

АКТИВИРАНИ РЕКОМБИНАНТНИ ФАКТОР VII У ЛЕЧЕЊУ НЕКОНТРОЛИСАНОГ НЕХИРУРШКОГ КРВАРЕЊА ПОСЛЕ СЛОЖЕНИХ ОПЕРАЦИЈА У ВАСКУЛАРНОЈ ХИРУРГИЈИ

Игор Б. КОНЧАР¹, Небојша САВИЋ¹, Лазар Б. ДАВИДОВИЋ¹,
Душица СИМИЋ², Дејан МАРКОВИЋ¹, Радомир Б. СИНЂЕЛИЋ¹

¹Клиника за васкуларну хирургију, Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд; ²Универзитетска дечја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Дејство активираниог рекомбинантног фактора VII (*rFVIIa*) је доказано код особа оболелих од хемофилије с анти-телима на фактор VIII или IX. Најновија клиничка истраживања су показала да *rFVIIa* (*NovoSeven*[®], *Novo Nordisk A/S, Denmark*) има одличан хемостатски ефекат и код болесника с тешким „нехемофилијским“ крварењем после тешких траума и опсежних хируршких захвата.

Циљ рада Циљ рада је био да се представе наши прелиминарни резултати примене *rFVIIa* у васкуларној хирургији онда када конвенционалне, уобичајене, хемостатске мере нису имале ефекта.

Метод рада Испитивање је обухватило 32 болесника код којих је примењен препарат *rFVIIa*. Испитаници су сврстани у пет група: прву групу је чинило четрнаест болесника који су хитно оперисани због руптуре анеуризме трбушне аорте; другу групу је чинило десет болесника оперисаних елективно због анеуризме груднотрбушне аорте; трећу групу чинило је пет болесника оперисаних елективно због тумора у ретроперитонеуму који ангажује велике трбушне крвне судове (трбушну аорту и доњу шупљу вену); четврта група је имала два болесника с портном хипертензијом, а пета група једног болесника који је оперисан због јатрогене повреде брахијалне артерије и вене током лечења инфаркта миокарда фибринолизом.

Резултати После примене *rFVIIa* повољан ефекат терапије, односно нормализовање хемостазе постигнути су код 29 болесника (90,62%). Успешност лечења се током операције манифестовала престанком дифузног нехируршког крварења, а после операције смањењем количине дрениране крви, побољшањем вредности хемодинамских параметара и смањењем потребе за инотропном и трансфузијском потпором.

Закључак Слободна и широка примена *rFVIIa* у васкуларној хирургији је ограничена јер нема рандомизирани контролисани студије која би показала ефикасност и сигурност употребе овог лека. Према нашем искуству, препорука је да се *rFVIIa* примењује током и после тзв. великих васкуларних операција, које су компликоване упорним, неконтролисаним, нехируршким и обилним крварењем.

Кључне речи: активирани рекомбинантни фактор VII (*rFVIIa*); неконтролисано нехируршко крварење; анеуризма трбушне аорте; руптура анеуризме трбушне аорте; груднотрбушна анеуризма; дилуциона коагулопатија

УВОД

Током и после тзв. великих васкуларних операција (руптурирана анеуризма трбушне аорте, анеуризма груднотрбушне аорте, операције тумора ретроперитонеума који инфилтришу велике крвне судове) може се јавити неконтролисано нехируршко крварење, које је праћено великом стопом смртности болесника. Изазивају га различити механизми, као што су: потрошна или дисфункциона томбоцитопенија, хемодилуција или потрошња фактора коагулације, фибринолиза и активација инфламаторне каскаде [1-3]. Ово крварење не могу спречити ни усавршена хируршка техника, нити велико хируршко искуство, па чак ни рутинско укључивање трансфузиолога и хематолога у тим који изводи операцију.

