

Методические рекомендации по оказанию хирургической помощи у пациентов с гемофилией А, получающих профилактическую терапию эмицизумабом

Рекомендации группы экспертов

Т.А. Андреева¹, П.А. Жарков², Н.И. Зозуля³, В.Ю. Зоренко³, В.Н. Константинова¹, И.Н. Лаврентьева⁴,
И.Л. Давыдкин⁵, В.Ю. Петров⁴, Т.Ю. Полянская³, В.Е. Солдатенков⁶, С.А. Шутов³

¹ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», Городской центр по лечению гемофилии, 191186, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, Российская Федерация

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Российская Федерация

⁴ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», 119049, Москва, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Самара, Российская Федерация

⁶ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», 191024, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Москва, 2024

Список сокращений	5
Введение	5
Глава 1. Методология и материалы	6
1.1. Методология и материалы	6
1.2. Актуализация	6
Глава 2. Классификация операций в соответствии с риском кровотечений	6
Глава 3. Общая подготовка к оперативным вмешательствам и анестезиологическое пособие	6
3.1. Общая информация	6
3.2. Лабораторный контроль	8
3.3. Анестезиологическое пособие	8
Глава 4. Хирургические вмешательства с низким риском кровотечений у пациентов, получающих эмицизумаб	9
4.1. Лабораторный контроль	9
4.2. Анестезиологическое пособие	9
4.3. Гемостатическая терапия	9
4.5. Послеоперационное ведение	9
Глава 5. Хирургические вмешательства с высоким риском кровотечений у пациентов, получающих эмицизумаб	10
5.1. Лабораторный контроль и общие рекомендации	10
5.2. Анестезиологическое пособие	10
5.3. Проведение эндоскопических процедур	10
5.4. Гемостатическая терапия	10
5.5. Послеоперационное ведение	11
Глава 6. Экстренные хирургические вмешательства и травмы у пациентов, получающих эмицизумаб	13
Глава 7. Оказание стоматологической помощи пациентам, получающим эмицизумаб	13
7.1. Профилактика осложнений	13
7.2. Лабораторный контроль	13
7.3. Анестезиологическое пособие	14
7.4. Гемостатическая терапия при проведении стоматологических манипуляций	14
Глава 8. Приложения	16
Литература	19

Список сокращений

АИКК — антиингибиторный коагулянтный комплекс
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения
ГА — гемофилия А
ДААТ — двойная антиагрегантная терапия
ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
иГА — ингибиторная гемофилия А
ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение
МААТ — моноантиагрегантная терапия

НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПОАК — прямые оральные антикоагулянты
ПШД — препараты шунтирующего действия
ТМА — тромботическая микроангиопатия
ЦВК — системы центрального венозного доступа
FVIII — фактор свертывания крови VIII
rFVIIa — эптаког альфа (активированный)
WFH — Всемирная федерация гемофилии

Введение

Операции и инвазивные процедуры представляют особый риск для пациентов с гемофилией. Однако эти процедуры могут быть безопасно выполнены при обеспечении тщательного предоперационного планирования, надлежащего гемостаза, а также оптимального послеоперационного восстановления и реабилитации [1].

В настоящее время в России эмицизумаб одобрен в качестве терапевтической опции для пациентов с ингибиторной, тяжелой неингибиторной формой и средней формой гемофилии А с тяжелым фенотипом кровотечений. С 2021 г. препарат стал широко доступен врачам и пациентам благодаря включению в Программу высокочрезвычайных нозологий.

Эмицизумаб имеет молекулярную структуру, отличную от других препаратов, применяемых ранее при гемофилии А. В связи с этим вопросы оказания хирургической помощи пациентам, получающим эмицизумаб, становятся крайне актуальными для врачей гематологов и хирургов, оказывающих помощь пациентам с гемофилией.

Группой экспертов были разработаны методические рекомендации, целью которых является упростить принятие решения при проведении хирургических вмешательств и инвазивных манипуляций у пациентов с гемофилией А, получающих профилактическую терапию эмицизумабом.

Глава 1. Методология и материалы

1.1. Методология и материалы

Литературный поиск по ключевым словам «hemophilia», «emicizumab» и «surgery» в базе PubMed и GoogleAcademia был проведен и выявил 554 публикации, которые включали в себя рекомендации по ведению пациентов, результаты клинических исследований, описания клинических наблюдений и серий клинических случаев. Дополнительный поиск осуществлен в постерных докладах, представленных на конгрессах American Society of Haematology, International Society on Thrombosis and Haemostasis и European Association for Haemophilia and Allied Disorders. После исключения публикаций, дублирующих информацию, либо не содержащих информацию о результатах проведения хирургических вмешательств у пациентов, получающих эмицизумаб, финально отобраны 55 публикаций.

На основании полученных данных группой авторов были разработаны главы рекомендаций. После получения комментариев от практикующих врачей, оценки доступности понимания и важности рекомендаций для повседневной практики, окончательная версия методических рекомендаций была оценена по 5-балльной шкале: 5 — строго рекомендовано, 4 — рекомендовано, 3 — сомнительная рекомендация, 2 — не рекомендовано, 1 — строго не рекомендовано. В случае, если 80% и более авторов строго согласны или согласны с рекомендацией, она считается

принятой и включается в финальную редакцию документа. Финальная редакция была представлена на совете экспертов и утверждена резолюцией совета.

1.2. Актуализация

На настоящий момент в рамках клинических исследований HAVEN 1—4, STASEY и ATHN7 суммарно проведено 332 малых хирургических вмешательства (стоматологические, эндоскопические, удаление ЦВК и т.д.) и 38 больших хирургических вмешательств (ортопедические операции, абдоминальные операции, аппендэктомия и т.д.) [2—4]. Кроме того, найдены описания клинических случаев 173 малых и 72 больших хирургических вмешательств, включая один случай стентирования коронарных сосудов [5—15]. Таким образом, в настоящий момент найдена опубликованная информация о 505 малых и 110 больших оперативных вмешательствах у пациентов с гемофилией А, получающих эмицизумаб. В России на момент написания настоящих рекомендаций проведено 109 малых и 46 больших хирургических вмешательств, в том числе 14 больших вмешательств не ортопедического профиля.

Существующие в других странах рекомендации и накопленный опыт позволяют сформировать методические рекомендации оказания хирургической помощи пациентам, получающим эмицизумаб.

Глава 2. Классификация операций в соответствии с риском кровотечений

— Рекомендуется проводить оценку риска развития интра- и послеоперационного кровотечения для принятия решения о необходимости и/или опре-

деления необходимого объема гемостатической терапии (**см. табл. 1**).

Глава 3. Общая подготовка к оперативным вмешательствам и анестезиологическое пособие

3.1. Общая информация

— Отмена, изменение дозы или графика введения эмицизумаба перед проведением хирургического вмешательства не требуется независимо от риска послеоперационного кровотечения [15, 17, 18];

— Необходимо оценить риск послеоперационного кровотечения перед проведением оперативных вмешательств для принятия решения об объеме гемостатической терапии (**см. главу 2**);
— Особые меры предосторожности должны быть приняты у пациентов с гемофилией с ингибито-

Таблица 1. Классификация инвазивных процедур и оперативных вмешательств в зависимости от ассоциированного риска кровотечений [16]

Оперативные вмешательства с низким риском кровотечения	Оперативные вмешательства с высоким риском кровотечения
Стоматологические вмешательства	
<p>Малые стоматологические вмешательства (профессиональная гигиеническая чистка, удаление зубного камня, лечение кариеса и т.д.). Анестезия.</p>	<p>Удаление зубов. Удаление зуба с 2 и более корнями. Хирургическое лечение пародонтита. Вскрытие абсцессов десны. Имплантация.</p>
Общая хирургия	
<p>Малые дерматологические вмешательства (удаление папиллом, биопсия кожи). Диагностические эндоскопические вмешательства без биопсии (гастроскопия, колоноскопия и т.д.). Удаление систем центрального венозного доступа.</p>	<p>Вскрытие и санация абсцессов мягких тканей, карбункулов, фурункулов и т.д. Диагностические эндоскопические процедуры с биопсией. Биопсия паренхиматозных органов (печени/почек). Биопсия предстательной железы или мочевого пузыря. Сложная эндоскопия и эндоскопическое удаление новообразований слизистых ЖКТ (полипэктомия, сфинктерэктомия). Люмбальная пункция. Абдоминальная хирургия и хирургия полости таза. Нейрохирургические вмешательства. Урологические вмешательства, в том числе дистанционная литотрипсия. Циркумпизляция (изоляция легочных вен и др.). Катетеризация полостей сердца чрезбедерным доступом. Абляция при суправентрикулярной тахикардии. Имплантация внутрисердечных устройств. Катетеризация сердца через лучевую артерию. Сердечно-сосудистые и торакальные вмешательства.</p>
Ортопедические и травматологические вмешательства	
<p>Артроскопические манипуляции. Синовиэктомия химическая. Пункция сустава. Вправление вывихов.</p>	<p>Синовиэктомия артроскопическая. Вправление перелома. Эндопротезирование суставов. Открытый остеосинтез. Удаление псевдоопухоли. Пластика связочного аппарата. Костно-пластические операции на опорно-двигательном аппарате. Артролиз крупных суставов. Ампутация конечности.</p>

