

## Przydatność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIIa w leczeniu masywnego krwawienia u chorych chirurgicznych

Clinical application of recombinant coagulation factor VIIa in the treatment of massive bleeding surgical patients

Grzegorz Oszkinis<sup>1</sup>, Magdalena Snoch<sup>1</sup>, Fryderyk Pukacki<sup>1</sup>, Marcin Gabriel<sup>1</sup>, Maciej Zieliński<sup>1</sup>, Marek Nowak<sup>1</sup>,  
Katarzyna Motowidło<sup>1</sup>, Paweł Sobczyński<sup>2</sup>, Małgorzata Nowicka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, Poznań (Department of General and Vascular Surgery, Poznan University of Medical Sciences, Poland)

<sup>2</sup>Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, Poznań (Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Poznan University of Medical Sciences, Poland)

### Streszczenie

**Wstęp:** Masywne krwawienia okołoperacyjne podczas rozległych zabiegów chirurgicznych stanowią poważny problem terapeutyczny. Preparat NovoSeven (rekombinowany czynnik VIIa [rFVIIa, *recombinant activated factor VII*], Novo Nordisk, Dania) przyspiesza miejscową hemostazę przez zewnątrzpochodny układ krzepnięcia, bezpośrednio aktywując czynnik X.

**Materiał i metody:** W pracy opisano 3 przypadki klinicznie skutecznego zastosowania rFVIIa w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyń Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz przedstawiono dyskusję nad aktualnym piśmiennictwem. Pierwszy przypadek dotyczył zahamowania krwawienia z rany pooperacyjnej u pacjentki z małopłytkowością samoistną. Kolejne 2 przypadki dotyczą zastosowania rFVIIa u chorych, u których wcześniej nie występowały objawy związane z zaburzeniami układu krzepnięcia.

**Wyniki:** We wszystkich przedstawionych przypadkach po krótkim okresie od podania jednorazowej dawki preparatu NovoSeven doszło do ustąpienia objawów krwawienia (potwierdzonych normalizacją wyników badań laboratoryjnych i stabilizacją parametrów hemodynamicznych), którego wcześniej nie można było zahamować metodami tradycyjnymi.

**Wnioski:** Warto podkreślić, że w powyższych przypadkach zastosowano mniejszą dawkę preparatu rFVIIa niż zalecana przez producenta i opisywana przez innych autorów, co może świadczyć o tym, że mniejsze dawki preparatu NovoSeven są skuteczne, jak również o tym, że jednoczesne stosowanie FFP i rFVIIa zmniejsza dawkę rFVIIa.

**Słowa kluczowe:** krwotok, układ krzepnięcia, hemostaza, rekombinowany czynnik VIIa, małopłytkowość

### Abstract

**Background:** Severe perioperative bleedings related to major surgeries pose a serious medical problem due to surgical treatment. NovoSeven (recombinant activated factor VII — rFVIIa, Novo Nordisk, Denmark) accelerates local haemostasis by an exogenous coagulation system, directly stimulating factor X.

**Material i methods:** Three cases of the successful use of rFVIIa in the Department of General and Vascular Surgery of Poznan University of Medical Sciences have been described. The first case refers to the controlling of bleeding from a surgical wound in a female patient with idiopathic thrombocytopenia. The two others refer to the application of rFVIIa in female patients, who previously did not present any signs of haemostatic disorders.

**Results:** In all the cases presented, shortly after the drug's administration, bleeding symptoms abated as confirmed by normalisation of laboratory results and haemodynamic parameters, which standard treatments had failed to produce before.

**Conclusions:** It is important to note that all the patients were administered a lower dose of rFVIIa than recommended by the manufacturer and described by other authors, which may indicate that lower doses of rFVIIa are also efficient. As well as that, the concomitant use of FFP and rFVIIa allows the reduction of rFVIIa dosage.

**Key words:** haemorrhage, blood coagulation, haemostasis, recombinant activated factor VII, thrombocytopenia

## Wstęp

Każdy zabieg operacyjny wiąże się z krwawieniem różnego stopnia. Prawidłowa i wnikliwa ocena przyczyny śródoperacyjnej utraty krwi pozwala na podjęcie właściwej decyzji terapeutycznej. Jeżeli krwawienie ma przyczynę chirurgiczną, konieczne jest szybkie chirurgiczne zabezpieczenie hemostazy. Jeśli natomiast utrata krwi jest skutkiem zaburzeń krzepnięcia w organizmie pacjenta, należy dążyć do farmakologicznego leczenia układu hemostazy. Niestety, często obie przyczyny występują jednocześnie, a masywna utrata chirurgiczna krwi, towarzysząca na przykład zabiegom z zakresu chirurgii naczyniowej, powoduje wtórne zaburzenia krzepnięcia wskutek niedoboru czynników krzepnięcia lub patologicznego, niekontrolowanego pobudzenia układu fibrynolizy. Rutynowe postępowanie polega na zastosowaniu środków przeciwkrwotocznych, przetaczaniu płynów — krystaloidów i koloidów, przetaczaniu koncentratu krwinek czerwonych (KCCz), świeżo mrożonego osocza (FFP, *fresh frozen plasma*), koncentratu płytek krwi (KPK) i krioprecypitatu, co jednak nie zawsze umożliwia opanowanie krwawienia. Co więcej, stosowanie preparatów krwiopochodnych grozi poważnymi powikłaniami immunologicznymi oraz infekcyjnymi.

Preparat NovoSeven (rekombinowany czynnik VIIa [*rFVIIa, recombinant activated factor*]), Novo Nordisk, Dania) umożliwia ograniczenie utraty krwi w czasie operacji i po niej. Jest czynnikiem hemostatycznym, który można stosować u chorych z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami układu krzepnięcia.

Fizjologicznie proces krzepnięcia na drodze zewnątrzpochoďnej zostaje zapoczątkowany połączeniem czynnika VII z czynnikiem tkankowym (TF, *tissue factor*) i powstaniem aktywnej formy VIIa. Kompleks TF-VIIa uruchamia kaskadę krzepnięcia, aktywując czynniki IX i X. Preparat NovoSeven, w połączeniu z czynnikiem tkankowym lub z powierzchnią endogennych fosfolipidów aktywowanych płytek krwi, przyspiesza miejscową hemostazę przez zewnątrzpochoďny układ krzepnięcia, bezpośrednio aktywując czynnik X [1].

