

TEŠTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

Rekombinantinio aktyvinto VII krešėjimo faktoriaus vartojimas

Dagmara Reingardienė, Robertas Lažauskas¹

Kauno medicinos universiteto Intensyviosios terapijos klinika, ¹Fiziologijos katedra

Raktažodžiai: hemoragija, hemostazė, kraujavimas, hemofilija, rekombinantinis aktyvintas FVII.

Santrauka. Rekombinantinis aktyvintas FVII (rFVIIa) jau daugiau kaip 10 metų vartojamas įvairiems įgimtiems ar įgytiems hemostazės sutrikimams gydyti. Hemostazę pradeda aktyvinto FVII (rFVIIa), kuris sudaro tik apie 1 proc. FVII baltymo, esančio kraujyje, kompleksas su audinių faktoriumi (TF). Rekombinantinis FVIIa aktyvus tampa tik susijungęs su audinių faktoriumi, išsiskiriančiu audinių pažeidimo vietoje. RFVIIa veiksmingumas gydant gyvybei grėsmingus kraujavimus hemofilijų atvejais, siekia 76–84 proc. RFVIIa faktorius sėkmingai vartojamas gydant sergančiuosius su įgimtu faktoriaus VII trūkumu. Jis normalizuoja protrombino laiką ligoniams, sergantiems kepenų ligomis, perdozavus netiesioginio veikimo antikoagulantų. Tinkamas ligonių, sergančių trombocitopenija, trombocitų funkcijos sutrikimais, inhibitorinės hemofilijos A ir B formomis. RFVIIa padeda kovoti su nekontroliuojamais kraujavimais ir t. t. Manoma, kad rFVIIa bus universalus hemostatinis vaistas.

Rekombinantinio aktyvinto VII krešėjimo faktoriaus vartojimas

Rekombinantinis aktyvintas VII krešėjimo faktoriaus rFVIIa, NovoSeven® (Novo Nordisk A/S, DK – 2880 Dagsvaerd, Denmark) (*eptacog alfa*) yra galingas prohemostatinis vaistas. Vakarų Europoje (Jungtinėje Karalystėje) licencijuotas ir pradėtas vartoti 1996 m. (1–4). Vartojamas iki dabar kai kuriems įgimtiems ar įgytiems hemostazės sutrikimams gydyti – tai įgimtas FVII trūkumas, A ir B hemofilijų inhibitorinė forma, įgyta hemofilija ir kt. Indikacijos vartoti rFVIIa plečiasi. Manoma, kad jis taps universalu hemostatinu vaistu (1–8).

FVII plazmoje esantis krešėjimo faktorius, 406 aminorūgščių baltymas, sintezuojamas kepenų hepatocituose. Šio glikoproteino biosintzei reikalingas vitaminas K. Išorinį (angl. *extrinsic*) krešėjimo kelią visuomet pradeda aktyvinto VII faktoriaus (FVIIa) ir audinių faktoriaus tromboplastino (TF) kompleksas. Kraujyje yra tik tam tikras FVIIa kiekis, kuris sudaro apie 1 proc. (apie 4 ng/ml) bendrojo baltymo FVII kiekio (0,5 ng/ml, ~10 nM). TF yra membranos baltymas, kuris randamas ant įvairių ląstelių (lygiųjų raumenų ląstelės, fibroblastai, pericitai, adipocitai ir kt.) paviršiaus. Tiesiogiai su krauju jis nekontaktuoja, nes yra kraujagyslių sienelės gilesniuose sluoksniuose

(*media, adventitia*), aterosklerozinėse plokštelėse, kai kurių navikų ląstelėse. TF į kraujotaką patenka tik įvykus audinių pažeidimui. TF–FVIIa kompleksas, kurio susidarymui svarbūs ir fosfolipidai, aktyvuoja FX į FXa, o šis protrombiną paverčia trombinu. Pastarasis su FVIII, FV aktyvuoja trombocitus. FIX paverčiamas FIXa. Fibrinogenas paverčiamas fibrinu, toje vietoje susidaro krešulys, įvyksta lokali hemostazė. FVIIa gali aktyvuoti FX ir tiesiogiai nepriklausomai nuo FXIII ir FIX aktyvumo, todėl jį gali vartoti ligoniai su inhibitoriais prieš FVIII ir FIX (9–11).

