

Použitie rFVIIa u kardiochirurgických pacientov – naše klinické skúsenosti

MUDr. Jozefína Cocherová¹, MUDr. Dušan Rybár¹, MUDr. Stanislav Saladiak¹, MUDr. Janka Beňová¹,
doc. MUDr. Pavol Török, CSc.¹, MUDr. František Sabol, PhD.²

¹Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, VÚSCH, a. s., Košice

²Klinika srdcovej chirurgie, VÚSCH, a. s., Košice

Podanie rFVIIa v kardiochirurgii je indikované v off-label indikácii na zastavenie pooperačného nevládnuteľného život-ohrožujúceho krvácania. Vykonali sme retrospektívnu observačnú štúdiu pacientov vo VÚSCH, a. s., ktorí dostali rFVIIa na zastavenie krvácania za obdobie 2008 – 2012. V tomto období sa vykonalo 5 958 operácií, z toho 4 238 v mimotelovom obehu (MO). Rekombinantný FVIIa sme podali 70 pacientom, z toho bolo 50 mužov a 20 žien s mediánom veku 66,5 roka. 50 pacientov (71,4 %) postačilo podanie jednej dávky. Minimálna dávka bola 45 µg/kg, maximálna 137 µg/kg, priemerná 88,9 µg/kg, medián 95 µg/kg. 18 (25,7 %) pacientom bolo potrebné podať aj druhú dávku, iba 2 pacientom (2,9 %) bola podaná tretia dávka. Až 50 % pacientov bola dávka podaná už na operačnej sále. Operačné revízie: pred podaním rFVIIa boli u 34 pacientov (48,6 %), po podaní u 14 pacientov (20 %). Zaznamenali sme významný rozdiel v mortalite vo vzťahu k veku ($p = 0,018$), SOFA skóre ($p < 0,001$), APACHE skóre ($p < 0,001$), ktoré by mohli pomôcť v selekcii pacientov s benefitom z podania rFVIIa. Analýzou klinických a laboratórnych parametrov po liečbe rFVIIa sme zistili významné zníženie krvných strát i potrebu krvných transfúzií ako štatisticky významnú úpravu PT a aPTT.

Kľúčové slová: aktivovaný rekombinantný faktor VII (rFVIIa), život-ohrožujúce krvácanie, kardiochirurgia, mimotelový obeh.

The use of recombinant FVIIa in cardiac surgery patients – our clinical experience

Recombinant FVIIa, in cardiac surgery has an off-label use for the management of postoperative life-threatening bleeding refractory to the usual treatment protocols. In this retrospective study, we evaluate the use of rFVIIa in our Institute between the years 2008–2012. During that time 5989 patients had cardiac surgery, and 4238 of them underwent surgery with the use of the cardiopulmonary by-pass. 70 patients, 50 men and 20 women received rFVIIa. One dose was applied in 50 patients (71.4%). Minimal dose was 45 µg/kg, maximal dose 137 µg/kg, mean dose 88.9 µg/kg, median dose 95 µg/kg. Second dose was needed in 18 patients (25.7%), only two patients (2.9%) needed three doses. In half of patients treatment was necessary already at operation theatre. The need of operation revisions: before rFVIIa was needed in 34 patients (48.6%) while after treatment only in 14 patients (20%). We found significant differences in mortality regarding age ($p=0.018$), SOFA score ($p<0.001$) and APACHE score ($p<0.001$); these variables could help to select patients with benefit from rFVIIa administration. Analysis of clinical and laboratory parameters after rFVIIa administration found significant decrease of bleeding, the need of blood transfusions and improvement of PT and aPTT.

Key words: activated recombinant factor VII (rFVIIa), life-threatening bleeding, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass.

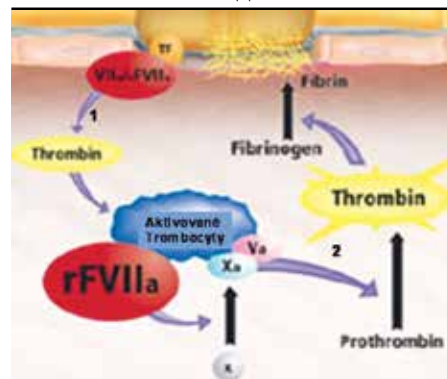
Úvod

Krvácanie v kardiochirurgii, hlavne ak sa použije mimotelový obeh (MO), je jednou z najčastejších pooperačných komplikácií. V prípade závažného krvácania je nevyhnutné dosiahnuť chirurgickú kontrolu krvácania, korekciu hypotermie, acidózy a koagulačnej poruchy. Po vyčerpaní všetkých dostupných hemostatických možností, či už lokálnych, alebo celkových, sa odporúča podanie **rekombinantného faktora VIIa (rFVIIa)** ako univerzálneho hemostatického lieku. Rekombinantný FVIIa významne posilňuje fyziologickú hemostázu obidvomi mechanizmami od TF závislej aj od TF nezávislej generácie trombínu v mieste poranenia. Okrem toho zasahuje aj do fibrinolytického systému tým, že inhibuje fibrinolýzu, stabilizuje fibrínovú sieť a ovplyvňuje štruktúru fibrínu (obrázok 1).

