

Глиобластомы подкорковых узлов у детей: приговор или нет?

М.В. Рыжова¹, Ш.У. Кадыров¹, Э.В. Кумирова²

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Статья посвящена проблеме гистологической и молекулярной диагностики таламических глиобластом у детей. В представленном обзоре литературы авторы обсуждают необходимость новых подходов к лечению подобных опухолей.

Ключевые слова: глиобластома подкорковых узлов, диффузная срединная глиома с мутацией *H3 K27M*.

Thalamic glioblastomas in children: a doom or not?

M.V. Ryzhova¹, Sh.U. Kadyrov¹, E.V. Kumirova²

¹N.N. Burdenko National Medical Research Center Neurosurgical Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

²Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

This review article deals with the histological and molecular diagnosis of thalamic glioblastomas in children, authors discuss the need of new approaches to the treatment of such tumors.

Key words: thalamic glioblastoma, diffuse midline glioma, *H3 K27M*-mutant.

Контактная информация:

Рыжова Марина Владимировна,
д-р мед. наук, зав. патологоанатомическим отделением НИИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России.
Адрес: 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16
Тел.: +7 (903) 710-5363
E-mail: mrizhova@nsi.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-51-55

Correspondence:

Marina V. Ryzhova, MD, doctor of medical sciences, the head of the Department of Neuropathology, N.N. Burdenko National Medical Research Center Neurosurgical Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: 125047, Russia, 4-ya Tverskaya-Yamskaya, 16 st.,
Tel.: +7 (903) 710-5363
E-mail: mrizhova@nsi.ru

В последние десятилетия благодаря молекулярно-генетическим исследованиям злокачественных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) нейроонкология шагнула далеко вперед: достигнуты успехи в лечении медуллобластомы, которую ранее считали инкурабельным заболеванием, изучены благоприятные подгруппы глиобластом; выявлены ключевые повторяющиеся мутации, имеющие важное диагностическое и прогностическое значение и открывающие прямой путь к таргетной терапии [1–3].

Еще одним важным моментом в развитии детской нейроонкологии можно считать выделение в 2016 году диффузной срединной глиомы с мутацией гена *H3F3A K27M* в отдельную нозологическую единицу [4].

Однако в реальной рутинной практике ведения и лечения пациентов (особенно детского возраста) со злокачественными глиомами наблюдается непреодолимая пропасть между знаниями о биологии опухолей и существующими протоколами лечения. Как и ранее, для лечения абсолютно разных в молекулярном плане детских и взрослых глиобластом применяются протоколы, разработанные для опухолей у взрослых. Кроме того, добавление таргетных препаратов к существующим протоколам может увеличить

токсичность терапии, что отнюдь не способствует повышению качества жизни обреченных детей со злокачественными глиомами подкорковых узлов [5].

И наконец, самым важным представляется постановка правильного гистологического диагноза. Согласно критериям, установленным в текущей классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) издания 2016 года [4], глиобластома представляет собой наиболее частую первичную опухоль головного мозга и наиболее злокачественную опухоль с преимущественной астроцитарной дифференцировкой. Гистологические признаки глиобластомы: ядерная атипия, клеточный полиморфизм (или плеоморфизм, включающий в себя мелкие, недифференцированные, липидизированные, гранулярные и гигантские клетки), митотическая активность, микроваскулярная пролиферация (пролиферация эндотелия сосудов), тромбозы сосудов и некрозы. Для срединных глиом рекомендуется исследование мутационного статуса гена *H3F3A K27M* путем прямого секвенирования; опухоли, имеющие мутацию *K27M*, по сравнению с диким типом этого гена демонстрируют худшие показатели выживаемости и склонны к метастазированию [2–4].

