

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.005.1-02:616.155.294]-085.273.5-036.8

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕКОМБИНАНТНОГО АКТИВИРОВАННОГО ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ VII ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕМОРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

Галстян Г.М.¹, Колосова И.В.¹, Кречетова А.В.¹, Гемджян Э.Г.¹, Грибкова И.В.^{1,2}, Орел Е.Б.¹, Полянская Т.Ю.¹, Зоренко В.Ю.¹

¹ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, 125167, г. Москва; ²Учреждение РАН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, 119991, г. Москва

Резюме. Цель работы – оценить гемостатическое действие rFVIIa (Коагил-VII) у больных с тромбоцитопенией, у которых заместительная терапия концентратами тромбоцитов была неэффективна или невозможна. rFVIIa использовали для лечения 31 эпизода геморрагического синдрома у 20 больных с тромбоцитопенией. В контрольную группу были включены 10 больных ингибиторной формой гемофилии А без признаков кровотечения, у которых оценивали лабораторные показатели после однократного введения 120 мкг/кг rFVIIa. При тромбоцитопении показания к введению rFVIIa возникли при желудочно-кишечных кровотечениях (14 эпизодов), внутричерепных кровоизлияниях (5), перед установкой центрального венозного катетера (5), при внутрибрюшном кровотечении (1), кровотечении из бедренной артерии (1), носовом кровотечении (2), кровоточивости после интраоперационной кровопотери более 8 л (1), перед люмбальной пункцией (1), легочном кровотечении (1). Дозы rFVIIa варьировали от 50 до 144 мкг/кг (медиана 79 мкг/кг). При введении rFVIIa перед инвазивными мероприятиями не было геморрагических осложнений. При лечении геморрагического синдрома хороший эффект от rFVIIa достигнут у 51%, частичный – у 44%, не получен – у 4% больных. После введения rFVIIa отмечалось укорочение активированного частичного тромбопластинового времени, повышение протромбина, плазменной активности FVII, укорочение на тромбоэластограмме периодов K, R, увеличение максимальной амплитуды. В отличие от больных гемофилией, при тромбоцитопении максимальный гемостатический эффект достигался лишь через 1 ч. Осложнения зарегистрированы у 4 больных. Таким образом, rFVIIa может быть использован для лечения геморрагического синдрома при тромбоцитопении, однако не всегда можно предсказать его гемостатический эффект.

Ключевые слова: тромбоцитопения; гемофилия; рекомбинантный активированный фактор свертывания крови VII; тромбоэластография.

Для цитирования: Гематология и трансфузиология. 2015; 60 (1): 4-11.

EFFICIENCY OF THERAPY OF HEMORRHAGIC SYNDROME IN PATIENTS WITH THROMBOCYTOPENIA WITH RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII

Galstyan G.M.¹, Kolosova I.V.¹, Krechetova A.V.¹, Gemdzhyan E.G.¹, Gribkova I.V.^{1,2}, Orel E.B.¹, Polyanskaya T.Yu.¹, Zorenko V.Yu.¹

¹Hematological Research Center, 125167, Moscow, Russia; ²Center of Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, 119991, Moscow, Russia

Summary. The hemostatic effect of rFVIIa (Coagil-VII) was evaluated in patients with thrombocytopenia and ineffective platelet transfusions. rFVIIa was used in the treatment of 31 hemorrhagic syndrome episodes in 20 patients with thrombocytopenia. Control group consisted of 10 hemophilia patients with a factor VIII inhibitor without signs of hemorrhage. All hemophilia patients received a single dose of rFVIIa (120 µg/kg). Indications for use of rFVIIa in thrombocytopenia were: gastrointestinal hemorrhages (14), intracranial hemorrhages (5), before insertion of the central venous catheter (5), abdominal bleeding (1), bleeding from the femoral artery (1), epistaxis (2), bleeding after massive blood loss (1), before lumbar puncture (1), and pulmonary hemorrhage (1 episode). The doses of rFVIIa varied from 50 to 144 µg/kg (median 79 µg/kg). No hemorrhagic complications developed after injection of rFVIIa before invasive manipulations. Use of rFVIIa in the therapy for the hemorrhagic syndrome was effective in 51%, partially effective in 44% patients; no effect was attained in 4% patients. Injection of rFVIIa led to shortening of activated partial thromboplastin time, increase of prothrombin level and of plasma FVII activity, to shortening of periods K and R in thromboelastogram, and to increase of the maximum amplitude. In contrast to hemophilia, in thrombocytopenia the maximum hemostatic effect was obtained only after 1 h. Complications were recorded in 4 patients. rFVIIa can be used for therapy of thrombocytopenia patients with the hemorrhagic syndrome, but its hemostatic effect is unpredictable in some cases.

Key words: thrombocytopenia; hemophilia; recombinant activated blood clotting factor VII; thromboelastography.

Citation: Gematologiya i transfuziologiya. 2015; 60 (1): 4-11.

Рекомбинантный активированный фактор свертывания крови VII (rFVIIa) был создан для лечения геморрагического синдрома у больных ингибиторной формой гемофилии. Однако сразу же вслед за регистрацией препарата в литературе появились со-

общения об его использовании для остановки кровотечений у больных без гемофилии, т.е. вне утвержденных показаний, среди которых одной из первых была работа [1], в которой анализировалась эффективность применения rFVIIa для коррекции гемоста-

за у больных с тромбоцитопенией. С тех пор появилось много экспериментальных исследований [2–4] и клинических наблюдений [5–12], свидетельствующих об эффективности rFVIIa при тромбоцитопении. В различных клинических ситуациях, когда заместительная терапия концентратами тромбоцитов оказывалась неэффективной или невозможной, введение rFVIIa становилось «терапией спасения». В то же время нет убедительной доказательной базы для применения rFVIIa у больных с тромбоцитопенией, имеются разногласия по дозам и кратности применения препарата, методам мониторинга и оценки его эффективности, риску тромботических осложнений.

До настоящего времени в мире единственным препаратом rFVIIa, доступным для клинического использования, являлся НовоСэвен ("Novo Nordisk A/S", Дания). В последние годы в России был разработан биоаналог rFVIIa Коагил-VII («Генериум», Россия). Биоаналог не является дженериком, поскольку биологические продукты нельзя копировать. Различия в препаратах могут быть обусловлены отличиями в оригинальных генномодифицированных клеточных линиях, продуцирующих биосубстанцию, в процессах ее очистки от примесей и т.д. В итоге полученный препарат может быть похожим, но не эквивалентным оригинальному веществу.

Цель настоящей работы – оценить гемостатическое действие отечественного биоаналога rFVIIa у больных с тромбоцитопенией.

