

# ОБЗОР КЛЮЧЕВЫХ ПОЛОЖЕНИЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А

РЕКОМЕНДАЦИИ МЗ РФ,  
ОПУБЛИКОВАННЫЕ В 2023 ГОДУ

# ГЕМОФИЛИЯ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

2023

Данная презентация подготовлена при поддержке АО "Рош-Москва" Информация предназначена только для медицинских работников Мнение лектора может не совпадать с позицией АО "Рош-Москва М-RU-00012197, Июнь 2023

# Ключевые определения

## Определение гемофилии А

Гемофилия – это сцепленное с X-хромосомой врожденное нарушение плазменного гемостаза, возникающее в результате дефицита или отсутствия фактора свертывания крови VIII (FVIII) - гемофилия А или фактора свертывания крови IX (FIX) - гемофилия В

## Этиология и патогенез заболевания

Гемофилия передается по X-сцепленному рецессивному пути наследования. Примерно у 70% больных имеется положительный семейный анамнез по заболеванию. Причиной гемофилии являются мутации гена, кодирующие FVIII (Xq28), или гена, кодирующего FIX (Xq27). В 30– 35% случаев возможны спорадические мутации без наличия семейного анамнеза заболевания



**Эпидемиология:** Распространенность гемофилии в общей популяции составляет 1:10 000 населения. Гемофилия А (ГА) встречается чаще, чем гемофилия В (ГВ), и составляет 80–85% общего числа случаев. Подавляющее большинство больных гемофилией – мужчины.

# Классификация тяжести гемофилии А

## Классификация гемофилии по степени тяжести основана на определении активности FVIII и FIX

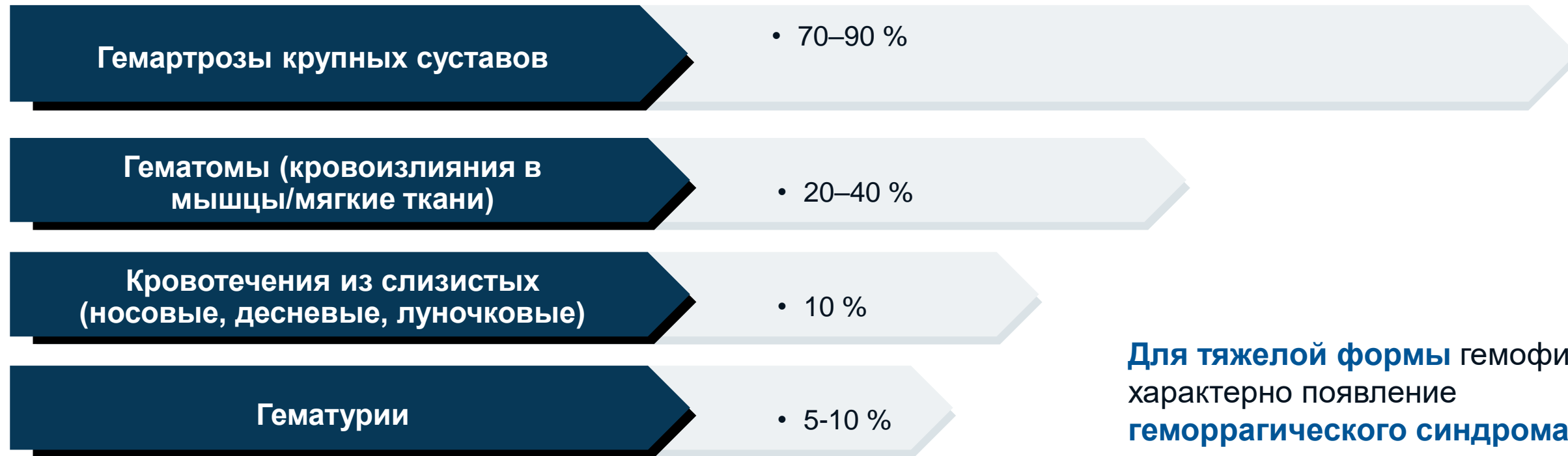
Форма	Активность FVIII/FIX (норма 50–150%)	Клинические проявления
Тяжелая	< 1%	
Средней тяжести	1-5%	Дебют заболевания в раннем детском возрасте: рецидивирующий геморрагический синдром преимущественно гематомного типа (преимущественно спонтанные кровотечения)
Легкая	>5%	Кровотечения возникают после травм или при проведении инвазивных вмешательств



