# Doświadczenia własne z zastosowaniem rekombinowanego aktywowanego czynnika VIIa (NovoSeven) w leczeniu ciężkich krwotoków w kardiochirurgii

## Experience of NovoSeven administration in the management of severe haemorrhage following cardiac surgery

Grażyna Michalska-Krzanowska[1], Renata Stanek[2], Ryszard Grzegrzółka[3]

[1]Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii SPSK Nr 1 PAM, Szczecin-Police
[2]Odział Intensywnej Terapii SPSK Nr 2 PAM, Szczecin
[3]Zakład Patologii SPSK Nr 2 PAM, Szczecin

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2008; 5 (2): 158–162

### Streszczenie

**Wstęp:** Ciężkie krwotoki podczas zabiegów kardiochirurgicznych są często trudne do opanowania. Skuteczność postępowania z zastosowaniem tradycyjnych środków przeciwkrwotocznych nie zawsze daje pozytywne rezultaty.
**Cel pracy:** Autorzy ocenili skuteczność wprowadzenia do praktyki klinicznej rFVIIa w wybranej grupie chorych z trudnymi do opanowania krwawieniami okołooperacyjnymi.
**Materiał i metody:** rFVIIa został zastosowany u 20 chorych podczas zabiegów kardiochirurgicznych. Wszyscy chorzy odznaczali się prawidłowym układem krzepnięcia przed zabiegiem operacyjnym. Autorzy porównali średnią utratę krwi w ciągu 12 godz. przed podaniem i po podaniu rFVIIa oraz dynamikę krwawienia przed leczeniem i po leczeniu rFVIIa. Średnia dawka rFVIIa wynosiła 39,23±20,70 µ/kg.
**Wyniki:** Po wyczerpaniu możliwości terapeutycznych przy użyciu tradycyjnych leków przeciwkrwotocznych zdecydowano o włączeniu rFVIIa. Po podaniu dawki 14,45–81,35 µg/kg krwawienie zatrzymało się u 11 chorych. Wyraźnie zmniejszyło się u 7 chorych. 2 chorych otrzymało dodatkową dawkę preparatu z dobrym rezultatem. Podanie rFVIIa u większości chorych wyraźnie ograniczyło ilości przetaczanych preparatów krwi i stabilizację parametrów układu krzepnięcia.
**Wnioski:** rFVIIa jest w stanie poprawić wyniki leczenia i śmiertelność chorych w trudnych do opanowania krwawieniach okołooperacyjnych w kardiochirurgii.
**Słowa kluczowe:** rekombinowany czynnik VIIa, krwawienie, kardiochirurgia.

### Abstract

**Background:** Severe bleeding in cardiac surgery is often difficult to manage. The efficacy of traditional drugs is variable, which is why it is necessary to use newer agents for beneficial control and prevention of massive bleeding.
**Aim:** of this study is clinical evaluation of efficacy of rFVIIa in the treatment of bleeding
during and after cardiac surgery.
**Material and Methods:** rFVIIa was used in 20 adult patients who underwent open heart surgery. All patients had normal coagulation parameters before surgery. We compared the amount of blood lost within 12 hours before and 12 hours after giving rFVIIa, and the dynamics of bleeding before and after treatment. The dosage of rFVIIa was 39.23±20.70 µ/kg.
**Results:** Indications for administration of rFVIIa were considered when there was postsurgical bleeding in the absence of surgical sources of bleeding and lack of efficacy of conventional haemostatic procedures. After administration of the first median dose (14.45-81.35 µg/kg) rFVIIa bleeding stopped in 11 patients and markedly decreased in 7 patients. 2 patients who did not benefit from initial rFVIIa administration received an additional dose with good results. After rFVIIa dosing transfusion for PRBC was reduced.
**Conclusions:** rFVIIa produces a potent haemostatic effect in bleeding events complicating cardiosurgical interventions.
**Key words:** recombinant activated factor VIIa, bleeding, cardiac surgery.