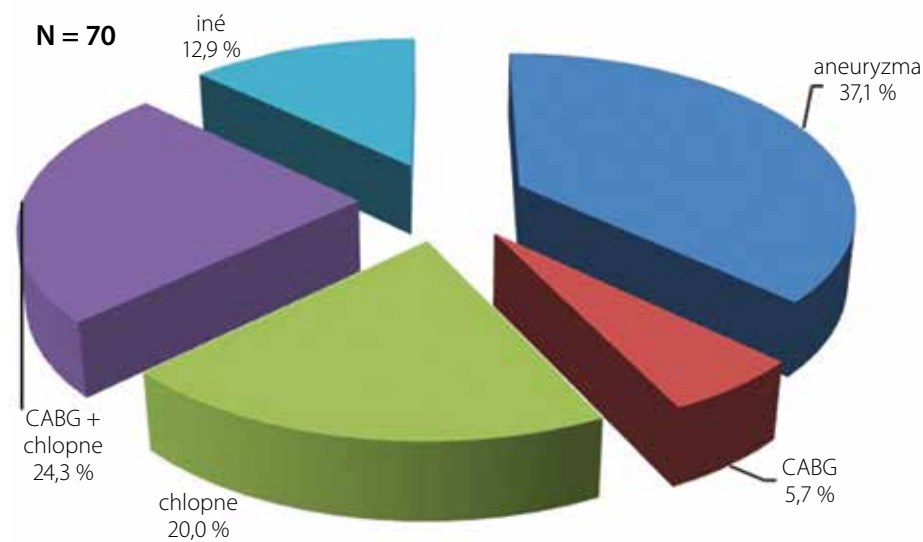
Podanie rFVIIa sa stalo súčasťou mnohých národných odporúčaní ako „rescue liečba“ pri život-ohrožujúcom krvácaní (ŽOK) v off-label indikácii, ak liečba krvácania neodpovedá na konvenčné chirurgické postupy a liečbu krvnými derivátmi a prípravkami (1, 2, 3, 4). I keď závery mnohých štúdií vyzývajú k opatrnosti pri podaní rFVIIa u kardiochirurgických pacientov a neodporúčajú rutinné použitie rFVIIa v kardiochirurgii, kým nebudú známe výsledky dostatočne silnej randomizovanej kontrolovanej štúdie. Kardiochirurgickí pacienti sú zväčša polymorbidní a majú vysoké riziko tromboembolickej príhody. Dlhšie trvanie MO (> 120 min), vyšší vek, ako aj vyšší počet transfúzií sú všeobecne uznávané ako silné prediktory zvýšenej mortality, ale aj vzniku tromboembolických komplikácií vrátane akútnej koronárnej príhody (IM) alebo ischemickej CMP. Ohrození sú hlavne pacienti

Anestéziol. intenzívna med., 2014; 3(2): 75–79

Obrázok 1. Bunkový model koagulácie (A cell-based model of coagulation and role of FVIIa. Blood Review. 2003;17Suppl 1:S1–5.)



1. priamo aktivuje faktor X v komplexe s TF (TF závislý mechanizmus)
2. vo vysokých dávkach priamo aktivuje FX na povrchu aktivovaných trombocytov aj bez TF (TF nezávislý mechanizmus) a vedie k dostatočnej tvorbe trombínu – vytvorené množstvo trombínu vedie k tvorbe stabilnej fibrínovej zátky

Graf 1. Charakteristika súboru podľa základnej diagnózy

s ICHS, s postihnutím koronárnych ciev s TF v ateriómoch ciev. Liečba rFVIIa u týchto pacientov môže zvýšiť výskyt akútnych koronárnych príhod po CABG. Preto po každom podaní rFVIIa v kardiouchirurgii je potrebné pacienta starostlivo sledovať a pátrať po možných komplikáciách, hlavne tromboembolických. Potenciálne riziko trombózy po podaní rFVIIa u kardiouchirurgických pacientov sa dá ťažko určiť, pretože sú i iné premenné, ktoré sa môžu podieľať na vzniku trombózy (iné podané hemostatické lieky, MO, morbidita pacienta).

