

Клиническое применение препарата рекомбинантного активированного VII фактора свертывания крови по незарегистрированным показаниям

И.А. Курмуков

Recombinant VIIa factor in off-label clinical practice

I.A. Kurmukov

Keywords:

rVIIa, off-label use, bleeding, haemostasis

N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow

Контакты: i_a_kurmukov@list.ru

Ключевые слова

rVIIa, применение по незарегистрированным показаниям, кровотечение, гемостаз

ВВЕДЕНИЕ

Рекомбинантный активированный VII фактор свертывания (далее — rVIIa) поступил в клиническую практику в 1983 г.¹ и был первоначально зарегистрирован в Европе и США для применения при кровотечениях у больных с ингибиторной формой гемофилии А и В. В последующем зарегистрированные показания к применению были расширены. С 2005 г. препарат разрешен для лечения кровотечений и их профилактики при хирургических вмешательствах (или других инвазивных процедурах) у больных с врожденной гемофилией с уровнем ингибиторов к факторам коагуляции VIII или IX более 5 БЕ (Bethesda Units; BU высокий уровень ингибирующего фактора ответственен за недостаточный эффект заместительной терапии VIII или IX факторами при гемофилии А и В соответственно); врожденной гемофилией с выраженной реакцией на введение факторов VIII или IX в анамнезе; приобретенной гемофилией; врожденным дефицитом VII фактора; тромбастенией Гланцманна с наличием антител к гликопротеинам $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GP IIb—IIIa) тромбоцитов и/или HLA и резистентностью к переливанию тромбоцитов в прошлом или в настоящее время.² Иные показания к применению препарата официально ни в одной стране не зарегистрированы.

В состав препарата входит активированный рекомбинантный коагулирующий VII фактор с молекулярной массой 50 кД, произведенный методом генной инженерии с использованием

в качестве клетки-хозяина клеток почек новорожденных хомячков. В норме около 1 % всего присутствующего в плазме проконвертина (VII фактора свертывания) находится в активированной форме (VIIa). При повреждении сосудистой стенки VIIa фактор взаимодействует с тканевым фактором (TF). Комплекс TF-VIIa переводит IX и X факторы свертывания в активную форму — IXa и Xa. Активированные IX и X факторы свертывания в присутствии ионов кальция способствуют превращению небольших количеств протромбина в тромбин. Тромбин в месте повреждения сосудистой стенки активирует тромбоциты, а также V и VIII факторы свертывания (вызывающие, в свою очередь, превращение фибриногена в фибрин и образование струмы гемостатического сгустка). Таков эффект физиологических концентраций VIIa, составляющих около 4 нг/мл плазмы. Применение препарата rVIIa в фармакологических дозах приводит к повышению концентрации VIIa фактора в плазме на три порядка. Несмотря на два десятилетия пристального изучения, молекулярный механизм действия суперфизиологических концентраций активированного VII фактора свертывания до конца не ясен. Точно установлено, что в фармакологических концентрациях фактор VIIa активирует фактор X непосредственно на поверхности активированных тромбоцитов, находящихся в зоне повреждения, независимо от образования комплекса TF-VIIa.³ Результатом становится превращение протромбина в тромбин даже без участия TF и в гораздо больших количе-

ствах. В любом случае в присутствии TF или в присутствии активированных тромбоцитов действие рекомбинантного активированного VII фактора свертывания ограничивается почти исключительно местом локального повреждения эндотелия, что теоретически позволяет применять препарат rVIIa фактора в больших дозах без значительного риска тромбоцистических осложнений. У взрослых пациентов время полувыведения рекомбинантного активированного VII фактора свертывания составляет от 2,6 до 2,84 ч и не зависит от применяемой дозы.⁴ Это диктует необходимость повторного введения препарата каждые 2,5 ч. У детей время полувыведения препарата значительно меньше, всего 1,32 ч и приблизительно соответствует клиренсу 1 мл/мин на 1 кг массы.⁵

НЕРАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОТДЕЛЬНЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Уже в ближайшее время после начала клинического использования препарата rVIIa фактора появились сообщения о его применении по показаниям, отсутствовавшим в регистрационных документах и официальной инструкции. К настоящему времени объем публикаций, посвященных применению препарата rVIIa фактора у больных, не страдающих ни гемофилией, ни тромбастенией Гланцмана, ни врожденным дефицитом VII фактора свертывания значительно превышает количество публикаций по его применению по зарегистрированным показаниям⁶ и только по цитируемым в PubMed источникам перевалил за четыре тысячи. Подавляющее большинство этих публикаций составляют описания единичных или небольших серий наблюдений, как правило, успешного применения rVIIa фактора для остановки кровотечений в самых различных клинических ситуациях. Большое число таких описаний в англоязычной литературе собрано, например, в систематическом обзоре M. Levi et al,⁷ похожие сообщения стали регулярно появляться и в отечественных медицинских изданиях. Факты высокой гемостатической эффективности препарата rVIIa фактора в самых различных клинических ситуациях хорошо документированы.

При глубокой тромбоцитопении (5–30 тысяч клеток в 1 мкл) после однократного применения препарата rVIIa фактора в дозе 50–100 мкг/кг время кровотечения уменьшалось у 50% пациентов; у большинства удавалось контролировать развившееся кровотечение повторными введениями препарата.^{8,9} L.Neilmann et al¹⁰ описали случай успешного применения препарата rVIIa фактора для остановки массивного маточного кровотечения, развившегося после хирургического родоразрешения. Препарат в дозе 90 мкг/кг ввели молодой пациентке, не имевшей ранее какой-либо патологии гемостаза, через 6 ч после родоразрешения и 3 ч после релапаротомии и безуспешной попытки хирургического гемостаза уже на фоне развившегося геморрагического шока, тромбоцитопении и активного фибринолиза. Через 20 мин кровотечение прекратилось. Повторная релапаротомия и вскрытие матки подтвердили отсутствие продолжающегося кровотечения. Авторы приводят ссылки на 3 описания похожих клинических случаев и одну серию, включавшую 7 наблюдений кровотечений после хирургического родоразрешения. Эффективная разовая кровоостанавливающая доза рекомбинантного активированного VII фактора свертывания крови составляла от 16,7 до 120 мкг/кг; одной пациентке для остановки кровотечения потребовалось 9 введений по 90 мкг/кг препарата rVIIa.

Препарат rVIIa фактора успешно применялся для лечения кровотечений у больных циррозом печени, в том числе при кровотечениях из вен пищевода.¹¹ Однократное применение препарата rVIIa фактора в дозе 80 мкг/кг позволило

контролировать кровотечение в течение 12 ч у 5 из 10 больных с алкогольным циррозом (при неэффективности иных терапевтических методов гемостаза).¹² Высокая эффективность гемостатического эффекта была отмечена у 74% пациентов, получивших препарат rVIIa фактора профилактически перед лапароскопической биопсией печени.¹³

В многочисленных публикациях отмечено уменьшение кровопотери, а иногда и остановка кровотечений при назначении препарата rVIIa фактора большим с передозировкой непрямых антикоагулянтов,¹⁴ тяжелой почечной недостаточностью,¹⁵ ожогами,¹⁶ легочным кровотечением,¹⁷ кровотечениями после хирургических вмешательств на сердце и сосудах¹⁸ и при многих других состояниях, что послужило поводом для проведения в дальнейшем рандомизированных исследований.

