

ВЫБОР МЕТОДА МЕСТНОГО ГЕМОСТАЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ХЕМОБЕНА В ХИРУРГИИ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кадыров М.Ж.

Республиканский многопрофильный медицинский центр имени Халмуратова.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13891695>

Аннотация: В статье раскрыта проблематика местного гемостаза в хирургии и приведены данные исследований последних 20 лет по применению гемостатических имплантов. Указаны новейшие достижения и средства, применяемые в лапароскопической и традиционной хирургии для достижения адекватного гемостаза. Авторы описали как положительные стороны, так и недостатки каждого из используемых кровоостанавливающих средств. Выделены нерешенные проблемы, намечены пути улучшения свойств гемостатических имплантов учитывая начатые разработки и совершенствование нанотехнологий.

Ключевые слова: хемобен, хирургия, гемостатический имплант, лапароскопия.

CHOICE OF THE METHOD OF LOCAL HEMOSTASIS USING CHEMOBEN IN SURGERY OF PARENCHYMATOUS ORGANS (LITERATURE REVIEW)

Abstract: The article reveals the problems of local hemostasis in surgery and provides research data from the last 20 years on the use of hemostatic implants. The latest achievements and means used in laparoscopic and traditional surgery to achieve adequate hemostasis are indicated. The authors describe both the positive aspects and disadvantages of each of the hemostatic agents used. Unresolved problems are highlighted, ways to improve the properties of hemostatic implants are outlined, taking into account the ongoing developments and improvement of nanotechnology.

Keywords: chemoben, surgery, hemostatic implant, laparoscopy.

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день несмотря на совершенствование хирургических технологий и внедрение таких «помощников» как гармонический скальпель, Liga Sure, Force TRIAD, результаты оперативных вмешательств на внутренних органах не всегда удовлетворительны, что обусловлено внутрибрюшным кровотечением, отягчающим подчас и без того тяжелое состояние пациента. Данное положение обуславливает необходимость разработки еще более безопасных и высокоэффективных методов оперативной хирургии и способов остановки кровотечения из паренхиматозных и полых органов брюшной полости.

Многие авторы исследовали особенности использования различных способов гемостаза при разноплановых повреждениях паренхиматозных органов живота. Они уточнили роль и место современных препаратов местного гемостатического действия в комплексе лечебных мероприятий при открытой и закрытой травме живота. Считается, что разработка способов остановки кровотечения при травме живота представляет одну из ведущих проблем в хирургии повреждений. Это объясняется важностью функций наиболее часто травмируемых органов (печени, селезенки, поджелудочной железы, почек), анатомическим их строением и обильным кровоснабжением. Исход лечения зависит от объема, степени распространения повреждений, а также от объема хирургического

вмешательства, качества и своевременности оказания специализированной помощи пострадавшим.

В большинстве случаев оправдано использование в клинической практике гемостатических средств местного действия на основе компонентов крови человека - сухой плазмы, тромбина, гемостатической губки и т.д. Однако их применение не всегда даёт терапевтический эффект необходимой силы, а в некоторых случаях чревато возникновением вторичного кровотечения. Одной из причин этого является то, что известные препараты для местного применения в большинстве своём обладают слабовыраженным и непродолжительным целевым действием. Кроме того, порошкообразные и аппликационные препараты из донорской плазмы малоперспективны при паренхиматозных кровотечениях по ряду причин: ограниченности проявления гемостатического действия, смывания током крови с раневой поверхности, отсутствия надёжной отечественной технологии вирусной инактивации дериватов из биологических жидкостей, что не даёт полной гарантии предотвращения заражения вирусным гепатитом и СПИДом обладают недостаточной гемостатической активностью, кроме того, они могут вызвать воспалительную реакцию в брюшной полости и обширный спаечный процесс. Коллагеновые губки достаточно популярны у хирургов, так как обладают неплохими гемостатическими свойствами, однако они медленно (до 3 месяцев) рассасываются, иногда инкапсулируются, обладают анафилактогенными свойствами. Помимо всего прочего, коллагеновые губки хрупкие и непластичные, иногда их сложно фиксировать к кровоточащей поверхности органа.

