

Опыт применения препарата Коагил-VII при ортопедических операциях у больных с ингибиторной гемофилией А

В.Ю.Зоренко, Т.Ю.Полянская, Г.М.Галстян, М.С.Сампиев, Т.В.Северова,
Н.И.Коняшина, Е.Б.Орел, И.В.Грибкова, М.Ж.Алексанян

Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Развитие ингибиторов является одним из самых тяжелых осложнений гемофилии. У большинства пациентов с ингибиторной формой гемофилии имеются тяжелые поражения опорно-двигательного аппарата, которые требуют хирургической коррекции. До недавнего времени все ортопедические операции у пациентов с ингибиторной формой гемофилии проводились на фоне гемостатической терапии эптакотом альфа [активированным] (рекомбинантный активированный фактор VII – rFVIIa, НовоСэвен®, «Ново Нордиск», Дания) или концентратом активированного протромбинового комплекса (ФЕЙБА ТИМ 4 ИММУНО®, «Бакстер», Австрия). В данной работе мы представляем опыт успешного применения первого отечественного rFVIIa (Коагил-VII®, ЗАО «ГЕНЕРИУМ», Россия) при хирургических вмешательствах у больных гемофилией А с высокими титрами ингибитора. Всего было выполнено 5 хирургических вмешательств [эндопротезирование коленного ($n = 3$) и тазобедренного ($n = 1$) суставов, реампутация правого бедра ($n = 1$)]. Во всех случаях применения препарата Коагил-VII был достигнут эффективный гемостаз.

Ключевые слова: гемофилия, ингибитор, хирургические вмешательства, Коагил-VII

Experience gained in the administration of Coagil-VII in orthopedic surgeries in patients with hemophilia A and inhibitors

V.Yu.Zorenko, T.Yu.Polyanskaya, G.M.Galstyan, M.S.Sampiev, T.V.Severova,
N.I.Konyashina, E.B.Orel, I.V.Gribkova, M.Zh.Aleksanyan

Hematology Research Center, Moscow

The development of inhibitors is one of the most severe complications of hemophilia. The majority of hemophilic patients with inhibitors suffer from severe disorders of the locomotor system in need of surgical interventions. Up to recent time all orthopedic surgeries in hemophilic patients with inhibitors were carried out with hemostatic therapy by eptacog alpha [activated] (recombinant activated factor VII – rFVIIa, NovoSeven®, "Novo Nordisk", Denmark) or by concentrated activated prothrombin complex (FEIBA TIM 4 IMMUNO®, "Baxter", Austria). This report describes effective use of the first Russian rFVIIa (Coagil-VII®, "Generium", Russia) in surgical interventions in patients with hemophilia A with high titers of the inhibitor. Five surgical interventions were carried out: endoprosthesis (knee, 3 cases, hip, 1 case) and reamputation of the right femur (1 case). Administration of Coagil-VII led to effective hemostasis in all cases.

Key words: hemophilia, inhibitor, surgical interventions, Coagil-VII

Развитие ингибитора к дефицитным факторам (FVIII или FIX) является одним из самых тяжелых осложнений гемофилии. Ингибиторы развиваются у 10–35% больных гемофилией А и у 3–5% больных гемофилией В [1–3]. Вводимый больному недостающий фактор свертывания крови быстро инактивируется ингибитором и стимулирует синтез новых антител, и, следовательно, повышается титр

ингибитора. Кровотечение становится неконтролируемым и может привести к трагическим последствиям.

В настоящее время существуют различные методы лечения больных с ингибиторной формой гемофилии. Выбирая тот или иной метод лечения, следует учитывать следующие факторы: титр ингибитора, характер анамнестического ответа, локализацию и тяжесть кровотечения. Хирургические вмешательства, особенно высокой степени риска, больным с ингибиторной формой гемофилии проводят на фоне гемостатической терапии препаратами, обладающими шунтирующим механизмом действия, к которым относятся концентрат активированного протромбинового комплекса (ФЕЙБА ТИМ 4 ИММУНО®, «Бакстер», Австрия) и эптакот альфа [активированный] (рекомбинантный активированный фактор VII – rFVIIa). Оба препарата оказались эффективными в лечении

Для корреспонденции:

Зоренко Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом гемофилии и других коагулопатий Гематологического научного центра Минздравсоцразвития России

Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4А

Телефон: (495) 613-2469

Факс: (495) 656 06 58612-4252

E-mail: v.zorenko@mail.ru

Статья поступила 09.11.2010 г., принята к печати 23.09.2011 г.

