

LÉČBA SUBARACHNOIDEÁLNÍHO KRVÁCENÍ POMOCÍ NOVOSEVEN

MUDr. Antonín Hluší¹, doc. MUDr. Věra Krčová, CSc.¹, MUDr. Andrea Bártková²,
MUDr. Bohdan Křupka, Ph.D.², MUDr. Jana Zahálková, Ph.D.³

¹Hemato-onkologická klinika FN v Olomouci

²Neurologická klinika FN v Olomouci

³III. interní klinika FN v Olomouci

V článku představujeme novou léčebnou možnost v přístupu k těžkým, život ohrožujícím krvácením. Vlastní zkušenost s preparátem NovoSeven popisujeme u případu úspěšné léčby subarachnoideálního krvácení.

Úvod

V posledních letech se klasické terapeutické možnosti při zástavě krvácení (čerstvě zmražená plazma, deriváty koagulačních faktorů, trombokoncentráty, antifibrinolytika a syntetická hemostyptika) rozšířily o další hemostatické agens – rekombinantní faktor VIIa – rFVIIa (genericky – eptacogum alfa, prep. NovoSeven firmy NovoNordisk). S nasázkou bývá někdy označován jako „univerzální hemostatické agens“.

NovoSeven byl původně vyvinut pro léčbu krvácení u pacientů s hemofilii a přítomností inhibitoru (specifická protilátka proti koagulačním faktorům VIII a IX). V této indikaci byla od roku 1988 jeho účinnost potvrzena v řadě studií. Zanedlouho byly objeveny mnohem širší možnosti hemostatického působení tohoto preparátu, které jsou dány mechanismem účinku rFVIIa. NovoSeven indukuje hemokoagulaci tvorbou komplexů s tkáňovým faktorem (TF), který je uvolňován po poranění z poškozených tkání. Vzniklý komplex TF-FVIIa vede po několika krocích k tvorbě trombinu v místě poškození, aktivaci destiček a postupně k lo-

kalizované tvorbě fibrinové hemostatické zátky (obrázek 1). Potenciace koagulační kaskády je tedy dána supranormální hladinou FVIIa po aplikaci léku, která vyvolá vazbu na všechny receptory TF v místě poranění dostatečnou tvorbu trombinu, a tím je umožněno navození hemostázy i u pacientů s nedostatečnou krevní srážlivostí způsobenou různými příčinami.

NovoSeven byl úspěšně použit mimo léčby krvácení u hemofiliků s inhibitorem i u krvácících pacientů s koagulopatií při deficitu FVII, uremií, jaterním postižením, trombocytopenií i trombocytopatií. V poslední době přibývá pozitivních zkušeností s léčbou u akutního, život ohrožujícího krvácení (kardiochirurgie, při chirurgických komplikacích, traumatech, krvácení do GIT atd.). V řadě medicínských oborů je efektivita léčby posuzována v rámci mezinárodních studií. Práce izraelských autorů popisuje statisticky významný pokles frekvence a tíže krvácivých komplikací u pacientů s válečnými traumaty.

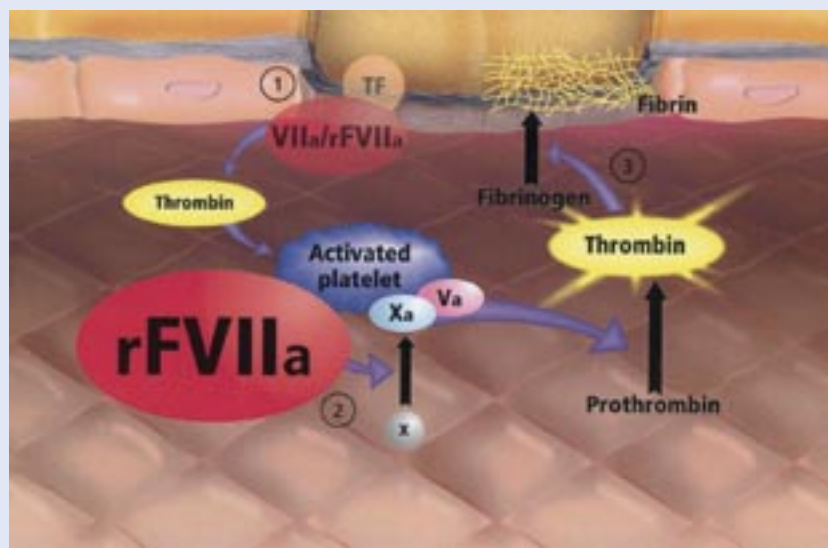
V našich podmínkách je preparát vyhrazen pro léčbu akutních, život ohrožujících

