

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК

ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

ISSN 2311-1267 (Print)
ISSN 2413-5496 (Online)

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology

Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

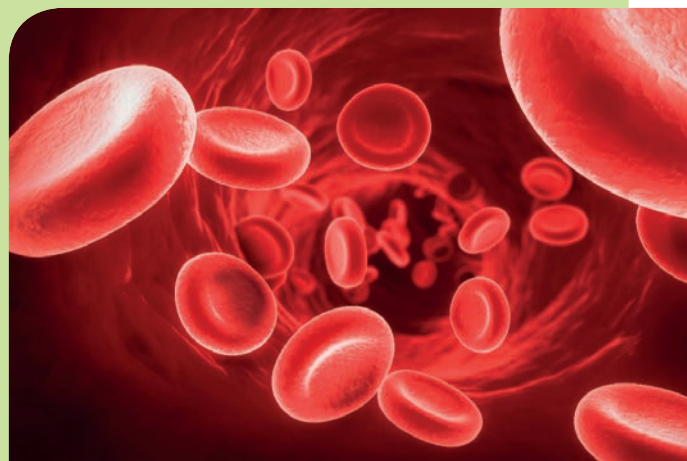
2020

Онлайн-версия журнала: <http://journal.nodgo.org>

Издается с 2014 года



**Гемофилия А:
вызовы реальной
клинической практики**



НОДГО

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ
National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists

СОДЕРЖАНИЕ

А.Г. Румянцев

Гемофилия А: вызовы реальной клинической практики 3

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Ю.Е. Белкина

Опыт применения эмицизумаба у пациента с неэффективной индукцией иммунной толерантности 7

В.Г. Демихов, В.Б. Скобин

Клинический случай: использование эмицизумаба у ребенка с ингибиторной формой гемофилии А . . . 10

Т.А. Колясина

Применение эмицизумаба у ребенка с развитием ингибирующих антител
после 3 лет профилактической заместительной терапии 12

В.В. Лебедев, Т.В. Асекретова

Опыт применения эмицизумаба у пациента с повторным нарастанием титра
ингибирующих антител после индукции иммунной толерантности с частичным ответом 14

В.Ю. Петров, В.В. Вдовин, И.Н. Лаврентьева

Опыт применения эмицизумаба у ребенка с тяжелой формой
ингибиторной гемофилии А и затрудненным венозным доступом 16

Е.Е. Зинина, О.В. Спичак

Применение эмицизумаба для профилактической терапии у пациента
с анафилактической реакцией на первое введение концентрата фактора VIII 18

Т.А. Андреева, И.А. Лавриченко, О.А. Крашенинникова

Сложности ведения пациента с гемофилией А и анафилактическими реакциями
на препараты фактора VIII и препараты шунтирующего действия 20

Резолюция Совета экспертов. 23

Гемофилия А: вызовы реальной клинической практики

А.Г. Румянцев

академик РАН, д.м.н., профессор, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент НОДГО, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России (Москва)

Введение

Продолжительность жизни пациентов с гемофилией драматически возросла с 11 лет в начале XX века до 60 лет в 1970–80-е годы, когда в клиническую практику вошли препараты факторов (F) свертывания крови для заместительной терапии [1]. В период с 1986 по 2018 г. средняя продолжительность жизни больных гемофилией осталась на прежнем уровне и на настоящий момент составляет 63,2 года, причем пациенты с тяжелой формой гемофилии живут значительно меньше — 53,4 года против 71,5 года у пациентов со средней и легкой формами заболевания [2]. Разрыв в продолжительности жизни между пациентами с тяжелой формой и легкой/средней формой заболевания составляет более 20 лет. Таким образом до сих пор остается открытым вопрос терапии тяжелой формы гемофилии.

Первоначально целью профилактического лечения гемофилии А являлось поддержание FVIII в крови на уровне 1 % и выше, чтобы клиническая картина соответствовала не тяжелой, а средней форме заболевания [3]. В 2012 г. было установлено, что поддержание активности FVIII на уровне 1–5 % недостаточно и высокий риск

гемартрозов сохраняется. Для предотвращения гемартрозов и, следовательно, профилактики гемофилической артропатии необходимо постоянно поддерживать активность FVIII выше 12–15 % (рис. 1) [4, 5]. Таким образом, мы можем говорить о том, что поддержание активности FVIII выше 12 % позволит полностью реализовать потенциал профилактической терапии и достичь цели — полного отсутствия кровотечений.

Препараты FVIII, доступные в клинической практике в Российской Федерации в настоящее время, имеют период полувыведения около 12 ч [6, 7]. Через 24 ч после введения активность FVIII снижается до 15 % [8]. Кроме того, существует ряд уже установленных (например, группа крови АВ0) и предполагаемых факторов, которые оказывают значительное воздействие на период полувыведения экзогенного FVIII у пациентов — от 6 до 25 ч [9]. Даже если за основу фармакокинетического моделирования взять указанный в инструкции период полувыведения, равный 12 ч, через сутки после введения препарата уровень FVIII будет падать ниже 12 % активности и в эти периоды значительно возрастает риск гемартрозов и кровотечений других локализаций (рис. 2).



Рис. 1. Влияние активности FVIII на частоту суставных кровотечений

Эмицизумаб — первый зарегистрированный в мире препарат нефакторной терапии гемофилии А

В 2017 г. в мире был зарегистрирован и одобрен к применению первый препарат нефакторной терапии для лечения ингибиторной формы гемофилии А эмицизумаб. В 2018 г. показания для эмицизумаба были расширены и сейчас его могут получать как пациенты с ингибиторной формой гемофилии А, так и с тяжелой формой гемофилии А без ингибирующих антител [10, 11]. В настоящее время эмицизумаб также зарегистрирован и доступен к применению по обоим показаниям в Российской Федерации и еще более чем в 90 странах мира.

Фармакокинетический профиль препарата FVIII со стандартным $T_{1/2}$

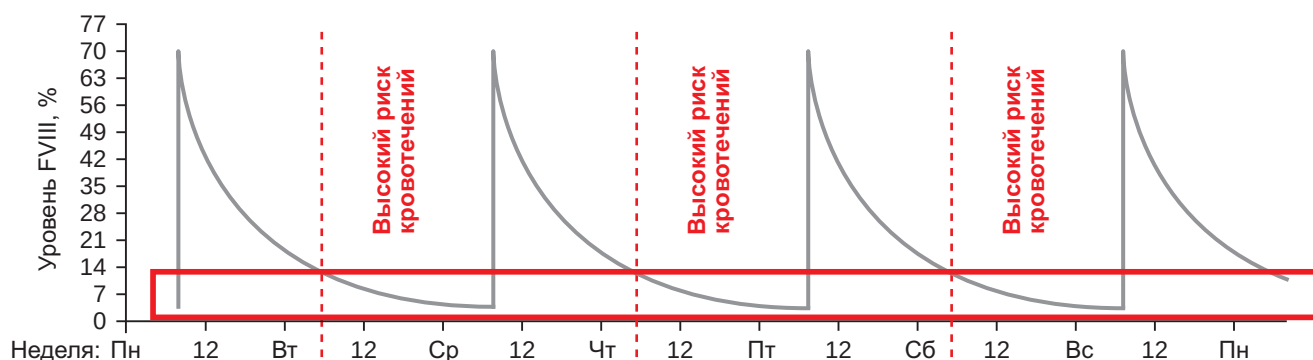


Рис. 2. Модель фармакокинетической кривой препарата FVIII со стандартным $T_{1/2}$

Эмицизумаб является биспецифичным моноклональным антителом, которое связывается с активированными FIX и FX, таким образом оно восполняет функцию недостающего FVIII и восстанавливает гемостаз у пациентов с гемофилией А [12–15]. Эмицизумаб применяется для профилактики кровотечений и не используется для их купирования. В случае уже свершившегося кровотечения пациенту необходимо назначать препараты FVIII или шунтирующего действия (ПШД).

Период полувыведения эмицизумаба составляет ~645 ч (26,9 дня) [16], что позволяет поддерживать его постоянную концентрацию в крови и избегать колебаний концентрации, которые присущи препаратам F свертывания крови (рис. 3). При концентрации эмицизумаба в крови 41–61,6 мкг/мл обеспечивается гемостатический потенциал, эквивалентный 20,3 % активности FVIII [17].

Результаты регистрационных клинических исследований эмицизумаба

Всего в программу III фазы клинических исследований эмицизумаба HAVEN1–4 были включены 390 пациентов как с ингибиторной, так и с неингибиторной формой гемофилии А. В программу исследований HAVEN1–4 включались как педиатрические пациенты (до 12 лет), так и подростки и взрослые (от 12 до 77 лет) [18–21].

Исследование HAVEN1, в которое вошли 109 пациентов с ингибиторной формой гемофилии А (32 больных младше 18 лет), показало, что 63 % из них не имели ни одного кровотечения за период наблюдения. Годовая частота кровотечений составила 3,3 при применении эмицизумаба против 15,7 при профилактическом применении ПШД. Применение эмицизумаба снижает годовую частоту кровотечений на 79 % в сравнении с профилактическим применением ПШД [19].

Исследование HAVEN2 включало 88 пациентов педиатрической популяции (возраст – 1–15 лет), 72 % которых получили терапию индукции иммунной толерантности. У 65 больных в возрасте младше 12 лет годовая частота кровотечений составила 0,3 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,17–0,50), и 77 % пациентов не имели ни одного кровотечения, требующего подключения терапии (рис. 4). С травмами были связаны 91 % всех кровотечений [20].

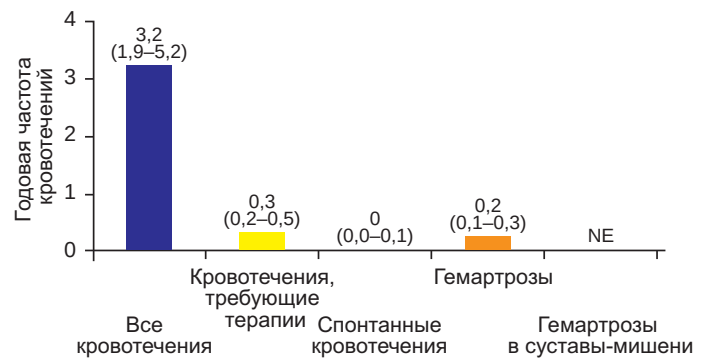


Рис. 4. Частота кровотечений у пациентов в исследовании HAVEN2

Таблица 1. Результаты исследования HAVEN4 у пациентов с гемофилией А старше 12 лет, независимо от наличия ингибитора

Показатель	Медиана годовой частоты кровотечений, 95 %ДИ	Доля пациентов, имевших 0–3 кровотечения в год, 95 %ДИ
Все кровотечения	2,1 (0,0–5,9)	80 % (65,1–91,2)
Кровотечения, потребовавшие лечения	0 (0,0–2,1)	90 % (76,9–97,3)
Спонтанные кровотечения, потребовавшие лечения	0 (0,0–0,0)	98 % (87,1–99,9)
Гемартрозы, потребовавшие лечения	0 (0,0–1,9)	95 % (83,5–99,4)
Гемартрозы в суставы-мишени, потребовавшие лечения	0 (0,0–0,0)	98 % (87,1–99,9)

В исследование HAVEN4 включались пациенты с тяжелой формой без ингибитора и с ингибиторной формой гемофилии А, в том числе детского возраста (3/41). Медиана годовой частоты гемартрозов в целом и в суставы-мишени составила 0 и 95–98 % пациентов имели от 0 до 3 гемартрозов в течение года (табл. 1) [21].

Результаты клинических исследований позволили включить эмицизумаб в зарубежные [22, 23] и российские рекомендации по лечению пациентов с гемофилией А [24]. В последней редакции рекомендаций Всемирной федерации гемофилии отмечено, что для пациентов с тяжелой формой гемофилии А без ингибирующих антител профилактика эмицизумабом позволит предотвратить гемартроз, спонтанное и прорывное кровотечения [22].

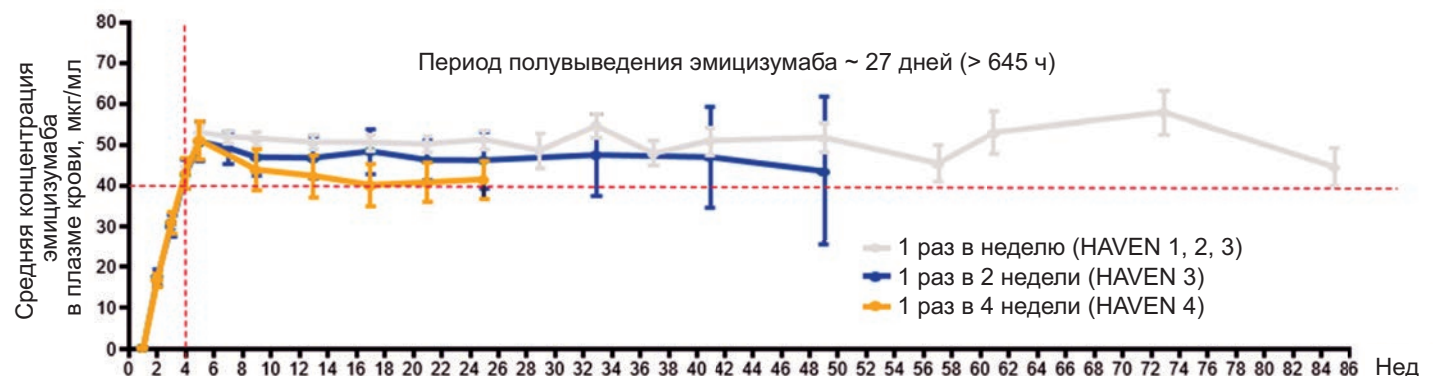


Рис. 3. Фармакокинетическая кривая эмицизумаба у пациентов с гемофилией А по результатам исследований HAVEN1–4 [18–21]

Таблица 2. Промежуточные результаты исследования III фазы эффективности и безопасности эмицизумаба STASEY [25]

Показатель	Значение	Доля пациентов без кровотечений
Средняя годовая частота гемартрозов	0,3	93,3 %
Средняя годовая частота спонтанных кровотечений	0,3	91,8 %
Средняя годовая частота кровотечений, требующих терапии	0,5	85,6 %
Средняя годовая частота кровотечений, всего	1,3	62,1 %

Продолжающиеся исследования и данные мирового опыта клинического применения эмицизумаба

В исследовании STASEY, в которое вошли пациенты из России, средняя годовая частота всех кровотечений составила 1,3, частота гемартрозов — 0,3. Ни одного эпизода гемартроза в течение года не имели 93,3 % пациентов и ни одного кровотечения, которое потребовало бы терапии, — 85,6 % больных (табл. 2) [25].

