

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

2012 • том 11 • №3

Научно - практический журнал

Опыт применения отечественного рекомбинантного активированного фактора VII при выполнении лапароскопической спленэктомии у пациентки с хронической иммунной тромбоцитопенией

С.А.Шутов, С.Р.Карагюлян, А.Ю.Буланов,
О.М.Соркина, А.Н. Баландина, С.А.Васильев

On-line версия журнала
<http://www.phdynasty.ru>

Опыт применения отечественного рекомбинантного активированного фактора VII при выполнении лапароскопической спленэктомии у пациентки с хронической иммунной тромбоцитопенией

С.А.Шутов¹, С.Р.Карагюлян¹, А.Ю.Буланов¹, О.М.Соркина¹, А.Н. Баландина^{1,2}, С.А.Васильев¹

¹Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва;

²Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздравсоцразвития России, Москва

Описан клинический случай успешного применения отечественного рекомбинантного активированного фактора VII (препарат Коагил-VII) при лапароскопической спленэктомии у пациентки с хронической иммунной тромбоцитопенией, рефрактерной к терапии 1-й линии, включая глюкокортикостероиды, внутривенный иммуноглобулин, ритуксимаб. Эффективность и безопасность применения препарата Коагил-VII доказана клинически и с помощью интегральных лабораторных тестов – тромбозластографии и тромбодинамики, позволяющих оценить все звенья свертывающей системы крови.

Ключевые слова: хроническая иммунная тромбоцитопения, лапароскопическая спленэктомия, рекомбинантный активированный фактор VII, тромбозластография, тромбодинамика

Russian recombinant activated factor VII was used in laparoscopic splenectomy in a female patient with chronic immune thrombocytopenia

S.A.Shutov¹, S.R.Karagyulan¹, A.Yu.Bulanov¹, O.M.Sorkina¹, A.N.Balandina^{1,2}, S.A.Vasilyev¹

¹Hematology Research Center, Moscow;

²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow

Russian recombinant activated factor VII (Coagil-VII) was effectively used in laparoscopic splenectomy in a female patient with chronic immune thrombocytopenia refractory to first-line therapy (glucocorticosteroids, intravenous immunoglobulin, rituximab). The efficiency and safety of Coagil-VII has been proven clinically and by integral laboratory tests – thrombelastography and thrombodynamics, which give information on the work of all components of the blood clotting system.

Key words: chronic immune thrombocytopenia, laparoscopic splenectomy, recombinant activated factor VII, thrombelastography, thrombodynamics

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) относится к приобретенным аутоиммунным заболеваниям крови, в 40% случаев является причиной геморрагического синдрома в гематологической практике. Ежегодно диагностируется 2 и 12 случаев ИТП на 100 тыс. взрослого и детского населения соответственно и ежегодно 1–3% тяжелых случаев заканчиваются летальным исходом [1, 2]. Меха-

низм развития тромбоцитопении при данном заболевании заключается в фагоцитозе и деструкции тромбоцитов макрофагами селезенки вследствие образования антител (АТ) к их мембранным антигенам, обусловленного аномальным ответом на антигены. Накопленные к настоящему времени факты свидетельствуют о том, что антитромбоцитарные АТ являются основным патогенетическим фактором в развитии ИТП. Антигеном-мишенью являются гликопротеины (GP) поверхности тромбоцитов – GPIIb/IIIa или реже – GPIb/IX [3, 4]. В последнем случае механизмом деструкции тромбоцитов является комплементзависимый лизис. Роль селезенки в развитии тромбоцитопении не ограничивается фагоцитозом и деструкцией тромбоцитов макрофагами, помимо этого, селезенка является и местом продукции антитромбоцитарных АТ. Спектр терапевтичес-

Для корреспонденции:

Шутов Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, врач-хирург хирургического отделения Гематологического научного центра Минздравсоцразвития России

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

Телефон: (495) 612-6191

E-mail: oktava08@mail.ru

Статья поступила 12.04.2012 г., принята к печати 11.09.2012 г.

