

Podávání rekombinantního aktivovaného faktoru VII v České republice u nemocných bez hemofilie – analýza vybraných údajů z registru UniSeven

*Černý V.¹, Blatný J.², Dušek L.³, Brabec P.³

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Oddělení klinické hematologie, Centrum pro trombózu a hemostázu, Fakultní nemocnice Brno

³Centrum biostatistiky a analýz, Lékařská a Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Souhrn

Cíl studie: Analýza údajů o podání rFVIIa v České republice u pacientů bez hemofilie.

Typ studie: Analýza prospektivně sledovaných údajů počítačové databáze.

Materiál a metody: Data registru Uniseven od jeho vzniku v roce 2001 do 31. 5. 2005.

Výsledky: V průběhu sledovaného období bylo do registru vloženo 197 případů podání rFVIIa, z toho bylo 180 případů podání rFVIIa u ZŽOK, v 17 případech byl rFVIIa podán v rámci profylaxe/prevence krvácení. Nejčastější důvodem podání rFVIIa bylo ZŽOK u traumat a v průběhu chirurgických výkonů z jiné indikace než trauma, v 66,5 % bylo podání rFVIIa v indikacích ZŽOK spojeno s přežitím pacientů v souvislosti s danou epizodou, průměrná dávka byla 98 µg/kg, medián 100 µg/kg. Druhou nejvíce zastoupenou skupinou podání rFVIIa byli nemocní s krvácením v průběhu chirurgického výkonu z jiné indikace než trauma; účinnost podání vyjádřená v procentech přeživších nemocných byla 55%, průměrná dávka byla 94 µg/kg, medián 100 µg/kg. Potřeba krevních derivátů a transfuzních přípravků byla signifikantně redukována při srovnání období před podáním rFVIIa a po něm. Podání rFVIIa s cílem prevence krvácení bylo použito v 17 případech, průměrná dávka rFVIIa byla 37 µg/kg, medián 13 µg/kg, úmrtí a tromboembolické komplikace spojené s podáním rFVIIa nebyly zaznamenány v žádném z uvedených případů.

Závěr: Analýza údajů z registru Uniseven podporuje vysokou účinnost a bezpečnost podání rFVIIa v řadě klinických situací. Podání rFVIIa u pacientů, jejichž epizody ZŽOK jsou zaznamenány v registru, vedlo k signifikantnímu poklesu počtu podaných transfuzních jednotek erytrocytů, plasmy, množství koloidních roztoků a dávků vazopresorů.

Klíčová slova: rekombinantní aktivovaný faktor VII – krvácení

Abstract

Administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in non-haemophilic patients in the Czech Republic – analysis of selected data from the UniSeven register

Objective: Analysis of data on administration of the recombinant activated factor VII (rFVIIa) in non-haemophilic patients in the Czech Republic.

Design: Analysis of prospective data from a computer databasis.

Materials and Methods: The UniSeven register data from 2001 till 31/05/2005.

Results: During the studied period, 197 cases of administration of rFVIIa were entered in the database, of which 180 were cases of administration of rFVIIa in life-threatening haemorrhage (LTH) and in 17 cases rFVIIa was administered as prophylaxis/prevention of LTH. The most frequent reasons for administering rFVIIa was LTH, due to trauma or a surgical procedure unrelated to trauma. The survival rate of the recorded episodes of LTH due to trauma treated with rFVIIa was 66.5 %, the mean dose was 98 mcg/kg and median dose 100 mcg/kg. The second largest group were patients treated with rFVIIa for LTH during surgical procedure unrelated to trauma, whose survival rate was 55 %, mean dose 94 mcg/kg and median dose 100 mcg/kg. The consumption of blood and transfusion products was significantly reduced after the administration of rFVIIa compared with the consumption prior to it. The rFVIIa was used for prevention of LTH in 17 cases, mean dose 37 mcg/kg, median dose 13 mcg/kg. There were no deaths or thrombo-embolic complications related to the administration of rFVIIa.

Conclusion: Analysis of the data from the UniSeven register supports high effectiveness and safety of administration of rFVIIa in many clinical situations. The administration of rFVIIa in patients whose episodes of LTH were recorded in the Register resulted in a significant reduction of the amount of transfused units of red cells, plasma, colloids and vasopressor therapy.

Key words: recombinant activated factor VII – haemorrhage

Anest. intenziv. Med., 16, 2005, č. 6, s. 296–304.

*Upozornění autorů: Vzhledem ke stejnému podílu na vzniku práce je nutno považovat pořadí prvních dvou autorů za rovnocenné, a tedy jako první. Doc. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM a MUDr. Jan Blatný, Ph.D. jsou členy projektu Advanced Bleeding Care Czech Group (projekt podporován firmou NovoNordisk). Seznam spolupracujících pracovišť je uveden na konci práce.

Úvod

Rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa) byl uveden do klinické praxe již na začátku 80. let v terapii krvácení u nemocných s hemofilii a inhibitory [1]. Prakticky bezprostřední klinický efekt u převážné většiny stavů, kde byl rFVIIa podán v indikaci těžkého a tzv. standardními postupy nekontrolovatelného krvácení, je jeden z hlavních důvodů narůstajícího počtu pacientů, u kterých byl rFVIIa použit i mimo hemofilii. Zkušenosti s podáním rFVIIa jsou dnes téměř ze všech oborů, kde se krvácení může vyskytnout. Aktuální přehledná práce uvádí za období 1996–2004 celkem 483 sdělení referujících o podání rFVIIa [2]. Většina publikovaných prací je však formou klinických pozorování a počet randomizovaných klinických studií je malý. V České republice (ČR) byl v roce 2001 zahájen celonárodní projekt – tzv. registr Uniseven, jehož cílem je shromažďování a analýza údajů pacientů bez vrozené poruchy koagulace, jimž byl rFVIIa podán v indikaci závažného a/nebo život ohrožujícího krvácení (ZZOK), nebo jako prevence krvácení před výkonem s předpokladem velké krevní ztráty. Vznik registru byl podpořen firmou NovoNordisk formou akademického grantu, jehož nositelem je Lékařská fakulta Masarykovy univerzity. Správa registru a vyhodnocování dat provádí nezávislá instituce Centrum biostatistiky a analýz při Masarykově univerzitě v Brně. Práce s údaji v registru probíhá v souladu s existujícími právními normami souvisejícími s ochranou osobních údajů.

