

Pregledni prispevek/Review article

MEHANIZEM DELOVANJA REKOMBINANTNEGA FAKTORJA VIIa IN UPORABA PRI STANJIH, KI JIH SPREMLJA HUDA KRVAVITEV

MODE OF ACTION OF RECOMBINANT FACTOR VIIa AND THE USE IN SEVERE HAEMORRHAGE STATES

Adela Stecher, Boriana Kremžar

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Center za intenzivno terapijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2005-12-02, sprejeto 2006-03-15; ZDRAV VESTN 2006; 75: 241–6

Ključne besede faktorji koagulacije; neobvladljiva krvavitev; tromboza; kirurški bolniki; operativni posegi

Izvleček

Izhodišča

Difuzne, nekirurške krvavitve povečujejo umrljivost kirurških bolnikov. Vzrok zanje so motnje hemostaze različne etiologije. Če krvavitve navkljub standardnim ukrepom ne moremo ustaviti, lahko uporabimo rekombinantni faktor VIIa (rFVIIa). Kompleks rFVIIa – tkivni faktor (TF) aktivira faktorje koagulacije, zato se tvorijo velike količine trombina. Ta deluje na fibrinogen in hkrati aktivira velike količine faktorja XIII in trombin – aktivirajoči inhibitor fibrinolize (TAFI). Nastali fibrinski strdek je močnejši in odpornejši na fibrinolizo od običajnega. rFVIIa v visokih plazemskih koncentracijah lahko neodvisno od TF aktivira faktor IX in X na površini trombocitov. Čeprav se delovanje rFVIIa omejuje na mesto poškodbe, je možen zaplet tromboza. Previdnost je potrebna pri bolnikih s sepsa, z obsežnimi nekrozami tkiv in aterosklerotičnimi spremembami. Pred uporabo rFVIIa morajo biti izpolnjeni naslednji pogoji: krvavitev je nekirurška in se ne ustavlja kljub standardnim ukrepom; bolnik ne sme biti podhlajen; število trombocitov naj bo višje od $50 \times 10^9/l$ (razen takrat, ko je indikacija za njegovo uporabo trombocitopenija); koncentracija fibrinogena naj bo višja od 50 mg/l; pH krvi naj bo višji od 7,2. Začetni odmerek rFVIIa je 90–120 µg/kg intravensko. Če se krvavitev ne ustavi, damo drugi odmerek 90–100 µg/kg najkasneje v dveh urah. Specifične laboratorijske preiskave za določanje učinka rFVIIa ni na voljo. Znano je, da se ob uporabi rFVIIa vrednost protrombinskega časa (PČ/INR) normalizira.

Zaključki

rFVIIa je učinkovito zdravilo za zaustavitev neobvladljivih krvavitev. Potrebno je opraviti dodatne študije, s pomočjo katerih bo mogoče potrditi morebitne, še nepoznane stranske učinke in določiti optimalne pogoje za uporabo.

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Prim. asist. Adela Stecher, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Center za intenzivno terapijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Key words

coagulation factors; untractable haemorrhages; thrombosis; surgical patients; surgical procedures

Abstract**Background**

Diffuse non-surgical life threatening haemorrhages are common cause of death in surgical patients. They are usually caused by a disorder of haemostasis of different aetiologies. When the haemorrhage can not be stopped with standard measures, we can resort to the rFVIIa preparation. Numerous studies have proven the effectiveness of rFVII in treating of untractable haemorrhages as well as in preventing the haemorrhages in patients with known blood coagulation disorders. When high dosages of rFVIIa, which binds to tissue factor (TF), are administered, huge quantity of thrombin forms. Thrombin affects fibrinogen and at the same time activates huge quantity of factor XIII and of Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI). The created fibrin clot is more resistant to fibrinolysis than a normal one. It is also important to know that rFVIIa in high concentrations can activate factors IX and X on the surface of thrombocytes, independently of TF. The effect of rFVIIa is limited to the location of injury but despite this there is a possibility of thrombosis. Because rFVIIa binds not only to the TF containing cells, but also to injured cells containing phosphatidyl serine, caution is needed where septic patients, patients with extensive tissue necrosis or with atherosclerotic changes are concerned. The following facts must hold true in order for rFVIIa to be administered: the haemorrhage is non-surgical and does not stop after application of standard measures; the patient does not suffer from hypothermia; the platelets value is higher than $50 \times 10^9/l$ (except when thrombocytopenia is the indication for use); the fibrinogen value is higher than 50 mg/l; blood pH is higher than 7.2.

