

Применение рекомбинантного активированного VII фактора свертывания крови для лечения геморрагического синдрома у больных с тромбоцитопенией

Г.М. Галстян

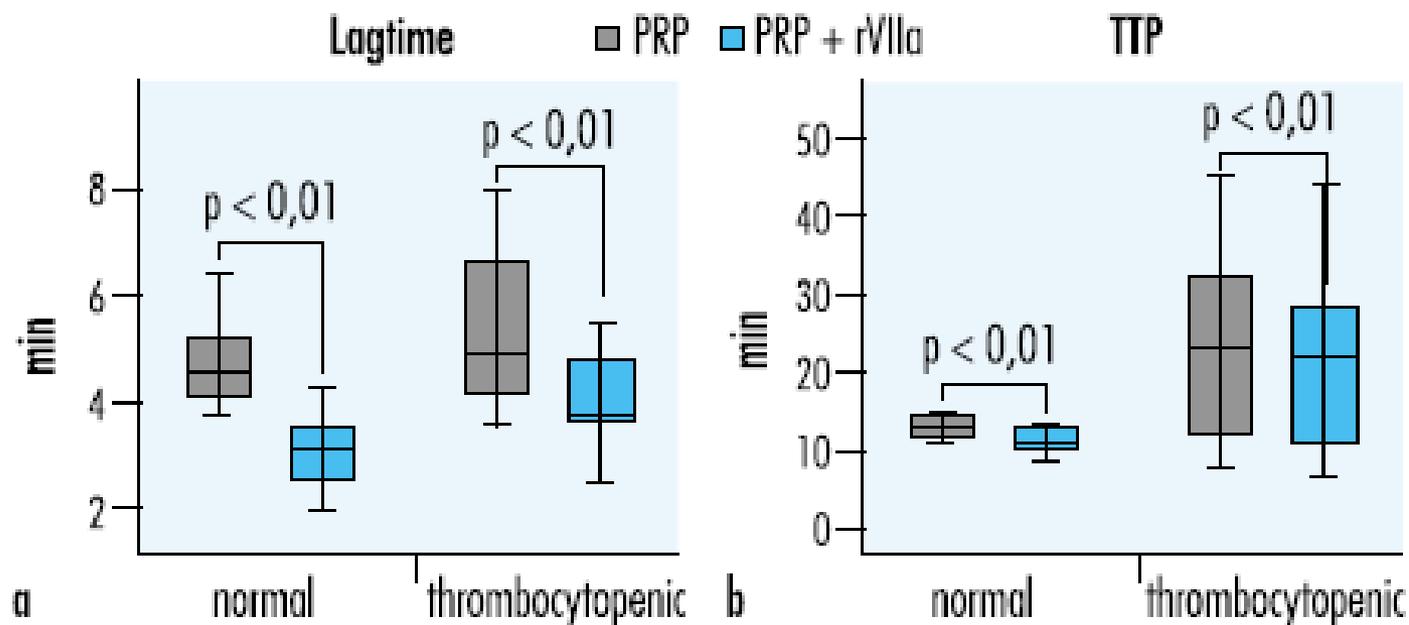
ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ

rFVIIa повышает количество тромбина на поверхности тромбоцитов в достаточном количестве для обеспечения нормального гемостаза у больных тромбоцитопенией

Enhanced thrombin generation in plasma of severe thrombocytopenic patients due to rFVIIa

M. Novak¹, M. Hiden¹, T. Rehak¹, A. Rosenkranz¹, A. Zebisch², H. Sill², S. Klaschka³, W. Muntean¹

¹Department of Paediatrics, ²Department of Internal Medicine, ³Center for Medical Research, Medical University of Graz, Austria



Добавление rFVIIa к богатой тромбоцитами плазме больного с тромбоцитопенией нормализует тест генерации тромбина.

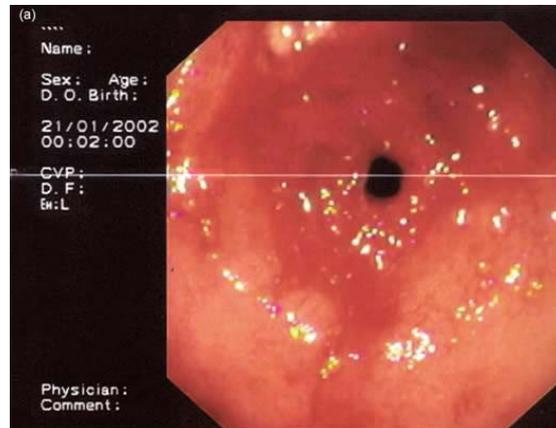
rFVIIa при тромбоцитопении

Желудочное кровотечение

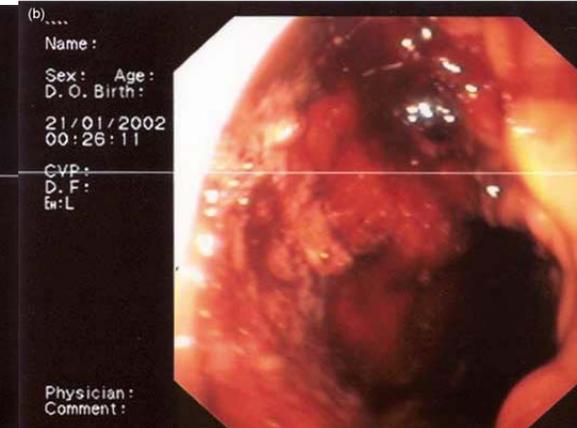
Больной 32 лет, рецидив ОМЛ, моноклональные антитела к CD33
WBC $0,2 \times 10^9/\text{л}$, Plt $30 \times 10^9/\text{л}$, Hb 70 г/л), APTT 30 с, Fib 5,5 г/л, PT 11с

СЗП – 8 доз/сут
Эритроциты – 3 дозы/сут
Тромбоциты 12 доз/сут
Ингибиторы помпы,
Транексам 3 г/сут
Апротинин

Без эффекта



Дистальный отдел
желудка, кровотечение



Дистальный отдел
желудка, через 20 мин
после 90 мкг/кг rFVIIa,
сгусток

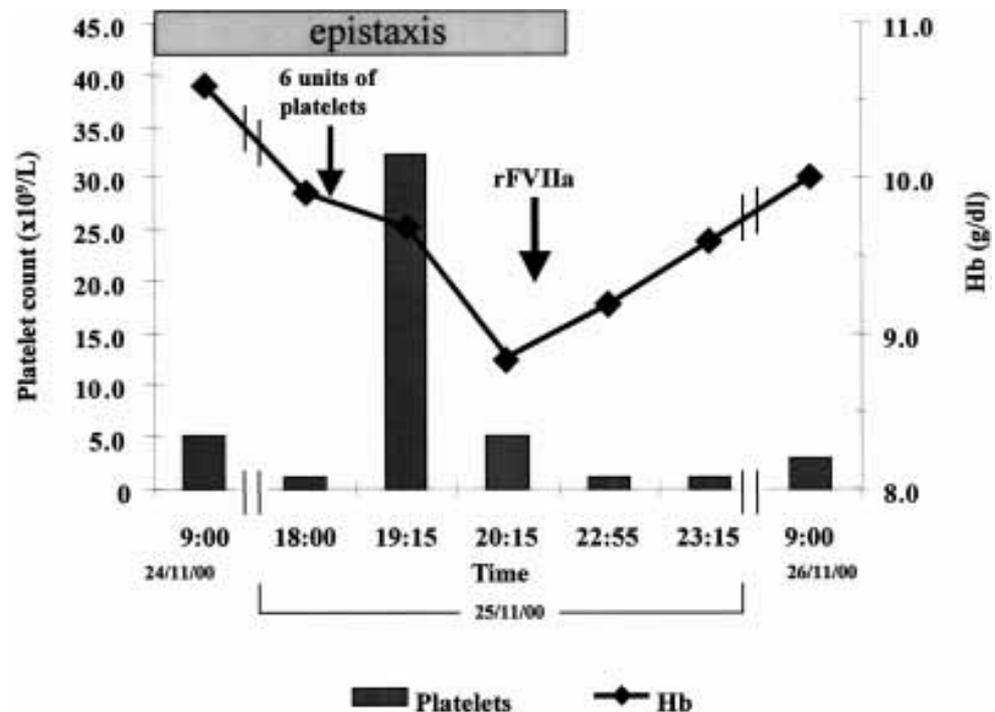
rFVIIa при тромбоцитопении

Носовые кровотечения

Больной 75 лет. Макроглобулинемия Вальденстрема
Химиотерапия флударабином

Лечение кровотечения

- Иммуноглобулин
- Дексаметазон
- Тромбоциты (суммарно 18 доз)
- rFVIIa 90 мкг/кг – (остановка кровотечения через 10 мин)
- Спленэктомия через 2 сут



rFVIIa при тромбоцитопении

Внутричерепные кровоизлияния

Transfusion Medicine, 2005, 15, 145–150

doi: 10.1111/j.1365-3148.2005.00564.x

CASE REPORT

Recombinant FVIIa in the management of intracerebral haemorrhage in severe thrombocytopenia unresponsive to platelet-enhancing treatment

C. Barnes,* V. Blanchette,* P. Canning† and M. Carcao* *Division of Haematology/Oncology, Department of Paediatrics, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, and †Department Of Nursing, The Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada

Received 06 April 2004; accepted for publication 03 September 2004

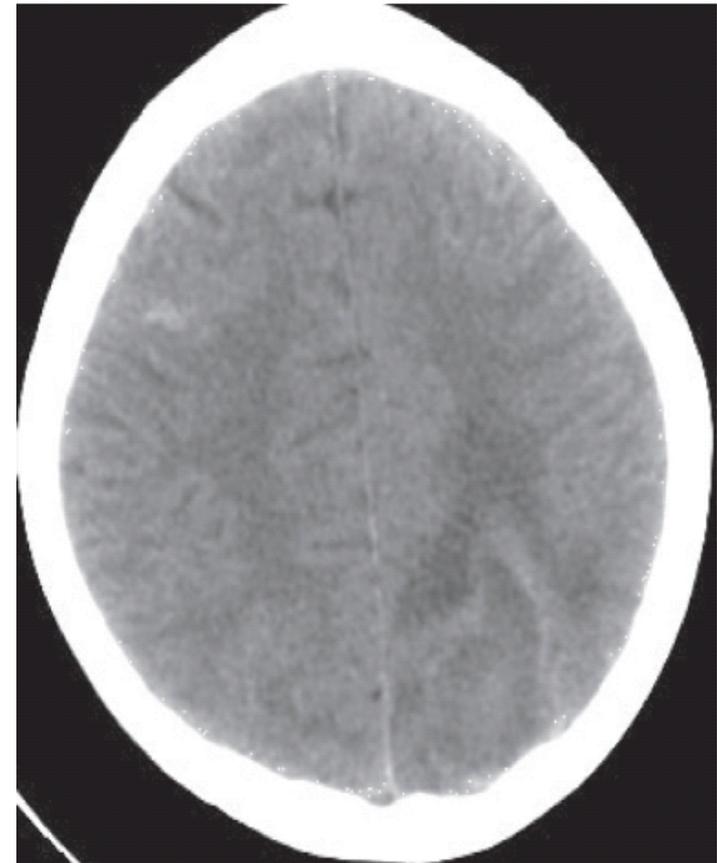


Plt $4 \times 10^9/l$ – $5 \times 10^9/l$



22 дня

Тромбоциты 98 доз
СЗП 1500 мл
Дексаметазон
rFVIIa 122 мкг/кг
(5 сут. каждые 4 ч,
затем раз в сут. 3
нед,
всего 124800 мкг)



rFVIIa при тромбоцитопении: **ИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

Спленэктомия у больного с ИТП, рефрактерной к глюкокортикоидам и иммуноглобулину.

rFVIIa 120 мкг/кг вводился по ТЭГ.