кровотечений у больных с ингибиторной формой гемофилии [3]. По данным разных авторов, они обеспечивают хороший гемостаз у 85–90% больных [4–7]. Применение концентрата активированного протромбинового комплекса в единичных случаях вызывало тромбоз и диссеминированное внутрисосудистое свертывание у больных гемофилией, осложненной наличием ингибитора [8]. FVIIa образует комплекс с выделившимся тканевым фактором в месте повреждения сосуда и тем самым обеспечивает быстрый и надежный гемостаз при минимальном риске активации системы свертывания крови. Эптаког альфа (активированный) был разработан для лечения спонтанных эпизодов кровотечений и предотвращения кровотечений во время хирургических операций у пациентов с ингибиторной формой гемофилии [9–11]. Доза и кратность введения препарата зависят от локализации, степени тяжести кровотечения и объема хирургического вмешательства.

До недавнего времени единственным выпускаемым rFVIIa являлся препарат НовоСэвен® («Ново Нордиск», Дания). С 2010 г. в России появился и стал успешно применяться для лечения больных с ингибиторной формой гемофилии первый отечественный препарат rFVIIa – Коагил-VII® (ЗАО «ГЕНЕРИУМ»). В Гематологическом научном центре (ГНЦ) Минздравсоцразвития России (Москва) было проведено изучение эффективности этого препарата у больных с ингибиторной формой гемофилии А. В рамках этого исследования проводили сравнительные фармакокинетические исследования препаратов НовоСэвен и Коагил-VII, оценивали эффективность гемостаза при использовании препарата Коагил-VII в качестве терапии по требованию (для остановки острых кровотечений) и при выполнении различных ортопедических операций.

В данной работе представлен опыт применения препарата Коагил-VII в отделении реконструктивно-восстановительной ортопедии ГНЦ Минздравсоцразвития России у больных с ингибиторной формой гемофилии А при выполнении различных ортопедических операций.

Пациенты и методы

Коагил-VII применяли в ходе 5 хирургических вмешательств у 5 взрослых пациентов в возрасте от 26 до 52 лет с ингибиторной формой гемофилии А. У всех пациентов были высокие титры ингибитора (от 5 до 463 Бетезда единиц – БЕ). У 2 больных ингибиторы были выявлены в препубертат-

ном и пубертатном периодах, у 3 больных антитела к FVIII появились во взрослом возрасте, причем у одного из них родной брат страдает ингибиторной формой гемофилии А. У всех пациентов выявлен хронический вирусный гепатит С (ВГС), у 1 пациента – хронический панкреатит и у 1 пациента – гипертоническая болезнь. У 1 пациента (наблюдение №5) с высоким титром ингибитора к FVIII (463 БЕ) было выявлено снижение активности FIX до 4,8%, титр ингибитора к FIX составил 1,7 БЕ (табл. 1).



Рис. 1. Внешний вид (а) и рентгенограмма костей левой ноги (б) пациента с ингибиторной формой гемофилии А, 30 лет (наблюдение №1). Укорочение конечности на 12 см. Костный анкилоз левого коленного сустава. Несросшийся перелом левого бедра с формированием ложного сустава. Выраженный остеопороз.



Рис. 2. Компьютерная томограмма левого коленного сустава у пациента с ингибиторной формой гемофилии А и артропатией левого коленного сустава IV стадии, 41 год (наблюдение №3). Сужение суставной щели, признаки разрушения суставного хряща, краевые остеофиты, грубая узурация суставных поверхностей, множественные субхондральные кисты.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, которым были выполнены ортопедические операции на фоне гемостатической терапии препаратом Коагил-VII

№ наблюдения	Возраст, годы	Активность FVIII, %	Титр ингибитора, БЕ	Сопутствующие заболевания
1	30	0,6	22	ВГС + + хронический панкреатит
2	52	0,3	23	ВГС
3	41	0,2	13	ВГС + + гипертоническая болезнь
4	50	0,3	5	ВГС
5	26	0,1	463	ВГС
		FIX – 4,8	FIX – 1,7	

№ наблюдения	Вид операции	Длительность операции	Кровопотеря, мл	
			во время операции	по дренажам в послеоперационном периоде
1	Эндопротезирование левого коленного сустава модульным протезом	4 ч 00 мин	2200	200
2	Эндопротезирование левого тазобедренного сустава	3 ч 05 мин	2500	1550
3	Эндопротезирование левого коленного сустава	4 ч 45 мин	2000	250
4	Эндопротезирование левого коленного сустава	4 ч 50 мин	700	450
5	Реампутация правого бедра	3 ч 30 мин	2100	0

Все пациенты нуждались в выполнении сложных реконструктивных операций высокой степени риска в связи с тяжелыми поражениями опорно-двигательного аппарата.