The initial intravenous dosage of rFVIIa should be 90–120 µg/kg; if the haemorrhage does not stop, we administer the second dosage, 90–100 µg/kg, in the interval of up to 2 hours. There is no specific laboratory test; however it is known that, when using rFVIIa, the value of prothrombin time (PT/INR) normalizes or reaches even supraphysiological values.

Conclusions

rFVIIa was successfully used in many surgical patients with diffuse bleeding. Despite this several additional studies have to be carried out in order to find out other, for now still not known adverse events and to determine conditions for the optimal efficacy of the preparation.

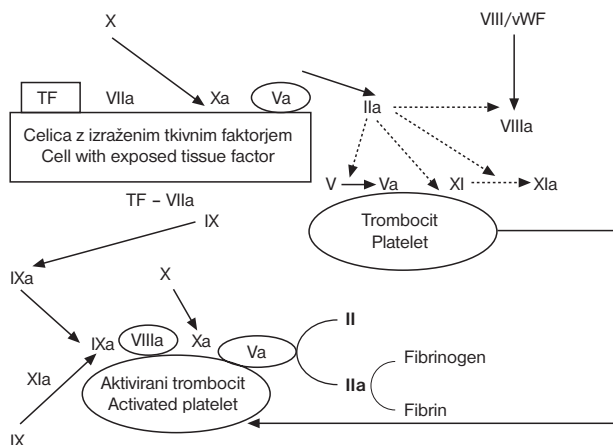
Uvod

Kirurško neobvladljive, difuzne, mikrovaskularne krvavitve so pogost zaplet, ki povečuje umrljivost kirurških bolnikov. Glavni vzroki zanje so pridobljene motnje v strjevanju krvi, ki so posledica šoka, travme, seapse, opeklin in stanj, ki oslabijo imunski sistem organizma. Motnje koagulacije s posledičnimi življenjsko ogrožujočimi krvavitvami se lahko pojavljajo tudi pri bolnikih s kronično boleznijo jeter, s poškodbo jeter ali ob transplantaciji jeter, pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulacijska sredstva ter pri trombocitopeničnih bolnikih. Pri mnogih privede do motenj v strjevanju krvi že sam operativni poseg (prostataktomija, kardio- in nevrokirurški posegi, ortopedske operacije idr.). Zlasti pri poškodovancih so krvavitve posledica motnje, podobne diseminirani intravaskularni koagulaciji (DIK, DIC-like), hemodilucije, podhladitve ter motenj v acidobaznem ravnovesju (1). Kadar z nadomeščanjem krvi in s standardnimi ukrepi (infuzija sveže zmrznjene plazme, trombocitne plazme, dajanje vitamina K, dajanje antifibrinolitikov) krvavitve ne moremo ustaviti, imamo v zadnjih letih na voljo rekombinantni faktor VIIa (rFVIIa). Čeprav je pripravek za sedaj registriran le za uporabo pri hemofiliji A in B z inhibitorji, pri pridobljeni hemofiliji, pri priroje-

nem pomanjkanju F VII in pri Glanzmannovi trombasteniji, so klinične študije dokazale njegovo učinkovitost tudi pri drugih, prej omenjenih motnjah hemostaze. rFVIIa uspešno uporabljamo za zdravljenje akutnih neustavljivih krvavitev, pred planiranim operativnim posegom pa tudi za preprečevanje krvavitev pri bolnikih z znanimi motnjami v strjevanju krvi.