Материалы и методы

Всего с 2009 по 2014 г. в исследование были включены 30 больных. Всех больных разделили на 2 группы – основную группу больных, у которых rFVIIa использовали для лечения геморрагического синдрома при тромбоцитопении, и контрольную группу, состоявшую из больных с ингибиторной формой гемофилии, которым rFVIIa вводили для оценки его лабораторных эффектов в отсутствие клинических признаков геморрагического синдрома.

В основной группе rFVIIa назначали больным для лечения геморрагического синдрома или для предупреждения геморрагических осложнений при планируемых инвазивных вмешательствах. Решение о применении rFVIIa принимали в случаях, когда отсутствовал или был незначительным прирост количества тромбоцитов крови после их трансфузии (иммунная тромбоцитопения, наличие аллоиммунных и/или аутоиммунных антитромбоцитарных антител, HLA-сенсibilизация), в случаях отказа от трансфузий компонентов крови по религиозным убеждениям, либо в случаях, когда, несмотря на повышение количества тромбоцитов крови, сохранялось кровотечение, которое не удавалось остановить стандартными методами. Во всех случаях перед введением rFVIIa у боль-

ных корректировали концентрацию кальция в сыворотке и фибриногена в плазме, избегали гипотермии. Решение о применении rFVIIa принимали коллегиально на врачебной комиссии. Всего в основную группу были включены 20 больных в возрасте от 23 до 72 лет (медиана 43 года), у которых было 31 эпизод кровотечений из различных источников, причем за время наблюдения у одного и того же больного могло быть несколько разных источников кровотечения. У 6 больных был острый миелоидный лейкоз, у 3 – апластическая анемия, у 5 – неходжкинская лимфома, у 1 – лимфогранулематоз, у 1 – миелодиспластический синдром, у 4 больных не было заболевания системы крови, и тромбоцитопения являлась одним из проявлений сепсиса.

В контрольную группу были включены 10 больных в возрасте от 20 до 54 лет (медиана 34 года) с тяжелой формой врожденной гемофилии А, течение которой осложнилось появлением ингибитора к FVIII в высоком титре (5 Бетезда единиц – БЕ и более). На момент включения в исследование ни у одного из больных гемофилией не было признаков кровотечения. Больные получали разово внутривенно 120 мкг/кг препарата rFVIIa. Данное исследование было одобрено этическим комитетом Гематологического научного центра (ГНЦ) РАМН (ныне ГНЦ Минздрава России). Больных включали в исследование после подписания информированного согласия, составленного в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации. У всех больных активность FVIII в сыворотке крови была менее 1%. Титр ингибитора к FVIII составлял от 5 до 463 БЕ (медиана 14 БЕ). У одного больного одновременно с ингибитором к FVIII выявлялся ингибитор к FIX в титре 1,7 Е. В исследование не включали больных с аллергией к препаратам rFVIIa, пациентов, которым в течение последних 48 ч вводили концентрат протромбинового комплекса или препараты rFVIIa, а также больных с количеством тромбоцитов в периферической крови менее $120 \cdot 10^9/\text{л}$.

Все больные получали отечественный биоаналог Коагил-VII («Генериум», Россия). Препарат вводили внутривенно болюсно. Непосредственно перед введением rFVIIa, через 15 мин, 30 мин, 60 мин и 2 ч после его введения путем пункции периферической вены получали пробы крови для выполнения тромбоэластографии (ТЭГ) и лабораторного исследования. Для выполнения коагуляционных тестов получали бедную тромбоцитами плазму путем центрифугирования цитратной крови с ускорением 2500g в течение 15 мин при температуре 15–25°C. Полученные образцы плазмы хранили в замороженном состоянии при температуре -70°C до момента выполнения анализа. Образцы плазмы оттаивали при температуре 37°C непосредственно перед началом выполнения анализа. Пробирки с кровью, предназначенной для ТЭГ, сразу же направляли для выполнения исследования.

В плазме крови у всех больных определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин по Квику, концентрацию фибриногена на автоматическом коагулометре Sysmex CA-1500 ("Sysmex Corporation", Япония) с использованием реагентов производства фирмы "Dade Behring" (Германия) [13]. Активность FVII в плазме крови исследовали на коагулометре Merlin medical® MC 10 plus (Германия) с использованием реактивов производства фирмы "Siemens Healthcare Diagnostic Inc." (Германия).

Количество тромбина в плазме крови измеряли в тесте генерации тромбина (ГТТ) [14, 15] с помощью

Для корреспонденции:

Галстян Геннадий Мартинович, доктор медицинских наук, заведующий отделением реаниматологии и интенсивной терапии ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а.
Телефон: +7(495) 612-48-59
E-mail: gengalst@gmail.com

Corresponding author:

Galstyan Gennadiy, MD, PhD, DSc. (gengalst@gmail.com).

специфического «медленного» флюорогенного субстрата Z-Gly-Gly-Arg-AMC, при расщеплении которого тромбином образуется сильно флюоресцирующий продукт. Для выполнения теста в ячейки 96-луночного планшета помещали по 80 мкл образцов бедной тромбоцитами плазмы, к которым добавляли по 20 мкл раствора «медленного» флюорогенного субстрата молярной концентрации 2,5 ммоль/л. Планшет инкубировали в течение 3–5 мин при температуре 37°C. Затем в ячейки многоканальной пипеткой одновременно вносили по 20 мкл раствора активатора и быстро перемешивали. Активатор содержал разбавленный кроличий тромбопластин из стандартного теста для определения протромбинового времени («Ренам», Россия) (конечная концентрация тромбопластина в лунке 4 пМ), а также фосфолипидные везикулы (конечная концентрация в лунке 4 мкМ). Разбавляющий буфер содержал 20 мМ HEPES, 145 мМ NaCl и 100 мМ CaCl₂ (рН 7,5). Момент внесения активатора и перемешивания считали началом отсчета времени реакции. Запись флюоресценции AMC, возникающего при гидролизе субстрата тромбином, осуществляли при температуре 37°C на протяжении 60 мин с помощью флюориметрического ридера Appliskan ("Thermo Fisher Scientific", Финляндия; длина волны возбуждения 355 нм, длина волны испускания 460 нм). Для количественного выражения генерации тромбина регистрировали площадь под кривой зависимости концентрации тромбина от времени – эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП).

Для выполнения ТЭГ использовали стабилизированную цитратом кровь. Измерение параметров ТЭГ проводили согласно стандартной методике на тромбоэластографе TEG 5000 ("Haemoscope Corporation", США) [16]. Рекальфикацию пробы 340 мкл цитратной крови осуществляли добавлением в ячейку 20 мкл раствора хлорида кальция молярной концентрации 0,2 моль/л. Оценивали следующие параметры: R – время от начала теста до достижения амплитуды сигнала 2 мм (время от начала измерения до образования первых волокон фибрина); K – время коагуляции (время, необходимое для увеличения амплитуды сигнала от 2 до 20 мм, характеризующее кинетику свертывания); угол альфа (α) – угол наклона восходящей части ТЭГ, отражающий скорость свертывания; максимальную амплитуду (МА) – параметр, характеризующий конечный этап тромбообразования – полимеризацию фибрина и прочность образовавшегося сгустка [16]. Анализ выполняли с помощью программного обеспечения Haemoscope TEG Analytic® Software 4.2.97.