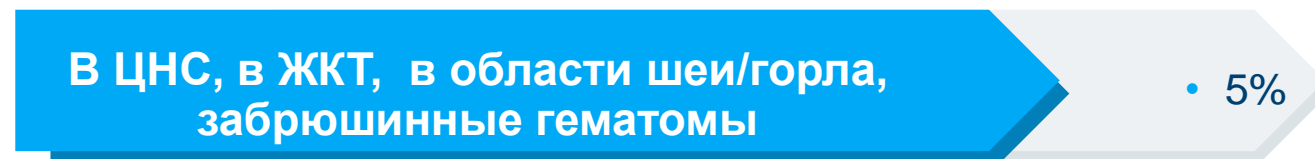
**Около 60–70%** всех диагностированных случаев гемофилии составляют тяжелые формы заболевания, для которых характерны спонтанные геморрагические эпизоды (преимущественно гемартрозы и гематомы мягких тканей различных локализаций).

# Клинические проявления гемофилии

## Типичные



## Жизнеугрожающие



**Для тяжелой формы** гемофилии характерно появление **геморрагического синдрома на первом году** жизни с начала активного периода у ребенка

**Гемофилия средней тяжести** имеет сходные проявления. **Первые признаки, как правило, развиваются после года.**



# Лабораторные диагностические исследования

## Пациентам с подозрением на гемофилию, а также пациентам с верифицированной гемофилией

- рекомендовано **выполнение коагулограммы** (ориентировочного исследования системы гемостаза), с обязательным включением следующих параметров: активированное частичное тромбопластиновое время (**АЧТВ**), определение **протромбинового (тромбопластинового) времени** в крови или в плазме, определение **тромбинового времени** в крови, исследование **уровня фибриногена** в крови для контроля состояния свертывающей системы крови

## При выявлении изолированного удлинения АЧТВ

- исследование крови для **диагностики врожденного дефицита факторов свертывания**, включающее **определение активности фактора VIII** в сыворотке крови, определение активности **фактора IX** в сыворотке крови, определение активности **фактора XI** в сыворотке крови, определение активности **фактора XII** в сыворотке крови, исследование **активности и свойств фактора Виллебранда** в крови, исследование **антигена фактора Виллебранда**

# Лабораторная диагностика для пациентов, получающих эмицизумаб

- **Для пациентов, получающих эмицизумаб, при определении активности FVIII и титра ингибитора FVIII рекомендуется использовать хромогенный метод с бычьими факторами крови.**
- **Результаты одностадийного метода определения АЧТВ у пациентов, получающих эмицизумаб, будут искажены из-за того, что в отличие от FVIII эмицизумаб не требует активации тромбином для связи с субстратами. Как следствие, все тесты, основанные на АЧТВ, включая одностадийный анализ активности FVIII и определение титра ингибитора методом Бетезда будут давать искаженные результаты.**
- **Это необходимо учитывать при назначении и интерпретации результатов лабораторных тестов у пациентов, получающих эмицизумаб, и тех, кому препарат был отменен менее 6 месяцев тому назад**

# Определение активности ингибиторов к фактору

---

## Классификация ингибиторов:

Титр ингибитора < 5 БЕ

ингибитор в низком титре (низкорреагирующий)

Титр ингибитора  $\geq$  5 БЕ

ингибитор в высоком титре (высокорреагирующий)

---



**У пациентов, получающих профилактику эмицизумабом, для определения титра ингибиторов к FVIII следует использовать хромогенный метод с бычьими факторами крови.**

# Показания для проведения постоянной профилактической заместительной терапии факторами свертывания крови (B02BD по АТХ классификации)

- **тяжелая форма гемофилии**
- **среднетяжелая форма гемофилии** при развитии хотя **бы одного эпизода гемартроза** или **выраженных геморрагических проявлений** другой локализации
- **пациентам с активностью фактора  $\geq 5\%$**  постоянное или длительное профилактическое лечение необходимо **при повторных кровоизлияниях в суставы**, появлении признаков **синовиита или артропатии**, выраженных **геморрагических проявлениях, требующих частых введений факторов** свертывания крови.