- рами FVIII: необходимо подготовить достаточный объем препаратов шунтирующего действия (ПШД), последующее наблюдение должно быть согласовано с гематологом и спланировано заранее [1];
- Плановые вмешательства рекомендуется проводить после завершения пациентом нагрузочного режима введения эмицизумаба [19];
 - При проведении экстренного хирургического вмешательства необходимо связаться с гематологом/ЛПУ, указанным в информационной карточке пациента, для согласования тактики ведения пациента [18];
 - Плановые хирургические вмешательства рекомендуется проводить в ЛПУ, имеющем опыт оперативных вмешательств у пациентов с гемофилией;
 - Плановые оперативные вмешательства рекомендуется проводить в первые дни недели и в начале дня для оптимального обеспечения поддержки лаборатории и с учетом графика заполняемости банка крови;

- При операциях на органах брюшной полости и грудной клетки эндоскопический доступ является предпочтительным как менее травматичный;
- При потребности в проведении нескольких оперативных вмешательств рекомендуется проведение сочетанных операций [20];
- Наблюдение пациента должно осуществляться командой специалистов: хирург, гематолог, анестезиолог-реаниматолог, врач лабораторной диагностики, реабилитолог и медицинская сестра;
- Для пациентов с гемофилией, перенесших хирургическое вмешательство, связанное с ВТЭО, рекомендовано отдавать предпочтение нефармакологическим методам тромбопрофилактики [1];
- При необходимости применения антиагрегантов для тромбопрофилактики у пациентов, получающих эмицизумаб, рекомендовано назначение МААТ (аспирина или клопидогрела) [21];
- Назначение ДААТ/ПОАК для тромбопрофилактики у пациентов, получающих эмицизумаб, не ре-

комендовано [21]. При необходимости назначения ДААТ/ПОАК пациентам, получающим эмицизумаб, рекомендуется связаться с гематологом.

Комментарии

При выполнении сочетанных операций снижается число госпитализаций, анестезиологическая нагрузка на пациента, требуется меньший суммарный объем заместительной терапии. При этом сочетанные операции имеют сопоставимые показатели по частоте возникновения интра- и послеоперационных осложнений, продолжительности госпитализации и длительности временной нетрудоспособности в сравнении с поэтапными вмешательствами [22].

В отличие от фармакологической тромбопрофилактики, нефармакологические методы тромбопрофилактики не связаны с повышением риска кровотечения. В целом, WFH не рекомендует широкое применение фармакологической тромбопрофилактики у пациентов с гемофилией при проведении обширных хирургических процедур, и решение в пользу антитромботических препаратов должно оцениваться в каждом случае индивидуально и только при высоких рисках тромбоза. Для принятия рационального и взвешенного решения об антикоагулянтной терапии у пациента с гемофилией необходимо оценить индивидуальный риск кровотечения и тромбоза. Для пациентов с гемофилией, у которых соотношение риска кровотечения и тромбоза позволяет назначить антикоагулянты, WFH рекомендует применять те же подходы, что и в общей популяции при условии адекватной заместительной терапии. У пациентов с иГА назначение антитромботической терапии возможно только на фоне применения эмицизумаба [1]. У пациентов с тяжелой гемофилией А без ингибиторов FVIII, получающих эмицизумаб, назначение МААТ возможно и безопасно. В настоящее время недостаточно данных о применении ДААТ или ПОАК у пациентов, получающих эмицизумаб [21].

3.2. Лабораторный контроль

- Необходимо определить наличие/отсутствие ингибиторов FVIII перед любым плановым хирургическим вмешательством, если ранее о наличии ингибиторов FVIII у пациента не сообщалось [1];
- При выявлении ингибитора гемостатическая терапия в предоперационном и послеоперационном периоде осуществляется только препаратами шунтирующего действия (rFVIIa или АИКК);
- При экстренном хирургическом вмешательстве рекомендуется приступить к операции, не дожидаясь результата определения ингибитора FVIII. В случае необходимости — произвести коррекцию гемостатической терапии по результатам теста;

- У пациентов без ингибиторов FVIII до операции рекомендовано повторно провести определение ингибиторов FVIII через 4 и 12 нед после интенсивной терапии препаратами FVIII и проведения хирургического вмешательства [1];
- Не рекомендовано ориентироваться на результаты клоттингового теста АЧТВ у пациентов, получающих эмицизумаб, из-за искажения результатов [23];
- Необходимо применять хромогенный метод с использованием бычьих реагентов для определения активности FVIII и титра ингибитора у пациентов, получающих эмицизумаб или остановивших терапию эмицизумабом менее 6 мес тому назад.

Комментарии

Интенсивная заместительная терапия препаратами FVIII и хирургическое вмешательство являются факторами, повышающими риск развития ингибиторов FVIII. Поэтому, после проведения обширных хирургических вмешательств, особенно при применении интенсивной терапии препаратами FVIII, следует повторно обследовать пациентов на наличие ингибиторов к FVIII через 4 и 12 нед после операции [1].

Эмицизумаб в отличие от FVIII не требует активации тромбином. Так как время, необходимое для активации FVIII, учтено при проведении некоторых одностадийных лабораторных тестов коагуляции, например, АЧТВ, то у пациентов, получающих эмицизумаб, эти тесты будут давать искаженные результаты. Из-за этого все тесты, основанные на АЧТВ, включая одностадийный анализ активности FVIII и анализ Неймегена-Бетезда, будут также давать искаженные результаты. Это необходимо учитывать при назначении и интерпретации результатов лабораторных тестов у больных, получающих эмицизумаб, и тех, кому препарат был отменен менее 6 мес тому назад [24, 25].

3.3. Анестезиологическое пособие

- Нейроаксиальная (эпидуральная, спинальная) анестезия противопоказана пациентам с гемофилией, в том числе тем, кто получает профилактическую терапию эмицизумабом [1, 17].

Комментарии

Сообщения о частоте развития осложнений при проведении нейроаксиальной анестезии у пациентов с гемофилией, имеющиеся в настоящее время, носят противоречивый характер и, учитывая необратимость осложнений, в рутинной практике следует предпочитать более безопасные методы анестезии [26].

Глава 4. Хирургические вмешательства с низким риском кровотечений у пациентов, получающих эмицизумаб

4.1. Лабораторный контроль

- Необходимо определить наличие/отсутствие ингибиторов FVIII перед любым плановым хирургическим вмешательством, если ранее о наличии ингибиторов FVIII у пациента не сообщалось [1]. При выявлении ингибитора гемостатическая терапия в предоперационном и послеоперационном периоде осуществляется только препаратами шунтирующего действия (rFVIIa или АИКК);
- Не рекомендовано ориентироваться на результаты клоттингового теста АЧТВ у пациентов, получающих эмицизумаб, из-за искажения результатов [23];
- Необходимо применять хромогенный метод с использованием бычьих реагентов для определения активности FVIII и титра ингибитора у пациентов, получающих эмицизумаб или остановивших терапию эмицизумабом менее 6 месяцев тому назад.
- У пациентов без ингибиторов FVIII до операции рекомендовано повторно провести определение ингибиторов FVIII через 4 и 12 нед после интенсивной терапии препаратами FVIII и проведения хирургического вмешательства [1].

4.2. Анестезиологическое пособие

- При проведении операций с низким риском кровотечения, анестезиологическое пособие подбирается в соответствии с планируемым объемом операции (в/в, местный, общий наркоз);
- Нейроаксиальная (эпидуральная, спинальная) анестезия противопоказана пациентам с гемофилией, в том числе тем, кто получает профилактическую терапию эмицизумабом [1, 17].

4.3. Гемостатическая терапия

- Отмена или изменение режима введения эмицизумаба в течение предоперационного, интраоперационного и послеоперационного периода не требуется [15, 17, 18];
- Рекомендовано применение транексамовой кислоты в дозе 10 мг/кг внутривенно или 25 мг/кг перорально за 2 ч до вмешательства [27];
- Дополнительного профилактического введения препаратов FVIII/ПШД перед вмешательствами с низким риском кровотечения в большинстве случаев не требуется [1, 28, 29];
- В случае необходимости возможно введение 1 дозы препарата FVIII при вмешательствах с малым

- риском кровотечений из расчета 30—50 МЕ/кг однократно за 30—40 мин до вмешательства у пациентов с гемофилией А без ингибиторов FVIII;
- В случае необходимости возможно введение rFVIIa при вмешательствах с малым риском в дозе 90 мкг/кг за 15—30 мин до вмешательства у пациентов с иГА [2].

Комментарии

В связи с тем, что период полувыведения эмицизумаба составляет 26,7 дней, полное выведение препарата ожидается не ранее, чем через ~20 нед. Поэтому отмена эмицизумаба перед любым видом вмешательств или манипуляций является нецелесообразной [23].

У пациентов, получающих эмицизумаб, можно применять транексамовую кислоту, независимо от наличия/отсутствия ингибиторов FVIII, так как, согласно современным данным, эмицизумаб не влияет на безопасность и/или эффективность транексамовой кислоты [30, 31].

WFH не рекомендует дополнительное введение препаратов фактора у пациентов с гемофилией А, получающих эмицизумаб, при проведении инвазивных процедур или хирургических вмешательств с низким риском послеоперационного кровотечения. В крайних случаях возможно однократное применение препаратов FVIII или ПШД [1].