В нашем небольшом исследовании было поставлено несколько целей: во-первых, мы хо-

тели заострить ваше внимание на достаточно сложной и актуальной проблеме правильной гистологическо-молекулярной диагностики злокачественных опухолей у детей; во-вторых – показать, что неудачи использования текущего протокола лечения глиобластом таламуса вполне объяснимы и ожидаемы, учитывая молекулярные особенности этих опухолей, – злокачественные глиомы подкорковых узлов с мутацией гена имеют *H3F3A K27M*, во всех случаях сочетаются с метилированным *MGMT*, что, возможно, и объясняет отсутствие лечебного эффекта от темозоломида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В наше исследование были включены 15 пациентов с глиобластомами подкорковых узлов, оперированных в ННПЦН им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России в период с 2005 по 2015 год. Среди этих пациентов было 7 мальчиков и 8 девочек в возрасте от 4 до 19 лет; четыре пациента были старше 16 лет. Степень резекции: в 12 случаях опухоль была удалена субтотально; три опухоли удалось удалить полностью. После верификации опухоли и установления гистологического диагноза пациенты получили химиолучевое лечение на базах Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава РФ, Российской детской клинической больницы Минздрава России, Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения г. Москвы, НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Научно-исследовательского института нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко или, после консультации онколога, по месту жительства с использованием протокола HIT-HGG-2007 или предыдущей его версии HIT-HGG-2000. Согласно протоколу HIT-HGG-2007 детям от 3 до 18 лет после максимально безопасно радикального удаления опухоли и стадирования процесса при M0 стадии проводили локальную лучевую терапию в СОД до 54 Гр. Параллельно с лучевой терапией проводили монокимиотерапию препаратом темозоломид в дозе 75 мг/м²/сут ежедневно. Через 4 недели после лучевой терапии проводили консолидирующую монокимиотерапию – 12 пятидневных циклов темозоломида каждые 28 дней в дозе 150–200 мг/м²/сут. Контроль ответа на терапию (МРТ головного мозга) выполняли перед началом монокимиотерапии и после каждого четного цикла темозоломида.

Молекулярно-генетическое исследование (изучение мутационного статуса генов *H3F3A*, *IDH1*, *BRAF* и метилирования *MGMT*) удалось выполнить в опухоли у 10 пациентов на базе *German Cancer Research Center* (DKFZ). Флуоресцентную гибридизацию *in situ* для оценки количественных измене-

ний генов *PDGFRA* и локуса 10q проводили в ННПЦН им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Катамнестические данные известны у 14 пациентов: 10 пациентов скончались в сроки от 5 до 24 мес. после операции; одна пациентка находилась в тяжелом состоянии с прогрессией заболевания в виде метастазирования через 12 мес. после операции; трое пациентов были живы 15, 24 и 50 мес. соответственно без признаков прогрессии заболевания.

В 10 из 15 случаев опухолевого материала было достаточно для проведения следующих молекулярно-генетических исследований.

1. Мутационный статус гена *H3F3A* – мутация *K27M* выявлена в 8 случаях; среди 8 пациентов, чьи опухоли имели мутацию *K27M*, только двое были живы с рецидивом опухоли через 15 и 24 мес. после операции. В двух опухолях мутация *K27M* отсутствовала – одна из пациенток оставалась жива без прогрессии заболевания спустя 50 мес. после операции; катамнестические данные по второму пациенту с диким типом *K27M*, к сожалению, отсутствовали (это единственный из 15 пациентов без катамнестических данных).

2. Мутационный статус гена *IDH1* – все 10 опухолей имели дикий немутированный тип гена.

3. Количественные изменения в хромосомах:

- потеря 10q выявлена в 5 из 10 исследованных опухолей: в трех случаях потеря 10q сочеталась с мутацией *K27M* – все трое пациентов скончались (через 6, 7 и 21 мес. после операции); в двух других случаях потеря 10q сочеталась с диким типом *K27M* (данные о пациентах указаны выше).

- амплификация генов *PDGFRA* выявлена в двух опухолях: в одном случае она сочеталась с мутацией *K27M* (пациент скончался через 21 мес.), во втором случае катамнестические данные отсутствуют.

4. Исследование статуса метилирования гена *MGMT* – во всех 10 случаях выявлен неметилированный ген *MGMT*.

5. Двум пациентам с отсутствием мутации *K27M* было проведено секвенирование гена *BRAF V600E*; мутация гена *BRAF V600E* выявлена у 19-летней пациентки с общей выживаемостью в 50 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бесценный опыт наблюдения и лечения пациентов со злокачественными глиомами подкорковых узлов, годами накапливаемый в ННПЦН им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России, и появле-

ние новых данных о молекулярных особенностях этих опухолей заставляют нас переосмысливать и пересматривать алгоритмы лечения подобных опухолей.

