

## EFICIENȚA TERAPIEI ADJUVANTE CU FACTORUL VIIA RECOMBINAT ÎN HEMORAGIILE SEVERE DUPĂ CHIRURGIA NEOPLASMULUI RECTAL

B. Țuțuianu, Claudia Luncă, Elena Vartic

Clinica ATI, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

### **RECOMBINANT FACTOR VIIA (NOVOSEVEN) IN THE SURGERY OF THE RECTUM**

**(Abstract):** Initially created for prevention and treatment of bleeding in hemophilic patients, recombinant Factor VIIa experienced new indications. „European Medicine Agency” (EMA) aproved its use in patients with Glanzmann's thrombasthenia as well as in patients with congenital deficit in FVII. In the recent past, a large number of trials and series of cases reported recombinant Factor VIIa as being effective in particular clinical situations in which there were no congenital abnormalities of hemostasis or coagulation. *Methods:* Between 2003 and 2007, 61 patients in the ICU of University Hospital “St. Spiridon” (76% of which were surgical) were treated with recombinant Factor VIIa. We report a series of cases of 8 patients with intra or postoperative bleeding that could not be stopped by surgical and conventional medical treatment. *Results:* There were 4 cases of anterior resection of the rectum, 3 cases of abdominoperineal resection of the rectum and 1 case of Hartmann's operation. The bleeding stopped in 5 patients and significantly reduced in 3 patients. *Conclusions:* Recombinant Factor VIIa is a potent drug that promotes coagulation at the site of the lesion. Its clinical efficacy still needs confirmation from large, randomized clinical trials.

KEY WORDS: RECOMBINANT FACTOR VIIA, NOVOSEVEN, COAGULATION

Correspondență: Dr. Bogdan Țuțuianu, Clinica ATI, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași, str. Independentei, nr. 1, 700111, e-mail: btutuianu@yahoo.com.\*

### INTRODUCERE

Factorul VIIa recombinat (rF VIIa) este un agent hemostatic relativ nou introdus în practica medicală, în Europa având autorizație de comercializare din data de 23 februarie 1996, ce a fost reînnoită pe 23 februarie 2001 și pe 23 februarie 2006. Produs de Novo Nordisk (Danemarca) și cunoscut sub denumirea comercială ca *NovoSeven*®, medicamentul are ca substanță activă o proteină obținută prin inginerie genetică, prin tehnica „ADN-ului recombinat”, eptacog alfa (activat), care este aproape identică cu proteina umană numită factor VII [1,2]. Creat inițial pentru prevenirea și tratamentul hemoragiilor la pacienții cu hemofilie congenitală sau dobândită de tip A și B cu anticorpi anti-factor VIII sau IX, NovoSeven-ul și-a extins rapid aplicațiile în practica medicală. Astfel, în Europa, European Medicine Agency (EMA) a aprobat folosirea factorului VIIa recombinat și în cazul pacienților cu trombastenie Glanzmann precum și în cazurile cu deficit congenital de factor VIIa [3]. În afara acestor indicații, în ultimii ani un număr considerabil de studii și publicații științifice raportează utilizarea cu succes a factorului VIIa recombinat în controlul hemoragiilor într-o varietate de situații clinice la pacienți fără defecte congenitale de hemostază sau coagulare. Noul agent hemostatic a fost utilizat astfel atât în chirurgie (respectiv în chirurgia hepatică și transplantul hepatic, în chirurgia cardiacă, în ortopedie, în obstetrică, în neurochirurgie,

---

\* Received: 10.04.2010

Accepted: 11.06.2010

în prostatectomia retropubică, în chirurgia majoră abdominală și vasculară) cât și în situații non-chirurgicale (traumatisme, hemoragia intracraniană, hemoragia postpartum, la anumiți pacienți critici, în coagularea intravasculară diseminată, în coagulopatii induse medicamentos, etc.) [4-6]. Elementul comun în cazul patologiilor mai sus enumerate pare a fi reducerea ratei de generare a trombinei. Hemodiluția, în cazul resuscitării cu volume mari de fluide, trombocitopenia severă și consumul excesiv al factorilor de coagulare pot de asemenea explica dezvoltarea unor coagulopatii critice și hemoragii importante „nechirurgicale”. Numarul trombocitelor și nivelul de factor X sanguin extrem de coborâte pot face ca și terapia cu NovoSeven să devină inefficientă [7-9].