**Недостаточная эффективность профилактической заместительной терапии:**  
**более 2-х эпизодов спонтанных гемартрозов в год**, появления признаков хронического синовиита или прогрессирования артропатии, возникновения жизнеугрожающих кровотечений.



# Профилактическая терапия

## Необходимое условие сохранения физического и психологического здоровья пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией

- **Профилактика** заключается в систематическом применении факторов свертывания крови или **эмицизумаба** (последний только для пациентов с тяжелой формой гемофилии А) **с целью предотвращения кровотечений** и развития гемофилической артропатии.
- **Профилактическая терапия, которая начинается при отсутствии признаков повреждения суставов, до трехлетнего возраста и, хотя бы, до второго эпизода гемартроза называется первичной.**

## Первичная профилактика является наиболее эффективной для предотвращения поражения опорно-двигательного аппарата.

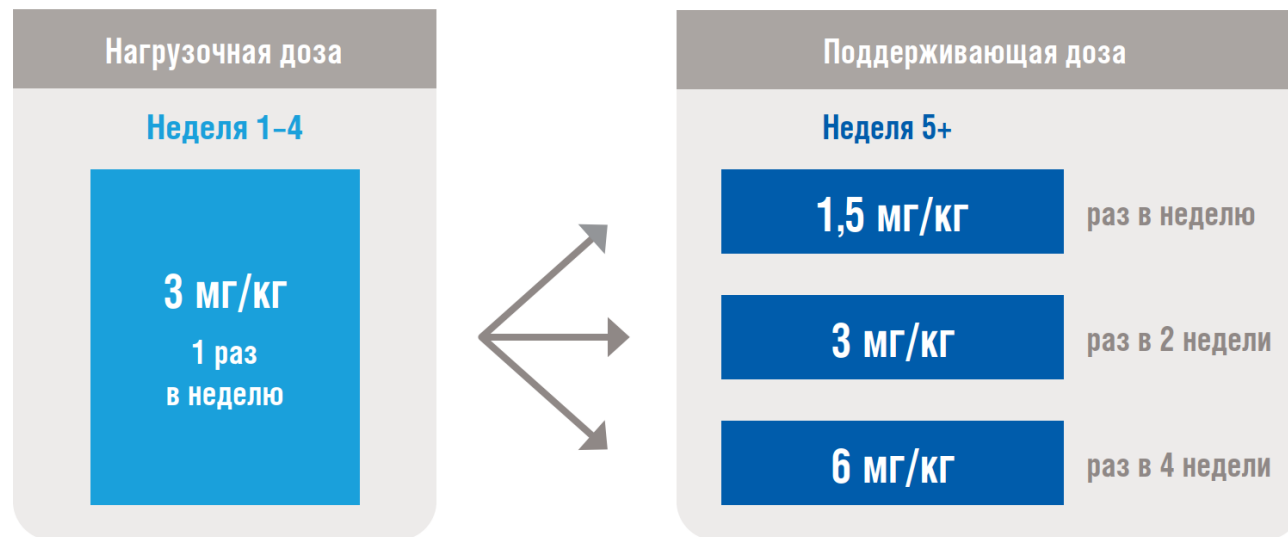
- **Профилактическая терапия не устраняет уже развившееся повреждение сустава, но уменьшает частоту кровотечений и может замедлить прогрессирование артропатии и улучшить качество жизни.**
- **Всем пациентам с тяжелой формой гемофилии и/или с тяжелым клиническим фенотипом заболевания рекомендовано проведение первичной профилактики с целью предотвращения развития гемофилической артропатии и инвалидизации пациентов**

# Эмицизумаб представляет собой биспецифичное гуманизированное моноклональное антитело, связывающее активированный FIX с FX и выполняющее функции активированного FVIII