Cílem práce je analýza údajů z registru Uniseven od jeho vzniku v roce 2001 do 31. 5. 2005.

Soubor a metody

Typ studie

Observační retrospektivní studie – analýza údajů počítačové databáze z období od roku 2001 do 31. 5. 2005. Souhlas Etické komise nebyl vzhledem k povaze studie vyžadován.

Zdroje údajů

Registr UniSeven:

<https://trial.cba.muni.cz/uniseven>

Registr eviduje jednotlivé případy podání rFVIIa a umožňuje vkládání dat přes internet. Lokální instalace programu se statickými nástroji umožňuje autorizovaným uživatelům registru analyzovat vložená data a získat číselné a grafické výstupy.

Statistické zpracování

Statistické zpracování údajů je součástí výstupu registru UniSeven, číselná data jsou vyjádřena jako absolutní hodnoty nebo procenta, případně jako průměr a medián s uvedením intervalů spolehlivosti. K posouzení rozdílu podaných krevních derivátů, transfuzních přípravků a ostatních farmak v době před podáním rFVIIa a 24 hodin po podání byl použit

Wilcoxon signed rank test, hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou (použitý statistický program není v registru uveden).

Výsledky

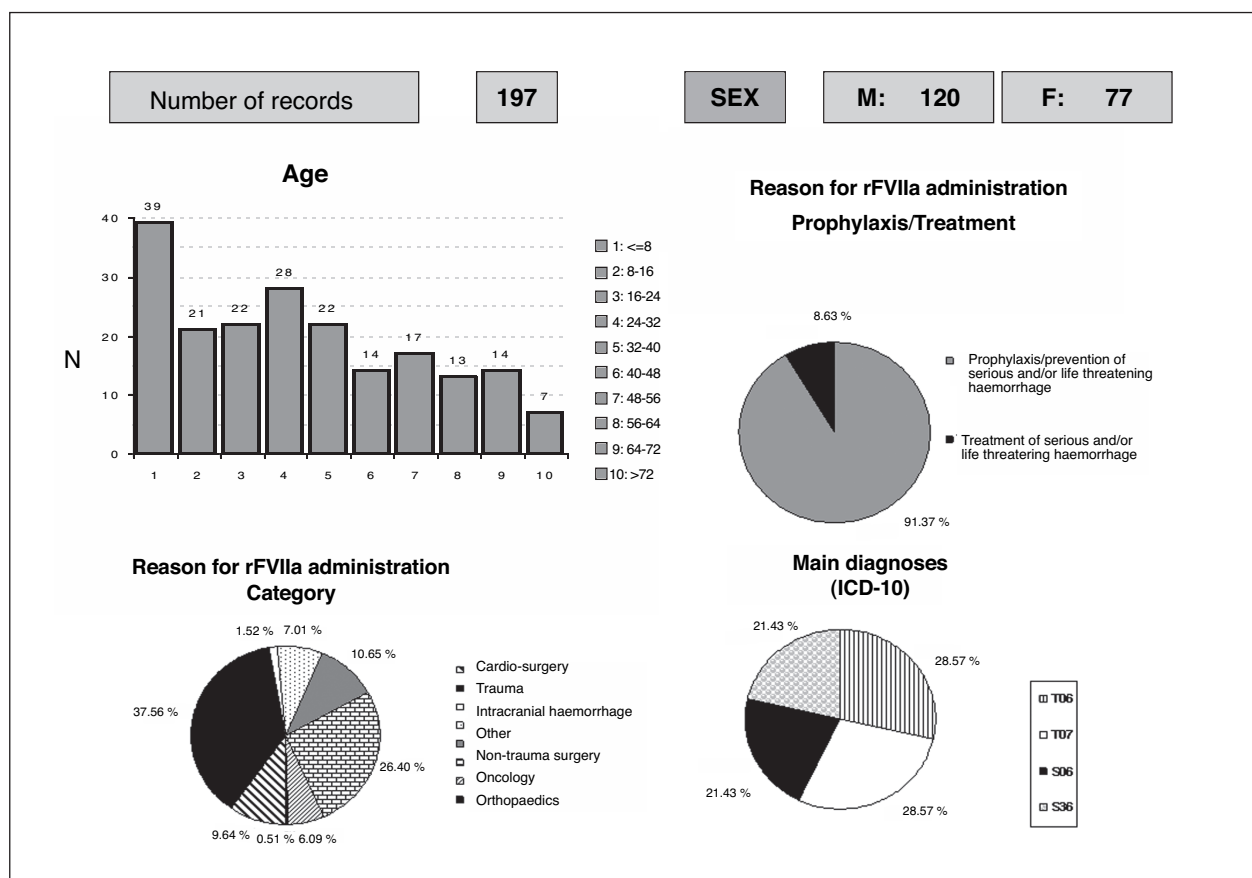
V průběhu sledovaného období bylo do registru vloženo 197 případů podání rFVIIa (přípravky NovoSeven, NovoNordisk, Dánsko), z toho bylo 180 případů podání rFVIIa u závažných a/nebo život ohrožujících krvácení (ZZOK), v 17 případech byl rFVIIa podán v rámci profylaxe/prevence krvácení. Základní charakteristiku všech 197 pacientů ukazuje obrázek 1.