Teoretycznie preparat ten nie powoduje ogólnej aktywacji krzepnięcia, natomiast zmniejsza ryzyko wystąpienia wewnątrznaczyniowego wykrzepiania oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych [2]. Średni czas obecności w organizmie, a także biologiczny czas półtrwania ( $t_{1/2}$ ) czynnika VII po podaniu preparatu NovoSeven wynosił 3,44 oraz 2,88 godziny u pacjentów bez cech krwawienia oraz odpowiednio 2,7 i 2,4 godziny u chorych z objawami krwawienia. Dawka początkowa 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. powinna zostać wstrzyknięta bezpośrednio przed rozpoczęciem operacji. Dawkę tę należy powtórzyć po 2 godzinach, a następnie co 2–3 godziny przez pierwsze 24–48 godzin w zależności od rodzaju przeprowadzonej operacji i stanu klinicznego pacjenta. W przypadku poważniejszych operacji podawanie dawki należy kontynuować w przerwach 2–4-godzinnych przez następne 6–7 dni. Odstępy między wstrzyknięciami można przedłużyć do 6–8 godzin w okresie następnych 2 tygodni leczenia. Pacjenci poddani poważniejszym operacjom chirurgicznym mogą być

## Introduction

Each surgical procedure is associated with bleeding of various intensity. Appropriate and thorough assessment of the reasons for excessive intraoperative blood loss allows an appropriate therapeutic decision to be made. If such bleeding is due to surgery, rapid surgical control of haemostasis is needed, while if the blood loss results from patient's coagulation disorders, pharmacological treatment of haemostasis system should be applied. Unfortunately, in most of the cases, both reasons occur concomitantly, and massive blood loss associated with vascular surgical procedures causes secondary coagulation disorders due to deficiency of coagulation factors or the uncontrolled pathological stimulation of the fibrinolysis system. Routine management includes administration of antihaemorrhagic agents, IV fluids (crystalloids and colloids), the transfusion of erythrocyte concentrate (EC), fresh frozen plasma (FFP), thrombocyte concentrate and cryoprecipitate, which does not always result in bleeding control; moreover, the administration of blood-derived products poses a risk of significant infectious and immunological complications.

NovoSeven (recombinant activated factor VII-rFVIIa, Novo Nordisk, Denmark) allows the reduction of intra- and post-operative blood loss. It is a haemostatic factor which may be used in patents with congenital or acquired disorders of the coagulation system.

Physiologically, the coagulation process on an exogenous path is initialised by the union of factor VII with tissue factor (TF) and the formation of an active form VIIa. The TF-VIIa complex starts the coagulation cascade, activating factors IX and X. NovoSeven in combination with tissue factor or surface of endogenous phospholipids, activated platelets accelerates local haemostasis through the exogenous coagulation system, by direct activation of factor X [1].

Theoretically, the preparation does not cause generalised activation of coagulation. It reduces the risk of intravascular coagulation and thromboembolic disorders [2]. The mean time of the presence in the body and biological half-life ( $t_{1/2}$ ) of factor VII after administration of NovoSeven were 3.44 and 2.88 hours in non-bleeding patients, and 2.70 and 2.40 hours in bleeding patients, respectively. The initial dose of 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  of body mass should be injected immediately before the surgery. The dose should be repeated after two hours, and then administered every 2–3 hours within the first 24–48 hours, depending on the type of surgery and the patient's clinical condition. With more serious surgeries, its administration should be continued every 2–4 hours for the next 6–7 days. The intervals between subsequent administrations may be prolonged to 6–8 hours during the next two weeks of treatment. Patients following major surgeries may be treated for up to 2–3 weeks, until the post-operative wound is healed [3]. The administration of rFVIIa requires constant APTT (Activated Partial Thromboplastin Time) and PT (Prothrombin Time) monitoring.

leczeni do 2–3 tygodni, aż do zagojenia się rany pooperacyjnej [3]. Monitorowanie podawania rFVIIa obejmuje: czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) i czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*).

Jako produkt rekombinacji genetycznej DNA preparat NovoSeven nie pochodzi ani z ludzkiego, ani ze zwierzęcego białka, zatem jego podanie nie grozi powikłaniami immunologicznymi. Wprowadzono go do leczenia krwawień i zabezpieczenia hemostazy podczas zabiegów chirurgicznych chorych na hemofilie A i B z nieobecnymi lub obecnymi inhibitorami czynnika VIII i IX. Po raz pierwszy zastosowano NovoSeven w 1988 roku w czasie zabiegu chirurgicznego wycięcia błony maziowej u pacjenta z ciężką postacią hemofilii A, ze współistniejącą obecnością inhibitora czynnika VIII, uzyskując bardzo dobrą hemostazę bez konieczności podawania innych leków hemostatycznych [4]. Następnie preparat udostępniono do leczenia krwawień w hemofilii A i B, niereagujących na tradycyjną terapię, oraz u świadków Jehowy [5]. Z czasem wskazania do stosowania rFVIIa rozszerzono o pacjentów z trombocytopenią, nieprawidłową funkcją trombocytów, chorobą von Willebranda i niewydolnością wątroby. Ostatnio w literaturze fachowej coraz częściej opisywane są przypadki zastosowania preparatu NovoSeven do opanowania krwotoków okołoperacyjnych u pacjentów z wyjściowo prawidłowym układem krzepnięcia, między innymi: w kardiochirurgii podczas zabiegów na otwartym sercu do korekty hemostazy [6], w czasie przeszczepiania wątroby — do kontroli krwawienia i redukcji transfuzji okołoperacyjnej [7, 8], w ginekologii — jako uzupełnienie leczenia krwawień u kobiet w przebiegu nieoperacyjnych nowotworów narządów rodnych i w położnictwie [9, 10].

## Material i metody

W pracy przedstawiono doświadczenia autorów dotyczące zastosowania preparatu NovoSeven w przypadku masywnego krwotoku śród- i pooperacyjnego.

W Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyń Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu zanotowano 3 przypadki zastosowania rFVIIa. W pierwszym przypadku zahamowano krwawienie z rany pooperacyjnej u pacjentki z małopłytkowością samoistną. Kolejne 2 przypadki dotyczyły zastosowania rFVIIa u chorych, u których wcześniej nie występowały objawy związane z zaburzeniami układu krzepnięcia. W powyższych sytuacjach klinicznych utrata krwi wynosiła odpowiednio: 400 ml 2 godziny po operacji i 300 ml w czasie reoperacji (przypadek 1.), 1500 ml krwi ewakuowanej w czasie relaparotomii (przypadek 2.) i 350 ml krwi kilka godzin po operacji oraz 350 ml w czasie reoperacji (przypadek 3.). Preparat NovoSeven podano w sytuacji, gdy krwawienia nie można było opanować tradycyjnymi metodami, to znaczy: chirurgicznie, podając co najmniej 1 j. koncentratu krwinek czerwonych, przynajmniej 1 j. KPK/10 kg mc. i 15 ml/kg mc. FFP oraz stosując infuzję płynów — krystaloidów i koloidów. We wszystkich przedstawionych przypadkach po krótkim

NovoSeven, as a product of DNA genetic recombination, is not derived from human or animal protein; thus, its administration does not pose any risk of immune complications. It has been introduced into bleeding treatment and haemostasis maintenance during surgical procedures in patients with haemophilia A and B, with or without the presence of inhibitors of factors VIII and IX. NovoSeven was used for the first time in 1988 during a synovectomy in a patient with severe A haemophilia with a factor VIII inhibitor, which resulted in very good haemostasis with no need for the administration of other haemostatic agents [4]. Then the preparation was approved for bleeding control in haemophilia A and B non-responding to standard treatment and Jehovah's Witnesses [5]. Later, the indications for the use of rFVIIa have been extended to cover also patients with thrombocytopenia, abnormal function of thrombocytes, von Willebrand's disease and liver failure. Recently, cases of the application of NovoSeven in controlling post-operative bleeding in patients with a regular coagulation system have been more and more commonly reported in the scientific literature: in open-heart surgery to correct the haemostatic system [6], in liver transplantation to control bleeding and reduce perioperative transfusions [7, 8], in gynaecology as an additional metrorrhagia treatment of advanced, non-operative tumours and in obstetrics [9, 10].

## Material and methods

The paper presents our own experience of NovoSeven application in massive intra- and post-operative haemorrhage in patients with both disorders of the coagulation system and those with a regular coagulation system.

Three cases of successful use of rFVIIa in the Department of General and Vascular Surgery of Medical University in Poznań have been described. The first case refers to the controlling of bleeding from a surgical wound in a female patient with idiopathic thrombocytopenia. The two others refer to the application of rFVIIa in female patients, who previously did not present any signs of haemostatic disorders. In the first case report the estimated blood loss was: 400 ml 2 hours after the operation and 300 ml during the reoperation; in the second — 1500 ml during the relaparotomy and 350 ml a few hours after, 250 ml during the reoperation; in the third — 350 ml a few hours after the operation and 350 ml during the reoperation. NovoSeven was administered when a routine antyhaemorrhagic treatment failed: surgical, transfusion of at least 1 unit of erythrocyte concentrate (EC) and at least 1 unit of thrombocyte concentrate per 10 kg, 15 ml/kg of fresh frozen plasma (FFP), *i.v.* fluids (crystalloids and colloids). In all the cases presented, shortly after the administration of a single dose of rFVIIa, bleeding symptoms abated as confirmed by the normalisation of laboratory results and haemodynamic parameters. We monitored following parameters: HGB g/dl, HCT %, RBC T/l, PLT G/l, APTT s, PT, INR before and after rFVIIa application. APTT, PT, INR before and after administration of rFVIIa.

czasie od podania jednorazowej dawki preparatu NovoSeven objawy krwawienia ustąpiły, co potwierdziła normalizacja wyników badań laboratoryjnych i stabilizacja parametrów hemodynamicznych. Monitorowano: stężenia hemoglobiny (Hgb, *hemoglobin*; g/dl) i hematokrytu (Hct, *hemotocrit*; %), liczbę krwinek czerwonych (RBC, *red blood cells*; T/l), płytek krwi (PLT, *platelets*; g/l), APTT (s), wskaźnik protrombinowy oraz wartość INR (*international normalized ratio*) przed i po podaniu rFVIIa.

## Wyniki

### Przypadek 1

Pierwsza pacjentka, w wieku 66 lat, została przyjęta do Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyń Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z powodu ostrego niedokrwienia prawej kończyny dolnej. W wywiadach stwierdzono: miażdżycowe niedokrwienie kończyn dolnych, stan po udrożnieniu prawej tętnicy udowej wspólnej (miesiąc wcześniej), chorobę niedokrwinną serca, nadciśnienie tętnicze, małopłytkowość samoistną, stan po przebytych krwakiu namóżgowym okolicy potylicznej prawej i otyłość (BMI [*body mass index*] — 31,2). Rozpoznanie małopłytkowości samoistnej ustalono w Klinice Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu; od tego czasu pacjentkę leczono Encortonem w dawce 1 mg/kg mc. W chwili przyjęcia parametry były następujące: WBC — 45,4 g/l, Hgb — 15,9 g/dl, Hct — 47,2%, RBC — 5,61 T/l, MCV — 84,2 fl, PLT — 21 g/l, APTT — 22,2 s, wskaźnik protrombinowy — 82,8%, INR — 1,23, Na 138 mEq/l, K 3,35 mEq/l. Pacjentkę zoperowano w trybie pilnym; wykonano trombektomię prawej tętnicy biodrowej i udowej. W czasie zabiegu pacjentka była niestabilna hemodynamicznie. Z powodu małopłytkowości przetoczono 2 j. KPK, 2 j. FFP i 1 j. koncentratu krwinek czerwonych. Po zabiegu chorą przekazano do Kliniki Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, gdzie wymagała stosowania wentylacji mechanicznej i podaży Levonoru w dawce 0,2 µg/kg/min, przetoczenia 3 j. KPK, 2 j. FFP, płynów koloidowych i krystaloidów. Dwie godziny po zabiegu operacyjnym pojawiło się masywne krwawienie z rany w prawej pachwinie (400 ml w drenach), utrzymujące się mimo przetoczenia FFP i KPK. Pacjentkę zakwalifikowano do rewizji rany pooperacyjnej w prawej pachwinie, która nie ujawniła ewidentnego źródła krwawienia. Prowadzono intensywną resuscytację płynową: przetoczono łącznie 1500 ml krystaloidów, 500 ml płynów koloidowych, 3 j. KPK, 1 j. FFP i 1 j. koncentratu płytek krwi. Ze względu na niemożność chirurgicznego i farmakologicznego zahamowania krwawienia zdecydowano się na podanie preparatu NovoSeven w jednorazowej dawce 2,4 mg jako leku ratującego życie. Krwawienie ustało po 7 minutach.