При статистической обработке данных для оценки различия между выборками использовали (с учетом множественности сравнений) *T*-критерий Вилкоксона (при отслеживании изменений одной и той же выборки) и *U*-критерий Манна–Уитни (при сравнении разных выборок). Критический уровень статистической значимости *p* задан равным 0,05. Расчеты проводили с помощью статистического пакета SAS 9.3. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного разброса (IQR) (25–75% квартили).

Результаты

Показания к введению rFVIIa возникли у 20 больных с тромбоцитопенией. У 10 больных геморрагический синдром развился на фоне тромбоцитопении от $2 \cdot 10^9/\text{л}$ до $37 \cdot 10^9/\text{л}$ (медиана $13 \cdot 10^9/\text{л}$),

возникшей после химиотерапии (6 больных) или трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (4 больных), и рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов вследствие НЛA-сенсibilизации и появления антитромбоцитарных антител. У 10 больных тромбоцитопения от $29 \cdot 10^9/\text{л}$ до $90 \cdot 10^9/\text{л}$ (медиана $45 \cdot 10^9/\text{л}$) возникла вследствие химиотерапии (4 больных) или сепсиса (6 больных), у них не было рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов, однако, несмотря на их переливание, сохранялся выраженный геморрагический синдром. Пациент Б., больной апластической анемией, был членом религиозной общины «Свидетели Иеговы» и отказывался от трансфузии компонентов крови по религиозным соображениям. Количество тромбоцитов крови у него колебалось от $0 \cdot 10^9/\text{л}$ до $4 \cdot 10^9/\text{л}$. У всех больных регистрировали массу тела, дозу вводимого rFVIIa, сопутствующую гемостатическую терапию, трансфузии до и после введения rFVIIa.

rFVIIa был использован для лечения 31 эпизода геморрагического синдрома у 20 больных в основной группе. У 14 больных препарат применяли лишь при одном эпизоде; у 6 больных было от 2 до 4 повторных эпизодов, потребовавших его введения. Возникновение повторных эпизодов не всегда означало недостаточную эффективность препарата. Например, у вышеупомянутого больного Б. апластической анемией, препарат 4 раза успешно применяли для обеспечения гемостаза перед катетеризацией центральной вены, а у больного с тромбоцитопенией и сепсисом после трансплантации за 4 мес наблюдения возникли 3 не связанных между собой эпизода кровотечения из разных источников (внутрибрюшное кровотечение после пункции трансплантата почки, кровотечение из места пункции бедренной артерии после выполнения ангиографии, легочное кровотечение).

Показания к введению rFVIIa возникали при желудочно-кишечных кровотечениях (14 эпизодов), внутричерепных кровоизлияниях (5), перед установкой центрального венозного катетера (5), при внутрибрюшном кровотечении (1), кровотечении из бедренной артерии (1), носовом кровотечении (2), диффузной кровоточивости после интраоперационной кровопотери 8 л (1), перед лумбальной пункцией (1), легочном кровотечении (1).

У всех больных до введения rFVIIa отмечалась выраженная анемия (от 33 г/л до 74 г/л, медиана 50 г/л). Количество тромбоцитов колебалось от $0 \cdot 10^9/\text{л}$ до $90 \cdot 10^9/\text{л}$ (медиана $32 \cdot 10^9/\text{л}$).

В 23 эпизодах для лечения геморрагического синдрома больные получили лишь 1 дозу rFVIIa, в 5 – 2 дозы, в 2 – 3 дозы и в 1 – 4 дозы препарата. Дозы rFVIIa при первом введении варьировали от 50 до 144 мкг/кг (медиана 79 мкг/кг). Повторные дозы вводимого rFVIIa были, как правило, меньше первых, и составляли от 30 до 96 мкг/кг. Интервал между введениями препарата при лечении каждого эпизода геморрагического синдрома составлял 2–3 ч.

В 6 случаях rFVIIa вводили профилактически перед катетеризацией центральной вены или выполнением лумбальной пункции; во всех случаях манипуляции

были выполнены без осложнений, несмотря на единичные тромбоциты крови (от $0 \cdot 10^9/\text{л}$ до $7 \cdot 10^9/\text{л}$).

Эффективность препарата, вводимого в 25 эпизодах для лечения геморрагического синдрома, была различной (рис. 1).

Полное прекращение геморрагического синдрома удалось достичь в 13 случаях. Это были эпизоды носового (1), легочного (1), внутрибрюшного (1), желудочно-кишечного (6) кровотечений, кровотечения из места пункции бедренной артерии после ангиографии (1), внутричерепного кровоизлияния (3). Временная остановка желудочно-кишечного кровотечения на несколько часов, после чего оно вновь возобновилось, была достигнута в 4 эпизодах. В 7 случаях геморрагический синдром уменьшился, но не прекратился. Это были эпизоды желудочно-кишечного кровотечения (4), внутричерепного кровоизлияния (2) и кровоточивости после массивной кровопотери (1). В результате терапии rFVIIa эффект не получен у 1 больного острым миелоидным лейкозом, перенесшим трансплантацию костного мозга от неродственного донора, с тромбоцитопенией ($13 \cdot 10^9/\text{л}$), резистентной к трансфузиям: осложнившейся желудочно-кишечным кровотечением, субарахноидальным кровоизлиянием и внутримозговой гематомой. Ему были выполнены трепанация черепа, удаление гематомы и механически-медикаментозная окклюзия эфферентов правой среднемозговой артерии, во время которых 4 раза вводили rFVIIa: однократно в дозе 144 мкг/кг и трижды в дозе 96 мкг/кг, проводили терапию концентратами тромбоцитов (18 доз), криопреципитатом (20 доз), свежезамороженной плазмой 2 л, однако больной умер от вклинения головного мозга.

Таким образом, хороший эффект от введения rFVIIa был достигнут в 51% случаев, частичный – в 44%, не получен – в 4% (см. рис. 1).