кого воздействия при ИТП достаточно широк: применение глюкокортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов, инфузии внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), применение агонистов тромбоцитарных рецепторов. Спленэктомия показана при хронической ИТП с тяжелыми кровотечениями при безуспешной консервативной терапии [5–9]. Существует несколько оперативных доступов при выполнении спленэктомии в зависимости от размера селезенки: лапароскопический, абдоминальный, лапароскопический с ручным ассистированием. Главное преимущество лапароскопической спленэктомии перед традиционной абдоминальной заключается в малой травматичности вмешательства, которая достигается за счет отсутствия широких разрезов брюшной стенки, выполнения всех этапов операции под постоянным зрительным контролем без выведения селезенки в рану и повреждения соседних органов [10–14]. Вместе с тем лапароскопическая хирургия имеет ряд ограничений технологического характера. Активное кровотечение затрудняет визуализацию и препятствует безопасному оперированию. Аспирация крови в случаях интенсивного кровотечения приводит к потере объема рабочего пространства в брюшной полости, а излившаяся кровь поглощает свет, ухудшая условия видимости. Инсуффляция газа в брюшную полость при выполнении лапароскопического вмешательства и, соответственно, увеличение внутрибрюшного давления являются фактором риска тромбообразования, что необходимо учитывать при назначении гемостатической терапии [15–18]. Нередко операцию приходится выполнять в условиях глубокой тромбоцитопении и геморрагического синдрома, что чревато интра- и послеоперационными кровотечениями. Обеспечение гемостаза в подобных ситуациях является далеко не решенной проблемой. Трансфузионная тактика при выполнении спленэктомии при ИТП имеет свои особенности. Трансфузии донорских тромбоцитов могут использоваться при угрожающих жизни кровотечениях для получения кратковременного гемостатического эффекта [9], однако на практике проводятся редко. Принятый в Гематологическом научном центре (ГНЦ) Минздравсоцразвития России (Москва) протокол гемостатической терапии при выполнении спленэктомии включает использование свежезамороженной плазмы (СЗП), которая сбалансирована по компонентам прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической систем. Трансфузии СЗП частично компенсируют дефицит тромбоцитарного звена гемостаза за счет повышения коагуляционного потенциала крови. Однако не всегда рутинная терапия является эффективной и обеспечивает надежный гемостаз [5, 7, 17].

Помимо стандартных коагулологических тестов, для контроля гемостаза в последнее время активно используют тромбозластографию (ТЭГ) и тромбодинамику. Ключом к трактованию ТЭГ является широко обсуждаемая в последнее время клеточная модель свертывания крови. По данным, полученным в ряде исследований [19, 20] с использованием электронной микроскопии фаз свертывания, описанные в модели изменения четко соответствуют показателям ТЭГ: R – инициация (время от начала измерения до образования первых волокон фибрина), K – усиление (скорость достиже-

ния плотности сгустка) и угол α – распространение (скорость укрепления сгустка). Основным показателем ТЭГ, характеризующим состоятельность тромбоцитарного звена гемостаза, является максимальная прочность сгустка (МА), но при глубоких нарушениях функции тромбоцитов изменения захватывают и интервал K, характеризующий фазу усиления, проходящую на поверхности активированных тромбоцитов.

Тромбодинамика – новый метод диагностики состояния системы свертывания крови на основе анализа пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка в системе без перемешивания. В отличие от всех уже применяемых в клинической практике методов оценки состояния плазменного звена гемостаза, в которых активация свертывания происходит одновременно во всем исследуемом объеме плазмы, в основу тромбодинамики положен принцип запуска свертывания на плоской поверхности с нанесенным на нее активатором свертывания – тромбопластинном, содержащим тканевый фактор (ТФ) и липиды. Тем самым достигается имитация повреждения стенки сосуда и начала формирования в этом месте тромба, препятствующего кровопотере. В тесте отсутствует перемешивание образца плазмы, характерное для рутинных коагулологических методов, вследствие чего появляется возможность наблюдать процесс роста сгустка в глубь образца плазмы. Так воссоздаются оба процесса, происходящих в организме, – активация свертывающей системы в месте повреждения эндотелия и дальнейшее распространение процесса свертывания в пространстве. Метод тромбодинамики основан на принципе пространственного разделения процесса активации свертывания и роста фибринового сгустка и позволяет оценивать как качество функционирования отдельных составляющих системы гемостаза, так и всей системы плазменного гемостаза в целом [21–25]. На рис. 1 представлен принцип метода тромбодинамики. На рис. 1, а приведены типичные фотографии растущего сгустка в плазме крови здорового донора в моменты времени 0, 15, 30, 45 и 60 мин, получаемые при проведении анализа тромбодинамики на аналитической системе «Регистратор тромбодинамики» (ООО «Гемакор», Россия). На основании исходных фотографий с помощью специального программного обеспечения рассчитываются профили светорассеяния растущего сгустка (см. рис. 1, б). Анализ полученных профилей светорассеяния в разные моменты времени (см. рис. 1, в) дает основные численные параметры тромбодинамики: время задержки роста сгустка ($T_{\text{лаг}}$), начальную ($V_{\text{нач.}}$, вблизи активатора) и стационарную ($V_{\text{стационар.}}$) скорости роста сгустка, размер сгустка через 30 мин, время образования спонтанных сгустков в объеме плазмы ($T_{\text{спонт.}}$, показатель гиперкоагуляции; см. рис. 1, г).

Приводим описание случая лапароскопической спленэктомии у пациентки с хронической ИТП.