Абдоминальная хирургия на сегодняшний день стремится к органосохраняющим оперативным вмешательствам. Традиционные методы гемостаза, такие как П-образные швы, тампонирование сальником и др., по-прежнему актуальны, так как обеспечивают компрессию внутриорганных сосудов. Однако при наличии капиллярного, поверхностного кровотечения целесообразно использовать альтернативные щадящие методы, так как наложение швов влечет за собой дополнительное повреждение тканей. Это обосновывает рациональность использования бесшовных технологий замещения дефектов органов и/или гемостаза в зоне повреждения. Губчатая структура обладает клейкими свойствами, благодаря чему поверхность имплантата фиксируется к поверхности поврежденного органа без дополнительного шовного материала и других средств. Высокие адгезивные характеристики являются обязательным критерием остановки кровотечения. Помимо адгезивных свойств, есть и другие важные факторы, такие как всасываемость и сорбция, которые зависят от химического строения и организации пространственной структуры, т.е. пористости гемостатических губок.

Гемостаз является жизненно важным этапом оказания неотложной медицинской помощи. Эффективный и быстрый гемостаз имеет решающее значение при хирургических операциях и экстренной травме, особенно при травмах, полученных на полях сражений и других сложных ситуациях. Гемостатические материалы, доступные в настоящее время на рынке, в основном включают коллаген (Col), желатин (GE), альгинат (AG), хитозан (CS), окисленную целлюлозу, тканевый клей на основе цианакриловой кислоты и пористый цеолит. Все они обладают эффективными гемостатическими функциями, но имеют и некоторые недостатки. Например, коллаген имеет ограниченную гемостатическую эффективность, поскольку он основан исключительно на активации тромбоцитов для остановки кровотечения и имеет плохую адгезию к тканям. Пористый цеолит выделяет

много тепла, когда поглощает влагу из крови, что приводит к воспалению ран. Повязка из карбоксиметилцеллюлозы не разрушается в ране и легко оставляет шрамы при удалении. Большинство разработанных различных гемостатических средств, разработанных в последнее время неэффективны для остановки сильного кровотечения, дороги или вызывают опасения по поводу безопасности. Таким образом, существует большой интерес к разработке новых эффективных кровоостанавливающих средств для достижения гемостаза.

С развитием медицинской службы возрастают требования к эксплуатационным характеристикам кровоостанавливающих материалов. Изготовление быстрых, эффективных, безопасных и готовых к использованию новых гемостатических материалов имеет большое значение. Различные гемостатические материалы с различными механизмами гемостаза могут быть объединены вместе, чтобы в полной мере использовать преимущества различных материалов, увеличить пути гемостаза, ускорить скорость гемостаза и, в конечном итоге, добиться быстрого гемостаза. Между тем гемостатические эффекты кровоостанавливающих средств различаются в зависимости от их формы.

Гемостатические агенты должны быстро поглощать кровь на ранних стадиях каскада свертывания крови, чтобы добиться быстрого и эффективного контроля чрезмерных кровотечений. При сильном кровотечении форма волокнистых и нетканых листов (также называемых матами) должна быть первым выбором для кровоостанавливающих средств, поскольку они легко накладываются под давлением и удаляются из места кровотечения. Между тем, волокнистые и нетканые повязки обладают хорошей проницаемостью и высокопористой микроструктурой.

В последнее десятилетие произошло огромное развитие местных/местных гемостатических средств для остановки кровотечения на догоспитальном этапе, а также при травмах и неотложной хирургии (Khoshmohabat H, 2016; Chiara O, 2018). Последние гемостатические продукты и методы включают Combat Gauze (Z-Medica Corporation, Wallingford, CT, USA), марлю Celox (Medtrade Products Ltd., Crewe, UK) и ChitoGauze (HemCon Medical Technologies, Портленд, штат Орегон, США). В качестве альтернативы появилась марля из волокна НЕМО (CoreLeader Biotech Co., Ltd., Нью-Тайбэй, Тайвань, Китай). Хотя большинство местных гемостатических средств выпускаются в виде марлевых и мембранных листов, для лечения глубоких проникающих ран и внутриполостных тупых ранений были разработаны гемостатические средства в виде частиц, губок, пены и геля. Появляются новые потенциальные продукты, такие как самодвижущиеся частицы и гели для инъекций, саморасширяющиеся формы и расширяющиеся мини-губки.