В рамках исследования STASEY было проведено 40 оперативных вмешательств (31 малого объема и 9 большого объема). Установлено, что при выполнении малых хирургических вмешательств дополнительного введения гемостатических препаратов не потребовалось, операции большого объема проводили с дополнительным введением ПШД или препаратов FVIII [26].

В настоящее время накоплен опыт применения эмицизумаба у 8200 пациентов в более чем 90 странах мира [27].

В Великобритании в рамках реальной клинической практики проанализирован опыт терапии 172 пациентов с гемофилией А, 81 из которых был переведен на профилактику эмицизумабом. В 3 случаях одновременно с на-

значением эмицизумаба проводилась терапия индукции иммунной толерантности. Не имели ни одного кровотечения 89 % пациентов, средняя годовая частота гемартрозов составила 0 [28].

Предотвращение гемартрозов является приоритетной задачей терапии гемофилии. В последней редакции рекомендаций Всемирной федерации гемофилии предотвращение гемартрозов и повреждения суставов так же стоит на 1-м месте среди целей и приоритетов лечения гемофилии [22]. Достижение цели 0 кровотечений в год помогает предотвратить повреждение сустава, развитие гемофилической артропатии [29] и, как следствие, инвалидизацию пациента. По данным отчета Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, ежегодно 150–180 пациентов с гемофилией признаются инвалидами [30], и артропатия вносит в это достаточно значимый вклад.

Как показывают регистрационные исследования и мировой опыт применения, эмицизумаб обеспечивает надежную защиту от кровотечений, значительно снижает частоту гемартрозов и может помочь оптимизировать терапию пациентов с тяжелой формой гемофилии А с ингибитором или без.

Российский опыт применения эмицизумаба

В настоящее время 55 российских пациентов в разных регионах страны получают эмицизумаб как в рамках клинических исследований, так и в рамках реальной клинической практики. Основную их часть составляют дети с ингибиторной формой гемофилии А — 34 из 55 больных.

В данном спецвыпуске журнала коллектив авторов представляет вашему вниманию опыт применения первого зарегистрированного в Российской Федерации препарата нефакторной терапии гемофилии А эмицизумаба у детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Larsson S.A. Life expectancy of Swedish hemophiliacs, 1831–1980. *Br J Haematol* 1985;59:593–602. doi: 10.1111/j.1365-2141.1985.tb07353.x.
- Skjefstad K., Solberg O., Glosli H., von der Lippe C., Feragen K.B. Life expectancy and cause of death in individuals with haemophilia A and B in Norway, 1986–2018. *Eur J Haematol* 2020. doi: 10.1111/ejh.13494.
- Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P., Key N.S., Kitchen S., Llinas A., Ludlam C.A., Mahlangu J.N., Mulder K., Poon M.C., Street A., Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19:e1–47. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.
- Jiménez-Yuste V., Auerswald G., Benson G., Lambert T., Morfini M., Remor E., Zupančić Salek S. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. *Blood Transfus* 2014;12(3):314–9. doi: 10.2450/2014.0298-13.
- den Uijl I.E., Mauser Bunschoten E.P., Roosendaal G., Schutgens R.E.G., Biesma D.H., Grobbee D.E., Fischer K. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia* 2011;17(6):849–53. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02539.x.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Иммунал. [Электронный ресурс]: https://www.vidal.ru/drugs/immunat_6089#kinetics (дата обращения 09.2020). [Instructions for the medical use of the drug Immunat. [Electronic resource]: https://www.vidal.ru/drugs/immunat_6089#kinetics (appeal date 09.2020). (In Russ.).]
- Инструкция по медицинскому применению препарата Октанат. [Электронный ресурс]: https://www.vidal.ru/drugs/octanate_23641#kinetics (дата обращения 09.2020). [Instructions for the medical use of the drug Octanate. [Electronic resource]: https://www.vidal.ru/drugs/octanate_23641#kinetics (appeal date 09.2020). (In Russ.).]
- Valke L.F.G., Bukkems L.H., Barteling W., Laros-van Gorkom B.A.P., Blijlevens N.M.A., Mathôt R.A.A., van Heerde W.L., Schols S.E.M. Pharmacodynamic monitoring of factor VIII replacement therapy in hemophilia A: combining thrombin and plasmin generation. *J Thromb Haemost* 2020. doi: 10.1111/jth.15106.
- García-Martínez I., Borràs N., Martorell M., Parra R., Altisent C., Ramírez L., Álvarez-Román M.T., Nuñez R., Megías-Vericat J.E., Corrales I., Alonso S., Vidal F. Common Genetic Variants in ABO and CLEC4M Modulate the Pharmacokinetics of Recombinant FVIII in Severe Hemophilia A Patients. *Thromb Haemost* 2020;120(10):1395–406. doi: 10.1055/s-0040-1714214.
- FDA approves emicizumab-kxwh for hemophilia A with or without factor VIII inhibitors. [Электронный ресурс]: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-emicizumab-kxwh-hemophilia-or-without-factor-viii-inhibitors> (дата обращения 09.2020).
- Hemlibra. European Medicines Agency. [Электронный ресурс]: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra> (дата обращения 09.2020).
- Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callaghan M.U., Young G., Santagostino E., Kruse-Jarres R., Negrier C., Kessler C., Valente N., Asikanius E., Levy G.G., Windyga J., Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377(9):809–18. doi: 10.1056/NEJMoa1703068.

13. Uchida N., Sambe T., Yoneyama K., Fukazawa N., Kawanishi T., Kobayashi S., Shima M. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood* 2016;127(13):1633–41. doi: 10.1182/blood-2015-06-650226.
14. Shima M., Hanabusa H., Taki M., Matsushita T., Sato T., Fukutake K., Fukazawa N., Yoneyama K., Yoshida H., Nogami K. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016;374(21):2044–53. doi: 10.1056/NEJMoa1511769.
15. Kitazawa T., Igawa T., Sampei Z., Muto A., Kojima T., Soeda T., Yoshihashi K., Okuyama-Nishida Y., Saito H., Tsunoda H., Suzuki T., Adachi H., Miyazaki T., Ishii S., Kamata-Sakurai M., Iida T., Harada A., Esaki K., Funaki M., Moriyama C., Tanaka E., Kikuchi Y., Wakabayashi T., Wada M., Goto M., Toyoda T., Ueyama A., Suzuki S., Haraya K., Tachibana T., Kawabe Y., Shima M., Yoshioka A., Hattori K. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* 2012;18(10):1570–4. doi: 10.1038/nm.2942.
16. Инструкция по медицинскому применению препарата Эмицизумаб. [Электронный ресурс]: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727.htm#farmakokinetika (дата обращения 09.2020). [Instructions for the medical use of the drug Emicizumab. [Electronic resource]: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727.htm#farmakokinetika (appeal date 09.2020). (In Russ.)].
17. Schmitt C., Adamkewicz J.I., Xu J., Petry C., Catalani O., Young G., Negrier C., Callaghan M.U., Levy G.G. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Emicizumab in Persons with Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors: HAVEN 1 Study. *Thromb Haemost* 2020. doi: 10.1055/s-0040-1717114.
18. Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., Negrier C., Niggli M., Mancuso M.E., Schmitt C., Jiménez-Yuste V., Kempton C., Dhalluin C., Callaghan M.U., Buján W., Shima M., Adamkewicz J.I., Asikanius E., Levy G.G., Kruse-Jarres R. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018;379(9):811–22. doi: 10.1056/NEJMoa1803550.
19. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callaghan M.U., Young G., Santagostino E., Kruse-Jarres R., Negrier C., Kessler C., Valente N., Asikanius E., Levy G.G., Windyga J., Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377(9):809–18. doi: 10.1056/NEJMoa1703068.
20. Young G., Liesner R., Chang T., Sidonio R., Oldenburg J., Jiménez-Yuste V., Mahlangu J., Kruse-Jarres R., Wang M., Uguen M., Doral M.Y., Wright L.Y., Schmitt C., Levy G.G., Shima M., Mancuso M.E. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019;134(24):2127–38. doi: 10.1182/blood.2019001869.
21. Pipe S.W., Shima M., Lehle M., Shapiro A., Chebon S., Fukutake K., Key N.S., Portron A., Schmitt C., Podolak-Dawidziak M., Bienz N.S., Hermans C., Campinha-Bacote A., Kiialainen A., Peerlinck K., Levy G.G., Jiménez-Yuste V. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2019;6(6):e295–305. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30054-7.
22. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., Kitchen S., Sutherland M., Pipe S.W., Manuel C., Mahlangu J., Ragni M.V., Windyga J., Llinás A., Goddard N.J., Mohan R., Poonnoose P.M., Feldman B.M., Zelman Lewis S., van den Berg H.M., Pierce G.F.; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia*, 3rd edition. *Haemophilia* 2020;26 Suppl 6:1–158. doi: 10.1111/hae.14046.
23. Collins P.W., Liesner R., Makris M., Talks K., Chowdary P., Chalmers E., Hall G., Riddell A., Percy C.L., Hay C.R., Hart D.P. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia* 2018;24:344–7. doi: 10.1111/hae.13495.
24. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свирин П.В., Мамаев А.Н., Галстян Г.М. Гемофилия А. Клинические рекомендации, 2018. С. 17. [Zozulya N.I., Kumskova M.A., Polyanskaya T.Yu., Svirin P.V., Mamaev A.N., Galstyan G.M. Hemophilia A. Clinical guidelines, 2018. P. 17. (In Russ.)].
25. Jiménez-Yuste V., Santagostino E., Klamroth R., Castaman G., Shanmukhaiah C., Rangarajan S., García Chavez J., Martínez R., Kenet G., Robson S., Schmitt C., Meier O., Ozelo M. Second Interim Analysis Results from the STASEY Trial: A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Emicizumab Prophylaxis in People with Hemophilia A (PwHA) with FVIII Inhibitors [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4 (Suppl 1).
26. Castaman G., Santagostino E., Kremer Hovinga J., Schutgens R., Robson S., Meier O., Jiménez-Yuste V. Surgical Experience from the Phase III STASEY Trial of Emicizumab Prophylaxis in Persons with Hemophilia A (PwHA) with FVIII Inhibitors: Data from the Second Interim Analysis [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4 (Suppl 1).
27. Roche - New follow-up phase III data reinforce the long-term benefit of Roche's Hemlibra for people with haemophilia A. [Electronic resource]: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-12-07.htm>.
28. Wall C., Xiang H., Palmer B., Collins P., Hart D., Hall G., Chalmers E., Benson G., Evans G., Liesner R., Makris M., Harrison C., Mangles S., Maclean R., Shapiro S., Stephensen D., Sartain P., Hay C. Real World Efficacy of Emicizumab in Haemophilia A with Inhibitors: A Report from the UK National Haemophilia Database [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4 (Suppl 1).
29. Rodriguez-Merchan E.C., De la Corte-Rodriguez H. Complications of hemophilia in the elbow: current management. *Expert Rev Hematol* 2020;13(9):991–1001. doi: 10.1080/17474086.2020.1803061.
30. Отчет по НИР «Определение количества пациентов с поставленным диагнозом Гемофилия А с ингибитором и без на территории РФ». М., 2019. С. 7. [Research report “Determination of the number of patients with a diagnosis of Hemophilia A with and without an inhibitor on the territory of the Russian Federation”. М., 2019. P. 7. (In Russ.)].

Опыт применения эмицизумаба у пациента с неэффективной индукцией иммунной толерантности

Ю.Е. Белкина

ГБУЗ РК «Симферопольская городская детская клиническая больница»;
Россия, Республика Крым, 295026, Симферополь, улица Семашко, 6

Введение

В 30 % случаев тяжелой формы гемофилии А заместительная терапия осложняется формированием ингибирующих антител к фактору (F) VIII, что приводит к ее неэффективности в дальнейшем [1]. Режим индукции иммунной толерантности (ИИТ), вошедший в клиническую практику с 1994 г., позволяет элиминировать ингибирующие антитела и продолжить заместительную терапию. Но примерно в одной трети случаев ИИТ может оказаться неэффективной [2, 3].

Нами представлен клинический случай ребенка с тяжелой формой гемофилии А, высоким титром антител к FVIII, неудачной попыткой ИИТ и инвалидизацией в результате развития гемофилической артропатии. При применении эмицизумаба состояние ребенка драматически улучшилось, не зарегистрировано ни одного спонтанного кровотечения, восстановилась подвижность, без осложнений проведено хирургическое вмешательство.

Описание клинического случая

Ребенок М., 2008 г.р., впервые попал под наблюдение в возрасте 9 месяцев, когда родители обратили внимание на образование гематом при ползании и попытках встать на ножки.

Из анамнеза известно, что дедушка ребенка по материнской линии страдал ингибиторной формой гемофилии А.

По результатам обследования уровень FVIII составил 0,3 %. По клиническим, анамнестическим и лабораторным данным был установлен диагноз: гемофилия А, тяжелая форма.

Тактика лечения

Назначена первичная профилактика препаратом плазматического FVIII в дозе 250 МЕ/кг в неделю с повышением дозы по мере роста. На фоне терапии сохранялось до 10–12 кровотечений в год, в том числе гемартрозы.

В ноябре 2013 г. развился гемартроз левого коленного сустава с выраженным болевым синдромом, назначена заместительная терапия, которая не оказала гемостатического эффекта. На основании клинических данных заподозрено развитие ингибиторных антител к FVIII. В связи с отсутствием реагентов в лаборатории определение уровня антител произведено только в декабре 2014 г., он составил 122 БЕ/мл. Установлен диагноз: гемофилия А, тяжелая форма с высоким титром ингибиторных антител.