У 1 пациента (наблюдение №1), 30 лет, костный анкилоз левого коленного сустава и несросшийся переломом с формированием ложного сустава в нижней трети левого бедра привели к укорочению конечности на 12 см, к выраженной атрофии мышц и остеопорозу (рис. 1). В течение 10 лет конечность была не опорной. Пациент мог передвигаться только с помощью костылей. Этому пациенту было проведено эндопротезирование модульным протезом с замещением нижней трети левого бедра.

Перед операцией 2 пациента с гемофилической артропатией IV стадии коленных суставов (наблюдения №3 и 4) жаловались на сильные боли в пораженных суставах при незначительной физической нагрузке, ограничение в движениях (рис. 2). У больного 50 лет (наблюдение №4) движения в коленном суставе были в пределах 20° с варусным отклонением голени в суставе (более 5°; рис. 3). У этих пациентов было выполнено тотальное эндопротезирование коленных суставов.

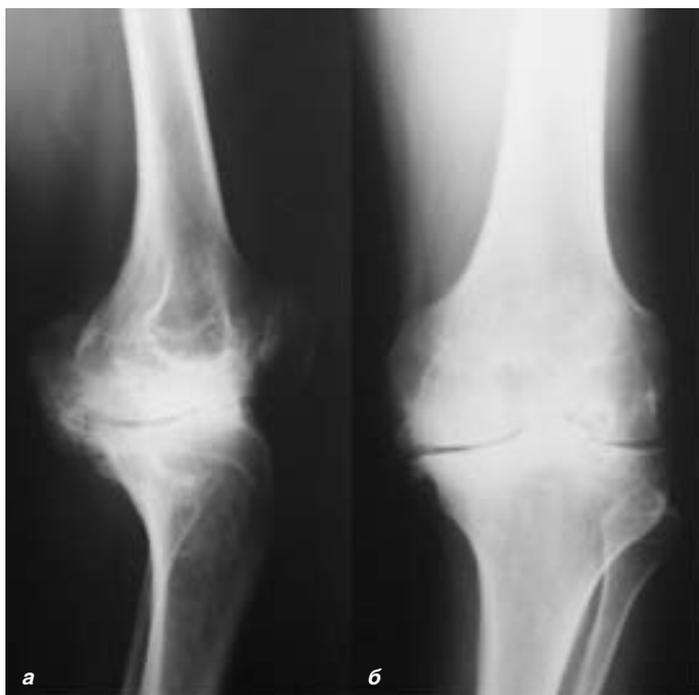


Рис. 3. Рентгенограммы левого коленного сустава у пациента с ингибиторной формой гемофилии А и артропатией левого коленного сустава IV стадии, 50 лет (наблюдение №4). Выраженное сужение суставной щели, признаки разрушения хряща, разрушение медиального мыщелка большеберцовой кости, множественные краевые остеофиты.

а – боковая проекция; б – прямая проекция.

У 1 пациента выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (наблюдение №2). У 1 пациента по поводу несостоятельности культи была проведена реампутация правого бедра (наблюдение №5; табл. 2).

Гемостатическую терапию во время и в течение 14 дней после операции осуществляли путем введения препарата Коагил-VII. Всем пациентам за 15–20 мин до начала операции вводили Коагил-VII в дозе 120 мкг/кг и далее каждые 2 ч в течение 2 сут. На 3-и сутки после операции дозу препарата Коагил-VII снижали до 90 мкг/кг, на 4-е сутки постепенно увеличивали интервалы между введениями препарата до 3–8 ч.

Эффективность гемостатического действия препарата Коагил-VII оценивали клинически и по лабораторным данным коагулограммы, тромбоэластографии (ТЭГ). При выполнении ТЭГ определяли следующие параметры: R (в мин) – время от начала измерения до образования первых волокон фибрина, K (в мин) – скорость достижения плотности сгустка, угол альфа (α) – скорость укрепления сгустка, MA (в мм) – максимальная прочность сгустка.