Závažné a/nebo život ohrožující krvácení

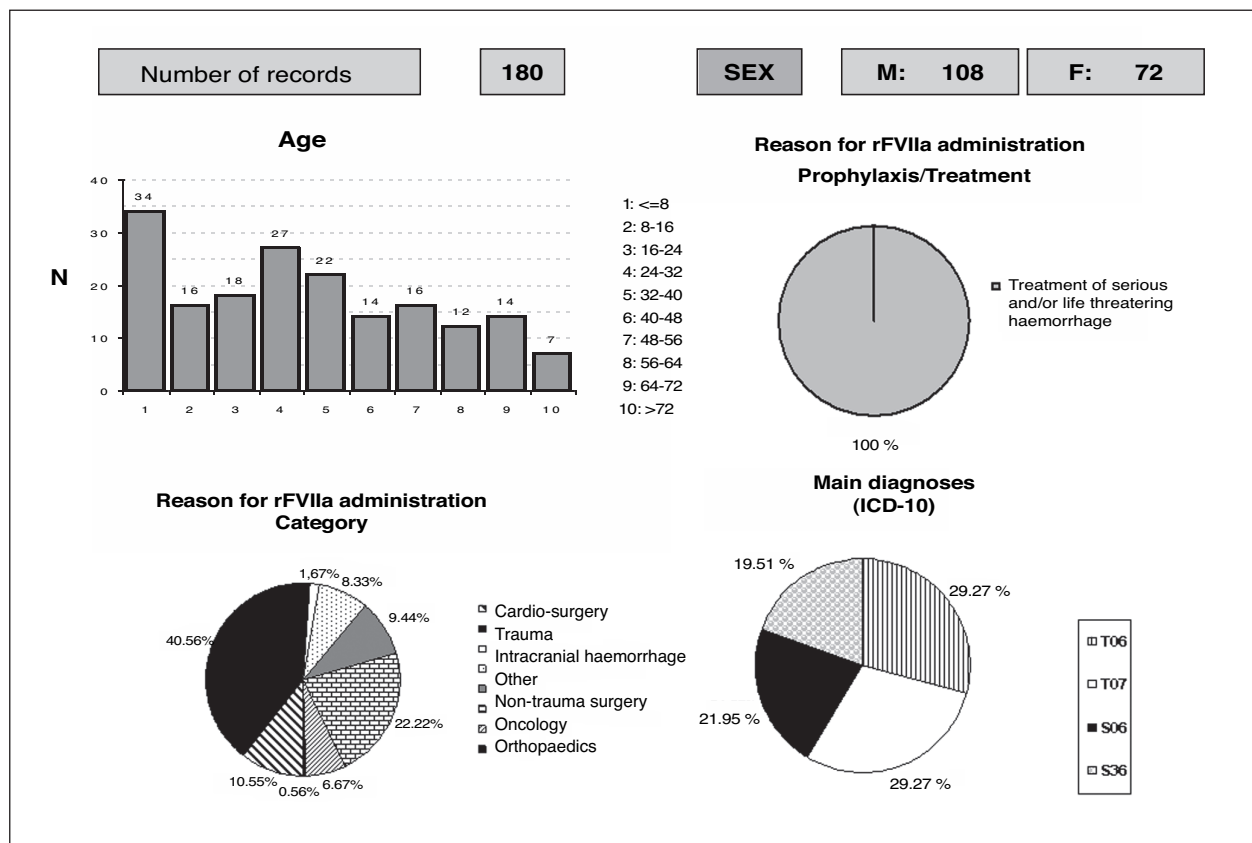
Nejčastější důvodem podání rFVIIa bylo ZZOK u traumat a v průběhu chirurgických výkonů z jiné indikace než trauma (obr. 2). V 66,5 % bylo podání rFVIIa v indikacích ZZOK spojeno s přežitím pacientů v souvislosti s danou epizodou. Podané dávky a počet podání ukazuje obr. 3, průměrné dávkování rFVIIa bylo 98 $\mu\text{g/kg}$, medián 100 $\mu\text{g/kg}$. Množství podaných transfuzních přípravků, krevních derivátů, respektive náhradních roztoků před podáním rFVIIa a za 24 hodin po jeho podání ukazují obrázky 4 a 5. Potřeba transfuzních jednotek erytrocytů, plasmy a koloidních roztoků byla signifikantně redukována, po podání rFVIIa došlo rovněž ke snížení dávky vazopresorů a inotropik. Hodnoty vybraných hemokoagulačních vyšetření ukazuje obrázek 6. Trombembolické komplikace ani jiné závažné nežádoucí účinky spojené s podáním rFVIIa nebyly zaznamenány. U traumat byl rFVIIa podán v 73 případech, v 68,5 % bylo dosaženo kontroly krvácení spojené s přežitím pacienta. Počet dávek a množství rFVIIa ukazuje obrázek 7, průměrná dávka byla 96 $\mu\text{g/kg}$, medián 100 $\mu\text{g/kg}$. Po podání rFVIIa došlo k signifikantnímu poklesu počtu transfuzních jednotek erytrocytů a plasmy (obr. 8). Druhou nejvíce zastoupenou skupinou podání rFVIIa byli nemocní s krvácením v průběhu chirurgického výkonu z jiné indikace než trauma; charakteristiku souboru ukazuje obrázek 9, účinnost podání vyjádřená v procentech přeživších nemocných byla 55%, průměrná dávka byla 94 $\mu\text{g/kg}$, medián 100 $\mu\text{g/kg}$.