Цель – МА > 35 мм

Введение rFVIIa - увеличение МА, укорочение R и k

Time	TEG	r-time (min) (15-23)	MA (mm) (47-58)	POCT		Clinical picture	Actions taken
				Hb	Platelet		
10:50 Baseline		NA	NA	8.2	23	Gross hematuria →	2 units platelets
10:30	1st DOSE 120µg/kg rFVIIa						
11:40 Prior to surgery		42.3	20.5	7.6	22	Continued hematuria →	1 unit platelets 2 units blood
12:00		16.5	45	NA	NA	Hematuria stopped Minimal active bleeding	
12:30 Splenic artery clamped		69.7	NA	9.1	25	No hematuria Minimal active bleeding 1 hour post rFVIIa →	1 unit platelets
12:49		41.4	33.8	9.5	43	No hematuria Minimal active bleeding	
13:20		50.6	45.9	9.3	26	Gross haematuria →	2 units platelets 1 unit blood
13:40		23.7	4.2	NA	NA	Continuing bleeding despite platelet transfusion	
13:45	2nd dose 120µg/kg rFVIIa						
14:20 End of case		31.9	51.8	8.3	44	Hematuria stopped Minimal active bleeding	

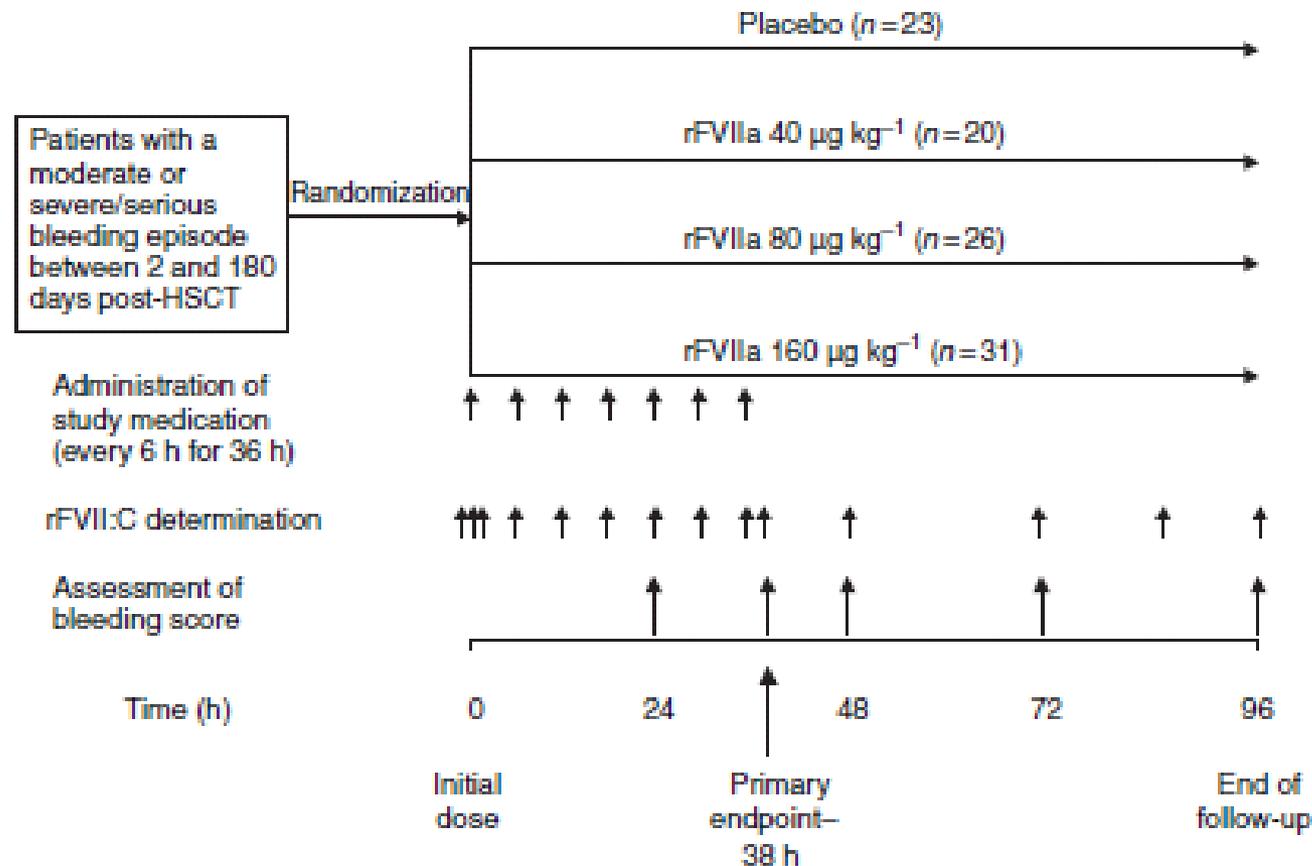
Recombinant activated factor VII in treatment of bleeding complications following hematopoietic stem cell transplantation

M. PIHUSCH,* A. BACIGALUPO,† J. SZER,‡ M. VON DEPKA PRONDZINSKI,§
B. GASPAR-BLAUDSCHUN,¶¹ L. HYVELED,¶¹ and B. BRENNER** FOR THE F7BMT-1360 TRIAL
INVESTIGATORS

*Abteilung fuer Haematologie und Internistische Onkologie, Klinikum der Universitaet Regensburg, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg, Germany; †Dipartimento di Emato-Oncologica, Ospedale San Martino di Genova, Largo Rosanna Benzi 10, 16132 Genova, Italy; ‡Bone Marrow Transplant Service, Department of Clinical Hematology and Medical Oncology, Royal Melbourne Hospital, Grattan Street, Parkville 3050, Melbourne, Victoria, Australia; §Werthof Institute for Haemostasis and Thrombosis, Karl-Wichert Allee 1A, 30625 Hannover, Germany; ¶Novo Nordisk A/S, Novo Alle, 2880 Bagsvaerd, Copenhagen, Denmark; and **Thrombosis and Hemostasis Unit, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Medical Center, Bruce Rappaport Faculty of Medicine Haifa, P.O. Box 9602, 31096 Haifa, Israel

Многоцентровое рандомизированное исследование – 100 больных после ТГСК – Геморрагический синдром различной локализации (маточные, легочные, уретральные, желудочно-кишечные, носовые кровотечения)

Дизайн исследования



Результаты и осложнения

Эффективная доза 80 мкг/кг.

Number of patients (ITT population)*	Dose rFVIIa				Total (n = 98)
	Placebo (n = 22)	40 µg kg ⁻¹ (n = 20)	80 µg kg ⁻¹ (n = 26)	160 µg kg ⁻¹ (n = 30)	
<i>Bleeding status</i>					
38 h post initial dosing					
Stopped	5 (21.7)	6 (30.0)	14 (53.8)	4 (12.9)	29 (29.0)
Decreased	8 (34.8)	4 (20.0)	7 (26.9)	9 (29.0)	28 (28.0)
Unchanged or worsened	9 (39.1)	10 (50.0)	5 (19.2)	17 (54.8)	41 (41.0)
Cum. OR	1.00	0.94	4.20	0.54	–
97.1% CI	–	[0.24;3.64]	[1.05;16.84]	[0.16;1.83]	–
P-value	–	0.9230	0.0213	0.2686	0.0033

Number of patients (ITT population)	Dose rFVIIa				Total (n = 100)
	Placebo (n = 23)	40 µg kg ⁻¹ (n = 20)	80 µg kg ⁻¹ (n = 26)	160 µg kg ⁻¹ (n = 31)	
Adverse events [patients (%)/events]*	14 (60.9)/34	10 (50.0)/26	15 (57.7)/34	24 (77.4)/55	63 (63.0)/149
Serious	3 (13.0)/3	2 (10.0)/2	5 (19.2)/5	3 (9.7)/3	13 (13.0)/13
Death	1 (4.4) ^a	–	–	1 (3.2) ^b	2 (2.0)/2
Thromboembolic	–	1 (5.0)/1 ^a	–	2 (6.5)/2 ^{b,c}	3 (3.0)/3
Serious**	5 (21.7)/5	8 (40.0)/8	8 (30.8)/9	6 (19.4)/6	27 (27.0)/28
Death**	6 (26.1)/6	8 (40.0)/8	7 (26.9)/7	8 (25.8)/8	29 (29.0)/29
Thromboembolic**	–	1 (5.0)/1 ^d	1 (3.9)/1 ^e	1 (3.2)/1 ^f	3 (3.0)/3

С увеличением дозы эффективность не возрастает, но увеличиваются частота побочных эффектов

Control of Bleeding Caused by Thrombocytopenia Associated With Hematologic Malignancy: An Audit of the Clinical Use of Recombinant Activated Factor VII

Benjamin Brenner, MD,* Ron Hoffman, MD,* Dmitriy Balashov, PhD,[†]
Elena Shutluko, PhD,[‡] Srđana Čulić, MD,[§] and Elena Nizamoutdinova, MD**

**Thrombosis and Hemostasis Unit, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Medical Center, Haifa, Israel; †Bone Marrow Transplantation Department, Research Institute for Pediatric Hematology of the Russian Federation, Moscow, Russia; ‡Russian Hematology Research Center, Moscow, Russia; §Department of Pediatrics, Hematology, Oncology, Immunology and Medical Genetics, Clinical Hospital Split, Split, Croatia; **Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia*

24 больных опухолевыми заболеваниями системы крови с тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом

Остановка кровотечения - в 46%
 Значительное уменьшение – в 23%,
 незначительное – в 17%
 неэффективен – 4%

Control of Bleeding Caused by Thrombocytopenia Associated With Hematologic Malignancy: An Audit of the Clinical Use of Recombinant Activated Factor VII

Benjamin Brenner, MD,* Ron Hoffman, MD,* Dmitriy Balashov, PhD,¹
 Elena Shutluko, PhD,¹ Srdana Čulić, MD,¹ and Elena Nizamoutdinova, MD**

*Thrombosis and Hemostasis Unit, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Medical Center, Haifa, Israel; Bone Marrow Transplantation Department, Research Institute for Pediatric Hematology of the Russian Federation, Moscow, Russia; ¹Russian Hematology Research Center, Moscow, Russia; ²Department of Pediatrics, Hematology, Oncology, Immunology and Medical Genetics, Clinical Hospital Split, Split, Croatia; **Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

TABLE 1. Baseline Patient and Disease Characteristics

Case No.	Gender	Age (y)	Type of Malignancy	Type of Bleeding	Severity*
1	Female	23	AML	Spontaneous pulmonary	Severe
2	Female	52	AML	Related to emergency vascular surgery	Moderate to severe
3	Female	54	AML	Spontaneous GI	NR
4	Male	12	AML	Spontaneous skin	Severe
5	Female	30	ALL	Spontaneous epistaxis	Severe
6	Female	17	ALL, secondary AML	Spontaneous GI	Severe
7	Female	20	ALL	Spontaneous GI	Mild
8	Male	4	ALL	Spontaneous GI	Severe
9	Male	2	ALL	Spontaneous GI	Severe
10	Male	2	ALL	Spontaneous GI, URT, pulmonary	Severe
11	Female	17	ALL	Spontaneous URT, pulmonary	Severe
12	Male	3	ALL	Spontaneous GI	Severe
13	Male	15	Hodgkin's disease	Spontaneous GI	Severe
14	Female	57	NHL	Spontaneous pulmonary	Severe
15	Female	47	NHL	Spontaneous GI, urinary	NR
16	Male	32	NHL	Post-liver biopsy	Severe
17	Female	58	NHL	Spontaneous GI	Moderate
18	Female	18	BL	Post-lymph-node removal	Moderate
19	Male	14	BL	Spontaneous pulmonary, GI	Severe
20	Female	57	B-cell lymphoma	Spontaneous GI	Severe
21	Female	21	T-cell lymphoma	Spontaneous epistaxis	Moderate
22	Female	30	Unspecified leukemia	Spontaneous GI	Severe
23	Female	31	Unspecified leukemia	Spontaneous GI	Severe
24	Female	3	AA	Spontaneous GI, skin, mucosal	Severe

AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; BL, Burkitt's lymphoma; AA, aplastic anemia; GI, gastrointestinal; URT, upper respiratory tract; NR, not recorded.