Всем пациентам с целью профилактики инфекционных осложнений в месте оперативного вмешательства назначали антибиотики широкого спектра действия в течение 7 дней. Антифибринолитические средства и гепарин не применяли.

Все хирургические вмешательства проводили по общепринятым стандартным методикам.

Результаты исследования и их обсуждение

Учитывая характер поражения, пациенту с костным анкилозом левого коленного сустава и несросшимся переломом с формированием ложного сустава в нижней трети левого бедра (наблюдение №1) было решено провести эндопротезирование модульным протезом Мати Цито. Такое оперативное вмешательство подразумевает большую раневую поверхность с резекцией бедренной кости, что само по себе может сопровождаться массивной кровопотерей. У пациента в результате длительного воспалительного процесса и множественных повторных операций в зоне хирургического вмешательства отмечалось практически полное замещение мышц грубой богато васкуляризированной рубцовой тканью, иссечение которой влечет за собой выраженную кровопотерю (рис. 4). На фоне гемостатической терапии препаратом Коагил-VII кровопотеря во время операции и в послеоперационном периоде (см. табл. 2) не превысила предполагаемую (2000–2500 мл) и была сопоставима с таковой при аналогичных операциях у больных с гемофилией без ингибитора (1500–2000 мл). Рана зажила первичным натяжением. В результате проведенного эндопротезирования удалось



Рис. 4. Этапы тотального эндопротезирования модульным эндопротезом Мати Цито у пациента с костным анкилозом левого коленного сустава и несросшимся переломом с формированием ложного сустава в нижней трети левого бедра, 30 лет (наблюдение №1). а – резекция нижней трети бедренной кости; б – установка модульного эндопротеза.

удлинить конечность, что позволило больному ходить с опорой на две ноги.

У пациента с гемофилической артропатией левого тазобедренного сустава V стадии (наблюдение №2) из-за выраженного спаечного процесса и костного анкилоза на отдельных участках эндопротезирование сопровождалось техническими трудностями. В результате этого у данного пациента кровопотеря во время операции (2500 мл) и в раннем послеоперационном периоде (1550 мл) была больше, чем у других пациентов, у которых хирургические вмешательства выполняли на фоне гемостатической терапии препаратом Коагил-VII (см. табл. 2). В целом, у этого пациента гемостаз был хорошим. На 4-е сутки после эндопротезирования начаты занятия лечебной физкультурой (ЛФК). Рана зажила первичным натяжением, швы

сняты на 15-е сутки. Боли в тазобедренном суставе больного не беспокоили.

У 2 пациентов (наблюдения №3 и 4), которым выполняли эндопротезирование коленных суставов по поводу гемофилической артропатии IV стадии, при ревизии суставов отмечались грубая деформация сочленяющихся поверхностей с разрастанием краевых остеофитов, множественные внутрикостные кисты, полное отсутствие хряща, выраженный спаечный процесс с разрастанием богато васкуляризированной фиброзно-рубцовой ткани, что потребовало проведения длительного артролиза в качестве 1-го этапа операции. У обоих пациентов в результате гемостатической терапии препаратом Коагил-VII отмечался хороший гемостаз как при эндопротезировании, так и в послеоперационном периоде. В течение 3 дней после эндопротезирования оперированные конечности были фиксированы в задней гипсовой лонгете. Занятия ЛФК начинали с 4-х суток.



Рис. 5. Рентгенограммы левого коленного сустава после тотального эндопротезирования у пациента с ингибиторной формой гемофилии А, 41 год (наблюдение №3). Ось конечности правильная. Стояние компонентов эндопротеза стабильное. а – прямая проекция; б – боковая проекция.