Po zabiegu pacjentka została ponownie przyjęta do Kliniki Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w celu dalszego leczenia. Warto podkreślić fakt, że po podaniu rFVIIa epizod krwawienia nie powtórzył się, a parametry układu czerwono krwinkowego i układu krzepnięcia utrzymywały się w zakresie normy,

## Results

### Case 1

Patient 1, aged 66 was admitted to the Department of General and Vascular Surgery of Medical University in Poznań due to acute ischaemia of right lower limb. His medical history included: atherosclerotic ischaemia of the lower limbs, restoration of patency of the right common iliac artery (1 month earlier), coronary heart disease, arterial hypertension, idiopathic thrombocytopenia, in the past epidural haematoma of the right occipital region, obesity (BMI [*body mass index*] of 31.2). The diagnosis of idiopathic thrombocytopenia was determined in the Department of Haematology; then the patient was treated with Encorton (*prednisone*) at a dose of 1 mg/kg of body mass. At admission: WBC 45.4 G/L, HGB 15.9 g/dL, HCT 47.2%, RBC 5.61 T/L, MCV 84.2 fl, PLT 21 G/L, APTT 22.2 sec., prothrombin index (PI) 82.8%, INR 1.23, Na 138 mEq/L, K 3.35 mEq/L. The patient underwent emergency surgery involving a thrombectomy of the right iliac and femoral arteries. During the procedure, the patient was haemodynamically unstable. Due to thrombocytopenia, 2 units of EC, 2 units of FFP and 1 unit of thrombocyte concentrate were transfused. Following the procedure the patient was transferred to the Intensive Care Unit, where mechanical ventilation, application of Levonor (*norepinephrine*) at a rate of 0.2 µg/kg/min and IV administration of 3 units of EC, 2 units of FFP and colloid and crystalloid fluids were necessary. Two hours after the surgery massive bleeding (400 mL in drains) from the wound in the right groin occurred, which continued despite the administration of FFP and EC. We decided to re-open the post-operative wound, but we failed to discover the apparent source of bleeding. Intensive fluid resuscitation was applied; overall 1500 mL of crystalloids, 500 mL of colloid fluids, 3 units of EC, 1 unit of FFP and 1 unit of PC were administered. As surgical and pharmacological methods of bleeding control failed, NovoSeven in a single dose of 2.4 mg was administered, as life-saving drug. The bleeding was brought under control after 7 minutes.

After the procedure the patient was again transferred to the ICU. It should be emphasised that following the administration of rFVIIa no bleeding event occurred again, and parameters of erythrocyte and coagulation systems were within the normal ranges, apart from a platelet count reflecting idiopathic thrombocytopenia.

### Case 2

Patient 2, aged 60, was admitted to the Department of General and Vascular Surgery of the Medical University in Poznan due to cholelithiasis. Additional negative factors concerning the patient included previous implantation of the mitral valve (in 1985), fixed atrial fibrillation, previous cerebral stroke and a body mass of 75 kg (BMI 33.7). One week before the scheduled surgery an oral anticoagulant was withdrawn and LMWH (nadroparin) was introduced, at a dose of 60 mg sc every 12 hours. A Kocher's incision cholecystectomy was performed. On Day 0 the patient was reoperated on due to symptoms

oprócz liczby płytek krwi, co było odzwierciedleniem małopłytkowości samoistnej.

### Przypadek 2

Drugą pacjentkę, 60-letnią, przyjęto do Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyń Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z powodu kamicy żółciowej. Spośród dodatkowych obciążeń u chorej występowały: stan po wszczępieniu zastawki mitralnej serca (w 1985 r.), utrwalone migotanie przedsionków, stan po udarze mózgu (masa ciała — 75 kg, BMI — 33,7). Tydzień przed planowaną operacją odstawiono doustny antykoagulant i wprowadzono heparynę drobnocząsteczkową (nadroparin) w dawce 60 mg *s.c.* co 12 godzin. Wykonano cholecystektomię z cięcia Kochera. W „0” dobie pacjentkę reoperowano z powodu objawów krwawienia do jamy otrzewnowej oraz objawów wstrząsu krwotocznego. W czasie relaparotomii ewakuowano 1500 ml krwi oraz dokonano hemostazy krwawienia z okolicy łoży po pęcherzyku żółciowym (Surgygel + szwy zbliżające). Po zabiegu i wyrównaniu wolemii nieprzytomną pacjentkę przekazano do Kliniki Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, gdzie wymagała wentylacji mechanicznej, resuscytacji płynami koloidowymi i elektrolitowymi oraz masywnego przetaczania preparatów krwiopochodnych — 4 j. koncentratu krwinek czerwonych i 6 j. FFP. Po uzyskaniu stabilizacji układu krążenia i wydolności oddechowej chorą rozintubowano. Kilka godzin później ponownie wystąpiły objawy krwawienia do jamy otrzewnowej. W czasie zabiegu, w celu opanowania krwawienia, w okolicy łoży po pęcherzyku żółciowym wprowadzono setony. Po zabiegu chorą nadal wentylowano mechanicznie, ponadto wymagała uzupełnienia wolemii — przetoczono 5 j. koncentratu krwinek czerwonych, 4 j. FFP, płyny koloidowe (1500 ml) i elektrolitowe (2000 ml) oraz zastosowano Levonor w dawkach presyjnych. Ze względu na utrzymujące się objawy wstrząsu hipowolemicznego podano 1,2 mg preparatu NovoSeven w dawce jednorazowej. Po zastosowaniu rFVIIa krwawienie opanowano.