*Subjective assessment by clinician; database options—mild, moderate, or severe.

Spontaneous

rFVIIa при редких тромбоцитопениях – укусы змеи



Wilderness and Environmental Medicine, 20, 156–160 (2009)

CASE REPORT

Recombinant Factor VIIa for Treatment of Gastrointestinal Hemorrhage Following Rattlesnake Envenomation

Anne-Michelle Ruha, MD; Steven C. Curry, MD

44-летнего американца, страдавшего алкоголизмом, циррозом печени, печени, тромбоцитопенией, укусила за указательный палец правой руки гремучая змея.

Time from bite	Laboratory studies					Intervention
	H/H*	Plt	PT	Fib	Other	
30 min (arrival at emergency department)	13.1/37.6	10	56.4		CO ₂ = 13	3 L normal saline
90 min						4 vials antivenom
2 h (transfer)						2 L normal saline; 2 units PRBCs; 1 unit FFP; 1 unit platelets
5 h (intensive care unit)	3.9/12	7	46.7	35	pH = 6.85	10 vials antivenom; 3 L lactated ringers (blood products ordered)
6 h	1.8/5.0	57	22.7	55	FSP < 5	350 meq NaHCO ₃ ; 4 units FFP; 6 units PRBCs
7 h						10 vials antivenom; 1 unit platelets; 6 units PRBCs; 10 units cryoprecipitate
8 h	12.8/38.6	60				4 units FFP; 1 unit platelets; Recombinant factor VIIa
9 h			10.1			1 unit platelets†
10 h						10 units cryoprecipitate†
11 h	8.9/26.5	56				
12 h						2 vials antivenom‡
13 h						2 units PRBCs§
15 h	9.2/26.3	48	15.0	190	FSP 5–20	
18 h						2 vials antivenom‡; 1 unit platelets§; 1 unit FFP§
19 h	8.7/25.5	73	16.4	198	FSP > 20	
21 h						2 units PRBCs§; 1 unit FFP§
22 h						1 unit FFP§
23 h	9.9/28.1	48	14.6	225		
24 h						2 vials antivenom‡
27 h	10.1/29.4	42	16.4	32		
30 h						2 vials antivenom‡

Эр масса 9 доз
Крио – 10 доз
СЗП – 9 доз
Тромбоциты – 3 дозы

Коагулопатия, тромбоцитопения, синдром Мэлори-Вейса, геморрагический шок.

rFVIIa 7,2 мг

rFVIIa при редких тромбоцитопениях – TAR синдром

TAR - thrombocytopenia with absent radius

Recombinant activated factor VII for hemostatic cover of orthopedic interventions in a girl with thrombocytopenia with absent radii syndrome

Antonio Coppola^a, Ciro De Simone^a, Nicola Macarone Palmieri^a, Daniela Coppola^b, Francesco Lanza^c, Carlo Ruosi^c, Aldo Amoriello^d and Giovanni Di Minno^a

**Девочка 15 лет, тромбоциты $60 \cdot 10^9/\text{л}$
Перед реконструктивным ортопедическим вмешательством:**

- rFVIIa 80 мкг/кг, затем каждые 4 ч в течение первого дня и каждые 6 ч в течение 5 дней (общая доза - 32,4 мг)
- Со второго дня в течение 2 нед транексамовая кислота 50 мг/кг/сут.
- Кровопотеря минимальная



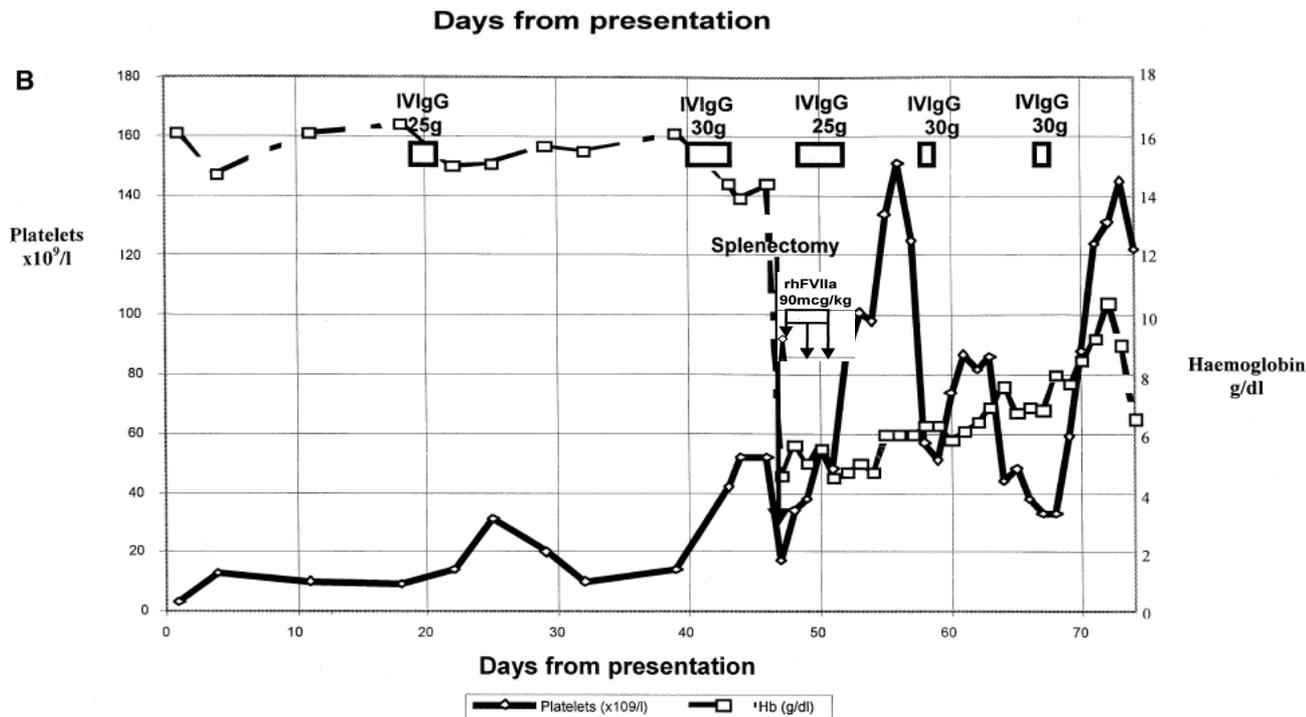
rFVIIa при редких тромбоцитопениях – свидетель Иеговы

286 Correspondence

THE USE OF RECOMBINANT FACTOR VIIA IN A JEHOVAH'S WITNESS WITH AUTO-IMMUNE THROMBOCYTOPENIA AND POST-SPLENECTOMY HAEMORRHAGE

We report a 68-year-old female Jehovah's Witness who presented with a widespread purpuric rash, blood blisters in the mouth and a platelet count of $3 \times 10^9/l$. The blood

count was otherwise normal and bone marrow examination was consistent with idiopathic auto-immune thrombocytopenia.



Терапия криопреципитатом, транексамом оказалась неэффективной. Введение rFVIIa 90 мкг/кг нормализовало гемостаз и остановило кровотечение

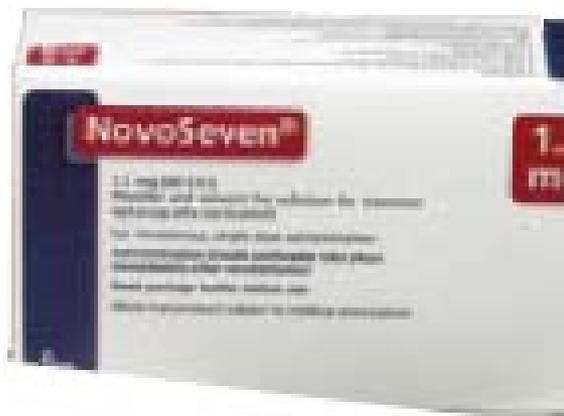
Цель настоящей работы - оценить гемостатическое действие отечественного биоаналога rFVIIa у больных с тромбоцитопенией.