1980–1981 m. iš žmogaus plazmos buvo išskirti nedideli FVIIa (pFVIIa) kiekiai. 1981 m. balandžio 23 d. FVIIa pirmą kartą skirtas ligoniui, sergančiam hemofilija, gydyti. Tačiau žmogaus plazmoje FVII kiekis yra labai mažas. Be to, yra ir virusų iš sergančiųjų donorų perdavimo rizika. Tuomet pradėtas kurti rFVIIa – klonuotas žmogaus FVII sušvirkštas į žiurkėnų jauniklių inkstų ląsteles. Tos ląstelės sekretuoja rekombantinį FVII, kuris vaisto gryninimo procedūros metu yra aktyvinamas. Taip gautas rFVIIa struktūriškai labai panašus į iš žmogaus plazmos išskirtą FVIIa. 1988 m. rFVIIa pirmą kartą pavartotas Stokholme (Švedija) ligonio, sergančio inhibitorine hemofilijos A forma, gydymui (4–6,12).

Patvirtintos indikacijos rFVIIa vartojimui ir dozavimui

• Įgimtas FVII trūkumas – tai reta patologija, paveldima autosominiu recesyviniu keliu. Klinika labai įvairi dėl blogos koreliacijos tarp FVII trūkumo ir kraujavimo rizikos. Skiriamas kraujavimui stabdyti arba jo profilaktikai, jei numatoma chirurginė intervencija. Šiems ligoniams kitas gydymo ar profilaktikos būdas yra tik šviežiai užšaldyta plazma (didesni jos tūriai gali sukelti hipervolemiją su grėsmingomis pasekmėmis) ir aktyvuoto protrombino komplekso koncentratai. Deja, šie preparatai sukelia ir kitų krešėjimo faktorių. Todėl pirmumas taikomas rFVIIa. Rekomenduojama dozė – 15–30 µg/kg, kas 6–12 val., kol pasiekiami normalios hemostazės. Būtina sekti protrombino laiką. Protrombino laiko korekcija gerai koreliuoja su klinicine hemostazės korekcija. Šių ligonių hemostazės korekcijai be rFVIIa retai prireikia ir šviežiai užšaldytos plazmos (5, 6, 13).

• Inhibitorinė hemofilija, t. y. kai hemofilija sergančių ligonių gydymo FVIII/FIX koncentratais eigoje susidaro aloantikūnai, inhibitoriai prieš šiuos faktorių. Tolesnis šių ligonių gydymas minėtais koncentratais neveiksmingas. Šiai hemofilijai su dideliu inhibitorių titru (>5BU) skirtas rFVIIa. Hemofilijos dažnis – 5–6 atvejai 100 tūkst. gyventojų, nepriklausomai nuo geografinės padėties, etninių grupių. Hemofilijos A tipo – FVIII nėra ar jo yra mažai, ar jo defektyvi gamyba. Hemofilijos B tipas (Christmas liga) – tos pačios problemos su FIX. Santykinis A ir B tipo hemofilijų dažnis yra 5/1. Inhibitorinės hemofilijos dažnis – 20–30 proc. sergančiųjų A tipu, 2–3 proc. – B tipu. Jei aloantikūnų titras didesnis, dar galima pabandyti gydyti kiaulių FVIII, tačiau jis gali sukelti trombocitopeniją, alergines reakcijas. Anksčiau naudotas ir visų nuo vitamino K priklausomų krešėjimo faktorių (tiek aktyvuotų, tiek neaktyvuotų) mišinys – „activated prothrombin complex concentrates“, APCCs ((FEIBA[®], Baxter, Hyland Immuno), protrombino komplekso koncentratai (PCCs)). Tačiau jų veiksmingumas tik 50–60 proc., be to, kartais jie gali sukelti trombotines komplikacijas (ūminį miokardo infarktą ar diseminuotos intravazalinės koaguliacijos sindromą) ar net toliau didinti inhibitorių titrą. Todėl tais atvejais vartotinas tik rFVIIa.

Nedidelio kraujavimo atveju rFVIIa skiriama 90 µg/kg kas 2 val. iki hemostazės normalizavimosi. Mažą kraujavimą galima gydyti ambulatoriškai. Nustačius kraujavimą į sąnarius, raumenis, odą – gleivines arba kilus dideliems kraujavimams, ligoniams rFVIIa švirkščinama po 90–120 µg/kg kas 2–3 val. Hemostazei pasiekti kartais vartojamos net didelės rFVIIa dozės –

270 µg/kg kas 3–4 val. (6). Gydomas poveikis puikus, didesnis nei 90 proc. ir visuomet nedidelė trombozių rizika (17). Jei kraujavimas refrakteriškas, monoterapijai skiriama rFVIIa (vidutiniškai 3 dienos), tai kartu su rFVIIa skiriama APCC. Šis derinys per tris dienas paprastai normalizuoja hemostazę (17).