Первый вопрос, который задает себе нейрохирург: нужно ли оперировать глиому таламуса? Для редких диффузно растущих билатеральных глиобластом общепринятая тактика – биопсии опухоли с назначением лечебной химиотерапии, так как удаление опухоли только ухудшает прогноз [6]. Злокачественные глиомы с односторонним поражением таламуса (как в нашей серии) имеют инфильтративный рост, в большинстве случаев удается добиться лишь субтотального удаления опухоли. В нашей небольшой серии (15 наблюдений) были живы трое пациентов; одна девочка, 4 года, с метастазированием, находилась на момент окончания сбора казначественных данных в очень тяжелом состоянии. Учитывая злокачественную природу глиобластом таламуса, продолженный рост и метастазирование на фоне проводимого лечения, неблагоприятный исход заболевания, возникает вопрос о необходимости хирургического удаления подобных опухолей. Стоит ли подвергать маленьких, по большому счету обреченных пациентов операции, которая может привести к грубой инвалидизации? И если да, то улучшит ли удаление опухоли прогноз у этих пациентов? Единственная ситуация с четким показанием к операции – это получение опухолевого материала для научных исследований и изготовления вакцины. В настоящий момент в нейроонкологии «изготовление вакцины» – это процесс получения опухолевого материала, исследование опухоли методом полного геномного секвенирования и попытка создания таргетных препаратов к выявленным мутациям генов. Имеется и другое определение термина «вакцина» – при удалении рецидива опухоли часть материала используют для создания иммунопрепарата.

В 2011 году на встрече в Париже при мультидисциплинарном обсуждении подхода к хирургическому лечению детских злокачественных глиом был достигнут консенсус: в случае, когда невозможно провести тотальное удаление опухоли, необходимо ограничиться биопсией либо частичным или субтотальным удалением с последующим назначением химиотерапии и повторной операцией по удалению остаточной опухоли после получения адекватного лечения [7].

Следующий важный аспект – корректный нейропатологический диагноз [8, 9]. Благодаря проведению молекулярных исследований в последнее время установлено, что под маской злокачественной глиомы скрывается большое количество нозологических форм, идентичных гистологически, но различных молекулярно и прогностически [10]. Поэтому исследование мутации гена *H3F3A K27M*, характерной для срединных глиом, следует производить в обяза-

тельном порядке. Причем методом выбора является прямое секвенирование гена, а не иммуногистохимическое исследование, зачастую показывающее некорректные результаты [9]. Кроме того, выявление дикого немутантного типа *H3F3A K27M* должно сподвигнуть нас на дальнейшее исследование мутационного статуса гена *BRAF*, поскольку мутации генов *H3F3A K27M* и *BRAF* являются взаимоисключающими и способствуют правильной диагностике опухолей. В последнее время появились работы, в которых сообщается, что профиль анапластической плеоморфной ксантоастроцитомы могут иметь опухоли даже у младенцев; подобные опухоли могут развиваться в любом месте ЦНС, включая таламус и спинной мозг [10]. В нашей серии наблюдений у единственной пациентки с длительной выживаемостью (50 мес.) опухоль имела мутацию гена *BRAF V600E* – в ее случае диагноз «глиобластома» после проведения прямого секвенирования был изменен на «анапластическая плеоморфная ксантоастроцитомы».

Правильной диагностике способствует также исследование количественных изменений хромосом или изменения количества копий генов-супрессоров и онкогенов, встречающихся в глиобластомах и не возникающих в других астроцитарных глиомах таламуса – амплификациях генов *MYCN*, *PDGFRA* и *EGFR* [11].

Подкорковые ганглии – особая локализация, спектр развивающихся в них опухолей относительно невелик и включает в основном астроцитарную патологию с редкими герминативно-клеточными опухолями [12]. В некоторых случаях при малом количестве материала провести дифференциальный диагноз между пилоидной астроцитомой с некрозами, анапластической плеоморфной ксантоастроцитомой и глиобластомой очень сложно из-за гистологического сходства этих опухолей. Единственный, за исключением молекулярного исследования, подтверждающий критерий правильной постановки диагноза – продолжительность жизни пациента. Так называемые «дети-долгожители» с глиобластомами на самом деле имеют анапластическую плеоморфную ксантоастроцитому или даже пилоидную астроцитому с некротическими изменениями (единственная пациентка ННПЦН им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России с пилоидной астроцитомой с некрозами жива спустя 6 лет после операции, в данное исследование она не включена). Подтвердить диагноз «пилоидная астроцитомы» возможно при обнаружении слияния генов *BRAF-KIAA* с использованием метода секвенирования [13].