Delovanje rFVIIa

rFVIIa se v telesu veže, tako kot fiziološki, s tkivnim faktorjem (TF), ki se nahaja na površini celic subendotelija na mestu žilne poškodbe. Nastali kompleks rFVIIa – TF aktivira FIX in FX v FIXa in FXa. FXa se na subendotelijskih celicah veže s svojim kofaktorjem FVa, kar privede do tvorbe manjše količine trombina. Trombin aktivira trombocite, FV, FVIII, FXI in FXIII. Na površino aktiviranih trombocitov se vežejo FVa, FVIIIa in FIXa. FVIIIa in FIXa tvorita kompleks, ki aktivira velike količine FX v FXa. V nadaljnjem procesu se na površini trombocitov FXa veže s FVa, kar omogoča pretvorbo velikih količin protrombina v trombin. Trombin pretvarja fibrinogen v fibrin, zato nastaja na mestu žilne poškodbe fibrinski strdek (Sl. 1). Po visokih odmerkih rFVIIa je njegova raven v krvi znatno višja od fiziološke, zato je nastajanje trombina hi-



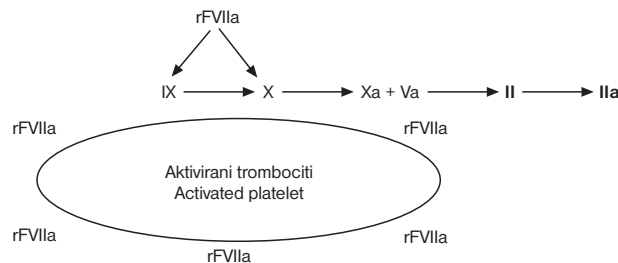
Sl.1. Mehanizem delovanja rekombinantnega FVIIa.

Figure 1. Mechanism of action of recombinant FVIIa.

trejše in obilnejše. Fibrinski strdek, ki nastane v prisotnosti visoke koncentracije trombina, ima v primerjavi z normalnim drugačno strukturo, je močnejši in odpornejši na fibrinolizo. Visoke koncentracije trombina namreč aktivirajo velike količine faktorja XIII, ki omogoča močnejše verižno prepletanje fibrina, in inhibitorja fibrinolize, ki ga aktivira trombin (TAFI), ki zavira fibrinolizo (2). Klinično pomembno je tudi dejstvo, da se rFVIIa v visokih plazemskih koncentracijah ($0,3 \mu\text{g/ml} = 5 \text{ uM}$) veže na aktivirane trombocite, fosfolipidne mešičke in monocyte ter neodvisno od TF neposredno aktivira faktor X na njihovi površini (3). Tako stimulira tvorbo trombina, ki ni odvisen od prisotnosti TF. Čeprav je koncentracija trombina v tem primeru nižja kakor ob prisotnosti faktorja IX, je kljub temu dovolj visoka, da se tvori hemostatski strdek. Na omenjenem mehanizmu delovanja temelji učinkovitost rFVII pri hemofiliji z inhibitorji in pri pridobljeni hemofiliji. Prav tako je dokazano, da rFVIIa v visokih koncentracijah neodvisno od TF neposredno aktivira faktor IX na površini trombocitov (4) (Sl. 2). Ta skupaj s svojim kofaktorjem VIIIa aktivira faktor X, kar privede do tvorbe dovolj velikih količin trombina na površini vsakega posameznega trombocita. Tako se fibrinski strdek tvori tudi v primerih, ko je število trombocitov znižano (5).

Stranski učinki rFVIIa

Čeprav se učinek delovanja rFVIIa omejuje na mesto poškodbe, je po navedbah v literaturi tromboza sicer redek, vendar možen zaplet. Aledort je izračunal, da je možnost za nastanek tromboze pri zdravljenju z rFVIIa 25 na vsakih 100.000 infuzij (6). Zlasti je potrebna previdnost pri dajanju visokih odmerkov rFVIIa pri bolnikih s povečanim tveganjem za nastanek tromboz, predvsem pri bolnikih s sepso, z obsežnimi nekrozami tkiv in obsežnimi aterosklerotičnimi spremembami, torej v primerih, v katerih je v krvi koncentracija TF povišana (7). Prav tako pa so nekateri avtorji mnenja, da se rFVIIa ne veže le na aktivirane trombocite in na celice, ki vsebujejo TF, ampak tudi na poškodovane celice, ki vsebujejo fosfatidyl se-



Sl. 2. Od TF neodvisno delovanje rekombinantnega FVIIa na površini aktiviranih trombocitov.