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Grażyna Michalska-Krzanowska, Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii SPSK Nr 1 PAM Szczecin-Police, ul. Siedlecka 2, 72-010 Szczecin-Police, tel. +48 91 425 69 74, e-mail: grazyna195@op.pl

## Wstęp

Wieloczynnikowość ryzyka chorych skierowanych do zabiegów kardiochirurgicznych jest istotnym problemem komplikującym przebieg dalszego leczenia. Wśród nich ciężkie krwawienia niejednokrotnie przesądzają o fatalnym losie chorego. Jest oczywiste, że uzyskanie dobrej hemostazy po otwarciu klatki piersiowej, przecięciu naczyń i struktur serca wypełnionych krwią pod ciśnieniem wymaga większej troski niż w innych specjalnościach operacyjnych. Dodatkowo leki kardiologiczne i antykoagulanty podawane wcześniej w tej grupie chorych powinny być przedmiotem szczególnej troski kardiochirurgów i anestezjologów. Sytuację dodatkowo komplikuje fakt wykonywania rozległych manewrów chirurgicznych w zakresie tkanek zmienionych patologicznie, kruchych u chorych dodatkowo heparynizowanych.

Właściwe postępowanie anestezjologiczne odgrywa więc niekwestionowaną rolę w zapobieganiu ewentualnym powikłaniom i wpływa na ograniczenie śmiertelności w tej grupie chorych. Warunki operacyjne stwarzają ciągłe zagrożenie destabilizacją hemodynamiczną.

Wielki postęp w kardiochirurgii w ostatnich latach łączy się z kwalifikacją chorych do operacji coraz trudniejszych, obciążonych wysokim ryzykiem operacji i znieczulenia. W tych wszystkich przypadkach uzyskanie po przeprowadzonej operacji całkowicie „bezkrwawego" pola operacyjnego graniczy wręcz z cudem. Jest zrozumiałe, że krwawienie „chirurgiczne" wymaga zaopatrzenia chirurgicznego. Z drugiej strony, zabieg operacyjny przeprowadzany w krążeniu pozaustrojowym może prowadzić do wielopunktowego zaburzenia homeostazy ustroju, w tym poważnych zaburzeń układu krzepnięcia. Jest zatem bardzo istotne, aby w procesie leczenia krwawień pooperacyjnych uwzględnić nie tylko przetoczenia krwi, ale także leczyć przyczynowo i objawowo zaburzenia krzepnięcia.

Jeżeli w trakcie zabiegu operacyjnego wystąpi nagłe, nieoczekiwane krwawienie, niereagujące na konwencjonalne, tradycyjne metody postępowania i krwawienie się utrzymuje, poszukuje się innych środków. Ciągłe krwawienie bowiem prowadzi w krótkim czasie do wstrząsu, na skutek którego dochodzi do zmniejszenia przepływu krwi ważnych dla życia narządów, hipotermii i kwasicy. To z kolei pogłębia krwawienie i doprowadza do koagulopatii. Koagulopatia, hipotermia i kwasica są „śmiertelną triadą" nieodwracalnego wstrząsu. Coraz większe zainteresowanie i częstsze zastosowanie wiąże się z ludzkim rekombinowanym czynnikiem VII (rFVIIa, NovoSeven, Novo Nordisk, Dania). Preparat ten został wprowadzony głównie do leczenia epizodów krwotocznych u chorych na hemofilię [1–3]. Od tego czasu z sukcesem stosowany jest w innych sytuacjach klinicznych, którym towarzyszą krwawienia, często zagrażające życiu chorych. Wskazania do stosowania tego preparatu rozszerzyły się o skazy osoczowe, krwawienia przy transplantacji wątroby, urazach, kardiochirurgii, ortopedii etc. [4–11].

Wielokierunkowy mechanizm działania NovoSeven i zastosowanie w zaburzeniach hemostazy o różnym i złożonym mechanizmie – nieprawidłowej funkcji i liczbie płytek, skazach osoczowych z uszkodzeniami ciągłości ściany naczynia, które występują po zabiegach w krążeniu pozaustrojowym – częściowo wyjaśnią jego skuteczność w hamowaniu krwawień po operacjach kardiochirurgicznych.

Autorzy przedstawiają własne, skuteczne doświadczenia z zastosowaniem preparatu NovoSeven w leczeniu ciężkich krwawień podczas operacji kardiochirurgicznych.

