

клетки: высокая легочная гипертензия, кардиомегалия, возможно наличие небольшого количества жидкости в плевральных полостях и полости перикарда.

Лечение проводили по алгоритму, сначала в родильном доме – антагонисты кальция, антикоагулянты, а затем в отделении легочной гипертензии центра были добавлены аналог простациклина и ингибитор фосфодиэстеразы 5 (силденафил) длительно.

Состояние беременной улучшилось: ЧСС 90–98 в 1 мин, АД 115/70 мм рт. ст., ЧДД 18 в 1 мин, SaO<sub>2</sub> 98% (кислород через носовые катетеры), достигнут положительный диурез. Родоразрешена

операцией кесарева сечения под традиционной общей анестезией бригадой врачей родильного дома в операционной центра.

На рис. 1 и 2 представлены алгоритмы диагностики и лечения легочной гипертензии (включая первичную, идиопатическую).

Итак, протокол (алгоритм, порядок) или «свободное творчество»? Вывод очевиден ...

Подготовлено по материалам *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension ESC, ERS, ISHLT, 2009 г.*

## ПРОБЛЕМНО-ОРИЕНТИРОВАННЫЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© ГАЛСТЯН Г.М., КОЛОСОВА И.В., 2014

УДК 615.273.5.036:616.151.514-056.43-008.6

Галстян Г.М., Колосова И.В.

### ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО АКТИВИРОВАННОГО ФАКТОРА VII СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, 125167, Москва, Новый Зыковский пр., 4

Приводится обзор литературы, в котором анализируются различные аспекты применения рекомбинантного активированного фактора VII свертывания крови (rFVIIa) для лечения геморрагического синдрома у больных с тромбоцитопенией. Анализируются возможные механизмы действия препарата в условиях тромбоцитопении, методы мониторинга его действия. Приводятся описания применения rFVIIa при кровотечениях различной локализации и инвазивных вмешательствах, анализируются причины возможной неэффективности препарата, частота и причины тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: тромбоцитопения; рекомбинантный активированный фактор VII; эффективность; тромбоэмболические осложнения.

Для цитирования: Анестезиология и реаниматология. 2014; 59 (6):60

#### RFVIIA USE FOR TREATMENT OF HEMORRHAGIC SYNDROME IN PATIENTS WITH THROMBOCYTOPENIA

Galstyan G.M., Kolosova I.V.

Research Center of Hematology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

The review deals with an analysis of the use of recombinant activated factor clotting VII (rFVIIa) for the treatment of hemorrhagic syndrome in patients with thrombocytopenia. The review discusses cases of rFVIIa use during bleeding of different localization and different invasive interventions, a frequency of thrombotic complications and causes of the rFVIIa insufficiency.

Key words: thrombocytopenia; recombinant activated factor VIIa; efficacy; thromboembolic complications.

Citation: Anesteziologiya i reanimatologiya. 2014; 59 (6):60 (in Russ.)

Механизм и методы мониторинга действия рекомбинантного активированного фактора свертывания крови (rFVIIa) при тромбоцитопении. rFVIIa был создан для лечения геморрагического синдрома у больных ингибиторной формой гемофилии. Применение rFVIIa при наличии ингибиторов к факторам свертывания обусловлено его шунтирующим действием на систему гемостаза. Существует несколько объяснений шунтирующего действия rFVIIa. При первом механизме на поверхности субэндотелиальных клеток образуется комплекс тканевого фактора с FVIIa, что приводит к образованию незначительного стартового количества тромбина. Этот тромбин активирует FVIII, FV и тромбоциты, что сопровождается формированием теназного (FVIIIa/FIXa) и протромбиназного комплексов (FXa/FVa) на поверхности активированных тромбоцитов и значительной генерацией тромбина. Другой механизм действия rFVIIa не зависит от тканевого фактора: под действием rFVIIa происходит прямая активация FX, что ведет к генерации тромбина [1].

#### Информация для контакта:

Галстян Геннадий Мартинович;

#### Correspondence to:

Galstyan G.M. e-mail: gengalst@gmail.com

Препарат был одобрен для лечения больных с ингибиторной формой гемофилии в Европе в 1996 г., в США в 1999 г., в Японии в 2000 г. [2]. Однако сразу вслед за регистрацией препарата появились сообщения о его использовании для остановки кровотечений у больных без гемофилии. С 1999 по 2008 гг. в США частота применения rFVIIa вне утвержденных показаний выросла в 143 раза, в то время как при гемофилии – лишь в 3,8 раза. В результате в 2008 г. в США rFVIIa применялся в 97% случаев вне утвержденных показаний и лишь в 2,7% случаев у больных гемофилией [3].

Одним из первых сообщений о применении rFVIIa вне утвержденных показаний была работа J. Kristensen и соавт [4], в которой сообщалось об использовании rFVIIa для коррекции гемостаза у больных с тромбоцитопенией. В этой работе введение rFVIIa привело к укорочению времени кровотечения у 55 (52%) из 105 больных, 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 оставшихся 2 – уменьшила его интенсивность [4]. Обоснованием для применения rFVIIa при тромбоцитопении явилось предположение, что rFVIIa способствует максимальной активации тромбоцитов и продукции тромбина, что компенсирует недостаток тромбоцитов [5].

Одной из проблем при применении гFVIIa является оценка его эффективности. Лабораторные тесты (активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, протромбиновое время, активность FVII в плазме) не коррелируют с гемостатическим эффектом гFVIIa [6, 7]. Пытаются оценивать действие гFVIIa по уменьшению темпа кровопотери [8–12], проявлений геморрагического синдрома [12–15], потреблению компонентов крови [12, 16], отсутствию кровотечений при инвазивных вмешательствах [17–19]. Однако при таких подходах эффективность оценивается отсроченно. Поэтому для оценки эффективности препарата используют интегральные тесты, в частности тромбозластографию (ТЭГ), тромбозластографию (ROTEM), тест генерации тромбина [20–23], что позволяет титровать дозу гFVIIa [23].

Эффективность гFVIIa при тромбоцитопении подтверждена экспериментально. У 10 кроликов тромбоцитопению индуцировали гамма-облучением, снижая уровень тромбоцитов с  $400 \cdot 10^9$  до  $50 \cdot 10^9/\text{л}$  [24]. Для достижения более выраженной тромбоцитопении ( $12 \cdot 10^9/\text{л}$ ) животным подкожно вводили овечьи антитела к тромбоцитам. Введение гFVIIa в дозе 2 мг/кг в 3 раза укорачивало исходно удлиненное время кровотечения, АЧТВ и протромбиновое время, уменьшало кровопотерю, улучшало параметры ROTEM [24]. В другом эксперименте [25] у кроликов оценивали гемостаз по времени кровотечения после рассечения брыжеечных сосудов. У животных с тромбоцитопенией введение FVIIa в дозе 50 мг/кг значительно укорачивало время кровотечения, а в дозе 100 мг/кг – нормализовало его. В эксперименте на крысах [26] гFVIIa, введенный через 5 мин после начала кровотечения, дозозависимо уменьшал кровопотерю как при иммунной тромбоцитопении, вызванной антителами к тромбоцитам, так и нарушении агрегации тромбоцитов, вызванном приемом клопидогреля.