Prevence krvácení

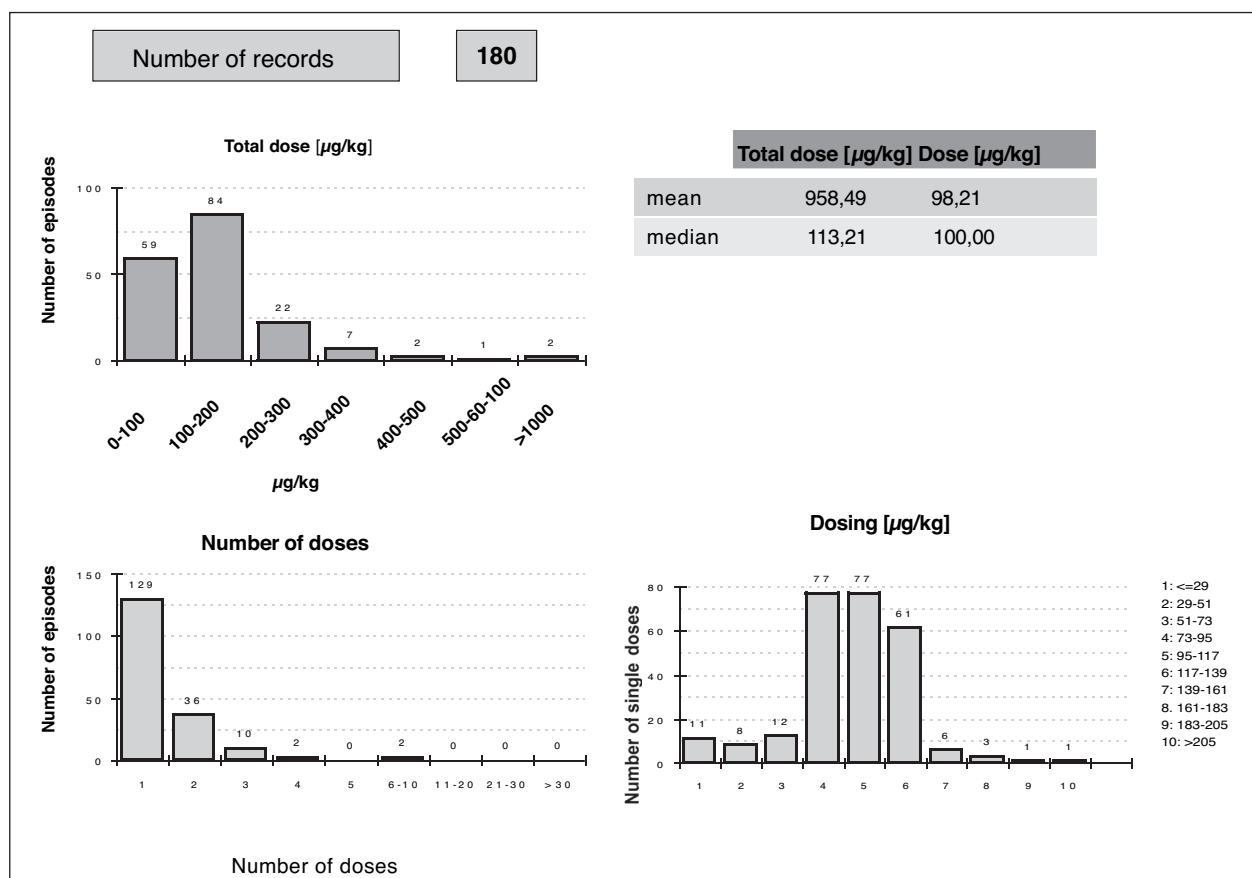
Podání rFVIIa s cílem prevence krvácení bylo použito v 17 případech, nejčastěji se jednalo o podání před operačním výkonem u základní diagnózy J 35 – chronické nemoci mandlí a adenoidní tkáň (37,5 %), M 16 – artróza kyčelního kloubu (25 %) a D 06 – *carcinoma in situ* hrdla děložního (25 %). Velikost podané dávky a počet podání ukazuje obrázek 10, průměrná dávka rFVIIa byla 37 $\mu\text{g/kg}$, medián 13 $\mu\text{g/kg}$. U 7 nemocných bylo součástí preventivního podání rFVIIa i aplikace antifibrinolytik. Úmrtí a trombembolické komplikace spojené s podáním rFVIIa nebyly zaznamenány v žádném z uvedených případů.



Obr. 1. Základní charakteristika pacientů



Obr. 2. Jiné indikace



Obr. 3. Podané dávky a jejich počet

Only patients with respective blood products applied

	N	24 h prior to rFVIIa administration		24 h post to rFVIIa administration		P
		mean	median	mean	median	
Packed cells [TU]	150	11.52	9.00	6.13	4.00	< 0.0001
Whole blood [TU]	0	00.00	0.00	0.00	0.00	< 0.0001
FFP [TU]	138	13.49	10.00	8.14	5.00	< 0.0001
Cryo [ml]	11	116.36	80.00	80.91	0.00	0.6891
PLT (TAD) [TU]	65	3.66	2.00	1.49	1.00	0.0005
PLT (Buffy coat) [TU]	7	7.85	10.00	4.06	1.40	0.2084
APCC [TU]	2	1200.00	1200.00	900.00	900.00	0.6547
PCC [TU]	26	1533.85	1200.00	115.38	0.00	0.0004
Fbg [TU]	44	3.03	2.00	0.57	0.00	< 0.0001
AT [TU]	81	1774.28	1500.00	320.99	0.00	< 0.0001

*P-value: statistical significance (vilcomon test)
 If value is less then 0.05 - the difference behuen groups (PRIOR-POST) is statistically significant.*

Obr. 4. Přípravky podané před podáním rFVII a po jeho podání

Only patients with respective infusions applied

	N	24 h prior to rFVIIa administration		24 h post to rFVIIa administration		P
		mean	median	mean	median	
Colloids [ml]	170	2300.00	3523.34	2000.00	2707.38	0.0052
Gellatine/gellatine related product [ml]	46	1125.00	1718.48	0.00	576.09	< 0.0001
Albumin [ml]	45	200.00	387.09	10.00	136.56	0.0085
Hydraxyethyl starch [ml]	104	1000.00	1243.27	75.00	397.79	< 0.0001

P-value: statistical significance (Wilcoxon test)

If value is less than 0.05 - the difference between groups (PRIOR-POST) is statistically significant.