## Materiał i metody

Preparat NovoSeven został zastosowany u 20 dorosłych chorych w wieku od 41 do 74 lat (59,10±10,44) o wskaźniku BMI 25,48±4,03 do operacji kardiochirurgicznych przeprowadzanych w warunkach krążenia pozaustrojowego w latach 2004–2006 (tab. I). Do pozyskiwania danych dotyczących wskazań i efektywności podania NovoSeven stosowane były specjalnie opracowane ankiety. Wszyscy chorzy przed rozpoczęciem zabiegu chirurgicznego nie mieli zaburzeń w układzie krzepnięcia. U 3 chorych krwawienie rozpoczynało się wkrótce po zakończonym zabiegu na sali operacyjnej. U 17 chorych ciężkie krwawienie wystąpiło po zakończonym zabiegu operacyjnym (3–6 godz.) na oddziale intensywnej terapii (OIT). Leczenie krwawienia obejmowało zastosowanie klasycznej terapii z intensywnym wyrównywaniem objętości krwi krążącej płynami koloidowymi i krystaloidami z jednoczesnym uzupełnianiem elementów układu krzepnięcia oraz krwinek czerwonych (KKCz, FFP, KKP). Podawane były również leki przeciwkrwotoczne, witamina C, cyklonamina, witamina K, aprotynina. Konwencjonalne metody leczenia okazały się nieskuteczne. Utrzymujące się krwawienie zagrażało życiu chorych. NovoSeven zastosowano od 5 do 49 min (12,68±15,23) po neutralizacji heparyny siarczanem protaminy. NovoSeven podawany był jednorazowo dożylnie w powolnym bolusie w dawce 39,23±20,70 µg/kg (14,45±81,35). Efekt podawania preparatu NovoSeven oceniany był na podstawie porównywania elementów morfotycznych krwi: poziomu hemoglobiny (Hb), hematokrytu (Ht), poziomu płytek krwi (PLT) oraz parametrów układu krzepnięcia, czasu koalinowo-kefalinowego (APTT), INR, czasu rotrombinowego (PT), fibrynogenu, D-dimerów, antytrombiny III (AT-III) przed podaniem preparatu, 2 godziny i 12 godzin po leczeniu (tab. II).

Wszyscy chorzy do indukcji znieczulenia otrzymywali midazolam, fentanyl, pancuronium i etomidat – w dawkach standardowych. Znieczulenie podtrzymywano sewoflura-

**Tab. I.** Charakterystyka chorych wraz z typem kardiochirurgicznych procedur *Patent*

| Rodzaj operacji | Liczba chorych |
|---|---|
| pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG) | 5 |
| operacja wymiany zastawki | 2 |
| operacja podwójnej wymiany zastawek | 4 |
| operacje kombinowane | 5 |
| tętniaki aorty | 4 |
| ogółem | 20 |

**Tab. II.** Analiza wybranych parametrów

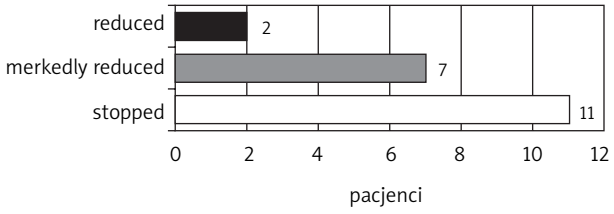
| Parametr | Przed podaniem NovoSeven | 2 godz. po podaniu NovoSeven | 12 godz. po podaniu NovoSeven |
|---|---|---|---|
| hemoglobina (mmol/l) | 5,85±0,63 | 6,44±0,53 | 7,21±0,76* |
| hematokryt (l/l) | 0,27±0,03 | 0,31±0,03 | 0,34±0,04* |
| płytki (G/l) | 120,81±41,70 | 87,22±32,07 | 103,43±30,04 |
| APTT (s) | 57,88±12,54 | 42,77±8,16 | 36,09±4,62* |
| INR | 3,02±0,98 | 2,23±0,67 | 1,18±0,90 |
| D-dimery (µg/Ml) | 4178,81±2488,40 | 3609,63±1957,06 | 2795,70±2015,25* |
| PT (s) | 27,33±8,37 | 17,71±1,11 | 13,96±0,92* |
| fibrynogen | 2,84±0,98 | 2,23±0,67 | 3,18±0,90 |

nem i frakcjonowanymi dawkami fentanylu. Monitorowanie układu krążenia prowadzono przy użyciu EKG oraz pomiaru ciśnienia tętniczego metodą bezpośrednią z tętnicy promieniowej.

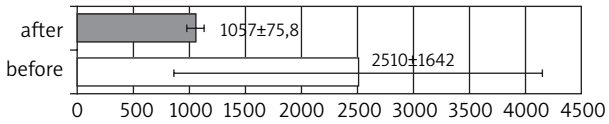
W celu opracowania danych statystycznych posłużono się testem *t*-Studenta. Dla celów wszystkich obliczeń znamienność statystyczna została uznana przy wartości p<0,05.