Figure 2. TF independent mechanism of action of recombinant FVIIa on platelet surface.

rin (4). rFVIIa na površini celic aktivira faktor X v Xa, kar privede do tvorbe trombina in s tem do povečane možnosti za razvoj tromboze. V raziskavah je Evert de Jonge s sodelavci ob uporabi rFVIIa dokazal majhen, a značilen porast koncentracije mediatorjev vnetja, interleukina 6 (IL_6) in interleukina 8 (IL_8) v plazmi, pri sicer zdravih preiskovancih. Ugotovil je, da lahko ta citokinski odgovor preprečijo, če pred vbizganjem rFVIIa uporabijo inhibitor TF-rFVIIa, nematode antiokoagulacijski protein c2 (rNAPc2) (8).

Indikacije in priporočila za uporabo rFVIIa

Glavna indikacija za uporabo rFVIIa je masivna, nekirurška krvavitev, ki je s standardnimi zdravili in pripravi iz krvi ne moremo ustaviti (9). Absolutna kontraindikacija za uporabo rFVIIa je umirajoči bolnik, relativna pa bolniki s tromboembolično boleznijo v zadnjih šestih mesecih (pljučna embolija, globoka venska tromboza, miokardni infarkt, cerebrovaskularni infarkt).

Po izraelskem predlogu smo v Sloveniji sprejeli priporočila za zdravljenje z rFVIIa (Društvo travmatologov Slovenije, Svet za reanimacijo, Združenje za urgentno medicino, Združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino pri Slovenskem zdravniškem društvu). Pred dajanjem morajo biti izpolnjeni naslednji pogoji:

- Krvavitev se ne ustavlja kljub kirurški hemostazi, nadomeščanju izgub krvi s koncentriranimi eritrociti in nadomestnemu zdravljenju s sveže zmrznjeno plazmo ter trombocitno plazmo.
- Bolnik ne sme biti podhlajen, saj je funkcija trombocitov pri hipotermiji zmanjšana. Prav tako je zmanjšana aktivnost faktorjev koagulacije in rFVIIa.
- Vrednosti trombocitov naj bodo pred aplikacijo rFVIIa višje od $50 \times 10^9/\text{l}$, razen v primeru, ko je trombocitopenija indikacija za uporabo rFVIIa. Če je število trombocitov nižje od zaželenih vrednosti, nadaljujemo z infuzijo trombocitne plazme.
- Vrednosti fibrinogena naj bodo višje od 50 mg/l . Kadar so vrednosti nižje, dodajamo sveže zmrznjeno plazmo.
- pH krvi naj bo višji od 7,2, ker se pri acidozi koagulabilnost krvi zmanjša, okrnjena pa je tudi učin-

kovitost rFVIIa. Pri nižjem pH dajemo bikarbonat. Okvirno pričnemo zdravljenje z rFVIIa potem, ko je bolnik že dobil 8 do 10 vrečk koncentriranih eritrocitov (KE), infuzijo sveže zmrznjene plazme (SZP) (1 enota na 4 vrečke KE), infuzijo koncentriranih trombocitov (1 pool = 6 enot/8 vrečk KE).

Odmerjanje rFVIIa

Začetni odmerek rFVIIa pri masivni krvavitvi je 90–120 µg/kg intravensko v bolusu. Če se krvavitev ne ustavi v 15–20 minutah, damo drugi odmerek 90–100 µg/kg najkasneje v dveh urah. Če je potreben tretji odmerek, ponovimo najprej nadomestno zdravljenje s sveže zmrznjeno plazmo in trombocitnim koncentratom, kalcijem in bikarbonati. Šele nato damo tretji odmerek 100 µg/kg. Ob tem ves čas spremljamo klinično stanje bolnika.

Spremljanje učinka rFVIIa

Žal ni na voljo specifične laboratorijske preiskave, s katero bi nadzirali učinek rFVIIa. Znano je, da se ob njegovi uporabi protrombinski čas (PČ)/oz. vrednost International Normalized Ratio (PČ/oz. INR) normalizirata ali dosežeta celo višje vrednosti od fizioloških (10). Če ostane vrednost INR pod normalno, je to običajno indikacija za drugi bolus rFVII. Učinkovitost rFVIIa je najpomembneje presojati po klinični sliki, to je s spremljanjem količine in hitrosti krvavitve ter hemodinamske stabilnosti bolnika. Obetavni metodi za spremljanje učinka rFVIIa sta trombelastografija in potencial endogenega trombina, izmerjen v trombocitni plazmi (6). Da bi se izognili trombotičnim zapletom, je potrebno pred in po dajanju rFVIIa poleg vrednosti PČ/INR spremljati tudi vrednosti aPTČ, fibrinogena, števila trombocitov in D-dimerov (10).