С помощью ROTEM *ex vivo* показано, что тромбоцитопения приводит к уменьшению максимальной скорости образования сгустка (maximum velocity – MaxVel), максимальной плотности сгустка (Maximum Clot Firmness – MCF), удлинению времени свертывания (clotting time – CT) и времени достижения максимальной скорости образования сгустка (tMaxVel) [27]. Добавление тромбоцитов в пробирку нормализовало параметры ROTEM, в то время как добавление гFVIIa не оказывало значимого влияния [27]. Полученный феномен объяснили тем, что эффекты гFVIIa маскируются контактной активацией в пробирке, поскольку добавление гFVIIa к образцам крови, обработанной белковым ингибитором FXIIa, приводило к значимому укорочению CT, tMaxVel и увеличению MCF и MaxVel. Укорочение CT не зависело от количества тромбоцитов, в то время как увеличение MaxVel было пропорционально увеличению числа тромбоцитов крови [28].

В экспериментах [20] с плазмой больных с тромбоцитопенией и плазмой здоровых людей показано, что для реализации эффекта гFVIIa имеет значение наличие в плазме микрочастиц, высвобождаемых в межклеточное пространство всеми типами клеток. Оболочка микрочастиц состоит из липидов и протеинов. Добавление гFVIIa к плазме, полученной от онкогематологических больных с тромбоцитопенией (тромбоциты  $0 \cdot 10^9$ – $20 \cdot 10^9/\text{л}$ ), в тесте генерации тромбина приводило к укорочению лаг-периода и времени достижения пика, в то время как эндогенный тромбиновый потенциал и величина пика оставались неизменными, что соответствовало эффектам гFVIIa добавленного к плазме здоровых людей (тромбоциты  $146 \cdot 10^9$ – $332 \cdot 10^9/\text{л}$ ) [20]. Однако эффект гFVIIa, реализовывался лишь при наличии в плазме микрочастиц и не наблюдался, если их удаляли из плазмы, т. е. для действия гFVIIa важно не только количество тромбоцитов, но и наличие прокоагулянтной поверхности, создаваемой микрочастицами [20].

Первые исследования *in vitro* [22] с помощью ТЭГ показали, чтобы получить гемостатический эффект на введение гFVIIa, необходимо  $20$ – $30 \cdot 10^9/\text{л}$  тромбоцитов в крови. Однако имеются описания [8, 29–32] успешного применения гFVIIa и при более выраженной тромбоцитопении (от  $2 \cdot 10^9$  до  $15 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

Крупных рандомизированных клинических исследований по применению гFVIIa при тромбоцитопении не проводилось. Сообщения, как правило, носят разрозненный характер. Помимо уровня тромбоцитов крови, случаи различаются по источнику кровотечения, его выраженности, по основному заболеванию, приведшему к тромбоцитопении, по дозам, кратности вводимого препарата. Объединяет всех их невозможность или неэффективность трансфузии тромбоцитов, что заставило авторов прибегнуть к использованию гFVIIa.

*Желудочно-кишечные кровотечения* являются одной из наиболее частых причин использования гFVIIa у больных с тромбоцитопенией. В клиническом наблюдении [9] гFVIIa был успешно применен при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больного с рецидивом острого миелоидного лейкоза, возникшем после трансплантации аутологичных периферических стволовых клеток крови. Противорецидивное лечение моноклональными антителами к CD33 (гемтузумаб-озогаминцин) привело к панцитопении (лейкоциты  $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $30 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 70 г/л), кровотечением из эрозий желудка и толстой кишки. Переливания свежезамороженной плазмы (СЗП), концентратов тромбоцитов, введение ингибиторов протонной помпы, транексамовой кислоты, аprotинина оказалось неэффективным. Кровотечение уменьшилось после первого же введения гFVIIa в дозе 90 мг/кг и полностью остановилось после двух повторных введений гFVIIa, сделанных с интервалом 4 ч. Уровень тромбоцитов при этом у больного не превышал  $20 \cdot 10^9/\text{л}$ , а активность фактора VII в плазме повысилась до 1000% [9].

В другом наблюдении [33] у 18-летнего больного с впервые диагностированным бифенотипическим острым лейкозом после курса химиотерапии развилась трехстволовая цитопения (лейкоциты  $0,9 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $26 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 9 г/л), осложнившаяся желудочно-кишечным кровотечением. Трансфузионная терапия, проводимая в течение 5 сут (10 доз эритроцитов, 34 дозы концентрата тромбоцитов, 4 дозы СЗП), оказалась неэффективной. Больному был введен гFVIIa (65 мг/кг), что почти сразу привело к остановке кровотечения.

У 52-летней больной с острым лимфобластным лейкозом через неделю после прекращения химиотерапии на фоне тромбоцитопении ( $9 \cdot 10^9/\text{л}$ ) развилось желудочно-кишечное кровотечение [8]. Трансфузионная терапия, включавшая в себя 15 ед. концентратов тромбоцитов, 13 доз СЗП, 11 доз эритроцитов, оказалась неэффективной: сохранялось кровотечение, гемоглобин снизился до 53 г/л, тромбоциты крови  $15 \cdot 10^9/\text{л}$ . Однократное введение гFVIIa в дозе 90 мг/кг в 1 мин привело к быстрой остановке кровотечения [8].

У 2 больных апластической анемией, у которых вследствие аллоиммунизации возникла рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов, желудочно-кишечное кровотечение удалось остановить, лишь введя им гFVIIa в дозах 70 и 80 мг/кг, при этом количество тромбоцитов крови у них не превышало  $5 \cdot 10^9/\text{л}$  [32].

*гFVIIa при носовых кровотечениях.* Описано [31] применение гFVIIa при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у 8-летней девочки с рецидивирующими носовыми кровотечениями и тромбоцитопенией  $13 \cdot 10^9/\text{л}$ . Терапия глюкокортикостероидами, транексамовой кислотой, а также переливание концентратов тромбоцитов оказались неэффективны. Кровотечение дважды в течение нескольких минут было остановлено введением гFVIIa в дозе 85 мг/кг.

В наблюдениях G.T. Gerotziafas и соавт. [8] у больного с макроглобулинемией Вальденстрема на фоне тромбоцитопении  $2 \cdot 10^9/\text{л}$  развилось выраженное носовое кровотечение, приведшее к развитию анемии. Введение дексаметазона, иммуноглобулина, переливание 18 доз тромбоцитов оказались неэффективны. Больному было введено 90 мг/кг гFVIIa, что в течение 10 мин привело к остановке кровотечения. Спустя 2 сут больному была выполнена спленэктомия, после чего число тромбоцитов у него повысилось до  $250 \cdot 10^9/\text{л}$ .