4.5. Послеоперационное ведение

- Не требуется дополнительной гемостатической терапии в случае отсутствия или незначительного послеоперационного кровотечения;
- Рекомендовано обеспечить медицинское наблюдение в послеоперационном периоде в течение не менее 24 ч;
- Пациентам с иГА, получающим эмицизумаб, для купирования кровотечения в послеоперационном периоде рекомендовано отдавать предпочтение препаратам rFVIIa;
- При отсутствии препаратов rFVIIa возможно применение АИКК в дозе 15—25 Ед/кг каждые 12 ч, но не более 100 Ед/кг в сутки [28, 30, 32];
- Совместное применение АИКК и транексамовой кислоты противопоказано [33] из-за повышения риска тромбообразования;
- В случае развития чрезмерного послеоперационного кровотечения см. схему №1 для пациентов с гемофилией А без ингибиторов FVIII и схему №2 для пациентов с иГА (глава 9).

Комментарии

В исследовании III фазы HAVEN1 у 8 больных было зарегистрировано 2 тромботических явления и 3 случая ТМА. Все тромботические явления и ТМА произошли у больных, которые самостоятельно вводили АИКК для купирования кровотечений в дозах >100 ед/кг в течение >24 ч [34].

Дальнейшие исследования фармакодинамического взаимодействия эмицизумаба и АИКК *in vitro* показали, что совместное введение в плазму АИКК и эмицизумаба имеет синергетический эффект и приводит к гиперкоа-

гуляции. Авторы исследования объясняют это наличием в АИКК FIXa и FX, которые являются субстратами для эмицизумаба [35].

Данные тромбозластографии и анализа образования тромбина *in vitro* и описания клинических случаев показали, что применение АИКК в дозе 15–25 Ед/кг эффективно у больных иГА, которые получали эмицизумаб [36], и такие дозы могут быть применимы и эффективны для купирования послеоперационных кровотечений, особенно при вмешательствах с низким риском кровотечений.

Глава 5. Хирургические вмешательства с высоким риском кровотечений у пациентов, получающих эмицизумаб

Принципы оказания помощи при вмешательствах с высоким риском кровотечений применимы к операциям как ортопедического, так и не ортопедического профиля.

5.1. Лабораторный контроль и общие рекомендации

- Необходимо определить наличие/отсутствие ингибиторов FVIII перед любым плановым хирургическим вмешательством, если ранее о наличии ингибиторов FVIII у пациента не сообщалось [1];
- При выявлении ингибитора гемостатическая терапия в предоперационном и послеоперационном периоде осуществляется только препаратами шунтирующего действия (rFVIIa или АИКК);
- Перед проведением оперативного вмешательства рекомендовано обеспечить объем препаратов FVIII или ПШД, необходимый для адекватного гемостаза как на период операции, так и на послеоперационный/восстановительный период [1];
- При экстренном хирургическом вмешательстве рекомендуется приступить к операции, не дожидаясь результата определения ингибиторов FVIII. В случае необходимости произвести коррекцию гемостатической терапии по результатам теста;
- При потребности в проведении нескольких оперативных вмешательств рекомендуется проведение сочетанных операций [20];
- Для пациентов с гемофилией, перенесших хирургическое вмешательство, связанное с ВТЭО, рекомендовано отдавать предпочтение нефармакологическим методам тромбопрофилактики [1];
- При необходимости применения антикоагулянтов для тромбопрофилактики у пациентов, полу-

чающих эмицизумаб, рекомендовано назначение МААТ (аспирина или клопидогрела) [21];

- Назначение ДААТ/ПОАК для тромбопрофилактики у пациентов, получающих эмицизумаб, не рекомендовано [21]. При необходимости назначения ДААТ/ПОАК пациентам, получающим эмицизумаб, рекомендуется связаться с гематологом.

5.2. Анестезиологическое пособие

- Нейроаксиальная (эпидуральная, спинальная) анестезия противопоказана пациентам с гемофилией, в том числе тем, кто получает профилактическую терапию эмицизумабом [1, 17].

5.3. Проведение эндоскопических процедур

- Рекомендовано применение транексамовой кислоты в дозе 10 мг/кг внутривенно или 25 мг/кг перорально за 2 ч до вмешательства [27]. Дополнительное профилактическое введение препаратов FVIII/ПШД не требуется [37];
- При проведении эндоскопии с биопсией рекомендовано введение препарата FVIII в дозе 40–50 МЕ/кг пациентам без ингибиторов FVIII или rFVIIa в дозе 90 мкг/кг пациентам с иГА перед проведением процедуры для профилактики кровотечения [37].

5.4. Гемостатическая терапия

- Отмена или изменение режима введения эмицизумаба в течение предоперационного, интра-

операционного и послеоперационного периода не требуется [15, 17, 18];

- Строго рекомендовано введение препаратов FVIII или rFVIIa (+/–транексамовая кислота) при проведении хирургических вмешательств с высоким риском кровотечений [37];
- При формировании обширных раневых поверхностей рекомендовано применение препаратов, снижающих местное кровотечение и пропитывание тканей: инфильтрационная анестезия местными анестетиками с адреналином, применение фибринового клея, гемостатической губки [38–40].

5.4.1. Гемостатическая терапия у пациентов с гемофилией А без ингибиторов, получающих эмицизумаб

- Предоперационно рекомендовано введение FVIII в дозе в дозе 50–60 МЕ/кг однократно за 30–40 мин до вмешательства +/- транексамовая кислота 10 мг/кг внутривенно за 2 ч до вмешательства [41];
- Интраоперационно при недостаточности гемостаза возможно дополнительное введение FVIII [41] в дозе 30–40 МЕ/кг.

5.4.2. Гемостатическая терапия у пациентов с иГА, получающих эмицизумаб

- Предоперационно рекомендовано введение препаратов rFVIIa в дозе 90 мкг/кг однократно за 15–30 мин до вмешательства +/- транексамовая кислота

10 мг/кг внутривенно за 2 ч до вмешательства [41];

- При необходимости возможно дополнительное введение rFVIIa в дозе 90 мкг/кг через 2–3 ч после первого введения.

5.4.3. Гемостатическая терапия у пациентов с иГА при отсутствии препаратов rFVIIa

- Предоперационно рекомендовано введение АИКК в дозе 15–25 Ед/кг [28, 30, 32];
- Совместное применение АИКК и транексамовой кислоты противопоказано [33] из-за повышения риска тромбообразования.

5.5. Послеоперационное ведение

- Рекомендована установка дренажей при проведении полостных операций сроком на 1 сутки для визуального контроля эффективности гемостаза;
- Общая продолжительность гемостатической терапии определяется клиническим состоянием пациента, объемом оперативного вмешательства и эффективностью гемостаза. Для оценки эффективности гемостаза рекомендовано использовать критерии, указанные в **табл. 2**;
- Режим дозирования и продолжительность послеоперационного ведения указаны в **табл. 3**;
- Пациентам с иГА, получающим эмицизумаб, предпочтение следует отдавать препаратам rFVIIa;
- При отсутствии препаратов rFVIIa возможно применение АИКК в послеоперационном периоде

Таблица 2. Критерии оценки эффективности гемостаза при хирургических вмешательствах у пациентов с гемофилией, в том числе получающих эмицизумаб [42]

Гемостаз	Критерии оценки
Отличный	Интраоперационная и/или послеоперационная кровопотеря аналогична (в пределах 10%) таковой у пациентов без гемофилии; Нет потребности во введении дополнительных (незапланированных) доз FVIII/ПШД; Переливание компонентов крови не потребовалось или потребовалось в объеме, аналогичном таковому у пациентов без гемофилии.
Хороший	Интраоперационная и/или послеоперационная кровопотеря увеличилась от 10 до 25% от ожидаемой (по сравнению с таковой у пациентов без гемофилии), но разница клинически незначительна; Не требуется дополнительных (незапланированных) доз FVIII/ПШД; Переливание компонентов крови потребовалось в объеме, аналогичном таковому у пациентов без гемофилии.
Удовлетворительный	Интраоперационная и/или послеоперационная кровопотеря превышает ожидаемую на 25–50% (по сравнению с таковой у пациентов без гемофилии); Требуется дополнительное введение незапланированных доз FVIII/ПШД; Требуется увеличение объема компонентов крови в два раза от ожидаемой потребности.
Неудовлетворительный	Значительная интраоперационная и/или послеоперационная кровопотеря, которая превышает ожидаемую >50% (по сравнению с таковой у пациентов без гемофилии); Требуется дополнительные вмешательства, развивается гипотония, требуется перевод в отделение интенсивной терапии из-за кровотечения; Требуется >2 раза увеличение объема компонентов крови по сравнению с ожидаемой потребностью.