Правильный нейропатологический диагноз по определению должен привести к выбору корректного протокола лечения, снизить экономические потери от неправильного лечения после неправильной

первичной диагностики. Это снова возвращает нас к вопросу о повышении стоимости и качества диагностики детских злокачественных опухолей за счет как минимум прямого секвенирования, а не иммуногистохимического исследования, показывающего противоречивые результаты и приводящего к неправильной диагностике [14].

Однако при попытке выбора правильного протокола лечения нас ожидает очередной подводный камень: во-первых, все найденные в литературе протоколы не содержат разделения на взрослые и детские глиобластомы и основываются на трех основных маркерах – IDH1/IDH2, 1p19q и MGMT [15, 16]. В последнее время стало известно, что детские таламические глиобластомы не имеют мутации генов *IDH1/IDH2*, не имеют кооперативной делеции 1p19q и всегда имеют неметилированный статус гена *MGMT* [17], что подтвердило и наше небольшое исследование. Таким образом, назначение онкологами исследования этих трех нарушений в глиобластомах подкорковых узлов выглядит абсолютно бессмысленным, а главное, очень сложно при подобных молекулярных особенностях ожидать хорошего ответа опухоли на лечение по стандартному протоколу с темозоломидом и лучевой терапией. Очевидно, что глиобластомы таламуса следует лечить совершенно иначе. Разработка таргетных препаратов для мутации гена *H3F3A K27M* [18–20] только начинается, но уже сегодня существуют и более-менее успешно применяются протоколы высокодозной химиотерапии с метотрексатом и тиотепой, некоторую роль играют иммунотерапия и таргетные препараты к амплификациям *MYCN* и *PDGFRA* [18, 21–24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши знания о биологии детских таламических глиобластом значительно расходятся с нашими возможностями по ведению таких пациентов. Назрела острая необходимость в обсуждении, достижении консенсуса и принятии нейроонкологами нового протокола лечения глиобластом подкорковых узлов с учетом генетических особенностей опухоли. Очевидно, что необходимо улучшить также и качество гистологической диагностики за счет включения в алгоритм исследования детских таламических глиобластом изучение мутационного статуса гена *H3F3A K27M* методом прямого секвенирования. В настоящий момент согласно рекомендациям классификации ВОЗ опухолей ЦНС от 2016 года для обозначения подобных опухолей следует использовать термин «диффузная срединная глиома с мутацией *H3 K27M* WHO Grade IV».

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

М.В. Рыжова <http://orcid.org/0000-0001-7206-6365>

Ш.У. Кадыров <http://orcid.org/0000-0001-5879-1333>

Э.В. Кумирова <http://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

Литература

- Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A., Remke M., Cho Y.J., Clifford S.C., et al. *Acta Neuropathol* 2012; 123 (4): 465–72.
- Schwartzentruber J., Korshunov A., Liu X.Y., Jones D.T., Pfaff E., Jacob K., et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 2012; 482 (7384): 226–31.
- Sturm D., Witt H., Hovestadt V., Khuong-Quang D.A., Jones D.T., Konermann C., et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell* 2012; 22 (4): 425–37.
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. (Eds.): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2016.
- MacDonald T.J., Aguilera D., Kramm C.M. Treatment of high-grade glioma in children and adolescents. *Neuro Oncol* 2011; 13 (10): 1049–58.
- Кадыров Ш.У., Коновалов А.Н., Хухлаева Е.А., Горелышев С.К., Кобяков Г.Л., Трунин Ю.Ю. и соавт. Диффузные билатеральные астроцитомы у детей и взрослых. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко* 2012; 76 (6): 14–9.
- Walker D.A., Liu J., Kieran M., Jabbado N., Picton S., Packer R., et al. CPN Paris 2011 Conference Consensus Group. A multi-disciplinary consensus statement concerning surgical approaches to low-grade, high-grade astrocytomas and diffuse intrinsic pontine gliomas in childhood (CPN Paris 2011) using the Delphi method. *Neuro Oncol* 2013; 15 (4): 462–8.
- Eisenstat D.D., Pollack I.F., Demers A., Sapp M.V., Lambert P., Weisfeld-Adams J.D., et al. Impact of tumor location and pathological discordance on survival of children with midline high-grade gliomas treated on Children's Cancer Group high-grade glioma study CCG-945. *J Neurooncol* 2015; 121 (3): 573–81.
- Hales R.K., Shokek O., Burger P.C., Paynter N.P., Chaichana K.L., Quiñones-Hinojosa A. et al. Prognostic factors in pediatric high-grade astrocytoma: the