rFVIIa

Коагил-VII

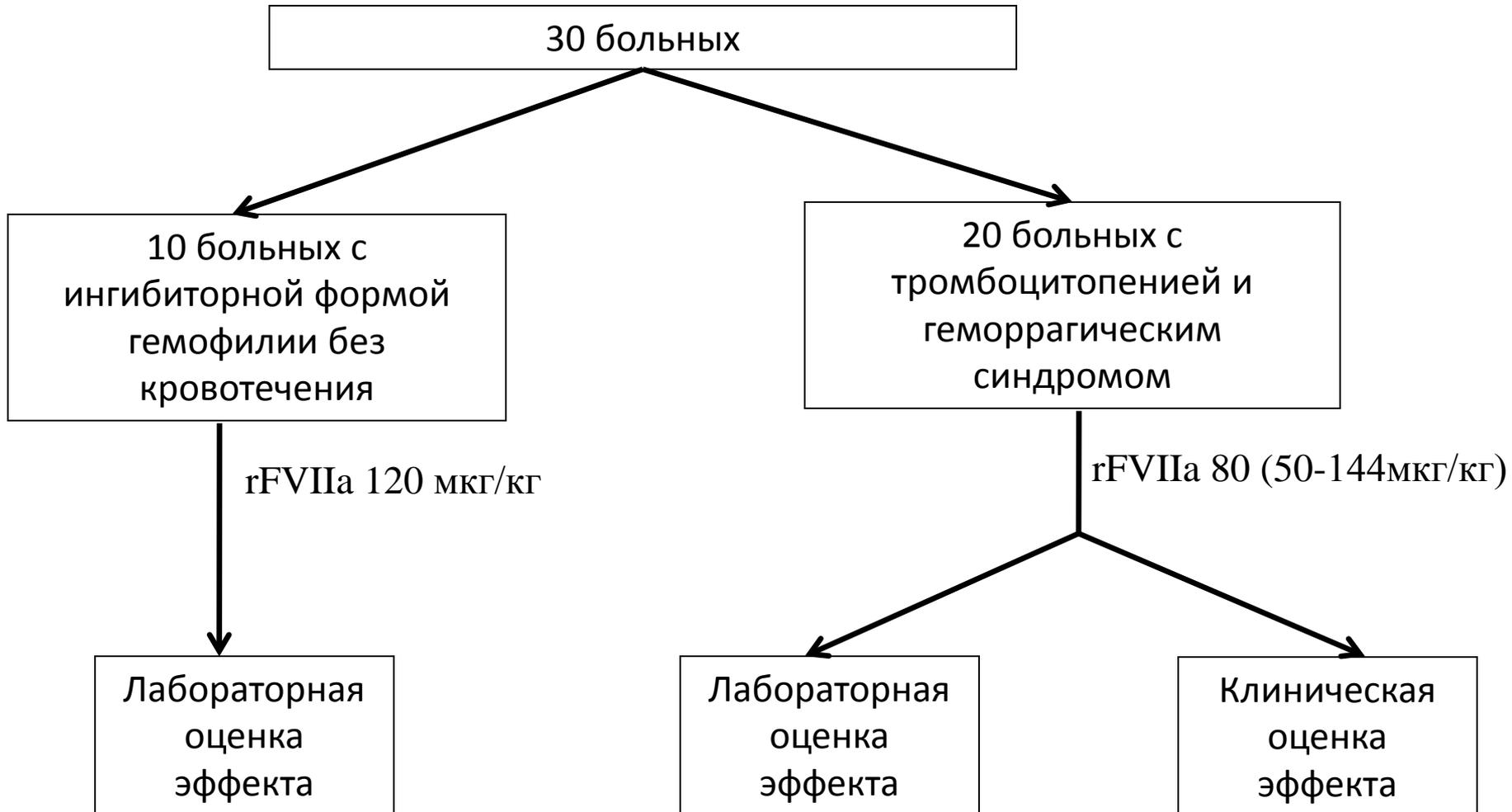
ЗАО «Генериум», Россия

**НовоСэвен
Novo Nordisk
A/S, Дания**



ДИЗАЙН

Проспективное исследование с 2009 по 2014 гг.



Причины применения rFVIIa у 20 больных

Анемия от 33 г/л до 74 г/л, медиана 50 г/л

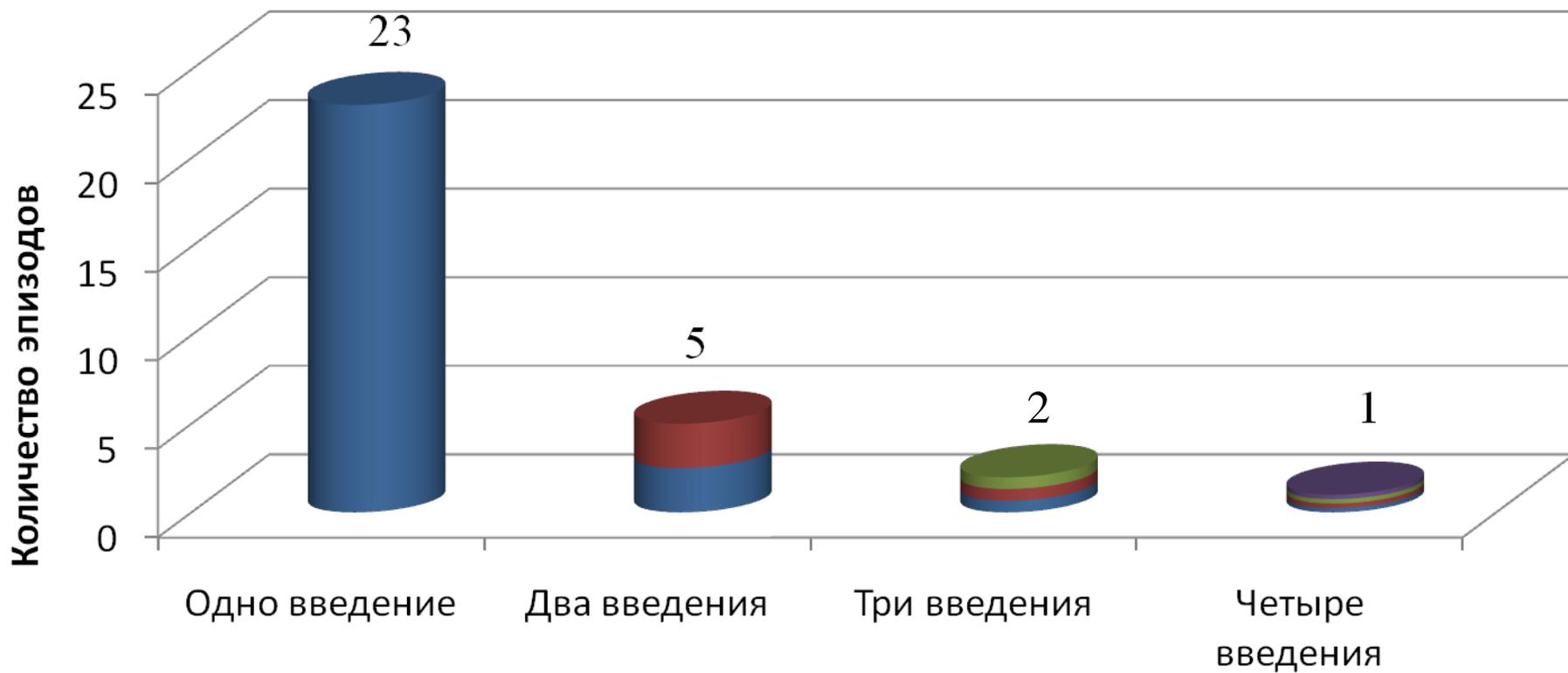
Член секты свидетелей Иеговы
Plt от $0 \times 10^9/\text{л}$ до $4 \times 10^9/\text{л}$,



Показания к введению rFVIIa (Коагил) (n = 31)



Количество введений rFVIIa у больных с тромбоцитопенией (31 эпизод)

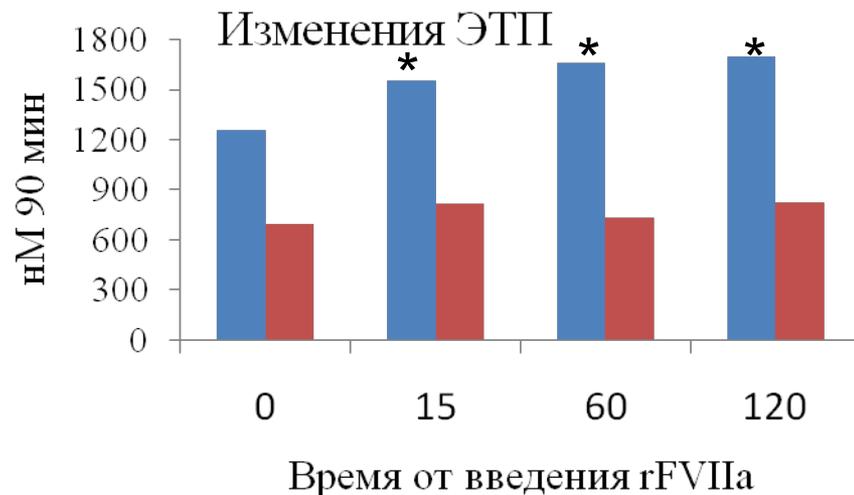
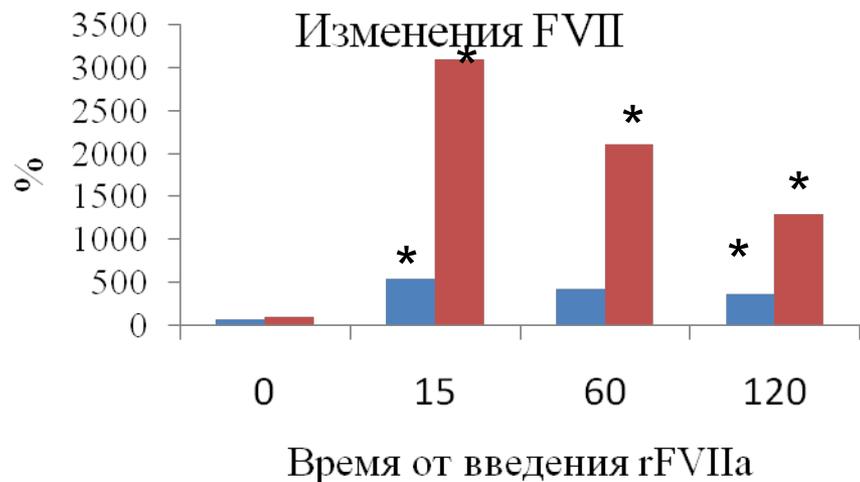
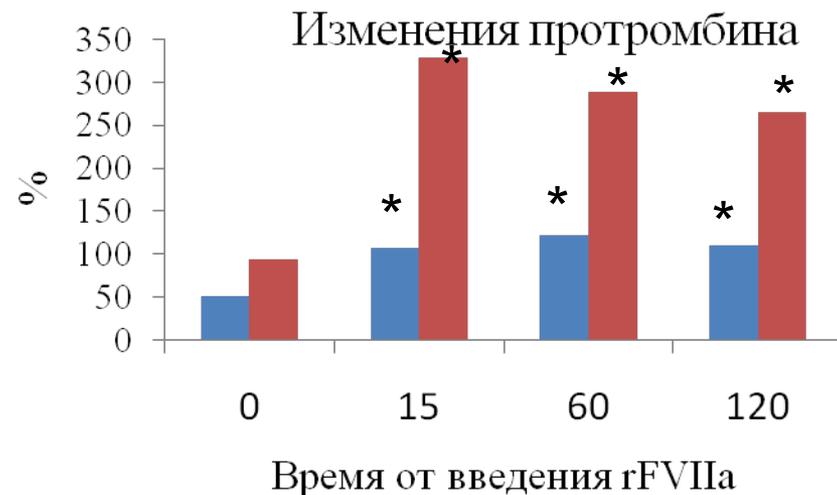
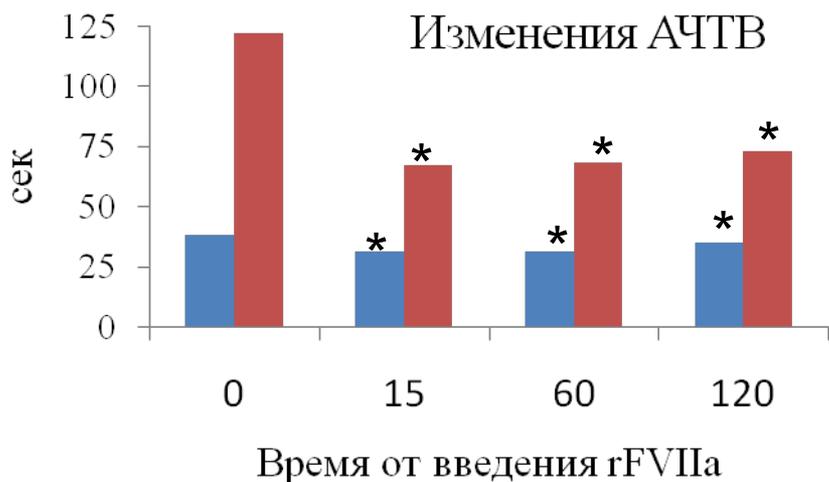


Дозы rFVIIa от 50 мкг/кг до 144 мкг/кг (медиана - 79 мкг/кг).