Таблица 3. Дозы препаратов FVIII/rFVIIa и продолжительность послеоперационного введения у пациентов, получающих эмицизумаб [15]

Дней после операции (п/о дни)	Пациенты с гемофилией А без ингибиторов FVIII*	Пациенты с ингибиторной формой гемофилии А
1–2 (0–48 ч)	FVIII в дозе до достижения целевой активности 80–100% +/- транексамовая кислота 10 мг/кг в/в 3–4 р/сут	rFVIIa 90 мкг/кг каждые 2–3 ч +/- транексамовая кислота 10 мг/кг в/в 3 м 4 р/сут
3–4 (48–96 ч)	FVIII в дозе до достижения целевой активности 60–80% +/- транексамовая кислота 10 мг/кг в/в 3–4 р/сут *При отсутствии кровотечения возможно сокращение дозы препарата FVIII до целевой активности 30–40%	rFVIIa 90 мкг/кг каждые 4 часа +/- транексамовая кислота 10 мг/кг в/в 3–4 р/сут *При отсутствии кровотечения возможно сокращение частоты введения до 1 раза в 6 часов
5–7 (96–168 ч)	FVIII в дозе до достижения целевой активности 30–40% +/- транексамовая кислота 10 мг/кг в/в 3–4 р/сут *При отсутствии кровотечения рассмотреть возможность остановки терапии	rFVIIa 90 мкг/кг каждые 6 ч +/- транексамовая кислота 10 мг/кг в/в 3–4 р/сут *При отсутствии кровотечения рассмотреть возможность остановки терапии
8–10	При отсутствии кровотечения терапию остановить или оставить транексамовую кислоту в монотерапии до 10 п/о дня; При недостаточном гемостазе: FVIII в дозе до достижения целевой активности 30–40% +/- транексамовая кислота 10 мг/кг в/в 3–4 р/сут	При отсутствии кровотечения терапию остановить или оставить транексамовую кислоту в монотерапии до 10 п/о дня; При недостаточном гемостазе: продолжать терапию 5–7 п/о дней до 10 п/о дня с оценкой динамики

Примечание. * — Для расчета дозы препарата FVIII для разового введения используйте следующую формулу:
Разовая доза (МЕ) = вес (кг) · ожидаемое повышение активности FVIII (МЕ/кг) · 0,5

в дозе 15–25 Ед/кг каждые 12 ч. При интенсивном кровотечении или неэффективности/слабой динамике сниженной дозы АИКК возможно повышение дозы до 25–50 Ед/кг, но не более 100 Ед/кг в сутки [28, 30, 32];

- Совместное применение АИКК и транексамовой кислоты противопоказано [33] из-за повышения риска тромбообразования;
- При применении АИКК более 24 ч рекомендовано определение количества эритроцитов и тромбоцитов в общем анализе крови для своевременной диагностики ДВС-синдрома и ТМА. При уменьшении этих показателей рекомендовано определить сывороточные концентрации билирубина, лактатдегидрогеназы, гаптоглобина, показатели функции почек, содержание в периферической крови ретикулоцитов;
- Мониторинг показателей общего анализа крови следует проводить ежедневно, пока пациент получает АИКК, и продолжать в течение 48 ч после введения последней дозы АИКК.

Комментарии

Группы экспертов UKHCDO и Германии приводят данные о том, что начальные дозы АИКК 15–25 Ед/кг

могут быть эффективной и безопасной опцией для применения в хирургической практике у пациентов, получающих эмицизумаб [30, 31]. Данные, полученные *in vitro* (тромбоэластография и анализ генерации тромбина), подтверждают возможность применения и эффективность сниженных доз АИКК: S. Furukawa и соавт. показали, что на фоне применения эмицизумаба введение АИКК в дозе 10 Ед/кг вызывало коагуляцию, сопоставимую с введением АИКК в дозе 100 Ед/кг без эмицизумаба [36].

Имеются убедительные данные, что применение транексамовой кислоты вместе с антигемофильными препаратами при проведении хирургических манипуляций у пациентов с гемофилией А приводит к снижению числа интра- и послеоперационных кровотечений. Это, в свою очередь, снижает потребность в заместительной терапии препаратами FVIII и ПШД, меньшей потребности в гемотранфузиях и снижению объема переливаемых компонентов крови [43]. При этом применение транексамовой кислоты не показало повышения риска тромбозов независимо от объема операции [44].

У пациентов, получающих эмицизумаб, можно применять транексамовую кислоту, независимо от наличия/отсутствия ингибиторов к FVIII, так как согласно современным данным эмицизумаб не влияет на безопасность и/или эффективность транексамовой кислоты [30, 31].

Глава 6. Экстренные хирургические вмешательства и травмы у пациентов, получающих эмицизумаб [15, 45]

У пациентов, получающих профилактику эмицизумабом, могут возникнуть травмы или ситуации, требующие неотложного вмешательства.

- Врачу отделения неотложной помощи рекомендовано незамедлительно связаться с центром лечения гемофилии или лечащим врачом пациента по номеру, указанному в карточке пациента;
- Рекомендовано незамедлительно ввести препарат FVIII для пациентов с гемофилией А без ингибиторов FVIII в дозе 50–60 МЕ/кг или rFVIIa в дозе 90 мкг/кг для пациентов с иГА в случае тяжелой травмы;
- Пациентам с иГА, получающим эмицизумаб, предпочтение следует отдавать препаратам rFVIIa;
- При отсутствии препаратов rFVIIa возможно применение АИКК в дозе 15–25 Ед/кг, но не более 100 Ед/кг/сут;
- Совместное применение АИКК и транексамовой кислоты строго противопоказано [33] из-за повышения риска тромбообразования;
- Рекомендовано согласовать дальнейшее ведение пациента с гематологом.

Глава 7. Оказание стоматологической помощи пациентам, получающим эмицизумаб

При анализе оперативных вмешательств, проведенных в рамках клинических исследований, обнаружено, что стоматологические манипуляции чаще осложнялись послеоперационными кровотечениями и требовали дополнительной гемостатической терапии [46]. В связи с этим при оказании стоматологической помощи пациентам, получающим эмицизумаб, рациональным выглядит применение антифибринолитических препаратов, независимо от риска послеоперационного кровотечения, и более частое назначение профилактических доз препаратов FVIII или ПШД.

7.1. Профилактика осложнений

- Рекомендовано обучение всех пациентов с гемофилией правилам гигиены полости рта;
- Пациентам с гемофилией следует рекомендовать использование зубной щетки с мягкой или средне-жесткой щетиной для снижения риска травматизации десен;
- Рекомендовано проведение профилактических осмотров полости рта не реже 1 раза в 6 мес;
- Рекомендована профессиональная гигиеническая чистка не реже 1 раза в 6 мес для профилактики развития кариеса;
- В большинстве случаев не требуется профилактическое введение препаратов FVIII/ПШД пе-

ред профилактическим осмотром или профессиональной гигиенической чисткой зубов;

- Для снижения риска кровотечения возможно применение транексамовой кислоты при профессиональной гигиенической чистке зубов [47].

Комментарии

Для больных гемофилией важно соблюдение гигиены полости рта, что помогает предотвратить развитие пародонтоза и кариеса [48, 49]. Как международные, так и Российские национальные клинические рекомендации подчеркивают важность регулярного профилактического осмотра и ухода за полостью рта как части лечения гемофилии для детей и взрослых [1, 32].

7.2. Лабораторный контроль

- При проведении стоматологических вмешательств рекомендуется опираться на анамнестические данные и проводить определение наличия/отсутствия ингибитора FVIII только в случае отсутствия данных из анамнеза или при развитии чрезмерного кровотечения после вмешательства;
- У пациентов без ингибиторов FVIII до операции рекомендовано повторно провести определение ингибиторов FVIII через 4 и 12 нед после интен-

- сивной терапии препаратами FVIII и проведения хирургического вмешательства [1];
- Не рекомендовано ориентироваться на результаты клоттингового теста АЧТВ у пациентов, получающих эмицизумаб, из-за искажения результатов [23];
- Необходимо применять хромогенный метод с использованием бычьих реагентов для определения активности FVIII и титра ингибитора у пациентов, получающих эмицизумаб или остановивших терапию эмицизумабом менее 6 месяцев тому назад.

7.3. Анестезиологическое пособие

- Рекомендуется применение местной анестезии по показаниями;
- Процедура местной анестезии не требует дополнительного введения препаратов FVIII или ПШД у пациентов, получающих эмицизумаб [1];
- При проведении анестезии рекомендуется использовать минимально инвазивную буккальную инфльтрацию или интралигаментарные инъекции.

Комментарии

Доступность и эффективность альтернативных путей введения местных анестетиков с низким уровнем риска, таких как интралигаментарная анестезия одного зуба или буккальные инфльтрационные инъекции с 4% раствором артикаина, являются эффективными альтернативами блокаде нижнего альвеолярного нерва и позволяют эффективно проводить стоматологические процедуры [1].

7.4. Гемостатическая терапия при проведении стоматологических манипуляций

- Отмена или изменение режима введения эмицизумаба в течение предоперационного, периоперационного и послеоперационного периода не требуется [15];
- Перед проведением стоматологических вмешательств рекомендовано оценить риск местного кровотечения и принять решение о необходимости дополнительной гемостатической терапии (см. главу 2) [1, 50];
- Рекомендовано применение транексамовой кислоты местно или перорально в дозе 25 мг/кг каждые 6—8 ч при любых стоматологических вмешательствах, независимо от риска послеоперационного кровотечения [1];
- Не рекомендовано дополнительное введение препаратов FVIII или rFVIIa при проведении

- профилактических осмотров, гигиенической чистке зубов, лечении кариеса и проведении анестезии у пациентов, получающих эмицизумаб [1];
- Рекомендована дополнительная гемостатическая терапия в послеоперационном периоде при проведении стоматологических вмешательств с высоким риском кровотечения (см. главу 2). Режим и продолжительность терапии указаны в табл. 4, 5 и 6;
- Пациентам с иГА, получающим эмицизумаб, предпочтение следует отдавать препаратам rFVIIa;
- При отсутствии препаратов rFVIIa возможно применение АИКК для профилактики/остановки кровотечений в дозе 15—25 Ед/кг [28, 30, 32];
- Противопоказано совместное применение АИКК и транексамовой кислоты [33] ввиду повышения риска тромбообразования;
- После удаления зуба рекомендовано наложение давящей повязки на лунку, местное применение антифибринолитиков и гемостатической губки или наложение швов на рану [1]. Возможно применение гемостатической (желатиновой) губки или марли, пропитанной транексамовой кислотой, для улучшения местного гемостаза [51];
- В послеоперационном периоде пациентам рекомендована мягкая диета в течение 3—5 дней и бережная чистка для сохранения сгустка и заживления раны в лунке зуба [1];
- Пациенту необходимо дать рекомендации о неотложном обращении к врачу/в скорую помощь при продолжительных кровотечениях и/или затруднениях с речью, глотанием или дыханием после стоматологической операции.