Лабораторные показатели до и после введения rFVIIa у больных с тромбоцитопенией; данные представлены в виде Me (IQR)

Показатель	Группа	До введения	Через 15 мин	Через 60 мин	Через 120 мин
АЧТВ, с	Тромбоцитопения	38 (36–79)***	31,4 (27–36)*.***	31,4 (27–37)*.***	34,8 (27–37)***
	Гемофилия	122 (102–141)	67 (63–69)*	68 (64–71)*	72,8 (71–78)*
Протромбин, %	Тромбоцитопения	50,5 (36–75,1)***	107 (72–152)*	122 (95,3–152)*	110 (70–119)*
	Гемофилия	94 (90,5–113)	328 (291,8–354)*.***	289 (265–322,5)*.***	265 (230–335)*.***
Фибриноген, г/л	Тромбоцитопения	2,45 (1,43–2,85)	2,5 (2,06–2,9)	2,3 (2–2,98)	2,2 (1,75–2,8)
	Гемофилия	2,3 (2–2,6)	2,4 (2,1–2,7)	2,2 (1–2,6)	2,3 (2–2,7)
Активность FVII, %	Тромбоцитопения	66 (56–94)	534 (367–673)*.***	410 (286–523)*.***	368 (252–421)*.***
	Гемофилия	92,5 (89–108)	3094 (2707–4452)*	2111,5 (1674–2619)*	1299,5 (1110–1888)*
ЭТП, пМ 60 мин	Тромбоцитопения	1253,7 (1001,7–1927,6)***	1551,3 (1304–2984,8)***	1656,5 (1362,4–2338)***	1698,9 (1357–2363,6)***
	Гемофилия	691 (514–718)	818,3 (684–890)*	729,5 (633–949)*	822,2 (651–896)*
R, мин	Тромбоцитопения	16,4 (13,4–33,7)***	13,9 (12,3–21,4)***	12,5 (9,5–19,4)*	18,6 (11,5–24,1)***
	Гемофилия	НО	29 (20,6–32,4)*	18,5 (16,1–24,7)*	28,3 (23,8–33,1)*
K, мин	Тромбоцитопения	7,5 (3,6–18,4)***	3,4 (2,5–5)*.***	2,5 (2,2–4,3)*.***	3,6 (2,6–8)
	Гемофилия	НО	8,1 (6,9–11,2)*	5,1 (4,9–7,3)*	5,3 (5–5,7)*
МА, мм	Тромбоцитопения	39,6 (17,9–55,8)***	58 (24,7–64,4)	58 (35,8–69,2)*.***	56,8 (21,2–67,4)
	Гемофилия	НО	51,5 (30,4–57,7)*	59,7 (55,1–64,7)*.***	58,5 (33,8–61,7)*

Примечание. * – различие статистически значимо по сравнению с данными до введения; ** – различие статистически значимо по сравнению с данными на 15 мин; *** – различие статистически значимо между больными с тромбоцитопенией и гемофилией; НО – не определяется.

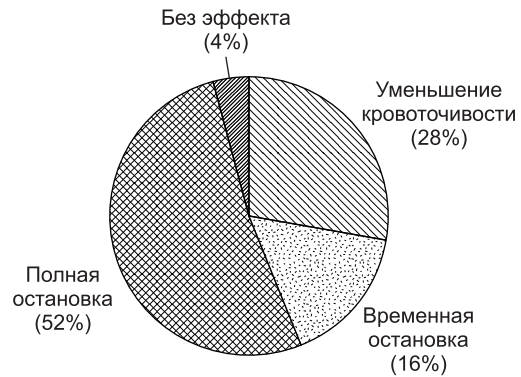


Рис. 1. Эффективность rFVIIa в лечении геморрагического синдрома у больных с тромбоцитопенией ($n = 25$).

Оценить эффективность rFVIIa по уменьшению потребления инфузионно-трансфузионных сред в большинстве случаев не представлялось возможным, поскольку почти все больные получали заместительную терапию компонентами крови, а длительность кровотечения часто была растянута во времени, и даже после остановки кровотечения у них продолжали возмещать кровопотерю.

Оценку эффективности терапии rFVIIa, помимо клинической, проводили с помощью лабораторных тестов (см. таблицу). Уже через 15 мин после введения rFVIIa отмечено значимое укорочение АЧТВ, повышение протромбина по Квику, максимальное увеличение плазменной активности FVII, укорочение периода К. Спустя 1 ч сохранялось укорочение АЧТВ и повышение протромбина, однако активность в плазме FVII стала меньше, чем через 15 мин после его введения. Несмотря на уменьшение плазменной активности FVII через 1 ч, по данным ТЭГ отмечен наибольший гемостатический эффект: помимо сохраняющегося укорочения периода К, наблюдалось

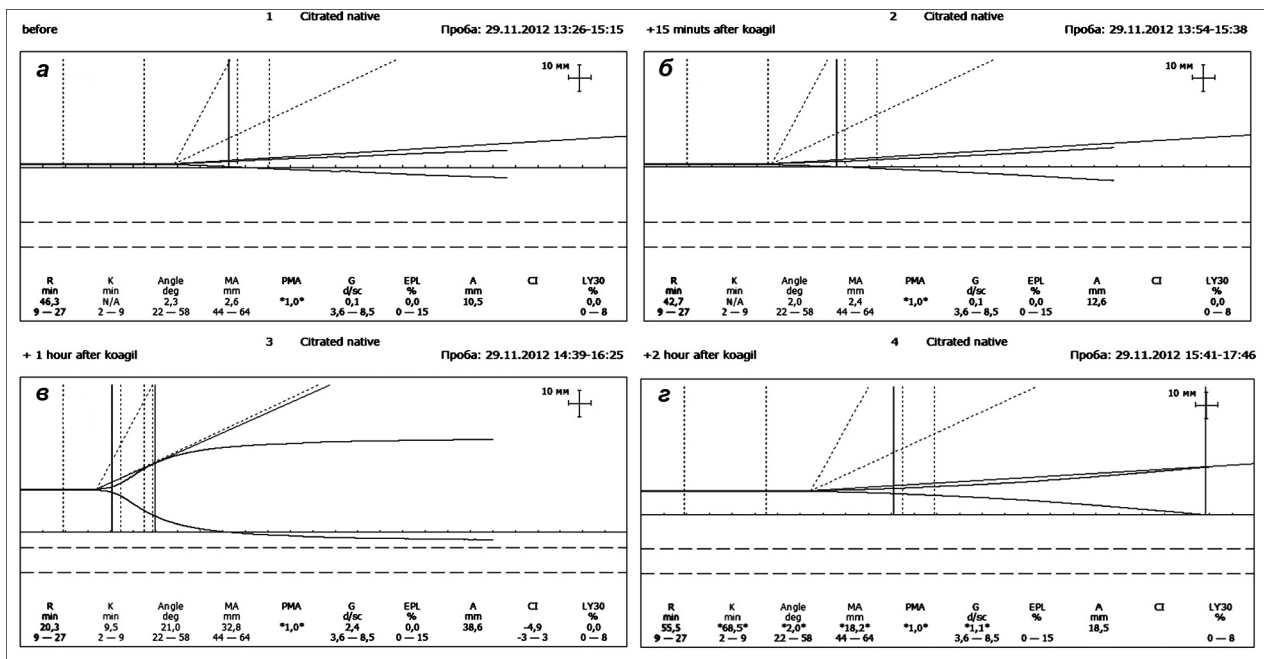


Рис. 2. Изменения ТЭГ до и после введения rFVIIa у больного апластической анемией (больной Д.), перед катетеризацией центральной вены (гемоглобин 42 г/л, тромбоциты крови $1 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $0,9 \cdot 10^9$ /л).

