; 51(3):431-9.
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352(8):30-8.
- Levi M, Bijsterveld NR, Keller TT. Recombinant factor VIIa as an antidote for anticoagulant treatment. *Semin in Hematol* 2004; 41(1):65-9.
- Sallah S, Husain A, Nguyen NP. Recombinant activated factor VII in patient with cancer and hemorrhagic disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15(7):7-10.
- Vincent JL, Rossaint R, Riou B, et al. Recommendation on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding – a European perspective. *Critical Care* 2006; 10(4):1-12.
- Hofman R, Brenner B. The use of recombinant factor VIIa in platelet disorders: thrombocytopenia and thrombocytopathia. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2003; 5(5):45-7.
- Altman R, Scazzioia A, De Lourdes Herrera M, et al. Recombinant factor VIIa reverses the inhibitory effect of aspirin plus clopidogrel on *in vitro* thrombin generation. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2002-7.
- Rolović Z. Savremeno shvatanje trombogeneze i novi antitromboticni, antikoagulacioni i trombolitički lekovi. Beograd: ICN Galenika; 1996.
- Swallow RA, Agarwala RA, Dawkins KD, et al. Thromboelastography: Potential bedside tool to assess the effects of antiplatelet therapy? *Platelets* 2006; 17(6):385-92.
- Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart Jour* 2004; 25:166-81.
- Papatheodoridis V, Archimandritis J. Role of Helicobacter pylori eradication in aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drug users. *World J Gastroenterol* 2005; 11(25):3811-6.
- Goodnight SH, Hathaway WE. Disorders of hemostasis and thrombosis. A clinical guide. New York: The McGraw-Hill Companies; 2001.
- Dilthey G, Dietrich W, Spannagl M, et al. Influence of desmopressin acetate on homologous blood requirements in cardiac surgical patients pretreated with aspirin. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7:425-30.
- Sheridan DP, Card RT, Pinilla JC, et al. Use of desmopressin acetate to reduce blood transfusion requirements during cardiac surgery in patients with acetylsalicylic-acid-induced platelet dysfunction. *Can J Surg* 1994; 37:33-6.
- Burroughs AK, Matthews K, Qadiri M, et al. Desmopressin and bleeding time in patients with cirrhosis. *Br Med J* 1985; 291:1377-81.
- Hedner U, Hirsh J, Marder VJ. Therapy with antifibrinolytic agents. In: Colmon RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, editors. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.795-813.

## THE USE OF RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII IN THE TREATMENT OF GASTROINTESTINAL BLEEDING FOLLOWING ACETYLSALICYLIC ACID THERAPY IN A SURGICAL PATIENT

Dragica VUČELIĆ, Predrag SABLJAK, Predrag PEŠKO, Dejan STOJAKOV, Keramatollah EBRAHIMI,  
Brankica NENADIĆ, Dragan PEJOVIĆ, Dejan VELIČKOVIĆ, Miloš BJELOVIĆ  
Institute for Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

**INTRODUCTION** Gastrointestinal bleeding is the most important complication associated with acetylsalicylic acid therapy. Patients with preexisting haemostatic disorders are at the higher risk and may experience life-threatening hemorrhagic syndrome. Platelet transfusions and desmopressin administration commonly successfully arrest bleeding. However, in clinical situations with profound bleeding and haemorrhagic shock, these therapeutic approaches may fail.

**CASE OUTLINE** We report a 24-year old female patient with previously undetected acquired platelet dysfunction, who underwent reconstructive surgical intervention. On the 20<sup>th</sup> postoperative day, acetylsalicylic acid was introduced due to reactive thrombocytosis (platelet count  $1480 \times 10^9/L$ ) with daily dose of 100 mg tablets. On the 12<sup>th</sup> day of the acetylsalicylic acid treatment, massive gastrointestinal bleeding with haemorrhagic shock suddenly occurred. Attempts to control massive haemorrhage by resuscitation, blood products and haemostatics (desmopressin, tranexamic acid) failed. Two

bolus doses of recombinant activated factor VII (rFVIIa) (100  $\mu g/kg$  and 60  $\mu g/kg$  respectively) in 90 minutes interval were given. Bleeding was successfully controlled with no requirements for further haemoproducts and haemostatic remedies treatment.

**CONCLUSION** This case demonstrates that the use of rFVIIa may be a specific treatment option in patients suffering from severe gastrointestinal bleeding associated with acetylsalicylic acid treatment.

**Key words:** acetylsalicylic acid; gastrointestinal bleeding; recombinant activated factor VII (rFVIIa)

Dragica VUČELIĆ  
Institut za bolesti digestivnog sistema  
Klinički centar Srbije  
Dr Koste Todorovića 6, 11000 Beograd  
E-mail: vucelicd@beotel.net