Активирани рекомбинантни фактор VII (*rFVIIa*; *NovoSeven*[®], *Novo Nordisk A/S, Denmark*) се примењује у сузбијању крварења код особа оболелих од хемофилије с антителима на факторе VIII и IX [4, 5]. Најнови-

ја клиничка истраживања су показала да овај препарат има одличан хемостатски ефекат и код болесника с тешким „нехемофилијским“ крварењем после трауме [6-8], током и након кардиохируршких интервенција [1-3, 9, 10] и ортопедских операција [11, 12]. Спорадично су објављивана искуства о примени овог лека у васкуларној хирургији [13]. Етички комитет Клиничког центра Србије је одобрио примену овог лека у јасно дефинисаним индикацијама: код обилног нехируршког крварења које се не може сузбити конвенционалним, уобичајеним, хемостатским мерама.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се представе наши прелиминарни резултати лечења неконтролисаниог нехируршког крварења применом *rFVIIa* током и после сложених васкуларних операција онда када уобичајене хемостатске мере нису имале ефекта.

МЕТОД РАДА

Болесници

Истраживање је изведено на Клиници за васкуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије и Универзитетској дечјој клиници у Београду. У ове две установе је од јула 2003. до јула 2007. године код 32 болесника примењен *rFVIIa* ради сузбијања обилног нехируршког перооперационог крварења. Испитаници су сврстани у пет група: прву групу је чинило 14 болесника оперисаних у хеморагијском шоку због руптуре анеуризме трбушне аорте (*RAAA*); другу групу је чинило десет болесника оперисаних због анеуризме груднотрбушне аорте (*ThAAA*); трећу групу чинило је пет болесника хируршки лечених због тумора у ретроперитонеуму који ангажује велике трбушне крвне судове (трбушну аорту и доњу шупљу вену); четврта група је имала два болесника с портном хипертензијом, а пета група једног болесника оперисаног због јатрогене повреде брахијалне артерије и вене током лечења акутног инфаркта миокарда фибринолизом.

Испитаници прве групе, у којој су били једна особа женског и 13 особа мушког пола, били су стари у просеку 66,3 године (распон 55-77 година). У другој групи сви болесници су били мушког пола, просечне старости од 58,2 године (распон 33-74 године). Трећа група обухватила је две особе женског и три особе мушког пола, које су у просеку биле старе 44,4 године (распон 35-63 године). У четвртој групи били су трогодишња девојчица и четрнаестогодишњи дечак (просечан узраст 8,5 година). Болесник у петој групи био је мушкарац стар 57 година. Код свих болесника утврђено је нормално време крварења пре операције, а података о претходним појавама коагулопатије није било. Додатни подаци о болесницима дати су у табели 1.

Код болесника који су хитно оперисани због *RAAA* после медијалне лапаротомије и супрацелијачног клемовања аорте, реконструисан је аортоилијачни сегмент (код шест болесника то је урађено интерпозицијом тубуларног графта, док је код четири болесника коришћен бифуркациони графт). Код четири болесника друге групе дијагностикована је *ThAAA* тип III, а код шест болесника исте групе *ThAAA* тип IV пре-

ТАБЕЛА 1. Подаци о болесницима.
TABLE 1. Patients' data.

Група Group	Болесник Patient	Старост (године) Age (years)	Пол Sex	Коагулациони статус пре операције Preoperative coagulation profile			Крварење пре операције (ml) Perioperative haemorrhage (ml)
				PTT	PT	INR	
I	1.	62	F	27	12	1.00	12100
	2.	55	M	26	11	0.92	9700
	3.	56	M	32	10	0.84	8000
	4.	71	M	42	15	1.26	6900
	5.	65	M	34	13	1.09	11600
	6.	67	M	31	11	0.92	2400
	7.	59	M	28	12	1.00	8100
	8.	76	M	35	14	1.17	8200
	9.	71	M	30	14	1.17	8500
	10.	68	M	29	12	1.00	6300
	11.	75	M	26	13	1.09	14000
	12.	77	M	35	15	1.26	12500
	13.	63	M	37	14	1.17	4200
	14.	63	M	45	13	1.09	8000
II	15.	65	M	27	12	1.00	2400
	16.	47	M	34	13	1.09	6750
	17.	67	M	32	10	0.84	11000
	18.	33	M	30	14	1.17	8200
	19.	56	M	35	13	1.09	3300
	20.	70	M	32	11	0.92	3700
	21.	50	M	28	11	0.92	5900
	22.	55	M	34	15	1.26	5400
	23.	74	M	32	12	1.00	7800
	24.	65	M	40	14	1.17	11500
III	25.	35	M	35	15	1.26	9800
	26.	37	M	32	12	1.00	24000
	27.	63	F	29	11	0.92	6300
	28.	45	F	35	14	1.17	9700
	29.	42	M	32	14	1.17	8100
IV	30.	3	F	33	14	1.15	1100
	31.	14	M	36	13	1.07	6200
V	32.	57	M	35	13	1.09	3200