*гFVIIa при маточных кровотечениях.* гFVIIa рекомендуется для остановки маточного кровотечения у женщин с заболеваниями системы крови и тромбоцитопенией, которые не отвечают на терапию концентратами тромбоцитов, транексамовой кислотой, оральными контрацептивами [34]. Описано [35] применение гFVIIa у беременной, у которой в I триместре диагностирована аутоиммунная тромбоцитопения. Количество тромбоцитов крови у нее составляло  $8$ – $10^9/\text{л}$ . Во время родов на 34-й недели беременности переливались тромбоциты и вводился гFVIIa, течение родов и послеродового периода прошло без осложнений.

*гFVIIa при внутримозговых кровоизлияниях.* Сообщается [29] о 16-летней больной иммунной тромбоцитопенией, у которой на фоне рефрактерной к терапии тромбоцитопении (менее  $10 \cdot 10^9/\text{л}$ ) спонтанно возникла массивная внутримозговая гематома (размер 4,8 · 2,9 · 4,3 см) в левой гемисфере. Учитывая выраженную тромбоцитопению, от нейрохирургического вмешательства было решено воздержаться. Назначены переливания концентратов тромбоцитов, СЗП, дексаметазон, транексамовая кислота и гFVIIa по 122 мг/кг каждые 2 ч. На фоне проводимой

терапии в течение 3 нед состояние ее улучшилось. За 22 дня девушка, весившая 19,7 кг, получила 124 800 мкг rFVIIa, 98 ед. концентратов тромбоцитов, 1500 мл СЗП. При выписке из стационара количество тромбоцитов крови у нее было  $5 \cdot 10^9/\text{л}$  [29]. rFVIIa в комбинации с трансфузией концентратов тромбоцитов эффективен при внутричерепных кровоизлияниях у детей с рефрактерной тромбоцитопенией [36].

*rFVIIa при инвазивных вмешательствах.* У больного с иммунной тромбоцитопенией, рефрактерной к терапии глюкокортикоидными и внутривенным иммуноглобулином, выполнена спленэктомия, при которой использовался rFVIIa в дозе 120 мкг/кг, а решения о его введении принимались по результатам ТЭГ. Введение rFVIIa приводило к увеличению максимальной амплитуды, укорочению R и k [37].

Отечественные авторы сообщают [19] о выполнении лапароскопической спленэктомии у больной с иммунной тромбоцитопенией ( $26 \cdot 10^9/\text{л}$ ), у которой при диффузной кровоточивости во время операции введение 80 мкг/кг rFVIIa уменьшило геморрагический синдром, привело к увеличению максимальной амплитуды на ТЭГ и позволило успешно завершить операцию. Кровопотеря составила 300 мл.

Сообщается [38] о выполнении спленэктомии у 2 больных с иммунной тромбоцитопенической пурпурой (тромбоциты  $< 10 \cdot 10^9/\text{л}$ ) на фоне введенных rFVIIa (40–70 мкг/кг) до операции, через 2 и 4 ч после начала операции. В другом наблюдении [39] у больного с иммунной тромбоцитопенической пурпурой и тромбоцитопенией ( $10 \cdot 10^9/\text{л}$ ) в раннем послеоперационном периоде развилось кровотечение. Трансфузия тромбоцитов оказалась неэффективной и одновременно с повторным переливанием тромбоцитов дважды с интервалом в 2 ч был введен rFVIIa в дозе 90 мкг/кг, что привело к остановке кровотечения.

Сообщается [40] о пациенте с лимфомой Беркитта, у которого опухоль сдавливала левую бедренную и общую подвздошную вены, что привело к венозному тромбозу, формированию некроза в паховой области. Больному была назначена химиотерапия и антикоагулянтная терапия, проведено хирургическое удаление некротических тканей. На фоне миелотоксической тромбоцитопении возникло угрожающее жизни кровотечение в области операции, которое удалось остановить только введением rFVIIa. В дальнейшем достигнута полная ремиссия заболевания, на фоне антикоагулянтной терапии полностью разрешилась венозная окклюзия.

В исследовании отечественных авторов [18] сравнивались результаты катетеризации внутренней яремной вены при тромбоцитопении у детей, больных острыми лейкозами. В первой группе перед катетеризацией больные получали 30–120 мкг/кг rFVIIa, во второй гемостатическая терапия не проводилась, в третьей перед катетеризацией выполнялась трансфузия тромбоцитов. Число геморрагических осложнений оказалось ниже среди больных, которые получали rFVIIa (6,6%), чем у больных, которым выполнялись трансфузии концентратов тромбоцитов (26,7%), и не получавших гемостатической терапии (23,1%).

*rFVIIa при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.* Имеется немало сообщений [13–15, 41] о применении rFVIIa у этой категории больных при рефрактерной к трансфузиям тромбоцитопении. Сообщается [13] об успешном применении rFVIIa при диффузном альвеолярном геморраже, развившемся после трансплантации аллогенного костного мозга у больной острым миелоидным лейкозом. Кровохарканье и острая дыхательная недостаточность (ОДН) возникли через 2 мес после трансплантации, в связи с чем больная была переведена на ИВЛ. Пульс-терапия метилпреднизолоном, переливания тромбоцитов, СЗП оказались неэффективными, хотя тромбоциты крови поддерживали на уровне  $40 \cdot 10^9$ – $50 \cdot 10^9/\text{л}$ . Была начата терапия rFVIIa в дозе 90 мкг/кг каждые 3 ч, что в течение 2 сут привело к улучшению; терапия была прекращена. Однако спустя сутки состояние вновь ухудшилось – появился геморрагический синдром, выросла гипоксемия, в связи с чем терапия rFVIIa была возобновлена в дозе 90 мкг/кг каждые 6 ч. Через 24 ч состояние ее улучшилось, фракция вдыхаемого кислорода была снижена с 60 до 40% через 2 сут прекращения ИВЛ, больная выписана из отделения интенсивной терапии [13].

В наблюдении S.M. Pastores и соавт. [14] сообщается о применении rFVIIa у больной неходжкинской лимфомой, у которой после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток на фоне тромбоцитопении  $23 \cdot 10^9/\text{л}$  появились легочные инфильтраты, кровохарканье. Терапия антибиотиками, глюкокортикоидными, переливания тромбоцитов не уменьшили

геморрагического синдрома, хотя количество тромбоцитов крови повысились до  $150 \cdot 10^9/\text{л}$ . В связи с ОДН больная была переведена на ИВЛ. Кровохарканье прекратилось после двух введенных rFVIIa в дозе 90 мкг/кг с интервалом 2 ч. Спустя 6 сут он был экзстубирован, рентгенологически отмечено исчезновение легочных инфильтратов.