Ретроспективный анализ клинических исходов после догоспитального применения Combat Gauze показал, что он на 89% эффективен для остановки кровотечения и связан с минимальной заболеваемостью при травмах среди жителей сельской местности при широком спектре ран головы или лица, верхних и нижних конечностей. В модели свиней с тяжелыми повреждениями печени и гипотермической коагулопатией у животных, упакованных Combat Gauze, была меньшая потеря крови и потребность в реанимации по сравнению с простыми лапаротомными прокладками. Combat Gauze - это основная гемостатическая повязка, которая в настоящее время используется во всех оперативных силах США и Организации Североатлантического договора (НАТО).

XStat (Revmedx, Wilsonville, OR, USA) состоит из множества быстро расширяющихся мини-губок, загруженных в шприц. Его можно вводить в глубокие раны, после чего он быстро расширяется и создает внутреннюю компрессию для достижения гемостаза. Губки не поддаются биологическому разложению и должны быть удалены, и каждая из них имеет крошечный рентгеноконтрастный маркер, так что все, что осталось в организме, можно обнаружить на рентгеновском снимке. Сравнение между XStat и Combat Gauze было проведено на коагулопатической модели свиней со смертельным кровоизлиянием в лимфатические узлы, что свидетельствует о лучшем гемостазе (более быстрое время достижения гемостаза и меньшая кровопотеря) в группе, получавшей XStat. Клинические исследования показали, что он безопасен и может быть быстро использован для обеспечения высокой степени контроля кровотечения из полостных ран, не поддающихся наложению жгута при проникающих травмах. Одним из недостатков является удаление губчатого материала, за которым всегда должно следовать рентгенографическое разрешение.

Были разработаны различные твердые фибриновые герметики под коммерческими названиями: TachoSil, TachoComb, фибриновая прокладка, сухая фибриновая повязка и Fibriseal. Эти продукты отличаются точным составом (например, концентрациями фибриногена и тромбина), физическими характеристиками (например, материалы основы) и типами тромбина (например, тромбин, полученный из бычьей плазмы, тромбин, полученный из плазмы человека, и рекомбинантный тромбин человека).

По сравнению с жидкими фибриновыми герметиками, твердый пластырь/повязка может накладываться с ручным давлением, чтобы удерживать место кровотечения и обеспечивать тампонирующее давление. Он может храниться при комнатной температуре, имеет длительный срок годности и требует минимальной подготовки. Тем не менее, твердые фибриновые герметики более дороги и их трудно приспособить, что затрудняет герметизацию раны с неровной поверхностью. Клинические испытания показали безопасность и эффективность фибриновых герметиков при неконтролируемом кровотечении при травмах и при различных хирургических вмешательствах.

Кровоостанавливающие средства, требующие давления, не могут быть полезны для остановки внутриполостного кровотечения, затрагивающего несжимаемые мягкие ткани/органы, например, легочные сосуды и сосуды туловища, паренхиматозные органы - печень, почки, селезенка. Были также высказаны опасения по поводу безопасности некоторых местных кровоостанавливающих средств. Типичным примером текучих местных кровоостанавливающих средств является тромбин-желатиновая гемостатическая матрица под названием Floseal, которая в клинических исследованиях показала хорошие профили безопасности и эффективности по сравнению с другими текучими кровоостанавливающими средствами, например, микропористым полисахаридным порошком. Floseal может быть наиболее изученным текучим гемостатическим средством. Он состоит из желатиновой матрицы, сшитой глутаровым альдегидом и измельченной до частиц размером 500-600 мкм, и раствора тромбина (1000 ЕД/мл), восстановленного физиологическим раствором перед использованием. Два компонента смешивают и наносят на рану с помощью специального шприца-аппликатора. При контакте с кровью желатиновые гранулы набухают и вступают в тесный контакт с поврежденными тканями, создавая эффект тампонады и ограничивая кровоток. Кроме того, кровь, просачивающаяся через желатиновую матрицу, подвергается воздействию высоких концентраций тромбина,

что приводит к образованию стабильного сгустка, независимого от каскада коагуляции, что было продемонстрировано на модели повреждения почек у свиней с гипотермической коагулопатией. Было показано, что Floseal эффективен при ряде операций, таких как сердечно-сосудистая хирургия, хирургия печени и эндоскопическая хирургия околоносовых пазух. Отчет о клиническом случае показал, что Floseal обеспечивает эффективный гемостаз при частичной спленэктомии после проникающей травмы.