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Примечательно, что пока еще в немногочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях положительные эффекты применения rVIIa вне зарегистрированных показаний вовсе не очевидны (таблица). Хорошо воспроизводится непосредственный гемостатический эффект (приблизительно в 70–80%), но не конечные цели исследований (значительное уменьшение гемотрансфузий и повышение выживаемости). В результате одних исследований ожидаемых различий в общем объеме кровопотери или потребности в гемотрансфузиях, длительности лечения и летальности, не выявлено вовсе. В других, например при тяжелой травме,¹⁹ различия удается выявить только при анализе отдельных подгрупп (в цитируемом исследовании — при выделении для анализа подгруппы пациентов, переживших 48 ч после травмы). Лишь в двух исследованиях применения препарата rVIIa фактора было показано существенное преимущество в сравнении с плацебо, причем в обоих случаях у пациентов изначально не было массивной кровопотери. В одном из них препарат применили для профилактики операционного кровотечения при простатэктомии,²⁰ показав высокую эффективность и безопасность. В другом определяли эффективность применения rVIIa фактора при внутримозговом кровоизлиянии нетравматического генеза (спонтанной внутримозговой гематоме). Заметим, что исследование по применению препарата rVIIa фактора при геморрагическом инсульте в настоящее время является единственным примером последовательного и систематического исследования действия препарата rVIIa у пациентов, не страдающих гемофилией или тромбастенией. Около 20 лет назад было показано, что при геморрагическом инсульте критическое значение для выживания и последующей реабилитации имеет не только локализация, но и объем кровоизлияния. В связи с этим важным компонентом консервативной терапии при спонтанной внутримозговой гематоме становится ранняя и максимально эффективная гемостатическая терапия. В небольшом по объему исследовании I фазы (изучение безопасности различных доз rFVIIa).^{21,22} больные со спонтанными внутримозговыми гематомами (всего 88 пациентов) получали rFVIIa в дозе от 5 до 160 мкг/кг. Отсутствие значительной частоты осложнений при использовании rFVIIa в исследованиях I фазы послужило основанием для проведения исследования II фазы (изучение эффективности rFVIIa). Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности различных доз rFVIIa у больных геморрагическим инсультом включило уже 399 пациентов. Препарат вводился в первые 3–4 ч после развития кровоизлияния в дозе 40 мкг/кг (108 пациентов), 80 мкг/кг (92 пациента) или 160 мкг/кг (103 пациента); контрольную группу составили 96 пациентов. В ис-

следовании оценивалось изменение объема внутримозговой гематомы в первые сутки после инсульта; клинические данные анализировались через 90 дней от момента развития инсульта. Серьезные тромботические осложнения в 3,5 раза чаще возникли у больных, получивших rFVIIa (7% в исследуемых группах и 2% в контрольной группе; $p = 0,12$). Однако было продемонстрировано и относительное уменьшение объема внутримозгового кровоизлияния, и уменьшение летальности в первые 90 дней (18% в исследуемых группах и 29% в контрольной группе; $p = 0,02$), и значимое улучшение функциональных результатов лечения пациентов, получивших препарат rFVIIa фактора.²³ Полученные результаты позволили инициировать и провести масштабное клиническое исследование III фазы (завершено в 2007 г.), первое такое исследование применения препарата rFVIIa фактора в ситуации, не предусмотренной инструкцией к его применению. Публикация результатов ожидается в ближайшее время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнений тот факт, что рекомбинантный активированный VII фактор свертывания крови (препарат НовоСэвен) эффективен и безопасен при использовании по официальному зарегистрированному показаниям (у больных гемофилией и т. п.). Несмотря на то что в большинстве рандомизированных контролируемых исследованиях не получено существенных доказательных результатов эффективности применения «по незарегистрированным показаниям» (например, увеличения выживаемости), очевидный фармакологический эффект препарата побуждает некоторых врачей применять его в случаях неконтролируемых кровотечений и у пациентов, не страдающих гемофилией. Действительно, применение лекарства по незарегистрированным показаниям вне рамок клинических исследований законом прямо не запрещено. Просто врач, назначающий лекарство в ситуациях, не оговоренных инструкцией к его применению, принимает на себя юридическую и моральную ответственность за возможные неблагоприятные последствия такого приме-