Metodika

Vykonalí sme observačnú štúdiu pacientov po kardiouchirurgickej operácii vo VÚSCH, a. s., v rokoch 2008 – 2012. Kritériom zaradenia do štúdie bolo závažné krvácanie u pacientov po operácii srdca, ktorým sme podali rekombinantný faktor VIIa (rFVIIa) ako „rescue“ terapiu po zlyhaní štandardných postupov, chirurgických aj farmakologických.

V tomto období sa vo VÚSCH, a. s., v Košiciach, vykonalo 5 958 operácií, z toho 4 238 operácií v MO (v priemere 848 operácií/rok). V tomto období sme podali rFVIIa 73 pacientom (1,2 %). Po validácii sme vyradili zo štúdie 3 pacientov s neúplným vstupným skríningom, respektíve zomreli ešte na operačnej sále.

U všetkých pacientov sme analyzovali demografické údaje (vek, pohlavie, hmotnosť), predoperačné hodnotenie ASA, vyhodnotili sme prognostické skóre pred podaním rFVIIa (SOFA, APACHE II), dávkovanie – počet a veľkosť jednotlivých dávok, účinnosť na základe laboratórnych a klinických parametrov (veľkosť krvných strát, potreba transfúzií). Ďalej sme vyhodnotili nežiaduce účinky a mortalitu ku

všetkým premenným. Porovnali sme skupinu pacientov, ktorí prežili so skupinou pacientov, ktorí zomreli.

Výsledky

Po validácii súboru sme vyhodnocovali 70 pacientov, z toho bolo 50 mužov (71,4 %) a 20 žien (28,6 %), vekové rozloženie od 21 – 84 rokov, priemerný vek bol 62,8 rokov (medián 66,5 rokov), priemerná hmotnosť 79,4 kg (medián 80 kg). V rámci predoperačného vyšetrenia sme hodnotili perioperačné riziko možných komplikácií. Použili sme klasifikáciu anestetického rizika podľa ASA. V našom súbore 70 pacientov najviac pacientov tvorila skupina s ASA 4 – 36 pacientov (51,4 %), s priemerom 3,97 (medián 4). Viac ako 2/3 pacientov patrili medzi rizikovú skupinu ASA 4 – 5.

Najčastejšie sme sa s pooperačným krvácaním stretávali pri operáciách aneurizmy aorty, elektívne alebo akútne operovaných, až v 37,1 % (26 pacientov). Ďalšou skupinou boli krvácania pri chlopňových operáciách (14 pacientov/20 %) alebo v kombinácii s CABG (17 pacientov/24,3 %). Iba u 4 pacientov (5,7 %), ktorým vykonali CABG, sme zaznamenali významnejšie krvácanie. 9 pacientov (12,9 %) sme zaradili do skupiny iných operačných diagnóz (graf 1). Najčastejšou príčinou bola pooperačná tamponáda – u 4 pacientov (44,4 %). Arteficiálne poškodenie pľúc a pleury u dvoch pacientov. Krvácanie u 7 pacientov (10 %) nemalo priamy súvis s operačným výkonom (tabuľka 1).

Tabuľka 2. Veľkosť prvej a druhej dávky rFVIIa

veľkosť	N	%	priemer	medián	min	max	p
prvá dávka	70	100	88,96	95	45	137	0,952
druhá dávka	18	25,7	80,67	88,00	46	110	

Tabuľka 1. Zastúpenie iných operačných diagnóz

Iné	N	%
resekcia ľavej komory	1	11,1
trombus v ľavej predsieni	1	11,1
tamponáda po operačnom výkone	4	44,4
pooperačné krvácanie do dýchacích ciest	1	11,1
arteficiálne poškodenie pľúc a pleury	2	22,2
SPOLU	9	100

Zo 70 pacientov bolo 28 pacientov operovaných elektívne (40 %) a 42 pacientov akútne (60 %), najčastejšie to boli operácie aneurizmy aorty (20/26). Pred podaním rFVIIa bola operačná revízia potrebná u 34 pacientov (48,6 %). Revízie boli hlavne pri intrakardiálnych operáciách (operácie aorty, chlopní alebo kombinované výkony). Operačné revízie po podaní rFVIIa boli u 14 pacientov (20 %). U 6 pacientov (42,8 %) bol zistený chirurgický zdroj, 8 pacientom bola podaná druhá dávka (3 x priamo na OS počas revízie). Až u 35 pacientov (50 %) sa podala dávka na operačnej sále do 1 – 2 hodín po odpojení od MO, najčastejšie pri operáciách aorty. Prvý operačný deň po operačnom výkone sme podali rFVIIa na zastavenie krvácania u 29 pacientov (41,4 %), tzn. v prvých 24 hodinách až 91,4 % pacientov dostalo rFVIIa na zastavenie krvácania.