Uporaba rFVIIa pri najpogostejših motnjah koagulacije v kirurgiji

Okvarjena funkcija jeter

Bolezni in poškodbe jeter lahko privedejo do hudih motenj hemostaze zaradi zmanjšane sinteze faktorjev koagulacije, povečane fibrinolize ali trombocitopenije (11). Zaradi progresivne izgube parenhimskih celic pri jetrni cirozi je zlasti zmanjšana sinteza od vitamina K odvisnih faktorjev koagulacije (faktorja II, VII, IX, X) in proteinov C ter S. Ker ima faktor VII najkrajšo življenjsko dobo, se njegova koncentracija zniža najprej. Najpogostejše je pri okrnjeni jetrni funkciji pojavljajo krvavitve v prebavilih, velika nevarnost krvavitve pa preti tem bolnikom tudi med diagnostičnimi postopki (biopsija jeter), med obsežnimi operacijami in pri presaditvi jeter. Uporaba rFVIIa je pri okrnjeni jetrni funkciji s hudimi motnjami strjevanja krvi indicirana za preprečevanje krvavitve pred načrtovano operacijo, laparoskopsko jetrno biopsijo, pred in med transplantacijo jeter ter za zdravljenje očitne krvavitve med in po operativnih posegih (11). Raz-

pon v raziskavah uporabljenih učinkovitih odmerkov je med 5–120 µg/kg, danih 1–2-krat. V literaturi je opisan učinkovit odmerek 90 µg/kg pri masivni krvavitvi, ki je bila posledica hude poškodbe jeter (12).

Poškodbe

Motnja koagulacije krvi, ki lahko privede do hude, t. i. koagulopatske krvavitve, se pri poškodovancih pojavi že kmalu po poškodbi. Patofiziologija popoškodbene koagulopatije je kompleksna in odvisna od številnih dejavnikov (13). Ti so:

1. Aktivacija koagulacije s porabo faktorjev koagulacije in trombocitov ter aktivacijo fibrinolize, kar daje sliko, podobno DIK (DIC-like). Za razliko od DIK pri motnji ne prihaja do difuzne intravaskularne koagulacije, temveč do hemoragične diateze (7).
2. Hiperfibrinoliza zaradi povečane aktivnosti t-PA.
3. Hemodilucija zaradi vnosa velikih količin kristaloidov in koloidov privede do znižane ravni faktorjev koagulacije. Najhitreje je znižana koncentracija fibrinogena, sledi mu protrombin, trombociti ter faktor koagulacije V in VII (13). Koloidne raztopine, zlasti tiste z molekularno težo, ki je večja od 400.000, znatno znižajo raven kompleksa faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja, kar privede do pridobljene von Willebrandove bolezni (7).
4. Hipotermija upočasni encimske procese koagulacijske kaskade in kvari funkcijo trombocitov.
5. Masivna transfuzija konzervirane krvi, v kateri ni faktorjev koagulacije in trombocitov. S svežo zmrznjeno plazmo lahko faktorje koagulacije nadomestimo. Trombociti, ki jih nadomeščamo s trombocitnim koncentratom, pa so funkcijsko manj vredni. Zato se lahko zgodi, da se kljub njihovemu normalnemu številu krvavitve ne zmanjšuje (7).
6. Metabolne spremembe, kot je acidoza ter motnje elektrolitov, kot sta hipokalcemija in hiperkaliemija, zmanjšujejo koagulabilnost krvi.

Nadomeščanje tekočin in krvi, korekcija acidoze, ogrevanje bolnika, nadomeščanje faktorjev koagulacije s sveže zmrznjeno plazmo ter nadomeščanje trombocitov so osnovna načela zdravljenja šokiranih travmatiziranih bolnikov. Kadar pa krvavitve kljub temu ne moremo ustaviti, je indicirana uporaba rFVIIa (9). Prav pri poškodovancih so rFVIIa največkrat uporabili, zato je pri teh opravljenih tudi največ študij. Izkazalo se je, da je primeren prvi odmerek rFVIIa 90–120 µg/kg (7). Če hemostaza v dvajsetih minutah še ni zadovoljiva, sledi prvemu drugi odmerek 90–100 µg/kg (7). Po podatkih iz študij se je ob uporabi rFVIIa znatno zmanjšala potreba po transfuzijah koncentriranih eritrocitov, ob tem ni prišlo do sistemske aktivacije koagulacije, klinično stanje poškodovancev pa se je znatno izboljšalo (14).