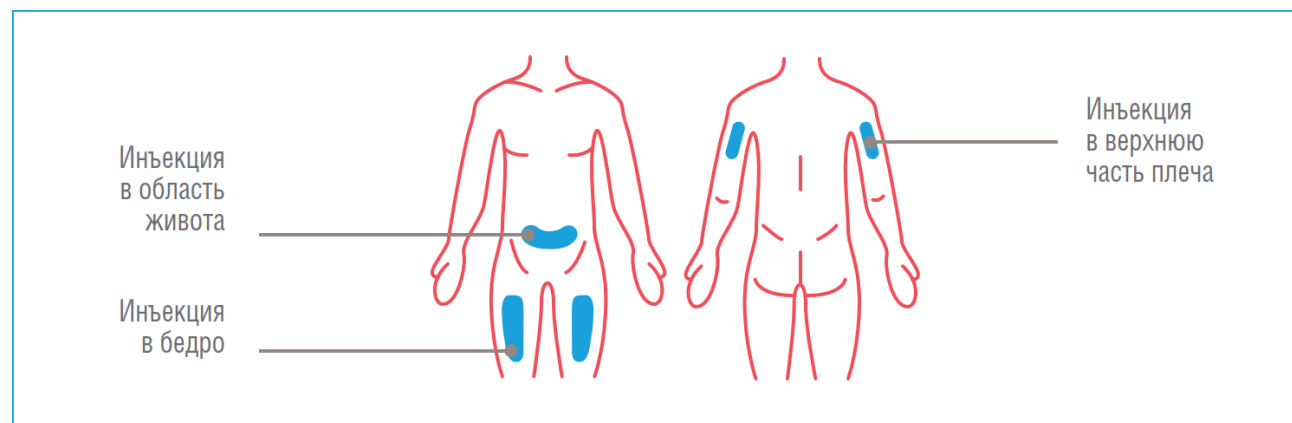
- На действие эмицизумаба **не влияет концентрация FVIII и наличие ингибитора** к FVIII.
- Решение вопроса **о применении эмицизумаба принимается лечащим врачом** с учетом дополнительных факторов (венозного доступа, клинического течения заболевания, наличия артропатии, комплаентности и коморбидности пациента).
- Возможно **применение у пациентов любого возраста.**

# Эмицизумаб для пациентов с тяжелой формой гемофилии А и пациентам с ингибиторной формой гемофилии А

- Рекомендовано проведение профилактического лечения эмицизумабом:
  - нагрузочная доза 3,0 мг/кг массы тела один раз в неделю в течение первых 4-х недель,
  - затем 1,5 мг/кг один раз в неделю или 3,0 мг/кг 1 раз в 2 недели, или 6,0 мг/кг 1 раз в четыре недели.



- Эмицизумаб вводится подкожно, выбор места для инъекции следует ограничить рекомендованными участками: область живота, верхняя часть наружной поверхности плеча и бедро



# ИИТ у пациентов с тяжелой гемофилией А

- **Пациентам с ингибиторной формой ГА** во время **ИИТ** для профилактики геморрагического синдрома во время ИИТ рекомендовано **применение эмицизумаба** в стандартных режимах
- **В случае использования эмицизумаба при проведении ИИТ** дозы и режимы введения концентратов фактора свертывания крови VIII **должны быть изменены:** 50-100 МЕ/кг с введением 3 раза в неделю, или через день, или ежедневно в зависимости от титра ингибитора. В сериях клинических наблюдений пациентов, получающих ИИТ на фоне продолжающейся профилактики эмицизумабом повышения риска побочных и/или тромботических явлений не зарегистрировано
- **Рекомендовано пациентам с ингибиторной формой ГА прекратить ИИТ и перевести пациента на терапию препаратами шунтирующего действия или эмицизумабом**, при отсутствии тенденции к снижению ингибитора в течении 12 месяцев от начала высокодозной терапии

# Оперативное лечение

- Пациентам, получающим **профилактическое лечение эмицизумабом**, рекомендовано проводить любое **оперативное вмешательство** или инвазивную процедуру **без отмены препарата с применением стандартных доз фактора** свертывания крови VIII
- Для пациентов **с ГА, осложненной ингибиторами и получающих эмицизумаб, препаратом выбора является эптаког альфа (активированный) в стандартных дозах.**
- При необходимости назначения **антиингибиторного коагулянтного комплекса начальная доза не должна превышать 50 Ед/кг, и суточная доза не должна превышать 100 Ед/кг**

# Остановка кровотечения у пациентов с тяжелой формой ГА, получающих эмицизумаб

## Для пациентов с тяжелой неингибиторной формой гемофилии А, получающих эмицизумаб

- Рекомендовано применять дополнительно фактор свертывания крови VIII/октоког альфа, мороктоког альфа, симоктоког альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный), туроктоког альфа в стандартных дозировках в зависимости от локализации кровотечения