В январе 2014 г. ребенок госпитализирован с гемартрозом левого коленного сустава с выраженным болевым синдромом без ответа на проводимую заместительную терапию. Проведен курс иммуносупрессивной терапии (метилпред-

низолон 30 мг/кг курсом 7 дней, циклофосфамид 200 мг/м² курсом 2 дня) с выраженным клиническим эффектом, гемартроз купирован, эффективность FVIII восстановлена. Назначена шунтирующая терапия антиингибиторным коагулянтным комплексом (АИКК) по требованию в связи с недостаточным количеством препарата для профилактического режима. На фоне терапии периодически развивались рецидивы гемартроза левого коленного сустава (рис. 1).



Рис. 1. Гемартроз на фоне применения АИКК (согласие родителей и пациента на публикацию снимков получено)

В сентябре 2014 г. повторная госпитализация по поводу гемартроза левого коленного сустава с выраженным болевым синдромом и ограничением движения. Назначена профилактическая шунтирующая терапия препаратом эптаког альфа с умеренным положительным эффектом.

В мае 2015 г. начата терапия ИИТ препаратами FVIII в дозировке 3000 МЕ 2 раза в сутки + эптаког альфа по требованию. Ранее начать ИИТ не представлялось возможным ввиду отсутствия препаратов. В связи с затрудненным венозным доступом установлен подкожный венозный порт, в месте установки которого в течение месяца развилась инфекция мягких тканей, что потребовало его удаления на фоне терапии эптакогом альфа.

В течение первых 7 мес ИИТ привела к снижению титра ингибирующих антител до 40,8 БЕ/мл и улучшению клинического состояния ребенка, но затем оно стало прогрессивно ухудшаться, отмечалось как клиническое, так и лабораторное прогрессирование заболевания, титр ингибирующих антител вырос до 400,0 БЕ/мл. Сохранялись рецидивы гемартрозов, дважды проводились курсы иммуносупрессивной терапии с введением высоких доз внутривенных иммуноглобулинов с кратковременным эффектом.

В марте 2018 г. ребенку проведена химическая синовэктомия правого голеностопного и левого коленного суставов. Отмечался выраженный положительный эффект в виде прекращения кровотечений в данные суставы в течение года.

После 15 мес ИИТ была признана неэффективной и назначена шунтирующая терапия АИКК в дозе 1500 ЕД через день, что привело к снижению частоты кровотечений с 6 в месяц до 6 в год.

В 2018 г. доза АИКК увеличена до 3000 ЕД через день в связи с ростом ребенка. Полного гемостатического эффекта достичь не удалось: за 2018 г. у пациента случилось 12 кровотечений, кровотечений в синовиэктомизированные суставы за этот период не отмечено.

В феврале 2019 г. ребенок госпитализирован в связи с развитием келоидного рубца над камерой действующего порта и инфекции мягких тканей. При установке нового подкожного порта началось кровотечение с формированием обширной гематомы в мягкие ткани грудной клетки. Назначена терапия АИКК в дозе 8000 ЕД/сут в течение 4 дней и затем 4000 ЕД/сут еще в течение 10 дней. Кровотечение купировано.

В мае 2019 г. ребенок госпитализируется с выраженной болью в грудной клетке слева, фебрильной лихорадкой. При обследовании обнаружен геморрагический плеврит, проведены антибактериальная и гемостатическая терапия АИКК в дозе 4000 ЕД 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Спустя месяц, в июне 2019 г., ребенок снова госпитализируется с гемартрозом правого локтевого и левого голеностопного суставов, жалобами на выраженный болевой синдром, ограничивающий движение и значительно снижающий качество жизни пациента. Назначена гемостатическая терапия в объеме 56 000 ЕД АИКК. Однако сохраняются болезненность и увеличение размеров левого голеностопного сустава, наблюдается контрактура правого локтевого сустава с выраженным ограничением движения до 80° при сгибании и 130° при разгибании. Во время текущей госпитализации развилась инфекция мягких тканей в области подкожного порта, что снова потребовало госпитализации ребенка. Проведена антибактериальная терапия, над портом сформировался келоидный рубец.

Спустя 12 дней, в июне 2019 г., ребенок повторно госпитализируется с эпизодом гемартроза левого локтевого сустава, на купирование которого потребовалось 40 000 ЕД АИКК.

В июле 2019 г. ребенок госпитализирован с гемартрозом левого коленного сустава, жалобами на сильные боли, ограничение движения. Несмотря на интенсивную гемостатическую терапию максимальными дозами АИКК, гемартроз не удалось купировать до ноября 2019 г. Ребенок не мог опираться на левую ногу, ходить, с июля был вынужден передвигаться в инвалидной коляске. Болевой синдром резко снижал качество жизни. При рентгенологическом обследовании обнаружен гемартроз обоих коленных суставов, больше слева (рис. 2). При осмотре отмечается атрофия мышц голени и бедра слева, контрактура левого коленного сустава с ограничением движения в суставе до 90° при сгибании и 140° при разгибании.

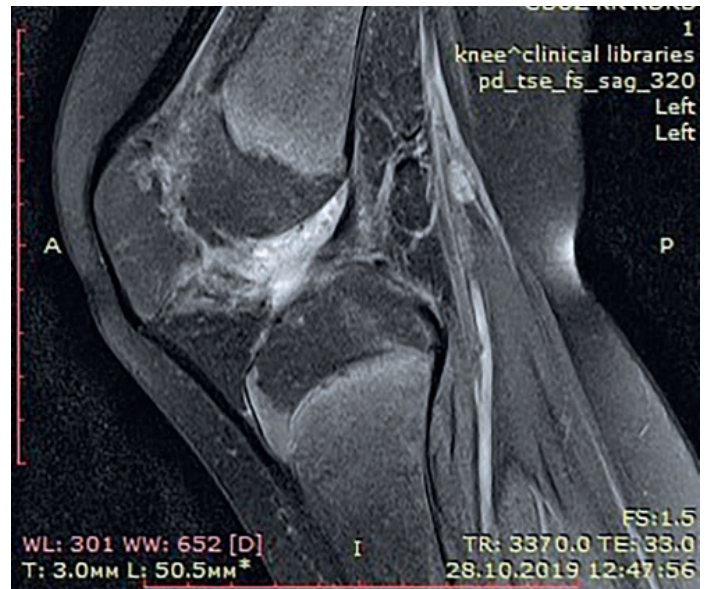


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография левого коленного сустава

В сентябре 2019 г. после удаления молочных зубов развивается кровотечение, осложнившееся тяжелой постгеморрагической анемией (гемоглобин — 48 г/л). Ребенка экстренно госпитализируют, проводят массивную гемостатическую терапию (АИКК, транексамовая кислота, эптакоег альфа), трансфузии отмытых эритроцитов. Кровотечение купировано.

В связи с нарастающим ухудшением состояния пациента, выраженной анемией на фоне кровотечений, повторяющимися гемартрозами, постоянным болевым синдромом и инактивацией проводимая гемостатическая терапия признана неэффективной. В декабре 2019 г. ребенок переведен на нефакторную терапию эмицизумабом.

Ребенок получил нагрузочную дозу 3 мг/кг/нед подкожно в течение первых 4 недель терапии и затем был переведен на поддерживающий режим 1,5 мг/кг/нед подкожно.

За 9 мес наблюдения на фоне профилактической терапии эмицизумабом не зарегистрировано ни одного спонтанного кровотечения, без осложнений прошла смена 2 молочных зубов.

В апреле 2020 г. проведено хирургическое удаление подкожного порта, инфильтрата мягких тканей и свищевого хода. Периоперационно в целях гемостаза назначена транексамовая кислота в дозе 1500 мг/сут. На 3-и сутки после вмешательства в подмышечной области справа образовалась гематома около 3 см в диаметре. Назначен эптакоег альфа в дозе 4,8 мг каждые 12 ч с выраженным положительным эффектом, длительностью 7 дней до полного заживления и разрешения гематомы. Терапия эмицизумабом продолжена в прежнем режиме.

У ребенка полностью купировался болевой синдром и стало возможным проведение лечебной физкультуры. В результате удалось достичь разгибания коленного сустава до 160°. В настоящее время ребенок ходит самостоятельно, не нуждается в инвалидной коляске.

Обсуждение

Ведение пациентов с тяжелой формой гемофилии А зачастую вызывает затруднения. Как показывает продемонстрированный нами случай, возможности факторной терапии ограничены, особенно у больных с ингибиторной формой гемофилии. Факторная терапия таких пациентов является малоэффективной, что ведет к повторяющимся кровотечениям, развитию тяжелой артропатии и инвалидизации. В представленном нами клиническом случае, несмотря на массивную факторную терапию, было поражено большинство крупных суставов с развитием контрактур, ограничением подвижности и постоянным болевым синдромом, возникали жизнеугрожающие кровотечения, ребенок большую часть года проводил в больнице. Течение заболевания привело к тяжелой инвалидизации и невозможности ходить самостоятельно в возрасте 11 лет.

Применение эмицизумаба позволило полностью остановить спонтанные кровотечения. У ребенка без осложнений прошла смена 2 молочных зубов. Сам пациент отмечает отсутствие болевого синдрома, который постоянно беспокоил его ранее, он не нуждается в инвалидном кресле, может посещать занятия лечебной физкультурой. Снижение бремени болезни позволило ребенку вернуться в школу и социально адаптироваться.

Появление нефакторной терапии является новым значимым этапом в лечении гемофилии А. В настоящее время целью профилактической терапии при данном заболевании является отсутствие спонтанных кровотечений. Внедрение эмицизумаба в широкую практику врача-гематолога может помочь в достижении этой цели, а также снизить риск инвалидизации ребенка.

Схема клинического случая



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свирин П.В., Мамаев А.Н., Галстян Г.М. Гемофилия А. Клинические рекомендации, 2018. С. 17. [Zozulya N.I., Kumsikova M.A., Polyanskaya T.Yu., Svirin P.V., Mamaev A.N., Galstyan G.M. Hemophilia A. Clinical guidelines, 2018. P. 17. (In Russ.).]
- Brackmann H.H., Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophilic with factor-VIII inhibitor, high responder. Lancet 1977; 2(8044):933. doi: 10.1016/s0140-6736(77)90871-6.
- DiMichele D.M. Immune tolerance in haemophilia: the long journey to the fork in the road. Br J Haematol 2012;159(2):123–34. doi: 10.1111/bjh.12028.

Клинический случай: использование эмицизумаба у ребенка с ингибиторной формой гемофилии А

В.Г. Демихов, В.Б. Скобин

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольная, 9

Введение

Современные методы терапии гемофилии направлены на полное исключение геморрагических эпизодов. Использование плазматических концентратов фактора (F) VIII или рекомбинантного FVIII в профилактическом режиме позволяет достичь данного результата или приблизиться к нему [1].

Тяжелым нежелательным явлением, осложняющим терапию FVIII, является появление ингибирующих антител к нему. Наличие ингибитора делает неэффективным дальнейшее использование FVIII в стандартных дозах для лечения и профилактики кровотечений, более того, может приводить к росту титра ингибитора. Применение антиингибиторного коагулянтного комплекса (АИКК) и активированного FVII у пациентов с ингибитором позволяет купировать геморрагические проявления заболевания, однако эффективность использования шунтирующих препаратов значительно ниже, чем эффективность FVIII у пациентов без ингибитора. Индукция иммунной толерантности (ИИТ) должна проводиться у всех пациентов при наличии такой возможности, однако она сопряжена с трудностями многократного внутривенного введения (до 730 раз в год). В большинстве случаев такая лечебная тактика требует установки системы центрального венозного доступа, который у пациентов с гемофилией нередко ассоциируется со значительным количеством осложнений, таких как кровотечения и инфицирование. Кроме того, ИИТ эффективна приблизительно в 70 % случаев. Появление в клинической практике эмицизумаба, который имитирует действие FVIII, сделало возможной успешную профилактику геморрагий у пациентов с ингибиторной формой гемофилии при невозможности или неэффективности ИИТ. Согласно литературным данным, использование эмицизумаба у пациентов с ингибитором значительно более эффективно, чем профилактика с помощью АИКК [2].

Описание клинического случая

Пациент Ч., ребенок от 5-й беременности, протекавшей без осложнений, вторых срочных нормальных родов. Раннее развитие без особенностей. Семейный анамнез отягощен: у родного брата дяди по линии матери — гемофилия А, тяжелая форма.

В возрасте полутора месяцев отмечалось длительное кровотечение из пальца после взятия анализа крови. Из анамнеза известно, что после внутримышечной инъекции в родильном доме образовалась большая гематома на ягодиче. Пациент был направлен к врачу-гематологу. В анализах крови: активированное частичное тромбопластиновое время — 142 с, активность FVIII — 0,13 %. Установлен диагноз: гемофилия А, тяжелая форма. Наблюдались обширные напряженные подкожные гематомы, межмышечная гематома ягодичной области.

В возрасте 1 года и 1 месяца пациенту было начато введение плазменного концентрата FVIII в профилактическом режиме (40 МЕ/кг 1 раз в неделю). В связи с перебоями обеспечения препаратами за несколько месяцев сменились 3 торговых наименования препарата. В возрасте полутора лет, в январе 2017 г., выявлен высокореагирующий ингибитор FVIII (18,8 БЕ).

После выявления ингибитора введение концентрата FVIII прекращено и начато лечение АИКК в дозе 100 ЕД/кг по требованию. От профилактической терапии родители отказались в связи с плохим венозным доступом. На фоне лечения наблюдались повторные гемартрозы правого локтевого сустава, сформировался сустав-мишень. Для купирования болей и восстановления подвижности сустава пациенту требовалось до 10 введений АИКК в дозе 100 ЕД/кг массы тела. Кроме этого, наблюдались межмышечные гематомы левой и правой ягодиц, левой икроножной мышцы, напряженные подкожные гематомы.

На фоне введения АИКК в режиме по требованию развивалось до 11 кровотечений в год, в том числе 5 гемартрозов правого локтевого сустава.

С декабря 2018 г. начато профилактическое введение АИКК по 100 ЕД/кг 3 раза в неделю с дополнительным введением при кровотечениях.