Didelės apimties chirurginės operacijos atvejais rFVIIa švirkščinama po 90–120 µg/kg kas 2 val., pirmąsias 48 val. Po to dozė mažinama ir vaisto 3–4 pooperacinę dieną skiriama kas 4 val., po to dar savaitę, kas 6 val.

RFVIIa dozė, gydymo trukmė nusprendžiama pagal klinikinės hemostazės rodmenis. Gydymo veiksmingumui įvertinti labai informatyvių laboratorinių tyrimų nėra. Naudojama tromboelastografija, stebimas *in vivo* krešulio susidarymas ir fibrinolizė, fibrinogeno kiekis, tiriamas periferinis kraujas. Pasitikėti tik protrombino laiko ar dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (DATL) tyrimais, gydant sergančiuosius inhibitorine hemofilija, negalima. Sergant FVIII stoka, ligonius sekti dėl galimų antikūnų FVII atsiradimo (1, 5, 6, 14, 16, 17).

Nepatvirtintos indikacijos rFVIIa vartojimui ir dozavimui

• Kepenų ligos

Ūminis kepenų nepakankamumas (21). Spontaniai kraujavimai gana reti (<10 proc.). Paprastai hemostazės korekcijos prireikia prieš invazinę procedūrą esant didelei kraujavimo rizikai (pvz., transjugularinė kepenų biopsija, intracerebrinio spaudimo matavimas). Prieš rFVIIa vartojimą reikėtų skirti šviežiai užšaldytos plazmos su krioprecipitatu, jei fibrinogeno yra mažiau nei 100 mg/dl. RFVIIa skiriama tik tuomet, kai šviežiai užšaldyta plazma nekoreguoja protrombino laiko ir tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) iki reikiamo lygio arba dėl hipervolemijos negalima skirti šviežiai užšaldytos plazmos. RFVIIa (40 µg/kg) reikėtų skirti prieš pat planuojamą procedūrą ir ją atlikti per 30–60 min., nors rFVIIa poveikis paprastai trunka ilgiau 2 val. Didesnės (90 µg/kg) ar pakartotinės rFVIIa dozės dažnina trombotines komplikacijas, todėl, jei ligonis dviejų savaičių laikotarpiu persirgo miokardo infarktu, insultu, nestabilią krūtinės angina, rFVIIa neskiriama. Jei ūminį kepenų nepakankamumą sukėlė nėštumas, Budd-Chiari sindromas ar įtariama piktybinė kepenų infiltracija, rFVIIa taip pat neskiriama.

Lėtinės kepenų ligos (6, 19). RFVIIa vartojamas tik kilus gyvybei grėsmingiems kraujavimams, kai išnaudotos kitos kraujavimą stabdančios, koreguojančios priemonės (šviežiai užšaldyta plazma, eritrocitų,

trombocitų transfuzijos). rFVIIa skiriama 15–30 µg/kg (galima dozė 90 µg/kg). Stebimas protrombino laikas, antroji vaisto dozė skiriama tik tuomet, kai dar prailgėja protrombino laikas arba per 6 val. nesustabdomas kraujavimas. Trečioji rFVIIa dozė skiriama retai.

Kraujavimas iš stemplės varikozinių mazgų sergant kepenų ciroze (20). Randomizuoto kontrolinio tyrimo metu rFVIIa buvo švirkšta į veną 200 µg/kg, po to 100 µg/kg arba keturis kartus po 2, 8, 14 ir 20 val., arba tik kartą po 2 val. Nors mirštamumas nuo nukraujavimo sumažėjo nuo 12 proc. (placebo) iki 2 proc. (600 µg/kg grupėje), rFVIIa didelės įtakos baigčiai neturėjo.

Kepenų transplantacijos metu (18) rFVIIa vartojamas kaip ir kitų gyvybei grėsmingų ir nevaldomų įprastinėmis priemonėmis perioperacinių kraujavimų atvejais.

- Širdies chirurgija (6, 8, 18). Šioje srityje patirtis itin maža. Dėl trombozinių komplikacijų grėsmės, ypač vyresnio amžiaus žmonėms, rFVIIa reikėtų skirti tik tuomet, kai kitos kraujavimą stabdančios priemonės neveiksmingos. Intraoperacinio ar pooperacinio kraujavimo atveju I rFVIIa dozė – 90–120 µg/kg. Antroji dozė skiriama tais atvejais, jei yra teigiama hemostatinė reakcija į pirmąją, bet kraujavimas nepakankamai sulėtėjęs. Retai vartojamos daugiau nei trys rFVIIa dozės. Jei manoma, kad kraujavimas susijęs su įgytu FVII trūkumu, tai hemostazę koreguojama su mažesnėmis 15–30 µg/kg rFVIIa dozėmis, paprastai viena ar dviem.