Клинический случай

Пациентка М., 21 года, масса тела 72 кг, поступила в ГНЦ Минздравсоцразвития России в марте 2012 г. с диагнозом: хроническая иммунная тромбоцитопения, рефрактерная к терапии глюкокортикостероидными гормонами, рецидивирующее течение. В дебюте заболевания (апрель

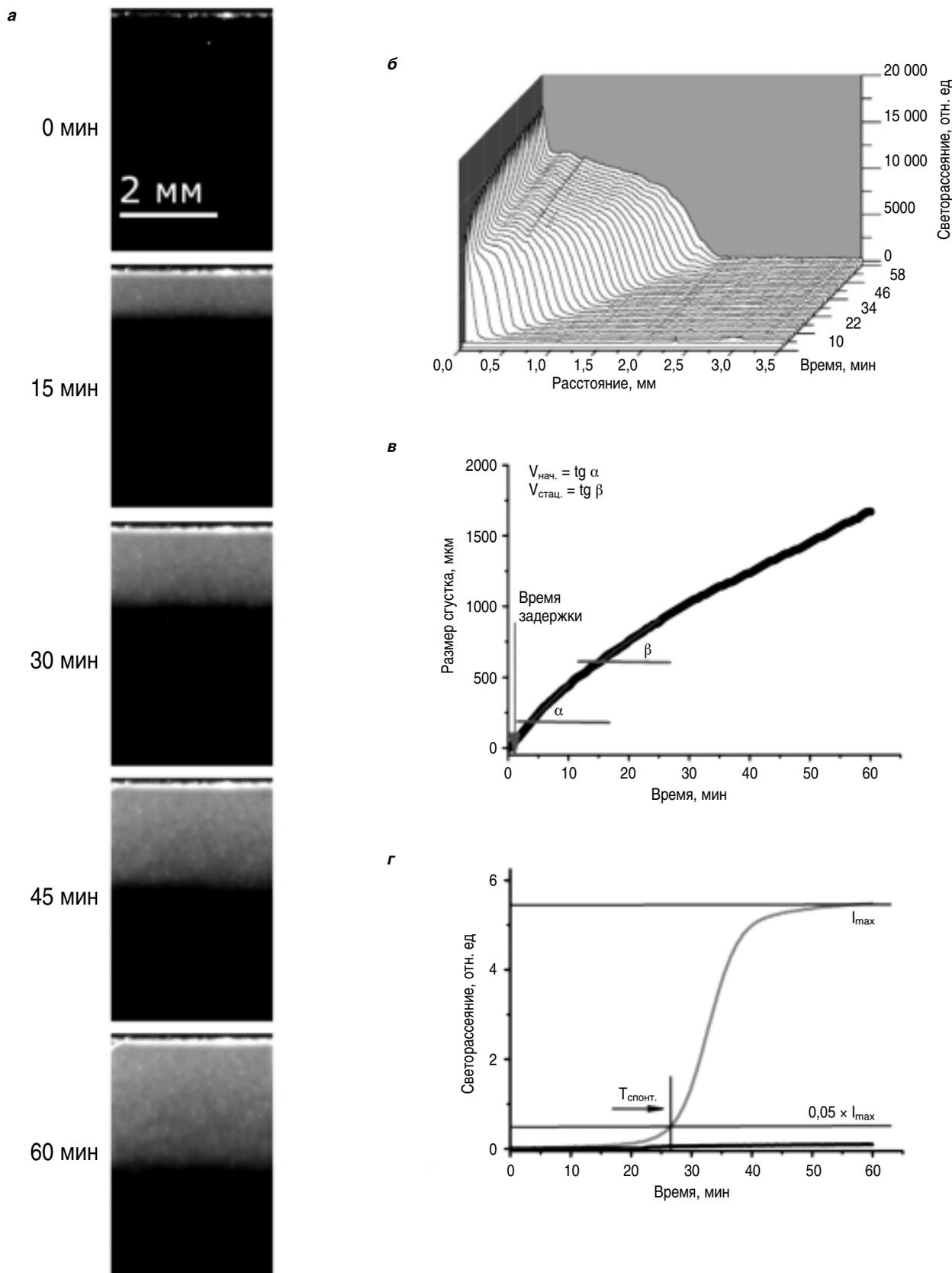
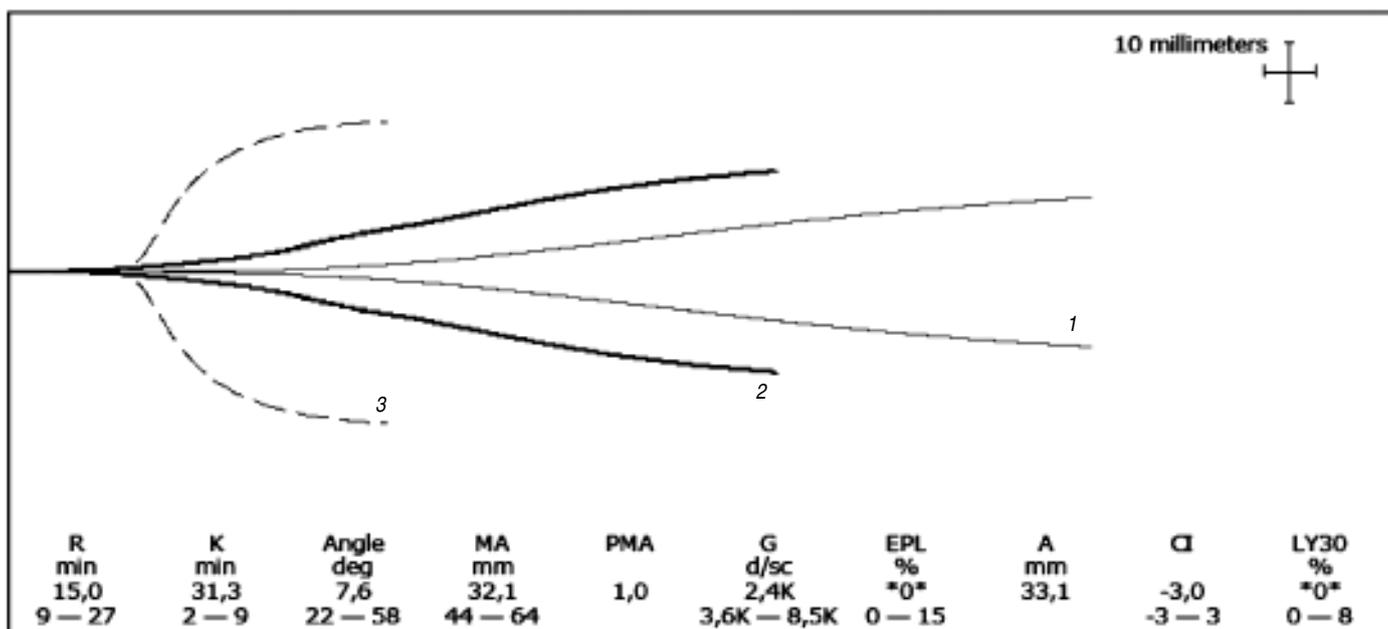