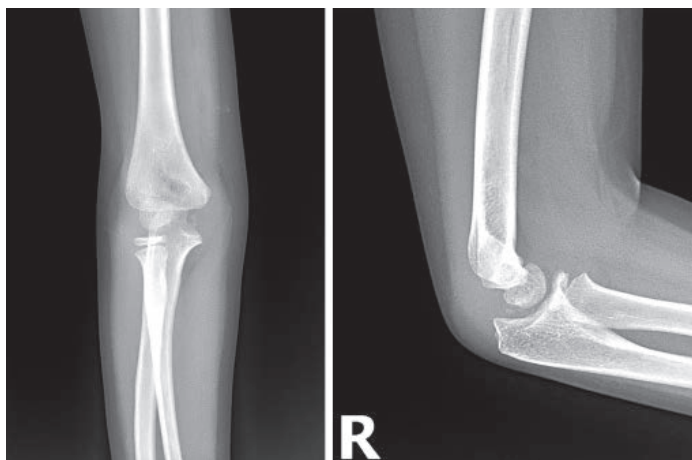
На фоне профилактического введения АИКК наблюдались повторные гемартрозы локтевых суставов, межмышечные гематомы левой и правой икроножной мышцы, напряженные подкожные гематомы в местах ушибов. Всего за 1,5 года профилактической терапии произошло 6 гемартрозов (5 гемартрозов правого локтевого сустава (сустав-мишень), 1 гемартроз левого локтевого сустава).

Годовая частота кровотечений на фоне введения АИКК в профилактическом режиме 100 ЕД/кг 3 раза в неделю составила 8 раз.

В повторных анализах сохранялось присутствие низко-реагирующего ингибитора FVIII.

Несмотря на повторные гемартрозы правого локтевого сустава, благодаря своевременной массивной гемостатической терапии АИКК выраженных признаков гемофилической артропатии по данным инструментальных обследований не обнаружено (рисунок).

В связи с недостаточной эффективностью профилактического введения АИКК, рецидивирующими гемартрозами правого локтевого сустава, частыми травмами, связанными с гиперактивностью ребенка, отсутствием возможности полноценного лечения при гемартрозах (по кратности введения и продолжительности), отсутствием возможности проведения ИИТ из-за плохого периферического венозного доступа и высокого риска, связанного с установкой порт-системы, принято решение о переводе пациента на лечение эмицизумабом.



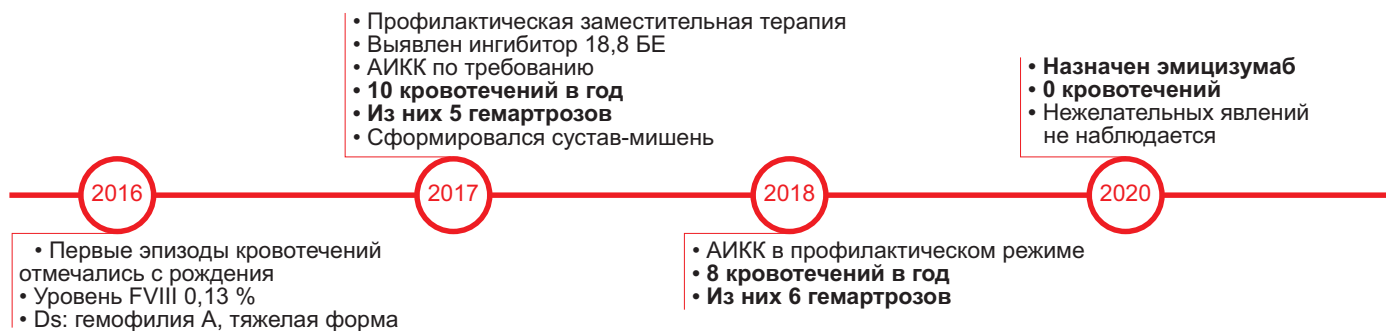
Рентгенограмма правого локтевого сустава

Схема клинического случая

С июля 2020 г. проводится лечение препаратом эмицизумаб в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в неделю после введения нагрузочной дозы. Лечение переносит хорошо. За время наблюдения с июля 2020 г. по настоящее время геморрагических явлений у ребенка не наблюдается, несмотря на сохраняющуюся гиперактивность. Нежелательных явлений, связанных с введением эмицизумаба не отмечено.

Обсуждение

Наш первый опыт использования эмицизумаба при ингибиторной форме гемофилии А показывает высокую эффективность по сравнению с применением препарата шунтирующего действия по требованию и в режиме профилактики. Отмечаются простота введения и хорошая переносимость препарата.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свирин П.В., Мамаев А.Н., Галстан Г.М. Гемофилия А. Клинические рекомендации, 2018. С дополнениями от 2020 г. [Zozulya N.I., Kumskova M.A., Polyanskaya T.Yu., Svirin P.V., Mamaev A.N., Galstan G.M. Hemophilia A. Clinical guidelines, 2018. With additions from 2020. (In Russ.)].
2. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callaghan M.U., Young G., Santagostino E., Kruse-Jarres R., Negrier C., Kessler C., Valente N., Asikanius E., Levy G.G., Windyga J., Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017;377(9):809–18. doi: 10.1056/NEJMoa1703068.

Применение эмицизумаба у ребенка с развитием ингибирующих антител после 3 лет профилактической заместительной терапии

Т.А. Колясина

ГБУЗ «Областная детская больница»;

Россия, 693006, Сахалинская область, Южно-Сахалинск, ул. Ленина, 31

Введение

Гемофилия является не только медицинской, но и социальной проблемой. Дети, страдающие гемофилией, чувствуют себя «обиженными судьбой», так как постоянно ограничивают себя: пока другие играют в активные игры, занимаются спортом, ребенок с гемофилией уже в детском возрасте осознает, что активный образ жизни для него опасен. Это может приводить к определенным эмоциональным последствиям, включая депрессивные симптомы. Больные гемофилией более замкнуты и чаще подвергаются буллингу, чем одноклассники [1, 2]. Постоянные запреты на желаемую активность не способствуют социальной адаптации таких детей. У подростков с гемофилией компенсаторно повышается склонность к бунту и рискованному поведению [3, 4].

Необходимость постоянных внутривенных вливаний также оказывает влияние на качество жизни ребенка с гемофилией. Установка центральных венозных систем не облегчает жизнь пациентов и их родителей, так как, несмотря на пользу устройств, повышается тревожность из-за незнания того, как их использовать и риска инфекций [5].

Нами представлен клинический случай применения эмицизумаба у ребенка с первым эпизодом гемартроза в 4 года, несмотря на полноценную профилактическую терапию.

Описание клинического случая

Пациент Д., 2016 г.р., впервые попал под наблюдение в возрасте 7 месяцев, когда при попытке встать на ножки ребенок упал на ягодицы. Через несколько часов стал ограничивать движения ног, при прикосновении к месту ушиба — плакал. Появился видимый отек ягодицы, локальная гипертермия. Родители обратились к врачу-педиатру по месту жительства, где при обследовании на ультразвуковом исследовании выявлена межмышечная гематома, в анализе крови снижение уровня гемоглобина до 92 г/л. Направлен на консультацию к врачу-гематологу.

При осмотре гематологом по передней поверхности голени обнаружены мелкие межмышечные гематомы, угасающая межмышечная гематома правой ягодичной области. По данным коагулограммы: уровень VIII фактора (F) свертывания крови — 1 %, F Виллебранда — 143 %, FIX — 93 %, активированное частичное тромбопластиновое время — 95 с, фибриноген — 3,5 г/л, протромбин по Квику — 98 %, Международное нормализованное отношение — 1,03, антипротромбин III — 117 %, протеин С — 71 %, D-димер — 1497 нг/мл.

На основании клинических и лабораторных данных был установлен диагноз: гемофилия А, тяжелая форма. Назначена профилактическая заместительная терапия плазменным препаратом FVIII.

В июне 2019 г. при плановом обследовании выявлен ингибитор в титре 2 БЕ, терапия заменена на октоког альфа по 35 ЕД/кг 3 раза в неделю, инъекции проводились в условиях процедурного кабинета в связи с затруднениями у родителей при проведении внутривенных инъекций. Лечение переносил удовлетворительно.

В декабре 2019 г. ребенок госпитализирован с межмышечной гематомой головки икроножной мышцы. Назначена терапия октокогом альфа в дозе 100 МЕ/кг/сут через день. Гематома с регрессией.

В январе 2020 г. в возрасте 3,5 года на фоне постоянной профилактической терапии зарегистрирован первый эпизод гемартроза. Ребенок госпитализируется с жалобами на выраженную боль и ограничение движения в области правого коленного сустава. Стандартная гемостатическая терапия не оказала эффекта, гемартроз удалось купировать введением антиингибиторного коагулянтного комплекса (АИКК) в дозе 1000 ЕД/сут в течение 2,5 дня. Гемартроз купирован.

В феврале 2020 г. ребенок вновь госпитализируется с обширной гематомой в ткани правого верхнего века, множественными межмышечными гематомами. По результатам гемограммы определяется постгеморрагическая анемия (эритроциты — $3,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 92 г/л). Назначен АИКК в дозе 2000 ЕД/сут.

В связи с тем, что на фоне полноценной профилактической заместительной терапии за 3 мес возникло 3 кровотечения, включая гемартроз, которые не купировались введением препаратов FVIII и потребовали введения высоких доз АИКК, было заподозрено увеличение титра ингибирующих антител к FVIII. При обследовании обнаружен крайне высокий титр ингибитора, равный 1475 БЕ.

Для решения вопроса о дальнейшей терапии пациент проконсультирован в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, где ввиду высокой частоты кровотечений, случившегося гемартроза в возрасте 4 лет и неэффективности текущей терапии у больного с ингибиторной гемофилией А было рекомендовано сменить ее на нефакторную профилактику эмицизумабом.

С мая 2020 г. ребенку назначена терапия эмицизумабом в дозе 1,5 мг/кг в неделю после нагрузочной дозы. Препарат закуплен за счет регионального бюджета.

За 6 мес наблюдения не зарегистрировано ни одного кровотечения. Переносимость препарата хорошая, нежелательных явлений не отмечено. Через 3 мес терапии эмицизумабом повторно определен титр ингибитора, он снизился до уровня 920 БЕ. Родители отмечают драматическое улучшение всего ритма их жизни, который раньше был выстроен вокруг постоянных посещений больницы для внутривенных инъекций.

Обсуждение

Представленным клиническим случаем мы хотим продемонстрировать не только медицинскую, но и социальную и психологическую сторону болезни.

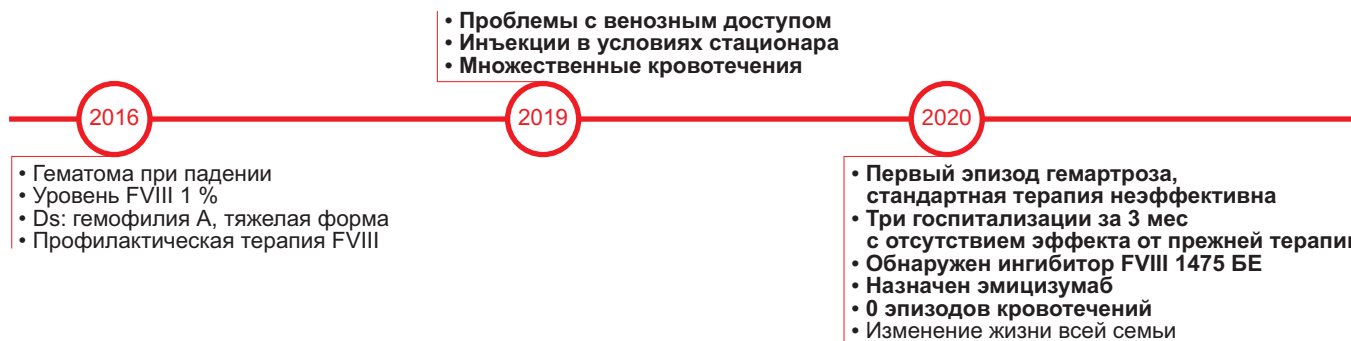
История данного ребенка показывает драматическое ухудшение его состояния, ежемесячные госпитализации, постоянные внутривенные инъекции, болевого синдрома, сопровождающий пациента с момента, когда он только попытался встать и начать ходить, несмотря на полноценную профилактическую терапию.

Но в истории болезни не отразить жизнь семьи в целом, которая была построена на постоянных посещениях

медицинских учреждений, так как мать самостоятельно не могла поставить внутривенную инъекцию и вынуждена была 3 раза в неделю приезжать с ребенком в больницу. Сложно оценить психологическое состояние матери, которая понимает, что является носителем гена гемофилии и видит страдания своего ребенка.

Терапия эмицизумабом диаметрально изменила как жизнь ребенка, так и всей его семьи. Пациент получил возможность социализации, активных игр, из его жизни исчезли постоянные изматывающие внутривенные инъекции.

Схема клинического случая



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Trzepacz A.M., Vannatta K., Davies W.H., Stehbins J.A., Noll R.B. Social, emotional, and behavioural functioning of children with hemophilia. *J Dev Behav Pediatr* 2003;24(4):225–32. doi: 10.1097/00004703-200308000-00002.
- Kvist B., Kvist M., Rajantie J. School absences, school achievements and personality traits of the haemophilic child. *Scand J Soc Med* 1990;18(2):125–32. doi: 10.1177/140349489001800206.
- Mulder K., Cassis F., Seuser D.R.A., Narayan P., Dalzell R., Poulsen W. Risks and benefits of sports and fitness activities for people with haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(Suppl. 4):161–3. doi: 10.1111/j.1365-2516.2004.01000.x.
- von Mackensen S. Quality of life: sport activities in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl. 2):38–43. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01505.x.
- Torres-Ortuño A., Cuesta-Barriuso R., Nieto-Munuera J. Parents of children with haemophilia at an early age: assessment of perceived stress and family functioning. *Haemophilia* 2014;20(6):756–62. doi: 10.1111/hae.12471.