a – до введения rFVIIa (АЧТВ 38 с, МНО 1,2, фибриноген плазмы 3,8 г/л, плазменная активность FVII 59%); б – через 15 мин после введения rFVIIa в дозе 96 мкг/кг (АЧТВ 38 с, МНО 0,58, фибриноген плазмы 3,8 г/л, плазменная активность FVII 545%); в – через 60 мин после введения rFVIIa в дозе 96 мкг/кг (АЧТВ 33 с, МНО 0,63, фибриноген плазмы 3,5 г/л, плазменная активность FVII 432%); г – через 120 мин после введения rFVIIa в дозе 96 мкг/кг (АЧТВ 34 с, МНО 0,63, фибриноген плазмы 2,9 г/л, плазменная активность FVII 374%).

увеличение МА по сравнению с данными как до введения, так и через 15 мин после введения, а также укорочение периода R по сравнению с исходными значениями (см. таблицу; рис. 2).

Через 2 ч эффекты препарата стали менее выражены: значения АЧТВ были на уровне исходных, протромбин сохранялся повышенным, плазменная активность FVII, хотя и была повышена, однако продолжала уменьшаться по сравнению с пиковым значением, достигнутым через 15 мин; показатели ТЭГ и теста генерации тромбина изменялись незначительно.

В группе больных гемофилией наблюдались те же закономерности, однако их выраженность и временные интервалы возникновения изменений были иными. Отчетливый гемостатический эффект в этой группе больных наблюдался уже через 15 мин после введения rFVIIa: исходно резко удлиненное АЧТВ укоротилось, однако не достигло нормальных величин, протромбин по Квику повысился на все время наблюдения, а прирост плазменной активности FVII был значительно более выражен, чем в группе больных с тромбоцитопенией. ЭТП исходно у больных гемофилией был снижен и после введения фактора значимо повысился до нормальных цифр.

У больных ингибиторной формой гемофилии до введения фактора тромбоэластограмма представляла собой прямую линию, т.е. сгусток в кювете тромбоэластографа не образовывался. После введения rFVIIa уже через 15 мин стал образовываться нормальный сгусток, максимальный прирост МА наблюдался спустя 1 ч и 2 ч не отличались от таковых, полученных через 15 мин. При сравнении изменений ТЭГ у больных тромбоцитопенией и гемофилией влияние rFVIIa на параметры, ха-

рактеризующие плазменный гемостаз (периоды R, K), были более выражены при тромбоцитопении, однако величины максимальной амплитуды, отражающей тромбоцитарный гемостаз, после введения фактора не различались в обеих группах больных.

Возможные побочные эффекты при лечении rFVIIa геморрагического синдрома при тромбоцитопении отмечены в 4 из 31 случая, однако, как правило, они появлялись отсроченно и почти всегда были другие причины, которые также могли привести к их возникновению. У 2 больных с тромбоцитопенией и сепсисом соответственно через 2 нед и 1 мес после введения rFVIIa по поводу внутрибрюшного кровотечения и желудочного кровотечения развилась тромбоз эмболия ветвей легочной артерии. У этих больных имелись другие предрасполагающие к тромботическим осложнениям причины (длительное обездвиживание, сепсис, предшествующие операции на брюшной полости, тромбоз вен нижних конечностей), однако развитие их после введения препарата не позволяет полностью исключить его роли.

У 2 больных после введения rFVIIa выявлены ишемические очаги в веществе головного мозга. У 1 больной с рефрактерностью к трансфузиям тромбоцитов rFVIIa был введен для остановки кишечного кровотечения; через 2 нед на фоне сепсиса появилась неврологическая симптоматика; при компьютерной томографии выявлены субарахноидальное кровоизлияние и ишемические очаги в веществе головного мозга. Лишь у 1 больного острым промиелоцитарным лейкозом ишемический очаг в мозге был выявлен на следующий день после введения rFVIIa по поводу кровоизлияния в вещество головного мозга. Введение препарата остановило нарастание гемор-

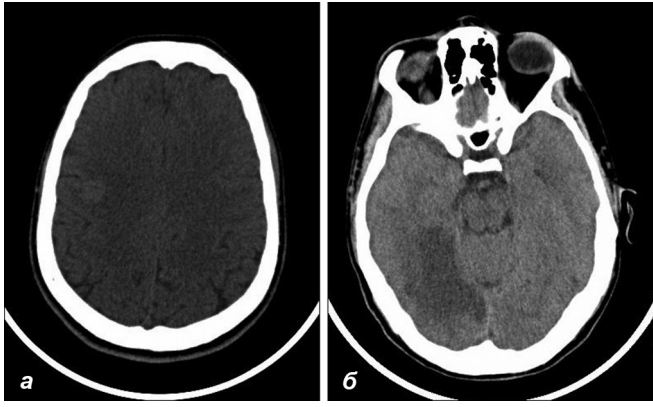


Рис. 3. Больной Д. Компьютерная томограмма.

a – (от 27.06.14) в правой лобно-теменной области в проекции коры головного мозга определяется ограниченный участок геморрагического пропитывания повышенной плотности (38 HU), диаметром до 14 мм, с нечетким наружным и достаточно четким внутренним контуром, окруженный зоной перифокального отека;

б – (от 28.06.14) в правой затылочной доле отмечается появление зоны пониженной плотности негомогенной структуры, неправильной треугольной формы размером 63×37 мм; распространенность определяемого ранее фокуса геморрагического пропитывания в правой лобно-теменной области – без существенной динамики; выявленные изменения в правой затылочной области наиболее соответствуют нарушению кровообращения по ишемическому типу в системе правой задней мозговой артерии.

рагического очага, однако осложнилось ишемическими нарушениями, которые были выявлены при компьютерной томографии (рис. 3). В дальнейшем больной был выписан из стационара без неврологических нарушений.