Рис. 1. Исследование пространственной динамики роста сгустка (тромбодинамики). **а** – рост сгустка в нормальной плазме (последовательность кадров); **б** – профили светорассеяния от растущего сгустка в нормальной плазме; при достижении полумаксимальной плотности сгусток считается функциональным, и этот принцип используется для расчета зависимости размера сгустка от времени; **в** – зависимость размера сгустка от времени; аппроксимирующие линии – наклоны участков кривой, которые используются для вычисления скоростей роста сгустка (начальной – $V_{нач.}$ и стационарной – $V_{стац.}$); **г** – изменение светорассеяния в объеме плазмы с течением времени. Образование спонтанных сгустков регистрируется при превышении 5% от максимальной интенсивности светорассеяния (I_{max}). Продемонстрирован пример отсутствия спонтанных сгустков в нормальной плазме (черная кривая) и образования спонтанных сгустков при гиперкоагуляции (серая кривая).



1 – до введения препарата;
 2 – через 15 мин после введения препарата;
 3 – средняя графическая норма.

Рис. 2. Динамика ТЭГ у пациентки М. в результате применения препарата Коагил-VII.

2010 г.) отмечались выраженный геморрагический синдром, маточное кровотечение и кровотечение из разрыва кисты яичника, что потребовало хирургического вмешательства. Диагноз был поставлен по месту жительства на основании тромбоцитопении (количество тромбоцитов в периферической крови $10,0 \times 10^9/\text{л}$), выраженного геморрагического синдрома, раздражения мегакариоцитарного ростка костного мозга. Больная в дальнейшем наблюдалась по месту жительства в течение 2 лет, тяжелое состояние было обусловлено частыми обострениями геморрагического синдрома в виде носовых и маточных кровотечений. Диапазон терапевтических методов, использованных по месту жительства пациентки, был весьма широк: несколько курсов глюкокортикостероидной терапии (метилпреднизолон 500 мг в сутки в течение 3 сут внутривенно, затем преднизолон внутривенно 150 мг в сутки с постепенным снижением дозы до 30 мг в сутки в течение нескольких суток, затем преднизолон перорально в дозе 1 мг/кг в сутки в течение 1 мес с постепенным снижением дозы), ВВИГ, ритуксимаб (Мабтера®), плазмаферез. Стойкого эффекта не получено, при отмене глюкокортикостероидов количество тромбоцитов снижалось до $5,0\text{--}10,0 \times 10^9/\text{л}$. Длительная гормональная терапия привела к диффузному остеопорозу. В связи с неэффективностью проводимой терапии, выраженным геморрагическим синдромом больная поступила в ГНЦ Минздравсоцразвития России для проведения спленэктомии. При поступлении состояние пациентки тяжелое, выраженный геморрагический синдром в виде маточного кровотечения, геморрагических высыпаний петехиального типа на коже. Количество тромбоцитов в периферической крови $26,0 \times 10^9/\text{л}$, выявлены специфические АТ к GPIIb/IIIa тромбоцитов. Данные ТЭГ указывали на гипокоагуляцию (рис. 2). Учитывая нормальные размеры селезенки ($120 \times 70 \times 50$ мм), для выполнения операции

был выбран лапароскопический доступ как наиболее оптимальный. Начали операцию на фоне трансфузии СЗП. Выполнение спленэктомии, которая сама по себе не является технически сложной операцией, у данной пациентки было сопряжено с определенными трудностями, обусловленными близким расположением хвоста поджелудочной железы, рассыпным типом кровоснабжения, наличием висцерального ожирения и диапедезной кровоточивости, связанной с повышенной хрупкостью микрососудов из-за предшествующего гормонального лечения. Отмечалась выраженная диффузная кровоточивость, сгустки не образовывались, что затрудняло проведение хирургического вмешательства. С целью обеспечения гемостаза было принято решение ввести рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa) в дозе 80 мкг/кг. Однократно было введено 6 мг препарата Коагил-VII (ОАО «Фармстандарт», Россия). Эффективность терапии отслеживали визуально по кровоточивости раневой поверхности и по данным коагулологических тестов (см. рис. 2, 3, таблицу). По данным ТЭГ через 15 мин после введения препарата Коагил-VII отмечено улучшение показателей гемостаза – увеличение максимальной прочности сгустка (МА) и скорости достижения плотности сгустка (укорочение интервала К), тем не менее у пациентки сохранялась гипокоагуляция (см. рис. 2).