Изменения параметров после введения rFVIIa у больных с тромбоцитопенией и гемофилией

■ больные с тромбоцитопенией

■ больные гемофилией

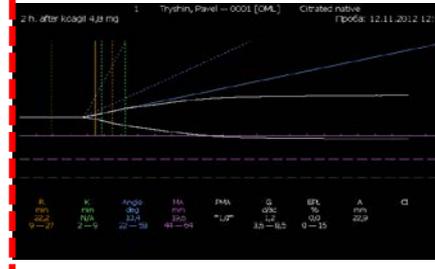
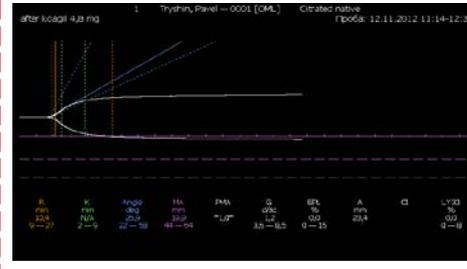
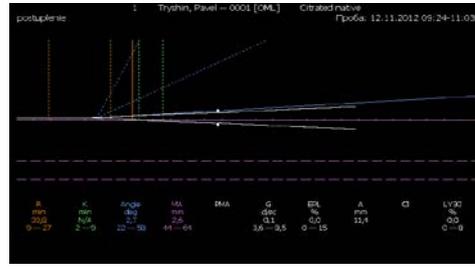
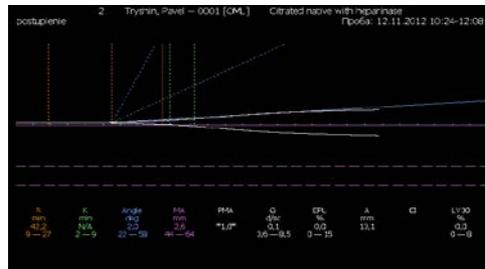


ТЭГ больных с тромбоцитопенией и гемофилией после введения rFVIIa – разница во времени наступления эффекта

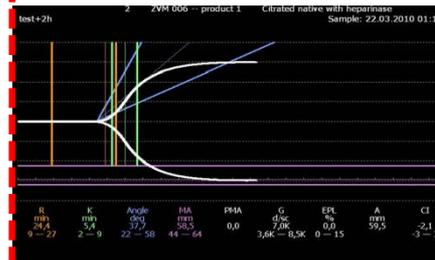
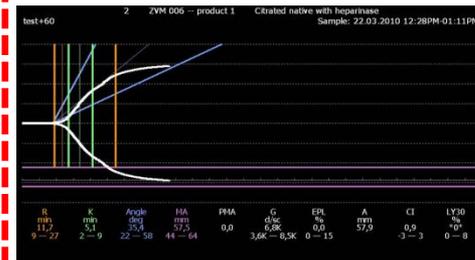
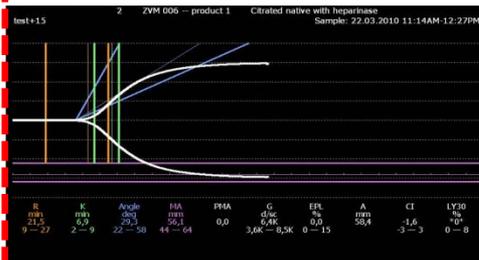
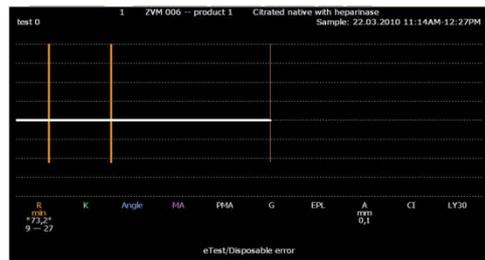
rFVIIa



Тромбоцитопения (Plt $6 \times 10^9/\text{л}$)



Ингибиторная форма гемофилии



Исходно

Через 15 мин

Через 60 мин

Через 120 мин

ТЭГ. Большой Б. от 29.11.2012 Plt 1 x10⁹/л

1 Belosvetov, Dmitri -- 1111 Citrated native

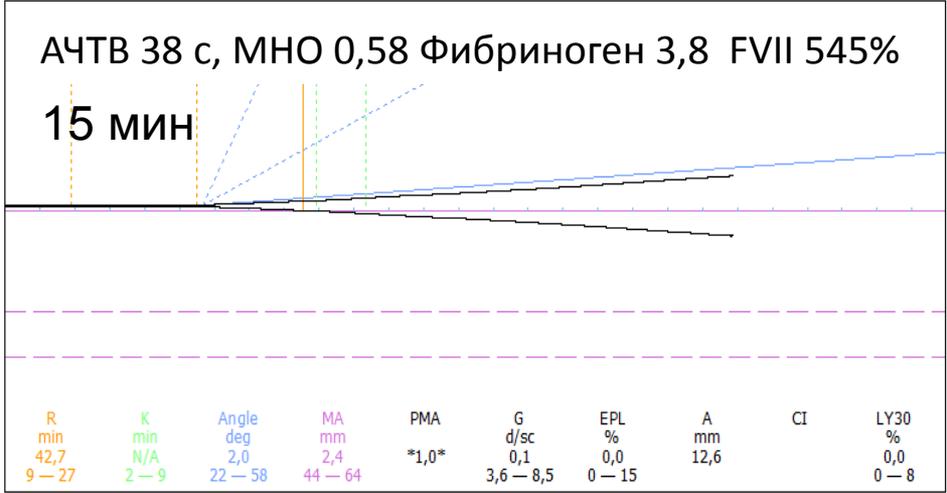
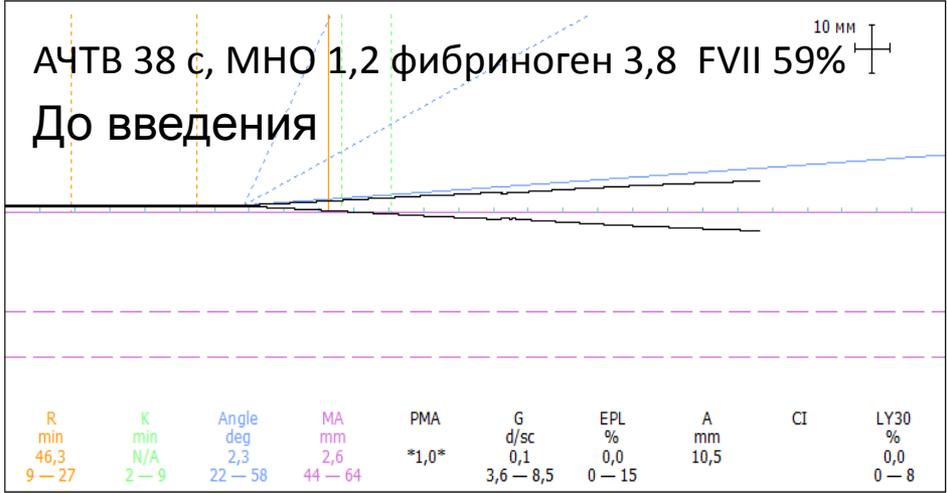
Проба: 29.11.2012 13:26-15:15

2 Belosvetov, Dmitri -- 1111 Citrated native

Проба: 29.11.2012 13:54-15:38

before

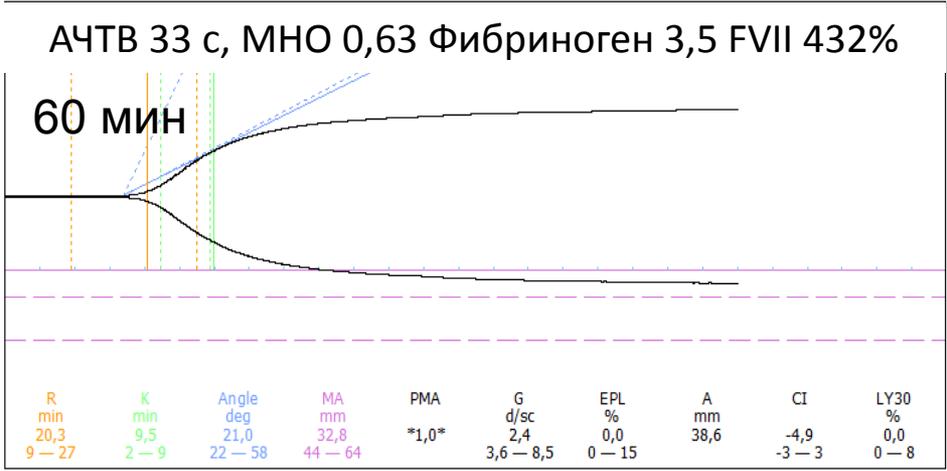
+15 minuts after koagil



3 Belosvetov, Dmitri -- 1111 Citrated native

Проба: 29.11.2012 14:39-16:25

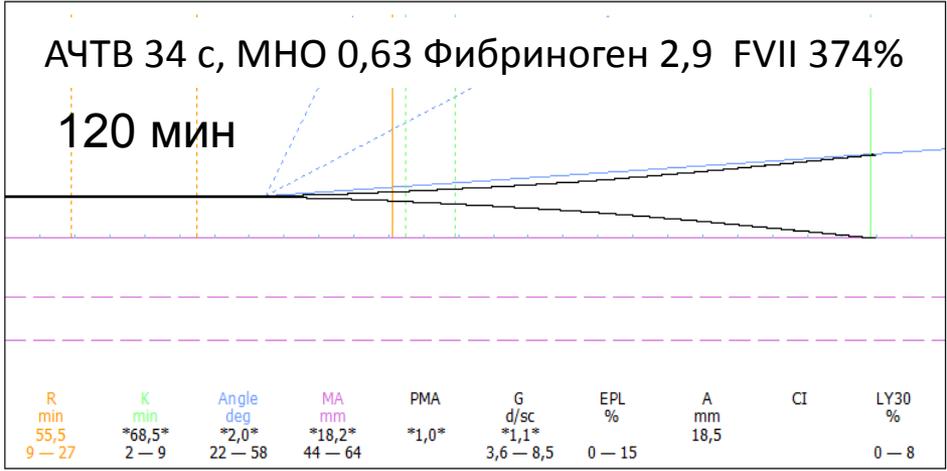
+ 1 hour after koagil



4 Belosvetov, Dmitri -- 1111 Citrated native

Проба: 29.11.2012 15:41-17:46

+2 hour after koagil



Больная К. Множественная миелома, ХПН (17.01.15)