Veľkosť prvej minimálnej dávky bola 45 µg/kg, maximálnej 137 µg/kg, priemerná dávka bola 88,9 µg/kg, medián 95 µg/kg. U 18 pacientov (25 %) sme museli podať druhú dávku (medián 88 µg/kg). Iba 2 pacientom (2,9 %) sme podali aj tretiu dávku (medián 60,50 µg/kg). Veľkosť a potreba druhej dávky nezávisela od veľkosti prvej dávky (p = 0,952) (tabuľka 2). Krvácanie sme významne znížili alebo zastavili u 57 pacientov (81 %) už podaním 1. dávky, čiastočný alebo slabý efekt sme zaznamenali u 12 (17,4 %) pacientov, iba u jedného pacienta bola dávka rFVIIa neefektívna (1,4 %).

Základné parametre, ktoré sme sledovali, boli klinické a laboratórne parametre. Po podaní rFVIIa došlo k významnému zlepšeniu sledovaných parametrov hemoglobínu, hematokritu, PT, aPTT, a tiež k zníženiu veľkosti krvných strát. Tiež sme zaznamenali významné zníženie množstva podaných krvných transfúzií aj trombocytov po podaní rFVIIa (tabuľka 3). Po podaní rFVIIa došlo k porovnateľnej úprave laboratórnych parametrov u pacientov, ktorí prežili

Tabuľka 3. Porovnanie v spotrebe krvných preparátov pred a po podaní rFVIIa

	Pred podaním					Po podaní					Delta (Δ) mediánu pred a po podaní p-hodnota	
	N	Priemer	Medián	Min	Max	N	Priemer	Medián	Min	Max	Δ	p
ERY (TU)	70	7,46	7	1	17	70	5,21	4	2	7	-3	0,001
TROMB (TU)	70	4,68	3	0	18	70	2,77	2	0	4	-1	0,003

Tabuľka 4. Porovnanie laboratórnych a klinických parametrov pred a po podaní rFVIIa

Klinické a laboratórne parametre	Pred podaním rFVIIa					Po podaní rFVIIa					Delta (Δ) mediánu pred a po podaní p-hodnota	
	N	Priemer	Medián	Min	Max	N	Priemer	Medián	Min	Max	Δ	p
Hemoglobín	70	77,6	79	49	101	70	85,9	86,5	61	124	8,5	< 0,001
Hematokrit (0 – 1)	70	0,24	0,24	0,15	0,31	70	0,25	0,26	0,20	0,34	0,02	0,002
TROMB ($\times 10^9/l$)	70	90,6	89,5	45	177	70	94,4	92,5	49	221	3	0,285
PT (sek)	70	63,2	60,5	18	141	70	104,8	100	31	82	39,5	< 0,001
APTT (sek)	70	73,5	52	31	300	70	51,5	44	14	300	-8	< 0,001
Odhad krvnej straty (ml)	70	531	500	200	1 300	70	99,8	50	10	700	450	< 0,001

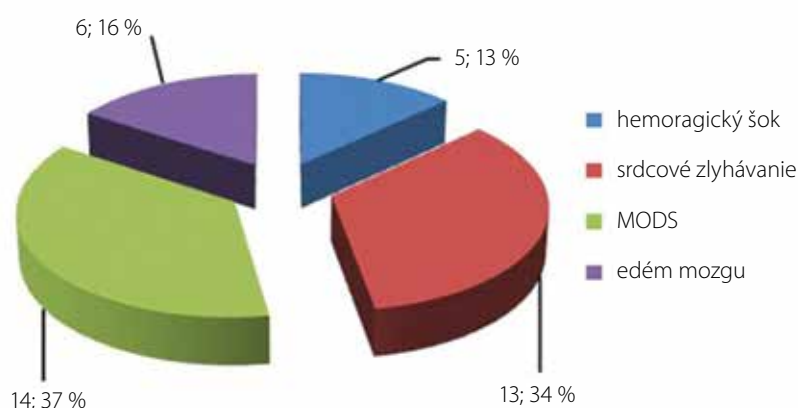
Tabuľka 5. Vzťah SOFA a APACHE II skóre k prežitiu

Vzťah k prežitiu	N	priemer	medián	min	max	p	
SOFA	prežili	32	5,7	5	2	11	< 0,001
	zomreli	38	8,97	9	3	20	
APACHE	prežili	32	12,94	12	2	30	< 0,001
	zomreli	38	24,11	20	8	50	

i zomreli (tabuľka 4). Pacienti okrem krvných transfúzijských preparátov (ERY, FFP, TROMB) pred podaním rFVIIa dostali aj fibrinogén (40 pacientov – 60 %, v dávke v priemere 2 g), protrombínový komplex PCC (32 pacienti – 45,7 %, v priemere 1 200 j) a antitrombín III (11 pacientov – 15,7 %, 500 – 1 000 j).