- Kokybiniai trombocitų pokyčiai (3–6, 18). Įrodyta rFVIIa nauda *Glanzmann'o* trombastenijos ir kitų trombocitopatijų atvejais. Geras gydomasis poveikis aprašytas ir esant II tipo *von Willebrand'o* (VW) ligai su aukštu inhibitorių VW faktoriaus titru. Geri rezultatai gydant kraujavimą, sukeltą uremijos, trombocitopenijos (kai yra aloimunizacija ankstesnėms trombocitų transfuzijoms arba norint patausoti trombocitų transfuziją didesnio kraujavimo epizodams). rFVIIa dozė – 90–120 µg/kg sėkmingai normalizuoja hemostazę.

- Masivus kraujavimas dėl traumos (1, 3, 4, 6, 11, 15, 19, 22–24). Žinoma, šiuo atveju rFVIIa negali būti pirmuoju ir pagrindiniu vaistu. Tam yra chirurginė pagalba, trombocitų transfuzijos, šviežiai užšaldyta plazma, krioprecipitato/fibrinogeno preparatai, antifibrinolitikai. rFVIIa gali būti naudingas, kai išbandytos visos minėtos gydymo priemonės, ypač esant difuziniam koagulopatiniam kraujavimui iš smulkiųjų kraujagyslių. Nuo 2005 m. rFVIIa vartojamas 68 proc. traumų centrų (22). Teigiama, kad, vartojant jį komp-

leksiniam trauminio kraujavimo gydymui, mažiau prireikia eritrocitų transfuzijų, rečiau pasireiškia organų disfunkcijos sindromas, ūminis respiracinio distreso sindromas, kiek sumažėja mirštamumas (15). Europos metodinėse rekomendacijose apie kraujavimo, sukulto didelės traumos, gydymą nurodomos tokios rFVIIa dozės: 200 µg/kg, po 1 bei 3 val. nuo pirmosios dozės – 100 µg/kg (24). Optimali rFVIIa dozė dar nenustatyta, reikalingi tolesni tyrimai, tačiau teisingesnė būtų mažesnė vaisto dozė – 90 µg/kg (22).

rFVIIa išbandytas (23) Irako karo sąlygomis galūnių didžiųjų kraujagyslių pažeidimui gydyti. Vienai ligonių grupei faktorius buvo skirtas anksti ir tiems ligoniams po kraujagyslių rekonstrukcijos dažniau konstatuotas geresnis fiziologinis sveikimas. Tačiau pagal amputacijos reikalingumą, mirštamumą per septynias dienas didesnio skirtumo nenustatyta. rFVIIa įtaką galūnių išsaugojimui dar reikia tirti.

- Intracerebrinio kraujavimo gydymas (1, 6, 18, 25–31). rFVIIa gali būti vartojamas kaip antidotas (29), nes laiku skiriamas jis turėtų sustabdyti ar sumažinti hematomos didėjimą, kartu gerinti neurologinę baigtį (31). Net 30 proc. sumažina mirštamumą (31). Kiti autoriai įtakos mirštamumui nenustatė (25). Preparatas brangus, tačiau jeigu žymiai sumažintų neįgalumo dažnį po hemoragijų į smegenis, tai preparatas atsipirktų savaime (27). rFVIIa galima skirti tiek spontaniinių, tiek trauminių intracerebrinių kraujavimų atvejais, taip pat išsivysčius įatrogeninei hemoragijai į smegenis dėl netiesioginio veikimo antikoagulantų (NVA) perdozavimo. Tik pirmu atveju rFVIIa reikėtų vartoti per pirmąsias 4 val (po traumos nors per 7 val.) nuo kraujavimo pradžios. rFVIIa reikėtų vertinti kaip priemonę, perspėjančią hematomos didėjimą, o ne kaip paskutinę gynybinę liniją. Tuomet ir gydomasis poveikis būtų geresnis (1). Jei kraujavimą sukelia NVA, rFVIIa faktorių galima vartoti ir vėliau, nes daugumai ligonių kraujavimas tęsiasi 12–24 val. Šioje situacijoje rFVIIa tektų pirmumas, nes boliusinė vaisto dozė TNS koreguoja jau po 15 min., o kitos priemonės daug vėliau (vit. K – po 6–24 val., šviežiai užšaldytos plazmos 3–6 val. trukmės infuzija – po 12–32 val., protrombino komplekso koncentruoto 10 min. – 1 val. infuzija – po 15 min.). Taigi, rFVIIa galima skirti ir kartu su šviežiai užšaldyta plazma (30). Siūlomos dozės labai įvairuoja: 40–75–200 µg/kg. Trombozinių komplikacijų dažnis įvairus (26, 30).