Група I – болесници с руптурираном анеуризмом трбушне аорте; Група II – болесници с анеуризмом груднотрбушне аорте; Група III – болесници с тумором у ретроперитонеуму; Група IV – болесници с портном хипертензијом; Група V – болесник с јатрогеном повредом брахијалне артерије и вене; M – мушки; F – женски; PTT – парцијално тромбопластинско време; PT – протромбинско време; INR – Међународни стандардизовани однос

Group I – patients with ruptured abdominal aortic aneurysms; Group II – patients with thoraco-abdominal aortic aneurysms; Group III – patients with retroperitoneal tumor; Group IV – patients with portal hypertension; Group V – patient with iatrogenic injury of brachial artery and vein; M – male; F – female; PTT – partial thromboplastin time, PT – prothrombin time; INR – International Normalizing Ratio

ма Крафордској (*Crawford*) класификацији. Код свих ових болесника је, поред реконструкције грудног-бубне аорте, вршена и поновна имплантација свих висцералних артерија и критичне међуребарне артерије. Код сва три болесника треће групе је после ексцизије тумора из ретроперитонеума била неопходна реконструкција инфрареналне аорте и доње шупље вене. Код болесника оперисаних због портне хипертензије (четврта група) су у оквиру припреме за хируршку интервенцију езофагусни варикоцитети облитерисани ендоскопском склерозацијом. После тога је код једног испитаника урађен мезокавални шант са *PTFE* графтом, док је код другог урађен Воренов (*Warren*) дистални спленоренални шант. Оба болесника су оперисана на Универзитетској дечјој клиници у Београду. Болесник из пете групе је током катетеризације због коронарографије задобио јатрогену повреду брахијалних крвних судова, која се манифестовала тек након што је уведена фибринолитичка терапија.

Поступак рада

Све васкуларне реконструкције су извођене у условима системске хепаринизације. По завршеној реконструкцији примењиване су конвенционалне хемостатске мере: реверзија хепарина протамин-сулфатом (1:1), корекција ацидозе и хипотермије, трансфузија крвних продуката, криопреципитата и транексамичне киселине (у зависности од нивоа еритроцита и тромбоцита у крви, као и од налаза коагулационих тестова – *ACT*, *aPTT*). Уколико се после тога јавило или наставило обилно нехируршко крварење, конзилијум од три лекара (хирург, анестезиолог, трансфузиолог) је доносио одлуку о примени *rFVIIa*. Обилно нехируршко крварење се односило на дифузно крварење током операције, без видљиве лезије крвног суда, које не престаје и поред примене уобичајених хемостатика, а које при том: а) доводи до губитка 50% циркулишућег волумена за три часа током операције; или б) доводи до губитка целокупног циркулишућег волумена током 24 часа после операције; или в) захтева трансфузију у вредности половине циркулишућег волумена током шест сати после операције.

Предуслови за примену лека били су број тромбоцита већи од $50 \times 10^9/l$, вредности фибриногена веће од $1 g/l$ и вредност *pH* већа од 7,2. Примарно је дата болусна доза $50-60 \mu g/kg$ *rFVIIa* (*NovoSeven*®, *Novo Nordisk A/S, Denmark*) током два минута; додатне дозе су примењиване у зависности од одговора на терапију. Побољшање вредности хемодинамских параметара, смањена потреба за трансфузионом и инотропном терапијом, престанак дифузног крварења током операције и смањена количина дрениране крви у постоперационом периоду сматрали су се добрим одговором на терапију. Подаци о лечењу крвним производима, хемодинамским променама, периперационом току и исходу прикупљени су ретроспективно.