Trombocitopenija

O trombocitopeniji govorimo, kadar je število trombocitov nižje od $140 \times 10^9/l$. Trombocitopenija je pri kirurških bolnikih običajno posledica skrajšane življenjske dobe cirkulirajočih trombocitov zaradi porabnostne koagulopatije, ki spremlja septična stanja. Šte-

vilo trombocitov je lahko zmanjšano tudi zaradi njihove sekvestracije, do katere prihaja ob hipotermiji ali hipersplenizmu in zaradi hemodilucije ob vnosu večjih količin raztopin kristaloidov, koloidov ali koncentriranih eritrocitov. Nevarnost krvavitev se pri manjši poškodbi pojavlja pri številu trombocitov med $40-60 \times 10^9/l$, spontane krvavitve pa nastopijo pri številu $20 \times 10^9/l$ (15). Infuzija trombocitne plazme je vsekakor na mestu, žal pa se lahko pri velikem vnosu le-te pojavi imunski odgovor na humani levkocitni antigen (HLA) trombocitov dajalcev (16). rFVIIa lahko uporabimo pri trombocitopeniji kot zdravilo za preprečevanje krvavitev pred načrtovanim operativnim posegom ali za zdravljenje krvavitve. Kot učinkoviti so se izkazali odmerki $50-100 \mu g/kg$, enkrat ali večkrat v presledku dveh ur (15).

Antikoagulacijska sredstva

Nizkomolekularni heparini, pentasaharidi (fondaparin), lepirudin in antagonisti vitamina K (varfarin) so pogosto uporabljana sredstva za preprečevanje in zdravljenje tromboz. Najpogostejši zaplet, ki spremlja uporabo antikoagulantov, je krvavitev. Če nastopi krvavitev pri bolnikih na varfarinu, vključuje standardno zdravljenje dajanje vitamina K in sveže zmrznjene plazme. Pogosto pa je glede na obseg krvavitve konverzija predolgotrajna. Študije so pokazale, da dosežemo z uporabo rFVIIa v enkratnem do dvakratnem odmerku $20-90 \mu g/kg$ uspešno konverzijo učinka varfarina (15). Učinek nizkomolekularnega heparina konvertiramo s protamin sulfatom. Vendar konverzija ni popolna, zato se krvavitev lahko nadaljuje. Pri nekaterih bolnikih je uporaba protamin sulfata celo kontraindicirana. Pentasaharidi in lepirudin specifičnega antidota nimajo. Po uporabi rFVIIa v odmerku $90 \mu g/kg$ se je normalizirala zaradi fondaparina podaljšana vrednost aktiviranega parcialnega trombooplastinskega časa (aPTČ) in protrombinskega časa (PČ) (17). rFVIIa je učinkovit pripravek za konverzijo omenjenih antikoagulacijskih zdravil, kadar ti privedejo do ogrožujočih krvavitev ali kadar je pri bolniku na antikoagulantnem zdravljenju potrebno opraviti neodložljivi operativni poseg (18).

Operativni posegi

rFVIIa je bil kot sredstvo za zaustavljanje krvavitve uporabljen pri številnih operacijah. V odmerku $30 \mu g/kg$ so ga z uspehom uporabili pri operacijah na srcu, v odmerku $20-40 \mu g/kg$ pa pred načrtovanimi transabdominalnimi prostatektomijami (10). Prav tako se je izkazal kot učinkovit pri krvavitvi med operacijo ščitnice, pri medporodni in poporodni krvavitvi, med operacijo na hrbtnici, pri masivni krvavitvi med operacijo rektuma in kolka, med operacijo na pljučih, pri krvavitvi med histerektomijo ter med presaditvijo jeter v odmerkih med $70-90 \mu g/kg$ (19). V nobenem od navedenih primerov niso ugotavljali peri- ali postoperativnih zapletov. Za sedaj rFVIIa ni indiciran za rutinsko uporabo pred elektivnimi operativnimi posegi (6).