## Wyniki

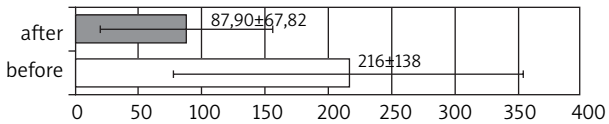
Wskazania do podania NovoSeven były rozważane w przypadkach nasilającego się krwawienia pooperacyjnego (400 ml/godz.) i braku efektu przeciwkrwotocznego po zastosowaniu konwencjonalnych środków przeciwkrwotocznych. Po podaniu pierwszej dawki (14,45–81,35 µg/kg) rFVIIa krwawienie zatrzymało się u 11 chorych. Znaczna redukcja krwawienia wystąpiła u 7 chorych w ciągu 2 godz. po podaniu NovoSeven. 2 chorych wymagało podania dodatkowej dawki 38,25 µg/kg z dobrym rezultatem (ryc. 1.).




**Ryc. 1.** Efekt leczniczy zastosowania rFVIIa




**Ryc. 2.** Utrata krwi (ml)




**Ryc. 3.** Dynamika krwawienia (ml/godz.)

Średnia utrata krwi w ciągu 12 godz. przed podaniem NovoSeven wynosiła 2510,00 ml±1642,07 ml. 12 godzin po podaniu zaś wynosiła 1057,75±810,67 ml (ryc. 2.). Średnia dynamika krwawienia drogą drenów asekuracyjnych przed podaniem NovoSeven wynosiła 216,35±138,82 ml/godz. i 87,90±67,82 ml/godz. po podaniu preparatu (p=0,01) (ryc. 3.). Analiza parametrów układu krzepnięcia wykazała istotną redukcję po podaniu preparatu NovoSeven (tab. II).

Po podaniu NovoSeven INR (norma 0,8–1,2) uległ zmniejszeniu u wszystkich chorych do wartości 1,18±0,90. Różnice były istotne statystycznie na poziomie p<0,05. Czas protrombinowy (PT) (norma 11–16 s) uległ znacznemu skróceniu po podaniu NovoSeven z 27,33±8,37 do 13,96±0,92 12 godz. po podaniu (p<0,05). Wartości APTT (norma 26–36 s) uległy redukcji z 57,88±12,54 do 36,09±4,62 (p<0,05). Podanie preparatu NovoSeven wyraźnie zmniejszyło zapotrzebowanie na krew (KKCz), osocze świeżo mrożone (FFP) i płytki krwi (KKP).

Średnio przed podaniem NovoSeven przetoczono 5,3 j. KKCz, 6 j. MP, 6 j. FFP, 150 ml krioprecypitatu. 5 chorych wymagało dalszych transfuzji, średnio 3 j. KKCz przez następnych 12 godz. U żadnego z chorych nie obserwowano po podaniu preparatu NovoSeven działań ubocznych ani powikłań zakrzepowych.

## Dyskusja

Całkowite wyeliminowanie krwawienia pooperacyjnego w zabiegach kardiochirurgicznych na współczesnym etapie rozwoju wiedzy medycznej nie jest możliwe. Niniejsze opracowanie prezentuje własne spojrzenie nietypowego zastosowania ludzkiego czynnika VIIa. Były to momenty dramatyczne, cechujące się bezpośrednim zagrożeniem życia chorych, aczkolwiek efekty zastosowanego leku były spektakularne, szybkie, wręcz natychmiastowe i co naj-

ważniejsze: trwałe. Nie oznacza to, że rfVIIa jest w stanie rozwiązać wszystkie problemy krwawień okołooperacyjnych i że wyręczy chirurga w trakcie krwawień z przyczyn chirurgicznych.

Masywne krwawienia śródoperacyjne i pooperacyjne w bardzo krótkim czasie prowadzą do zaburzeń w układzie krzepnięcia. W takich sytuacjach pomimo prób i wysiłków chirurgiczny sposób opanowania krwawienia staje się niemożliwy. W opisywanych przypadkach zastosowania NovoSeven używane były równocześnie pozostałe leki przeciwkrwotoczne i nie można wykluczyć ich pozytywnego wpływu na stan opisywanych chorych.