C. Ippoliti и соавт. [42] проанализировали эффективность применения rFVIIa для лечения легочного кровотечения у 12 больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Больные были разделены на 2 группы: первую группу составили 8 человек, у которых кровотечение возникло в раннем посттрансплантационном периоде (до +30 сут), вторую группу – 4 пациента, у которых кровотечение возникло в позднем посттрансплантационном периоде (+61–+174 сут). Все больные, помимо rFVIIa, в средней дозе 84 мкг/кг получали также антибиотики, глюкокортикоиды, трансфузии тромбоцитов. Выжили 75% пациентов в первой группе и лишь 25% во второй группе. Авторы [42] считают, что применение rFVIIa при легочном кровотечении в позднем посттрансплантационном периоде, когда оно обусловлено легочной инфекцией, менее эффективно, чем в раннем посттрансплантационном периоде.

Целью многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [15] было оценить эффективность и безопасность rFVIIa для лечения геморрагических осложнений у больных, перенесших трансплантацию аллогенных или аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. В исследование было включено 100 больных, у которых с +2 по +180 день возник геморрагический синдром: у 52 кровотечения из желудочно-кишечного тракта, у 26 геморрагический цистит, у 7 легочные кровотечения, у 1 внутричерепное кровоизлияние, у 14 больных были другие источники кровотечения (маточные, носовые, из места установки центрального венозного катетера). В зависимости от метода лечения больные были разделены на 4 группы: группа, которая получала только стандартную терапию и плацебо, и группы, в которых больные получали стандартную терапию в комбинации с rFVIIa в дозах 40, 80 и 160 мкг/кг. Установлено, что только введение rFVIIa в дозе 80 мкг/кг позволило чаще по сравнению с плацебо остановить или уменьшить кровотечение (в 80,7% против 56,5%;  $p = 0,0213$ ). Не выявлено различия между группами по частоте тромбоцитических осложнений.

Сообщается [43] о 10-месячной девочке, у которой после родственной трансплантации пуповинных стволовых клеток возникли 3 эпизода кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Во всех случаях кровотечение было остановлено введением rFVIIa и октреотида.

*rFVIIa при тромбастении Гланцмана.* Первыми сообщили об успешном применении rFVIIa L. Tengborn и В.А. Petruson в 1996 г. [44], которые ввели rFVIIa в дозе 110 мкг/кг 2-летней девочке с тромбастенией Гланцмана для лечения носового кровотечения. После этого появились сообщения о применении rFVIIa в дозах от 120 до 300 мкг/кг при кровотечениях либо при хирургических вмешательствах [45–47].

M.C. Roop и соавт. [45] применили rFVIIa для лечения 24 эпизодов кровотечения и при хирургических вмешательствах у 4 больных с тромбастенией Гланцмана, вводя препарат в дозах от 89 до 116 мкг/кг с интервалом 2 ч вместе с фибринолитиками. Те же авторы [48] проанализировали опыт применения rFVIIa для обеспечения гемостаза при 34 хирургических вмешательствах и 108 эпизодах кровотечений у 59 детей с тромбастенией Гланцмана, включая 29 детей, у которых были антитромбоцитарные антитела. rFVIIa оказался эффективным в 94% случаев при хирургических вмешательствах и 75% случаев при остановке кровотечения. Дозы rFVIIa варьировали от 74 до 238 мкг/кг. А. Chuansumrit и соавт. [49] успешно применили при стоматологических вмешательствах у 2 детей с тромбастенией Гланцмана rFVIIa в дозе 180–200 мкг/кг вместе с фибриновым клеем и орошением полости рта транексамовой кислотой. В сообщении [46] указано, что rFVIIa оказал хороший гемостатический эффект 5 больным с тромбастенией Гланцмана. Описано [45] лечение 4 детей с тромбастенией Гланцмана и различными эпизодами кровотечений. Приведено клиническое наблюдение [50], в котором на фоне терапии rFVIIa выполнена дуоденэктомия по поводу рецидивирующего дуоденального кровотечения у 68-летнего пациента с тромбастенией Гланцмана. rFVIIa применялся для остановки кровотечения после люмбальной дисэктомии у 33-летней женщины с тромбастенией Гланцмана и HLA-антителами, т. е. в ситуации, когда трансфузии тромбоцитов неэффективны [51].

Описано [47] применение rFVIIa в дозе 70–110 мкг/кг в виде болюсной инъекции с последующей непрерывной инфузией в дозе 9–20 мкг/кг/ч в течение 3–15 дней у 3 больных с тромбастенией Гланцмана и наличием антитромбоцитарных антител. Лечение дало хороший эффект у 2 детей, у третьего ребенка кровотечение персистировало в течение 10 дней и осложнилось тромбоэмболией спустя 5 дней после прекращения введения rFVIIa.

*rFVIIa при редких заболеваниях.* Одно из таких сообщений [11] касается 44-летнего американца, которого укусила за указательный палец правой руки гремучая змея. Пациент до этого страдал алкоголизмом, алкогольной болезнью печени, тромбоцитопенией  $46 \cdot 10^9/\text{л}$ . После укуса змеи у него развилась коагулопатия (удлинение протромбинового времени до 56 с, снижение фибриногена плазмы до 0,35 г/л, тромбоцитопения до  $7 \cdot 10^9/\text{л}$ ), синдром Маллори–Вейса, желудочно-кровотечение с геморрагическим шоком. Терапия компонентами крови (8 доз эритроцитов, 10 доз криопреципитата, 9 доз СЗП, 3 дозы тромбоцитов) оказалась неэффективной. Однократное введение 7,2 мг rFVIIa привело к остановке кровотечения, укороченно до 10 с протромбинового времени.

Другой казуистический случай [17] касается применения rFVIIa у больной с тромбоцитопенией и аплазией (отсутствием) лучевой кости или TAR (thrombocytopenia with absent radius) синдромом. TAR-синдром – это врожденное заболевание, протекающее с тромбоцитопенией и билатеральным отсутствием лучевых костей [17]. Сообщается о 15-летней девочке с TAR-синдромом, в крови у которой было  $60 \cdot 10^9/\text{л}$  тромбоцитов, при этом отмечался геморрагический синдром (меноррагии, длительные кровотечения после хирургических вмешательств), сохранявшийся, несмотря на трансфузии тромбоцитов, введение транексамовой кислоты. Перед реконструктивным ортопедическим вмешательством, направленным на восстановление функций верхних конечностей, больной введено rFVIIa 80 мкг/кг, затем инъекции повторили каждые 4 ч в течение первого дня и каждые 6 ч в течение 5 дней (общая доза 32,4 мг) со 2-го дня в течение 2 нед вводили транексамовую кислоту 50 мг/кг/сут. Кровопотеря была минимальной, трансфузии эритроцитов и тромбоцитов не понадобились.