Другим представителем текущих гемостатических средств является сухой порошок фибринового герметика под названием Fibrocaps (Raplixa; ProFibrix BV, Лейден, Нидерланды). Продукт выпускается по 1 г во флаконе и удобен в применении и хранении. Он состоит из 79 мг фибриногена, полученного из плазмы человека, и 726 ЕД тромбина, полученного из плазмы человека, который был отдельно высушен распылением с трегалозой для получения растворимых свободнотекущих микрочастиц. Покрытие из трегалозы предотвращает превращение тромбином фибриногена в фибрин и образование сгустка при приготовлении смеси. Фиброкапс можно наносить прямым распылением из флакона на место кровотечения или распылением на место кровотечения с помощью пневматического распылителя под названием ProFibrix Fibrospray. Устройство было специально разработано для доставки Fibrocaps под давлением воздуха. Система имеет несколько текущих испытаний для лечения хирургического кровотечения в широком диапазоне типов хирургии, с продемонстрированной эффективностью в некоторых испытаниях.

Самособирающиеся пептиды показали уникальную гемостатическую активность в моделях *in vitro* и на животных. Пептидные нановолокна элюируются при гидратации в физиологических условиях и образуют сгустки крови на основе нановолокон. Как *in vitro* образование сгустков, так и *in vivo* контроль кровотечения в кожных ранах свиней продемонстрировали использование пептида в сочетании с имеющимися в продаже марлями в качестве многообещающего подхода для недорогого, но эффективного гемостатического продукта. После воздействия ряда суровых температурных условий (от 80 до 60 °C) в течение недели и даже 5 месяцев при 60 °C эти гемостатические повязки сохраняют способность высвобождать активные нановолокна. Криогели, состоящие из углеродных нанотрубок и кватернизированного хитозана, функционализированного глицидилметакрилатом, были разработаны в качестве инъекционных кровоостанавливающих и антибактериальных средств для летального несжимаемого кровотечения и заживления ран. Исследования *in vitro* показали, что эти криогели обладают высокой механической прочностью, быстрым восстановлением формы, мгновенной и высокой способностью поглощения крови. Кроме того, криогели показали лучшую способность к свертыванию крови и более высокую адгезию с активацией клеток крови и тромбоцитов, чем коммерческие желатиновые губки и марля.

Хирургическое вмешательство в настоящее время является единственным вариантом при травматическом внутрибрюшном кровотечении, что является сложной задачей, учитывая разнообразие органов и сосудов, которые могут быть повреждены или проникнуты. В настоящее время разрабатывается ряд внутриполостных пен для остановки кровотечения при несжимаемом брюшном кровотечении. Один тип основан на саморасширяющихся пенополиуретанах, которые быстро расширяются и принимают форму органов, оказывая местное давление на место повреждения и герметизируя поврежденные ткани. Pееv MP (2014), Duggan MJ (2013) и другие описали

саморасширяющуюся полиуретановую пену для чрескожного введения, которая улучшала выживаемость в зависимости от дозы на модели свиней с тяжелым внутрибрюшным кровотечением. Пена образовывалась в результате реакции между двумя жидкостями в течение 2 мин после инъекции в брюшную полость. Mesar T et al. (2015) подтвердили дозировку для человека путем введения различных объемов жидких предшественников недавно умершим людям с репрезентативной податливостью тканей. Хотя полиуретановые пены кажутся многообещающими, основным недостатком является то, что их необходимо удалять, и кровотечение обычно немедленно возобновляется.