нения. Иногда введение препарата rFVIIa фактора может спасти жизнь пациента, уже одним этим принося большое эмоциональное удовлетворение медицинскому персоналу, принимавшему участие в лечении. Вероятно, таким эмоциональным подъемом отчасти и продиктовано стремление описать клинический случай на страницах медицинского журнала или в сборнике в виде тезисов. К сожалению, случаи безуспешного применения лекарств, тем более по незарегистрированным показаниям описываются куда менее охотно. С точки зрения современных принципов доказательности в медицине рекомендовать использование препарата rFVIIa фактора вне рамок клинических испытаний можно только после подтверждения его эффективности и безопасности в соответствующих исследованиях III фазы.²⁴ Публикация же в медицинских журналах значительного числа небольших серий и единичных клинических наблюдений успешного применения rFVIIa для профилактики или лечения кровотечений у больных, не страдающих гемофилией, тромбастенией Гланцмана или доказанным дефицитом VII фактора свертывания, может восприниматься читающими врачами не столько как действительное доказательство эффективности и безопасности этого препарата при кровотечениях самой различной этиологии, сколько как назойливая реклама.²⁵ Маркетинговая составляющая этих публикаций очевидна, научные недостатки: отсутствие контрольной группы (альтернативного лечения), недостаточная статистическая мощность, селекция, низкая мотивировка публикации неудач и т. п., также хорошо известны. Но и сбрасывать со счетов 70–80% непосредственный гемостатический эффект применения препарата rFVIIa фактора также нельзя. Необходимость упорядочения применения препарата rFVIIa фактора по незарегистрированным показаниям уже привела к формированию по крайней мере двух «стандартов лечения», вышедших за подпись ведущих специалистов по интенсивной терапии и основанных на результатах нерандомизированных исследований и клинических наблюдений.^{26,27} Уточнение же показаний к клиническому применению, доз и кратности введения препарата rFVIIa фактора станет, по видимому, предметом дальнейших исследований.

Некоторые рандомизированные контролируемые исследования эффективности применения препарата rFVIIa фактора вне зарегистрированных показаний

Год	Область применения	Численность групп, дозы и кратность применения	Результаты
2007 ²⁸	Плановые хирургические вмешательства на позвоночнике	1. Плацебо, n = 13 2. rFVIIa фактор в дозе 30 мкг/кг × 3, n = 12 3. rFVIIa фактор в дозе 60 мкг/кг × 3, n = 12 4. rFVIIa фактор в дозе 160 мкг/кг × 3, n = 12	Выявлено уменьшение интраоперационной кровопотери и потребности в интраоперационной гемотрансфузии. Различий в периоперационной кровопотере не выявлено
2005 ²⁹	Резекция печени	1. Плацебо, n = 63 2. rFVIIa фактор в дозе 20 мкг/кг × 2, n = 63 3. rFVIIa фактор в дозе 80 мкг/кг × 2, n = 59	Различий в объеме переливаемой донорской крови и частоте трансфузий не выявлено
2002 ³⁰	Трансплантация печени	1. Плацебо, n = 19 2. rFVIIa фактор в дозе 20 мкг/кг × 1, n = 18 3. rFVIIa фактор в дозе 40 мкг/кг × 1, n = 23 4. rFVIIa фактор в дозе 80 мкг/кг × 1, n = 22	Различий в объеме переливаемой донорской крови и частоте трансфузий не выявлено
2004 ³¹	Трансплантация печени	1. Плацебо каждые 2 ч, n = 61 2. rFVIIa фактор в дозе 60 мкг/кг каждые 2 ч, n = 62 3. rFVIIa фактор в дозе 120 мкг/кг каждые 2 ч, n = 56	Различий в объеме переливаемой донорской крови и объеме кровопотери не выявлено
2003 ³⁰	Простатэктомия	1. Плацебо, n = 12 2. rFVIIa фактор в дозе 20 мкг/кг × 1, n = 8 3. rFVIIa фактор в дозе 40 мкг/кг × 1, n = 16	В группах исследования средняя кровопотеря, объем и частота гемотрансфузий ниже, чем в контрольной группе
2005 ³³	Нетравматический геморрагический инсульт	1. Плацебо, n = 96 2. rFVIIa фактор в дозе 40 мкг/кг × 1, n = 108 3. rFVIIa фактор в дозе 80 мкг/кг × 1, n = 92 4. rFVIIa фактор в дозе 160 мкг/кг × 1, n = 103	В группах исследования размеры кровоизлияния меньше, выживаемость и функциональное восстановление выше, чем в контрольной группе
2004 ³²	Пищеводно-желудочные кровотечения	1. Плацебо, n = 121 2. rFVIIa фактор в дозе 100 мкг/кг × 8, n = 121	Различий в частоте гемотрансфузий, эффективности гемостаза и летальности не выявлено
2005 ³³	Реконструктивная хирургия при переломах костей таза	1. Плацебо × 1–2, n = 24 2. rFVIIa фактор в дозе 90 мкг/кг × 1–2, n = 24	Различий в объеме интра- и послеоперационной кровопотери, потребности в гемотрансфузиях, длительности лечения, частоте повторных вмешательств не выявлено
2005 ¹⁹	Тупая травма	1. Плацебо, n = 74 2. rFVIIa фактор в дозе 200 мкг/кг +100 мкг/кг × 2, n = 69	Различий в объеме гемотрансфузий, частоте массивных гемотрансфузий, летальности, длительности ИВЛ и длительности пребывания в реанимационном отделении не выявлено