Показатель	Норма	Коагил-VII	
		до введения	после введения
$T_{\text{лигг}}$, мин	0,3–1,5	0,9	0,9
$V_{\text{лигг}}$, мкм/мин	36–56	66	67
$V_{\text{стабл}}$, мкм/мин	20–30	36	51
Размер сгустка на 30-й минуте, мкм	740–1120	1341	1775
$T_{\text{лигг}}$, мин	> 60	54	28

Препарат Коагил-VII относится к препаратам с шунтирующим механизмом действия, эффективность которых связана с избирательным многократным усилением фрагмента системы свертывания крови. В описываемом случае это проявилось гиперкоагуляцией по данным исследования тромбодинамики (см. таблицу, рис. 3). Следует отметить, что по данным тромбодинамики компенсаторная гиперкоагуляция регистрировалась у пациентки еще до введения препарата Коагил-VII (вследствие ослабления тромбоцитарного гемостаза). Динамика показателей теста под влиянием препарата Коагил-VII иллюстрирует шунтирующий механизм действия препарата. Метод тромбодинамики, как ориентированный на систему свертывания крови и высокочувствительный главным образом к гиперкоагуляционным состояниям, наиболее наглядно демонстрирует механизм действия препарата Коагил-VII в описываемом случае.

Хотя показатели лабораторных тестов не достигли нормальных значений, клинически был получен значимый гемостатический эффект. Через несколько минут после введения препарата Коагил-VII отмечено образование рыхлых сгустков и уменьшение кровоточивости. Операция с момента введения rFVIIa продлилась 2 ч и была успешно завершена лапароскопическим доступом. Интраоперационная кровопотеря составила 300 мл. Тромбозов не зафиксировано. Послеоперационный период протекал без осложнений. Был отмечен эффект от спленэктомии. Количество тромбоцитов в периферической крови увеличилось до $120,0 \times 10^9/\text{л}$, агрегация тромбоцитов с АДФ составила 70%, с ристомидином – 88%, с коллагеном – 63%. Проявлений геморрагического синдрома не было. Пациентка была выписана на 9-е сутки после операции.

С целью коррекции гемостаза во время операции было решено первым этапом выполнить трансфузию СЗП, поскольку, как было отмечено выше, СЗП сбалансирована по компонентам прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической систем. Однако ожидаемого эффекта мы не получили. Отмечалась выраженная диффузная кровоточивость тканей, что затрудняло выполнение операции. После введения препарата Коагил-VII в дозе 80 мкг/кг в течение первых нескольких минут было зафиксировано клиническое улучшение, выражающееся в уменьшении кровоточивости, что позволило завершить операцию с незначительной общей кровопотерей. Интерес представляют результаты лабораторных тестов. По данным ТЭГ, отмечалось улучшение показателей гемостаза, хотя графическая кривая все еще находилась в зоне гипокоагуляции, в то время как данные тромбодинамики свидетельствовали о гиперкоагуляции со спонтанным образованием сгустков. Данное различие связано с тем, что при ТЭГ регистрируется совместный ответ тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, так что суммарный ответ после введения препарата Коагил-VII все еще находится в области гипокоагуляции, тогда как метод тромбодинамики отражает исключительно состояние плазменного звена гемостаза, и после введения препарата Коагил-VII отмечается максимальное его усиление. Эти данные отражают механизм действия препарата Коагил-VII, который приводит к повышенному образованию тромбина на поверхности тромбоцитов, следовательно, даже при малом количестве тромбоцитов в

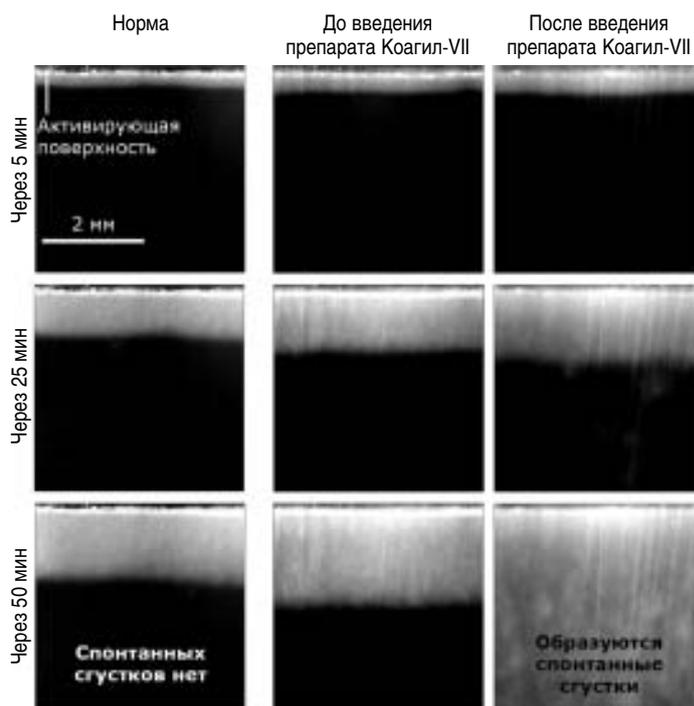


Рис. 3. Изменения тромбодинамики у пациентки М. в результате применения препарата Коагил-VII.