Rola, jaką odgrywa stosowany w trudnych sytuacjach rFVIIa, zyskuje w świetle ostatnich doniesień na wartości [11, 12]. Praca Douriego i wsp., dokumentująca efektywne zastosowanie FVIIa u chorych podczas zabiegu i po zabiegu operacyjnym wszczepienia zastawek mechanicznych serca w celu okołooperacyjnego kontrolowania krwawienia, stała się punktem wyjścia do podjęcia decyzji o włączeniu do terapii preparatu NovoSeven w opisanych sytuacjach klinicznych [13].

Cytowane wyżej dane z literatury potwierdzają efektywność zastosowania rFVIIa w okołooperacyjnej kontroli hemostazy bez uogólnionej aktywacji wykrzepiania w naczyniach. Również w opisywanych przypadkach nie zaobserwowano skutków ubocznych po podaniu preparatu.

Brak ubocznego skutku w postaci wykrzepiania wewnątrznaczyniowego można przypisać mechanizmowi działania rFVIIa. Aktywując zewnątrzpochodny tor krzepnięcia, głównie przez tworzenie *in situ* z receptorem czynnika tkankowego (ang. *tissue factor*, TF) trwałego kompleksu oraz w wyniku oddziaływania w dużych dawkach na aktywowane płytki krwi (niezależnie od TF), przyspiesza tworzenie formy aktywnej czynnika X. Daje to w efekcie szybkie tworzenie siatki fibryny wskutek aktywacji trombiny [14, 15]. Klinicznie w opisywanych przypadkach obserwowane było to jako szybkie zahamowane krwawienia. Wpływ dawek NovoSeven na wyniki badań układu krzepnięcia w opisanych przypadkach klinicznych nie przedstawiał się tak spektakularnie, jak w przypadkach stosowania dużych dawek (90 do 120 µg/kg mc) preparatu [2, 16]. Po podaniu rFVIIa obserwowane były jednak tendencje do skrócenia wartości PT i aPTT. Równie dobrym miernikiem efektywności było skrócenie INR. Lindley i wsp. wykazali, że po zastosowaniu różnej wielkości pojedynczych dawek leku wykazuje on liniową farmakokinetykę niezależną od dawki [17]. Niemniej jednak zastosowane przez autorów stosunkowo małe dawki preparatu dały wręcz spektakularne efekty kliniczne pod postacią opanowania krwawienia i przywrócenia hemostazy u operowanych chorych.

Najważniejsze wydaje się znalezienie najodpowiedniejszego momentu do podania NovoSeven. Własne obserwacje wykazały, że jego zastosowanie przed wystąpieniem ciężkiego krwotoku i masywnymi przetoczeniami krwi pozwoliło na uniknięcie późniejszych powikłań potransfuzyjnych. Pozwala to mieć nadzieję, że odpowiednio wczesne zastosowanie rFVIIa stwarza możliwość nieinwazyjnego opanowania krwawienia po zabiegach kardiochirurgicznych.

W opinii wielu autorów dawka mniejsza od 40 µg/kg m.c. wydaje się niewystarczająca jako terapia ratunkowa [18–20]. Tylko dawki wyższe od 40 µg/kg m.c. są pomocne w przywróceniu hemostazy. W naszym doniesieniu preparat NovoSeven podawano w dawce od 14,45 µg do 81,35 µg/kg m.c. Tylko 2 chorych wymagało podania dodatkowej dawki 38,25 µg/kg m.c. We wszystkich jednak przypadkach krwawienia, kiedy dawka była mniejsza od 40 µg/kg, chorzy otrzymywali również FFP i krioprecypitat. Mogło to wpływać na lepsze efekty hemostatyczne przy mniejszych dawkach preparatu NovoSeven. Nasze obserwacje kliniczne wykazały, że leczenie rFVIIa zmniejszyło ilość przetaczanej krwi i preparatów krwiopochodnych u chorych podczas masywnego krwawienia w zabiegach kardiochirurgicznych, a drenaż pooperacyjny zmniejszył się w widoczny sposób.

Pozwoliło to na zminimalizowanie ryzyka poprzetoczeniowych powikłań immunologicznych i infekcyjnych (zakażenia wirusem HIV, HBS, HCV). Ponadto zmniejszenie zapotrzebowania na przetaczanie płynów infuzyjnych wypełniających łożysko naczyniowe, zwłaszcza koloidów w dużych ilościach, może być pomocne w uniknięciu koagulopatii z rozcieńczenia.