### Przypadek 3

Trzecia pacjentka, 74-letnia, została przyjęta do Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyń Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z powodu zespołu Leriche'a w celu wszycia protezy naczyniowej aortalno-dwuudowej w trybie planowym. W wywiadach stwierdzono: stan po zawale serca, nadciśnienie tętnicze, złożoną wadę zastawki mitralnej, zwężenie zastawki aortalnej, reumatoidalne zapalenie stawów, jaskrę (masa ciała — 55 kg). W czasie implantacji protezy rozwidłonej doszło do jatrogennego uszkodzenia śledziony. U chorej wykonano splenektomię. W czasie zabiegu pacjentka straciła 1000 ml krwi, co doraźnie wyrównano, przetaczając 4 j. koncentratu krwinek czerwonych, 1 j. FFP, 1500 ml płynów koloidowych i 3000 ml płynów elektrolitowych. Ze względu na objawy niedokrwienia prawej kończyny dolnej w tej samej dobie wykonano przeszczep udowo-podkolanowy prawostronny z protezy PTFE (Gore-Tex). Dwie godziny po operacji stwierdzono obfite krwawienie z rany w prawej pachwi-

of bleeding into the peritoneal cavity and haemorrhagic shock. During the re-laparotomy 1500 mL of blood was evacuated. Bleeding from the gallbladder bed was stopped (Surgygel and pulling sutures were applied) and blood volume was normalised. After the procedure, the unconscious patient was transferred to the ICU where mechanical ventilation, resuscitation with colloid and electrolyte fluids and massive transfusion of blood products (4 units of EC and 6 units of FFP) were necessary. Following stabilisation of circulation and the achievement of respiratory sufficiency, the patient was extubated. Several hours later symptoms of bleeding into the peritoneal cavity re-occurred. During subsequent procedure, some setons were introduced around the gallbladder bed to control the bleeding. After the procedure the patient was still under mechanical ventilation and required supplementation of blood volume; 5 units of EC and 4 units of FFP, and also colloid (1500 mL) and crystalloid (2000 mL) fluids were administered, as well as Levonor in pressor doses. Due to persistent symptoms of hypovolaemic shock, NovoSeven in a single dose of 1.2 mg was administered; following the administration of rFVIIa the bleeding was brought under control

### Case 3

Patient 3, aged 74, was admitted to the Department of General and Vascular Surgery of the Medical University in Poznan due to Leriche's syndrome for elective implantation of an aortal-bifemoral vascular prosthesis. The patient's medical history was as follows; previous myocardial infarction, arterial hypertension, combined mitral valve disease, aortic valve stenosis, rheumatoid arthritis, glaucoma and a body mass of 55 kg. During the implantation of a bifurcated prosthesis, an iatrogenic spleen injury occurred, and a splenectomy was performed concomitantly. During the procedure the patient lose 1000 mL of blood, which was supplemented on an ongoing basis by a transfusion of 4 units of EC, 1 unit of FFP, 1500 mL of colloid fluids and 3000 of electrolyte fluids. Due to ischaemic symptoms within her right lower limb, a right-sided femoral-popliteal Gore-Tex prosthesis was implanted. Two hours after the procedure, profuse bleeding from post-operative wound in right groin was observed (350 mL of blood in drain). Revision of the wound did not reveal any apparent source of bleeding. Due to the serious condition of the patient and the failure of routine treatments to control bleeding, NovoSeven in a single dose of 1.2 mg was administered. As a consequence the bleeding stopped after 6 minutes. Moreover, 3 units of FFP and 2 units of EC were transfused.

In all the cases we monitored the following parameters: HGB g/dl, HCT %, RBC T/l, PLT G/l, APTT s, PT, INR before and after rFVIIa application. In the second and the third case decreased aPTT, PT, INR after rFVIIa application was observed, while in the first case decreased PT, INR and elevated aPTT were noted (Tab. I).

### Discussion

Massive blood loss rapidly leads to coagulation disorders due to loss or wear of coagulation factors and

nie (350 ml krwi w drenie). Podczas rewizji tej rany nie znaleziono uchwytne źródła krwawienia. Ze względu na ciężki stan ogólny pacjentki i niemożność opanowania krwawienia tradycyjnymi metodami zdecydowano się na podanie 1,2 mg preparatu NovoSeven w dawce jednorazowej, po której krwawienie zatrzymało się w ciągu 6 minut od podania. Przetoczono dodatkowo 3 j. FFP i 2 j. koncentratu krwinek czerwonych, uzyskując stabilizację stanu ogólnego pacjentki.

We wszystkich przypadkach monitorowano stężenia Hgb (g/dl) i Hct (%), liczbę RBC (T/l) i PLT (G/l) oraz APTT (s), wskaźnik protrombinowy, a także INR przed i po podaniu rFVIIa. W przypadkach drugim i trzecim zaobserwowano zmniejszenie wartości APTT, wskaźnika PT, INR po podaniu rFVIIa, natomiast w przypadku pierwszym o ile zanotowano zmniejszenia wartości wskaźnika protrombinowego, INR po podaniu rFVIIa, APTT uległ wydłużeniu (tab. I).

## Dyskusja

Masywna utrata krwi szybko prowadzi do zaburzeń krzepnięcia z powodu utraty czy też zużycia czynników krzepnięcia i nadmiernej aktywacji układu fibrynolitycznego. W takich sytuacjach tradycyjne sposoby zahamowania krwawienia często zawodzą. Podanie preparatu rFVIIa szybko prowadzi do zahamowania krwawienia i pozwala uzupełnić powstały ubytek krwi preparatami krwiopochodnymi. Niestety, zastosowanie tego preparatu znacznie zwiększa koszt leczenia.

W literaturze medycznej podaje się, że skuteczna dawka rFVIIa u pacjentów z hemofilią i krążącymi inhibitorami wynosi 80–110  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , a u pacjentów bez zaburzeń w układzie krzepnięcia nie powinna być niższa od 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  przy pierwszym podaniu [10].