## Для пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, получающих эмицизумаб

- Препаратом первой линии для купирования кровотечения является эптаког альфа (активированный) в стандартных дозах. Эптаког альфа (активированный) назначается в дозе 90–120 мкг/кг каждые 2 – 4 часа до остановки кровотечения.
- Антиингибиторный коагулянтный комплекс назначается каждые 12- 24 часа. Начальная доза антиингибиторного коагулянтного комплекса не должна превышать 50 Ед/кг, и суточная доза не должна превышать 100 Ед/кг

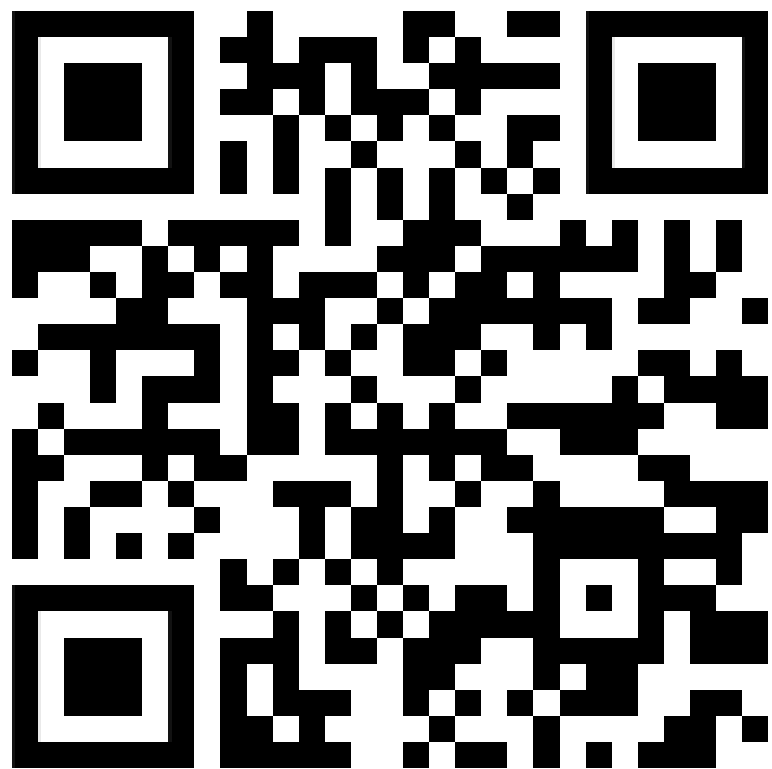
- **Пациенты с гемофилией могут быть вакцинированы.** Особенно важно проведение вакцинации от гепатита В.
- При вакцинации **предпочтение отдается оральному или подкожному введению препарата**, по сравнению с внутримышечным или внутрикожным.
- **Если для данной вакцины доступен только внутримышечный путь введения, необходима заместительная терапия для предотвращения развития гематомы.** В этом случае заместительную терапию проводят накануне вакцинации. В день вакцинации введение препарата не рекомендуется.
- **У пациентов получающих эмицизумаб, дополнительное введение препаратов FVIII/ПШД перед вакцинацией не требуется\***
- **Нельзя проводить вакцинацию во время кровотечения.**

- **Гарантированное бесперебойное обеспечение**

- **факторами свертывания крови VIII и FIX**, фактором свертывания крови VIII + фактор Виллебранда, октокогом альфа, мороктокогом альфа, симоктокогом альфа (фактор свертывания крови VII человеческий рекомбинантный), нонакогом альфа, лоноктокогом альфа, туроктокогом альфа, эфмороктокогом альфа, руриоктокогом альфа пэгол, албутрепенонакогом альфа
- **эмицизумабом** у пациентов с неосложненной гемофилией  
или
- **эмицизумабом**, препаратами шунтирующего действия, у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А



Ссылка на клинические рекомендации



# ГЕМОФИЛИЯ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

2023

[https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/127\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/127_2)

# Инструкция по медицинскому применению препарата эмицизумаб



Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата эмицизумаб, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке:

<https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/Hemlibra.html>

Если Вам требуется распечатанная актуальная инструкция, свяжитесь с нами по телефону **+7 (495) 229-29-99**, и мы пришлём инструкцию по указанному Вами адресу.