Обсуждение

С 1999 по 2008 г. в США частота применения rFVIIa при гемофилии выросла в 3,8 раза, в то время как применение вне утвержденных показаний – в 143 раза [17]. В первом же сообщении J. Kristensen и соавт. [1] отметили укорочение времени кровотечения у 55 (52%) из 105 больных тромбоцитопенией при введении rFVIIa, причем это укорочение было более выраженным, если количество тромбоцитов крови превышало $2 \cdot 10^9/\text{л}$. У 6 из 8 больных с кровотечением инфузия rFVIIa остановила кровотечение, у других 2 – уменьшила его интенсивность [1]. Обоснованием для применения rFVIIa при тромбоцитопении явилось предположение о том, что rFVIIa способствует максимальной активации тромбоцитов и продукции тромбина, что, в свою очередь, компенсирует недостаток тромбоцитов [18]. Для лечения геморрагического синдрома при тромбоцитопении, прежде всего, должны использоваться трансфузии концентратов тромбоцитов. Однако в ряде случаев это бывает либо невозможно (отсутствие концентрата тромбоцитов, религиозные убеждения), либо неэффективно (рефрактерность к трансфузиям, иммунная тромбоцитопения, аллоиммунизация при предшествующих трансфузиях, геморрагический синдром, сохраняющийся, несмотря на трансфузию тромбоцитов, и т. д.). В нашем исследовании показания к введению rFVIIa возникали в ситуациях, подобных описанным ранее: у больных с иммунной тромбоцитопенией [12, 19–24]; больных апластической анемией, у которых из-за аллоиммунизации возникла

рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов [25]; у больного с тромбоцитопенией, отказывавшегося от трансфузий по религиозным соображениям [26]; у больных с кровотечениями и тромбоцитопенией, когда трансфузии тромбоцитов не останавливали кровотечения [5].

Как и в других работах [5, 20, 23, 25, 27–29], в нашем исследовании наиболее часто rFVIIa вводили при желудочно-кишечных кровотечениях (в 14 из 31 эпизодах), внутрисерпных кровоизлияниях (в 5 эпизодах), обеспечении гемостаза при инвазивных вмешательствах (в 9 эпизодах).

Одной из проблем применения rFVIIa при тромбоцитопении является оценка его эффективности. В отличие от трансфузии тромбоцитов его эффект нельзя оценить по количеству тромбоцитов крови, которое при этом не меняется. Под действием rFVIIa АЧТВ уменьшается, а протромбин по Квику и плазменная активность FVII повышаются [2, 30]. В нашем исследовании эти изменения лабораторных тестов были менее выражены в группе больных с тромбоцитопенией, чем у больных гемофилией. С одной стороны, это может быть связано с различиями в исходных показателях до введения rFVIIa. Резкое удлинение АЧТВ характерно для больных гемофилией, тогда как у большинства больных с тромбоцитопенией АЧТВ мало отличалось от нормы, поскольку концентрация тромбоцитов крови не влияет на этот показатель. С другой стороны, у большинства больных с тромбоцитопенией исходно были тяжелые инфекционные осложнения, сепсис, сопровождавшиеся печеночной дисфункцией, нарушением синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови, что объясняет исходные более низкие плазменные концентрации FVII и протромбина у них, чем у больных гемофилией. Этим, а также большей дозой вводимого rFVIIa можно объяснить и больший прирост плазменной активности FVII и протромбина у больных гемофилией, чем у больных с тромбоцитопенией.

В то же время ни АЧТВ, ни плазменная активность FVII не коррелируют с гемостатическим действием шунтирующих препаратов [31, 32]. Для лабораторной оценки эффективности препарата используют интегральные тесты, в частности ТЭГ, тромбоэластометрию (ROTEM), тест генерации тромбина [12, 20, 30, 33].

В настоящем исследовании действие rFVIIa на ТЭГ проявилось укорочением периодов R и K, увеличением максимальной амплитуды. В экспериментах *in vitro* эффекты rFVIIa маскируются контактной активацией. Добавление rFVIIa вместе с ингибитором контактной активации в пробирку с кровью больных с тромбоцитопенией приводит к укорочению времени свертывания (clotting time – CT), увеличению максимальной скорости образования сгустка (maximum velocity – MaxVel), максимальной плотности сгустка (Maximum Clot Firmness – MCF), уменьшению времени достижения максимальной скорости образования сгустка (tMaxVel) [34]. Изменения MA и R на ТЭГ при введении rFVIIa отмечается и в других экспериментах *in vitro* с кровью больных с тромбоцитопенией [20]. В клинической практике

у больных с тромбоцитопенией при введении rFVIIa наблюдаются аналогичные изменения [35]. Описано проведение спленэктомии у больной с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (количество тромбоцитов крови $22-23 \cdot 10^9/\text{л}$), когда решения о введении rFVIIa принимали по результатам исследования ТЭГ [11]

В то же время, если у больных гемофилией после введения rFVIIa эффект по ТЭГ был зарегистрирован уже через 15 мин, то у больных с тромбоцитопенией максимальный эффект был достигнут лишь через 1 ч: при выраженной тромбоцитопении через 15 мин на ТЭГ вообще не регистрировались изменения (см. **рис. 2**). Более того у больных с тромбоцитопенией максимальный эффект по ТЭГ (см. **таблицу; рис. 2**) выявлялся не при максимальной плазменной активности FVII, которая отмечалась на 15-й минуте, а спустя 60 мин, когда активность FVII в плазме достоверно снижалась. Можно предположить, что должно произойти некоторое потребление FVII для реализации его гемостатического действия.

В нашем исследовании отечественный препарат rFVIIa Коагил-VII был эффективен в 52% случаев, привел к кратковременной остановке кровотечения в 16% случаев, уменьшению темпа кровотечения – в 28%, неэффективен – в 4% случаев. Это примерно соответствует данным других исследователей. В работе В. Brenner и соавт. [36] у онкогематологических больных с кровотечениями различной локализации при использовании другого rFVIIa (НовоСэвен®, "Novo Nordisk A/S") полная остановка кровотечения была достигнута в 46% случаев, значительное уменьшение – в 33%, уменьшение – в 17%, в 4% случаев ответа на терапию rFVIIa не получено. В работе итальянских авторов [37] описаны 7 онкогематологических больных с тромбоцитопенией $15-50 \cdot 10^9/\text{л}$ и геморрагическим синдромом. После переливания тромбоцитов, которые оказались неэффективны, все больные получили rFVIIa, в результате чего полная остановка кровотечения достигнута у 2, частичная – у 3, отсутствие эффекта – у 2 больных.

Среди возможных причин неэффективности rFVIIa у больных с тромбоцитопенией в литературе обсуждаются низкое содержание тромбоцитов и выработка антител к rFVIIa [38], гипотермия [39], ацидоз [39], гипокальциемия, гипофибриногенемия [40].

Ряд авторов считает, что для реализации гемостатического эффекта rFVIIa, необходимо, чтобы в крови было, как минимум, $20-30 \cdot 10^9/\text{л}$ тромбоцитов [20].

Однако имеются описания [7–10, 37] успешного применения rFVIIa и при более выраженной тромбоцитопении ($2-15 \cdot 10^9/\text{л}$). В наших наблюдениях у больного апластической анемией эффект от введения rFVIIa отмечался даже при количестве тромбоцитов $0-1 \cdot 10^9/\text{л}$.