Опыт применения эмицизумаба у пациента с повторным нарастанием титра ингибирующих антител после индукции иммунной толерантности с частичным ответом

В.В. Лебедев, Т.В. Асекретова

ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края;
Россия, 350007, Краснодар, пл. Победы, 1

Введение

Появление нейтрализующих аллоантител класса IgG к экзогенному фактору (F) VIII является самым тяжелым осложнением терапии гемофилии А. В этом случае в качестве терапии 1-й линии рекомендуется проведение индукции иммунной толерантности (ИИТ) [1]. Этот терапевтический подход успешен у 51–79 % пациентов [2–5]. Но некоторые больные тяжело переносят ИИТ или не отвечают на терапию, и это наиболее сложные случаи в нашей практике.

Нами представлен клинический случай пациента с тяжелой формой гемофилии А и частичным ответом на терапию ИИТ, которая позволила стабилизировать состояние ребенка в течение 5 мес, после чего титр ингибирующих антител к FVIII вновь увеличился.

Описание клинического случая

Пациент, 2016 г.р., диагноз: гемофилия А, тяжелая форма был установлен в возрасте 3 дней, когда после рождения у мальчика сформировалась кефалогематома.

При сборе семейного анамнеза установлено, что дедушка по материнской линии был болен гемофилией, умер в возрасте 41 года от кровоизлияния в центральную нервную систему, мама и прабабушка являются носительницами гена гемофилии А. С учетомотягощенного наследственного анамнеза пациент был обследован на уровень FVIII, который составил 0,1 %.

До 9 месяцев в связи с низкой двигательной активностью и отсутствием кровотечений ребенок находился в фазе наблюдения и лечения не получал.

В возрасте 9 месяцев, когда ребенок начал активно ползать и вставать на ножки, был зафиксированный первый гемартроз правого коленного сустава. Назначена терапия по требованию препаратом туроктокога альфа в дозе 25 МЕ/кг. Через 3 нед от первого эпизода гемартроза у пациента развивается гемартроз левого голеностопного сустава, и ребенок начинает получать профилактическую терапию препаратом туроктокога альфа в дозе 25 МЕ/кг дважды в неделю. При введении препарата имелись технические сложности периферического венозного доступа: каждая попытка сопровождалась неоднократными пункциями периферических вен в различной локализации. Развивались постинъекционные гематомы, что требовало повторного введения препарата. Непрерывно рецидивировали эпизоды кровотечений. Было принято решение увеличить дозу препарата FVIII до 35 МЕ/кг дважды в неделю.

Сохранение эпизодов кровотечения после повышения дозы препарата FVIII, развитие постинъекционных гематом позволило заподозрить развитие ингибирующих антител. Через 2 мес от первого эпизода кровотечения или после

11-го дня введения FVIII проведено обследование на активность ингибитора к FVIII, уровень которого составил 30 БЕ.

Профилактическая терапия препаратом туроктокога альфа прекращена и назначен антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК) в дозе 50 ЕД/кг в режиме по требованию.

В июне 2017 г. родители с ребенком обратились к врачу-гематологу с жалобами на обширную посттравматическую гематому левой ягодичной области. Назначена терапия АИКК 100 ЕД/кг/сут каждые 12 ч в течение 5 дней амбулаторно, гематома с регрессией.

В августе 2017 г. ребенок госпитализирован с обширной посттравматической гематомой промежности с переходом на мошонку, половой член и верхнюю внутреннюю поверхность бедра в связи с размерами гематомы и выраженным болевым синдромом. Проводилась массивная гемостатическая терапия: АИКК и эптакое альфа в максимальных дозировках, транексамовая кислота, глюкокортикостероиды, антибактериальная терапия. Был выписан с регрессией гематомы.

Несмотря на частые эпизоды кровотечений, профилактическая терапия по-прежнему была невозможна в связи с затрудненным венозным доступом, продолжена терапия АИКК по требованию.

Применение эмицизумаба изменило не только жизнь ребенка, но и жизнь семьи в целом. Для проведения ИИТ в октябре 2017 г. было решено установить полностью имплантированную центральную венозную порт-систему. На тот момент уровень ингибитора составлял 9,9 БЕ.

В ноябре 2017 г. начата ИИТ препаратом туроктокога альфа в дозе 125 МЕ/кг/сут в 2 введения. При развитии кровотечений по требованию применялись АИКК, эптакое альфа.

В марте 2018 г. на фоне острой респираторной вирусной инфекции и фебрильной температуры после введения туроктокога альфа развился синкопальный приступ, который разрешился самостоятельно. Заподозрено развитие тромбоза, проведено ультразвуковое исследование сердца, изменений не выявлено. Через 2 дня после первого эпизода пациент вновь госпитализирован с повторным синкопальным приступом, возникшим при введении туроктокога альфа. Установлен диагноз: флебит подключичной вены справа, проведена антибактериальная терапия, состояние стабилизировалось, ИИТ была продолжена, доза туроктокога альфа снижена до 100 МЕ/кг/сут, затем до 75 и 50 МЕ/кг.

В июле 2018 г. при удалении иглы Губера из места стояния появились гнойные выделения. Пациент в экстренном порядке госпитализирован с инфицированием порт-системы. Проведено оперативное вмешательство, порт-система была удалена. ИИТ была продолжена, несмотря на сложности периферического венозного доступа.

В августе 2018 г. предпринята попытка постановки центрального венозного катетера. Через 28 дней произошло его самоудаление.

В ноябре 2018 г. проведена повторная постановка полностью имплантированной центральной венозной порт-системы.

В декабре 2018 г. ИИТ окончена, общая продолжительность терапии составила 13 мес. Уровень ингибитора к FVIII составил 0 БЕ, но через 24 ч после введения активность FVIII снижалась до 0 %. Ответ на ИИТ оценен как частичный.

После отмены ИИТ был назначен октоког альфа в профилактическом режиме в дозе 50 МЕ/кг через день, АИКК или эптаког альфа — по требованию. Эффективность терапии удовлетворительная, состояние ребенка стабильное, отмечались единичные спонтанные эпизоды кровотечений.

С мая 2019 г. мама больного отмечает нарастание частоты эпизодов спонтанных кровотечений (гематомы, гемартрозы). При обследовании вновь обнаружен ингибитор к FVIII, равный 1 БЕ.

В связи с нарастающим ухудшением состояния ребенка, рецидивами гемартрозов и гематом, пациент с января 2020 г. переведен на нефакторную терапию эмицизумабом.

После введения нагрузочной дозы в течение первых 4 недель терапии ребенок был переведен на поддерживающий режим эмицизумаба в дозе 1,5 мг/кг/нед подкожно. С первых дней нефакторной терапии пациент получает инъекции в домашних условиях.

На фоне профилактической терапии эмицизумабом не зарегистрировано ни одного спонтанного кровотечения за 9 мес наблюдения.

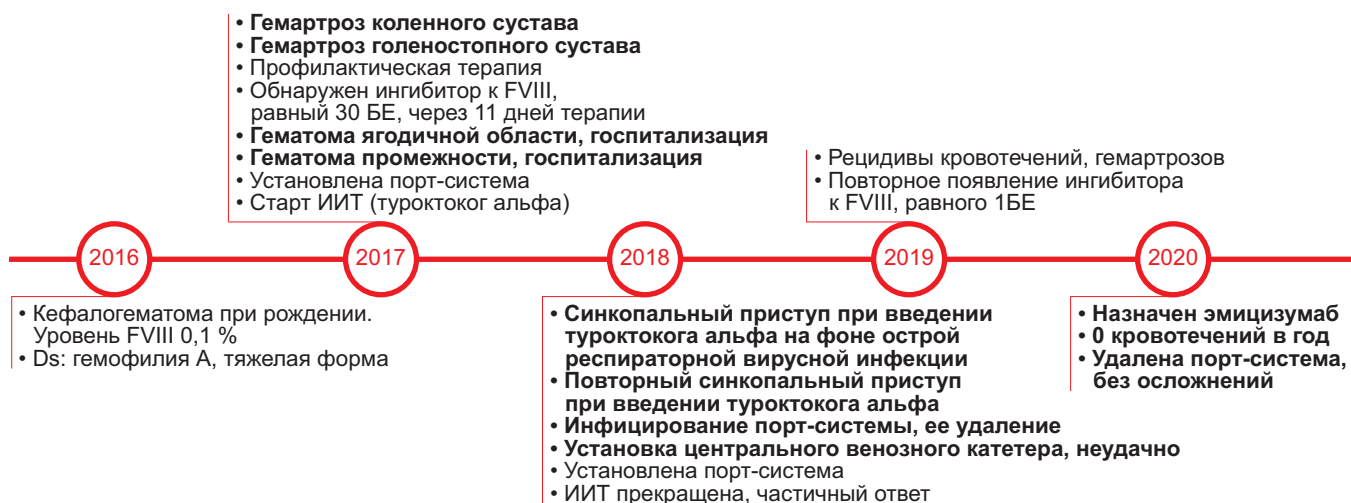
В августе 2020 г. проведено хирургическое удаление полностью имплантированной центральной венозной

порт-системы. Хирургическое вмешательство было проведено на следующий день после очередной плановой инъекции эмицизумаба. Дополнительной гемостатической терапии не потребовалось. Течение послеоперационного периода без осложнений, признаков кровотечения не было. Пациент в течение 10 дней наблюдался в стационаре, затем был выписан. Терапия эмицизумабом продолжена в прежнем режиме. Удаление швов по месту жительства также прошло без осложнений.

Обсуждение

Первые 50–100 дней введения препаратов заместительной факторной терапии являются самыми опасными с точки зрения развития ингибирующих антител к FVIII. В этот период необходимо тщательно отслеживать состояние пациента, эффективность гемостатической терапии, число спонтанных кровотечений. В представленном нами случае ингибирующие антитела обнаружены на 11-й день введения препарата FVIII. Попытка ИИТ не привела к успеху и через 5 мес после ее прекращения вновь вырос уровень ингибитора к FVIII и участились спонтанные кровотечения. Кроме того, терапия ребенка осложнялась выраженными проблемами с венозным доступом, которые начались с первых месяцев терапии. Эмицизумаб позволил решить как проблему полноценной профилактики (за 9 мес наблюдения не было спонтанных кровотечений), так и проблему венозного доступа. Высокая эффективность эмицизумаба позволила без дополнительной гемостатической поддержки провести удаление полностью имплантированной центральной венозной порт-системы и обойтись без осложнений в послеоперационном периоде.

Схема клинического случая



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свирин П.В., Мамаев А.Н., Галстян Г.М. Гемофилия А. Клинические рекомендации, 2018. С. 19. [Zozulya N.I., Kumsikova M.A., Polyanskaya T.Yu., Svirin P.V., Mamaev A.N., Galstyan G.M. Hemophilia A. Clinical guidelines, 2018. P. 19. (In Russ.).]
2. DiMichele D.M., Kroner B.L.; North American Immune Tolerance Study Group. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002;87(1):52–7. PMID: 11848456.
3. Haya S., Lopez M.F., Aznar J.A., Batlle J.; Spanish Immune Tolerance Group. Immune tolerance treatment in haemophilia patients with inhibitors: the Spanish Registry. *Haemophilia* 2001;7(2):154–9. doi: 10.1046/j.1365-2516.2001.00469.x.
4. Lenk H.; ITT Study Group. The German Registry of immune tolerance treatment in hemophilia – 1999 update. *Haematologica* 2000;85(10 Suppl):45–7. PMID: 11187870.
5. Mariani G., Kroner B.; Immune Tolerance Study Group (ITSG). Immune tolerance in hemophilia with factor VIII inhibitors: predictors of success. *Haematologica* 2001;86(11):1186–93. PMID: 11694405.

Опыт применения эмицизумаба у ребенка с тяжелой формой ингибиторной гемофилии А и затрудненным венозным доступом

В.Ю. Петров, В.В. Вдовин, И.Н. Лаврентьева

ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

Введение

До недавнего времени терапия гемофилии А проводилась только путем внутривенных инфузий. При определении ингибиторных антител к фактору (F) VIII и назначению терапии индукции иммунной толерантности (ИИТ) частота внутривенных введений значимо возрастает. В то же время, по данным отчета Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, доля больных с затрудненным венозным доступом составляет 12,9 % всех пациентов с тяжелой гемофилией А [1], что является второй по значимости причиной отказа от профилактической терапии и значимо ограничивает возможности лечения [2].

Нами представлен клинический случай применения эмицизумаба у пациента с ингибиторной формой гемофилии А и невозможностью проведения терапии ИИТ в связи с затрудненным венозным доступом.

Описание клинического случая

Пациент К., 2016 г.р., впервые попал под наблюдение в возрасте 7 месяцев, когда ребенок стал беспокойным, родители обратили внимание на ограничение движения левой ноги. Перед появлением жалоб пациент упал с высоты 40 см. Родители обратились за неотложной помощью в травматологический пункт. При рентгенологическом обследовании изменений в суставах не обнаружено. В течение суток после обращения нарастал отек левого коленного сустава, движения в суставе были ограничены, резко болезненны. Родители самостоятельно обратились за помощью в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу.

Из анамнеза известно, что при рождении отмечалась кефалогематома. Дважды при взятии крови из пальца кровотечение продолжалось в течение суток. С возраста 5 месяцев, когда ребенок стал активно ползать и пытаться встать на ножки, родители отмечали появление гематом на теле. Наследственный анамнез не отягощен.

При обследовании ребенка обнаружен уровень FVIII, равный 0,5 %.

На основании клинических, анамнестических и лабораторных данных пациенту установлен диагноз: гемофилия А, тяжелая форма. Учитывая уже свершившийся первый эпизод гемартроза, ребенку было рекомендовано проведение заместительной терапии концентратом FVIII по 50 МЕ/кг каждые 2 дня в профилактическом режиме.

В августе 2017 г. в возрасте 1 года при плановом обследовании у ребенка впервые выявлен ингибитор к FVIII, равный 3,4 БЕ/мл. В связи с этим терапию концентратом FVIII решено отменить и назначить препараты шунтиру-

ющего действия (ПШД): антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК) в профилактическом режиме и эптаког альфа в режиме по требованию.