Noile progrese în medicină sunt evaluate în ceea ce privește eficiența lor prin trialuri clinice. În anumite domenii în care cazuistica este bogată și heterogenă studiile clinice prospective devin destul de dificil de realizat. Un astfel de domeniu este și cel al hemoragiilor în care situațiile clinice sunt variate și multifactoriale. În această situație se află și terapia cu NovoSeven. Prin studiul realizat dorim să facem cunoscută experiența clinicii noastre legată de utilizarea factorului VIIa recombinat, terapie ce pare să-și extindă aplicațiile dincolo de indicațiile aprobate actual, rolul cert în practica medicală rămânând a fi stabilit. Studiul realizat este unul retrospectiv și analitic ce are drept scop evaluarea eficienței terapiei cu factor VIIa recombinat la pacienții cu hemoragie severă, necontrolată prin măsurile de primă intenție convenționale după chirurgia neoplasmului rectal. Am încercat de asemenea să identificăm existența unor legături între anumiți factori prognostici și eficiența tratamentului.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul realizat are la bază cazuistica Secției de Terapie Intensivă a Spitalului Clinic de Urgențe „Sf. Spiridon” Iași. Pentru a facilita urmărirea cazurilor de interes au fost realizate fișe de studiu ce au fost completate pentru toți pacienții ce au fost admiși în secția noastră în perioada 2003-2007 și cărora li s-a administrat NovoSeven. În aceste fișe au fost consemnate inițialele pacientului, numărul foii de observație clinică, vârsta, greutatea, sexul, diagnosticul principal și diagnosticele secundare, intervenția chirurgicală (la pacienții operați), cauza hemoragiei, administrarea factorului VIIa recombinat (respectiv numărul de doze, data administrării, ora și evoluția ulterioară), tratamentul asociat (unitățile de plasmă proaspătă congelată, concentrat trombocitar, masă eritrocitară sau sânge integral primite de pacient înainte și după administrarea de Novoseven), valoarea trombocitelor, fibrinogenului, timpului de protrombină, timpului de tromboplastină activată și INR-ului înainte și după dozele de NovoSeven. De asemenea a fost realizată o rubrică specială de observații în care au fost trecute: cantitatea de sânge pierdută, eventualele complicații dezvoltate și decesul pentru cazurile cu o astfel de evoluție. Fișele au fost ulterior analizate retrospectiv fiind selectate cazurile de hemoragie masivă secundară intervențiilor chirurgicale pentru neoplasm rectal. Datele au fost prelucrate statistic cu ajutorul programului Excel din Microsoft Office 2003 și a aplicației WinStat, iar rezultatele testelor statistice au fost ulterior interpretate.

În studiu au fost incluși pacienții tratați în Secția de Terapie Intensivă a Spitalului Clinic Județean de Urgențe „Sf. Spiridon” Iași în perioada 2003-2007.

## REZULTATE

S-a administrat Novoseven la un număr de 61 de bolnavi. Cel mai tânăr pacient căruia i s-a administrat factor VIIa recombinat a avut 19 ani, iar cel mai vârstnic 77 de ani, vârsta medie fiind de 55 de ani. S-a înregistrat o pondere mai mare a sexului masculin, 38 din cazuri fiind bărbați (62% din totalul pacienților) și 23 de pacienți au fost de sex feminin (respectiv 38% din bolnavi). Cel mai frecvent factorul VIIa recombinat a fost utilizat în managementul hemoragiilor la pacienții chirurgicali, hemoragia consecutivă tehnicilor chirurgicale reprezentând una dintre situațiile clinice potențial grave și din nefericire destul de frecvente cu care se confruntă secțiile de terapie intensivă. În cazul studiului efectuat 76% dintre pacienți ce au primit NovoSeven, respectiv 46 dintre acestea, au fost cazuri chirurgicale, în timp ce doar 6 cazuri au fost medicale, un caz a fost de chirurgie vasculară, 4 cazuri au fost ginecologice și 3 cazuri au fost politraumatisme.