РЕЗУЛТАТИ

Сви болесници су пре хируршког лечења подвргнути антиагрегационој терапији, а један болесник и фибринолитичкој. Нису примали антикоагулациону терапију, а коагулациони статус је пре операције код свих испитаника био нормалан. Пре примене *rFVIIa* код свих болесника број тромбоцита је био већи од $50 \times 10^9/l$, вредност фибриногена је била већа од $1 g/l$, а вредност *pH* већа од 7,2. Клиничко побољшање, које се огледало у престанку интраоперационог дифузног крварења, смањењу количине дрениране крви у постоперационом периоду, нормализацији вредности коагулационих лабораторијских параметара и смањењу потребе за трансфузионом и инотропном терапијом, забележено је код 29 болесника (90,62%). Периперационо протромбинско време, ток, постоперационо дренажа и исход лечења приказани су у табели 2.

Једина болесница у првој групи (с *RAAA*) је током операције преминула јер примена *rFVIIa* код ње није претходно дала одговарајуће ефекте. Два болесника која су хируршки лечена због *ThAAA* су и поред смањене количине дрениране крви у постоперационом току и побољшања анемије остали зависни од инотропне терапије и преминули првог дана од операције. Како је хемостатски ефекат после прве болусне дозе био добар, овим болесницима нису додаване нове дозе испитиваног лека, а узрок смрти био је застој срца. Обдукцијски налаз није показао никакве знаке акутне тромбозе.

ДИСКУСИЈА

Према подацима из литературе, примена *rFVIIa* први пут је објављена 1988. године у престижном часопису *The Lancet* [14]. У периоду 1996-2004. године више од 700.000 доза *rFVIIa* дато је болесницима с хемофилијом [4, 5, 7, 15, 16]. Скорашњи радови о примени *rFVIIa* код обилног крварења после трауме и различитих операције говоре о ефикасности овог лека и код болесника без претходно утврђене хеморагијске дијатезе. Неке мултицентричне, рандомизирание, плацебо-контролисане студије су показале да *rFVIIa* смањује периперациони губитак крви после ретропубичне простатектомије, односно парцијалне хепатектомије [15, 16]. Подаци у литератури о сузбијању интраоперационог и постоперационог крварења с *rFVIIa* код болесника који не болују од хемофилије углавном потичу из студија које су обухватиле мали број испитаника. Оне су засноване на лечењу неколико болесника, најчешће током и после кардиолошких и ортопедских операција, односно после трауме. Подаци о примени *rFVIIa* у васкуларној хирургији су спорадични [13]. Чињеница да проспективних рандомизираних студија о примени *rFVIIa* код хируршки лечених болесника са смртоносним крварењем нема не треба да чуди, с обзиром на тешкоће у одређивању објектив-

ТАБЕЛА 2. Периоперациони коагулациони статус, ток, постоперациона дренажа и исход лечења болесника.
 TABLE 2. Perioperative coagulation profile, course, postoperative drainage and outcome.

Група Group	Болесник Patient	INR			Дренажа (ml/24 h) Drainage (ml/24 h)	Исход Outcome
		Пре Before	После 15 минута 15 minutes after	После 120 минута 120 minutes after		
I	1.	1.9	1.2	1.01	<i>Mors in tabulam</i>	<i>Ex</i>
	2.	1.9	1.4	1.13	400	<i>S</i>
	3.	2.21	1.07	1.01	450	<i>S</i>
	4.	1.53	1.21	0.95	300	<i>S</i>
	5.	3.49	1.35	1.19	300	<i>S</i>
	6.	2.21	1.1	1.12	550	<i>S</i>
	7.	1.67	1.1	1.15	480	<i>S</i>
	8.	1.51	0.98	1.05	390	<i>S</i>
	9.	1.45	0.87	1.15	610	<i>S</i>
	10.	1.55	0.95	1.20	530	<i>S</i>
	11.	2.44	1.35	1.25	890	<i>S</i>
	12.	1.8	1.05	1.10	670	<i>S</i>
	13.	1.67	0.98	1.05	320	<i>S</i>
	14.	1.71	1.15	1.08	560	<i>S</i>
	II	15.	1.8	0.87	0.81	380
16.		1.64	1.96	2.57	390	<i>Ex</i>
17.		2.32	1.04	1.23	3400	<i>Ex</i>
18.		1.82	1.43	1.4	600	<i>S</i>
19.		2.48	1.09	1.08	780	<i>S</i>
20.		1.29	1.17	1.07	470	<i>S</i>
21.		1.51	1.2	1.01	280	<i>S</i>
22.		1.48	1.36	1.34	470	<i>S</i>
23.		1.62	0.96	1.04	350	<i>S</i>
24.		1.52	0.85	0.98	520	<i>S</i>
III	25.	1.87	1.6	1.14	570	<i>S</i>
	26.	2.06	1.31	1.22	320	<i>S</i>
	27.	1.13	1.02	0.94	870	<i>S</i>
	28.	1.84	1.15	1.10	490	<i>S</i>
	29.	2.1	1.4	1.25	430	<i>S</i>
IV	30.	2.3	1.98	1.3	150	<i>S</i>
	31.	2.5	2.05	1.7	300	<i>S</i>
V	32.	5.7	1.04	0.62	150	<i>S</i>