krvácení, zejména u nemocných s inhibitorem. V urgentní medicíně by indikace léku měly respektovat doporučení ČRSARIM (Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny). Podání má být vyhrazeno pro jinak nezvladatelná krvácení po vyčerpání ostatních možností.

Pro podání NovoSeven existuje několik schémat. Nejčastěji se podává ve formě nitrožilního bolusu v dávce 90 µg/kg, který se podle klinického efektu může opakovat po 2–3 hodinách (dáno krátkým poločasem FVII). Z klinického hlediska má preparát dobrý profil bezpečnosti, i když v některých situacích může být podání kontraindikováno pro jeho trombogenní potenciál. Protože jde o rekombinantní preparát, jeho velkou výhodou je nemožnost přenosu infekčních nemocí ve srovnání s krevními deriváty. Možnost laboratorního sledování účinku NovoSeven dostupná není.

Naopak vysoká finanční nákladnost léčby jeho širší použití určitě limituje (jedna dávka u 80 kg pacienta přijde pojišťovnu téměř na 200 tis. Kč).

Obrázek 1. Mechanismus působení NovoSeven



Kazuistika

Uvádíme případ 53letého pacienta, který byl v září 2002 přijat na neurologickou kliniku pro alternující hemiparézu vlevo s pravostrannou lézí postranního smíšeného systému a meningeální dráždění s klinickým podezřením na krvácení do centrálního nervového systému.

Anamnesticky šlo o pacienta s chronickou renální insuficiencí na podkladě IgA glomerulonefritidy v dialyzačním programu, který 10 dnů před přijetím na neurologickou JIP podstoupil transplantaci kádaverózního štěpu. Funkce štěpu byla dobrá, 2. den po transplantaci byla nutná chirurgická revize pro krvácení v oblasti hilu sleziny, které bylo řešeno evakuací hematomu. Jinak byl potransplantační vývoj hodnocen jako uspokojivý. Týden po výkonu se stav komplikoval krutou cefaleou

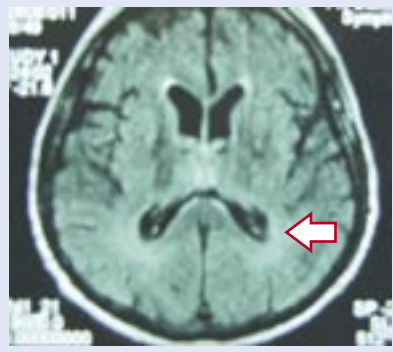
Obrázek 2. CT obraz SAH



s vegetativním doprovodem, fotofobií, asociovanou s dekompenzací sekundární arteriální hypertenze. Neurology byl zjištěn pozit. meningeální syndrom s pyramidovými iritacemi na dolních končetinách. První CT mozku vyznělo negativně. Další den došlo k rozvoji levostranné centrální hemiparézy a následně k postižení postranního smíšeného systému na straně pravé. Kontrolní CT mozku opět nevykazovalo patologický nález.