În cazul hemoragiilor postoperatorii din cadrul chirurgiei generale, acestea au reprezentat complicații imediate după:

- chirurgia hepatică – la 10 dintre pacienți;
- chirurgia pancreasului – la 8 dintre pacienți;
- splenectomie – la 6 dintre pacienți;
- chirurgia esofagului – la 3 dintre pacienți;
- chirurgia gastrică – la 6 dintre pacienți;
- chirurgia colonului – la 2 dintre pacienți;
- chirurgia rectului (pentru neoplasmul rectal) – la 8 dintre pacienți;
- după alte intervenții chirurgicale – la 4 dintre pacienți (respectiv la un caz s-a intervenit chirurgical pentru o tumoră peritoneală, la un caz pentru infarct enteromezenteric, la un caz pentru o tumoră a intestinului subțire și la un alt caz pentru o ocluzie intestinală prin bloc aderențial).

Se observă că cele mai multe cazuri au fost cele de hemoragie după chirurgia hepatică, urmate de sângerările după intervențiile chirurgicale pentru neoplasmul rectal și cele din sfera pancreatică. Reprezentând un procent de 13% din toate cazurile studiate și 17% din cazurile chirurgicale, cazuistica studiului a fost reprezentată de un caz în 2003, două cazuri în 2004, două cazuri în 2005, două cazuri în 2006 și un caz în 2007.

Se știe că incidența cancerului colorectal implică o legătură clară cu vârsta, incidența acestuia dublându-se paralel cu trecerea fiecărei decade după vârsta de 40 de ani. Evoluția lentă a bolii, de cele mai multe ori asimptomatică sau cu o simptomatologie destul de redusă până în stadiile tardive ale bolii precum și, în unele cazuri, adresabilitatea redusă la serviciile medicale fac ca neoplazia malignă a rectului să fie relativ tardiv diagnosticată. Respectând incidența acestei patologii în populația generală, vârsta medie a lotului de studiu a fost de 66 de ani, mediana vârstei de 67 de ani, minima fiind de 56 de ani iar maxima de 76 de ani. Deviația standard a fost de aproximativ 7 ani. Majoritatea pacienților, respectiv 75% dintre aceștea, s-au încadrat în intervalul ( $66 \text{ de ani} \pm 1\text{DS}$ ), restul de 25 % având vârstele cuprinse între  $66 \text{ de ani} \pm 2\text{DS}$ . Coeficientul de variație a fost de 0,111 deci lotul de studiu poate fi considerat relativ omogen, și reprezentativ statistic, coeficientul de precizie fiind mai mic decât 1 ( $CP = 0,039$ ). Curba de distribuție are aproximativ aceeași boltire ca și curba normală, indicele Kurtosis având o valoare apropiată de zero (-0,88), însă este puțin asimetrică spre stânga, indicele Skewness fiind de -0,19. Cu alte cuvinte s-au înregistrat mai multe valori mai mici față de medie.

De asemenea datele din literatura de specialitate consemnează frecvența mai mare a cancerului rectal la sexul masculin, fapt evident și în cazul studiului efectuat, 6 dintre pacienți fiind de sex masculin, în timp ce doar două dintre cazuri au fost femei.

Intervențiile chirurgicale care s-au practicat au fost după cum urmează:

- Operația Dixon – în 4 cazuri;
- Operația Hartmann – într-un caz;
- Amputația abdomino-perineală de rect – în 3 cazuri.

În legătură cu cauza hemoragiei, șapte dintre pacienți au avut o singură cauză de sângerare, pe cea chirurgicală și doar la un singur caz în etiopatogenia hemoragiei au fost implicați doi factori, pe de o parte fiind consemnată coagularea intravasculară diseminată ce s-a adăugat celui de-al doilea factor, factorului chirurgical.