Сообщается [10] о случае идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у 68-летнего больного, который был членом секты свидетелей Иеговы и по религиозным соображениям отказывался от переливания компонентов крови. После лечения глюкокортикостероидами, иммуноглобулином у него повысились тромбоциты крови с  $3 \cdot 10^9$  до  $52 \cdot 10^9/\text{л}$ , при этом АЧТВ, концентрация фибриногена плазмы, протромбиновое время оставались в пределах нормы. Пациенту выполнена спленэктомия, через несколько часов после которой развилось внутрибрюшное кровотечение. АЧТВ удлинилось в 2 раза больше нормы, протромбиновое время – до 21 с, концентрация фибриногена плазмы снизилась до 1,6 г/л, гемоглобин крови с 80 до 45 г/л. Терапия криопреципитатом, транексамовой кислотой оказалась неэффективной. Был введен rFVIIa в дозе 90 мкг/кг, что нормализовало параметры гемостаза и остановило кровотечение. Затем ввели еще 2 дозы rFVIIa. Месяц спустя у него развилось кровотечение из толстой кишки, тромбоциты крови при этом были  $145 \cdot 10^9/\text{л}$ . Больной умер через несколько дней от полиорганной недостаточности, на аутопсии был выявлен ишемический инсульт.

Описано [52] применение rFVIIa у двух братьев с синдромом Бернара–Сулье, которые получали rFVIIa вместе с транексамовой кислотой в 6 случаях при хирургических вмешательствах и кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Во всех случаях был достигнут удовлетворительный гемостаз.

*Причины неэффективности rFVIIa при тромбоцитопении.* Наряду с сообщениями об успешном применении rFVIIa при тромбоцитопении в ряде случаев гемостаз либо не достигался, либо был недостаточным. Итальянские авторы [30] описывают 7 онкогематологических больных с тромбоцитопенией от  $15 \cdot 10^9$  до  $50 \cdot 10^9/\text{л}$  и геморрагическим синдромом. У 1 больного острым миелоидным лейкозом кровотечение возникло после биопсии печени, у другой больной – маточное кровотечение. У 5 больных, страдавших острыми миелоидными лейкозами, острым лимфобластным лейкозом и множественной миеломой, желудочно-кишечные кровотечения и геморрагический цистит возникли при проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток. Все больные получили трансфузии тромбоцитов, которые оказались неэффективными, после чего им вводился rFVIIa в дозе 40 или 100 мкг/кг (от 3 до 6 введений). Полная остановка кровотечения была достигнута в 2 случаях, частичная – в 5, отсутствие эффекта – в 2 из 7 случаев.

В наблюдениях J. Blatt и соавт. [53] за 3 больными, перенесшими трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, rFVIIa в дозе 90 мкг/кг с интервалом 4–24 ч в течение 3–14 дней использовался для лечения геморрагического цистита, легочного кровотечения и желудочно-кишечного кровотечения. При этом старались поддерживать уровень тромбоцитов крови не ниже  $50 \cdot 10^9/\text{л}$ . Авторы [53] отмечают лишь кратковременный эффект препарата, после чего кровотечение рецидивировало либо из прежнего источника, либо из новых мест. Учитывая стоимость препарата, отсутствие методов мониторинга, рекомендаций о дозах и режимах введения, авторы [53] считают, что необходимо проведение больших рандомизированных исследований прежде чем рекомендовать его применение у больных после трансплантации.

В исследовании В. Brenner и соавт. [12] у онкогематологических больных с кровотечениями различной локализации полная остановка кровотечения была достигнута в 46% случаев, значительное уменьшение – в 33%, уменьшение – в 17%, в 4% случаев ответа на терапию rFVIIa не получено.

Сообщается [54] о больной идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, у которой эффективным оказались только первые введения rFVIIa. В связи с тромбоцитопенией ей была выполнена спленэктомия, после чего уровень тромбоцитов крови нормализовался. Через 4 года ей произведено аортокоронарное шунтирование. Перед операцией в крови у нее было  $340 \cdot 10^9/\text{л}$  тромбоцитов, однако на 3-и сутки после операции тромбоциты крови снизились до  $31 \cdot 10^9/\text{л}$  и началось кровотечение. Терапия десмопрессином, иммуноглобулином, переливания тромбоцитов оказались неэффективными – тромбоциты крови снизились до  $6 \cdot 10^9/\text{л}$ . Поскольку кровотечение продолжалось, были вновь перелиты тромбоциты, их количество в крови повысилось до  $58 \cdot 10^9/\text{л}$ , после чего введен rFVIIa в дозе 101 мкг/кг, что привело к остановке кровотечения. В течение недели кровотечение рецидивировало и дважды вводили rFVIIa с эффектом, однако на протяжении 8 дней кровотечение вновь рецидивировало и 7 последующих введений rFVIIa оказались неэффективными.

В ретроспективном исследовании [55] в течение 6 лет rFVIIa вводился 8 онкогематологическим больным (острые миелоидные лейкозы, множественная миелома, неходжкинская лимфома) с тромбоцитопенией ( $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и угрожающим жизни геморрагическим синдромом (доза препарата составила в среднем 95 мкг/кг). После однократного введения rFVIIa кровотечение остановилось у 4 (50%) из 8 больных, у оставшихся 4 больных препарат не уменьшил выраженности геморрагического синдрома. 3 больных, у которых rFVIIa был неэффективен, умерли от кровотечения, ни в одном случае смерть больных не связана с введением rFVIIa. Не отмечено уменьшения потребности в трансфузиях при применении rFVIIa.

При тромбастении Гланцмана rFVIIa оказался эффективным в 94% случаев при хирургических вмешательствах и 75% случаев при остановке кровотечения [48].

Обсуждается несколько возможных причин неэффективности терапии rFVIIa. Во-первых, это низкий уровень тромбоцитов крови. М. Kjalke и соавт. [56] в эксперименте установили, что генерация тромбина в ответ на введение rFVIIa напрямую зависит от количества тромбоцитов крови. *In vitro* показано [22], что количество тромбоцитов крови должно быть  $20\text{--}30 \cdot 10^9/\text{л}$ , чтобы на добавление rFVIIa получить близкие к норме показатели ТЭГ. Однако клинические наблюдения свидетельствуют, что гемостатический эффект rFVIIa отмечается и при более выраженной тромбоцитопении (от  $5 \cdot 10^9/\text{л}$ ) [8, 29–32, 54]. Ряд авторов считают [55], что rFVIIa при тромбоцитопении эффективен, если он вводится не позже 8 ч от начала кровотечения, а также, если с ним вместе переливаются тромбоциты.