Podsumowując, pomimo ograniczonych wskazań i rekomendacji do podawania leku liczba opisanych przypadków wskazuje, że jest on korzystny w leczeniu ciężkich krwotoków podczas zabiegów kardiochirurgicznych. Ważne, że jest lekiem bezpiecznym, niedającym w naszym przypadku powikłań zakrzepowych.

## Wnioski

1. NovoSeven wywołuje bardzo dobry efekt przeciwkrwotoczny w ciężkich krwotokach w kardiochirurgii.
2. Zasadne wydaje się zaczynanie terapii NovoSeven od małych dawek preparatu, które w większości przypadków są wystarczające do zatrzymania krwawienia.

*Pracę przedstawiano podczas 27th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine; Bruksela, Belgia, 27–30 marca 2007 r.*

## Piśmiennictwo

1. Luster JM, Roberts HR, Avignon G. A randomised, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneus haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. Haemophilia 1998; 4: 790-798.
2. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK. Prospective randomized trial of two doses of rfVIIa in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. Thromb Haemost 1998; 80: 773-778.
3. Hedner U. NovoSeven as a universal haemostatic agent. Blood Coagul Fibrynolysis 2000; 11: 107-111.
4. Friedrich PW, Wever PC, Briet E. Successful treatment with recombinant factor VIIa of therapy-resistant severe bleeding in a patient with acquired von Willebrand disease. Am J Hematol 2001; 66: 292-294.
5. Kristensen J, Killander A, Hippe E. Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. Haemostasis 1996; 26 (Suppl 1): 159-164.
6. Peters M, Heijboer H, Treatment of a patient Bernard-Soulier syndrome and recurrent nosebleeds with recombinant factor VIIa. Thromb Haemost 1998; 8: 352.
7. Bernstein DE, Jeffers L, Erhardsten E. Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. Gastroenterology 1997; 113: 1930- 1937.

8. Hendriks HG, Meijer K. Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT, Klompmaker IJ, Porte RJ, de Kam PJ, Hagenaars AJ, Melsen T, Slooff MJ, van der Meer J. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. Transplantation 2001; 71: 402-405.
9. Martinowitz U, Kent G, Lubetski A. Possibile role of recombinant activated factor VII in the control of haemorrhage associated with Massie trauma. Can J Anesth 2002; 49: 15-20.
10. O´Neill PA, Bluth M, Gloster ES. Successful use of recombinant activated factor VII For trauma – associated hemorrhage in a patient without preexisting coagulopathy. J Trauma 2002; 52: 400-405.
11. Kent G, Walden R, Eldad A. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. Lancet 1999; 354: 1879-1880.
12. White B, McHale J, Ravi N. Successful use of recombinant FVIIa in the management of intracable post surgical intraabdominal haemorrhage. Br J Haematol 1999; 107: 677-678.
13. Al Douri MA, Shafi T, Al Khdairi DA. Effect of the administration of recombinant activated factor VIIa in the management of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart valve replacement surgery. Blood Coagul Fibrinolysis 2000; 11 (Suppl 1): 121-127.
14. Hoffman M, Monroe DM, Roberts HR. Activated factor VII activates factor IX and X on the surface of activated platelets: thoughts on the mechanism of action of high-dose activated factor VII. Blood Coagul Fibrynolysis 1998; 9 (Suppl 1): 61-65.
15. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Transmission of procoagulant signal from tissue factor – bearing cells to platelets. Blood Coagul Fibrynolysis 1996; 7: 459-464.
16. Poon MC, d´Oiron R and the International Registry on Recombinant Factor VII and Congenital Platelet Disorders Group. Recombinant activated factor VII treatment of Platelet-related bleeding disorders. Blood Coagul Fibrynolysis 2000; 11: 55-68.
17. Lindley CM, Sawyer WT, Macik BG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa. Clin Pharmacol Ther 1994; 55: 638-648.
18. Holcomb JB, Neville HL, Fischer CF. Use of recombinant factor VIIa for intraperitoneal coagulopathic bleeding in a septic patient. Curr Surg 2003; 60: 423-427.
19. Svartholm E, Annerhagen V, Länne T. Treatment of bleeding in severe necrotizing pancreatitis with recombinant factor VIIa. Anaesthesiology 2002; 96: 1285-1286.
20. Schuster R, Lee SJ, Rink D. Treatment of bleeding in severe hemorrhagic pancreatitis with recombinant factor VIIa. Am Surg 2003; 69: 1017-1018.