- Pogimdyminis kraujavimas (18, 32–34, 38). Pogimdyminiam kraujavimui stabdyti rFVIIa pirmą kartą pavartotas 2001 m. ir 2003–2004 m. Europos registre aprašyti 108 tokie atvejai. Svarbiausia rFVIIa nauda pogimdyminio kraujavimo kompleksiniame gydyme,

kad jis padeda išvengti gimdos pašalinimo operacijos net 76 proc. atvejų (33). Dažniausiai skiriama rFVIIa dozė $\leq 90 \mu\text{g/kg}$ (16–71, 6–128 $\mu\text{g/kg}$). Kraujavimas sustoja ar sumažėja 89 proc. (33) – 90 proc. (32). Europos registro duomenimis, jis kiek mažesnis nei 90 proc. (32).

- Antikoagulantų sukeltas gyvybei grėsmingas kraujavimas arba antikoagulantų fone atliekamos invazinės procedūros (18, 19). *Netiesioginio veikimo antikoagulantų* poveikį šalina vit. K, deja, poveikis pasireiškia po keleto valandų. Greitesnis poveikis švirkščiant šviežiai užšaldytą plazmą ar protrombino komplekso koncentratą (PCC). Tačiau jų poveikis TNS ar protrombino laikui yra nepastovus, be to, ir ligoniai kartais netoleruoja didelių tūrių transfuzijų. Protrombino komplekso koncentratas gali būti trombogeninis. *Nefrakcionuoto heparino* poveikį naikina protaminas, bet jis turi ribotą veikimą *mažos molekulinės masės heparinų* sukeltai antikoaguliacijai. Be to, jis gali sąlygoti alergines reakcijas. RFVIIa dozės – 20–80–90 $\mu\text{g/kg}$. Dažniausiai pakanka vienos dozės (18). Hemostazę pagerėja per 2 val.

- RFVIIa kraujuojančių ligonių gydymui, kai eritrocitų transfuzijos negali būti skiriamos dėl religinių (Jehovos liudytojai) įsitikinimų (6, 35).

- Įvairios kitos situacijos, kurių metu kraujavimui stabdyti vartotas rFVIIa – tai koagulopatijos vaikams (6), koagulopatijos korekcija prieš neurochirurgines procedūras (6), kraujavimas iš plaučių po kaulų čiulpų transplantacijos (6), kraujavimas iš virškinamojo trakto (36). Pastebėtas (8, 37) geras hemostatinis rFVIIa poveikis ūminės proksimalinės aortos disekcijos operacijos metu ar po (tuomet vartota rFVIIa dozė 70 $\mu\text{g/kg}$, daliai ligonių prireikė antrosios dozės).

RFVIIa vartojimo būdas

Preparatas dažniausiai vartojamas atskiromis injekcijomis į veną, retai minimos pastovios jo infuzijos (3, 4, 6, 7, 11, 14).

RFVIIa poveikis vertinamas pagal kliniškai pasiektą hemostazę. Protrombino laikas ne visiškai tiksliai atspindi *in vivo* rFVIIa poveikį krešėjimui, todėl protrombino laikas nėra patikimas žymuo. Pradėti vartoti nauji metodai (tromboelastografija, trombino susidarymas), bet jų nauda dar vertinama (6, 7).

Svarbu žinoti, kad rFVIIa veiksmingumą mažina metabolinė acidozė. Skiriant rFVIIa, pH turėtų būti didesnis nei 7,2 (6, 7, 15). *In vitro* tyrimai parodė, kad pH sumažėjimas iki 7,0 gali visiškai panaikinti rFVIIa poveikį (15). RFVIIa veiksmingumui įtakos turi ir normalus arterinis kraujospūdis, reikiamas jonizuoto kalcio kiekis, optimalus trombocitų skaičius ir

fibrinogeno kiekis (7). Dėl hipotermijos ($<35^{\circ}\text{C}$ temperatūra) poveikio rFVIIa veikimui nuomonės skiriasi. Vieni autoriai (6, 24) teigia, kad hipotermija slopina jo veikimą, kiti (15), kad ne.

RFVIIa sąveika su kitais vaistais (3, 4, 9–12, 14)

- rFVIIa negalima vartoti kartu su aktyvintais ar neaktyvintais kompleksiniais protrombino koncentratais. Jei pastarieji buvo vartoti, tai rFVIIa galima švirkšti tik po 2 val.