- importance of accurate pathologic diagnosis. *J Neurooncol* 2010; 99 (1): 65–71.
10. Korshunov A., Ryzhova M., Hovestadt V., Bender S., Sturm D., Capper D., et al. Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *Acta Neuropathol* 2015; 129 (5): 669–78.
 11. Kramm C.M., Butenhoff S., Rausche U., Warmuth-Metz M., Kortmann R.D., Pietsch T., et al. Thalamic high-grade gliomas in children: a distinct clinical subset? *Neuro Oncol* 2011; 13 (6): 680–9.
 12. Коновалов А.Н., Кадыров Ш.У., Тарасова Е.М., Мазеркина Н.А., Горелышев С.К., Хухлаева Е.А. и соавт. Герминомы подкорковых узлов у детей. 4 клинических случая и обзор литературы. *Вопросы нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко* 2016; 80(1): 71–82.
 13. Collins V.P., Jones D.T., Giannini C. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015; 129 (6): 775–88.
 14. Hoffman L.M., DeWire M., Ryall S., Buczkowicz P., Leach J., Miles L., et al. Spatial genomic heterogeneity in diffuse intrinsic pontine and midline high-grade glioma: implications for diagnostic biopsy and targeted therapeutics. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4: 1.
 15. Weller M., van den Bent M., Hopkins K., Tonn J.C., Stupp R., Falini A., et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) Task Force on Malignant Glioma. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* 2014; 15 (9): 395–403.
 16. Weller M., Pfister S.M., Wick W., Hegi M.E., Reifenberger G., Stupp R. Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. *Lancet Oncol* 2013; 14 (9): 370–9.
 17. Jones C., Karajannis M.A., Jones D.T., Kieran M.W., Monje M., Baker S.J., et al. Pediatric high-grade glioma: biologically and clinically in need of new thinking. *Neuro Oncol* 2016; pii: now101.
 18. Fangusaro J. Pediatric high grade glioma: a review and update on tumor clinical characteristics and biology. *Front Oncol* 2012; 2: 105.
 19. Kallappagoudar S., Yadav R.K., Lowe B.R., Partridge J.F. Histone H3 mutations-a special role for H3.3 in tumorigenesis? *Chromosoma* 2015; 124 (2): 177–89.
 20. Staedtke V., Bai R.Y., Laterra J. Investigational new drugs for brain cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2016; 25 (8): 937–56.
 21. Marachelian A., Butturini A., Finlay J. Myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue for childhood central nervous system tumors. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (2): 167–72.
 22. Massimino M., Gandola L., Luksch R., Spreafico F., Riva D., Solero C., et al. Sequential chemotherapy, high-dose thiotepa, circulating progenitor cell rescue, and radiotherapy for childhood high-grade glioma. *Neuro Oncol* 2005; 7 (1): 41–8.
 23. Vanan M.I., Eisenstat D.D. Management of high-grade gliomas in the pediatric patient: Past, present, and future. *Neurooncol Pract* 2014; 1 (4): 145–57.
 24. Wagner S., Reinert C., Schmid H.J., Liebeskind A.K., Jorch N., Längler A., et al. High-dose methotrexate prior to simultaneous radiochemotherapy in children with malignant high-grade gliomas. *Anticancer Res* 2005; 25 (3c): 2583–7.