We wszystkich przedstawionych przypadkach już pojedyncza dawka preparatu NovoSeven, co więcej — niższa od zalecanej przez producenta i opisywanej przez innych autorów (przypadek 1. — 27  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc., przypadek 2. — 16  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc., przypadek 3. — 22  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc.) skutecznie ograniczyła utratę krwi, zapobiegła nawrotom krwawienia, a parametry układu czerwokrwinkowego i układu krzepnięcia u przedstawionych osób utrzymywały się w zakresie normy, oprócz pacjentki pierwszej z małopłytkowością samoistną. Może to świadczyć o tym, że mniejsze dawki preparatu NovoSeven są skuteczne, jak również o tym, że jednoczesne stosowanie FFP i rFVIIa zmniejsza skuteczną dawkę rFVIIa [11].

Chorzy z małopłytkowością to pacjenci z zaburzonym układem hemostazy, obciążeni zwiększonym ryzykiem krwawienia. Jednak, w porównaniu z pacjentami z hemofilią, stężenia czynników VIII i IX są u nich prawidłowe, co tłumaczy fakt, że potrzebują śladowych ilości rFVIIa do aktywacji układu krzepnięcia. Kompleks FVII-TF ma zasadnicze znaczenie w aktywacji płytek krwi, a następnie całej kaskady krzepnięcia, zatem egzogenne podanie rFVIIa zapewnia maksymalną aktywację znikomej liczby płytek u pacjentów z małopłytkowością [12]. W przypadku pierwszym pacjentka z małopłytkowością samoistną

over-activation of the fibrinolysis system. In such conditions, traditional methods of bleeding control commonly fail. The administration of rFVIIa rapidly results in bleeding control, makes the surgeon's work more efficient and allows the blood loss to be supplemented with blood products.

According to the medical literature, an efficient dose of rFVIIa in patients with haemophilia and circulating inhibitors is 80–110  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , and in patients with no disorders of coagulation system it should not be lower than 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  at first administration [10].

In all the cases presented only a single dose of NovoSeven, and even lower than recommended by the manufacturer and described by other authors (case 1 — 27  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; case 2 — 16  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; case 3 — 22  $\mu\text{g}/\text{kg}$  respectively) efficiently limited blood loss and prevented bleeding relapses, while the parameters of the erythrocyte system and coagulation system in the patients were maintained within the normal range, apart from patient 1 with idiopathic thrombocytopenia. This may indicate that lower doses of rFVIIa are also efficient, as well as that the concomitant use of FFP and rFVIIa allows the reduction of rFVIIa dosage [11].

Patients with thrombocytopenia comprise a group of people with disturbed haemostasis systems and increased bleeding risk. However, in contrast to haemophilic patients they present regular levels of factors VIII and IX, and thus they require only trace amounts of rFVIIa for activation of the coagulation system. The FVII-TF complex is of essential importance for the activation of platelets, and then for the whole coagulation cascade; thus, the administration of exogenous rFVIIa ensures maximum activation of a small number of platelets in patients with thrombocytopenia [12]. The first patient with idiopathic thrombocytopenia responded very well to the single, lower than recommended dose of NovoSeven.

The other two cases confirm other reports on the efficiency of NovoSeven application in the treatment of perioperative haemorrhages in patients with a regular coagulation system [13–16]. In a short time after administration of a low single dose, bleeding reduction was observed being confirmed with a stabilisation of coagulation parameters and blood volume.

Some attention should be paid to attempts at NovoSeven use before or during procedures with a high risk of massive blood loss, in order to limit transfusion of blood products and prevent secondary coagulopathies related to consumption and/or lack of coagulation factors, excessive fibrinolysis, dilution, hypothermia, massive transfusion of erythrocyte preparations, acidosis and increased level of blood product preservatives. There are 20 cardiosurgical cases of successful NovoSeven administration in the medical literature [17], while in vascular surgery there are just a few. Wahlgren *et al.* described a case of a 62-year old male who underwent an operation on an abdominal aorta aneurysm. rFVIIa was administered because of severe perioperative haemorrhage when traditional methods of bleeding control failed (trans-

**Tabela I. Wybrane wyniki laboratoryjne przed i po podaniu preparatu NovoSeven; przypadki 1.–3.**  
**Table I. Selected laboratory results before and after administration of NovoSeven (case 1–3)**

|   | WBC [g/l] | HGB [g/dl] | HCT (%) | RBC [T/l] | PLT [g/l] | APTT [s] | Wskaźnik PT (%)<br>Protrombin<br>index (%) | INR  |
|---|-----------|------------|---------|-----------|-----------|----------|--|------|
| <b>Przypadek 1.</b><br><b>Case 1</b>  |           |            |         |           |           |          |  |      |
| Przed podaniem NovoSeven<br><i>Before administration of NovoSeven</i>           | 45,8      | 6,2        | 26,3    | 3,56      | 21        | 29,3     | 72,9                                       | 1,1  |
| 2 h po podaniu NovoSeven<br><i>2 hours after NovoSeven administration</i>       | 47,3      | 7,07       | 32,9    | 3,86      | 25        | 37,8     | 68,2                                       | 1,51 |
| <b>Przypadek 2.</b><br><b>Case 2</b>  |           |            |         |           |           |          |  |      |
| Przed operacją<br><i>Before surgery</i>   | 6,1       | 9,2        | 44,3    | 5,02      | 243       | 39,0     | 94,0                                       | 1,10 |
| Przed I relaparotomią<br><i>Before first relaparotomy</i>                       | 10,1      | 6,4        | 32,0    | 3,04      | 221       | 76,0     | 56,0                                       | 1,90 |
| Przed II laparotomią<br><i>Before 2<sup>nd</sup> relaparotomy</i>               | 11,3      | 6,3        | 30,1    | 2,84      | 187       | 54,0     | 77,0                                       | 1,40 |
| Przed podaniem NovoSeven<br><i>Before NovoSeven administration</i>              | 12,0      | 6,2        | 28,1    | 2,80      | 121       | 42,1     | 66,2                                       | 1,55 |
| 2 h po podaniu NovoSeven<br><i>2 hours after NovoSeven administration</i>       | 12,4      | 7,3        | 34,3    | 3,12      | 102       | 24,0     | 60   | 1,50 |
| Przed wyjściem do domu<br><i>Before discharge</i>                               | 10,2      | 7,8        | 37,4    | 4,32      | 468       | 21,8     | 58   | 2,8  |
| <b>Przypadek 3.</b><br><b>Case 3</b>  |           |            |         |           |           |          |  |      |
| Przed operacją<br><i>Before surgery</i>   | 10,0      | 7,6        | 36,1    | 3,68      | 274       | 33       | 104,0                                      | 1,00 |
| Przed przeszczepem udowo-podkolanowym<br><i>Before femoro-popliteal by-pass</i> | 6,5       | 5,9        | 28,0    | 2,86      | 233       | 87       | 77,0                                       | 1,34 |
| Przed podaniem NovoSeven<br><i>Before NovoSeven administration</i>              | 7,0       | 5,3        | 25,1    | 2,42      | 175       | 68       | 68,0                                       | 1,32 |
| 2 h po podaniu NovoSeven<br><i>2 hours after NovoSeven administration</i>       | 6,8       | 6,2        | 27,5    | 2,79      | 156       | 33       | 66,2                                       | 1,55 |