- rFVIIa gali būti vartojamas tuo pačiu laiku su FVIII koncentratais, antifibrinolitiniais preparatais. Šis derinys ypač veiksmingas kraujavimui iš nosies, burnos, virškinamojo trakto, makšties, gleivinių stabdyti. Nesukelia papildomos trombogeniškumo rizikos (atliktų studijų su gyvūnais duomenimis). Antifibrinolitikų nereikėtų skirti kartu esant hematurijai arba invazinių inkstų procedūrų metu, nes tuomet gali susidaryti krešuliai šlapimtakiuose ir sąlygoti hidronefrozę.

- Jei kitos priemonės kraujavimui stabdyti buvo neveiksmingos, rFVIIa galima švirkšti tuoj pat po jų.

- Jei operuojamam ligoniui kraujavimui stabdyti švirkščijama rFVIIa, po operacijos, jei ligonis labiau nekraujuoja, galima skirti kartu profilaktines nefrakcionuoto heparino ar mažos molekulinės masės heparinų dozes.

RFVIIa ir nėštumas (3, 4)

Eksperimentinių gyvūnų vaisiui šalutinių reiškinių nesukelia. Žmogaus vaisiui poveikis nežinomas, todėl nėščiajai rFVIIa galima švirkšti tik tais atvejais, kai tai gyvybiškai svarbu.

RFVIIa ir laktacija (3, 4)

Ar šis krešumo faktorius patenka į motinos pieną, nežinoma, todėl rFVIIa skiriant maitinančiai moteriai, reikėtų perspėti, kad naujagimio nemaitintų.

RFVIIa privalumai (3, 4, 11)

- Dėl gamybos technologijos preparatas itin švarus.

- RFVIIa neturi žmogaus virusinės infekcijos perdavimo galimybės, nes jo gamybai vartojama rekombinantinė DNR technologija. Albumino, kaip stabilizatoriaus, nepridedama. Jokie kiti žmogaus proteinai gamybos procese nenaudojami.

- Prieš skiriant rFVIIa žmonėms, atliktos didžiulės eksperimentinės studijos skiriant jį pelėms, žiurkėms, šunims, beždžionėms. Preparatas pasirodė saugus.

- Vartojant šį faktorių, antikūnų prieš jį nesusidaro.

- RFVIIa nesuaktyvina bendrosios koaguliacijos, todėl gydymo metu trombozinių komplikacijų rizika minimali.

- Stabilus visose infuzinėse sistemose, švirkštuose.
- Neturi jokio proteolitinio poveikio, nors švirkščiamą jo aktyvuota forma.

- Antitrombinas rFVIIa neinaaktyvuoja.
- Jo vartojimui nėra ligonių amžiaus ribos.
- RFVIIa galima vartoti ir namų sąlygomis.

Šalutiniai rFVIIa poveikiai

Skiriant preparatą gydomosiomis dozėmis, jo koncentracija kraujyje didėja ir viršija net 1000 kartų normą. RFVIIa pagreitina trombino susidarymą skirtingais keliais (nuo audinių faktoriaus priklausomu ir nepriklausomu), sustiprina trombocitų adheziją, aktyvuoja juos, slopina fibrinolizę. Todėl, gydant šiuo preparatu, galimos tiek arterinės (ūminis miokardo infarktas, ūminis insultas), tiek veninės trombozės (1, 2, 6, 7, 15, 40). Komplikacijos retos (1), gydant inhibitorinę hemofiliją (<1 proc.) (7), bet sunkios. Dažniausiai jų randasi per pirmąsias 24 val. (6, 7) po paskutinės rFVIIa dozės ar per pirmąsias tris dienas po jos (7). Nurodoma, kad minėtos trombozės gydymą rFVIIa komplikuoja paprastai tik vyresnio amžiaus ligoniams, sergantiems aterosklerozine liga ar turinčių aterotrombozės riziką (1, 2, 6, 7, 15, 40). Šiaip trombozių rizika maža (16), o jauniems, prieš tai buvusiems sveikiems, jų neįvyksta (7). Teigiama, kad visi šalu-

tiniai rFVIIa poveikiai pasitaiko vienodu dažniu kaip ir nuo *placebo* (8, 20). Komplikacijos retesnės, kai rFVIIa skiriamas anksti (7).

RFVIIa kaina

Preparatas brangus, 1 mg kainuoja 1000 dolerių. Taigi, standartinė rFVIIa 90 µg/kg vienkartinė 70 kg dozė ligoniui kainuotų apie 6300 dolerių (1, 6, 27, 37). Manoma, gal ateityje bus galima modifikuoti dozavimą (mažinti) ar prailginti jo veikimą ir taip atpiginti gydymą. Sukurta rFVIIa molekulė su žmogaus albuminu (angl. *recombinant FVII albumin fusion protein – rVII-FP*), kurios aktyvumas toks pats, o puskiečio gyvavimas nuo 2,5 val. prailgintas žiurkėms 6–7 kartus (41).