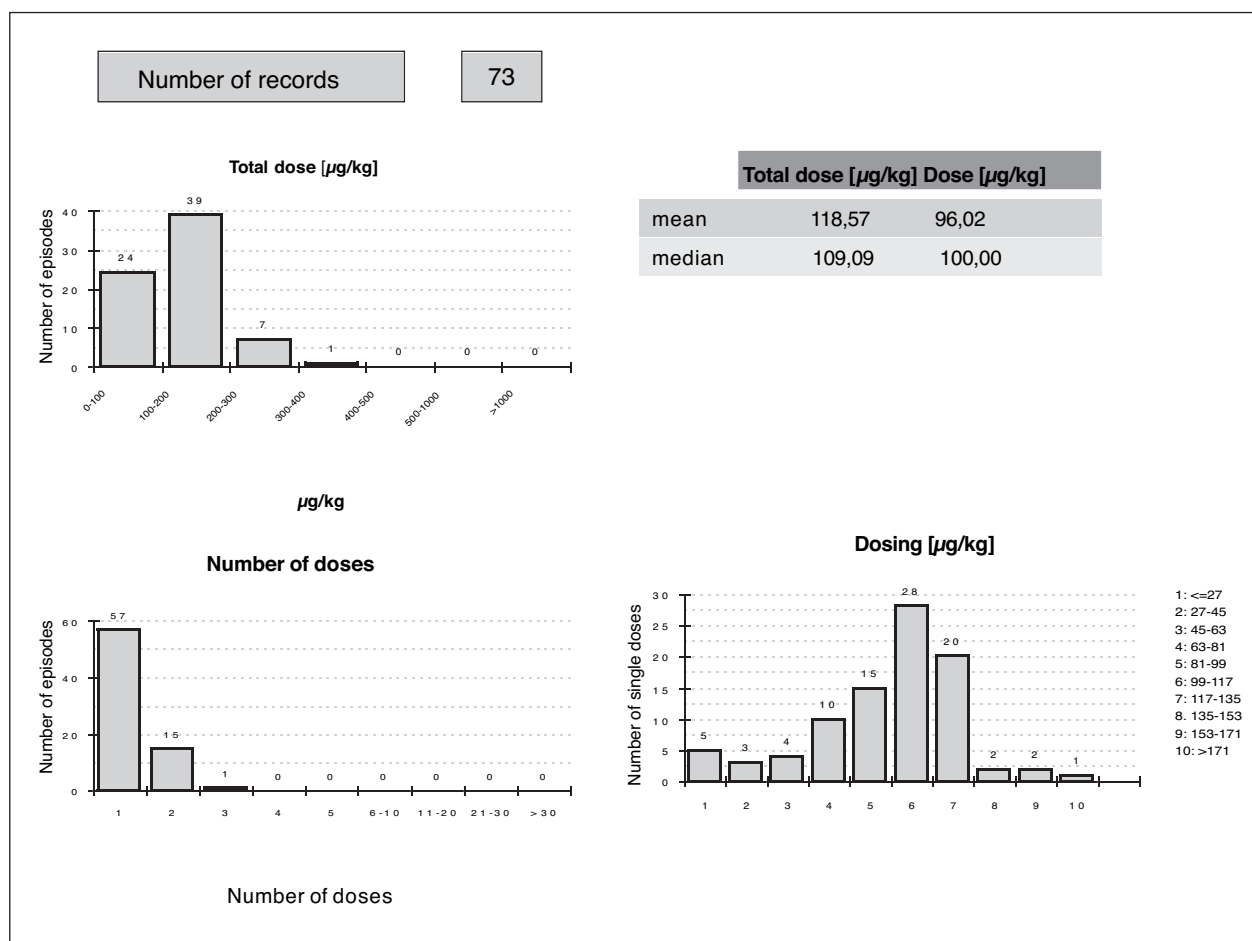
Obr. 5. Přípravky podané před podáním rFVII a po jeho podání

	N	24 h prior to rFVIIa administration	24 h post to rFVIIa administration	Differences in %	P
		median	median		
Haemoglobin [g/l]	172	79.0	94.5	19.62	< 0.0001
Haematocrit	170	0.23	0.27	17.39	< 0.0001
Plt [10E9/l]	120	78.00	64.50	-17.31	0.0006
PT [sec]	118	17.80	11.50	-35.39	< 0.0001
PTR	48	1.43	0.97	-32.17	< 0.0001
INR	129	1.58	0.97	-38.61	< 0.0001
APTT [sec]	150	46.95	37.00	-21.19	< 0.0001
APTTTR	65	1.60	1.30	-18.75	< 0.0001
Fibrinogen [mg/ml]	153	1.70	2.23	31.18	< 0.0001
D-dimers [mg/l]	66	2.02	1.62	-19.85	0.0168
Time [min] (related to rFVIIa administration)	90	120.00	135.00	12.50	0.6066

P-value: statistical significance (Wilcoxon test)

If value is less than 0.05 - the difference between groups (PRIOR-POST) is statistically significant.