На фоне терапии с 2018 по 2019 г. отмечались множественные эпизоды кровотечений: гематомы мягких тканей конечностей и туловища, кровотечения из слизистых, несколько эпизодов гемартрозов, почечное кровотечение. Рецидивирующие гемартрозы привели к формированию суставов-мишеней: левый голеностопный, левый коленный суставы. В среднем ребенок переносил до 30 эпизодов кровотечений в год, для купирования которых применялся АИКК в дозе 50 ЕД/кг на 1 введение 2 раза в день в течение 5–7 дней на эпизод кровотечения, с минимальным эффектом. В связи с этим в июне 2019 г. принято решение перевести ребенка на терапию препаратом эптаког альфа в дозе 100–120 мкг/кг на 1 введение в профилактическом режиме 1–2 раза в день. Несмотря на проводимую терапию, у ребенка продолжались спонтанные кровотечения. Из-за ежедневных внутривенных инфузий возникли проблемы с венозным доступом, что ограничивало проведение терапии ИИТ.

В связи с неэффективностью ПШД и невозможностью проведения ИИТ вследствие затрудненного венозного доступа, принято решение перевести ребенка на нефакторную профилактическую терапию эмицизумабом. В сентябре 2019 г. ребенку начата терапия в стандартной дозе в режиме 1,5 мг/кг 1 раз в неделю подкожно после проведения нагрузки.

За 14 мес терапии эмицизумабом не зарегистрировано ни одного спонтанного кровотечения. Кроме того, на фоне травм (ушиб лба и правого голеностопного сустава) гематомы не формировались, дополнительная гемостатическая терапия не потребовалась.

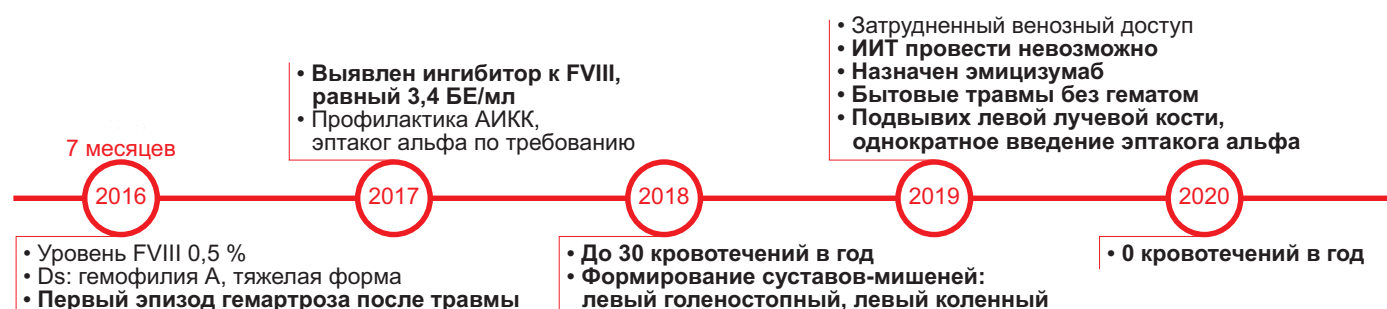
В октябре 2019 г. ребенок обратился в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу с жалобами на боль в левой руке после падения с упором на руку. В связи с подозрением на перелом руки однократно введен эптаког альфа в дозе 90 мкг/кг. На рентгенограмме костей левой верхней конечности костно-травматических изменений не выявлено. При осмотре врачом-травматологом установлен диагноз: посттравматический подвывих левой лучевой кости, проведено вправление подвывиха. Болевой синдром купирован, гематома не образовалась, дополнительного введения гемостатических препаратов не потребовалось.

В настоящее время ребенок продолжает получать препарат эмицизумаб в обычном профилактическом режиме. В период с октября 2019 г. по сентябрь 2020 г. эпизодов кровотечения у больного не зарегистрировано. Родители и пациент отмечают значительное повышение качества жизни на нефакторной терапии гемофилии А.

Обсуждение

Затрудненный венозный доступ является одним из осложнений терапии, с которым приходится сталкиваться врачу-гематологу при лечении пациентов с гемофилией А. Наш опыт показывает, что установка подкожного венозного порта имеет высокий риск инфекционных осложнений, что требует переустановки системы, дополнительных инвазивных вмешательств, что провоцирует дополнительные эпизоды кровотечений и, таким образом, риски от установки подкожного венозного порта зачастую выше, чем польза для ребенка. Мировые данные также показывают более высокий риск инфекционных осложнений у педиатрических пациентов с системами центрального венозного доступа [3–5].

Схема клинического случая



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Отчет по НИР «Определение количества пациентов с поставленным диагнозом Гемофилия А с ингибитором и без на территории РФ». М., 2019. С. 2. [Report on research work "Determination of the number of patients with a diagnosis of Hemophilia A with and without an inhibitor in the Russian Federation". M., 2019. P. 2. (In Russ.).]
2. Geraghty S., Dunkley T., Harrington C., Lindvall K., Maahs J., Sek J. Practice patterns in haemophilia A therapy: global progress towards optimal care. Haemophilia 2006;12(1):75–81. doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01189.x.
3. Buckley B., Dreyfus J., Prasad M., Gayle J., Kendter J., Hall E. Burden of Illness Among Pediatric Hemophilia Patients with and without Central Venous Access Devices Treated in U.S. Hospitals. Blood 2015;126(23):4447. doi:10.1182/blood.V126.23.4447.4447.
4. Van Dijk K., Van Der Bom J.G., Bax K.M.A., Van Der Zee D.C., Van Den Berg M.H. Use of implantable venous access devices in children with severe hemophil-ia: benefits and burden. Haematologica 2004;89(2):189–94. PMID: 15003894.
5. Ljung R. Central venous catheters in children with haemophilia. Blood Rev 2004;18(2):93–100. doi: 10.1016/S0268-960X(03)00043-2.

Применение эмицизумаба для профилактической терапии у пациента с анафилактической реакцией на первое введение концентрата фактора VIII

Е.Е. Зинина, О.В. Спичак

БУ ХМАО — Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница»;
Россия, 628609, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, Тюменская область, Нижневартовск, ул. Северная, 30

Введение

Тяжелая неингибиторная и ингибиторная формы гемофилии А — это заболевание, при котором ребенок вынужден развиваться в условиях постоянных двигательных ограничений. Терапия заболевания сопряжена с высокой частотой инвазивных манипуляций.

В ХМАО — Югре в настоящее время наблюдаются 73 больных, 4 из которых страдают ингибиторной формой (2 взрослых, 2 детей), тяжелая форма гемофилии установлена у 43 пациентов (30 взрослых, 13 детей).

Нами представлен клинический случай ребенка в возрасте 5 лет с ингибиторной формой гемофилии А, гемофилической артропатией левого локтевого сустава, неудачной попыткой индукции иммунной толерантности (ИИТ) из-за анафилактической реакции на препарат фактора (F) VIII «на игле» и эпизодом тромбоза центрального венозного катетера.

Описание клинического случая

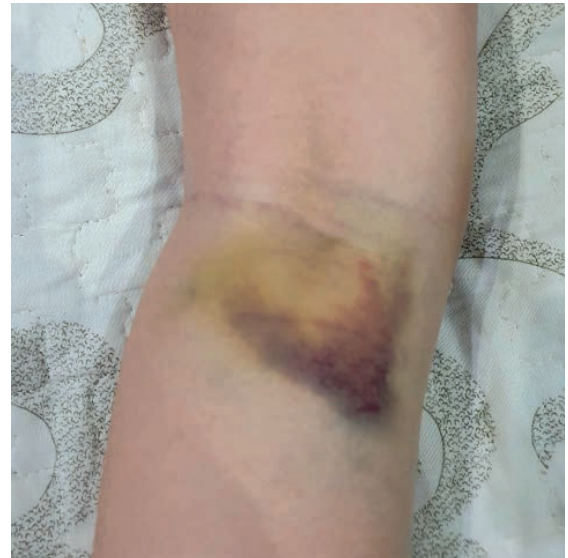
Первые признаки коагулопатии у ребенка Н., 2015 г.р., обнаружены в возрасте полутора месяцев, когда на фоне острой кишечной инфекции появились прожилки крови в кале. По результатам коагулограммы обнаружено удлинение активированного частичного тромбопластинового времени до 85,7 с и резкое снижение уровня FVIII до 1 %. Была начата терапия препаратом FVIII (Гемофил® М) 30 МЕ/кг по требованию (в дни венопункции для забора анализов, при появлении гематом мягких тканей).

В 2017 г. при плановом обследовании обнаружен ингибитор к FVIII, равный 1,25 БЕ.

С 2018 г. заболевание прогрессировало, начала появляться активная симптоматика в виде периодических гемартрозов крупных суставов: обоих голеностопных, левого коленного и левого локтевого суставов (рисунок). При повторном определении ингибитора к FVIII отмечено значительное нарастание уровня последнего до 10,0 БЕ.

Учитывая клиническую картину и наличие ингибитора, ребенок был проконсультирован в федеральном медицинском центре. Получена рекомендация о необходимости проведения ИИТ: концентрат FVIII 2500 МЕ 2 раза в день, эптаког альфа 2,4 мг 2 раза в день ежедневно и антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК) 1000 ЕД 2 раза в день по требованию при кровотечении. Ввиду затрудненного венозного доступа рекомендовано установить центральный венозный катетер (ЦВК).

В июне 2019 г. установлен ЦВК типа PiCC-line справа. Для купирования гематомы потребовалось введение эптакога альфа до 4 раз в сутки в течение 4 дней. При старте ИИТ в условиях стационара на первое введение концентрата FVIII (Октанат®) «на игле» развилась острая анафилактическая реакция. Оказана экстренная помощь, от



Спонтанное кровоизлияние у пациента с гемофилией А

дальнейшего проведения ИИТ было решено воздержаться, но, учитывая возраст ребенка и наличие сформированных суставов-мишеней, пациент переведен на эптаког альфа 2,4 мг 2 раза в день в профилактическом режиме.

В августе 2019 г. на фоне проводимой профилактической терапии ребенок госпитализируется с острым гемартрозом левого локтевого сустава. Через 2 дня терапии нарастала слабость, развился субфебрилитет, рвота после каждого введения препаратов через ЦВК, затем нарушение оттока по ЦВК. Бактериальный посев крови стерил. При обследовании обнаружен перегиб катетера под повязкой, функция катетера восстановлена, назначена антибактериальная и дезинтоксикационная терапия.

На фоне терапии эптакогом альфа повторно развивается гемартроз левого локтевого сустава. Через 7 дней снова обнаружена несостоятельность ЦВК. При дуплексном сканировании сосудов верхних конечностей выявлены признаки тромбоза проксимального сегмента правой плечевой вены с признаками частичной реканализации, флотирующего тромба правой подмышечной и дистального сегмента правой подключичной вены. Диагностирован катетер-ассоциированный тромбоз правой плечевой вены. При обследовании данных за тромбофилию не получено, ингибитор к FVIII равен 4 БЕ. ЦВК удален, проведена антиагрегантная и антитромботическая терапия с разрешением тромбоза.

В связи с прогрессированием заболевания, постоянными рецидивами гемартрозов в суставы-мишени на фоне высокодозной профилактической терапии препаратами шунтирующего действия (ПШД), невозможностью проведения ИИТ из-за анафилактической реакции на препараты FVIII, пациент в сентябре 2019 г. повторно консультиро-

ван в федеральном медицинском центре, где по жизненным показаниям рекомендована профилактическая терапия препаратом эмицизумаб.

Однако в связи со сложностью обеспечения препаратом, пациент продолжал получать терапию ПШД.

С февраля 2020 г. ребенок отказывается ходить из-за выраженного болевого синдрома на фоне постоянных рецидивов гемартрозов и нарушения функции левого локтевого и коленного суставов.

В апреле 2020 г. ребенок начинает терапию эмицизумабом в дозе 3 мг/кг 1 раз в 2 нед подкожно после введения нагрузочной дозы. На фоне проводимой терапии в сентябре 2020 г. после травмы сформировался экхимоз в области левого коленного сустава без образования гематомы/гемартроза и нарушения функции сустава. Мальчик оформляется в детский сад, ведет активный образ жизни, соответствующий возрасту.

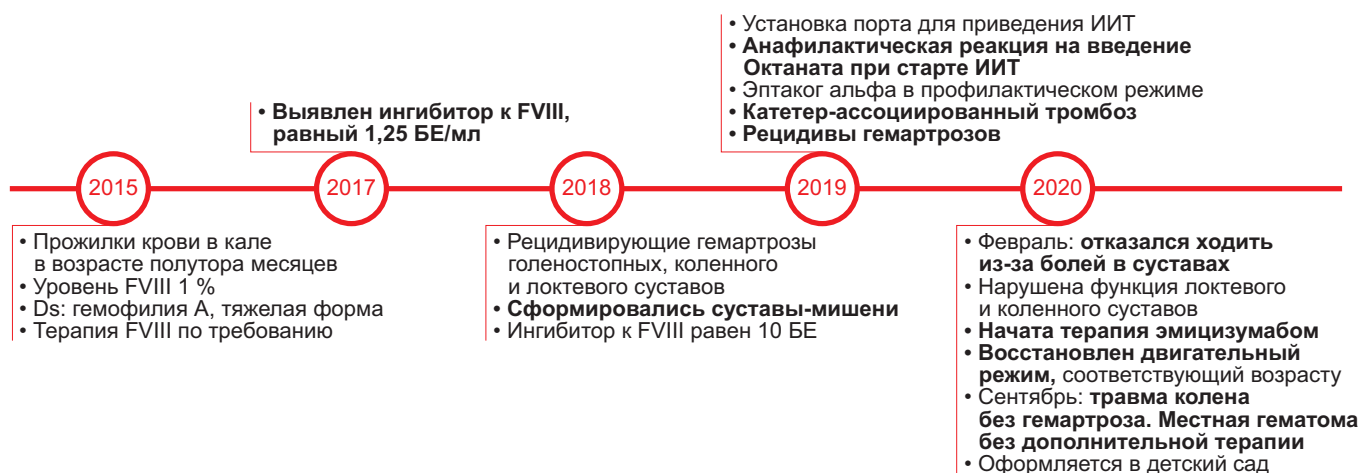
Обсуждение

С учетом редкости анафилактических реакций на препараты FVIII у больных гемофилией А мы не ожи-

дали встретить такой клинический случай в нашей небольшой популяции пациентов. Развитие анафилактической реакции на препараты F свертывания крови критически ограничивает выбор терапевтических опций у больных гемофилией как с ингибирующими антителами, так и без них. Появление эмицизумаба позволяет проводить профилактику совершенно разным пациентам с гемофилией А и решать различные терапевтические задачи.

