

РЕКОМБИНАНТНИ АКТИВИРАНИ ФАКТОР VIIa У ЗАУСТАВЉАЊУ КРВАРЕЊА ПОСЛЕ РАДИКАЛНЕ НЕФРЕКТОМИЈЕ ЗБОГ РЕНОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА

Јовановић П.¹, Ивановић Д.², Тимотијевић С.¹, Трпковић С.¹, Бојовић П.¹, Добричанин В.¹, Цветковић М.³

¹Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Ургентни хируршки центар "Симонида", Грачаница

³Здравствени центар, Косовска Митровица

RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VIIa IN HAEMOSTASIS AFTER RADICAL NEPHRECTOMY OF RENOCELULAR CARCINOMA

Јовановић П.¹, Ивановић Д.², Тимотијевић С.¹, Трпковић С.¹, Бојовић П.¹, Добричанин В.¹, Цветковић М.³

¹Medical faculty, Pristina, Kosovska Mitrovica

²Emergency center "Simoinida", Gračanica

³Health center, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Important facts about recombinant human factor VIIa have been mentioned, also about the renal cell carcinoma. Case report: Male, aged 69, with infiltrative renal cell carcinoma, underwent radical nephrectomy using Hasagawa's approach. Extirpated tumor had 35 cm in diameter. During the surgery, patient suffered a cardiac arrest with 3500 ml blood loss. After operation, he lost 2100 ml more blood. Despite of active blood substitutions with intensive surgical attempts in order of haemostasis, bleeding did not stop until the application of rFVIIa (300 I. U.). Patient survives and recovers completely. Conclusion: rFVIIa is very successful in controlling of massive surgical bleeding, possibly associated with paraneoplastic syndrome.

Key words: Renal cell carcinoma, Radical nephrectomy, rF VIIa.

САЖЕТАК

Наведене су чињенице од значаја за рекомбинантни хумани фактор VIIa, као и за реноцелуларни карцином. Приказ болесника: Приказан мушкарац стар 69 год., са инфилтративним стадијумом реноцелуларног карцинома, подвргнут радикалној нефректомији, при којој је одстрањен тумор пречника 35 cm. Током операције, доживео је акутни срчани застој и изгубио око 3500 ml крви, а у првих 24 сата после интервенције, још око 2100 ml. Упркос адекватној надокнади и упорном ревидирању хируршке хемостазе, крварење није престало до апликације rFVIIa (300 I.J.), када се потпуно зауставља. Пацијент преживљава и потпуно се опоравља. **Zaključak:** rFVIIa је успешан препарат у контроли масивног хируршког крварења, додатно оптерећеног могућим паранеопластичним синдромом.

Кључне речи: Реноцелуларни карцином, Радикална нефректомија, rFVIIa.

УВОД

Нарастањем потребе за успостављањем одговарајућег третмана пацијената са хемофилијом А и Б, код којих су развијени инхибитори на факторе VII или IX, почев од изолације пречишћеног фактора VII из хумане плазме, преко добијања пречишћеног концентрата свињског фактора VII, указала се могућност примене рекомбинантне технологије у овим истраживањима. Ulla Hedner је 1980. г. отпочела пројекат синтезе рекомбинантног активираниог фактора VII (rFVIIa), који се показао као веома успешан у третману крварења при хемофилији, са инхибитором (антителом на VII и IX фактор). Године 1996. лек је регистрован у наведене сврхе

под називом Novo Seven®, али је 2004. регистрован и за лечење уродженог недостатка фактора VII и Glantzmann-ове тромбастеније.

Препарат је показао ефикасност у заустављању неконтролисаних крварења код обољења јетре, интракранијалних крварења, тромбоцитопатија, тромбоцитопенија, предозираних антикоагулантне терапије, DIK-а, тешких траума и у току већих хируршких интервенција, као што је приказано у раду.

Novo Seven® омогућује хемостазу у случајевима тешких крварења, укључујући велике-радикалне хируршке захвате независно од статуса фактора FVII или FIX, тако да је 90-100 % ефикасан при великим хи-

руршким интервенцијама, тешким хеморагијама или крварењима у зглобовима.

Рани третман (у првих 40 минута од настанка крварења) је ефикаснији и уз мањи утрошак преперата - тада је довољно просечно 1,5 препоручена доза, слично нашем пацијенту.

Реноцелуларни карцином (RCC) убараја се у веома малигне туморе у онкологији уопште. Некада називан луцидоцелуларни кацином или хипернефром, са тешкоћама је класификован услед јаке хистолошке диференцијације, при чему клиничка слика и биолошко понашање нису ни мало повољнији. Одликује се веома интензивним инфилтративним растом истовремено уништавајући бубрег и метастазирајући једнако брзо и удаљено и лимфогеним и хематогеним путем. Додатни фактор малигнитета је честа појава потпуно инапарентне клиничке слике, тако да се велики проценат болесника јави лекару у поодмаклом стадијуму болести, као и не ретка појава најразличитијих тзв. паранеопластичних синдрома, од којих је један профузно крварење.