Комментарии

Системные или местные антифибринолитики (например, транексамовая кислота) эффективны при проведении стоматологических вмешательств и могут снизить потребность в заместительной терапии факторами или ПШД [47, 53, 54]. I. Hewson и соавт. опубликовали клинические исходы 113 удалений зубов у 37 пациентов с гемофилией и 13 пациентов с болезнью Виллебранда. 31 удаление потребовало хирургического вмешательства. Для профилактики кровотечения применялась транексамовая кислота и ушивание лунки, заместительной терапии не проводилось. Послеоперационное кровотечение наблюдалось только у 4 пациентов из 50 [55].

У пациентов, получающих эмицизумаб, можно применять транексамовую кислоту независимо от наличия/отсутствия ингибиторов к FVIII, так как согласно современным данным эмицизумаб не влияет на безопасность и/или эффективность транексамовой кислоты [30, 31].

Таблица 4. Рекомендуемая гемостатическая терапия при проведении стоматологических вмешательств у пациентов с гемофилией А без ингибиторов FVIII, получающих эмицизумаб [52]

Вид вмешательства	Введение FVIII перед вмешательством*	Повторное введение FVIII	Антифибринолитические средства
Профессиональная гигиеническая чистка зубов	Не требуется	При травме десны или развитии гематомы/кровотечения в дозе для поддержания активности FVIII 30–40% до остановки кровотечения	Транексамовая кислота в стандартных дозах 1–2 дня
Терапевтическое лечение (лечение кариеса, установка пломбы и т.д.)	Не требуется	При травме десны или развитии гематомы/кровотечения в дозе для поддержания активности FVIII 30–40% до остановки кровотечения	Транексамовая кислота в стандартных дозах 3–5 дней
Восстановительное лечение (мост, коронка и т.п.)	Не требуется	При травме десны или развитии гематомы/кровотечения в дозе для поддержания активности FVIII 30–40% до остановки кровотечения	Транексамовая кислота в стандартных дозах 3–5 дней
Удаление 1 зуба	До целевой активности FVIII 80–100%	При травме десны или развитии гематомы/кровотечения в дозе для поддержания целевой активности FVIII 30–40% до остановки кровотечения	Транексамовая кислота в стандартных дозах 3–5 дней (молочные зубы) 7–10 дней (постоянные зубы)
Удаление нескольких зубов на одной стороне, удаление с осложнением, имплантация и т.д.	До целевой активности 80–100%*	Через 8–12 часов после процедуры и каждые 12–24 часа течение 2–3 дней в дозе для поддержания активности FVIII 30–40%**	Транексамовая кислота в стандартных дозах 10 дней

Примечание. * — для расчета дозы препарата FVIII для разового введения используйте следующую формулу:

Разовая доза (МЕ) = вес (кг) · ожидаемое повышение активности FVIII (МЕ/кг) · 0,5;

** — ситуационно в зависимости от выраженности повреждения десны, наличия воспаления и т.д.

Таблица 5. Рекомендуемая гемостатическая терапия при проведении стоматологических вмешательств у пациентов с иГА, получающих эмицизумаб

Вид вмешательства	Доза ПШД перед вмешательством	Повторное введение ПШД	Антифибринолитические средства
Профессиональная гигиеническая чистка зубов	Не требуется	Нет	Транексамовая кислота в стандартных дозах
Терапевтическое лечение (лечение кариеса, установка пломбы и т.д.)	Не требуется	При травме десны или развитии гематомы/кровотечения гFVIIa 90 мкг/кг каждые 2–4 ч до остановки кровотечения	Транексамовая кислота в стандартных дозах 3–5 дней
Восстановительное лечение (мост, коронка, пломба)	Не требуется*	При травме десны или развитии гематомы/кровотечения гFVIIa 90 мкг/кг каждые 2–4 ч до остановки кровотечения	Транексамовая кислота в стандартных дозах 3–5 дней
Удаление 1 зуба с 1 корнем	гFVIIa 90 мкг/кг однократно за 15 мин до вмешательства	При развитии гематомы/кровотечения гFVIIa 90 мкг/кг каждые 4–6 ч до остановки кровотечения	Транексамовая кислота в стандартных дозах 3–5 дней (молочные зубы) 7–10 дней (постоянные зубы)
Удаление нескольких зубов, удаление с осложнением, имплантация и т.д.	гFVIIa 90 мкг/кг однократно за 15 мин до вмешательства	гFVIIa 90 мкг/кг каждые 2–4 ч в течение 2–3 дней (согласно клинической картине)	Транексамовая кислота в стандартных дозах 10 дней

Примечание. * — рекомендовано ввести гFVIIa в дозе 90 мкг/кг, если нет возможности наблюдения за пациентом в послеоперационном периоде

Таблица 6. Рекомендуемая гемостатическая терапия при проведении стоматологических вмешательств у пациентов с иГА при отсутствии препаратов rFVIIa

Вид вмешательства	Доза ПШД перед вмешательством	Повторное введение ПШД	Антифибринолитические средства
Профессиональная гигиеническая чистка зубов	Не требуется	Не требуется	Транексамовая кислота в стандартных дозах
Терапевтическое лечение (лечение кариеса, установка пломбы и т.д.)	Не требуется	Только при развитии гематомы/кровотечения	Транексамовая кислота в стандартных дозах 3–5 дней
Восстановительное лечение (мост, коронка, пломба)	Не требуется	При травме десны или развитии гематомы/кровотечения АИКК 15–25 МЕ/кг каждые 12 ч до остановки кровотечения	Нет
Удаление зуб/зубов, удаление с осложнением, имплантация и т.д.	АИКК 15–25 МЕ/кг за 30 мин до удаления	При развитии гематомы/кровотечения АИКК 15–25 МЕ/кг каждые 12 ч до остановки кровотечения	Нет

Глава 8. Приложения

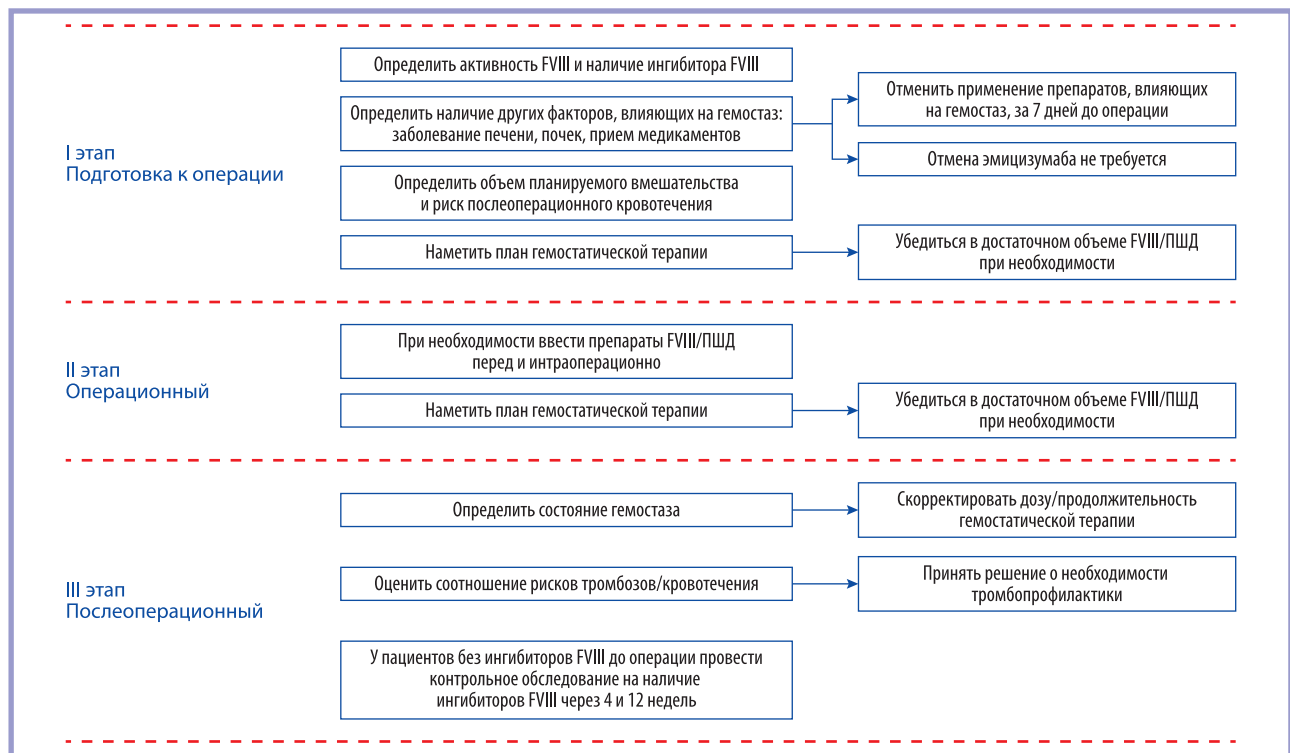


Схема 1. Этапы планового хирургического вмешательства у пациента, получающего эмицизумаб.