Trei dintre pacienți nu au avut nici o altă patologie asociată celei maligne, însă doi dintre aceștea au prezentat înainte de administrarea noului agent hemostatic valori patologice ale numărului de trombocite și importante tulburări de coagulare. Doi dintre pacienți prezentau metastaze hepatice în momentul intervenției chirurgicale, unul dintre aceștea dezvoltând postoperator CID (coagulare intravasculară diseminată). Patologie cardiovasculară asociată au avut 2 dintre pacienți, unul dintre aceștea fiind cunoscut cu hipertensiune arterială precum și cu o importantă trombocitoză, celălalt fiind diagnosticat cu fibrilație atrială, cardiopatie ischemică cronică dureroasă și insuficiență cardiacă clasa II NYHA, precum și cu un chist polar inferior la nivelul rinichiului drept pentru care s-a practicat în același timp operator cu ablația formațiunii tumorale rectale și nefrectomie parțială dreaptă. De asemenea în același timp cu intervenția chirurgicală pentru neoplasmul rectal s-a practicat și cura chirurgicală a eventrației și colecistectomie pentru colecistită acută litiazică la unul dintre pacienți.

Sediul sângerării a variat; astfel într-un caz hemoragia a fost la nivelul plăgii abdominale, la 2 dintre pacienți sângerarea a fost la nivelul plăgii perineale în timp ce 5 pacienți au fost diagnosticați cu hemoperitoneu, într-un caz prin hemoragie difuză, în alt caz prin sângerare din vasele presacrate, în timp ce la 2 pacienți cauza hemoragiei intraperitoneale nu a fost precizată.

Menționăm de asemenea că la 2 dintre pacienți factorul VIIa recombinat a fost administrat după reintervenția chirurgicală în vederea realizării hemostazei, în ambele cazuri practicându-se meșaj, respectiv la un pacient cu hemoragie perineală după amputație de rect, la care s-a administrat o doză de 44 micrograme/kg, cel de-al doilea pacient fiind cu hemoperitoneu prin sângerare din vasele presacrate după operația Dixon, la care s-a administrat o doză de 60 micrograme/kg. În ambele cazuri hemoragia s-a oprit imediat după administrarea de NovoSeven.

Într-un singur caz s-au administrat două doze de NovoSeven de 55 micrograme/kg, la interval de două ore, după fiecare administrare hemoragia diminuând cantitativ, restul pacienților primind câte o singură doză ce a variat între 2,4 mg și 6 mg, respectiv între 44 și 100 micrograme/kg. În medie doza de NovoSeven folosită a fost de 67,75 micrograme/kg, mediana fiind de 66,5 micrograme/kg. Coeficientul de variație a fost de 24,88%, lotul de studiu din acest punct de vedere fiind relativ eterogen. Un procent de 75% dintre pacienți au primit o doză de  $68 \pm 17$  micrograme/kg (media  $\pm$  deviația standard), în timp ce doar la 2 dintre bolnavi s-a administrat o doză cuprinsă în intervalul  $68 \text{ micrograme/kg} \pm 2\text{DS}$ . Nu s-a constatat nici o diferență semnificativă între dozele administrate la pacienții la care hemoragia s-a oprit imediat versus cei la care sângerarea postoperatorie s-a redus ( $p=0,30$ ), media fiind totuși ușor mai mare în prima situație clinică amintită (70,4 micrograme/kg față de 63,33 micrograme/kg).

Hemoragia s-a oprit imediat în 5 cazuri, în restul situațiilor (respectiv în celelalte 3 cazuri) s-a înregistrat o reducere a sângerării. Nu s-a înregistrat nici un deces în cadrul lotului de studiu.