bardzo dobrze zareagowała na jednorazową, mniejszą od zalecanej, dawkę preparatu NovoSeven.

Pozostałe dwa przypadki potwierdzają doniesienia o skuteczności stosowania preparatu NovoSeven w leczeniu krwotoków okołoperacyjnych u chorych z wyjściowo prawidłowym układem krzepnięcia [13–16]. W krótkim czasie po interwencyjnym zastosowaniu jednorazowej, małej dawki obserwowano zmniejszenie krwawienia, potwierdzone stabilizacją parametrów krzepnięcia i wolemii.

Warto zwrócić uwagę na próby stosowania preparatu NovoSeven przed lub w czasie zabiegów z założenia obciążonych możliwością dużej utraty krwi, w celu ograniczenia ilości przetaczanych preparatów krwiopochodnych i zapobiegania powstaniu wtórnych zaburzeń krzepnięcia związanych ze zużyciem i/lub brakiem czynników krzepnięcia, nadmierną fibrynolizą, koagulopatią z rozcieńczenia, hipotermią, masywnym przetaczaniem preparatów krwinek czerwonych, kwasicy i zwiększoną zawartością substancji konserwujących preparaty krwiopochodne. W piśmiennictwie opisano 20 pojedynczych przypadków kardiochirur-

fusion of 16 units of EC, 22 units of FFP and thrombocyte concentrate, protamine sulphate) [18]. Manning *et al.* performed a retrospective trial and evaluated 310 patients who underwent reconstructive vascular surgery from 2003 to 2004. This revealed that 8 patients developed severe intra- or perioperative bleeding requiring 40–80 µg/kg dose of rFVIIa. One patient passed away during the operation, despite the use of all the methods of bleeding control and rFVIIa application. Another patient developed cardiogenic shock and died 24 hours after the surgery. In both cases an autopsy did not reveal any symptoms of excessive thrombosis due to the administration of rFVIIa [19]. It has been proved that the administration of rFVIIa rapidly results in bleeding control and improvement of erythrocyte system. However, the lowest, and at the same time, most efficient dose has not been established yet. What is more, it is still unknown when the next dose of rFVIIa can be administered, and if it causes any haemostatic complications. Kenneth *et al.* performed a randomized controlled trial among 306 patients with severe bleeding because of dull trauma (143 patients)

gicznych skutecznego zastosowania preparatu NovoSeven [17], natomiast nadal niewiele jest doniesień w zakresie chirurgii naczyniowej. Wahlgren i wsp. [18] opisali przypadek zastosowania rFVIIa u 62-letniego pacjenta z niekontrolowanym krwawieniem niepodlegającym się klasycznym metodom leczenia (16 j. koncentratu krwinek czerwonych, 22 j. FFP i KKP, siarczan protaminy) w czasie operacji tętniaka aorty brzusznej. Manning i wsp. [19] przeprowadził retrospektywną ocenę 310 pacjentów poddanych rekonstrukcyjnym zabiegom naczyniowym w latach 2003–2004; u 8 spośród nich wystąpiło masywne, śród- lub okołooperacyjne krwawienie wymagające podania 40–80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  rFVIIa. Zanotowano jeden śródoperacyjny zgon chorego, u którego wszelkie metody opanowania krwawienia, łącznie z podaniem rFVIIa, zawiodły. Kolejny pacjent zmarł w pierwszej dobie pooperacyjnej we wstrząsie kardiogennym. W obu przypadkach w badaniu sekcyjnym nie stwierdzono objawów nadmiernego wykrzepiania w związku z podaniem rFVIIa. Wiadomo, że użycie rFVIIa powoduje szybką hemostazę i poprawę parametrów układu krzepnięcia, lecz nie została jeszcze określona najmniejsza, skuteczna dawka preparatu. Nie ma również odpowiedzi na pytanie, po jakim czasie należałoby zastosować jego następną dawkę i czy nie prowadzi to do dodatkowych zaburzeń hemostazy. Kenneth i wsp. [20] przeprowadzili randomizowane badanie wśród 306 chorych z masywnym krwawieniem z powodu urazu tępego (143 pacjentów) i urazu penetrującego (134 pacjentów), u których, oprócz standardowego leczenia, stosowali 200, 100 i 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  rFVIIa oraz placebo. Pierwszej dawce rFVIIa towarzyszyło podanie 8 j. koncentratu krwinek czerwonych, następne dawki preparatu podano w odstępie 60 i 180 minut. W obu grupach odnotowano znaczące zmniejszenie zużycia preparatów krwiopochodnych i szybszą poprawę stanu ogólnego pacjenta i mniejsze ryzyko wystąpienia zespołu niewydolności wielonarządowej (MODS, *Multi Organ Dysfunction Syndrome*) i zespołu ostrych zaburzeń oddechowych (ARDS, *Acute Respiratory Distress Syndrome*) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo oraz potwierdzono bezpieczeństwo zastosowanych dawek [20].