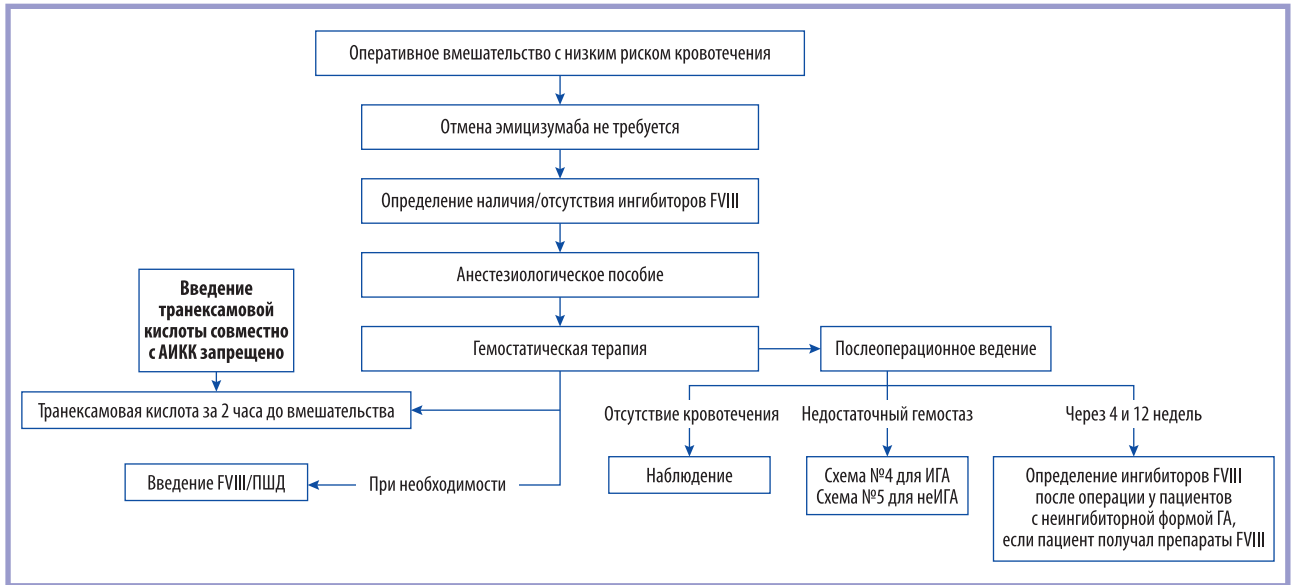


Схема 2. Алгоритм принятия решений при проведении хирургического вмешательства с низким риском послеоперационного кровотечения у пациента, получающего эмицизумаб.

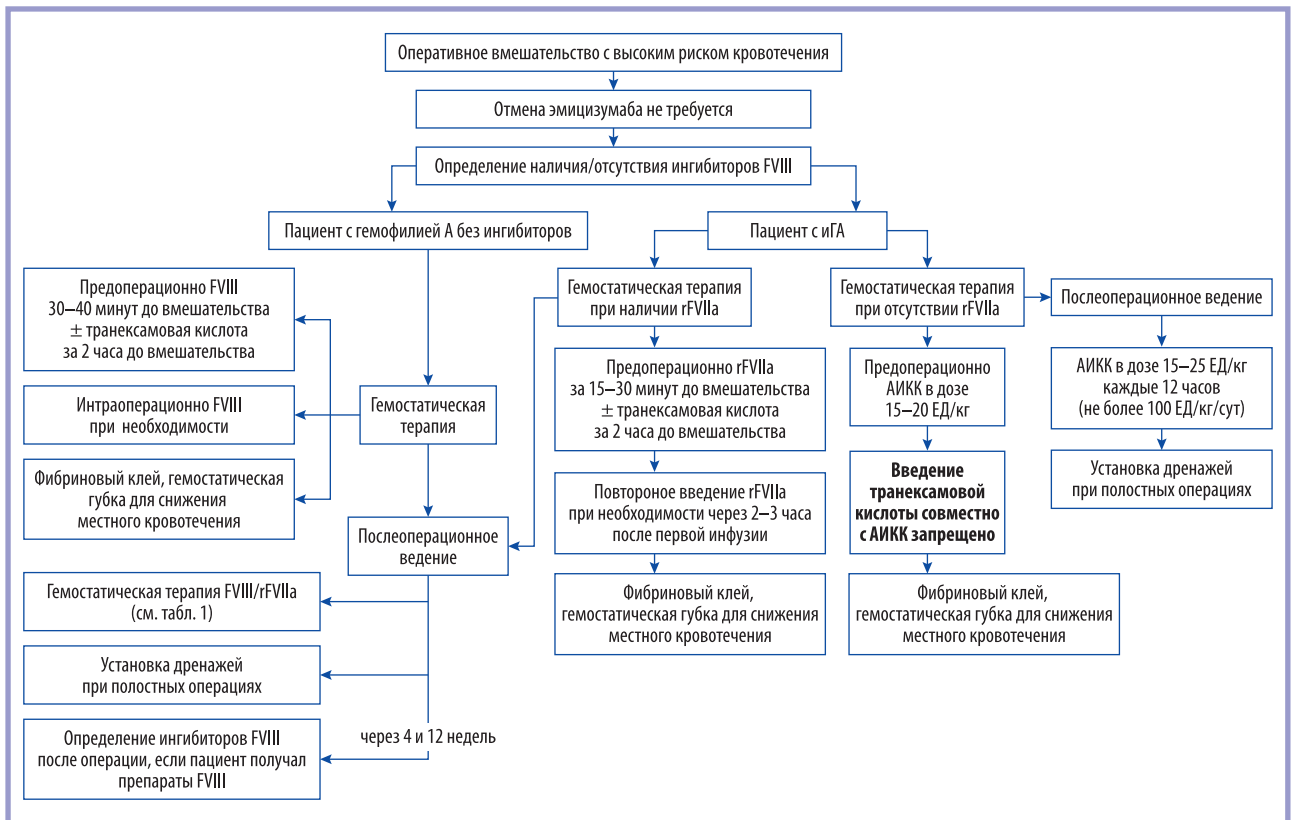


Схема 3. Алгоритм принятия решений при проведении хирургического вмешательства с высоким риском послеоперационного кровотечения у пациента, получающего эмицизумаб.

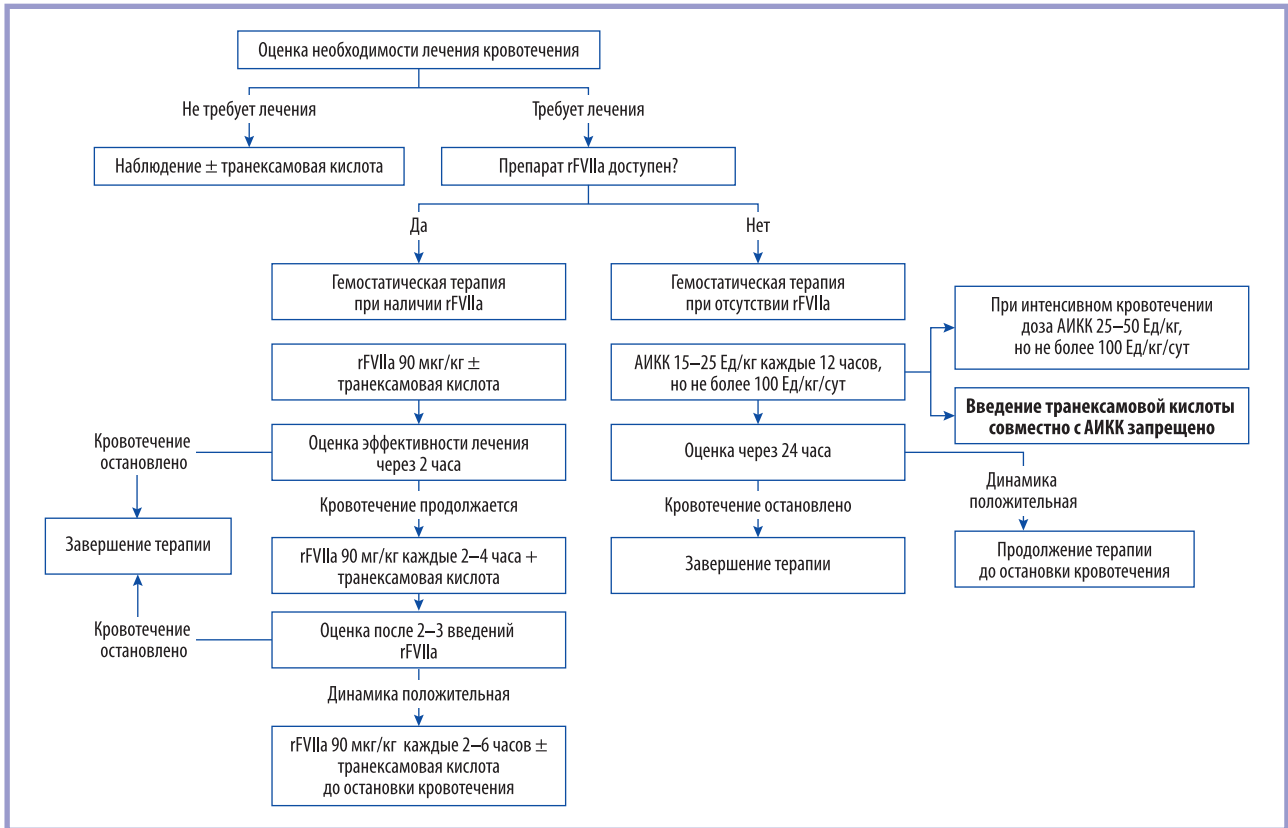


Схема 4. Алгоритм принятия решений при остановке послеоперационного кровотечения у пациента с иГА, получающего эмицизумаб.