Išvados

RFVIIa reliatyviai naujas ir ypač veiksmingas hemostatinis preparatas. Kol kas patvirtintas tik inhibitorinių hemofilijų, įgimto FVII trūkumo bei *Glanzmann'o* trombastenijos gydymui, bet indikacijos jo vartojimui labai plečiasi. Manoma, kad, atlikus daugiau tyrimų, rFVIIa taps pagrindiniu, universaliu kraujavimą stabdančiu vaistu. Taigi, jį vartoti reikėtų, esant gyvybei grėsmingam kraujavimui, kai įprastiniai gydymo metodai neveiksmingi.

Use of recombinant activated factor VII

Dagmara Reingardienė, Robertas Lažauskas¹

Department of Intensive Care, ¹Department of Physiology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: hemorrhage; hemostasis; bleeding; hemophilia; recombinant activated factor VII.

Summary. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) has been used in the treatment of various congenital and acquired hemostatic disorders for more than 10 years. Hemostasis is initiated by the FVIIa bound to tissue factor (TF), which constitutes only approximately 1% of total amount of the FVII protein existing in the blood. rFVII becomes activated only after the binding to the TF, released at the site of tissue injury. The efficiency of rFVIIa in the treatment of such life-threatening hemorrhagic states like hemophilia reaches up to 76–84%. rFVIIa is successfully used in the treatment of congenital deficiency of factor VII. It normalizes prothrombin time in the patients with the liver diseases and in cases of overdose of indirect anticoagulants. It is also useful for patients suffering from thrombocytopenia, thrombocyte function disorders, hemophilia A and B with development of inhibitors. rFVIIa allows overcoming uncontrollable hemorrhages, etc. It is supposed that rFVIIa is becoming a universal hemostatic drug.

Correspondence to D. Reingardienė, Department of Intensive Care, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: mindaugas.janciukas@gmail.com

Literatūra

1. Yusim Y, Perel A, Berkenstadt H, Attia M, Knooler N, Sidi A. The use of recombinant factor VIIa (Novo Seven) for treatment of active or impending bleeding in brain injury: broadening the indications. *J Clin Anesthesia* 2006;18:545-51.
2. Mahmoud A, Al-Ruzzeh S, McKeague H, Cross M. Systemic

venous thrombosis after recombinant factor VIIa in the control of bleeding after cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 2007;34:485-8.

3. Heuer L, Blumenberg D. Recombinant factor VIIa (NovoSeven). A review of current possible future indications. *Anaesthesist* 2002;51:388-99.