месте повреждения стенки сосуда rFVIIa способен обеспечить формирование количества тромбина, достаточного для адекватного гемостаза. Таким образом, увеличение продукции тромбина в присутствии rFVIIa может компенсировать недостаток тромбоцитов при тромбоцитопенических состояниях. В настоящее время всесторонне изучается эффективность rFVIIa при использовании вне зарегистрированных показаний (off-label), в том числе и при тромбоцитопении, его тромбогенный потенциал. Именно на поверхности активированных тромбоцитов происходит активация FX при введении rFVIIa, что ведет к образованию большого количества тромбина, достаточного для превращения фибриногена в фибрин, а также активация ингибитора фибринолиза. При введении избыточного количества rFVIIa пациенту он продолжает активировать FX в течение всего времени существования rFVIIa в организме, и весь образующийся при этом FXa включается в протромбиновый комплекс. Прямая активация FX на активированных тромбоцитах в отсутствие TF значительно улучшает генерацию тромбина, что объясняет механизм гемостатического действия rFVIIa при кровотечениях, возникающих у пациентов с нормальным содержанием факторов свертывания. Интегральными лабораторными тестами объективной оценки системы гемостаза на сегодняшний день являются ТЭГ и тромбодинамика. Метод ТЭГ наиболее широко используется во время операции, поскольку позволяет оценить все звенья свертывающей системы крови (плазменное и тромбоцитарное звенья и систему фибринолиза). Это выгодное отличие ТЭГ от стандартных коагулологических тестов, которые позволяют оценить лишь некоторые звенья коагулологического каскада или активность отдельных факторов свертывания, но не весь каскад в целом. Полученные в результате ТЭГ данные о времени образования сгустка, скорости его роста, величине, упругости и растворении

сгустка в процессе фибринолиза позволяют оценить практически все ключевые моменты в системе гемостаза и своевременно назначить патогенетически обоснованную терапию. Тромбодинамика – достаточно новый коагулогический метод, высокочувствительный одновременно к гипо- и гиперкоагуляционным проявлениям. Данный тест позволяет оценить отдельные стадии формирования фибринового сгустка: запуск от активирующей поверхности (имитация раневой поверхности) и рост в пространстве (формирование протяженного плотного сгустка, препятствующего кровотечению). Этот подход позволяет учитывать не только кинетические, но и диффузионные особенности процесса свертывания крови.