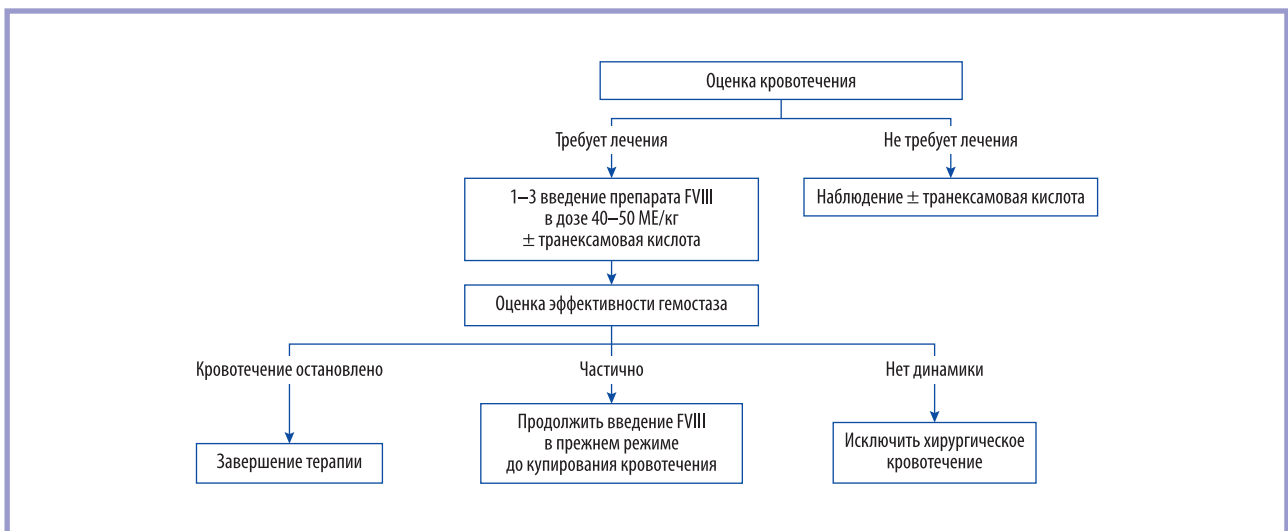


Схема 5. Алгоритм принятия решений при остановке послеоперационного кровотечения у пациента с гемофилией А без ингибиторов FVIII, получающего эмицизумаб.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке методических рекомендаций, получении и анализе фактических данных, написании, редактировании, проверке и утверждении текста методических рекомендаций.

Этическое утверждение. Не требуется.

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; 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. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
2. Kruse-Jarres R, Peyvandi F, Oldenburg J, Chang T, Chebon S, Doral MY, Croteau SE, Lambert T, Kempton CL, Pipe SW, Ko RH, Trzaskoma B, Dhalluin C, Bienz NS, Niggli M, Lehle M, Paz-Priel I, Young G, Jiménez-Yuste V. Surgical outcomes in people with hemophilia A taking emicizumab prophylaxis: experience from the HAVEN 1-4 studies. *Blood Advances*. 2022;6(24):6140-6150. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007458>
3. 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).
4. Buckner TW, Carpenter SL, Daoud N, Lattimore SU, Lee L, McLean T, Morton P, Recht M. Surgeries and procedures in people with hemophilia A on emicizumab prophylaxis: analysis from the ATHN 7 hemophilia natural history study. The European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) *Annual Meeting*. 2023;PO166.
5. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, Butler R, Massey G, Guerrero MF, Ballester L, Raffini L. Real-world use of emicizumab in patients with hemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia*. 2020;26(4):631-636. <https://doi.org/10.1111/hae.14005>
6. Biron-Andreani C, Diaz-Cau I, Ranc A, Navarro R, Leonardi C, Dischino M, Guy R, Theron A, Garcia-Gournay C, Santagostino E, Schved JF. Major surgery management in patients with haemophilia A and inhibitors on emicizumab prophylaxis without global coagulation monitoring. *Br J Haematol*. 2020;189(3):e100-e103. <https://doi.org/10.1111/bjh.16512>
7. Isaacs J, Welsby IJ, Schroder JN, Onwuemene OA. Activated Coagulation Time and Hepcon Protamine Titration Device to Manage Unfractionated Heparin During Cardiopulmonary Bypass in a Hemophilia A Patient on Emicizumab. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(11):3299-3302. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.08.058>
8. Barg AA, Avishai E, Budnik I, Levy-Mendelovich S, Barazani TB, Kenet G, Livnat T. Emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors—a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(11):e27886. <https://doi.org/10.1002/pbc.27886>
9. Escobar M, Dunn A, Quon D, Trzaskoma B, Lee L, Ko RH, Carpenter SL. A phase IV, multicentre, open-label study of emicizumab prophylaxis in people with haemophilia A with or without FVIII inhibitors undergoing minor surgical procedures. *Haemophilia*. 2022;28(4):e105-e108. <https://doi.org/10.1111/hae.14574>
10. Evans MS, Davis C, Eyster ME. Total knee replacement with and without emicizumab: a unique comparison of perioperative management. *Blood Adv*. 2020;4(5):855-857. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001060>
11. Lewandowska M, Randall N, Baker N, Maahs J, Sagar J, Greist A, Shapiro AD. Management of people with haemophilia A undergoing surgery while receiving emicizumab prophylaxis: Real-world experience from a large comprehensive treatment centre in the US. *Haemophilia*. 2021;27(1):90-99. <https://doi.org/10.1111/hae.14212>
12. Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab use in major orthopedic surgery. *Blood Adv*. 2019;3(11):1722-1724. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000228>
13. Cohen O, Levy-Mendelovich S, Budnik I, Ludan N, Lyskov SK, Livnat T, Avishai E, Eros O, Lubetsky A, Lalezari S, Misgav M, Brutman-Barazani T, Kenet G, Barg AA. Management of surgery in persons with hemophilia A receiving emicizumab prophylaxis: data from a national hemophilia treatment center. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(6):102178. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.102178>
14. Castaman G, Linari S, Pieri L, Carulli C, Prosperi P, Tonelli P, Demartis F, Fjerza R, Attanasio M, Coppo M, Salvianti F. Safe and Successful Surgical Outcome in Persons with Hemophilia A with and without Inhibitors Treated with Emicizumab: A Large, Single Center, Real-World Experience. *J Clin Med*. 2023;12(6):2317. <https://doi.org/10.3390/jcm12062317>
15. Jiménez-Yuste V, Rodríguez-Merchán EC, Matsushita T, Holme PA. Concomitant use of bypassing agents with emicizumab for people with hemophilia A and inhibitors undergoing surgery. *Haemophilia*. 2021;27(4):519-530. <https://doi.org/10.1111/hae.14322>
16. Ревишвили А.Ш., Шлякто Е.В., Замятин М.Н., Баранова Е.И., Божкова С.А., Вавилова Т.В., Голухова Е.З., Драпкина О.М., Жибурт Е.Б., Журавлева М.В., Загородний Н.В., Затеишиков Д.А., Золотухин И.А., Иванова Г.Е., Кобалава Ж.Д., Лебединский К.М., Михайлов Е.Н., Напалков Д.А., Новикова Н.А., Новикова Т.Н., Сапелкин С.В., Стойко Ю.М., Хасанова Д.Р., Шамалов Н.А., Явелов И.С., Янишевский С.Н. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты: согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. *Вестник арthroмологии*. 2018;(92):59-72. <https://doi.org/10.25760/VA-2018-92-59-72>
17. Susen S, Gruel Y, Godier A, Harroche A, Chambost H, Lasne D, Rauch A, Roulet S, Fontana P, Goudemand J, de Maistre E, Chamouard V, Wibaut B, Albaladejo P, Négrier C. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Haemophilia*. 2019;25(5):731-737. <https://doi.org/10.1111/hae.13817>
18. Coppola A, Castaman G, Santoro RC, Mancuso ME, Franchini M, Marino R, Rivolta GF, Santoro C, Zanone E, Sciacovelli L, Manca S, Lubrano R, Golato M, Tripodi A, Rocino A; ad hoc Working Group. Management of patients with severe haemophilia a without inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE recommendations with focus on emergency in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIP-MeL and SISET. *Haemophilia*. 2020;26(6):937-945. <https://doi.org/10.1111/hae.14172>
19. MASAC Document 258 — Recommendation on the Use and Management of Emicizumab-kxwh (Hemlibra) for Hemophilia A with and without Inhibitors. <https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-258-recommendation-on-the-use-and-management-of-emicizumab-kxwh-hemlibra-for-hemophilia-a-with-and-without-inhibitors>
20. Schild FJ, Mauser-Bunschoten EP, Verbout AJ, Van Rinsum AC, Roosendaal G. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy: efficiency of clotting factor usage in multijoint procedures. *J Thromb Haemost*. 2009;9(10):1741-1743. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03569.x>
21. Schutgens REG, Jimenez-Yuste V, Escobar M, Falanga A, Gigante B, Klamroth R, Lassila R, Leebeek FWG, Makris M, Owaidah T, Sholzberg M, Tiede A, Werring DJ, van der Worp HB, Windyga J, Castaman G. Antithrombotic Treatment in Patients With Hemophilia: an EHA-ISTH-EAHAD-ESO Clinical Practice Guidance. *Hemasphere*. 2023;7(6):e900. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000900>
22. Шутов С.А. *Стратегия хирургической помощи больным гемофилией*: Дис. ... мед. наук. М. 2015.
23. Общая характеристика лекарственного препарата эмицизумаб — для медицинских специалистов от 23.06.2023. Регистрационный номер ЛП-№(001088)-(ПГ-RU).
24. Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and Interferences of Emicizumab, a Humanised Bispecific Antibody Mimicking Activated Factor VIII Cofactor Function, on Coagulation Assays. *Thromb Haemost*. 2019;119(7):1084-1093. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688687>
25. Müller J, Pekrul I, Pötzsch B, Berning B, Oldenburg J, Spannagl M. Laboratory Monitoring in Emicizumab-Treated Persons with Hemophilia A. *Thromb Haemost*. 2019;119(9):1384-1393. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692427>
26. Choi S, Brull R. Neuraxial techniques in obstetric and non-obstetric patients with common bleeding diatheses. *Anesth Analg*. 2009;109(2):648-660. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181ac13d1>