4. Hedner U. Recombinant factor VIIa (NovoSeven) as a hemostatic agent. *Dis Mon* 2003;49:39-48.
5. Croom KF, McCormack PL. Recombinant factor VIIa (eptacog alfa): a review of its use in congenital hemophilia with inhibitors, acquired hemophilia, and other congenital bleeding disorders. *BioDrugs* 2008;22:121-36.
6. Mathew P, Simon TL, Hunt KE, Crookston KP. How we manage requests for recombinant factor VIIa (NovoSeven). *Transfusion* 2007;47:8-14.
7. Belisle S, Hardy JF, Van der Linden P. Recombinant activated factor VII: the delicate balance between efficacy and safety. In: JL Vincent, editor. *Yearbook of intensive care and emergency medicine* 2008. Berlin: Springer; 2008. p. 751-9.
8. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, Nencini C, Pellegrini F, Landoni G, et al. Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after acute aortic dissection surgery: a propensity score analysis. *Crit Care Med* 2007;35:1685-90.
9. Butenas S, Brummel KE, Bouchard BA, Mann KG. How factor VIIa works in hemophilia. *J Thromb Haemost* 2003;1:1158-60.
10. Lau HK. The interaction between platelets and factor VII/VIIa. *Transfus Apher Sci* 2003;28:279-83.
11. Veldman A, Hoffman M, Ehrenforth S. New insights into the coagulation system and implications for new therapeutic options with recombinant factor VIIa. *Curr Med Chem* 2003;10:797-811.
12. National Horizon Scanning Centre. New and emerging technology briefing. Recombinant factor VIIa in haemostasis. Birmingham: University of Birmingham; 2002.
13. Huth-Kühne A, Rott H, Zimmermann R, Halimeh S. Recombinant factor VIIa for long-term replacement therapy in patients with congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 2007;98:912-5.
14. Astermark J. Treatment of the bleeding inhibitor patient. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:77-86.
15. Levi M. Recombinant factor VIIa and trauma: treatment that does not leave you in the cold. *J Thromb Haemost* 2007;5:242-3.
16. Rodriguez NI, Hoots WK. Advances in hemophilia: experimental aspects and therapy. *Pediatr Clin North Am* 2008;55:357-76.
17. Schneiderman J, Rubin E, Nugent DJ, Young G. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVII in patients with severe haemophilia and inhibitors: update of our previous experience. *Haemophilia* 2007;13:244-8.
18. Ingerslev J, Vanek T, Culic S. Use of recombinant factor VIIa for emergency reversal of anticoagulation. *J Postgrad Med* 2007;53:17-22.
19. Goodnough LT, Shander AS. Recombinant factor VIIa: safety and efficacy. *Curr Opin Hematol* 2007;14:504-9.
20. Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patient with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008;47:1604-14.
21. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, Shaikh OS, Caldwell SH, Mehta RL, et al. Intensive care patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. acute liver failure study group. *Crit Care Med* 2007;35:2498-508.
22. Horton JD, Dezee KJ, Wagner M. Use of rFVIIa in the trauma setting – practice patients in United States trauma centers. *The Amer Surgeon* 2008;74:413-7.
23. Fox CJ, Gillespie DL, Cox ED, Mehta SG, Kragh JF Jr, Salinas J, et al. The effectiveness of a damage control resuscitation strategy for vascular injury in a combat support hospital: results of a case control study. *J Trauma* 2008;64(2 Suppl):99-106.
24. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Gordini G, et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Critical Care* 2007;11:1-22.
25. Narayan RK, Maas AI, Marshall LF, Servadei F, Skolnick BE, Tillinger MN. Recombinant factor VIIa in traumatic intracerebral hemorrhage: results of a dose-escalation clinical trial. *Neurosurgery* 2008;62:776-86.
26. Stein DM, Dutton RP, Kramer ME, Handley C, Scales TM. Recombinant factor VIIa: decreasing time to intervention in coagulopathic patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2008;64:620-7.
27. Kissela BM, Eckman MH. Cost effectiveness of recombinant factor VIIa for treatment of intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol* 2008;8:17.
28. Bartal C, Freedman J, Bowman K, Cusimano M. Coagulopathic patients with traumatic intracranial bleeding: defining the role of recombinant factor VIIa. *J Trauma* 2007;63:725-32.
29. Lapchak PA, Araujo DM. Advances in hemorrhagic stroke therapy: conventional and novel approaches. *Expert Opin Emerg Drugs* 2007;12:389-406.
30. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, Freeman WD, Hoebe MB, Garcia RC, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007;82:82-92.
31. Naval NS, Nyquist PA, Carhuapoma JR. Management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol Clin* 2008;26:73-84.
32. Franchini M, Franchi M, Bergamini V, Salvagno GL, Montagnana M, Lippi G. A critical review on the use of recombinant factor VIIa in life-threatening obstetric postpartum hemorrhage. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:104-12.
33. Bouma LS, Bolte AC, van Geijn HP. Use of recombinant activated factor VII in massive postpartum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:172-7.
34. Mercier FJ, Van de Velde M. Major obstetric hemorrhage. *Anesthesiology Clin* 2008;26:53-66.
35. Laird R, Carabine U. Recombinant factor VIIa for major obstetric haemorrhage in a Jehovah's Witness. *Int J Obstet Anesth* 2008;17:193-4.
36. Girona E, Borrás-Blasco J, Conesa-García V, Navarro-Ruiz A, Solís J, et al. Successful treatment of severe gastrointestinal bleeding secondary to Crohn disease with recombinant factor VIIa. *Southern Med J* 2007;100:601-4.
37. Silver DA, D'Ambra MN. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery – will we ever know for sure? *Crit Care Med* 2007;35:1782-3.
38. Van de Velde M. Recombinant factor VIIa should be used in massive obstetric hemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2007;16:357-9.
39. Dempfle CE, Borggrefe M. Acidosis and impaired blood coagulation: what and how to correct before using recombinant human factor VIIa. *Crit Care Med* 2007;35:1627-9.
40. Cruz-Flores S. Myocardial injury in patients with intracerebral hemorrhage treated with recombinant factor VIIa. *Neurology* 2007;68:1750-1.
41. Weimer T, Wormsbacher W, Kronthaler U, Lang W, Liebing U, Schulte S. Prolonged in-vivo half-life of factor VIIa by fusion to albumin. *Thromb Haemost* 2008;99:659-67.

Straipsnis gautas 2008 10 20, priimtas 2009 02 11

Received 20 October 2008, accepted 11 February 2009