Ďalej sme retrospektívne vyhodnotili SOFA skóre, ale aj APACHE II skóre ako možné prognostické skórovacie možnosti pred použitím

rFVIIa. V našom súbore 70 pacientov najviac pacientov malo SOFA skóre 9 (14/20 %), najnižšie SOFA skóre bolo 2 (u 6 pacientov), najvyššie 20 (u jedného pacienta). Pri vyhodnotení APACHE II skóre sme najmenší (2) aj najvyšší (50) počet skóre (pri maximálnom počte skóre 71) zaznamenali iba u jedného pacienta. Zistili sme, že prežili pacienti s nižším SOFA skóre (medián 5) v porovnaní s pacientmi, ktorí zomreli (medián 9) i s nižším APACHE II skóre (medián 12)

Graf 2. Príčiny mortality

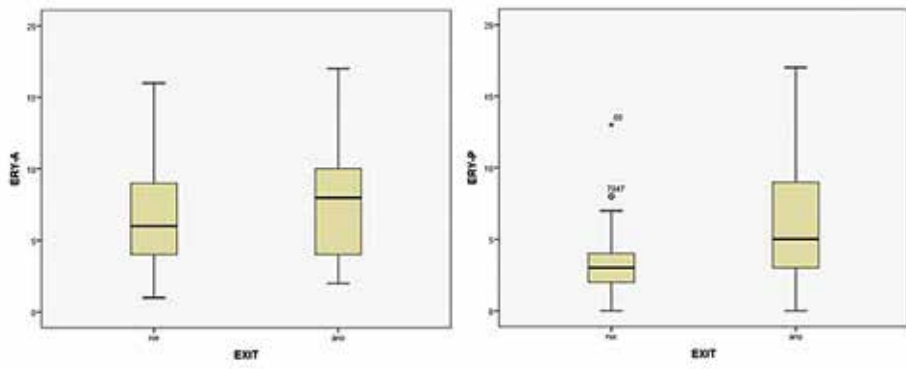
v porovnaní s pacientmi, ktorí zomreli (medián 20). Pacienti, ktorí dosiahli > 30 skóre v APACHE II zomreli všetci. Oba skórovacie systémy vyšli ako štatisticky významné (< 0,001) (tabuľka 5).

V našom súbore pacientov sme zaznamenali pomerne vysokú mortalitu, až u 38 pacientov (54,3 %), v porovnaní s inými štúdiami. Najčastejšie pacienti zomierali na multiorgánové zlyhanie (MODS) – 14 pacientov (36,8 %) a tiež kardiálne zlyhanie – 13 pacientov (34,2 %). Priamo na vykrvácanie – ireverzibilný hemoragický šok, zomreli piati pacienti (13,2 %). 6 pacientov (15,8 %) zomreli na edém mozgu (graf 2). 15 pacientov (39,5 %), viac ako 1/3 pacientov, zomreli v prvom týždni po operačnom výkone – po podaní rFVIIa (tabuľka 6). Nezaznamenali sme rozdiel v mortalite medzi mužmi a ženami ($p = 0,324$), ani hmotnosť pacienta ($p = 0,772$) neovplyvnila mortalitu. Zaznamenali sme signifikantný rozdiel mortality vo vzťahu k veku ($p = 0,018$). Zomierali hlavne starší pacienti, priemer 66,6 roka, medián 70,5 roka. Vyššia mortalita bola u skupiny pacientov ASA 4 – 5. Pri vyhodnotení dávok rFVIIa k mortalite sme zistili, že veľkosť prvej ($p = 0,155$) ani druhej dávky ($p = 0,123$) nemali vplyv na mortalitu. Pacienti, ktorí zomreli, dostali viac krvných transfúzií pred podaním rFVIIa (medián 8 TU) ako tí, čo prežili (medián 6 TU). Podobný výsledok bol i po podaní rFVIIa – pacienti, ktorí zomreli dostali viac krvných transfúzií (medián 6 TU) ako pacienti, ktorí prežili (medián 4 TU) (graf 3). Vykonal sme analýzu u 61 (87,1 %) pacientov operovaných v MO, ktorým bol podaný rFVIIa do 24 hodín od ukončenia MO. Vzťah obdobia trvania MO k mortalite nebol štatisticky významný, ale pacienti, ktorí mali dlhší MO (> 120 min) častejšie zomierali ($p = 0,17$).

V našom súbore sme sledovali tromboembolické komplikácie, ale žiadne závažné tromboembolické príhody sme nezaznamenali. V literatúre sa uvádza 0 – 25 % trombotických komplikácií po podaní rFVIIa.