Hb 57 г/л, Plt 76 x 10⁹/л, WBC 3.3 x10⁹/л

Эр. масса 4 дозы,
СЗП 2 дозы,
транексам 1000 мг

rFVIIa 80
МКГ/кг

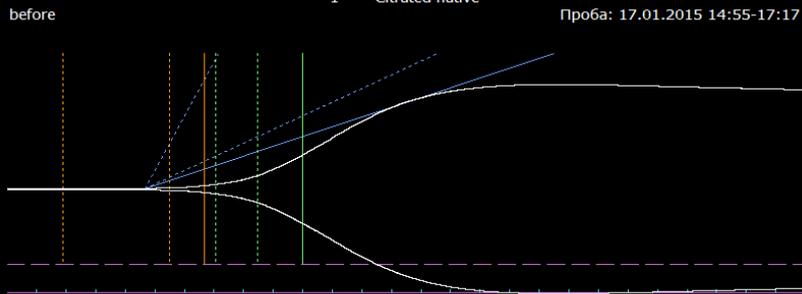


1 Citrated native

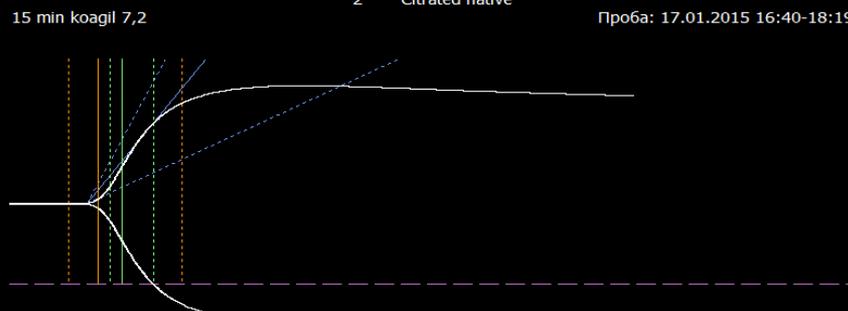
Проба: 17.01.2015 14:55-17:17

2 Citrated native

Проба: 17.01.2015 16:40-18:19

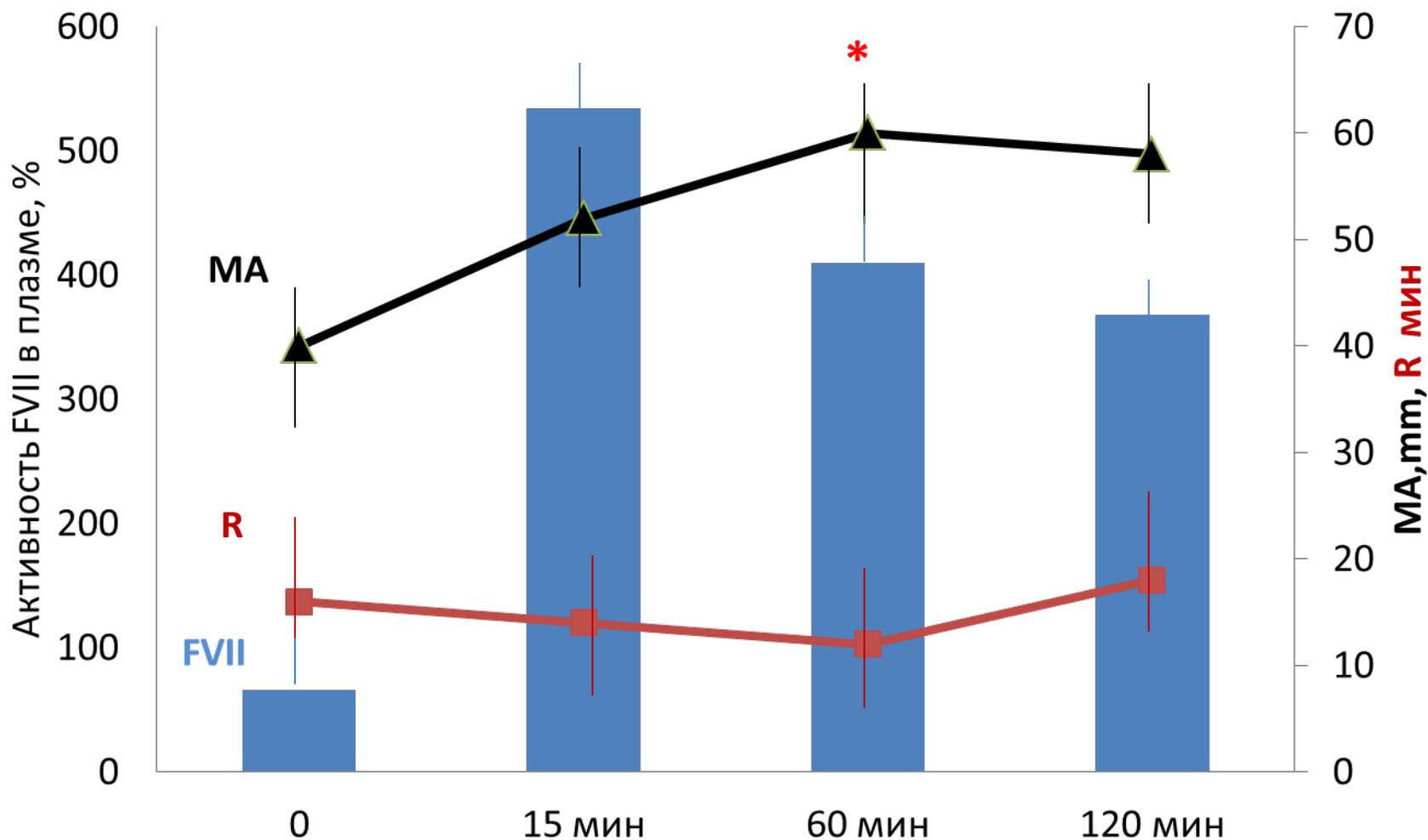


R	K	Angle	MA	PMA	G	EPL	A	CI	LY30
min	min	deg	mm	%	d/sc	%	mm		%
33,3	16,6	16,1	61,0	*1,0*	7,8	0,0	58,3	-3,2	0,0
9 — 27	2 — 9	22 — 38	44 — 64		3,6 — 8,5	0 — 15		-3 — 3	0 — 8



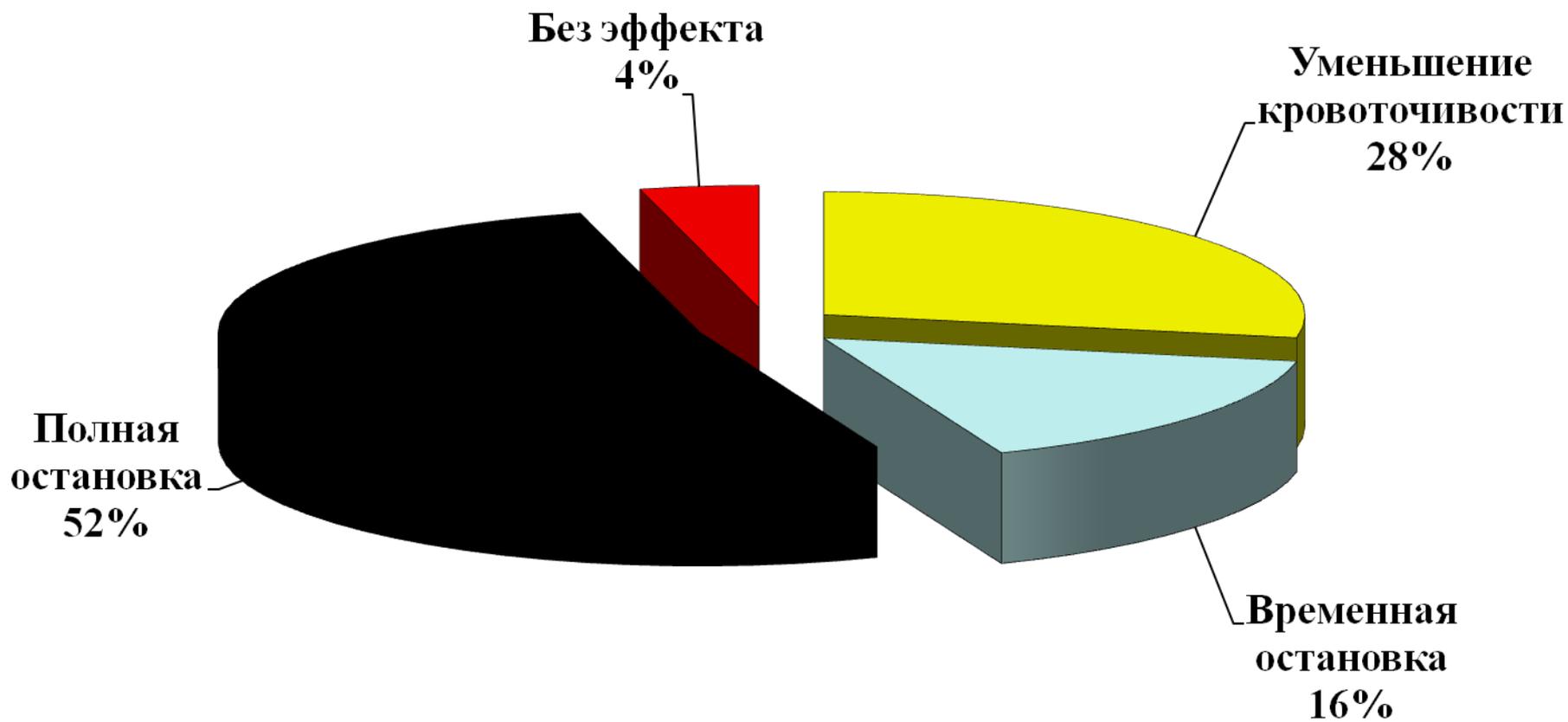
R	K	Angle	MA	PMA	G	EPL	A	CI	LY30
min	min	deg	mm	%	d/sc	%	mm		%
14,0	3,9	46,6	65,0	*0*	9,3	0,7	59,9	1,2	0,7
9 — 27	2 — 9	22 — 38	44 — 64		3,6 — 8,5	0 — 15		-3 — 3	0 — 8

Изменения плазменной активности FVII и параметров ТЭГ (R и MA) после введения rFVIIa



* - $p < 0,05$

Эффективность rFVIIa при тромбоцитопении (n=31)

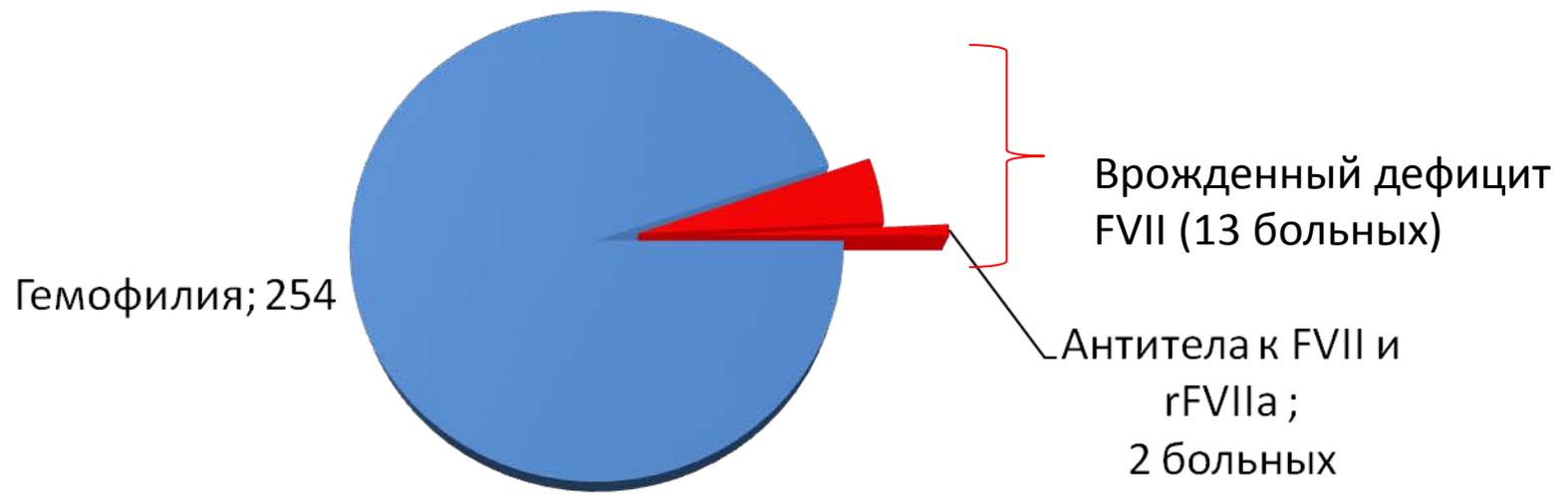


Каковы причины неэффективности rFVIIa при тромбоцитопении?