Група I – болесници с руптурираном анеуризмом трбушне аорте; Група II – болесници с анеуризмом груднотрбушне аорте; Група III – болесници с тумором у ретроперитонеуму; Група IV – болесници с портном хипертензијом; Група V – болесник с јатрогеном повредом брахијалне артерије и вене; INR – Међународни стандардизовани однос; Ex – преминуо; S – преживео
 Group I – patients with ruptured abdominal aortic aneurysms; Group II – patients with thoraco-abdominal aortic aneurysms; Group III – patients with retroperitoneal tumor; Group IV – patients with portal hypertension; Group V – patient with iatrogenic injury of brachial artery and vein; INR – International Normalizing Ratio; Ex – died; S – survived

них параметра који би утицали на исход лечења, као и других променљивих које би биле независне у избору начина лечења обилног нехирушког крварења. Такође, мора се поменути етички проблем ускраћивања болеснику потенцијално спасавајућег лека с малом инциденцијом компликација. Тај проблем се јавио и током нашег истраживања, те се успешна контрола крварења код 29 болесника не може са сигурношћу приписати само примени лека, јер је она коинцидирала са третманом крвним производима, корекцијом хипотермије и ацидозе, те хируршким локалним мерама, ради постизања боље хемостазе (електрокоагулација, корекција локалне хипотермије). Други проблем је недостатак прецизног става о тачној дози *rFVIIa* коју треба примењивати, што није безначајно ни с економског становишта, будући да 4,8 mg овог лека стаје 4.080 америчких долара [2].

За примену *rFVIIa* морају се испунити одређени услови. Пре свега, мора се искључити тзв. хируршко крварење, а затим кориговати ацидоза. Показано је да примена *rFVIIa* код болесника у метаболичкој ацидозе ($pH < 7,3$) није дао позитиван ефекат [3-6, 15]. Такође, број тромбоцита мањи од $50000/cm^3$ није дово-

љан да обезбеди прокоагулационо дејство овога лека [1-8, 15]. Учинак примене *rFVIIa* је значајно већи ако се он да на време, јер је после масивних трансфузија знатно мањи [17]. Зато је изузетно важно дефинисати индикације за примену овога лека. Да би се неко крварење током или после хируршке интервенције означило као обилно, потребно је да буде задовољен један од следећих критеријума: 1) губитак целокупног циркулишућег волумена током 24 часа; 2) губитак 50% циркулишућег волумена за три часа; 3) губитак крви брзином већом од 150 ml у минути; 4) губитак крви брзином већом од 1,5 ml/kg у минути током 20 минута или дуже; 5) потреба за трансфузијом у вредности једног циркулишућег волумена током 24 часа; 6) потреба за трансфузијом у вредности половине циркулишућег волумена током шест часова; 7) ако крварење не престане после трансфузије 6-8 јединица еритроцита [2, 3, 6-8, 10, 14, 16].

У нашем истраживању је током операције као критеријум примењиван губитак 50% циркулишућег волумена за три часа, а у периоду после ње потреба за трансфузијом у вредности половине циркулишућег волумена током шест часова, односно губитак цело-

купног циркулишућег волумена током 24 часа. У једном од ових стања *rFVIIa* је примењен под условом да је хируршки узрок крварења искључен, а да га конвенционалне хемостатске мере нису могле зауставити.