Другой тип внутриполостной пены основан на фибриновом герметике, встроенном в биомиметический комплексный полимер. Так называемый ClotFoam представляет собой гидрогель на основе желатина, содержащий мономер фибрина и полученный из смеси четырех жидких компонентов (например, желатина, фермента трансклутаминазы, мономера фибрина, фактора XIII). В настоящее время это экспериментальный продукт в рамках клинических испытаний фазы 1 для гемостаза при кровотечении из печени. При доставке через CO₂ пропеллента, смешанные растворы образуют пенистый гель, который распространяется по всей полости тела, способствуя адгезии и стимулируя каскад коагуляции. Пена улучшает распределение активных коагулирующих агентов и обеспечивает каркас, на котором может распределяться фибриновая сеть и, таким образом, прикрепляться и связываться с кровоточащей тканью. Учитывая неинвазивное применение и распространение агента, ClotFoam может обеспечить гемостаз в брюшной или других полостях тела без компрессии и/или швов за пределами операционной.

Многочисленные исследования были проведены для сравнения местных гемостатических средств, главным образом, на животных моделях. Модели бедренного артериального или смешанного артериального и венозного кровотечения и травмы конечности со смешанным артериовенозным кровотечением и большим компонентом мягких тканей в эксперименте у свиней использовались в недавних сравнительных исследованиях. Также использовались модели коз, крыс и овец, исследующие артериальное и/или венозное кровотечение. Модели повреждения печени и селезенки свиней были разработаны для оценки кровоостанавливающих средств для контроля абдоминального кровотечения. Arnaud F et al. (2009) сравнили большинство (10) гемостатических повязок при моделировании повреждений паха (прокол и рассечение) у свиней. Основываясь на показателях выживаемости и повторного кровотечения, Celox WoundStat, X-Sponge и QuikClot ACS+ продемонстрировали лучшую гемостатическую эффективность, чем декстран/хитозан, HemCon, ChitoFlex и BloodStop (марля, покрытая раскисленной целлюлозой). В модели травмы паха у свиней с ограниченным доступом к сосудам стандартная марлевая повязка, повязка ChitoFlex, повязка QuikClot ACS и повязка Celox оценивались на выживаемость и гемостаз. Все они показали хорошие результаты в снижении кровопотери и повышении выживаемости без статистически значимых различий.

Солдатова Д.С. (2021г) установила, что, благодаря достижению оптимальной конформации микрофибрилл полимера натрий-карбоксиметилцеллюлозы и оптимального расстояния между ними, при которых отмечается максимальное количество активных функциональных групп на локальном участке, можно усилить гидрофильность соединения. Повышение концентрации от 7% до 9% приводит к резкому снижению кровоостанавливающих свойств. Образцы теряют гелеобразную форму. Для начала абсорбции плазмы им требуется время, превосходящее самостоятельную остановку

кровотечения. Это объясняется наличием сильных поперечных межмолекулярных связей. Применение 6% геля натрий-карбоксиметилцеллюлозы в сочетании с 5% аминокaproновой кислотой во время операций на печени и селезенке приводит к снижению выраженности спаечного процесса в брюшной полости и создает условия для лучшего заживления раны и регенерации поврежденных органов. Полученные результаты создают основу для дальнейшего поиска и разработки препаратов на основе 6% геля Na-КМЦ в комбинации с новыми веществами. Введение 5% аминокaproновой кислоты в состав 6% геля Na-КМЦ повышает его кровоостанавливающую активность по сравнению с губками гемостатическими «Белкозин», «Na-КМЦ», «Тахокомб», противоспаечные свойства не снижаются, что делает его применение более эффективным при операциях на печени и селезенке.

В последнее время нанотехнологии широко используются в различных областях, таких как биология, промышленность и медицина, но безопасность различных наночастиц (НЧ) по-прежнему является предметом споров. Исследователи изучали влияние различных наночастиц на клетки крови. Некоторые наночастицы, такие как наночастицы углерода и золота, влияют на агрегацию тромбоцитов и приводят к тромбозу сосудов. Однако полимерные наночастицы, благодаря своей биосовместимости, а также высокой связывающей способности функциональных групп и модификации поверхности, смогли показать более высокую совместимость с тромбоцитами в некоторых областях. Полимерные наночастицы представляют собой группу наночастиц, которые могут быть синтезированы из природных, синтетических, биоразлагаемых или небiorазлагаемых полимеров нанометрового размера. Благодаря возможности высокой модификации поверхности этих наночастиц их используют для уменьшения побочных эффектов при доставке лекарств и повышения биосовместимости наночастиц для различных применений.