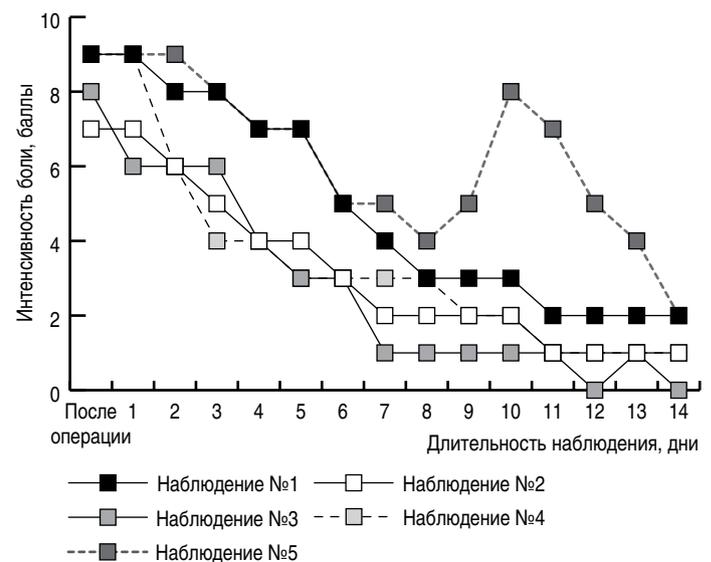


Рис. 6. Динамика болевого синдрома у больных с ингибиторной формой гемофилии А в послеоперационном периоде на фоне гемостатической терапии препаратом Коагил-VII.

В обоих случаях были достигнуты хорошие результаты (рис. 5). Раны зажили первичным натяжением, швы сняты на 14-е сутки после операции. Больные в удовлетворительном состоянии были выписаны на амбулаторное лечение и приступили к работе.

У пациента, которому по поводу несостоятельности культы была проведена реампутация правого бедра (наблюдение №5), хирургическое вмешательство и ранний послеоперационный период протекали без осложнений. Однако на 10-е сутки после операции у пациента появились распирающие боли в области культы. Послеоперационная гематома в зоне операции стала более напряженной. В это время пациент получал Коагил-VII по 90 мкг/кг каждые 6 ч. Было решено уменьшить интервалы между введениями препарата до 2 ч. После 2-го введения препарата Коагил-VII пациент отметил уменьшение болей. Гематома в области культы не увеличивалась. В течение последующих суток терапию препаратом Коагил-VII проводили из расчета 90 мкг/кг каждые 2 ч. На 12-е сутки после операции интервалы между введениями вновь были увеличены до 6 ч, а на 13–14-е сутки – до 8 ч. Рецидивов кровотечения не было. Рана зажила первичным натяжением, сформировалась хорошая культя.

Таким образом, во всех случаях при хирургических вмешательствах на фоне гемостатической терапии препаратом Коагил-VII у больных гемофилией с высокими титрами ингибитора к FVIII были получены хорошие результаты. Только у 1 пациента (наблюдение №5) на 10-е сутки после операции отмечалось усиление болей и незначительное увеличение послеоперационной гематомы. После уменьшения интервалов между введениями препарата Коагил-VII с 6 до 2 ч боли были купированы, гематома не нарастала. У всех остальных пациентов по мере заживления послеоперационной раны отмечалось постепенное уменьшение болей, что было зарегистрировано по 10-балльной шкале боли (рис. 6). Рецидивов кровотечения не было. Каких-либо нежелательных явлений, связанных с применением препарата Коагил-VII, не зарегистрировано.

Одной из проблем, возникающих при лечении больных с ингибиторной формой гемофилии препаратами, обладающими шунтирующим механизмом действия, является лабораторная оценка их эффективности, поскольку изменения хронометрических тестов и/или активности отдельных факторов свертывания крови не отражают их гемостатический эффект.

После введения препарата Коагил-VII у всех больных гемофилией, у которых исходно было удлинено активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), отмечалось его укорочение (табл. 3), при этом АЧТВ не достигало нормальных значений. АЧТВ отражает внутренний путь свертывания крови [12]. Возможным механизмом укорочения АЧТВ у больных с ингибиторной формой гемофилии является прямая активация FX под действием высокой концентрации rFVIIa [13].

Другим эффектом, зарегистрированным при введении препарата Коагил-VII, было укорочение протромбинового времени (ПВ) (см. табл. 3). ПВ отражает изменения в системе витамин К-зависимых факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X) и FV [14]. Таким образом, укорочение

ПВ свидетельствует об активации внешнего пути свертывания крови под воздействием препарата Коагил-VII.

Активность FVII в крови больных повышалась после введения препарата Коагил-VII, достигая максимума спустя 15–30 мин после введения (см. табл. 3). Подобные изменения активности FVII после введения rFVIIa отмечались и в ходе других исследований [12]. У здоровых людей только 1% FVII находится в крови в активированном состоянии. Значительное повышение активности FVII необходимо для достижения шунтирующей активности. У больных с ингибиторной формой гемофилии, у которых отсутствуют FVIII и/или FIX, FVIIa связывается с активированными тромбоцитами и может напрямую активировать FX в присутствии FV, способствуя генерации тромбина [15].