Diskusia

Rekombinantný FVIIa podávame za podmienok, keď sú všetky dostupné postupy pri zastavení krvácania vyčerpané a krvácanie pokračuje. Liečba rekombinantným FVIIa skrýva ešte veľa nezodpovedaných otázok: nevieme, akú dávku podať, kedy podať, ako často dávku opakovať. Nevieme ani predpovedať, či liečba rFVIIa bude fungovať alebo nie. Je známe, že odpoveď organizmu na takmer všetky lieky vrátane rFVIIa je vysoko individuálna u každého pacienta. **Rozhodnutie o podaní rFVIIa je vždy balansovaním medzi správnym určením**

Graf 3. Počet krvných transfúzií a mortalita

času podania, keď je už terapia vyčerpaná a podanie rFVIIa je ešte účinné. V súčasnosti mnoho lekárov používa rFVIIa, keď konvenčné terapeutické, chirurgické a intervenčné opatrenia zlyhávajú, často ako poslednú liečbu, posledný zúfalý pokus zastaviť krvácanie, keď už je prítomná aj orgánová dysfunkcia a liečba rFVIIa bude pravdepodobne už neúspešná. Odporúča sa preto rFVIIa podať **čo najskôr** po zlyhaní štandardných postupov pri ŽOK alebo pri ich predpokladanej nedostatočnej účinnosti za podmienky, že chirurgický zdroj krvácania je vylúčený alebo odstránený. Trend teda smeruje k skoršiemu podaniu rFVIIa, ale ani to nemusí byť vždy benefitom pre pacienta. Niektoré štúdie ukázali veľký podiel pacientov, ktorí zomierali napriek liečbe rFVIIa. Títo pacienti častejšie zomierali na sepsu alebo MODS, kardiálne zlyhanie ako na vykrvácanie (1). I keď vždy ide o subjektívne hodnotenie, treba zohľadňovať všetky faktory na objektívne vyhodnotenie situácie ŽOK (stav pacienta i krvácanie). Zatiaľ neexistuje žiadny skórovací systém s potrebnými objektívnymi informáciami, ktorý by mal prognostický význam a pomohol by lekárovi rozhodnúť sa pri zásadnej otázke, komu podať a komu nie. Zdá sa, že SOFA skóre by mohlo byť vodídlom na podanie rFVIIa pri ŽOK, a zároveň potvrdzuje hypotézu, že liečba rFVIIa by mala byť podaná včas, ešte pred nástupom orgánového zlyhania (5, 6). Niekedy je ťažké, hlavne u pacientov na operačnej sále, diagnostikovať zlyhávanie orgánov a povedať, že pacient má MODS, alebo je v terminálnom štádiu. Okrem toho nadmerná strata krvi, najmä ak trvá dlhšie, prichádza s orgánovým zlyhaním. V kardiochirurgii sa aj často, hlavne pri emergentných operáciách, stretávame s pacientom, ktorý má už orgánovú dysfunkciu, najčastejšie sú postihnuté obličky a pľúca.

Napriek početným štúdiám optimálna dávka rFVIIa aj počet dávok v kardiochirurgii zostáva stále nejasný. Výsledky štúdií sú rôzne, používajú sa rôzne dávkovacie schémy, ako sú odporúčané.

Zatiaľ sa podáva v priemere **odporučená dávka 90 µg/kg**. Podľa literatúry niektorí autori odporúčajú v kardiochirurgii podávať nižšie úvodné dávky vzhľadom na tromboembolické komplikácie. Pacienti užívajúci nižšie dávky nepreukázali odlišné výsledky od stredných a vyšších dávok v účinnosti a požiadavke na transfúzne prípravky (7, 8). V poslednom období sa začali používať veľmi nízke dávky 10 – 20 µg/kg, ktoré sa zdajú byť rovnako účinné ako dávky odporúčané (9, 10). Myslíme si, že je to skôr v hodnotení krvácania. Môže byť zvýšené krvácanie, ale nie zatiaľ natoľko závažné, že by ohrozovalo život pacienta. Pozitívom môže byť, že zabránime zvýšenej spotrebe krvných transfúzií, roztokov a s tým spojených nežiaducich účinkov či komplikácií, napríklad orgánovej dysfunkcii, hlavne postihnutosť pľúc – TRALI, hyperhydratácii, opuchu tkanív s odloženou sutúrou hrudníka a infekcií. Určite by tu pomohol farmako-ekonomický rozbor. I v našej nemocnici sme u pacientov po kardiochirurgickej operácii so závažným krvácaním v poslednom období začali používať nižšie dávkovanie rFVIIa 12 – 25 µg/kg s rôznym výsledkom účinku. Ale vznikajú tu ďalšie otázky, hlavne otázky ďalšieho dávkovania rFVIIa. Ak neúčinkuje takáto nízka dávka a máme vylúčený alebo ošetrovaný chirurgický zdroj krvácania, máme podať druhú dávku a akú veľkosť druhej dávky máme použiť? Budú určite potrebné ďalšie multicentrické štúdie na vyhodnotenie účinnosti dávkovania rFVIIa.