Valoarea trombocitelor înainte cât și după administrarea de NovoSeven a variat în limite largi, de la trombocitopenie la trombocitoză, cea mai mică valoare a plachetelor în lotul de studiu fiind de 46.000 trombocite/ $\mu$ l, iar maxima de 854.000 trombocite/ $\mu$ l. Înainte de administrarea NovoSeven valoarea medie a trombocitelor a fost de 236.714 plachete/ $\mu$ l, iar după administrarea noului agent hemostatic de 173.500 trombocite/ $\mu$ l. Curba de distribuție a valorilor trombocitelor anterioare administrării factorului VIIa recombinat are trenă mai înaltă față de cea a unei distribuții normale (indicele Kurtosis având o valoare de 3,22), este asimetrică și deplasată spre dreapta, fapt dovedit de valoarea indicelui Skewness de 2,23. Aceeași distribuție o prezintă și valorile plachetelor sanguine ulterioare administrării factorului VIIa recombinat, în acest caz indicele Kurtosis fiind de 4,4 iar indicele Skewness de 2,55. Anterior administrării de rF VIIa, majoritatea pacienților (respectiv 87,5% dintre acestea) a avut totuși o valoare a trombocitelor cuprinsă între 236.714 plachete/ $\mu$ l  $\pm$  1DS, în timp ce un singur pacient a avut o valoare a plachetelor mai mare decât 236.714 plachete/ $\mu$ l + 2DS. După administrarea de Novoseven toți pacienții au avut valoarea plachetelor sanguine inclusă în intervalul 173.500 trombocite/ $\mu$ l (media aritmetică)  $\pm$  1DS, extremele fiind de 72.000 trombocite/ $\mu$ l și 609.000 trombocite/ $\mu$ l. Variația valorilor trombocitelor anterioare, respectiv ulterioare administrării factorului VIIa recombinat nu diferă semnificativ ( $p=0,16$  fiind mai mare decât  $\alpha=0,05$  indică faptul că ipoteza nulă conform careia variațiile celor două serii nu variază semnificativ este confirmată). De fapt, în cazul lotului de studiu, valorile plachetelor sanguine anterioare și respectiv ulterioare administrării rF VIIa nu diferă semnificativ: probabilitatea one-tailed obținută de 0,11, fiind mai mare decât  $\alpha=0,05$  confirmă ipoteza nulă conform careia valorile celor două serii nu diferă semnificativ, iar probabilitatea two-tailed de 0,229 arată faptul că testul „t-Test two-tailed” este statistic semnificativ. Coeficientul de corelație are o valoare de 0,9733, ilustrând în mod firesc, că între cele două serii (valoarea plachetelor anterioară și respectiv ulterioară administrării rF VIIa) există o relație puternică, directă. Analizând valorile trombocitelor anterioare administrării rF VIIa la pacienții la care hemoragia s-a oprit, față de cele ale bolnavilor la care s-a realizat doar o reducere a sângerării postoperatorii, se constată că acestea diferă statistic semnificativ ( $p=0,02$ ). Menționăm de asemenea că media valorilor plachetelor sanguine în prima situație clinică a fost de 319.000 trombocite/ $\mu$ l, în timp ce în cea de-a doua situație de 125.000 trombocite/ $\mu$ l. Coeficientul de corelație are o valoare de -0,954, dovedind că între cele două serii de valori analizate există o corelație puternică, inversă.

La toți cei 3 pacienți care prezentau trombocitopenie înaintea administrării factorului VIIa recombinat s-a înregistrat o augmentare a numărului de plachete sanguine, totuși aceasta s-a menținut sub valoarea normală. În ceea ce privește evoluția sângerării, aceasta s-a oprit într-un caz, fără ca pacientul să fi primit înainte sau după doza de NovoSeven produse sanguine. La ceilalți doi pacienți cu trombocitopenie, hemoragia a diminuat cantitativ după administrarea de factor VIIa recombinat, ambii pacienți primind atât înainte cât și după doza de rF VIIa produse sanguine: o unitate de plasmă proaspătă congelată și două unități de masă eritrocitară într-un caz și 3 unități de plasmă proaspătă congelată, două unități de concentrat trombocitar și o unitate de sânge integral cel de-al doilea pacient, iar după doza de NovoSeven o unitate de plasmă proaspătă congelată și 3 unități de masă eritrocitară primul bolnav și două unități de