Једини ефикасан третман је, за сада, радикална нефректомија (укључује лимфаденектомију). Прогноза је боља уколико тумор има пречник мањи од 4 cm у пречнику у моменту операције. Додатна терапијска опција може бити биотерапија (имунотерапија) интерфероном, са или без цитостатика, уз напомену да максимални терапијски одговор не прелази 25%.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник Б. В, стар 69 година, јавља се у болницу Симонида у Грачаници због тога што је за два месеца изгубио више од десет килограма телесне тежине, а при томе крвари док мокри. Крв у мокраћи примећивао је још пре неколико година, а сада не примећује да крвари док мокри. Био је и на уролошком испитивању пре 3 године, када је мање крварио, али тада није нађен узрок крварења. Жали се на неподношљиве болове у левој слабини, али и у другим деловима трбуха, који не пролазе ни на какве ињекције или таблете које пије против болова.

Тумефакт палпабилан испод левог ребарног лука, изразита болна осетљивост у тој регији. Макроскопски, евидентира се масивна хематурија.

Са собом доноси налаз ЦТ скенера, стар неколико дана, где се описује тумор левог бубрега, са продором у масну капсулу, укупних димензија не већих од 15 cm. На ултразвуку, убедљив налаз тумора бубрега, али без јасних и мерљивих граница, без нормалног паренхима, не уочава се канали-колекторни систем.

Пре 40 година оперисао десни бубрег, због камена, нема документацију. Пре 7 година имао је операцију на срцу (аортокоронарни by-pass), сада на редовној кардиолошкој терапији (Enalapril, Presolol, Cholibam и Sintrom).

На основу наведеног, ниске крвне слике и пошто је пацијент пристао на оперативни захват у општој анестезији, приступа се припреми. На пријему еупнојичан, афебрилан, аускултаторно на плућима нормалан дисајни шум. На ЕКГ аритмија апсолута, са фреквен-

цијом комора 150 у мин., НТА, ТА 180/90mm Hg. Аускултаторно чујан звек артефицијалне валвуле (над аортним ушћем) и систолни шум над Ербом. Консултован кардиолог који предлаже смањење дозе Синтрома до укидања, три дана пре оперативног захвата. На дан операције (3. дан након пријема) лабораторијске анализе, укључујући ИНР, осим благо повишених трансминаза, су у границама нормалних вредности.

Увод у анестезију протиче уредно.

Приступ по Hasagawi-комбинована лонгитудинална и трансверзална лапаротомија у циљу што ранијег подвезивања бубрежног хилуса. После отварања и оријентације, изненађење у смислу тежине хируршког супстрата, односно, схваћено је да је дошло до потпуног "understaging-a": Тумор бар два пута волуминознији него на ЦТ, инфилтрација надбубрежне жлезде, хилуса слезине, репа панкреаса, комплетне масне капсуле и ледјне мускулатуре - m. lumbalis internus и део m. latissimus. Упркос томе, до хилуса се долази релативно лако, он се подвезе и почне се екстракција тумора. Када је тумор одстрањен, увиђа се да је његов уздужни пречник око 35 cm (Снимак). Уради се адреналектомија, спленектомија и екстирпација инфилтрата панкреаса уз сутуру. Сви крвни судови лумена већег од 1mm подвезани, мањи коагулисани, остављане хируршке компресе у циљу додатне компресије капиларних крвних судова.

Ипак, при ревизији оперативног поља уочава се да хемостаза није сасвим задовољавајућа, а при крају 2. сата операције и анестезиолошка екипа сигнализира да је започела интензивну надокнаду волумена кристалоидним и колоидним растворима. У прва два сата операције, пацијент је добио 4 дозе А RhD поз. крви и 3 дозе смрзнуте плазме, а затим и 5 доза 0 RhD поз. крви. Како је тиме испрпљена резерва Ургентног хируршког центра Симонида у Грачаници, позајмљено је још трансфузија из Здравственог центра Косовска Митровица. Међутим, почетком 3. сата операције, долази до циркулаторног колапса, те се боленик поставља на Допаминску стимулацију (бета дозе Допамина). При томе, по трећи пут се ради комплетна хируршка ревизија хемостазе, без јасно уочљивог извора крварења. Крајем трећег сата, настаје cardiac arrest. Одмах се ради кардиопулмонална реанимација (CPR) и успоставља срчана радња, систолни притисак 80 mmHg, пулс 85 /мин. Оперативни рад се завршава, рана се затвара уз опсежну дренажу.

Током операције, пацијент је добио 2980 ml крви, 1410 ml SSP, 15 l кристалоида, 2 л хемацела и 150 ml 20% албумина. Након 4, 5 сати боленик се пребацује у јединицу интензивне неге (ЈИН). Крвна слика одмах после захвата: Ег 1,12; Нgb 34 g/l, Нct 11, Le 7,3: укупни протеини 30,9 g/l; албумини 14, 6 g/l.