Údaje z niektorých štúdií ukazujú, že pacienti, ktorí nereagovali na jednu dávku rFVIIa 90 µg/kg, majú horšie výsledky ako pacienti, ktorí zareagovali. Preto pri **žiadnom účinku** nemá význam podávať ďalšiu dávku (6). Profylaktické podanie v „off-label“ indikácii sa v súčasnosti neodporúča pre málo dôkazov (2, 3).

Hodnotenie účinnosti sa vykonáva na základe subjektívneho posúdenia krvácania, ktoré dobre koreluje s krvnými transfúziami a hemoglobínom pred a po podaní rFVIIa. Podľa do-

Tabuľka 6. Časové rozdelenie pooperačnej mortality (čas úmrtia)

počet dní	N	%
1. deň	6	15,8
do 7 dní	9	23,7
do 14 dní	8	21
do 28 dní	5	13,2
nad 28 dní	10	26,3
SPOLU	38	100

stupnej literatúry iné sledované parametre ako počet krvných produktov, laboratórne vyšetrenia, odpady do drénov sú nespoľahlivé pre nejednotnosť používania v praxi v rámci liečebných protokolov. Zatiaľ neexistuje žiadny laboratórny test, ktorý by predikoval hemostatický účinok rFVIIa. Po podaní rFVIIa dochádza k skráteniu PT aj aPTT, ale to ešte nie je vyjadrením klinickej účinnosti rFVIIa. Podľa európskych odporúčení: monitorovanie účinku rFVIIa sa odporúča robiť vizuálne a hodnotením počtu transfúzií krvi (E) (2, 3).

Záver

Záverom možno povedať, že rFVIIa je efektívny hemostatický liek, ktorý zohráva významnú úlohu u pacientov po kardiochirurgickej operácii so ŽOK. Je schopný zastaviť alebo spomaliť krvácanie, i keď sa odporúča zväžiť podanie rFVIIa s opatrnosťou u kardiochirurgických pacientov s refraktérnym ŽOK po zlyhaní konvenčnej liečby a chirurgickej revízie (11, 3). Podanie rFVIIa v správnej indikácii a v správnom čase môže byť pre niektorých pacientov prínosom a aj bezpečné. Zastavením krvácania môžeme doceliť stabilizáciu klinického stavu, zabrániť orgánovej dysfunkcii a predĺženiu dlhodobej hospitalizácie, a samozrejme i finančných nákladov. Existuje, samozrejme, aj etické riziko nepodania látky, ak by sme vedeli, že pacientovi môžeme potenciálne zachrániť život.

Na základe našich výsledkov v súlade s výsledkami mnohých štúdií môžeme navrhnúť klinické odporúčania ešte pred každým podaním rFVIIa v kardiochirurgii. Je potrebné riadiť sa vypracovanými vlastnými **Odporúčaniami „off-label“ indikácie a podávania rFVIIa**, rešpektujúc odporúčania, obmedzenia a výhrady určene výrobcom. V pravidelných intervaloch musia byť aktualizované, aby odrážali poznatky z nových štúdií. Tieto odporúčania musia obsahovať:

2. Všeobecné podmienky a postupy pred podaním rFVIIa:
 - a. dosiahnutie **chirurgickej kontroly krvácania** – chirurgický zdroj musí byť ošetrovaný alebo vylúčený;

- b. obnovenie hemodynamickej stability s optimálnym kardiálnym preload;
- c. zabezpečená **dostatočná neutralizácia heparínu protamínom**;
- d. **korekcia hypotermie, acidózy** a koagulačnej poruchy, aby sme zabezpečili maximálnu účinnosť rFVIIa: **fibrinogén > 0,5 g/l, Hb > 60 g/l, Tr > 50 x 10⁹/l, pH > 7,2, neprítomnosť hypotermie**;
- e. vyčerpaná konvenčná substitučná liečba, a zároveň všetky spotrebované hemostatické faktory musia byť substituované (krvné transfúzie, fibrinogén, ČMP, PCC), preto musíme mať aj:
2. Vypracované **transfúzne protokoly**, ktoré nám pomôžu orientovať sa v indikácii podávania transfúzných prípravkov a preparátov. A na druhej strane zabráni neindikovanému podaniu transfúzných preparátov, a tým spojených nežiaducich účinkov a komplikácií.
 3. **Chirurgické odporúčania**. Významným faktorom ovplyvnenia pooperačného krvácania je sám chirurg. Mal by operovať atraumaticky, čo najrýchlejšie, čím sa skrátí nielen operačný čas (traumatizácia tkanív), ale aj čas mimotelového obehu. Je preto potrebné, aby aj chirurgovia mali vypracovaný svoj protokol.
 4. Zaviest' a používať v praxi skórovacie systémy SOFA i APACHE II, ktoré nám môžu pomôcť pri objektívnom posúdení klinickej situácie pacienta i krvácania, a zabrániť zbytočnému podaniu rFVIIa. I keď zatiaľ neboli žiadne faktory alebo prognostické skórovacie systémy validované (je málo prác, aj to s malým počtom pacientov), vyhodnocovanie oboch systémov je veľmi rýchle a môžu poskytnúť