Нежељени ефекти *rFVIIa* се јављају код мање од једне стандардне дозе на 1.000 доза. До 2004. године у литератури је пријављено само 16 случајева тромбозе (десет артеријске – акутни миокардни инфаркт или исхемијски цереброваскуларни инсулт, и шест случајева тромбозе дубоких вена и емболије плућа) [1-21]. Према налазима О'Конела (*O'Connell*) и сарадника [22] из 2005. године и информацијама Система за пријаву нежељених ефеката Америчког завода за примену хране и лекова (*FDA's Adverse Event Reporting System*), запажено је 168 нежељених ефеката. Највећи број компликација је тромбоемболијске природе, и то код болесника који не болују од хемофилије, а чешће су у артеријском систему код болесника са склоношћу ка тромботским компликацијама због коморбидитета који је укључивао шећерну болест, малигнитет, генерализовану атеросклерозу, претходно коришћење протромботских лекова. Без обзира на то, нема јасних података о броју болесника код којих се јављају ове компликације, нити о односу инциденције компликације и примењене дозе лека. Исти аутори наводе да је повезаност тромбоемболијског догађаја и примљене дозе лека могућа, вероватна или коинцидирајућа, али не и сасвим сигурна. Због тога су предложене највеће могуће мере предострожности везане за примену *rFVIIa* код ових болесника.

Контраиндикације за примену *rFVIIa* су акутна тромбоза дубоких вена, емболија плућа, исхемијски цереброваскуларни инсулт, акутни инфаркт миокарда, акутна периферна артеријска оклузија и тзв. краш (енгл. *crush*) повреде [1-21]. Код јединог болесника из пете групе у нашем истраживању *rFVIIa* је примењен и поред скорашњег инфаркта миокарда. Код њега су, наиме, исцрпљене све мере хемостазе, а крварење из оперативне ране је изазвало компартмент-синдром подлактице (због чега је урађена фасциотомија), што је претило да животно угрози болесника, тако да су крварење и последична анемија више штетиле болеснику него што би штетила евентуална компликација лечењем с *rFVIIa*.

С обзиром на то да се код болесника с васкуларним обољењима веома често јавља генерализована атеросклероза (коронарна и цереброваскуларна болест), може се очекивати да се тромботске компликације везане за примену *rFVIIa* јављају чешће. Имајући то у виду, као и наша искуства, сматрамо да је доза 50-60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ *rFVIIa* довољна за већину болесника. Разлог више за примену мање дозе је и чињеница да ефекат лека није умањен поделом на неколико доза. Такође је могућа примена у дозираној интравенској инфузији. Овакав начин дозирања омогућава оптимално прилагођавање дозе сваком болеснику понаособ, материјалну уштеду и евентуално (али то није доказано) мању стопу компликација.

ЗАКЉУЧАК

Сумирајући наша искуства и податке из литературе, можемо закључити да је *rFVIIa* лек изузетних могућности и ретких нежељених ефеката, али високе цене и малог броја индикација. Када су у питању обољења васкуларног система која се хируршки лече, индикације су: обилно, неконтролисано, нехируршко крварење током или после операције грудног абдомена, руптуриране анеуризме трбушне аорте, тумора ретроперитонеума који инфилтришу трбушну аорту, односно доњу шупљу вену, као и код болесника с портном хипертензијом.