Obr. 6. Hodnoty vybraných vyšetření

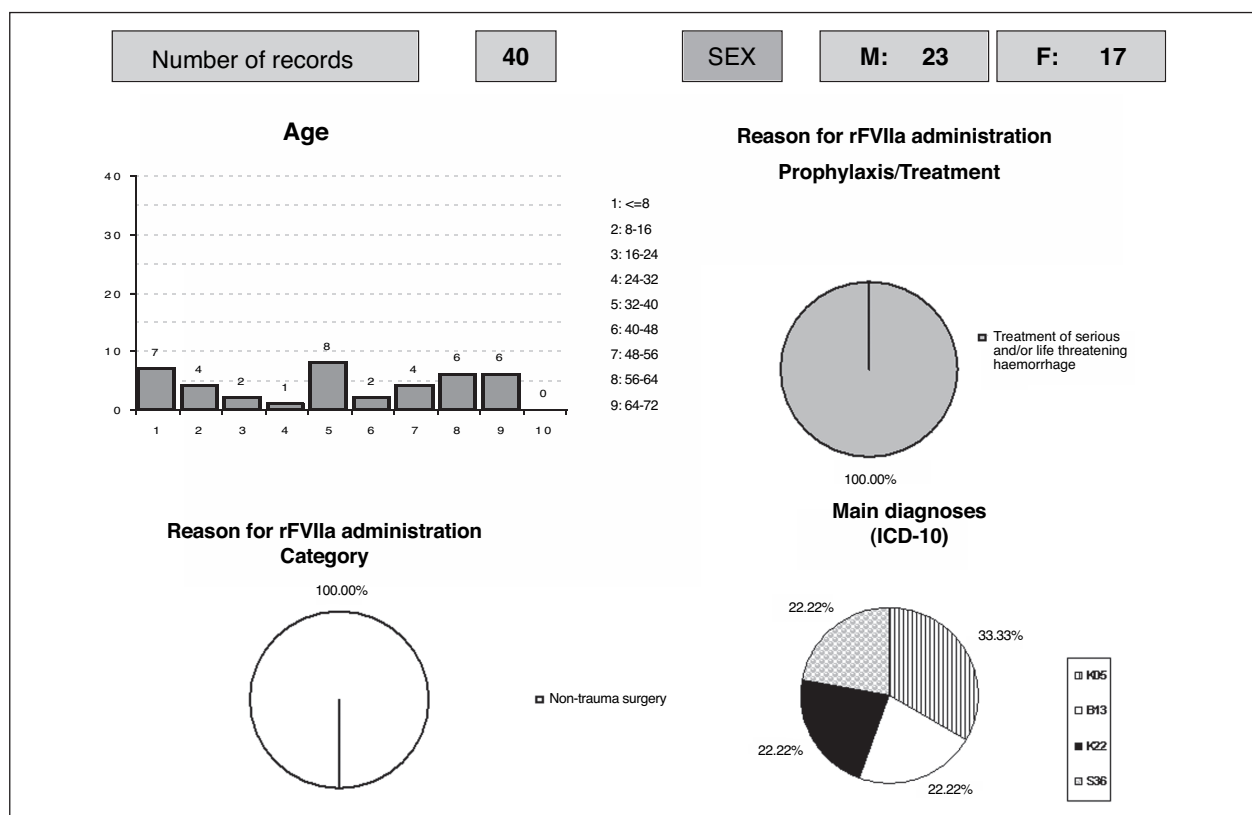


Obr. 7. Počet dávek a množství rFVIIa

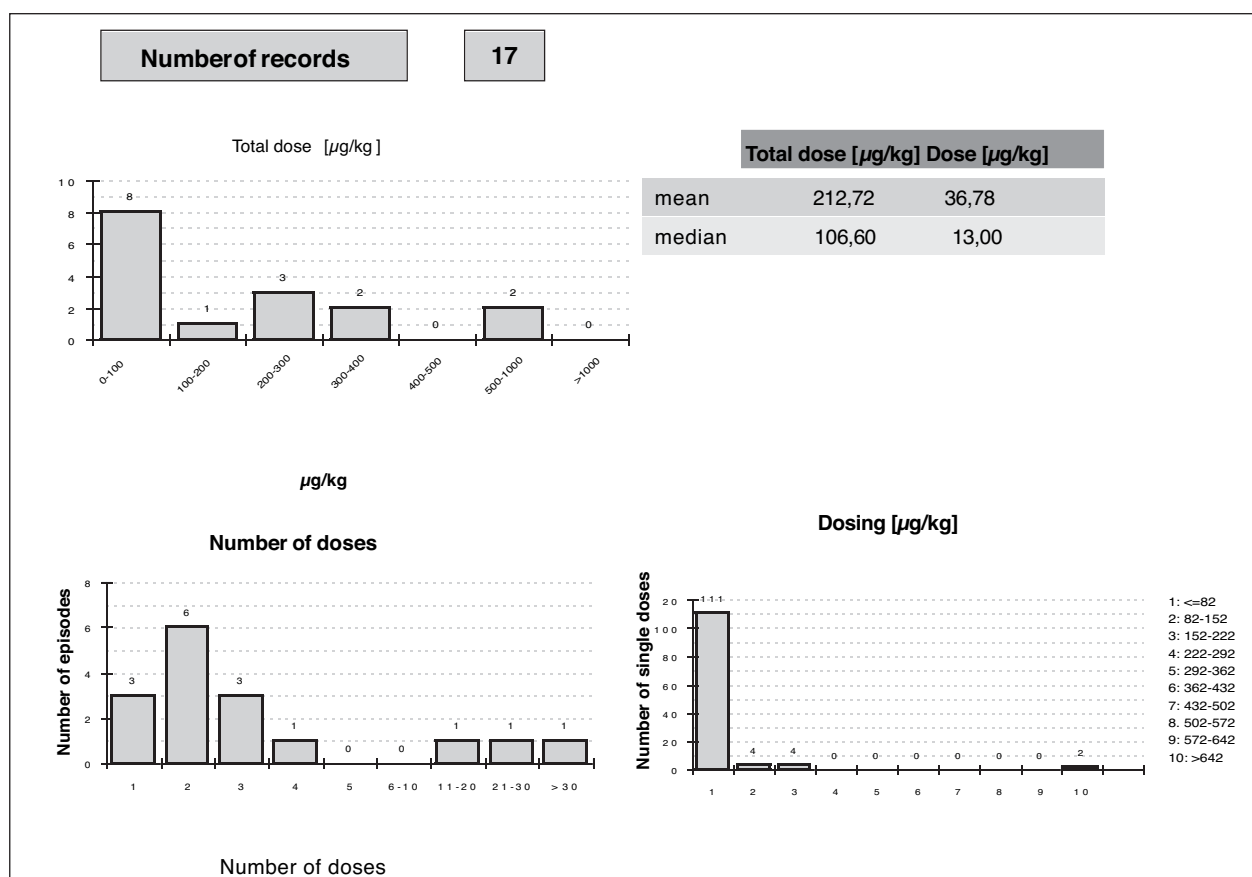
Only patients with respective blood products applied						
	N	24 h prior to rFVIIa administration		24 h post to rFVIIa administration		P
		mean	median	mean	median	
Packed cells [TU]	65	12.41	10.00	5.98	4.00	< 0.0001
Whole blood [TU]	0	0.00	0.00	0.00	0.00	< 0.0001
FFP [TU]	58	13.67	11.00	8.12	5.00	0.0001
Cryo [ml]	4	180.00	120.00	150.00	80.00	0.7874
PLT (TAD) [TU]	22	3.33	2.59	1.28	1.00	0.2055
PLT (Buffy coat) [TU]	3	6.33	6.00	9.00	4.00	0.6547
APCC [TU]	0	0.00	0.00	0.00	0.00	< 0.0001
PCC [TU]	6	1446.67	1500.00	0.00	0.00	0.2936
Fbg [TU]	16	3.09	2.00	0.44	0.00	0.0026
AT [TU]	28	1828.57	1500.00	250.00	0.00	0.0002

*P-value: statistical significance (wilcoxon test)
 If value is less than 0.05 - the difference between groups (PRIOR-POST) is statistically significant.*

Obr. 8. Pokles počtu transfúzných jednotiek erytrocytů a plasmy



Obr. 9. Charakteristika souboru nemocných



Obr. 10. Velikost dávky a počet dávek

Diskuse

Získané údaje přinášejí informace o podání rFVIIa v ČR u populace nemocných bez vrozené či jiné předem známé poruchy krevního srážení. Narůstající počet prací a sdělení o vysoké účinnosti přípravku v nejrůznějších klinických situacích je faktorem, který mění pohled na tradiční indikace rFVIIa (léčba a profylaxe krvácení u nemocných s hemofilii a inhibitory) směrem k jeho použití jako prakticky univerzálního hemostatika u stavů závažného, tzv. standardními postupy nekontrolovatelného krvácení [3]. Možnost porovnat vlastní data se zahraničními je omezená, registr Uniseven je zaváděn i v okolních zemích, údaje však nejsou zatím k dispozici. Centrální sběr údajů o podání rFVIIa v situacích neztížitelného krvácení byl publikován z Velké Británie a Irska (Traumanet, www.haemostasis.com) [4].