Однако, как сказано выше, ни укорочение хронометрических тестов, ни активность отдельных факторов свертывания

Таблица 3. Показатели коагулограммы и ТЭГ на фоне гемостатической терапии препаратом Коагил-VII

№ наблюдения	До введения	Время после инфузии препарата Коагил-VII, мин		
		15	60	120
АЧТВ, с				
1	139	66,9	69,5	72,9
2	113	75,7	80,2	82,2
3	151	71,4	74,5	77,6
4	98,3	68,3	71,4	71,7
5	85	63,4	63,4	72,2
ПВ, с				
1	11,4	7,2	7,3	7,9
2	11,5	7,4	7,9	7,5
3	11,0	7,2	7,3	7,8
4	10,9	7,4	7,3	8,6
5	7,5	7,6	8,2	7,4
Фибриноген, г/л				
1	3,2	3,5	3,2	2,8
2	2,3	2,6	2,5	2,4
3	2,4	2,2	2	1,8
4	3,2	3,1	3	2,4
5	2,2	2,1	1,7	1,6
Активность FVII, % от нормальной плазмы				
1	87	3880	2328	1086
2	86	6370	4970	2700
3	137	5460	2730	1852
4	102	6840	3720	2100
5	364	3640	2621	1456
R, мин				
1	Н.о.	25,6	13,4	15,0
2	64,3	29,8	36,3	39,6
3	Н.о.	36,8	20,3	32,3
4	Н.о.	18,9	50,5	57,2
5	Н.о.	62,6	99,4	92,0
K, мин				
1	Н.о.	7	3,4	3,5
2	15,4	9,8	14,4	7,6
3	Н.о.	20,8	6,4	14,5
4	Н.о.	4,6	11,7	17,6
5	Н.о.	24,3	30,3	34,4
МА, мм				
1	Н.о.	64,2	79,3	70,9
2	54,4	57,6	58,3	57,7
3	Н.о.	28,1	55,5	45,2
4	Н.о.	72,1	24,5	67,9
5	Н.о.	38,8	18,4	21,4
Угол α, град.				
1	Н.о.	31,1	53,8	49,8
2	15,2	23,1	19,4	29,0
3	Н.о.	10,6	34,0	13,9
4	Н.о.	46,8	77,3	16,5
5	Н.о.	9,0	8,7	7,8

Н.о. – не определилось.

крови при лечении препаратами, обладающими шунтирующим механизмом действия, не коррелируют с их гемостатическим эффектом. Оценить лабораторно этот эффект на сегодняшний день можно лишь с помощью интегральных тестов, к которым относится ТЭГ.

ТЭГ – глобальный тест, позволяющий интегрально оценить весь процесс свертывания крови, включая инициацию, скорость образования сгустка и плотность сгустка. При ТЭГ *in vivo* создаются условия, напоминающие свертывание крови в организме. Опубликовано множество работ, свидетельствующих о том, что ТЭГ можно использовать у больных с ингибиторной формой гемофилии для мониторинга гемостатического действия rFVIIa [16, 17]. В проведенном нами исследовании до введения препарата Коагил VII у 4 из 5 больных гемофилией параметры ТЭГ определить не удалось, т.е. в течение более 1 ч сгусток не начинал образовываться, и лишь у 1 больного (наблюдение №2) отмечено образование сгустка, но оно наступало поздно (R = 64 мин), т.е. отмечалась выраженная гипокоагуляция. Уже через 15 мин после введения препарата Коагил-VII отмечалось укорочение периодов R (времени от начала измерения до образования первых волокон фибрина) и K (характеризует кинетику свертывания), а также увеличение угла α , отражающего скорость свертывания, и максимальной прочности образовавшегося сгустка. В результате параметры ТЭГ приближались к нормальным значениям. Динамика показателей ТЭГ отражена в табл. 3.

Таким образом, в проведенном нами исследовании гемостатический эффект препарата Коагил-VII у больных с ингибиторной формой гемофилии подтвержден как клиническими, так и лабораторными данными *in vitro*. Для оценки гемостазиологического потенциала препарата в различных клинических ситуациях необходимы дальнейшие исследования.