Защита со всех сторон

Лечение для пациентов с дефицитом факторов протромбинового комплекса с минимальным риском передачи инфекционных заболеваний^{1,2,3}

Дата подготовки 16.10.2017
C-APROM/RUS/0401

Протромплекс 600

Краткое описание

Регистрационный номер: ЛСР-010485/08-190917. **Международное непатентованное или группировочное название:** Факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]. **Лекарственное название:** Лифолизат для приготовления раствора для внутривенного введения. **Состав:** Активные вещества: фактор свертывания крови II – 600 МЕ, VII – 500 МЕ, IX – 600 МЕ, X – 600 МЕ, протромбин C – не менее 400 МЕ. Вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат 80 мг, натрия хлорид 160 мг, гепарин натрия не более 0,5 МЕ гепарина/МЕ фактора IX; антиромбин III 15–30 МЕ. Флакон с раствором содержит 20 мл воды для инъекций. **Форма выпуска:** Лифолизат для приготовления раствора для внутривенного введения, по одному флакону с препаратом в комплекте с одним флаконом растворителя, и/или для переноса, и/или-фильтром, водородной иглой, одноразовой иглой для инъекций и и/или-«бабочкой» для трансфузии вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **Фармакотерапевтическая группа:** Гемостатическое средство. Код АТХ: B02B01. **Показания:** Лечение и профилактика кровотечений при оперативных вмешательствах у пациентов с приобретенным дефицитом факторов протромбинового комплекса, например при дефиците, вызванном лечением антагонистами витамина K или пероральной антагонистами витамина K, в случаях, когда требуется быстрая коррекция дефицита. Лечение и профилактика кровотечений при оперативных вмешательствах у пациентов с врожденным дефицитом одного из витаминов K-зависимых факторов свертывания, в тех случаях, когда недоступен монокомпонентный препарат дефицитного фактора свертывания. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому из ингредиентов или к любому из вспомогательных веществ. Аллергия на гепарин или гепарин-модифицированные тромболитики в анамнезе. **С осторожностью:** Пациенты, находящиеся в анамнезе наемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, заболевания печени. **Послеоперационный период.** Новорожденные. Пациенты с высоким риском развития тромболомических осложнений или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. **Способ применения и дозы:** Разовую дозу и частоту введения устанавливают индивидуально, с учетом исходных показателей системы свертывания, локализации и выраженности кровотечения, клинического состояния пациента. **Приготовление раствора и его введение:** содержимое флакона с лифолизатом растворяют непосредственно перед введением. С этой целью необходимо использовать только прилагаемый набор для растворения и введения (см. Инструкцию по применению). **Побочное действие:** Со стороны кроветворной и лимфатической системы: диссеминированное внутрисосудистое свертывание; развитие ингибитора одного или нескольких факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX, X). Со стороны иммунной системы: анафилактический шок, анафилактические реакции, реакции гиперчувствительности (см. Инструкцию по применению). **Передозировка:** Симптомы передозировки препаратов протромбинового комплекса не описаны. Основываясь на фармакодинамических свойствах препарата, можно предполагать, что возможными проявлениями передозировки будут тромботические осложнения. **Взаимодействие:** Препараты протромбинового комплекса не усиливают эффекты антагонистов витамина K. Исследования по изучению взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводились. **Несовместимость:** Протромплекс 600 нельзя смешивать с другими лекарственными средствами или растворителями, кроме прилагаемой воды для инъекций. Эффективность и переносимость препарата могут быть ослаблены при смешивании его с другими лекарственными средствами. Рекомендуется промывать венозный катетер изотоническим раствором натрия хлорида до и после применения Протромплекса 600. **Особые указания:** При повторных введениях препаратов протромбинового комплекса человека, в том числе препарата Протромплекс 600, существует риск развития тромбоза и диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Риск может быть выше при лечении изолированной недостаточности фактора VII, так как другие витамин K-зависимые факторы свертывания с более длительным периодом полужизни могут накапливаться до уровней существенно превышающих нормальные (см. Инструкцию по применению). **Условия отпуска:** По рецепту.

За полной информацией о препарате обращайтесь к Инструкции по применению.

1. Инструкции по медицинскому применению препарата Протромплекс 600. 2. Committee for Proprietary Medicinal Products EEC Regulatory Document Note for Guidance. Validation of Virus Removal and Inactivation Procedures. Biologicals 1991; 19:247-251. 3. www.pptaglobal.org/regions/europe

ООО «Шайер Биотех Рус»
119021 г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 11, стр. 1, этаж 6,
помещение I, ком. №№ 6, 8, 12.
Телефон: +7 495 787 04 77. Факс: +7 495 787 04 78
www.shire.com

Shire