plasmă proaspătă congelată cel de-al doilea bolnav. În cazul pacientului cu trombocitoză valoarea plachetelor a mai diminuat după administrarea de NovoSeven (de la 854.000 trombocite/ $\mu$ l la 609.000 trombocite/ $\mu$ l), dar s-a menținut peste valoarea normală. Sângerarea s-a oprit imediat, pacientul primind înainte de doza de rF VIIa și 3 unități de plasmă proaspătă congelată și 3 unități de masă eritrocitară, iar după administrarea de rF VIIa o unitate de masă eritrocitară. Valori ale trombocitelor în limitele normale au prezentat 3 pacienți; la 2 dintre aceștea hemoragia s-a oprit imediat după administrarea de rF VIIa, înregistrându-se creșterea valorilor trombocitelor la unul dintre acești pacienți, respectiv scăderea numărului de plachete sanguine la celălalt pacient. Ambii pacienți au primit produse sanguine: la primul pacient s-au administrat doar înaintea dozei de NovoSeven o unitate de masă eritrocitară și o unitate de sânge integral, în cel de-al doilea caz s-au administrat numai două unități de masă eritrocitară anterior NovoSevenului și o unitate de masă eritrocitară ulterior. Deși cu valoare normală a plachetelor sanguine inițial, la unul dintre pacienți s-a înregistrat o scădere a numărului lor (de la 249.000 trombocite/ $\mu$ l la 98.000 trombocite/ $\mu$ l), hemoragia fiind doar redusă în urma terapiei efectuate (menționăm că bolnavul a mai primit anterior dozei de agent hemostatic 3 unități de plasmă proaspătă congelată, două unități de masă eritrocitară și o unitate de sânge total, iar ulterior două unități de plasmă proaspătă congelată și două unități de masă eritrocitară). La unul dintre pacienți a fost consemnată numai valoarea trombocitelor ulterioară administrării de rF VIIa (101.000 trombocite/ $\mu$ l); acesta a primit o unitate de masă eritrocitară și 3 unități de crioprecipitat, sângerarea oprindu-se imediat. În total au fost administrate 41 de unități de produse sanguine, din care 61% din produsele sanguine au fost utilizate înaintea factorului VIIa recombinat iar 39% dintre unități ulterior. S-a remarcat o diferență semnificativă între numărul total de produse sanguine utilizate la pacienții la care hemoragia postoperatorie a fost stopată imediat față de cei la care s-a reușit doar reducerea acesteia (respectiv 16 unități versus 25 de unități,  $p=0,016$ ).

## DISCUȚII

Factorul VIIa recombinat este un inițiator al formării trombinei. Inițial contribuie la activarea factorului X pe două căi: pe de o parte la nivelul injuriei vasculare împreună cu factorul tisular, pe de altă parte la nivelul suprafeței trombocitelor independent de factorul tisular, de factorul VIII și de factorul IX. În mod normal factorul tisular se găsește la nivel subendotelial; atunci când se produce o leziune vasculară, iar subendoteliul vascular este expus, factorul tisular vine în contact cu factorul VIIa circulant cu care formează un complex ce activează factorii IX și X. Factorul VIIa poate de asemenea activa factorii X și IX de pe suprafața trombocitelor și în absența factorului tisular. Deși această reacție are o afinitate scăzută în generarea factorului Xa, ea este amplificată de activarea suplimentară a factorului X de către factorul IXa. Factorul X împreună cu factorul V formează un complex numit protrombinază care clivează protrombina și formează trombina care generează fibrină din fibrinogen [1,10-13]. Teoretic ambele mecanisme localizează acțiunea factorului VIIa recombinat la nivelul leziunii vasculare și astfel apariția complicațiilor trombotice în alte paturi vasculare pare a fi evitată. Este tentant să speculăm că factorul VIIa recombinat exogen prin activarea coagulării doar în imediata vecinătate a celulelor purtătoare de factor tisular ar putea ajuta în stoparea hemoragiilor în traumă și chirurgie fără o tromboză generalizată [14]. În acest sens Novo Nordisk raportează că, într-un studiu efectuat între 1 ianuarie 1996 și 31 decembrie 2000, s-au administrat la 7055 de