Při srovnání výstupů z pilotního projektu registru UniSeven v letech 2001–5/2004 a dat souvisejících s epizodami zadanými do registru v období 5/2004–5/2005 je patrný pozitivní vývoj, který lze vyjádřit zejména procentem přežívajících pacientů. Zatímco v období pilotního projektu vedla léčba ZŽOK (trauma, ortopedie, chirurgie) pomocí rFVIIa k záchraně života v 57,9 %, v posledním roce je znatelný v této kategorii pacientů nárůst procenta přežití na 70,1%. Důvodem mohou být nejenom narůstající zkušenosti s preparátem, ale i podávání vyšších dávek. Ve shodě s literárními údaji byla účinnost podání rFVIIa u stavů ZŽOK v našem souboru vysoká, údaje z registru Traumanet uvádějí zástavu nebo významnou redukci krvácení až v 80 % případů [3], příznivý efekt konstatují i jiní autoři [5, 6]. Spektrum použití rFVIIa v jiných indikacích ZŽOK se podle údajů registru UniSeven nijak významně nelišilo od spektra podání uváděného v literatuře a zahrnuje širokou populaci pacientů jak chirurgického tak nechirurgického profilu [7].

Zajímavý je pohled na dávkování a počet podání rFVIIa v indikacích ZŽOK. Medián dávky byl 100 µg/kg, což může být z pohledu současné diskuse o předpokladu vyšší účinnosti při vyšším dávkování (až 150 µg/kg?) považováno za relativně nízké, nicméně i v registru Traumanet se většina dávek pohybuje v pásmu blízko 90 µg/kg. Průměrná dávka rFVIIa použitá k profylaxi byla 37 µg/kg, medián 13 µg/kg, ve studiích profylaktického podávání rFVIIa bylo použito dávkování od 20 do 90 µg/kg [8, 9]. Jedním z faktorů volby relativně nízké dávky rFVIIa v našem souboru preventivního podávání může být i cena přípravku, přestože preventivní podání rFVIIa v dávce 40 µg/kg před abdominální prostatektomií bylo spojeno s redukcí celkových nákladů na hospitalizaci [10].

Jednoznačné doporučení pro optimální dávkování v současnosti neexistuje, aktuální dávkovací schémata vycházejí ze zkušeností s podáním rFVIIa

u hemofiliků. Stejně jako v oblasti léčby hemofiliků však začíná převládat názor přínosu vyššího dávkování i u stavů ZŽOK. Východiskem názoru je předpoklad, že pro vznik dostatečně stabilní krevní zátky je potřeba dostatečně velké množství trombinu (tzv. trombinové vzplanutí), jehož vznik je podmíněn právě přítomností faktoru VII v dostatečném množství. Za předpokladu existence základních podmínek účinnosti systému koagulace jako celku (tj. především aspoň minimální koncentrace fibrinogenu, hemoglobinu a počtu trombocytů) lze zjednodušeně konstatovat: „Čím vyšší dávka rFVIIa, tím i v konečném důsledku pevnější a časnější krevní zátka“. V našem souboru byl počet podání rFVIIa nejčastěji jedna dávka (129 případů), respektive dvě dávky (36 případů), výjimečně více (viz obr. 4). Lze shrnout, že ve většině případů stačilo k dosažení kontroly krvácení podání 1–2 dávek rFVIIa. Při posuzování efektivity podání rFVIIa nelze opomenout vliv stavu koagulace, zejména hladiny fibrinogenu a počtu trombocytů. Uvedené faktory významně podmiňují účinnost rFVIIa a analýza podskupiny nemocných s nutností opakovaných dávek by z tohoto pohledu byla zajímavá, stejně tak jako posouzení ostatních ukazatelů homeostázy ovlivňujících účinnost koagulačního systému jako celku (teplota organismu, pH) u nemocných, kde kontrola krvácení nebylo dosaženo.

Méně častou indikací v registru Uniseven bylo podání rFVIIa v rámci prevence krvácení u nemocných bez známé poruchy koagulace před invazivními výkony, spojené s velkým rizikem krvácení. Zavedení rFVIIa do klinické praxe výrazně rozšířilo možnosti prevence krvácení nejenom u pacientů s vrozeným defektem koagulace, ale dává logický předpoklad obdobné účinnosti také u pacientů bez vrozené poruchy, nicméně uvedená indikace představuje jednu z nejvíce diskutovaných tzv. *off-label* použití rFVIIa. Výsledky prací s preventivním podáním rFVIIa jsou nejednotné, část prací prokazuje snížení krevní ztráty [8, 11, 12], existují ale i práce nepotvrzující původní předpoklad [9] a k rutinnímu preventivnímu podání rFVIIa u nemocných bez předchozí poruchy koagulace je podle našeho názoru nutno přistupovat zatím velmi zdrženlivě. Rozšíření současných indikací přinesou zřejmě nedávno ukončené studie zabývající se podáním rFVIIa u nemocných s nitrolebním krvácením, kde podání přípravku do 4 hodin od vzniku hematomu vedlo k redukcí velikosti hematomu, snížení mortality a zlepšení funkčního neurologického výsledku 90. den [13] a zatím nepublikovaná studie nemocných s traumaty, prokazující pokles nutnosti masivních transfuzí a redukcí ARDS u pacientů s tupými traumaty [9, 14].