ЛИТЕРАТУРА

- Hyde JAJ, Chinn JA, Graham TR. Platelets and cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1998; 13:389-407.
- Stratmann G, Russell IA, Merrick SH. Use of recombinant factor VIIa as a rescue treatment for intractable bleeding following repeat aortic arch repair. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:2094-7.
- McIlroy DR, Silvers AJ. Recombinant factor VIIa for life-threatening bleeding in high-risk cardiac surgery despite full-dose aprotinin. *Anesth Analg* 2004; 99:27-30.
- Von Depka M. NovoSeven: mode of action and use in acquired hemophilia. *Intensive Care Med* 2002; 28:S241-S247.
- Seremetis S. Dose optimization of recombinant factor VIIa in the treatment of acute bleeding in hemophilia-associated inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(1):S29-S30.
- Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowicz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999; 354:1879.
- Martinowitz U, Kenet G, Segal E, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive haemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001; 51:431-9.
- Boffard KD, Riou B, Warren B, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured patients: Two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *J Trauma* 2005; 8-19.
- Hendricks H, van der Maaten J, de Wolf J, Waterbalk T, Slof M, van der Meer J. An effective treatment of intractable bleeding after valve repair by one dose of recombinant factor VIIa. *Anesth Analg* 2001; 93:287-9.
- von Heymann C, Hotz H, Konertz W, Kox WJ, Spies C. Successful treatment of refractory bleeding with recombinant factor VIIa after redo coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16:615-6.
- Tobias JD. Synthetic factor VIIa to treat dilutional coagulopathy during posterior spinal fusion in two children. *Anesthesiology* 2002; 96:1622-5.
- Slappendel R, Huvers FC, Benraad B, Nováková I, van Hellemond GG. Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven®) to reduce postoperative bleeding after total hip arthroplasty in a patient with cirrhosis and thrombocytopenia. *Anesthesiology* 2002; 94:1525-7.
- Manning BJ, Hynes N, Courtney DE, Sultan S. Recombinant factor VIIa in the treatment of intractable bleeding in vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30(5):525-7.
- Hedner U, Glazer S, Pingel K, et al. Successful use of recombinant factor VIIa in patient with severe hemophilia A during synovectomy. *Lancet* 1988; 332(8621):1193.
- Hedner U, Kisiel W. Use of human factor VIIa in the treatment of two hemophilia A patients with high-titer inhibitors. *J Clin Invest* 1983; 71:1836-41.
- Martinowitz U, Michaelson M. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1-9.
- Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2003; 361:201-5.
- Lodge JP. Transfusion reduction surgery: focus upon hepatectomy.

- 7th Novo Nordisk Symposium on Haemostasis Management, 2003.
19. Clark AD, Gordon WC, Walker ID, Tait RC. „Last ditch” use of recombinant factor VIIa in patients with massive haemorrhage is ineffective. *Vox Sang* 2004; 86(2):120-4.
20. Midathada K. Recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding. *Am J Clin Pathol* 2004; 121(1):124-37.
21. Rott J. Use of recombinant factor VIIa, rFVIIa, in management of acute hemorrhage. *Curr Opin Anaesth* 2004; 17(2):159-63.
22. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006; 295:293-8.

RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII IN THE TREATMENT OF INTRACTABLE NON-SURGICAL BLEEDING FOLLOWING MAJOR VASCULAR PROCEDURES

Igor B. KONČAR¹, Nebojša SAVIĆ¹, Lazar B. DAVIDOVIĆ¹,
Dušica SIMIĆ², Dejan MARKOVIĆ¹, Radomir B. SINDJELIĆ¹

¹Department for Vascular Surgery, Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²University Children Hospital, Belgrade

INTRODUCTION A recombinant form of activated factor VII (rFVIIa) is a haemostatic drug that is approved for use in haemophiliacs with antibodies to factor VIII or factor IX. Most recent studies and clinical experience have shown that rFVIIa (NovoSeven®, Novo Nordisk A/S, Denmark) gives extreme haemostatic effect in patients with severe “non-haemophilic” bleeding produced after trauma and major surgery.

OBJECTIVE We present our preliminary experience of the use of rFVIIa in vascular surgery when conventional haemostatic measures are inadequate.

METHOD There were 32 patients divided into five groups: Group I – 14 patients with ruptured abdominal aortic aneurysms; Group II – 10 patients with thoracoabdominal aortic aneurysms; Group III – 5 patients with retroperitoneal tumours involving great abdominal vessels; Group IV – 2 patients with portal hypertension and Group V – one patient with iatrogenic injury of brachial artery and vein during fibrinolytic treatment, because of myocardial infarction.

RESULTS Clinical improvement was detected following treatment in 29 patients. Bleeding was successfully controlled as evidenced by improved haemodynamic parameters and decreased inotropic and transfusion requirements.

CONCLUSION In vascular patients more liberal use of rFVIIa is limited, because no randomized controlled trial has proved its efficacy and safety in such patients; while also keeping in mind that the price of a 4.8 mg of rFVIIa is \$4,080. We recommend the use of rFVIIa in vascular surgery only during and after operative treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms, ruptured abdominal aortic aneurysms, retroperitoneal tumours involving the aorta and/or inferior vena cava, as well as portal hypertension, when non-surgical massive uncontrolled bleeding are present.

Key words: recombinant activated factor VII (rFVIIa); intractable non-surgical bleeding; vascular surgery

Igor B. KONČAR
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8, 11000 Beograd
Tel.: 011 306 5176
E-mail: dr.koncar@gmail.com