Образование антител к rFVIIa описано только у больных с врожденным дефицитом FVII, которые регулярно получали препарат [38]. Они не могли образоваться у обследованных нами больных, которым препарат вводили впервые.

Другая возможная причина – ацидоз. *In vitro* показано [39], что снижение pH крови с 7.4 до 7.0 умень-

шает активность rFVIIa на фосфолипидных везикулах на 90%, а активность комплекса FVIIa/тканевой фактор – на 60%. Однако ни у одного из обследованных нами больных перед введением rFVIIa не было ацидоза. Гипотермия, которая способна уменьшать активность комплекса FVIIa/тканевой фактор на 20% [39], у больных также отсутствовала.

Ни у одного из обследованных нами больных до введения rFVIIa не было гипокальциемии и/или гипофибриногенемии, которые могли бы ослабить действие rFVIIa [40].

Таким образом, данные нашего исследования не позволяют выявить факторы, являющиеся предиктором гемостатического действия rFVIIa.

Невозможным оказалось предсказать и побочные эффекты препарата. При тромбоэмболических осложнениях у обследованных нами больных в большинстве случаев было сложно установить прямую причинно-следственную связь, поскольку они были разнесены по времени и у них всегда были другие тромбогенные факторы. В литературе описаны тромботические осложнения от применения rFVIIa при тромбастении Гланцмана [23], при гепарин-индуцированной тромбоцитопении [41]. Как правило, во всех этих случаях у больных либо были дополнительные тромбогенные факторы [41], либо с rFVIIa вводили тромбогенные препараты, например, транексамовую кислоту [27]. В наших наблюдениях у всех больных были предрасполагающие факторы – сепсис, длительная иммобилизация, а в одном случае – острый промиелоцитарный лейкоз.

Таким образом, rFVIIa для лечения геморрагического синдрома при тромбоцитопении, это не эрзац тромбоцитов, не «магическая пуля», с помощью которой решаются все проблемы, а препарат «второй линии», препарат «терапии спасения», который применяется в случаях, когда трансфузии тромбоцитов неэффективны либо не могут быть использованы. У больных с тромбоцитопенией препарат эффективен более чем в половине случаев. Обратной стороной его эффективного гемостатического действия являются возможные тромботические осложнения, которые хотя и встречаются редко, но могут быть не менее опасными, чем геморрагический синдром, потребовавший применения rFVIIa. Поэтому следует избегать применения rFVIIa у лиц с высоким риском тромботических осложнений, а также в сочетании с другими тромбогенными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Kristensen J., Killander A., Hippe E., Helleberg C., Ellegard J., Holm M., et al. Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Haemostasis*. 1996; 26(Suppl. 1): 159–64.
2. Tranholm M., Rojckjaer R., Pyke C., Kristensen A.T., Klitgaard B., Lollike K., Blajchman M.A. Recombinant factor VIIa reduces bleeding in severely thrombocytopenic rabbits. *Thromb. Res*. 2003; 109(4): 217–23.
3. Hedner U., Bergqvist D., Ljungberg J., Nilsson B. Haemostatic effect of factor VIIa in thrombocytopenic rabbits. *Blood*. 1985; 66 (Suppl. 1): 1043.
4. Lauritzen B., Tranholm M., Ezban M. rFVIIa and a new enhanced rFVIIa-analogue, NN1731, reduce bleeding in clopidogrel-treated and in thrombocytopenic rats. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7(4): 651–7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03287.x.