## Wnioski

Zarówno prezentowane przez autorów przypadki, jak i przytoczone badania są przykładem możliwości rozszerzenia wskazań do stosowania preparatu NovoSeven. Jednak należy podkreślić, że stosowanie rFVIIa nie jest substytutem operacyjnego zaopatrywania krwawień. Jest to jedna z opcji leczenia — co prawda bardzo skuteczna, ale również kosztowna. Jednocześnie wydaje się, że istnieje pilna potrzeba przeprowadzenia wielośrodkowego, randomizowanego badania w celu wytyczenia wskazań oraz określenia bezpiecznej dawki preparatu NovoSeven u chorych zarówno bez hemofilii, jak i bez wcześniejszych zaburzeń hemostazy.

and penetrating trauma (134 patients), who required traditional treatment and were administered consequently 200, 100 and 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  of rFVIIa and a placebo. The first dose of rFVIIa was followed by the administration of 8 units of EC, the second dose of rFVIIa was applied 60 minutes later, the third one 180 minutes later again. In both groups a reduction in the usage of blood products and quicker patient clinical improvement were achieved. Moreover the risk of developing MODS and ARDS was lower in these two groups than in the placebo group. It has been observed that doses of these these medications were efficient and safe [20].

## Conclusions

Our clinical experience and trials presented in this paper indicate the possibility of widening the indications for the use of NovoSeven. The application of rFVIIa is highly effective while expensive. However, it should be emphasized that it is one of several options and can not replace operative treatment. A widespread, randomized, placebo-controlled, double-blind study is required to establish any broader indications and the safest dose for using NovoSeven in patients both without haemophilia and a disturbed haemostatic system.

## Piśmiennictwo (References)

- Lindley CM, Sawyer WT, Macik BG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa. *Clin Pharmacol Ther.* 1994; 55: 638–648.
- Shapiro AD, Gilchrist WK, Hoots WK. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost.* 1998; 80: 773–778.
- Molskov Bech R. Recombinant factor VIIa and muscle bleeding episodes. *Haemostasis* 1996; 26: 135–138.
- Mausser-Bunschoten EP, de Goede-Bolder A, Wielenga JJ, Levi M, Peerlinek K. Continuous infusion of recombinant factor VIIa in patients with haemophilia and inhibitors. Experience in the Netherlands and Belgium. *Neth J Med.* 1998; 53: 249–255.
- Douri MA, Shafi T, Khudhari D *et al.* Effect of the administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa; NovoSeven (R)) in the management of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart valve replacement surgery *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 121–127.
- Kenichi A. Tanaka, Amr A Waly, William A Cooper, Jerold HH Levy. Treatment of excessive bleeding in Jehovah's Witnesses Patients after cardiac surgery with recombinant factor rVII. *Anesthesiology* 2003; 98 (6): 1513–1515.
- Kaliciński P, Kamiński A, Drewniak T, Ismail H, Szymczak M, Markiewicz M and Łukasiewicz H. Quick correction of hemostasis in two patients with fulminant liver failure undergoing liver transplantation by recombinant activated factor VII. *Transplant Proc.* 1999; 31: 378–379.
- Hendricks HGD, Meijer K, de Wolf JTM. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: A pilot study. *Transplantation* 2001; 71: 402–405.
- Poon MC, d'Oiron R. International Registry on Recombinant Factor VIIa and Congenital Platelet Disorders Group. Recombinant



- activated factor VII (NovoSeven®) treatment of platelet-related bleeding disorders. *Blood Coagul Fibrynolysis* 2000; 11, 1: 55–68.
10. Sobieszczyk S, Bręborowicz GH, Platcanov V, Tanchev S, Craig M, Kessler CM. Recombinant factor VIIa in the management of postpartum bleeds: an audit of clinical use. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006; 85 (10): 1238–1247;
  11. Hedner U. NovoSeven is a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrynolysis* 2000; 11: 107–111.
  12. Chuansumrit A, Treepongkaruna S. Combined fresh frozen plasma with rFVIIa in restoring hemostasis for invasive procedures in children with liver disease. *Thromb Haemost.* 2001; 85: 748–749.
  13. Kristensen J, Killander A, Hippe E. Clinical Experience with recombinant Factor VIIa in Patients with Thrombocytopenia. *Haemostasis* 1996; 26: 159–164.
  14. Friederich PW, Geerdink MGF, Spataro M. The effect of the administration of recombinant activated factor VII (NovoSeven) on perioperative blood loss in patients undergoing transabdominal retropubic prostatectomy: the PROSE study. *Blood Coagul Fibrynolysis* 2000; 11 (supl. 1); 129–132.
  15. Pickard JD, Krikpatrick PJ, Melsen T *et al.* Potential role of NovoSeven in the prevention of rebleeding following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Blood Coagul Fibrynolysis* 2000; 11 (supl. 1); 117–120.
  16. Liem A, Biesma DH *et al.* Recombinant activated factor VII for faset aneurysms in patients with normal haemostatic mechanisms. *Thromb Haemost.* 1999; 82: 150–151.
  17. Didomenico RJ, Massad MG, Kpondu J, Navarro RA, Geha AS. Use of recombinant activated factor VII for bleeding following operations requiring cardiopulmonary bypass. *Chest* 2005; 127: 1828–1835.
  18. Wahlgren CM, Swedenborg J. The use of recombinant activated factor VII to control bleeding during repair of suprarenal abdominal aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003; 26: 221–226.
  19. Manning BJ, Hynes NM, Sultan CS. Recombinant factor VII a in the treatment of intractable bleeding in Vascular surgery. *Eur J Endovasc Surg.* 2005; 30: 525–527.
  20. Kenneth DB, Riou B, Warren B *et al.* Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severity injured trauma patients: two parallel randomized, placebo controlled, double blind clinical trials. *J Trauma* 2005; 59: 8–18.

**Adres do korespondencji (Address for correspondence):**

Prof. UM dr hab. med. Grzegorz Oszkinis  
Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń UM im. Karola Marcinkowskiego  
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, Poland  
tel. (061) 854-91-41  
e-mail: goszkinis@gamed.poznan.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.02.2007 r.