Год	Область применения	Численность групп, дозы и кратность применения	Результаты
2005 ¹⁹	Проникающие ранения	1. Плацебо, n = 64 2. rVIIa фактор в дозе 200 мкг/кг +100 мкг/кг × 2, n = 70	То же
2005 ²⁴	Высокодозная химиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток	1. Плацебо, n = 23 2. rVIIa фактор в дозе 40 мкг/кг × 6, n = 20 3. rVIIa фактор в дозе 80 мкг/кг × 6, n = 26 4. rVIIa фактор в дозе 160 мкг/кг × 6, n = 31	Различий не выявлено
2005 ²⁵	Геморрагическая лихорадка Денге	1. Плацебо, n = 9 2. rVIIa фактор в дозе 100 мкг/кг × 2, n = 16	Различий в частоте и объеме гемотрансфузий, длительности лечения и летальности не выявлено

ЛИТЕРАТУРА

- Hedner U, Kisiel W. Use of human factor VIIa in the treatment of two hemophilia A patients with high-titer inhibitors. *J Clinical Invest.* 1983; 71:1836–41.
- www.novonordisk.com
- Lisman T., Groot De Ph.G.E. Mechanism of action of recombinant factor VIIa. *J Thromb Haemost.*; 1:1138–9.
- Lindley CM, Sawyer WT, Macik BG, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa. *Clin Pharmacol Ther.* 1994; 55:638–48.
- Erhardtsen E. Pharmacokinetics of recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26:385–91.
- Hoots W.K. Challenges in the therapeutic use of a «so-called» universal hemostatic agent: recombinant factor VIIa. *Hematology* 2006; 2006:426–31.
- Levi M, Peters M, Buller HR. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: a systematic review. *Crit Care Med.* 2005; 33:883–90.
- Vidarsson B, Onundarson PT. Recombinant factor VIIa for bleeding in refractory thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2000; 83:634–5.
- Goodnough LT. Experiences with recombinant human factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2004; 41:25–9.
- Heilmann L., Wild C., Hojnacki B., Pollow K. Successful Treatment of Life-threatening Bleeding after Cesarean Section with Recombinant Activated Factor VII. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12:227–9.
- Ejlersen E, Melsen T, Ingerslev J, Andreasen RB, Vilstrup H. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. *Scand J Gastroenterol.* 2001; 36:1081–5.
- Caldwell SH, Chang C, Macik BG. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) as a hemostatic agent in liver disease: a break from convention in need of controlled trials. *Hepatology* 2004; 39:592–8.
- Bernstein DE, Jeffers L, Erhardtsen E, et al. Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. *Gastroenterology* 1997; 113:1930–7.
- Deveras RA, Kessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med.* 2002; 137:884–8.
- Moisesescu E, Ardelean L, Simion I, et al. Recombinant factor VIIa treatment of bleeding

associated with acute renal failure. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11:575–7.