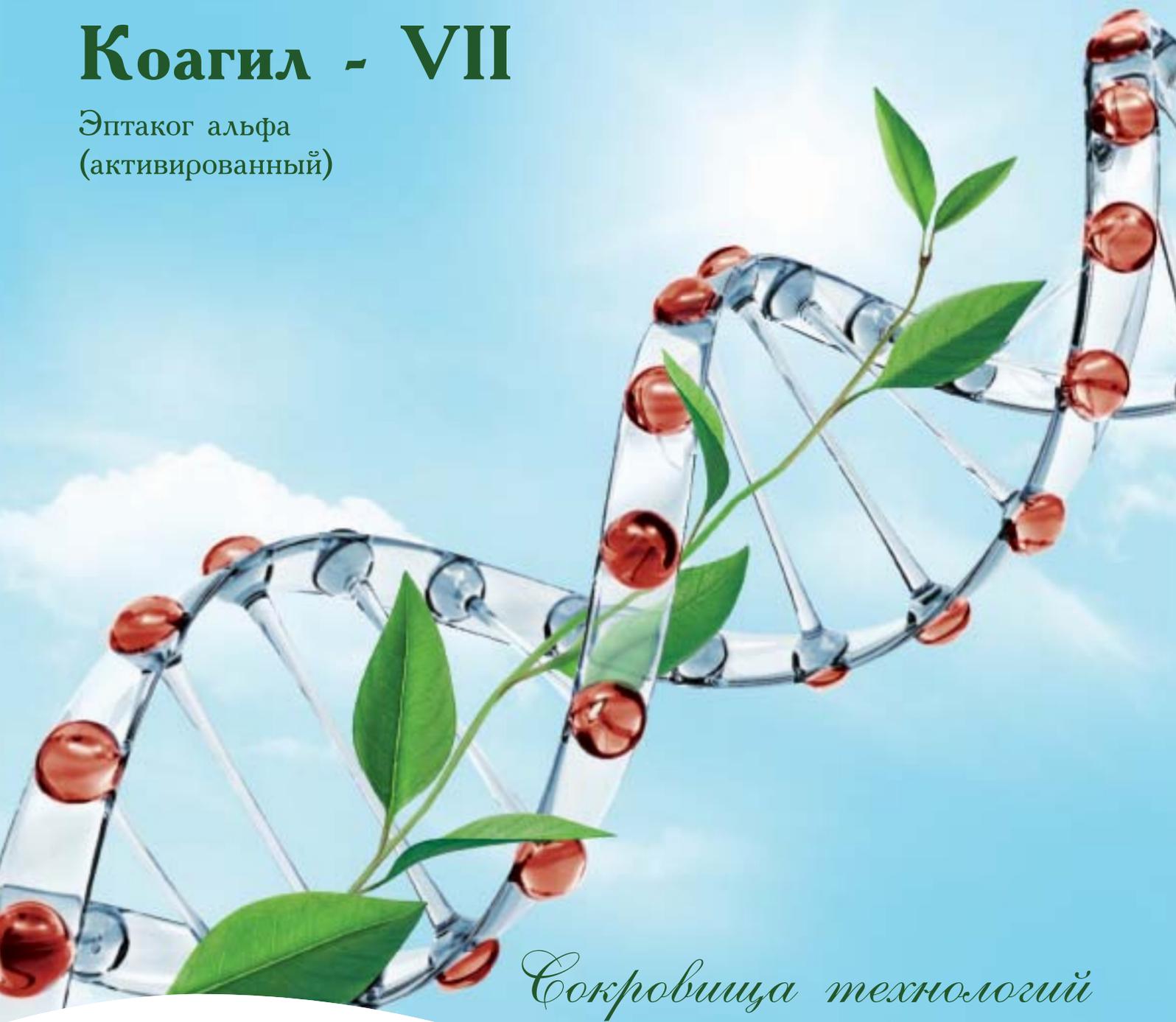
Увеличение количества тромбоцитов и улучшение агрегации после спленэктомии явились косвенным доказательством того, что был элиминирован патологический пул АТ, локализованный в селезенке. Таким образом, у описываемой пациентки спленэктомия была единственно правильным методом 2-й линии терапии хронической ИТП. Спленэктомия на сегодняшний день во всем мире является методом выбора 2-й линии терапии при неэффективности 1-й линии терапии. Это признают большинство исследователей, которые отмечают эффект в 80% случаев [9]. В приведенном наблюдении представляет интерес возможность использования при технически сложной операции у больной с тромбоцитопенией современного эффективного, быстродействующего и безопасного при соблюдении необходимого коагулогического контроля препарата Коагил-VII. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность rFVIIa при выполнении хирургического вмешательства в условиях тромбоцитопении. Поскольку FVIIa–ТФ-зависимый путь коагуляции имеет большое значение для первоначальной активации тромбоцитов, введение экзогенного rFVIIa гарантирует, что небольшое количество тромбоцитов будет максимально активировано. Это объясняет, почему у пациентов с тромбоцитопенией может наблюдаться ответ на введение сравнительно небольших доз rFVIIa. Данное наблюдение показывает необходимость терапии препаратом Коагил-VII под контролем ТЭГ и тромбодинамики для интегральной оценки эффективности и безопасности, в первую очередь в плане тромбообразования, особенно, если речь идет о лапароскопической спленэктомии. Совместное выполнение предлагаемых лабораторных тестов в динамике позволяет следить за результатом проводимой гемостатической терапии и наметить пути ее коррекции. В то же время следует отметить, что при выполнении хирургического вмешательства остановка кровотечения является ведущей в определении эффективности гемостатической терапии.