Другая причина неэффективности rFVIIa – выработка антител. Формирование антител к rFVIIa и эндогенному FVIIa описано у больных с врожденным дефицитом FVII [57]. Е.М. Nicolaisen [57] обследовал 267 человек, получавших rFVIIa: больные гемофилией, больные с приобретенным ингибитором к FVIII, больные с врожденным дефицитом FVII. Антитела к FVII и rFVIIa были обнаружены лишь у 2 из 13 больных с врожденным дефицитом FVII [57]. При врожденном дефиците больные неоднократно получали rFVIIa, ожидать же появления антител у больных с тромбоцитопенией, не получавших регулярно rFVIIa, маловероятно.

Фактором, лимитирующим эффект rFVIIa, является ацидоз. *In vitro* показано [58], что снижение pH крови с 7,4 до 7,0

уменьшает активность rFVIIa на фосфолипидных везикулах на 90%, а активность комплекса FVIIa/тканевой фактор – на 60%.

В меньшей степени на эффективность rFVIIa действует гипотермия. При снижении температуры с 37 до 33°C на фосфолипидных везикулах активность rFVIIa не менялась, однако активность комплекса FVIIa/тканевой фактор уменьшалась на 20% [58], т. е. гипотермия не влияла на независимый от тканевого фактора механизм действия rFVIIa, но ослабляла действие, ассоциированное с тканевым фактором. У морских свинок, у которых индуцировали гипотермию до 32,5°C и повреждение печени, введение rFVIIa не влияло на кровопотерю и выживаемость [59].

rFVIIa не корригирует нарушений гемостаза, вызываемых гипофибриногенемией. Гемодилуция *ex vivo* [60] 5% раствора альбумина сопровождалась снижением фибриногена с  $2,3 \pm 0,47$  до  $0,15 \pm 0,21$  г/л, удлинением АЧТВ, протромбинового времени, по данным ROTEM – увеличением CT и tMaxVel и уменьшением угла, MCF и MaxVel. Введение только rFVIIa приводило к увеличению CT и tMaxVel и укорочению протромбинового времени, остальные параметры не менялись, а введение только фибриногена – к повышению его концентрации до  $2 \pm 0,3$  г/л, улучшало параметры ROTEM, которые, однако, не достигали исходных величин. Введение одновременно rFVIIa и фибриногена нормализовало все параметры гемостаза. Авторы [60] сделали вывод, что rFVIIa при гипофибриногенемии влияет лишь на фазу инициации. Введение при гемодилуции фибриногена улучшает как фазу инициации, так и образования сгустка, а комбинированная терапия rFVIIa и фибриногеном оказывает синергическое действие на обе фазы свертывания крови. Синергизм действия rFVIIa и фибриногена показан и в экспериментах [61] с цельной кровью больных иммунной тромбоцитопенией. При добавлении фибриногена и rFVIIa к крови больных с иммунной тромбоцитопенией отмечалось улучшение всех параметров тромбозластомерии.

Другим важным фактором является гипокальциемия  $< 0,9$  ммоль/л [62]. При гипокальциемии блокируются некоторые реакции процесса свертывания [62]. При массивных кровотечениях, требующих проведения массивных трансфузий, гипокальциемия является даже более важным прогностическим фактором, чем концентрация фибриногена в плазме. Установлена линейная связь между гипокальциемией и смертностью больных при массивных кровотечениях [63].

По мнению S.H. Gruber и D.F. Volles [64], проанализировавших в ретроспективном исследовании результаты применения rFVIIa у 18 больных при кардиоторакальных операциях и 32 больных, оперированных по поводу травмы, предикторами неэффективности rFVIIa являются  $pH \leq 7,1$  и концентрация фибриногена плазмы менее 1 г/л, в то время как количество тромбоцитов  $\leq 50 \cdot 10^9/л$  не являются предиктором недостаточного ответа на введение rFVIIa.

**Тромботические осложнения при применении rFVIIa.** Первый опыт использования rFVIIa у больных без ингибиторной формы гемофилии показал, что в ряде случаев риск тромботических осложнений может превзойти пользу от его гемостатического действия. Изучение частоты тромботических осложнений у больных с тромбоцитопенией при введении им rFVIIa не проводилось. В 2006 г. была опубликована работа [65], в которой анализировались тромбозмобилические осложнения, зарегистрированные с 1999 по 2004 г. В ней показано, что в 90% случаев тромботические осложнения возникли при применении препарата вне утвержденных показаний, при этом в 38% случаев наряду с rFVIIa применялись другие гемостатические средства (аминокапроновая кислота, тромбоциты, СЗП, криопреципитат, концентраты протромбинового комплекса), что повышало риск тромботических осложнений [65]. Больные с тромбоцитопенией в этой работе не анализируются и о частоте осложнений у них можно судить лишь по отдельным наблюдениям. Уже сообщалось о пациенте с тромбоцитопенией из секты свидетелей Иеговы, у которого через месяц после введения rFVIIa выявлен ишемический колит [10]. При тромбастении Гланцмана у 1 из 3 больных, у которых выявили антитела к тромбоцитам и вводили rFVIIa при проведении инвазивных процедур, развилась тромбоземболия на 5-й день введения препарата [47]. По другим данным [48], при лечении rFVIIa 142 эпизодов кровотечений при оперативных вмешательствах у больных тромбастенией Гланцмана был один случай тромбоземболии и один обструкция тромбом мочеточника. По данным международного регистра [46, 47, 66], rFVIIa эффективен и относительно безопасен у больных с

тромбастенией Гланцмана: из 28 больных тромбастенией Гланцмана, леченных rFVIIa, только у 2 наблюдались тромботические осложнения.

Сообщается [67] о 59-летней женщине, которая в связи с инфарктом миокарда была подключена к аппарату искусственного кровообращения, ей установлен левый искусственный желудочек сердца, для антикоагуляции использовался гепарин. На 11-е сутки после операции у нее диагностирована гепарин-индуцированная тромбоцитопения типа II (снижение тромбоцитов крови с  $122 \cdot 10^9$  до  $22 \cdot 10^9/л$ , выявлены антитела к комплексу гепарин-фактор тромбоцитов 4). Антикоагуляция продолжена лепирудином, бивалирудином, уровень тромбоцитов повысился до  $117 \cdot 10^9/л$ . При повторной имплантации левого искусственного желудочка сердца развилось массивное кровотечение, сохранявшееся, несмотря на переливание 15 доз эритроцитов, 10 доз СЗП, 6 доз тромбоцитов, 12 доз криопреципитата. Был введен rFVIIa в дозе 90 мкг/кг. Кровотечение остановилось, однако при транспищеводной эхокардиографии обнаружены тромбы в левом предсердии, в нижней полости и печеночных венах. От тромбоземболии воздержались, больную лечили консервативно, и через 5 мес ей была выполнена трансплантация сердца.

Как видно, почти во всех случаях развитию тромботических осложнений способствовало либо наличие факторов риска (гепарининдуцированная тромбоцитопения, наличие инородного тела в камерах сердца, пожилой возраст и т. д.), либо комбинированная терапия гемостатическими препаратами.