- Образование антител к FVII
- Уровень тромбоцитов $< 20-30 \times 10^9 / \text{л}$
- Временной фактор
- Гипотермия
- Ацидоз
- Гипокальциемия
- Гипофибриногенемия

rFVIIa при тромбоцитопении – причины неэффективности Антитела

•Выработка антител к FVII – 267 больных, получавших rFVIIa в течение 9 лет

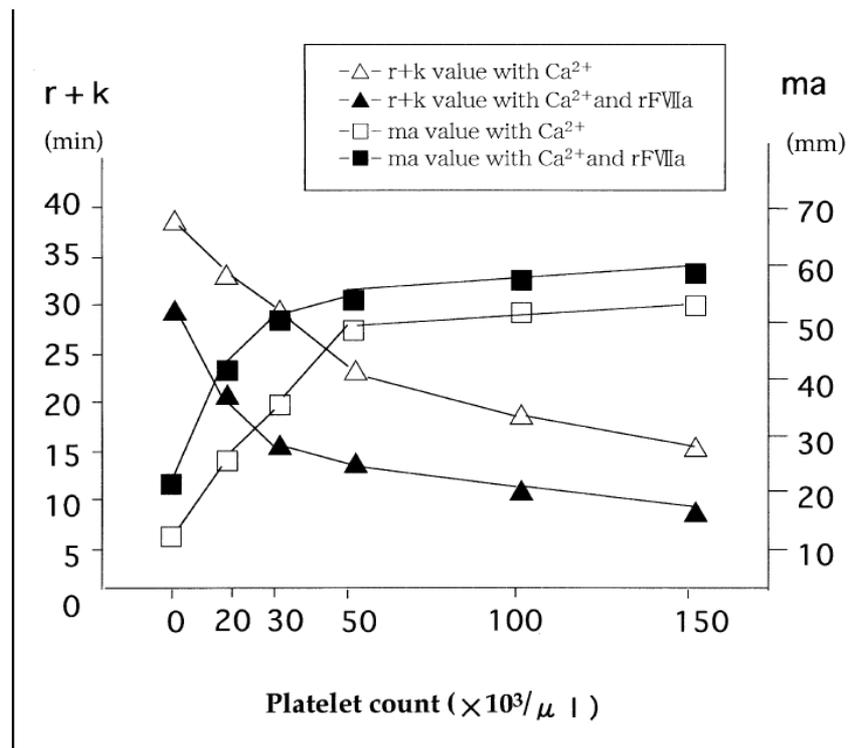


Nicolaisen Antigenicity of activated recombinant factor VII followed through nine years of clinical experience. Blood Coagul Fibrinolys. 1998; 9 (suppl 1): S119-23.

rFVIIa при тромбоцитопении – причины неэффективности

Выраженность тромбоцитопении

In vitro количество тромбоцитов крови должно быть $20-30 \times 10^9/\text{л}$, чтобы на добавление rFVIIa получать близкие к норме показатели ТЭГ.



In vivo - эффект при более выраженной тромбоцитопении

rFVIIa при тромбоцитопении – причины неэффективности Временной фактор

- Должен вводиться не позже 8 ч от начала кровотечения + тромбоциты

rFVIIa при тромбоцитопении – причины неэффективности АЦИДОЗ

Снижение pH крови с 7.4 до 7.0 уменьшает активность rFVIIa на фосфолипидных везикулах на 90%, активность FVIIa/тканевой фактор - на 60%.

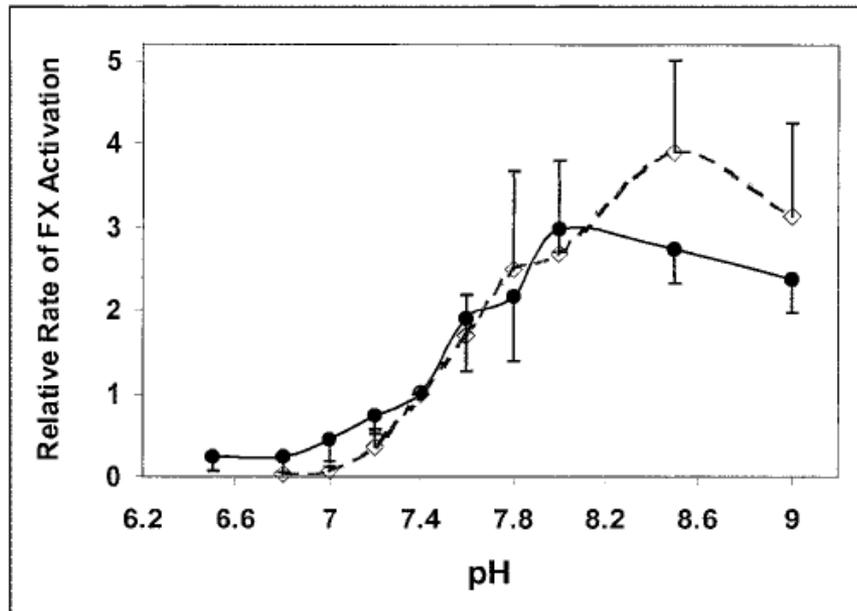
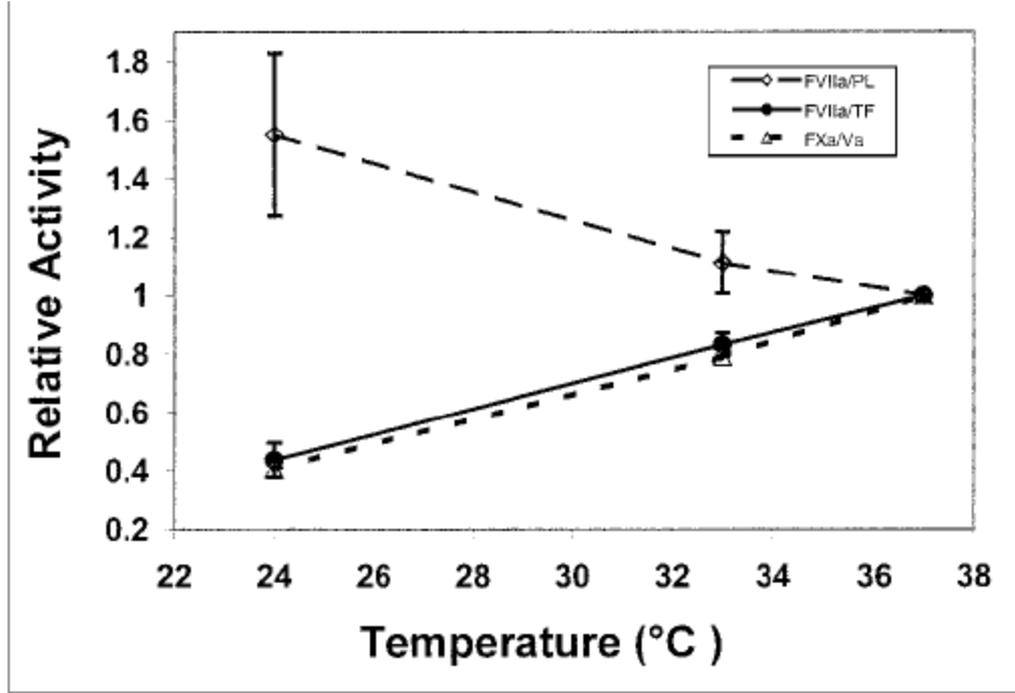


Fig. 2. Decreasing the pH of the reactions decreased the rate of FXa formation by the FVIIa/TF complex (●) and even more dramatically decreased the activity of FVIIa alone on phospholipid vesicles (◇). The rates of the reactions have all been set equal to 1 at a pH of 7.4 for comparison.

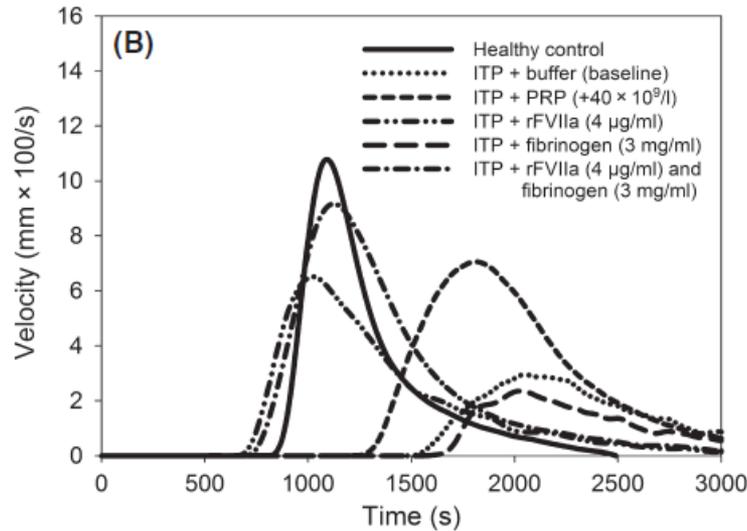
rFVIIa при тромбоцитопении – причины неэффективности ГИПОТЕРМИЯ



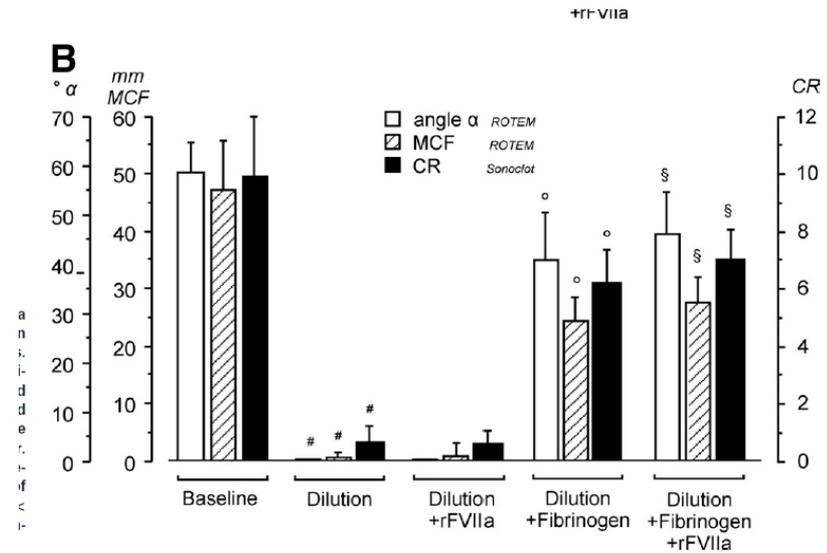
При снижении температуры с 37°C до 33°C на фосфолипидных везикулах активность rFVIIa не менялась, активность FVIIa/тканевой фактор уменьшалась на 20%

rFVIIa при тромбоцитопении – причины неэффективности ФИБРИНОГЕН

In vitro кровь больных ИТП
rFVIIa + фибриноген –
нормализация ROTEM



Гемодилюция ex vivo
Введение rFVIIa + фибриногена
нормализовало ROTEM



Larsen et al. *Brit. J. Haematol.* 2013, 160, 228–236

Ganter et al *J Cardiothorac Vasc Anesth.*
2008; 22: 675-80..

rFVIIa при тромбоцитопении – причины неэффективности **ГИПОКАЛЬЦИЕМИЯ**

Гипокальциемия < 0,9 ммоль/л более важный прогностический фактор, чем концентрация фибриногена в плазме.