В настоящее время разрабатывается много новых гемостатических средств, каждое из которых имеет свои плюсы и минусы в зависимости от типа травмы, тяжести кровотечения, размера и конфигурации раны, расположения на теле, доступности места кровотечения и коагуляционной функции пациента. Несмотря на увеличение количества операций и растущую потребность хирургических отделений в гемостатических имплантатах, используемых для местного гемостаза, до сих пор не выработан единый алгоритм оценки эффективности этих материалов. Ни один из современных кровоостанавливающих продуктов не соответствует всем критериям идеального кровоостанавливающего средства. По-прежнему существует огромный импульс для разработки разнообразных и более эффективных гемостатических технологий и biomатериалов для неотложных сценариев не только в гражданских и военных травматических условиях, но и во время различных терапевтических вмешательств. В качестве альтернативы, необходимы крупные рандомизированные исследования, особенно прямые клинические испытания, сравнивающие существующие кровоостанавливающие средства, чтобы показать, какое из них более эффективно при контроле кровотечения. Также необходимы исследования, которые позволили бы подобрать соответствующие гемостатические средства с учетом механизма и локализации повреждений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бледнов А.В. Перспективные направления в разработке новых перевязочных материалов. *Новости хирургии*. 2006 г.;14(1): 9-19.
2. Бояринцев В.В., Л.И. Дежурный, А.В. Трофименко [и др.]. Современные кровоостанавливающие средства на догоспитальном этапе // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. - 2015. - № 2. - С. 26-29.
3. Горский В.А., Зрянин А.М., Агапов М.А. Эффективность применения тахокомба в гепатобилиарной хирургии. *Ж. Современные технологии в медицине*. 2011 г.; 2:61-68.
4. Качмазов А.А., Жернов А.А. Методы гемостаза и применение препаратов окисленной восстановленной целлюлозы при резекции почки. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2010 г.;4: 68-71.
5. Легонькова О.А., Винокурова Т.И. Хирургические шовные материалы: история и развитие (обзор). *Вестник Росздравнадзора*. 2017; 3: 56-62.
6. Макаренко М.В., Курченко В.П., Усанов С.А. Современные подходы к разработке раневых покрытий. *Труды Белорусского государственного университета*. 2016;11(1): 273-279.
7. Маховский В.В. Состояние проблемы и пути оптимизации тактики органосохраняющих операций на селезенке. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2014; 17 (3): 42-55.
8. Солдатова Д.С. Автореферат диссертации к.м.н. Курск. 2021.
9. Arnaud F, Teranishi K, Tomori T, Carr W, McCarron R. Comparison of 10 hemostatic dressings in a groin puncture model in swine. *J Vasc Surg*. 2009;50(3):632-639. doi:10.1016/j.jvs.2009.06.010.
10. Baylis JR, Chan KYT, Kastrup CJ. Halting hemorrhage with self-propelling particles and local drug delivery. *Thromb Res*. 2016;141(Suppl 2):36-39. doi:10.1016/S0049-3848(16)30362-0.
11. Bennett B.L., Littlejohn L. Review of new topical hemostatic dressings for combat casualty care. *Mil. Med*. 2014;179:497-514. doi:10.7205/MILMED-D-13-00199.
12. Bochicchio G, Falus G. ClotFoam as an adjunct to hemostasis in abdominal surgery - liver bleeding is encountered. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02264730>. Accessed 12 Mar 2019.
13. Briceño J., Naranjo A., Ciria R., Díaz-Nieto R., Sánchez-Hidalgo J.M., Luque A., Rufián S., López-Cillero P. A prospective study of the efficacy of clinical application of a new carrier-bound fibrin sealant after liver resection. *Arch Surg*. 2010;145(5):482-486. doi:10.1001/archsurg.2010.62.
14. Chang JC, Holloway BC, Zamisch M, Hepburn MJ, Ling GS. ResQFoam for the treatment of non-compressible hemorrhage on the front line. *Mil Med*. 2015;180(9):932-933. doi:10.7205/MILMED-D-15-00049.
15. Cheng CM, Meyer-Masseti C, Kayser SR. A review of three stand-alone topical thrombins for surgical hemostasis. *Clin Ther*. 2009;31(1):32-41. doi:10.1016/j.clinthera.2009.01.005.