## Заключение

rFVIIa нецелесообразно применять у больных с тромбоцитопенией, если кровотечение может быть остановлено переливанием тромбоцитов. Однако остаются больные, у которых в силу ряда обстоятельств тромбоциты либо не могут быть перелиты, либо их трансфузия оказывается неэффективной. Вот тогда встает вопрос о применении rFVIIa, причем нередко в качестве «терапии спасения». Есть множество наблюдений успешного применения rFVIIa у больных с тромбоцитопенией, в то же время больше рандомизированные исследования, которые бы подтвердили эффективность rFVIIa у этой категории больных, не проводились. Нет единого мнения о дозах и режимах введения препарата. «Нет доказательства или нет альтернативы?» назвали свою статью N. Ghinea и соавт. [68], обсуждая вопрос о назначении rFVIIa. Врач оказывается перед выбором – применить вне утвержденных показаний препарат или применить «разрешенные», хотя может быть менее эффективные методы лечения? «Конечность, жизнь или использование вне утвержденных показаний rFVIIa?» озаглавили свою статью американские врачи [69], которые спасли раненого в Ираке и сохранили ему левую руку, благодаря введению rFVIIa. В некоторых странах эту ответственность частично разделили профессиональные сообщества, разработав национальные рекомендации, в которых оговариваются условия нелегального применения rFVIIa. В частности, в Австралии и Новой Зеландии при акушерских кровотечениях [70], в Европе – при травме [71]. В консенсусных рекомендациях [62] доказательность применения rFVIIa при тромбоцитопении относится к III уровню, при этом отмечается, что не установлены дозы препарата и кратность его применения.

Таким образом, rFVIIa может быть использован для лечения угрожающего жизни геморрагического синдрома у больных с тромбоцитопенией в случаях, когда трансфузии тромбоцитов невозможны либо неэффективны, когда использованы другие доступные терапевтические методы обеспечения гемостаза и неэффективны локальные методы гемостаза. Условиями, обеспечивающими действие rFVIIa, является коррекция ацидоза, гипофибриногенемии, гипокальциемии и гипотермии. Эффект rFVIIa более выражен при тромбоцитах крови  $> 20\text{--}30 \cdot 10^9/л$ , но и при меньшем количестве тромбоцитов препарат оказывает гемостатическое действие.

rFVIIa тромбогенен. От его введения следует воздержаться или применять с осторожностью при высоком риске тромботических осложнений: наличие в анамнезе тромбоземблических осложнений, тяжелого атеросклероза, ишемических нарушений мозгового кровообращения, а также применения других гемостатических средств (концентратов протромбинового комплекса, транексамовой кислоты, аprotинина и др.).