Установлена линейная связь между гипокальциемией и смертностью больных при массивных кровотечениях

[Anaesth Intensive Care](#). 2011 Jan;39(1):46-54.

Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort study.

[Ho KM1](#), [Leonard AD](#).

В настоящем исследовании не
выявлено предикторов
неэффективности rFVIIa

Побочные эффекты терапии rFVIIa при тромбоцитопении

Control of Bleeding Caused by Thrombocytopenia Associated With Hematologic Malignancy: An Audit of the Clinical Use of Recombinant Activated Factor VII

Benjamin Brenner, MD,* Ron Hoffman, MD,* Dmitry Balashov, PhD,[†]
Elena Shutluko, PhD,[‡] SrdanaČulić, MD,[§] and Elena Nizamoutdinova, MD**

**Thrombosis and Hemostasis Unit, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Medical Center, Haifa, Israel; †Bone Marrow Transplantation Department, Research Institute for Pediatric Hematology of the Russian Federation, Moscow, Russia; ‡Russian Hematology Research Center, Moscow, Russia; §Department of Pediatrics, Hematology, Oncology, Immunology and Medical Genetics, Clinical Hospital Split, Split, Croatia; **Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia*

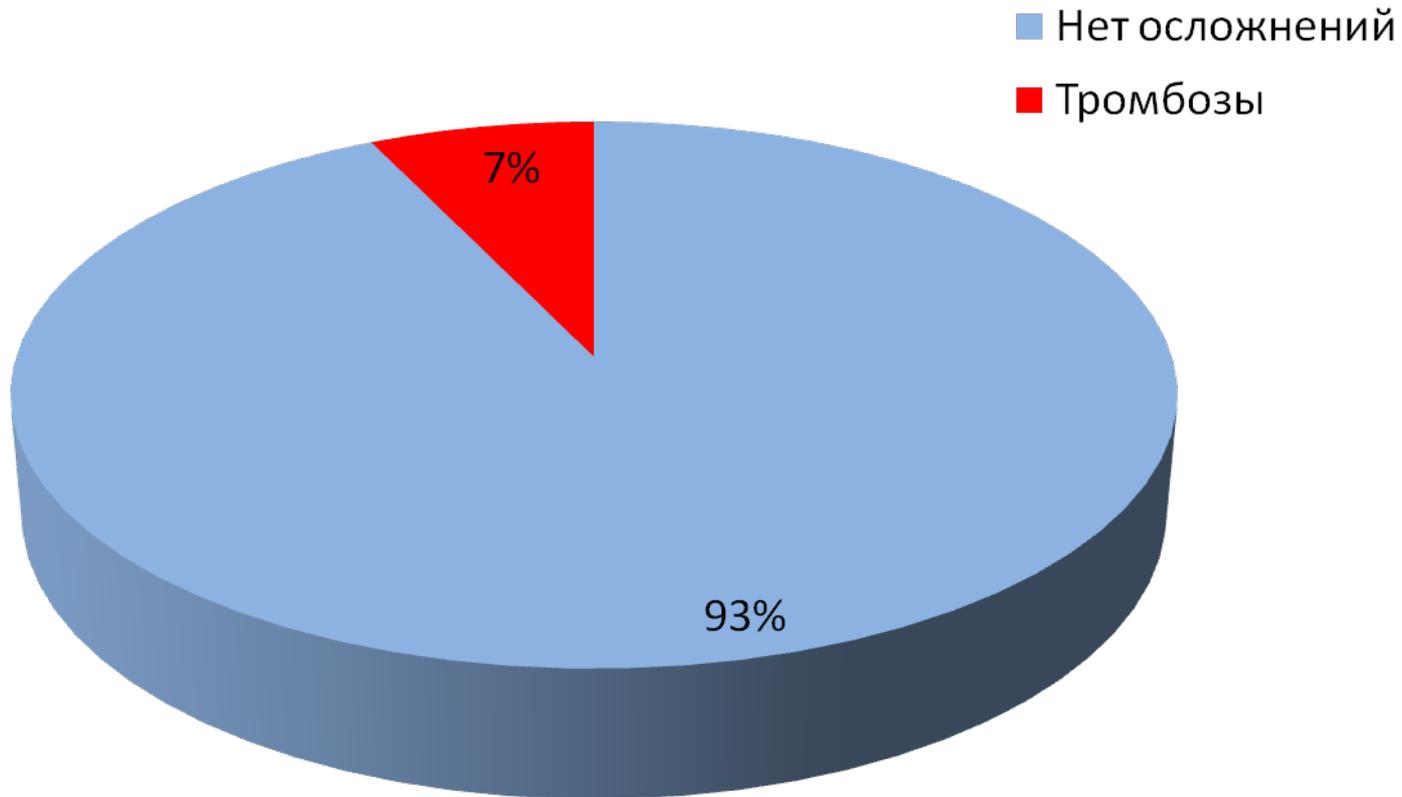
TABLE 3. Adverse Events in 25 Patients with Thrombocytopenia Associated with Malignancy and Uncontrollable Bleeding Treated with rFVIIa

Case Nu.	Adverse Event	Severity	Time after rFVIIa Administration (d)	Related to rFVIIa
12	Recurrence of bleed	Not serious	1-2	Possibly
14	Ischaemic stroke	Serious	1-2	Possibly
19	Recurrence of bleed	Not serious	8-30	Possibly
20	Fever	NR	NR	NR
21	Recurrence of bleed	Not serious	6 hours	Possibly
24	Recurrence of bleed	Not serious	5	Not likely

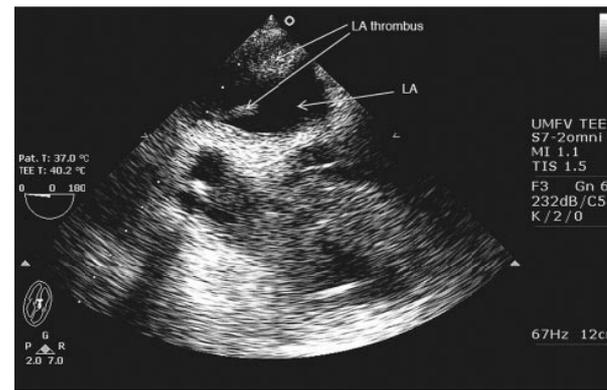
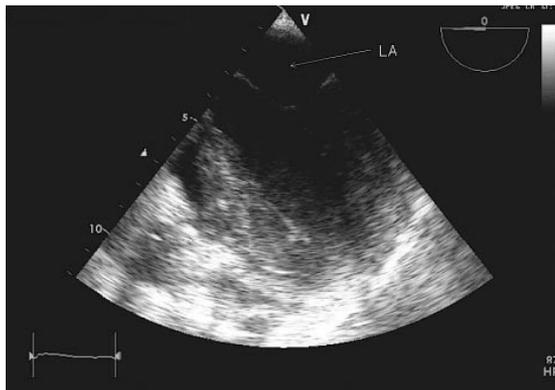
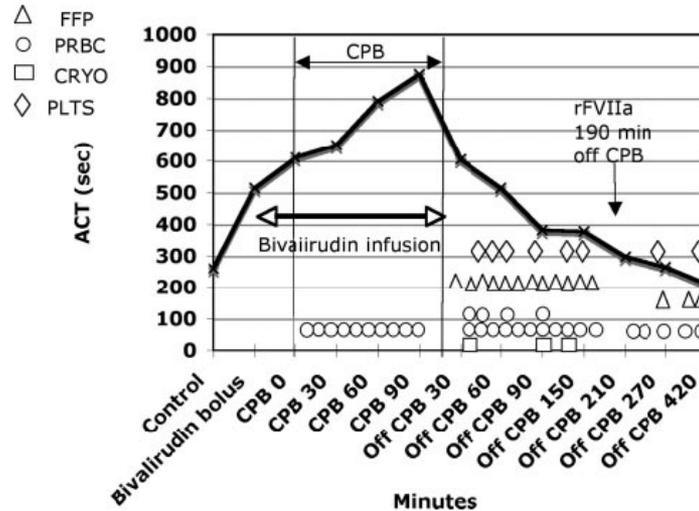
NR, not recorded.

rFVIIa при тромбоцитопении – тромботические осложнения

Тромбастения Гланцмана (n=28)



rFVIIa при тромбоцитопении – тромботические осложнения



Acute Left Atrial Thrombus After Recombinant Factor VIIa Administration During Left Ventricular Assist Device Implantation in a Patient with Heparin-Induced Thrombocytopenia

Побочные эффекты – 4 из 31 случая

Больной	Источник кровотечения	Осложнение	Время от введения rFVIIa	Связь с rFVIIa	Другие факторы
Ст-н	Кровотечение из язвы 12 п/к	ТЭЛА	1 мес	Мало вероятна	Сепсис, ИВЛ, спленэктомия
К-в	Кровотечение из бедренной артерии	ТЭЛА	2 нед	Мало вероятна	Сепсис, лапаротомия, лапароскопия
Ч-ва	Кишечное кровотечение	ОНМК	2 нед	Мало вероятна	Септический шок, РТПХ
Сор-н	Геморрагический инсульт	Ишемический инсульт	1 сут	Вероятна	Острый промиелоцитарный лейкоз



rFVIIa
→
1 сут



Заключение

1. rFVIIa может быть использован для лечения угрожающего жизни геморрагического синдрома у больных с тромбоцитопенией в случаях, когда трансфузии тромбоцитов невозможны
2. Препарат полностью эффективен в половине случаев, частично уменьшает геморагический синдром – в трети случаев
3. Условиями, обеспечивающими действие rFVIIa, - коррекция ацидоза, гипофибриногенемии, гипокальциемии и гипотермии.
4. Эффект rFVIIa более выражен при тромбоцитах крови $> 20 - 30 \times 10^9 / \text{л}$, но и при меньшем их количестве оказывает действие.
5. rFVIIa тромбогенен, следует осторожно применять при наличии факторов риска