pacienți aproximativ 159.410 doze standard de 90 µg/kg de NovoSeven, constatându-se doar în 7 cazuri accidente vasculare cerebrale (dintre care 4 fatale), 8 cazuri de infarct miocardic acut (din care unul letal) și un caz de ischemie miocardică [15]. În literatura de specialitate, incidența complicațiilor trombotice secundare terapiei cu rF VIIa este raportată ca fiind de 1% [16]. În afara evenimentelor tromboembolice venoase, alte efecte adverse asociate utilizării NovoSevenului sunt: erupții cutanate, prurit, urticarie, rash, purpură, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială sau hipertensiune arterială, bradicardie, anafilaxie, pirexie, artroză, hemartroză, edeme, cefalee, vărsături, modificarea funcției renale și reducerea răspunsului terapeutic [17]. Prezența în pondere mare a factorului tisular pe monocitele activate, pe anumite tipuri de celule tumorale și în cazul plăcilor de ateroscleroză face ca factorul VIIa recombinat să fie teoretic contraindicat în septicemie, malignitate și ateroscleroză [15]. De asemenea rF VIIa este contraindicat persoanelor care pot prezenta hipersensibilitate la ectocog alfa, la proteinele de șoarece, hamster, bovină sau la oricare alt ingredient al acestui medicament precum și în cazul lactației [17].

În 2006, Jean-Louis Vincent face unele recomandări privind conduita terapeutică în cazul hemoragiilor masive [18]. În primul rând este definită hemoragia masivă ca fiind pierderea a 50% din volumul sanguin în mai puțin de 3 ore sau pierderea unui volum de sânge în 24 de ore. Autorul recomandă ca măsurile terapeutice de primă linie să rămână terapia de substituție cu produse sanguine precum masa eritocitară, plasma proaspătă congelată, concentratul eritocitar, crioprecipitatul / fibrinogenul împreună cu mijloacele chirurgicale de control ale sursei hemoragiei sau alte metode nechirurgicale precum embolizarea angiografică. Factorul VIIa recombinat este indicat atunci când mijloacele de primă linie terapeutică eșuează. Pentru ca efectul acestui drog să fie maxim se recomandă ca valoarea trombocitelor să fie mai mare de 50000/mm<sup>3</sup>; fibrinogenul peste 1,0 g/l; hematocritul mai mare de 24% [18]. Eficiența terapiei cu rF VIIa este condiționată și de alți parametri clinici și paraclinici precum valoarea pH-ului, a temperaturii corporale și a calcemiei. Este dovedit că între temperatura corporală și coagularea sângelui există o corelație strânsă, cu cât hipotermia este mai importantă cu atât riscul unei hemoragii severe este mai mare. În general, temperatura corporală sub 34°C compromise coagularea sângelui, iar atunci când unei injurii severe i se asociază hipotermie și acidoză, rata mortalității se apropie de 100%. Hipotermia alterează funcția plachetelor sanguine și a factorilor de coagulare, la scăderea cu un grad Celsius a temperaturii corporale reducându-se funcția factorilor hemostatici cu 10%, și diminuează totodată și chinetica enzimatică și fibrinoliza [19-21]. În acest sens, Jean-Louis Vincent, în articolul mai sus amintit, recomandă ca temperatura corporală să fie peste 33°C, iar valoarea pH-ului peste 7,20.

Hemoragia severă perioperatorie reprezintă una dintre cauzele majore de morbiditate și mortalitate în secțiile chirurgicale. De la publicarea cazului tânărului soldat israelian [22], în literatura de specialitate au fost raportate numeroase serii de cazuri, prezentări de caz și studii care documentează utilizarea cu succes a acestui nou medicament în managementul hemoragiei masive, necontrolabile prin mijloacele clasice, în traumă, chirurgie, sarcină, terapia cu agenți anticoagulanți etc. Costul ridicat al acestuia și experiența redusă a clinicienilor în utilizarea lui, fac totuși ca NovoSeven-ul să fie administrat relativ sporadic și la un număr destul de restrâns de pacienți, mai ales în situațiile clinice ce nu fac parte din indicațiile aprobate [23].