## REFERENCES. \*ЛИТЕРАТУРА

- Franchini M. The use of recombinant activated factor VII in platelet disorders: a critical review of the literature. *Blood Transfus.* 2009; 7: 24–8.
- Hedner U., Kisiel W. Use of human factor VIIa in the treatment of two hemophilia A patients with high-titer inhibitors. *J. Clin. Invest.* 1983; 71: 1837–41.
- 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; 19; 154 (8): 516–22.
- 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.
- 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: 373–7.
- Martiniwitz U., Michaelson M. on behalf of the 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: 640–8.
- 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.
- Gerotziakas 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.
- 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: 606–8.
- 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: 286–68.
- Ruha A.-M., Curry S.C. Recombinant factor VIIa for treatment of gastrointestinal hemorrhage following rattlesnake envenomation. *Wilderness Environ. Med.* 2009; 20: 156–60.
- Brenner B., Hoffman R., Balashov D., Shulutko E., Culic S., 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.
- Hicks K., Peng D., Gajewski J.L. Treatment of diffuse alveolar hemorrhage after allogeneic bone marrow transplant with recombinant factor VIIa. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30: 975–8.
- Pastores S.M., Papadopoulos E., Voigt L., Halpern N.A. Diffuse alveolar hemorrhage after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. Treatment with recombinant factor VIIa. *Chest.* 2003; 124: 2400–3.
- Pihusch M., Bacigalupo A., Szer J., von Depka Prondzinski M., Gaspar-Blaudschun B. F7BMT-1360 Trial Investigators. Recombinant activated factor VII in treatment of bleeding complications following hematopoietic stem cell transplantation. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3 (9): 1935–44.
- Lauritzen B., Viuff D., Tranholm M., Ezban M. rFVIIa and NN1731 reduce bleeding in hydroxyethyl starch hemodiluted rabbits. *J. Trauma.* 2010; 69: 1196–202.
- Coppola A., De Simone C., Macarone Palmieri N., Coppola D., Lanza F., Ruosi C. et al. Recombinant activated factor VII for hemostatic cover of orthopedic interventions in a girl with thrombocytopenia with absent radii syndrome. *Blood Coagul. Fibrinol.* 2007; 18: 199–201.
- Сергеева А.М., Мазурок В.А., Закиров И.И., Кичигин В.А. Применение рекомбинантного активированного фактора VII для профилактики геморрагических осложнений при катетеризации центральных вен у детей с острыми лейкозами и тромбоцитопениями. *Анестезиология и реаниматология.* 2013; 1: 18–21.
- Sergeeva A.M., Mazurok V.A., Zakirov I.I., Kichigin V.A. Recombinant activated factor VII use for the bleeding implications prevention during central venous catheterization in pediatric patients with acute leukaemia and thrombocytopenia. *Anesteziologya i reanimatologiya.* 2013; 1: 18–21. (in Russian)
- Шутов С.А., Карагюлян 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; 11 (3): 2–7.
- Shutov S.A., Karagyulan S.R., Bulanov A.Yu., Sorkina O.M., Balandina A.N., Vasilyev S.A. Russian recombinant activated factor VII was used in laparoscopic splenectomy in a female patient with chronic immune thrombocytopenia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2012; 11 (3): 2–7. (in Russian)
- 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. *Hämostaseologie.* 2008; 28 (Suppl. 1): S77–80.
- Darlington D.N., Kremenevskiy I., Pusateri A.E., Scherer M.R., Fedyk C.G., Kheirabaldi B.S. et al. Effects of In vitro hemodilution, hypothermia and rFVIIa addition on coagulation in human blood. *Int. J. Burns Trauma.* 2012; 2 (1): 42–50.
- 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: 768–72.
- 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. *JECT.* 2006; 38: 254–9.
- Tranholm M., Rojkaer 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.
- Hedner U., Bergqvist D., Ljungberg J., Nilsson B. Haemostatic effect of factor VIIa in thrombocytopenic rabbits. *Blood.* 1985; 66 (Suppl. 1): 1043.
- 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: 651–7.
- 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.* 2008; 144: 99–106.
- Larsen O.H., Ezban M., Persson E., Ingerslev J., Sørensen B. Artificial contact pathway activation masks the haemostatic potential of rFVIIa and NN1731 in thrombocytopenic whole blood. *Br. J. Haematol.* 2010; 150: 108–27.
- 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.
- de Fabritiis 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: 243–5.
- Culic S. Recombinant factor VIIa for refractive haemorrhage in autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2003; 120: 909.
- 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: 218–9.
- Zulfikar B., Kayran S.M. Successful treatment of massive gastrointestinal hemorrhage in acute biphenotypic leukemia with recombinant factor VIIa (NovoSeven®). *Blood Coagul. Fibrinolys.* 2004; 15: 261–3.
- Bates J.S., Buie L.W., Woodis C.B. Management of menorrhagia associated with chemotherapy-induced thrombocytopenia in women with hematologic malignancy. *Pharmacotherapy.* 2011; 31 (11): 1092–110.
- Dimitrova V., Atanasova M., Tsankova M., Chernev T., Georgiev S. Autoimmune thrombocytopenia during pregnancy (case report and review of literature). *Akush. Ginekol. (Sofia).* 2007; 46 (9): 50–5.
- Minniti C., Weinthal J. Use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in two children with idiopathic thrombocytopenia pupura (ITP). *Blood.* 2001; 98: 62b.
- James K.M.H., 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: 402–5.
38. Wróbel G., Dobaczewski G., Patkowski D., Sókól A., Grotthus E. Experiences with recombinant activated factor VII in the treatment of severe refractory thrombocytopenia. *Pediatr. Blood Cancer.* 2006; 47: 729–30.
  39. Aguilari C., Lucia J.F. Successful control of severe postoperative bleeding with recombinant factor VIIa in a case of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Haematol.* 2007; 82: 246–7.
  40. Culić S., Kuljiš D., Armada V., Janković 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.
  41. 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: 1183.
  42. Ippoliti C., Hey D., Donato M. L., Giralt S. A., Shaw A.D.S., 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.
  43. Yadav S.P., Sachdeva A., Bhat S., Katewa S. Successful control of massive gastrointestinal bleeding following umbilical cord blood transplantation (UCBT) by use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) and octreotide infusion. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2010; 27 (1): 24–30.
  44. Tengborn L., Petruson B. A patient with Glanzmann thrombasthenia and epistaxis successfully treated with recombinant factor VIIa [letter]. *Thromb Haemost.* 1996; 75: 981–2.
  45. Poon M.C., d'Oiron R., Hann I., Négrier C., de Lumley L., Thomas A. et al. Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Semin. Hematol.* 2001; 38 (4, Suppl. 12): 21–5.
  46. 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 Fibrinolys.* 2000; 11 (Suppl. 1): S55–68.
  47. 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: 644–7.
  48. 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: 1096–103.
  49. Chuansumrit A., Suwannuraks M., Sri-Udomporn N., Pongtanakul B., Worapongpaiboon S. Recombinant activated factor VII combined with local measures in preventing bleeding from invasive dental procedures in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 2003; 14: 187–90.
  50. van Buuren H.R., Wielenga J.J. Successful surgery using recombinant factor VIIa for recurrent, idiopathic nonulcer duodenal bleeding in a patient with Glanzmann's thrombasthenia. *Dig. Dis. Sci.* 2002; 47: 2134–6.
  51. Patel R.K., Savidge G.F., Rangarajan S. Use of recombinant factor VIIa for post-operative haemorrhage in a patient with Glanzmann's thrombasthenia and human leucocyte antigen antibodies. *Br. J. Haematol.* 2001; 114: 245–6.
  52. Tefre K.L., Ingerslev J., Sørensen B. Clinical benefit of recombinant factor VIIa in management of bleeds and surgery in two brothers suffering from the Bernard-Soulier syndrome. *Haemophilia.* 2009; 15 (1): 281–4.
  53. Blatt J., Gold S.H., Wiley J.M., Monahan P.E., Cooper H.C., Harvey D. Off-label use of recombinant factor VIIa in patients following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 28: 405–7.
  54. Baxter S.M., Schroeder W.S., Yijun Cheng Y., Bernstein Z.P. Diminished response to recombinant factor VIIa in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann. Pharmacother.* 2006; 40: 2053–8.
  55. Hollý P., Lisá L., Plameňová I., Dobrotová M., Kubisz P. Recombinant activated factor VII as an additional agent in the management of bleeding in patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Blood Transfus.* 2013; 11: 466–8.
  56. Kjalke M., Ezban M., Monroe D.M., Hoffman M., Roberts H.R., Hedner U. High-dose factor VIIa increases initial thrombin generation and mediates faster platelet activation in thrombocytopenia-like conditions in a cell-based model system. *Br. J. Haematol.* 2001; 114: 114–20.
  57. 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.
  58. 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: 886–91.
  59. Effect of Recombinant FVIIa in hypothermic, coagulopathic pigs with liver injuries. *J. Trauma.* 2005; 59: 155–61.
  60. 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.
  61. Larsen O.H., Stentoft J., Radia D., Ingerslev J., Sørensen B. Combination of recombinant factor VIIa and fibrinogen corrects clot formation in primary immune thrombocytopenia at very low platelet counts. *Br. J. Haematol.* 2013; 160: 228–36.
  62. Shander A., Goodnough L.T., Ratko T., Matuszewski K.A., Cohn S., Diringer M. et al. Consensus recommendations for the off-label use of recombinant human factor VIIa (NovoSeven®) therapy. *Pharm. and Ther.* 2005; 30 (11): 644–58.
  63. Ho K.M., Leonard A.D. Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort study. *Anaesth. Intensive Care.* 2011; 39 (1): 46–54.
  64. Gruber S.H., Volles D.F. Usefulness of laboratory values in predicting effectiveness of recombinant factor VII in surgical patients with bleeding. *Am. J. Health-Syst. Harm.* 2013; 70: 1528–32.
  65. O'Connell K.A., Wood J.J., Wise R.P., Lozier J.N., Braun M.M. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *J.A.M.A.* 2006; 295: 293–8.
  66. Robinson K.L., Savoia H., Street A.M. Thrombotic complications in two patients receiving Novoseven. *Haemophilia.* 2000; 6: 343–68.
  67. Apostolidou I., Sweeney M.F., Missov E., Joyce L.D., John R., Prielipp 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: 404–8.
  68. Ghinea N., Lipworth W., Kerridge I., Day R. No evidence or no alternative? Taking responsibility for off-label prescribing. *Int. Med. J.* 2012; 42: 247–51.
  69. Carra M.E., Vickaryous B. Life, limb or off-label recombinant VIIa use in the setting of limited blood assets: a case study. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 2013; 24: 436–8.
  70. Welsh A., McLintock C., Gatt S., Somerset D., Popham P., Ogle R. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol.* 2008; 48 (1): 12–6.
  71. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V., Coats T.J., Duranteau J., Fernández-Mondéjar E. et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit. Care.* 2013; 17 (2): R76.

Received. Поступила 18.04.14