- Bianchi A, Jackson D, Maitz P, Thanakrishnan G. Treatment of bleeding with recombinant factor VIIa in a patient with extensive burns. *Thromb Haemost.* 2004; 91:203–4.
- Henke D, Falk RJ, Gabriel DA. Successful treatment of diffuse alveolar hemorrhage with activated factor VII. *Ann Intern Med.* 2004; 140:493–4.
- Tobias JD, Berkenbosch JW, Russo P. Recombinant factor VIIa to treat bleeding after cardiac surgery in an infant. *Pediatr Crit Care Med.* 2003; 4:49–51.
- Boffard KD, Riou B, Warren B, 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* 2005; 59:8–18.
- Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2003; 361:201–5.
- Mayer SA, Brun NC, Broderick J, et al; Europe/AustralAsia NovoSeven ICH Trial Investigators. Safety and feasibility of recombinant factor VIIa for acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2005; 36:74–9.
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2005; 352:777–85.
- Mayer SA, Brun NC, Broderick J, et al; United States NovoSeven ICH Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage: US phase IIA trial. *Neurocrit Care* 2006; 4:206–14.
- Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults. 2007 Update. A Guideline From the American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern L., Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M. *Stroke* published online May 3, 2007; <http://stroke.ahajournals.org>
- Dzik W.H. Off-label reports of new biologics: exciting new therapy or dubious research? Examples from recombinant activated factor VII. *Intensive Care Med.* 2006; 21:54–9.
- Cohen S, Diringier M, Dubois R, et al. Evidence and consensus-based recommendations

for the use of recombinant activated human factor VII (rVIIa) therapy. University Health Consortium and Society for the Advancement of Blood Management. Available at: www.uhc.edu. Accessed May 2005.

- Vincent J-L, Rossaint R, Riou B, et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding – a European Perspective. *Crit Care* 2006; 10:R120.
- Sachs B, Delacy D, Green J, et al. Recombinant activated factor VII in spinal surgery: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Spine* 2007; 32(21): 2285–93.
- Lodge JP, Jonas S, Oussoultzoglou E, et al. Recombinant coagulation factor VIIa in major liver resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Anesthesiology* 2005; 102:269–75.
- Planinsic RM, Testa G, Sukru E, et al. Safety and efficacy of single bolus dose of recombinant factor VIIa in patients undergoing orthotopic liver transplantation: a randomized multi-center study (abstract). *Hepatology* 2002; 36:660a.
- Lodge JP, Jonas S, Jones RM, et al. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa (rFVIIa) on transfusion reduction in orthotopic liver transplantation (OLT)—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (abstract). *Transplantation* 2004; 78(Suppl 1):93.
- Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patient with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127:1123–30.
- Raobaikady R, Redman J, Ball JA, et al. Use of activated recombinant coagulation factor VII in patients undergoing reconstruction surgery for traumatic fracture of pelvis or pelvis and acetabulum: a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth.* 2005; 94:586–91.
- Pihusch M, Bacigalupo A, Szer J, et al. Recombinant activated factor VII in treatment of bleeding complications following hematopoietic stem cell transplantation. *J Thromb Haemost.* 2005; 3:1935–44.
- Chuanumrit A, Wangruangsattid S, Lektrakul Y, et al; Dengue Study Group. Control of bleeding in children with Dengue hemorrhagic fever using recombinant activated factor VII: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16(8):549–55.
- Anonymous. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 34:869–72.