## CONCLUZII

Factorul VIIa recombinat este în mod cert o substanță potentă capabilă să promoveze local coagularea sângelui în anumite circumstanțe. Totuși eficacitatea sa clinică, în afara tulburărilor congenitale ale coagulării, rămâne să fie definită. Având în vedere costul ridicat al produsului, trebuie făcută o selecție atentă a pacienților ce ar putea avea un beneficiu maxim în urma tratamentului, factorul rF VIIa recombinat fiind o soluție terapeutică ce poate fi aleasă după eșecul mijloacelor convenționale.

## BIBLIOGRAFIE

1. Karim Brohi. Recombinant Factor VIIa (Novoseven) for Traumatic Coagulopathy. Factor VIIa in trauma: review of the literature and recommendations for use. 2006. *Trauma.org* <http://www.trauma.org/index.php/main/article/367>
2. Novoseven Facility, [www.pharmaceutical-technology.com/projects/novoseven](http://www.pharmaceutical-technology.com/projects/novoseven)
3. De Gasperi A. Intraoperative use of recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Minerva Anesthesiol.* 2006; 72(6): 489-494.
4. Ranucci M, Isgrò G, Soro G, Conti D, De Toffol B. Efficacy and safety of recombinant activated factor vii in major surgical procedures: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Surg.* 2008; 143(3): 296-304.
5. Franchini M. The use of recombinant activated factor VII in platelet disorders: a critical review of the literature. *Blood Transfus.* 2009; 7(1): 24-28.
6. Midathada MV, Mehta P, Waner M, Fink LM. Recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding. *Am J Clin Pathol.* 2004; 121(1): 124-137.
7. Grounds RM, Bolan C. Clinical experiences and current evidence for therapeutic recombinant factor VIIa treatment in nontrauma settings. *Crit Care.* 2005;9 Suppl 5: S29-36.
8. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis: implications for therapy. *Anesthesiology.* 2004; 100(3): 722-730.
9. Pusateri AE, Park MS. Mechanistic implications for the use and monitoring of recombinant activated factor VII in trauma. *Crit Care.* 2005;9 Suppl 5: S15-24.
10. Monroe DM, Roberts HR. Mechanism of action of high-dose factor VIIa: points of agreement and disagreement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(1): 8-9.
11. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol.* 1997; 99(3): 542-547.
12. Lawson JH, Kalafatis M, Stram S, Mann KG. A model for tissue factor pathway to thrombin. *J Biol Chem.* 1994; 269(37): 23357-23366.
13. ten Cate H, Bauer KA, Levi M, Edgington TS, Sublett RD, Barzegar S, Kass BL, Rosenberg RD. The activation of factor X and prothrombin by recombinant factor VIIa in vivo is mediated by tissue factor. *J Clin Invest.* 1993; 92(3): 1207-1212.
14. Spahn DR, Tucci MA, Makris M. Is recombinant FVIIa the magic bullet in the treatment of major bleeding? *Br J Anaesth.* 2005; 94(5): 553-555.
15. Sapsford W. The Potential use of Recombinant Activated Factor VII in Trauma and Surgery. *Scand J Surg.* 2004; 93(1): 17-23.
16. Roberts HR, Monroe DM 3rd, Hoffman M. Safety profile of recombinant factor VIIa. *Semin Hematol.* 2004; 41(1 Suppl 1):101-108.
17. Marius Negru, Marius Samoila, Laviniu Anghel. *MedEx- medicamente explicate 2008*, Bucuresti, MedicArt, 2008; p. 383-384.
18. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR. Recommendations on the use of recombinant factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding – a European perspective. *Critical Care* 2006; 10(4): R120.
19. Watts DD, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann C. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma.* 1998; 44(5): 846-854.
20. DeLoughery TG. Coagulation defects in trauma patients: etiology, recognition and therapy. *Critical Care* 2004; 20(1): 13-24.
21. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM 3rd, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma.* 2003; 55(5): 886-891.



22. Bowles KM, Callaghan CJ, Taylor AL, Harris RJ, Pettigrew GJ, Baglin TP, Park GR. Predicting response to recombinant factor VIIa in non-haemophiliac patients with severe haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2006; 97(4): 476-481.
23. Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet.* 1999; 354(9193): 1879.