27. Инструкция по медицинскому применению препарата транексамовая кислота.
<https://www.rlsnet.ru/drugs/traneksam-29530#sposob-primeneni-ia-i-dozy>
28. López-Jaime FJ, Benítez O, Díaz Jordán BL, Montaña A, Coll J, Quintana París L, Gómez-Del Castillo Solano MDC. Expert opinion paper on the treatment of hemophilia a with emicizumab. *Hematology*. 2023;28(1):2166334.
<https://doi.org/10.1080/16078454.2023.2166334>
29. Santagostino E, Oldenburg J, Chang T, Chebon S, Doral M, Jimenez Yuste V, Liesner R, Croteau S, Lambert T, Kempton C, Pipe S, Dhalluin C, Bienz NS, Vignal C, Lehle M, Young G, Kruse-Jarres R. Surgical experience from four phase III studies (HAVEN 1-4) of emicizumab in persons with haemophilia A (PwHA) with or without FVIII inhibitors. *Res Pr Thromb Haemost*. 2019;3(suppl 3):115.
30. Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G, Königs C, Kurnik K, Scholz U, Klamroth R, Oldenburg J. Optimizing the management of patients with haemophilia A and inhibitors in the era of emicizumab: Recommendations from a German expert panel. *Haemophilia*. 2021;27(3):e305-e313.
<https://doi.org/10.1111/hae.14010>
31. Collins PW, Liesner R, Makris M, Talks K, Chowdary P, Chalmers E, Hall G, Riddell A, Percy CL, Hay CR, Hart DP. 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(3):344-347.
<https://doi.org/10.1111/hae.13495>
32. Collins PW, Quon DVK, Makris M, Chowdary P, Kempton CL, Apte SJ, Ramanan MV, Hay CRM, Drobic B, Hua Y, Babinchak TJ, Gomperts ED. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a recombinant factor IX product, trenonacog alfa in previously treated haemophilia B patients. *Haemophilia*. 2018;24(1):104-112.
<https://doi.org/10.1111/hae.13324>
33. Инструкция по медицинскому применению препарата феибя.
<https://www.rlsnet.ru/drugs/feiba-35265#vzaimodeistvie>
34. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703068>
35. Hartmann R, Feenstra T, Valentino L, Dockal M, Scheiflinger F. In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. *J Thromb Haemost*. 2018. Epub ahead of print.
<https://doi.org/10.1111/jth.14203>
36. Dargaud Y, Lienhart A, Janbain M, Le Quellec S, Enjolras N, Negrier C. Use of thrombin generation assay to personalize treatment of breakthrough bleeds in a patient with hemophilia and inhibitors receiving prophylaxis with emicizumab. *Haematologica*. 2018;103(4):e181-e183.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2017.185330>
37. MASAC document 268 — recommendation on the use and management of emicizumab-kxwh (Hemlibra) for hemophilia A with and without inhibitors.
<https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-268-recommendation-on-the-use-and-management-of-emicizumab-kxwh-hemlibra-for-hemophilia-a-with-and-without-inhibitors>
38. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, Klamroth R, Richards M, White B, Dolan G; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009;15(3):639-658.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01950.x>
39. Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia*. 1999;5(6):392-396.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1999.00348.x>
40. Serban M, Poenaru D, Pop L, Ionita H, Mihailov MD, Tepeneu N, Bădeți R, Lighezan D, Schramm W. Surgery — a challenge in haemophiliacs with inhibitors. *Hamostaseologie*. 2009;29(suppl 1):S39-41.
41. Poston JN, Kruse-Jarres R. Perioperative hemostasis for patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022(1):586-593.
<https://doi.org/10.1182/hematology.2022000387>
42. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A; Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
<https://doi.org/10.1111/jth.12672>
43. Carcao M, Gouider E, Wu R. Low dose prophylaxis and antifibrinolytics: Options to consider with proven benefits for persons with haemophilia. *Haemophilia*. 2022;28(sSuppl 4):26-34.
<https://doi.org/10.1111/hae.14552>
44. Cai J, Ribkoff J, Olson S, Raghunathan V, Al-Samkari H, DeLoughery TG, Shatzel JJ. The many roles of tranexamic acid: An overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. *Eur J Haematol*. 2020;104(2):79-87.
<https://doi.org/10.1111/ejh.13348>
45. Castaman G, Santoro C, Coppola A, Mancuso ME, Santoro RC, Bernardini S, Pugliese FR, Lubrano R, Golato M, Tripodi A, Rocino A, Santagostino E; ad hoc Working Group; Biasoli C, Borchiellini A, Catalano A, Contino L, Coluccia A, Cultrera D, De Cristofaro R, Di Minno G, Fabbri A, Franchini M, Gamba G, Giuffrida AC, Gresele P, Giampaolo A, Hassan HJ, Luciani M, Marchesini E, Marino R, Mazzucconi MG, Molinari AC, Morfini M, Notarangelo LD, Peccarisi L, Peyvandi F, Pollio B, Rivolta GF, Ruggieri MP, Sargentini V, Schiavoni M, Sciacovelli L, Serino ML, Siragusa S, Tagliaferri A, Testa S, Tosetto A, Zampogna S, Zanon E. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and SISET. *Blood Transfus*. 2020;18(2):143-151.
<https://doi.org/10.2450/2019.0186-19>
46. Hamid AAN, Smithson N. Dental extractions on a patient with severe haemophilia A and inhibitors taking emicizumab prophylaxis. A case report and review. *Oral Surgery*. 2022;15(4):592-596.
<https://doi.org/10.1111/ors.12689>
47. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Pozzoli D, Lorenz C, Del Dot L, Ugolotti G, Dell'aringa C, Gandini G. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia*. 2005;11(5):504-509.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2005.01132.x>
48. Клинические рекомендации «Гемофилия». 2023
49. Kalsi H, Nanayakkara L, Pasi KJ, Bowles L, Hart DP. Access to primary dental care for patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(4):510-515.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02716.x>
50. Jin P, Han Y, Tian F, Wang L, Zhao X, Zhang C, Xiao J. Electron-Rich Twistacene-Modified Arylboron Donor-Acceptor Systems: Synthesis, Photophysics, and Electroluminescence with Hot Exciton Response. *Chemistry*. 2020;26(14):3113-3118.
<https://doi.org/10.1002/chem.201904590>
51. Anderson JA, Brewer A, Creagh D, Hook S, Mainwaring J, McKernan A, Yee TT, Yeung CA. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *Br Dent J*. 2013;215(10):497-504.
<https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2013.1097>
52. Champagne PA, Bourassa M, Desjardins MP, Cloutier S, Demers C, Singbo NU, Néron H, Pelland-Marcotte MC. Post-procedural bleeding rate and haemostatic treatment use for dental procedures before and after the implementation of a standardized protocol for people with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2022;28(5):806-813.
<https://doi.org/10.1111/hae.14609>
53. Friedman M, White B, Dougall AJ. An audit of the protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment. *J Disab Oral Health*. 2009;10(4):151-155.
54. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(4):443-444.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01479.x>
55. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, McCarthy P, Walsh M. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia*. 2011;17(1):e185-188.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02346.x>