У ЈИН је болесник постављен на механичку вентилацију типа ИППВ ф 12/мин., ТВ 750 ml, Фи O2 0,5. Пацијент је и даље на допаминској стимулацији, вредности систолног ТА одржаване су између 80 и 90 mmHg, пулс око 85/мин. Диуреза одржавана у границама нормалних вредности. Пацијент и даље крвари, на дренажу се добија око 50 ml/h крви. Наставља се интензивна надокнада током наредних сати - још 2100 ml крви, 1200 ml ССП, 100 ml 20% албумина. Крвна слика,

упркос томе, пада, крварење на дрен перзистира. Укупни протеини су 60, албумини 24 g/l, ИНР 1,81. Тачно 12 сати од завршетка оперативне интервенције, пацијент је добио Novo Seven® 4,5 I.J/kg ТТ, укупно 300 I.J. (µg/kg), IV инфузијом. У наредних 12 часова, крварење на дренажу у потпуности престаје, крвни притисак се нормализује, укида се допаминска стимулација, ТА 120/70 mmHg, пулс 70/min. Диуреза, уреа, креатинин, калијум одржавају се у нормалним вредностима. Једино је дошло до хипергликемије (22 mmol/l) услед сутуре панкреаса, која је регулисана инсулином, једнократно.

Првог и другог постоперативног дана пацијент хемодинамски потпуно стабилан, без крварења, са готово потпуно нормалним лабораторијским вредностима свих поменутих анализа.

Трећег постоперативног дана, због сумње да се развио ARDS, упућен у Ургентни центар КЦС у Београду у пратњи анестезиолога, која претпоставка се, после 7 дана боравка у Ургентном Центру у Београду, показала неоправданом, те је болесник отпуштен кући.

Патохистолошки налаз: Renal cell carcinoma, infiltrativum in textu adiposo.

Трећег месеца од операције, болесник потпуно опорављен, на својој нормалној телесној тежини, контролни налаз ултразвука задовољавајући, упућује се на уро-онколошки конзилијум ради евидентирања и евентуалне даље терапије.

ДИСКУСИЈА

Прегледом литературе учили смо чињеницу да се у последње време значајно проширио дијапазон случајева у којима је примењен рекомбинантни активирани фактор VIIa (RFVIIa) - Novo Seven®, посебно у домену хирургије. Разноврсност казуистике навела нас је на реализацију овог приказа.

У литературним подацима изражена је разноврсност употребљених доза препарата Novo Seven®. Описани су појединачни случајеви успешно заустављеног крварења код дисеминоване интраваскуларне коагулације (ДИК) после sectio caesarea ргипменом RFVIIa у дози од 90 µg/kg (I. J.), код болеснице која није реаговала на 54 дозе Fg, 50 доза плазме и 7 доза тромбоцита. (5).

Код 15 породиља са масивним хеморагијским синдромом (код 8 ДИК, а код 10 хеморагијски шок) описано је да је у 7 болесница крварење престало после прве дозе од 17 µg/kg (6).

Код 71 пацијента са лапароскопском биопсијом јетре и тромбоцитопенијом дозе Novo Seven® су се кретале од 5 до 120 µg/kg при чему је доза од 80 била ефикаснија од дозе од 5, али доза од 120 µg/kg није била ефикаснија од дозе од 80 µg/kg. У наведеним случајевима, једнократна доза је довела до потпуног заустављања крварења.

Сматрамо да је механизам протрахованог крварења нашег болесника одраз паранеопластичног синдрома удруженог са предозирањем антикоагуланса, пре него гениуини хематолошки поремећај.

Захваљујући реанимацији и анестезији, као и сарадњи између две удаљене анестезиолошке јединице, уз изванредно познавање могућности препарата Novo Seven®, исход овог тешког оперативног захвата био је максимално позитиван, сматрамо и афирмативан.

Напомињемо да произвођач лека није ни на који начин инволвиран нити информисан у вези са лечењем описаним приказом, као ни у настанак самог текста.

ЗАКЉУЧАК

Рекомбинантни активирани фактор VIIa (RFVIIa, Novo Seven®-NovoNordisk) може да буде примењен код опсежних, радикалних, мутилантних хируршких интервенција и у случајевима када не постоји хематолошки коморбидитет. У таквим случајевима могуће је да су и мање дозе препарата делотворне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elezović I.: Rekombinantni aktivirani faktor VII-savremena saznanja, Bilten za hematologiju 33(1-2):2-8, 2005.
2. Antović J. P.: Novo Seven® univerzalni agens za hemostazu, Bilten za hematologiju, 33(1-2):9-15, 2005.
3. Marković V.: Tumori bubrega, u: Marković V.: Urologija, Službeni list SRJ, Beograd, 1997.
4. Dreicer R., Williams R.D.: Renal parenchymal neoplasms, in: Tanagho E. A. , Mc Aninch J.W.: Smiths General Urology, McGraw-Hill, New York 2000.
5. Moscardo et al.: Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII, Br J Haematol 2001;114(1):174-176.
6. Boehlen et al.: Prolonged treatment of massive postpartum haemorrhage with RFVIIa: A case report and review of literature, Int J Obs Gyn 2004;111:184-287.