Pro zhoršující se klinický stav byl pacient s GCS 14 (Glasgow Coma Scale score) přelo-

Obrázek 3. Kontrolní MR po léčbě



žen z chirurgie na neurologickou JIP k dalšímu řešení. 4. den po vzniku klinických příznaků třetí CT vyšetření mozku již verifikovalo klinickou úvahu o subarachnoideálním krvácení (SAH) a prokázalo subarachnoideální porci krve v postranních komorách, v oblasti III., IV. komory a interparietálně (obrázek 2).

SAH bylo rovněž potvrzeno likvorologicky. MR angiografie cerebrálního řečiště nezjistila zdroj krvácení, přesto progredovala porucha vědomí i neurologický deficit. Zejména atypicky opakovaný nález floridního čerstvého krvácení v mozkomíšním moku vedl k úvaze o možnosti koagulopatie či

trombastenie. Provedená hemokoagulační vyšetření (Quick, aPTT, trombinový čas, fibrinogen, hladina von Willebrandova faktoru, počet trombocyt, krvácivost) patologii neshledala. Pro možnost uremické trombopatie byl aplikován trombokoncentrát. Ani tento terapeutický pokus ale nevedl k zastavení SA krvácení. Při další progresi neurologického nálezu podmíněném pokračujícím SA krvácením bylo hematologem, přestože nebyla prokázána koagulační porucha, indikováno podání koagulačního faktoru VIIa. Preparát NovoSeven byl podán ve formě i.v. bolusu ve třech dávkách (90 ug/kg) po 2 hodinách. Vzhledem k vysokému riziku trombembolie (anamnestický údaj o prodělané hluboké žilní trombóze DK, prokázaná APC-rezistence při heterozygotní formě Leidenské mutace, heterozygotní forma PAI 4G/5G, imobilizace, aplikace koagulačního faktoru) bylo podání zajištěno vyšší profylaktickou dávkou nízkomolekulárního heparinu. Podání koncentráту FVIIa bylo pacientem dobře tolerováno, komplikace či nežádoucí účinky nebyly pozorovány. Bezprostřední účinek léčby nebylo při dané lokalizaci krvácení možno hodnotit. Pro iatrogení epidurální hematom v horním

úseku bederní páteře po opakovaných lumbálních punkcích bylo další likvorologické vyšetření kontraindikováno. Účinek léčby tak byl hodnocen nepřímě. Stav pacienta se stabilizoval a v dalších dnech se postupně zlepšovala porucha vědomí, ustoupil meningeální syndrom. Tyto nepřímé známky sanace SAH byly potvrzeny po třech týdnech při MRI mozku (obrázek 3). Po rehabilitaci, kdy byl nemocný již schopen chůze s dopomocí, byl přeložen na rehabilitační oddělení. Dnes je pacient plně samostatný, bez významnějšího neurologického deficitu. Dále je sledován ambulantně v transplantační nefrologické poradně, funkce štěpu je rovněž dobrá.

Závěr

Naše zkušenost potvrzuje univerzální hemokoagulační potenciál rekombinantního faktoru VIIa (NovoSeven).

Vzhledem k nákladnosti a rizikům terapie musí být indikace vždy pečlivě zvážena.

V současné době je terapie u nás indikována pouze po schválení hematologem. Hemostatická účinnost NovoSeven byla již potvrzena u četných krvácivých komplikací v řadě medicínských oborů.

Literatura

1. Eikelboom JW. Recombinant activated factor VII for the treatment of life-threatening haemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis* (2003); 14 (8); S713–717.
2. Erhardtsen E. Ongoing NovoSeven trials. *Intensive Care Med* (2002); 28; S248–255.
3. Hedner U. Recombinant activated factor VII as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis* (1998); 9 (Suppl 1); S147–152.
4. Martinowitz U. et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* (2001); 51; S431–438.
5. Mayer SA. Intracerebral hemorrhage: natural history and rationale of ultra-early hemostatic therapy. *Intensive Care Med* (2002); 28; S235–240.