В продемонстрированном клиническом случае, несмотря на высокодозную интенсивную профилактическую терапию ПШД, у пациента продолжались рецидивы гемартрозов с выраженным болевым синдромом, что в конечном итоге привело к отказу ребенка в возрасте 5 лет от движения и не могло не сказаться на качестве его жизни. После перевода на эмицизумаб он вернулся к активной жизни, адекватной его возрасту. Из его ежедневной жизни были исключены внутривенные инъекции, осложнения, ассоциированные с ЦВК, и постоянные госпитализации. А главное — ежедневная боль, которая не позволяла ребенку ходить.

Схема клинического случая



Сложности ведения пациента с гемофилией А и анафилактическими реакциями на препараты фактора VIII и препараты шунтирующего действия

Т.А. Андреева, И.А. Лавриченко, О.А. Крашенинникова

Городской центр по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37»;
Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6а

Введение

В настоящее время заместительная терапия препаратами факторов (F) VIII и IX в течение всей жизни является основным терапевтическим подходом при лечении гемофилии А и В соответственно. Отмечено, что анафилактические реакции на концентраты FIX у пациентов с гемофилией В чаще ассоциированы с развитием ингибирующих антител [1]. Анафилактические реакции на препараты FVIII у пациентов с гемофилией А являются редким и менее изученным явлением. В исследовании S.A.L. Montalvão et al. указано, что 3 (0,9 %) из 322 пациентов с гемофилией А развили аллергические реакции при применении препаратов FVIII [2]. В литературе встречаются публикации о случаях анафилаксии при применении как криопреципитата, так и плазматических и рекомбинантных препаратов FVIII [3–6]. Механизм аллергических реакций пока неясен, но проведение стандартной терапии, в том числе и индукции иммунной толерантности, становится проблематичным [7].

Нами представлен клинический случай пациента 2010 г.р. с тяжелой ингибиторной формой гемофилии А, осложненной гемофилической артропатией коленных, голеностопных и локтевых суставов и анафилактическими реакциями на препараты FVIII, эптаког альфа и антиингибиторный коагуляционный комплекс (АИКК).

Описание клинического случая

Первое геморрагическое проявление у пациента наблюдалось в 2010 г. в возрасте 2 дней (в роддоме, когда после проведения внутримышечной инъекции сформировалась обширная гематома мягких тканей в области левой ягодичной мышцы). Пациент был госпитализирован в центральную районную больницу, где в течение недели гематома самостоятельно купировалась.

Спустя 2 мес, в декабре 2010 г., повторная госпитализация в связи с кровотечением после процедуры взятия крови из пальца, которое продолжалось в течение 2 ч. Кроме того, при осмотре выявлена гематома тыльной поверхности левой стопы. Общий анализ крови без изменений (гемоглобин — 124 г/л, эритроциты — $4,2 \times 10^{12}$, тромбоциты — 554×10^9 , лейкоциты — $8,8 \times 10^9$), уровень FVIII составил менее 1 %. По результатам клиничко-лабораторных данных установлен диагноз: гемофилия А, тяжелая форма. Проводилась терапия октокогом альфа (Когенейт® ФС) 500 МЕ/сут в течение 3 дней. Состояние ребенка стабилизировалось, выписан с улучшением.

В течение 2011 г. состояние ребенка оставалось относительно стабильным, наблюдались гематомы кожных покровов, дважды госпитализировался по поводу кровотечения из разрыва уздечки верхней губы. В связи с небольшой частотой кровотечений и крайне плохим венозным

доступом профилактическая терапия не назначалась, заместительная терапия проводилась по требованию октокогом альфа в дозе 500 МЕ/сут.

С 2012 г. состояние ребенка прогрессивно ухудшается, частота кровотечений увеличилась до 10 эпизодов в год. В период с февраля по июль 2012 г. трижды госпитализируется по поводу посттравматического кровотечения языка, обширной гематомы правой стопы и обширных межмышечных гематом левой голени и левого плеча. Терапия проводилась октокогом альфа в лечебной дозе 1000 МЕ/сут. Доза препарата была увеличена ввиду того, что прежняя доза оказывала недостаточный клинический эффект при купировании массивных кровотечений. В июле 2012 г. состояние осложнилось постгеморрагической анемией легкой степени: гемоглобин — 105 г/л, ферритин — 2,00 нг/мл (норма — 16–160 нг/мл).

С учетом увеличения частоты эпизодов кровотечений пациент был переведен на профилактическую терапию октокогом альфа в дозе 500 МЕ/сут 2 раза в неделю.

Нарастание годовой частоты кровотечений и неэффективность стандартной гемостатической терапии позволили заподозрить развитие ингибирующих антител к FVIII, и в январе 2013 г. выявлен ингибитор к FVIII в титре 15 БЕ. Пациент переведен на терапию по требованию эптаког альфа в дозе 90–120 мкг/кг в зависимости от тяжести и локализации кровотечения.

В течение 2013 г. возрастает количество госпитализаций — до 9: 2 были связаны с посттравматическими гематомами, 2 эпизода гемартроза правого коленного сустава и 1 эпизод гемартроза обоих коленных суставов, 1 эпизод гемартроза правого голеностопного сустава, 3 госпитализации в связи с установкой периферически имплантируемого центрального венозного катетера (ЦВК) «Groshong 3F» и возникшими осложнениями при его эксплуатации. Дважды проводилась замена катетера, и в сентябре 2013 г. ЦВК был удален. Выявлена постгеморрагическая анемия тяжелой степени (гемоглобин — 92 г/л) и нарастание титра ингибирующих антител к FVIII до 28 БЕ. Для купирования кровотечений применялся эптаког альфа в дозе 90–120 мкг/кг до 4 инъекций в сутки.

Следует подчеркнуть, что первый эпизод гемартроза коленного сустава был зарегистрирован в возрасте 3 лет.

В течение 2014 г. отмечается дальнейшее прогрессирование заболевания: до 2–3 эпизодов спонтанных кровотечений в неделю, включая гемартрозы коленных и голеностопных суставов, множественные посттравматические гематомы даже при незначительных бытовых травмах. В связи с недостаточной клинической эффективностью препарата эптаког альфа пациент переведен на терапию АИКК в режиме профилактики — 1500 ЕД 3–4 раза в неделю.

В ноябре 2014 г. при проведении терапии АИКК по поводу посттравматической забрюшинной гематомы развилась анафилактическая реакция. При попытке замены терапии на препарат эктаког альфа (НовоСэвен®), развивается повторная анафилактическая реакция. Терапия отменена, оказана неотложная помощь, лечение продолжено препаратом транексамовая кислота. Так как эктаког альфа и АИКК применять не представлялось возможным ввиду анафилактической реакции в анамнезе, был назначен рекомбинантный препарат 3-го поколения (Адвейт®) в дозе 100 МЕ на кг массы тела в сутки, однако клиническая эффективность данной терапии оказалась недостаточной.

В период с 2015 по 2019 г. отмечено нарастание количества госпитализаций — от 7 раз в 2016 г. до 9 в 2018 г., а также увеличилась продолжительность пребывания в стационаре с 10 до 68 дней. Основной причиной госпитализации (до 90 % случаев) были рецидивирующие спонтанные гемартрозы коленных, голеностопных и локтевых суставов, а также посттравматический гемартроз правого лучезапястного сустава, гематурия и массивное кровотечение из лунки зуба при физиологическом прорезывании зубов. Титр ингибитора к FVIII колебался от 5 до 40 БЕ. При проведении теста дегрануляции тучных клеток выявлен положительный результат на все препараты заместительной терапии (Коагил VII®, НовоСэвен®, Фейба®, Адвейт®) от слабopоложительного до резко положительного. В связи с тем, что на АИКК отмечалась слабopоложительная реакция дегрануляции тучных клеток, в дальнейшем терапия в экстренных случаях проводилась в режиме по требованию АИКК в дозе 100 ЕД/кг 2 раза в сутки на фоне премедикации преднизолоном. Гемофилическая артропатия крупных суставов достигла тяжелой степени с постоянным болевым синдромом и ограничением объема движений в суставах. При осмотре отмечено укорочение левой нижней конечности на 0,5 см.

В связи с тяжелой гемофилической артропатией, осложняющей состояние ребенка, непрерывными рецидивирующими гемартрозами, частыми эпизодами посттравматических кровотечений, ассоциированных с высокой активностью пациента и невозможностью проводить адекватную терапию из-за анафилактических реакций на все препараты шунтирующего механизма действия (ПШД), отсутствием венозного доступа и невозможностью повторной установки ЦВК (инфицирование и тромбирование при предыдущих попытках), в ноябре 2019 г. больной переведен на нефакторную профилактическую терапию препаратом эмицизумаб. На момент начала терапии эмицизумабом уровень ингибитора к FVIII составлял 10 БЕ.

После введения нагрузочной дозы в течение первых 4 недель ребенок переведен на режим введения 1,5 мг/кг 1 раз

в неделю подкожно. При первом введении эмицизумаба отмечалась точечная гиперемия в месте укола, которая купировалась самостоятельно.

В декабре 2019 г. проведено удаление 2 нижних зубов после плановой инъекции эмицизумаба. Дополнительной гемостатической терапии не потребовалось, кровотечение не развилось.

В июне 2020 г. ребенок упал с высоты своего роста. Возникли поверхностные экхимозы, которые рассосались самостоятельно, дополнительной гемостатической терапии не потребовалось.

За 10 мес наблюдения ни одного спонтанного кровотечения и эпизода гемартроза не зарегистрировано. За это время была травма пальцев правой кисти (прищемил дверь), кровотечение не развилось, госпитализации и дополнительной гемостатической терапии не потребовалось. Отсутствует болевой синдром, ранее сопровождавший ребенка постоянно. Значительно улучшилось качество жизни, пациент, который большую часть жизни проводил на больничной койке и никогда не ходил в школу, с 2020 г. стал посещать общеобразовательную школу и художественную школу рисования.

Обсуждение

Развитие ингибирующих антител к FVIII драматически осложняет терапию пациентов с гемофилией А и сужает выбор терапевтических опций. Наличие анафилактических реакций на ПШД у таких больных исключает любую возможность дальнейшей терапии. Представленный нами случай демонстрирует сложности ведения пациента с ингибиторной формой гемофилии А и анафилактическими реакциями на препараты FVIII и ПШД. В представленном нами случае видно, как посттравматические кровотечения в мягкие ткани, преобладающие в первые годы жизни ребенка, постепенно сменяются гемартрозами, которые стали основной причиной страданий пациента с 4–5-летнего возраста. Для купирования кровотечений нам приходилось проводить терапию в крайних случаях только в условиях стационара, применяя высокие дозы препарата октоког альфа или АИКК с премедикацией преднизолоном, так как в любой момент могла развиваться фатальная анафилактическая реакция. Невозможность проведения адекватной терапии привела к тому, что ребенок вынужден был соблюдать режим резко ограниченной подвижности для предотвращения кровотечений. Профилактическая терапия в данном случае была невозможна. Появление эмицизумаба позволило назначить полноценную профилактическую терапию, которая полностью предотвратила гемартрозы и спонтанные кровотечения без угрозы развития анафилаксии при каждом введении. Следует подчеркнуть, что кардинально изменилось качество жизни не только пациента, но и его близких.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Warrier I., Lusher J.M. Development of anaphylactic shock in haemophilia B patients with inhibitors. Blood Coagul Fibrinolysis 1998;9 Suppl 1:S125–8. PMID: 9819043.
- Montalvão S.A.L., Tucunduva A.C., Siqueira L.H., Sambo A.L.A., Medina S.S., Ozelo M.C. Allergic reaction in a cohort of haemophilia A patients using plasma-derived factor VIII (FVIII) concentrate is rare and not necessarily triggered by FVIII. Haemophilia 2015;21:e281–5. doi:10.1111/hae.12647.
- Clapp R., Green D. Reaction to rapidly infused AHF cryoprecipitate. N Engl J Med 1969;281(6):329. doi: 10.1056/nejm196908072810617.
- Ersline J.G., Davidson J.F. Anaphylactic reaction to low-molecular-weight porcine factor VIII concentrates. Br Med J (Clin Res Ed) 1981;282(6281):2011–2. doi: 10.1136/bmj.282.6281.2011-a.
- Bove J.R., McIntosh S. Anaphylactic reaction to purified anti-hemophilic factor concentrate. Transfusion 1988;28(6):603. doi: 10.1046/j.1537-2995.1988.28689059042.x.
- Shopnick R., Kazemi M., Brettler D., Buckwalter C., Yang L., Bray G., Gomperts E. Anaphylaxis after treatment with recombinant factor VIII. Transfusion 1996;36:358–61. doi:10.1046/j.1537-2995.1996.36496226153.x.
- Levy-Mendelovich S., Livnat T., Barg A.A., Kidon M., Brutman-Barazani T., Kenet G. Allergy and inhibitors in hemophilia - a rare complication with potential novel solutions. Blood Cells Mol Dis 2020;80:102370. doi: 10.1016/j.bcmd.2019.102370.

Резолюция Совета экспертов по вопросу лабораторной диагностики у пациентов с гемофилией А, получающих препарат эмицизумаб

27 июня 2020 года в Москве состоялся онлайн-совет экспертов по вопросу лабораторной диагностики при применении препарата эмицизумаб у пациентов с гемофилией А.