Při analýze údajů z registru je nutno si uvědomit řadu faktorů, které mohou být zdrojem chyb při jejich interpretaci. Především jde o absenci přesné definice pojmu „závažné a/nebo život ohrožující krvácení“ jako hlavního kritéria pro vložení údajů do registru, kdy posouzení závažnosti krvácení je ponecháno na klinickém úsudku lékaře. Vkládání dat je dobrovolné, což

může vést jak k nižšímu, tak k vyššímu počtu registrovaných podání rFVIIa, než je skutečnost. Ze statistického pohledu je však výhodnější větší skupina pacientů, z níž je následně možno definovat tu část, která splňuje konkrétní požadavky či definice. Proto není v současné době snaha počty vložených dat omezovat. Vkládané údaje nejsou rovněž rutinně ověřovány a kontrolovány nezávislou autoritou. Ke zvýšení výpovědní hodnoty dat by přispělo sledování řady dalších údajů (pH, teplota, laktát, výskyt a rozsah orgánové dysfunkce, doba pobytu na ARO/JIP, doba pobytu v nemocnici, celkový klinický výsledek, případně i další), ale z důvodu zachování jednoduchosti registru a obavy ze snížení ochoty vkládat velké množství údajů, a tím i chybovosti, nejsou zatím sledovaná data rozšiřována.

I přes všechna uvedená omezení a limity umožňují údaje z registru získat pohled na podávání rFVIIa v České republice a v budoucnu porovnat vlastní data s údaji ze zemí využívající identický registr. V současné době byl navíc zahájen projekt sběru dat pro zhodnocení léčby rFVIIa u ZŽOK metodami farmakoekonomiky. Plánovány jsou analýza dalších podskupin pacientů a rovněž analýza podání rFVIIa v zemích používající registr UniSeven.

Závěr

Analýza údajů z registru UniSeven podporuje vysokou účinnost a bezpečnost podání rFVIIa v řadě klinických situací. Podání rFVIIa u pacientů, jejichž epizody ZŽOK jsou zaznamenány v registru, vedlo k redukci počtu podaných transfuzních jednotek erytrocytů, plasmy, množství koloidních roztoků a dávký vazopresorů.

Literatura

1. **Hedner, U., Kiesel, W.** Use of human factor VIIa in the treatment of two hemophilia A patients with high titer inhibitors. *J. Clin. Invest.*, 1983, 71, p. 1836–1841.
2. **Levi, M., Peters, M., Buller, H. R.** Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: A systematic review. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, p. 883–890.
3. **Aledort, L. M.** Recombinant factor VIIa: Is a pan-hemostatic agent? *Thromb. Haemost.*, 2000, 83, p. 637–638.
4. **Laffan, M., O'Connell, N. M., Perry, D. J., Hodgson, A. J., O'Shaughnessy, D., Smith, O. P.** Analysis and results of the recombinant factor VIIa extended-use registry. *Blood Coagul. Fibrinolysis.*, 2003, 14, Suppl 1, S35–S38.
5. **Martinowitz, U., Kenet, G., Segal, E. et al.** Recombinant Activated factor VII for Adjunctive Hemorrhage Control in Trauma. *J. Trauma*, 2001, 51, p. 431–439.
6. **Kenet, G., Walden, R., Eldad, A., Martinowitz, W. et al.** Tre-

atment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet*, 1999, 354, p. 1879.

7. **Levi, M. et al.** Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: A systematic review. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, p. 883–890.
8. **Friedrich, P. W. et al.** Effect of recombinant factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double blind placebo controlled randomized trial. *Lancet*, 2003, 361, p. 201–205.
9. **Raobaikady, R., Redman, J., Ball, A. S. et al.** Use of activated recombinant coagulation factor VII in patients undergoing reconstruction surgery for traumatic fracture of pelvis and acetabulum: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *B. J. Anaesth.*, 2005, 94, p. 586–591.
10. **Odeyemi, I. A. O., Friedrich, P. W., Levi, M.** Economic impact of recombinant activated factor VII in the control of bleeds associated with abdominal prostatectomy. *Journal of Medical Economics*, 2004, 7, p. 107–115.
11. **Lodge, P. et al.** Recombinant factor VIIa in partial hepatectomy: A randomized placebo-controlled, double blind clinical trial. *J. Hepatol.*, 2003, 36, p. 177.
12. **Diprose, P. et al.** A pilot double blind randomized placebo controlled trial of the use of recombinant factor VII (rFVIIa) in high transfusion risk cardiac surgery. *Eur. J. Anesthesiol.*, 2004, 21, Suppl 33, p. 9.
13. **Mayer, S. A., Bun, N. C., Beggstrup, K. et al.** Recombinant Activated factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, p. 777–785.
14. The phase II clinical trial Preliminary Results: A Multicentre, Randomized, Double-blind Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIIa in the Treatment of Bleeding in Severely Injured Trauma Patients (údaje poskytnuty laskavostí firmy NovoNordisk).

Seznam spolupracujících lékařů a pracovišť:

MUDr. Pelichovská Martina, FN Praha Motol; MUDr. Černošek Jiří, CKTCH Brno; MUDr. Penka Miroslav, FN Brno-Bohunice; MUDr. Klimovič Michal, Dětská nemocnice Brno; MUDr. Sas Igor, FN u svaté Anny v Brně, MUDr. Andrejsová Hana, FN Hradec Králové; MUDr. Samek Jindřich, FN Hradec Králové; MUDr. Havel Eduard, FN Hradec Králové; MUDr. Blažek Daniel, FN Praha Motol; MUDr. Pták Jan, FNsP Ostrava; MUDr. Urbanec René, FNsP Ostrava; MUDr. Blažek Bohumír, FNsP Ostrava; MUDr. Olosová Andrea, FNsP Ostrava; MUDr. Frdlík Josef, FN Plzeň; MUDr. Bosman Roman, FN Plzeň; MUDr. Prchlík Martin, FTN Praha; MUDr. Vychodil Pavel, IKEM Praha; MUDr. Bárťová Renata, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem; MUDr. Zýková Ivana, Nemocnice Liberec; MUDr. Fořtová Magdalena, Nemocnice Pardubice; MUDr. Černá Olga, VFN Praha.

Všem pracovištím děkujeme za spolupráci.

Došlo 28. 6. 2005.

Přijato 18. 9. 2005.

Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Fakultní nemocnice

500 05 Hradec Králové