Литература

- Cohen Y.C., Djulbegovic B., Shamai-Lubovitz O., Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000; 160(11): 1630–8.
- Michel M. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. *Eur J Haematol Suppl* 2009; 71: 3–7.
- Abrahamson P.E., Hall S.A., Feudjo-Tepie M., Mitrani-Gold F.S., Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009; 83(2): 83–9.
- Cines D.B., Blanchette V.S. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346(13): 995–1008.
- Воробьев А.И., ред. Руководство по гематологии. Т. 2. М.: Ньюдиамед; 2002.
- Anglin B.V., Rutherford C., Ramus R., Lieser M., Jones D.B. Immune thrombocytopenic purpura during pregnancy: laparoscopic treatment. *JLS* 2001; 5(1): 63–7.
- Bresler L., Guerci A., Brunaud L., Ayav A., Sebbag H., Tortuyaux J.M., et al. Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura: outcome and long-term results. *World J Surg* 2002; 26(1): 111–4.
- Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children. *Blood* 2009; 113(11): 2386–93.
- Provan D., Stasi R., Newland A., Blanchette V., Bolton-Maggs P., Bussel J., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2): 168–86.
- Hellman P., Arvidsson D., Rastad J. Handport-assisted laparoscopic splenectomy in massive splenomegaly. *Surg Endosc* 2000; 14(12): 1177–9.
- Litwin D.E., Darzi A., Jakimiwicz J., Kelly J.J., Arvidsson D., Hansen P., Callery M.P., et al. Hand-assisted laparoscopic surgery (HALS) with the HandPort system: initial experience with 68 patients. *Ann Surg* 2000; 231(5): 715–23.
- Mahon D., Rhodes M. Laparoscopic splenectomy: size matters. *Ann R Coll Surg Engl* 2003; 85(4): 248–51.
- Marcaccio M.J. Laparoscopic splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000; 37(3): 267–74.
- Караголяна С.Р., Гржимоловский А.В., Данишян К.И., Шавлохов В.С., Захаров Г.Н., Галузяк В.С. и др. Хирургические доступы к селезенке. *Анналы хирургической гепатологии* 2006; 11(2): 92–9.
- Шутов С.А., Гржимоловский А.В., Караголяна С.Р., Данишян К.И., Щербакова О.В., Марьян Д.С. Лапароскопическая комбинированная спленэктомия при спленомегалии. *Проблемы гематологии и переливания крови* 2005; 2: 45–52.
- Караголяна С.Р., Гржимоловский А.В., Данишян К.И., Шавлохов В.С., Захаров Г.Н., Шутов С.А. Выбор способа спленэктомии при заболеваниях системы крови. *Гематология и трансфузиология* 2007; 52(1): 3–11.
- Караголяна С.Р., Гржимоловский А.В., Шутов С.А., Данишян К.И. Технически сложная спленэктомия: выбор метода операции. *Анналы хирургической гепатологии* 2008; 13(2): 12–6.
- Гржимоловский А.В., Шутов С.А., Караголяна С.Р., Данишян К.И. Лапароскопически ассистированная спленэктомия. *Анналы хирургической гепатологии* 2008; 13(2): 17–21.
- Kawasaki J., Katori N., Kodaka M., Miyao H., Tanaka K.A. Electron microscopic evaluations of clot morphology during thrombelastography. *Anesth Analg* 2004; 99(5): 1440–4.
- Johansson P.I., Svendsen M.S., Salado J., Bochsén L., Kristensen A.T. Investigation of the thrombin-generating capacity, evaluated by thrombelastogram, and clot formation evaluated by thrombelastography of platelets stored in the blood bank for up to 7 days. *Vox Sang* 2008; 94(2): 113–8.
- Ovanesov M.V., Ananyeva N.M., Pantelev M.A., Ataulakhov F.I., Saenko E.L. Initiation and propagation of coagulation from tissue factor-bearing cell monolayers to plasma: initiator cells do not regulate spatial growth rate. *J Thromb Haemost* 2005; 3(2): 321–31.
- Ovanesov M.V., Pantelev M.A., Sinauridze E.I., Kireev D.A., Plyushch O.P., Kopylov K.G., et al. Mechanisms of action of recombinant activated factor VII in the context of tissue factor concentration and distribution. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19(8): 743–55.
- Pantelev M.A., Balandina A.N., Emelianenko V.M., Fadeeva O.A., Galstian G.M., Karamzin S.S., et al. Spatially heterogeneous experimental model of blood coagulation: from basic research to diagnostics of prothrombotic and bleeding tendencies. In: Conference Proceedings of the 21st International Thrombosis Congress. Milan, Italy, July 7–6, 2010: 422.
- Soshitova N.P., Karamzin S.S., Balandina A.N., Fadeeva O.A., Kretchetova A.V., Galstian G.M., et al. Spatial clot growth can predict prothrombotic changes of coagulation state in sepsis. In: Conference Proceedings of the XXIII Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Kyoto, Japan, July 23–28, 2011: abstr. P-TU-364.
- Balandina A.N., Kumskova, M.A., Kopylov K.G., Karamzin S.S., Fadeeva O.A., Pantelev M.A., et al. Prediction of bleeding tendencies in hemophilia a patients on prophylactic treatment using a novel reaction-diffusion assay of hemostasis. In: Conference Proceedings of the XXIII Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Kyoto, Japan, July 23–28, 2011. abstr. P-WE-574.

Коагил - VII

Эптаког альфа
(активированный)



*Сокровища технологий
для дара жизни*

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Коагил-VII:

Регистрационный номер: ЛСР-010225/09 от 15.12.2009. Торговое название препарата: Коагил-VII. МНН: эптаког альфа [активированный]. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 флакон с препаратом содержит:

эптаког альфа	1,2 мг	2,4 мг	4,8 мг
[активированный]	60 КЕД/	120 КЕД/	240 КЕД/
	60 тыс. МЕ),	120 тыс. МЕ)	240 тыс. МЕ);
натрия хлорид	5,84 мг,	11,68 мг,	23,36 мг;
дигидрат	2,94 мг,	5,88 мг,	11,76 мг;
глицилглицин	2,64 мг,	5,28 мг,	10,56 мг;
Полисорбат-80	0,14 мг,	0,28 мг,	0,56 мг;
маннитол	60,0 мг,	120,0 мг,	240,0 мг.

1 КЕД соответствует 1000 МЕ. Растворитель – вода для инъекций.
1 мл приготовленного раствора содержит эптаког альфа [активированный]- 0,6 мг.
Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD08

Показания к применению:

Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с
- гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX;
- врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII;
- тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков или коров, а также к активному компоненту препарата и вспомогательным веществам.
Для ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