Литература

- Lusher J.M. Inhibitor antibodies to factor VIII and factor IX: management. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(2): 179–88.
- Lusher J.M. Inhibitor in young boys with haemophilia. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13(3): 457–68.
- Shapiro A. Inhibitor treatment: state of the art. *Dis Mon* 2003; 49(1): 22–38.
- Dimichele D. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. *Haemophilia* 2002; 8(3): 280–7.
- Sjamsoedin L.J.M., Heijnen L., Mauser-Bunschoten E.P., et al. The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII. A double-blind clinical trial. *N Engl J Med* 1981; 305(13): 717–21.
- Negrier C., Goudemand J., Sultan Y., et al. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. The French FEIBA Study Group. *Factor Eight Bypassing Activity. Thromb Haemost* 1997; 77(6): 1113–9.
- Abshire T.G., Kenet G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 899–909.
- Lusher J.M. Thrombogenicity associated with factor IX complex concentrates. *Semin Hematol* 1991; 28(3, Suppl. 6): 3–5.
- Hender U., Glazer S., Pingel K., et al. Successful use of recombinant factor VIIa in patient with severe haemophilia A during synovectomy. *Lancet* 1988; 2(8621): 1193.
- Faradji A., Bonnomet F., Lecocq J., et al. Knee joint arthroplasty in a patient with haemophilia A and high inhibitor titre using recombinant factor VIIa (NovoSeven): a new case report and review of the literature. *Haemophilia* 2001; 7(3): 321–6.
- Saba H.I., Morelli G.A., Azam R.R., et al. Efficacy of NovoSeven during surgery on a haemophiliac with previous history of inhibitors. *Haemophilia* 2003; 9(1): 131–6.
- Shirahata A., Kamiya T., Takamatsu J., et al. Clinical trial to investigate the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and efficacy of recombinant factor VIIa in Japanese patients with hemophilia with inhibitors. *Int J Hematol* 2001; 73(4): 517–25.
- Telgt D.S., Macik B.G., McCord D.M., et al. Mechanism by which recombinant factor VIIa shortens the aPTT: activation of factor X in the absence of tissue factor. *Thromb Res* 1989; 56(5): 603–39.
- Poller L. Prothombin time. In: Jespersen J., et al. (eds.). *Laboratory techniques in thrombosis – a manual*. 2nd ed. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 2000; 45–61.
- Butenas S., Brummel K.E., Branda R.F., et al. Mechanism of factor VIIa-dependent coagulation in hemophilia blood. *Blood* 2002; 99(3): 923–30.
- Young G., Blain R., Nakagawa P., et al. Individualization of bypassing agent treatment for haemophilic patients with inhibitors utilizing thromboelastography. *Haemophilia* 2006; 12(6): 598–604.
- Sørensen B., Ingerslev J. Thromboelastography and recombinant factor VIIa – hemophilia and beyond. *Sem Hematol* 2004; 41(1, Suppl. 1): 140–4.

Информация о соавторах:

Полянская Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, травматолог-ортопед отделения реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией Гематологического научного центра Минздравсоцразвития России
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4А
Телефон: (495) 612-4392
Факс: (495) 656-0658
E-mail: polyantat@rambler.ru

Галстян Геннадий Мартинович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Гематологического научного центра Минздравсоцразвития России
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4А
Телефон: (495) 612-1243
Факс: (495) 656-0658
E-mail: ggalst@rambler.ru

Сампиев Магомед Султанович, травматолог-ортопед отделения реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией Гематологического научного центра Минздравсоцразвития России
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4А
Телефон: (495) 612-4392
Факс: (495) 656-0658

Северова Татьяна Викторовна, врач-гематолог стационара дневного пребывания для больных гемофилией Гематологического научного центра Минздравсоцразвития России
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4А
Телефон: (495) 612-4960

Коняшина Надежда Ивановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник стационара дневного пребывания для больных гемофилией Гематологического научного центра Минздравсоцразвития России
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4А
Телефон: (495) 612-4960

Орел Елена Борисовна, заведующая лабораторией клинической коагулологии Гематологического научного центра Минздравсоцразвития России
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4А
Телефон: (495) 613-2681

Грибкова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории физической биохимии системы крови Гематологического научного центра Минздравсоцразвития России
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4А
Телефон: (495) 612-3522

Алексанян Микаел Жирайрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделом заготовки компонентов крови Гематологического научного центра Минздравсоцразвития России
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4А
Телефон: (495) 613-2469