5. Hoffman R., Eliakim R., Zuckerman T., Rowe J.M., Brenner B. Successful use of recombinant activated factor VII in controlling upper gastrointestinal bleeding in a patient with relapsed acute myeloid leukemia. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1(3): 606–8.
6. Zulfikar B., Kayiran S.M. Successful treatment of massive gastrointestinal hemorrhage in acute biphenotypic leukemia with recombinant factor VIIa (NovoSeven®). *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2004; 15(3): 261–3.
7. Gerotziapas G.T., Zervas C., Gavrielidis G., Tokmaktsis A., Hatjiharissi E., Papaioannou M., et al. Effective hemostasis with rFVIIa treatment in two patients with severe thrombocytopenia and life-threatening hemorrhage. *Am. J. Hematol.* 2002; 69(3): 219–22.
8. Savani B.N., Dunbar C.E., Rick M.E. Combination therapy with rFVIIa and platelets for hemorrhage in patients with severe thrombocytopenia and alloimmunization. *Am. J. Hematol.* 2006; 81(3): 218–9.
9. Culic S. Recombinant factor VIIa for refractive haemorrhage in autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2003; 120(5): 909–10.
10. Barnes C., Blanchette V., Canning P., Carcao M. Recombinant FVIIa in the management of intracerebral haemorrhage in severe thrombocytopenia unresponsive to platelet-enhancing treatment. *Transfus. Med.* 2005; 15(2): 145–50.
11. James K.M., Melikian C.N., Chowdary P., Mallett S.V. Thromboelastography-guided recombinant factor VIIa administration in a patient with refractory autoimmune idiopathic thrombocytopenia. *Anesth. Analg.* 2008; 107(2): 402–5. doi: 10.1213/ane.0b013e3181770b87.
12. Шутов С.А., Карагулян С.Р., Буланов А.Ю., Соркина О.М., Баландина А.Н., Васильев С.А. Опыт применения отечественного рекомбинантного активированного фактора VII при выполнении лапароскопической спленэктомии у пациентки с хронической иммунной тромбоцитопенией. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2012; 3: 2–7.
- [Shutov S.A., Karagyulan S.R., Bulanov A.Yu., Sorkina O.M., Balandina A.N., Vasilyev S.A. The experience of use of Russian recombinant activated factor VII in laparoscopic splenectomy in a female patient with chronic immune thrombocytopenia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2012; 3: 2–7]. (in Russian)
13. Баркаган З.С., Момот А.П. *Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза.* М.: Ньюдиамед; 2001.
- [Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnostics and controlled therapy of disorders of hemostasis.* Moscow: Newdiamed; 2001]. (in Russian)
14. Hemker H.C., Giesen P., AlDieri R., Regnault V., de Smed E., Wagenvoort R., et al. The calibrated automated thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2002; 32(5–6): 249–53.
15. Ghosh K., Mota L., Shetty S., Kulkarni B. Spectrum of changes in endogenous thrombin potential due to heritable disorders of coagulation. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2008; 19(6): 577–80. doi: 10.1097/MBC.0b013e328307089d.
16. Niles I.L. Thrombelastograph. Haemostasis Analyzer. User Manual. Hemoscope Corp.; 2000. USA www.Hemoscope.com.
17. Logan A.C., Yank V., Stafford R.S. Off-label use of recombinant factor VIIa in U.S. hospitals: analysis of hospital records. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154(8): 516–22. doi: 10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00002.
18. Monroe D.M., Hoffman M., Allen G.A., Roberts H.R. The factor VII platelet interplay: effectiveness of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding in severe thrombocytopenia. *Semin. Thromb. Hemost.* 2000; 26(4): 373–7.
19. Culic S.I., Kuljis D., Armanda V., Jankovic S. Successful management of bleeding with recombinant factor VIIa (NovoSeven) in a patient with Burkitt lymphoma and thrombosis of the left femoral and left common iliac veins. *Pediatr. Blood Cancer.* 2007; 49(3): 332–5.
20. Kawaguchi C., Takahashi Y., Hanesaka Y., Yoshioka A. The in vitro analysis of the coagulation mechanism of activated factor VII using thrombelastogram. *Thromb. Haemost.* 2002; 88(5): 768–72.
21. Tengborn L., Petruson B. A patient with Glanzmann thrombasthenia and epistaxis successfully treated with recombinant factor VIIa. *Thromb. Haemost.* 1996; 75(6): 981–2.
22. Wrobel G., Dobaczewski G., Patkowski D., Sokół A., Grotthus E. Experiences with recombinant activated factor VII in the treatment of severe refractory thrombocytopenia. *Pediatr. Blood Cancer.* 2006; 47(5, Suppl): 729–30.
23. d'Oiron R., Ménart C., Trzeciak M.C., Nurden P., Fressinaud E., Dreyfus M., et al. Use of recombinant factor VIIa in 3 patients with inherited type I Glanzmann's thrombasthenia undergoing invasive procedures. *Thromb. Haemost.* 2000; 83(5): 644–7.
24. Poon M.C., D'Oiron R., Von Depka M., Khair K., Négrier C., Karafoulidou A., et al.; International Data Collection on Recombinant Factor VIIa and Congenital Platelet Disorders Study Group. Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2(7): 1096–103.
25. Culligan D.J., Salamat A., Tait J., Westland G., Watson H.G. Use of recombinant factor VIIa in life-threatening bleeding following autologous peripheral blood stem cell transplantation complicated by platelet refractoriness. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31(12): 1183–4.
26. Ruha A.M., Curry S.C. Recombinant factor VIIa for treatment of gastrointestinal hemorrhage following rattlesnake envenomation. *Wilderness Environ. Med.* 2009; 20(2): 156–60. doi: 10.1580/08-WEME-CR-229R1.1.
27. Waddington D.P., McAuley F.T., Hanley J.P., Summerfield G.P. The use of recombinant factor VIIa in a Jehovah's Witness with autoimmune thrombocytopenia and post-splenectomy haemorrhage. *Br. J. Haematol.* 2002; 119(1): 286–8.
28. Ippoliti C., Hey D., Donato M.L., Giralt S.A., Shaw A.D., De Lima M., et al. Use of activated recombinant factor VII (rFVIIa) for treatment of pulmonary hemorrhage in stem cell transplantation recipients. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: abstr 3378.
29. Poon M.C., d'Oiron R. Recombinant activated factor VII (NovoSeven) treatment of platelet-related bleeding disorders. International Registry on Recombinant Factor VIIa and Congenital Platelet Disorders Group. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2000; 11(Suppl. 1): S55–68.
30. Trowbridge C.C., Stammers A.H., Ciccarelli N., Klayman M. Dose titration of recombinant factor VIIa using thromboelastograph monitoring in a child with hemophilia and high titer inhibitors to factor VIII: a case report and brief review. *J. Extra Corpor. Technol.* 2006; 38(3): 254–9.
31. Martinowitz U., Michaelson M.; Israel Multidisciplinary rFVIIa Task Force. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3(4): 640–8.
32. Wasowicz M., Meineri M., McCluskey S.M., Mitsakakis N., Karkouti K. The utility of thromboelastography for guiding recombinant activated factor VII therapy for refractory hemorrhage after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009; 23(6): 828–34. doi: 10.1053/j.jvca.2009.03.012.
33. Novak M., Hiden M., Rehak T., Rosenkranz A., Zebisch A., Sill H., et al. Enhanced thrombin generation in plasma of severe thrombocytopenic patients due to rFVIIa. *Haemostaseologie.* 2008; 28(Suppl. 1): S77–80.
34. Larsen O.H., Clausen N., Persson E., Ezban M., Ingerslev J., Sørensen B. Whole blood coagulation in children with thrombocytopenia and the response to platelet replacement, recombinant factor VIIa, and a potent factor VIIa analogue. *Br. J. Haematol.* 2009; 144(1): 99–106. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07439.x.
35. Шулуток Е.М., Городецкий В.М., Галстян Г.М., Буланов А.Ю., Цербакова О.В., Серебрянский И.И. и др. Новые возможности достижения гемостаза у больных с тромбоцитопениями. *Проблемы гематологии и переливания крови.* 2004; 1: 43–52.
- [Shulutko E.M., Gorodetskiy V.M., Galstyan G.M., Bulanov A.Yu., Shcherbakova O.V., Serebriyskiy I.I., et al. New opportunities for achieving hemostasis in patients with thrombocytopenia. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi.* 2004. 1: 43–53.
36. Brenner B., Hoffman R., Balashov D., Shulutko E., Culić S.D., Nizamoutdinova E. Control of bleeding caused by thrombocytopenia associated with hematologic malignancy: an audit of the clinical use of recombinant activated factor VII. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2005; 11(4): 401–10.
37. De Fabritius P., Dentamaro T., Picardi A., Cudillo L., Masi M., Amadori S. Recombinant factor VIIa for the management of severe hemorrhages in patients with hematologic malignancies. *Haematologica.* 2004; 89(2): 243–5.
38. Nicolaisen E.M. Antigenicity of activated recombinant factor VII followed through nine years of clinical experience. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 1998; 9(Suppl. 1): S119–23.
39. Meng Z.H., Wolberg A.S., Monroe D.M. 3rd, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J. Trauma.* 2003; 55(5): 886–91.
40. Ganter M.T., Schmuck S., Hamiel C.R., Wischmeyer P.E., Heule D., Zollinger A., Hofer C.K. Monitoring recombinant factor VIIa treatment: efficacy depends on high levels of fibrinogen in a model of severe dilutional coagulopathy. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2008; 22(5): 675–80. doi: 10.1053/j.jvca.2008.01.017.
41. Apostolidou I., Sweeney M.F., Missov E., Joyce L.D., John R., Priellip R.C. Acute left atrial thrombus after recombinant factor VIIa administration during left ventricular assist device implantation in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth. Analg.* 2008; 106(2): 404–8. doi: 10.1213/ane.0b013e31815ed52.

Поступила 28.11.14

Received 28.11.14