В Совете экспертов приняли участие:

1. Надежда Ивановна Зозуля (председатель/модератор) — д.м.н., заведующая отделом коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва);
2. Надежда Ивановна Коняшина — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва);
3. Татьяна Андреевна Андреева — к.м.н., заведующая Городским центром по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37» (Санкт-Петербург);
4. Нина Ивановна Климова — врач клинической лабораторной диагностики Городского центра по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37» (Санкт-Петербург);
5. Ольга Алексеевна Крашенинникова — врач клинической лабораторной диагностики Городского центра по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37» (Санкт-Петербург);
6. Андрей Николаевич Мамаев — д.м.н., заведующий лабораторией патологии гемостаза КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Барнаул);
7. Татьяна Юрьевна Полянская — к.м.н., врач-травматолог-ортопед отдела гемофилии и других коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва);
8. Вера Владимировна Самойленко — врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва);
9. Александр Владимирович Полетаев — руководитель группы клинического гемостаза отдела биофизики и системной биологии, врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва);
10. Екатерина Эдуардовна Шиллер — заведующая отделением гематологии ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница» (Москва);
11. Гили Кенет — руководитель Национального центра лечения гемофилии и Института лечения тромбозов и гемостаза клиники Шеба, профессор кафедры гематологии медицинского факультета им. Саклера Тель-Авивского Университета (Тель-Авив, Израиль).

Лекарственный препарат эмицизумаб, являющийся миметиком фактора свертывания крови VIII (FVIII), был зарегистрирован в Российской Федерации 15 октября 2018 г. для применения в качестве рутинной профилактики в целях предотвращения или снижения частоты кровотечений у пациентов с гемофилией А (наследственный дефицит FVIII) с ингибиторами к FVIII, а 11 декабря 2019 г. — и для пациентов с тяжелой формой гемофилии А (FVIII < 1 %) без ингибиторов к FVIII.

Эмицизумаб включен как в международные, так и в национальные клинические рекомендации по лечению гемофилии А. На основании решения комиссии Минздрава России от 07 ноября 2019 г., рекомендовавшей эмицизумаб к включению в «Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей», с 2021 г. обеспечение пациентов эмицизумабом будет осуществляться по Программе «14 высокочувствительных нозологий».

Эмицизумаб, являясь миметиком FVIII, выполняет его функцию, однако не имеет с ним структурного сходства и не требует активации тромбином для начала работы. Соответственно, лабораторные тесты, основанные на времени образования фибринового сгустка, одним из составляемых которого является время активации FVIII, при использовании эмицизумаба будут приближены к нормальным или даже завышены. Как следствие, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результаты основанных на нем анализов — клоттинговые тесты для определения титров ингибиторов к FVIII, одноэтапные, основанные на АЧТВ, определение активности FVIII — будут искажаться и их не следует использовать для оценки гемостаза у пациентов, получающих эмицизумаб.

Существует ряд лабораторных тестов, на результаты которых эмицизумаб не влияет: хромогенный анализ для определения титров ингибиторов к FVIII (с использованием бычьих факторов свертывания); тромбиновое время; измерение протромбинового времени; иммунные анализы (например, иммуноферментный анализ, турбидиметрический метод).

Хромогенные анализы активности FVIII могут проводиться с использованием 2 различных наборов

реагентов: набор с человеческими и набор с бычьими коагуляционными белками. Наборы, в которых используются человеческие факторы свертывания, чувствительны к эмицизумабу, таким образом, определяемая в этом случае FVIII-прокоагулянтная активность приблизительно соответствует гемостатической активности, обеспечиваемой эмицизумабом. Наборы, в которых используются бычьи факторы свертывания, нечувствительны к эмицизумабу (не измеряют его активность) и их можно использовать для контроля активности эндогенного или введенного FVIII.

Эмицизумаб не имеет структурного сходства или гомологичных последовательностей с FVIII и соответственно не индуцирует и не усиливает образование прямых ингибиторов к FVIII. Поскольку эмицизумаб сохраняет активность в присутствии ингибиторов к FVIII, следовательно, как уже было сказано выше, при использовании клоттинговых тестов Бетесда для определения функционального ингибирования FVIII будут наблюдаться ложноотрицательные результаты. Для измерения титра ингибитора к FVIII у пациентов, получающих эмицизумаб, следует использовать тест Бетесда с использованием хромогенного анализа на основе бычьего FVIII, который не чувствителен к эмицизумабу и будет достоверным.

Согласно результатам программы клинических исследований HAVEN и инструкции по применению, регулярный мониторинг концентрации эмицизумаба в крови пациентов не требуется. Однако ее определение необходимо в случае появления клинических признаков снижения эффективности эмицизумаба, что может быть обусловлено развитием антител к препарату, недостаточной приверженностью пациента лечению, несоблюдением рекомендованной частоты введения и дозировок. Концентрация эмицизумаба может быть определена с помощью специальным образом откалиброванного одностадийного метода с применением калибратора, производимого компанией R2 Diagnostics (США), не зарегистрированного в России в настоящее время. Кроме того, по сообщению профессора Г. Кенет о концентрации эмицизумаба в крови можно косвенно судить по АЧТВ. Известно, что на фоне терапии эмицизумабом значения АЧТВ приближаются к нормальным, когда концентрация препарата в плазме крови достигает 2–5 мкг/мл (что не является концентрацией, необходимой для терапевтического эффекта), а затем выходят на плато и не опускаются ниже нижней границы нормы (21 с). Соответственно, удлинение АЧТВ также может свидетельствовать о недостаточной эффективности препарата.

Экспертами были обсуждены приведенные выше данные, текущая сложившаяся в стране практика, опыт зарубежных коллег, представленный профессором Г. Кенет из Израиля, клинические ситуации, при которых могут потребоваться те или иные измерения параметров гемостаза, влияние полученных результатов на тактику ведения пациентов с гемофилией А.

Учитывая перспективы широкого внедрения эмицизумаба с 2021 г., особенности лабораторных показателей у пациентов, находящихся на терапии эмицизумабом, а также накопленный клинический опыт, Советом экспертов был рассмотрен вопрос организации лабораторной диагностики при применении препарата эмицизумаб у больных гемофилией А.

Совет экспертов принял следующие решения:

1. С 2021 г. необходимо внедрить определение активности FVIII, наличия и титра ингибитора FVIII хромогенным методом с использованием бычьих компонентов.

2. Проводить определение активности FVIII, наличия и титра ингибитора FVIII хромогенным методом с использованием бычьих компонентов в референсных лабораториях на базе государственных медицинских учреждений.

3. Определить минимальный перечень лабораторий (с возможностью последующего расширения списка), которые будут оснащены необходимым оборудованием и реагентами для проведения хромогенного анализа активности FVIII, наличия и титра ингибитора к FVIII хромогенным методом с использованием бычьих компонентов; провести обучение персонала.

4. Среди клинических ситуаций, при которых может потребоваться проведение вышеупомянутых исследований, выделить следующие:

- проведение хирургических вмешательств;
- купирование серьезных и жизнеугрожающих кровотечений в условиях стационара;
- в рамках ежегодного мониторинга коагулограммы, предписанного действующими национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению гемофилии.

5. Для подтверждения комплаентности пациента и исключения наличия антител к эмицизумабу при снижении эффективности препарата в среднесрочной перспективе после 2021 г. необходимо внедрение хромогенного метода с использованием человеческих компонентов и метода измерения концентрации эмицизумаба с использованием специальным образом откалиброванного одностадийного метода.

Председатель/модератор



Н.И. Зозуля





Беззаботная жизнь под надежной защитой

ГЕМЛИБРА показана¹:

- при гемофилии А с ингибитором к фактору VIII и тяжелой гемофилии А без ингибитора
- в качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений
- для всех возрастных групп

ПОДКОЖНАЯ ИНЪЕКЦИЯ В РЕЖИМЕ¹:

- 1,5 мг/кг 1 раз в неделю • 3 мг/кг 1 раз в две недели • 6 мг/кг 1 раз в четыре недели

УВЕРЕННОСТЬ КАЖДЫЙ ДЕНЬ

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕМЛИБРА®. Торговое наименование: Гемлибра®. Международное непатентованное наименование: Эмицизумаб. Лекарственная форма: Раствор для подкожного введения. **Показания к применению:** В качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений у пациентов с: гемофилией А (наследственный дефицит фактора VIII) с ингибиторами фактора VIII; тяжелой формой гемофилии А (наследственный дефицит фактора VIII, FVIII <1%) без ингибиторов фактора VIII. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к эмицизумабу или к любому вспомогательному веществу в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания (эффективность и безопасность применения не изучались). **С осторожностью:** Нарушение функции почек и печени тяжелой степени. **Способ применения и дозы:** терапию следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении гемофилии и/или нарушений свертываемости крови. Лечение препаратами с шунтирующим механизмом действия (bypassing agents) следует прекратить за день до начала терапии препаратом Гемлибра®. Профилактику фактором VIII можно продолжать в течение первых 7 дней терапии препаратом Гемлибра®. **Рекомендуемый режим дозирования:** Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг в виде подкожной инъекции один раз в неделю в течение первых 4-х недель, затем препарат вводит в поддерживающей дозе: 1,5 мг/кг один раз в неделю, или 3 мг/кг один раз в две недели, или 6 мг/кг один раз в четыре недели. Поддерживающую дозу следует выбирать на основании предпочтений врача и пациента/лица, осуществляющего уход за пациентом, для обеспечения приверженности выбранному режиму терапии. **Побочное действие:** очень частые (≥10%): головная боль, артралгия, реакции в месте введения; частые (≥1% и <10%): диарея, миалгия, пирексия; нечастые (≥0.1% и <1%): тромбоз кавернозного синуса, тромботическая микроангиопатия, тромбоз поверхностных вен, некроз кожи. Наиболее серьезные нежелательные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях препарата Гемлибра®, были тромботическая микроангиопатия (ТМА) и тромботические явления, в том числе тромбоз кавернозного синуса и тромбоз поверхностных вен с одновременным некрозом кожи. Реакции в месте введения: В клинических исследованиях очень часто (21%) наблюдались реакции в месте введения, которые были несерьезными, легкой и средней степени тяжести, и в 95% случаев разрешились без лечения. Часто сообщаемыми симптомами были эритема в месте введения (11%), боль в месте введения (4%) и зуд в месте введения (3%). **Особые указания:** Тромботическая микроангиопатия, связанная с применением препарата Гемлибра®, и активированного концентрата протромбинового комплекса (аКПК). В клиническом исследовании сообщалось о явлениях ТМА у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра®, при введении средней кумулятивной дозы аКПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥24 ч. За пациентами, одновременно получающими профилактику препаратом Гемлибра® и аКПК, следует наблюдать на предмет развития ТМА. Лечащий врач должен немедленно отменить аКПК и прервать терапию препаратом Гемлибра® при возникновении клинических симптомов и/или лабораторных показателей, соответствующих ТМА, и провести лечение в соответствии с клиническими показаниями. После полного разрешения ТМА лечащий врач и пациент/лицо, осуществляющее уход за пациентом, должны оценить соотношение пользы и риска возобновления профилактики препаратом Гемлибра® на индивидуальной основе. В случае если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра®, показан препарат шунтирующего действия, см. ниже рекомендации по дозированию препаратов шунтирующего действия (подраздел «Рекомендации по применению препаратов

шунтирующего действия у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра®»). Тромбозомболия, связанная с применением препарата Гемлибра® и активированного концентрата протромбинового комплекса (аКПК). В клиническом исследовании сообщалось о случаях развития тромботических явлений у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра®, при введении средней кумулятивной дозы аКПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥24 ч. Ни в одном из случаев не потребовалось проведения антикоагулянтной терапии, что не характерно для обычной тактики лечения тромботических явлений. Признаки улучшения состояния пациентов или разрешения явлений наблюдались после отмены аКПК. За пациентами, одновременно получающими профилактику препаратом Гемлибра® и аКПК, следует наблюдать на предмет развития тромбозомболии. Лечащий врач должен немедленно отменить аКПК и прервать терапию препаратом Гемлибра® при возникновении клинических симптомов, получении данных визуализирующих исследований и/или лабораторных показателей, соответствующих тромботическим явлениям, и провести лечение в соответствии с клиническими показаниями. После полного разрешения тромботического явления лечащий врач и пациент/лицо, осуществляющее уход за пациентом, должны оценить соотношение пользы и риска возобновления профилактики препаратом Гемлибра® на индивидуальной основе. В случае если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра®, показан препарат шунтирующего действия, см. приведенные ниже рекомендации по дозированию препаратов шунтирующего действия. **Рекомендации по применению препаратов шунтирующего действия у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра®:** Лечение препаратами шунтирующего действия следует отменить за день до начала терапии препаратом Гемлибра®. Препарат Гемлибра® повышает способность крови к свертыванию. Следовательно, необходимая доза препарата шунтирующего действия может быть ниже таковой, используемой при отсутствии профилактики препаратом Гемлибра®. Длительность лечения препаратами шунтирующего действия и их дозирование будут зависеть от локализации и объема кровотечения, а также от клинического состояния пациента. Применения аКПК следует избегать, за исключением случаев, когда другие варианты лечения/альтернативные средства недоступны. Если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра®, показано применение аКПК, начальная доза аКПК не должна превышать 50 Ед/кг. Если кровотечение не удастся остановить с помощью начальной дозы аКПК до 50 Ед/кг, следует ввести дополнительные дозы аКПК под руководством или наблюдением медицинского работника, а общая доза аКПК не должна превышать 100 Ед/кг за первые 24 часа лечения. При рассмотрении вопроса о продолжении терапии аКПК после введения максимальной дозы 100 Ед/кг в течение первых 24 часов лечащие врачи должны тщательно сопоставить риск развития ТМА и тромбозомболии и риск кровотечения. В клинических исследованиях не наблюдалось случаев ТМА или тромботических явлений при использовании только активированного рекомбинантного человеческого фактора VII (rFVIIa) у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра®. Следует соблюдать данные указания по дозированию препарата шунтирующего действия как минимум в течение 6 месяцев после прекращения профилактики препаратом Гемлибра®. **Претензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адресу:** 107031, Россия, г. Москва, Трудовая площадь, д. 2, тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99 или через форму обратной связи на сайте: www.roche.ru. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-005110. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Гемлибра® от 02.06.2020.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕМЛИБРА®, РУ ЛП-005110-11. 02.06.2020.