Zaključki

Zaradi svojega specifičnega mehanizma delovanja je bil rFVIIa uspešno uporabljen pri številnih bolnikih s hudimi, neobvladljivimi krvavitvami, ki so bile posledica motenj hemostaze različne etiologije. Kljub temu je potrebno opraviti nadaljnje študije ter na podlagi dobljenih rezultatov določiti: optimalni čas in odmere za dajanje rFVIIa; pripravke iz krvi, ki so najprimernejši za sočasno uporabo; vrednost faktorjev koagulacije, števila trombocitov, telesne temperature in pH krvi, pri kateri je učinek pripravka najboljši (14). Prav tako pa je potrebno še ugotoviti, ali ima pripravek poleg tromboze še druge, doslej nepoznane stranske učinke.

Literatura

1. Dutton RP, McCunn M, Hyder M. Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 2004; 57: 709-19.
2. Antonovic JP, Antonovic A. Does recombinant factor VIIa, apart from overall hemostasis, regulate TAFI dependent fibrinolysis? In vitro analysis using overall hemostasis potential (OHP) assay. *Thromb Haemost* 2003; 90: 620-27.
3. Midathada MV, Mehta P, Waner M, Fink LM. Recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 124-37.
4. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Brit J Haematol* 1997; 99: 542-7.
5. Gerotziakas GT, Zervas C, Gavrielidis G, Tokmaktsis HE, Papaioannou M, Lazaridou A, et al. Effective hemostasis with rFVIIa treatment in two patients with severe thrombocytopenia and life-threatening hemorrhage. *Am J Hematol* 2002; 69: 219-22.
6. Spahn DR, Tucci DR, Makris M. Is recombinant FVIIa the magic bullet in the treatment of major bleeding? *Brit J Anaesth* 2005; 94: 553-5.
7. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 2001; 51: 431-9.
8. De Jonge E, Friederich PW, Vlasuk GP, Rote WE, Vroom MB, Levi M, et al. Activation of coagulation by administration of recombinant factor VIIa elicits interleukin 6 (IL-6) and IL-8 release in healthy human subject. *CDLI* 2003; 10: 495-7.
9. Barletta JF, Ahrens CL, Tyburski JG, Wilson RF. A review of recombinant factor VII for refractory bleeding in nonhemophilic trauma patients. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 2005; 58: 646-51.
10. Heuer L, Blumenberg D. Recombinant factor VIIa - a new option in intractable bleeding? *Int J Intens Care* 2003; 10: 73-80.
11. Erhardttsen E. Ongoing NovoSeven trials. *Intensive Care Med* 2002; 28: 245-55.
12. O'Neil PA, Bluth M, Gloster ES, Wali D, Priovolos S, DiMaio TM, et al. Successful use of recombinant activated factor VII for trauma - associated hemorrhage in a patient without preexisting coagulopathy. *J Trauma* 2002; 52: 400-5.
13. Lynn M, Jeroukhimov I, Klein Y, Martinowitz U. Updates in the management of the severe coagulopathy in trauma patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 241-7.
14. Boffard KD, Riou B, Warren B, Tsai Choong PI, Rizoli S, Rossaint R, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: Two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 2005; 59: 8-18.
15. Kessler C. Haemorrhagic complications of thrombocytopenia and oral anticoagulation: is there a role for recombinant activated factor VII? *Infect Crit Care* 2001; 51: 431-9.
16. Kristensen J, Killander A, Hippe E, Helleberg C, Ellegard J, Holm JK, et al. Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Haemostasis* 1996; 26 Suppl 1: 159-64.

17. Levi M, Bijsterveld NR, Keller TT. Recombinant factor VIIa as an antidote for anticoagulant treatment. *Sem Hematol* 2004; 41 Suppl 1: 65-9.
 18. Kessler CK. Role of factor VIIa in thrombocytopenia and anticoagulation - induced bleeding. In: Hematology Forum. Treatment of critical bleeding in the ICU - 22nd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (ISICEM); 2002 March 19-22; Brussels, Belgium: Medical Educational Network; 2002.
 19. O'Connell NM, Perry DJ. The use of recombinant factor VIIa in surgical bleeding in nonhemophilic patients. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2003; 5: 31-6.
-