informácie, ktoré by mohli pomôcť lekárovi v rozhodovaní použitia rFVIIa u pacienta so závažným krvácaním (5, 6).

5. **Nepodávať rFVIIa pacientom v terminálnom štádiu ochorenia**, v tomto by nám pomohol skórovací systém (SOFA, APACHE).
6. Po splnení podmienok podať **odporúčajú dávku 90 µg/kg**. Ak je vylúčený alebo odstránený zdroj krvácania, pri pretrvávajúcom krvácaní podať druhú dávku čo najskôr, maximálne do 2 hodín (krvácanie skraca biologický polčas rFVIIa). Pri žiadnom účinku nemá význam podať ďalšiu dávku, ale je potrebné najskôr odstrániť príčinu krvácania, ak je to možné (ošetriť chirurgický zdroj krvácania, korekcia koagulácie, hypotermie, acidózy). Potom po klinickom prehodnotení stavu pacienta môžeme uvažovať aj o ďalšej dávke rFVIIa.
7. Nie menej dôležitá je **sálová spolupráca**, nielen chirurga s anesteziológom, ale je potrebná **spolupráca s hematológom** i transfúziológom. Súčasťou každých odporúčaní je, že **prípravok rFVIIa** môže byť podaný len po predchádzajúcej konzultácii s hematológom, jeho podanie musí byť zdokumentované a odôvodnené.

Okrem toho, podľa dostupnej literatúry, použitie rFVIIa v off-label indikácii môže byť veľmi užitočné **u pacientov, pre ktorých nie je k dispozícii krv, ktorí odmietajú krv, alebo ak niektorý náhradný komponent nie je účinný** (napríklad refraktérnosť krvných doštičiek). Chapman uvádza skupinu pacientov, ktorí tiež profitujú zo včasného podania rFVIIa. Sú to pacienti s pľúcnym ochorením a tiež s pravostranným zlyhaním (12). V týchto prípadoch by nemali byť finančné náklady zábranou podania rFVIIa.

Literatúra

1. Vincent JL, et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding – a European perspective. *Critical Care*. 2006;10(4):120.
2. Rossaint R, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Critical Care*. 2010;14:52.
3. Kozek-Langenecker, SA, et al. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology*. 2013;30:270–382.
4. Firmont J. *Terapeutické postupy pri život ohrožujúcom krvácaní* [online]. Košice. 2007. Available from: <www.ssaim.sk [www.ssht.org/Sites/17/UserFiles]>.
5. Bowles KM, et al. Predicting response to recombinant factor VIIa in non-haemophilic patients with severe haemorrhage. *British Journal of Anaesthesia*. 2006;97(4):476–481.
6. Pugh R, et al. Predicting response to recombinant factor VIIa in non-haemophilic patients with severe haemorrhage. *British Journal of Anaesthesia*. 2007;98(5):690–691.
7. Habib AM, et al. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) for uncontrolled bleeding post cardiac surgery. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2013;25(2):125.
8. Willis C, et al. Use of rFVIIa for critical bleeding in cardiac surgery: dose variation and patient outcomes. *Vox sanguinis*. 2010;98(4):531–7.
9. Gelsomino S, et al. Treatment of refractory bleeding after cardiac operations with low-dose recombinant activated factor VII (NovoSeven (R)): a propensity score analysis. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2008;33(1):64–71.
10. Romagnoli S, et al. Small-Dose Recombinant Activated Factor VII (NovoSeven®) in Cardiac Surgery. *Anesthesia and Analgesia*. 2013;117:1.
11. Ponschab M, et al. Recombinant Activated Factor VII Increases Stroke in Cardiac Surgery: A Meta-analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2011;25(5):804–10.
12. Chapman, J. et al. Recombinant factor VIIa (NovoSeven RT) use in high risk cardiac surgery. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2011;40(6):1314–1319.

MUDr. Jozefína Cocherová
Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny VÚSCH, a. s.
Ondavská 8, 040 11 Košice
jcocherova@vusich.sk

