

## МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ А, ПОЛУЧАЮЩИХ ЭМИЦИЗУМАБ

Андреева Т. А.<sup>1</sup>, Жарков П. А.<sup>2</sup>, Зозуля Н. И.<sup>3</sup>, Зоренко В. Ю.<sup>3</sup>, Константинова В. Н.<sup>1</sup>, Лебедев В. В.<sup>4</sup>, Мамаев А. Н.<sup>5</sup>, Маркова И. В.<sup>6</sup>, Петров В. Ю.<sup>7</sup>, Полянская Т. Ю.<sup>3</sup>, Шиллер Е. Э.<sup>8</sup>

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

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

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

<sup>4</sup>ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350007, Краснодар, Российская Федерация

<sup>5</sup>Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656050, Барнаул, Российская Федерация

<sup>6</sup>НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, 199022, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>7</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», 119049, Москва, Российская Федерация

<sup>8</sup>ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», 143003, Одинцово, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Эмицизумаб был одобрен в России для профилактики кровотечений у больных гемофилией А (ГА) с ингибиторами фактора VIII (FVIII) в 2018 г. и тяжелой формой ГА без ингибиторов FVIII в 2019 г. За прошедшее время накоплены значительные данные как в рамках клинических исследований, так и в реальной клинической практике, которые позволяют ответить на большинство вопросов, возникающих у практикующих врачей при назначении эмицизумаба.

**Цель** — предоставить информацию о тактике ведения больных ГА, получающих эмицизумаб.

**Основные сведения.** Рекомендации аккумулировали имеющуюся на настоящий момент информацию и мировой опыт ведения больных, получающих эмицизумаб, для того чтобы облегчить принятие решений при применении эмицизумаба. Представлены сведения о применении эмицизумаба у больных ГА с ингибиторами FVIII и тяжелой формой ГА без ингибиторов FVIII, указаны возможные осложнения и мероприятия по их профилактики и лечению.

**Ключевые слова:** эмицизумаб, гемофилия, фактор VIII, ингибитор фактора VIII

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Андреева Т.А., Жарков П.А., Зозуля Н.И., Зоренко В.Ю., Константинова В.Н., Лебедев В.В., Мамаев А.Н., Маркова И.В., Петров В.Ю., Полянская Т.Ю., Шиллер Е.Э. Методические рекомендации по ведению больных гемофилией А, получающих эмицизумаб. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(2): X–X. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-XX-XX>

## MANAGEMENT OF PATIENTS WITH HEMOPHILIA A ON EMICIZUMAB PROPHYLACTIC TREATMENT: RECOMMENDATION FROM RUSSIAN EXPERTS

Andreeva T. A.<sup>1</sup>, Zharkov P. A.<sup>2</sup>, Zozulya N. I.<sup>3</sup>, Zorenko V. Yu.<sup>3</sup>, Konstantinova V. N.<sup>1</sup>, Lebedev V. V.<sup>4</sup>, Mamaev A. N.<sup>5</sup>, Markova I. V.<sup>6</sup>, Petrov V. Yu.<sup>7</sup>, Polyanskaya T. Yu.<sup>3</sup>, Schiller E. E.<sup>8</sup>

<sup>1</sup>City Polyclinic No 37, City Center for the Treatment of Patients with Hemophilia of St. Petersburg, 191186, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117997, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Children's Regional Clinical Hospital, 350007, Krasnodar, Russian Federation

<sup>5</sup>Altai Division of the National Research Center for Hematology, 656050, Barnaul, Russian Federation

<sup>6</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, 1999022, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>7</sup>Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department, 119049, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup>Odintsovo Region Hospital, 143003, Odintsovo, Russian Federation

### ABSTRACT

**Introduction.** In 2018 emicizumab was approved in Russia for prophylactic treatment in patients with hemophilia A (HA) with inhibitors and in 2019 for patients with severe HA without inhibitors. A significant amount of data has been accumulated from clinical trials and real-world data, which allow us to resolve most of the questions that hematologists may have when to prescribe emicizumab.

**Aim** — to provide information on the management of patients on emicizumab.

**Results.** The recommendations accumulated the currently available information and world experience in the management of patients receiving emicizumab in order to facilitate decision-making when prescribing and using emicizumab. Information on the use of emicizumab in patients with HA with FVIII inhibitors and severe HA without FVIII inhibitors is presented. Possible complications and measures for their prevention and treatment are presented.

**Keywords:** emicizumab, hemophilia, factor VIII, factor VIII inhibitor

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**For citation:** Andreeva T.A., Zharkov P.A., Zozulya N.I., Zorenko V.Yu., Konstantinova V.N., Lebedev V.V., Mamaev A.N., Markova I.V., Petrov V.Yu., Polyanskaya T.Yu., Schiller E.E. Management of patients with hemophilia A on emicizumab prophylactic treatment: Recommendation from Russian Experts. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2022; 67(2): X–X. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-XX-XX>

## РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ А, ПОЛУЧАЮЩИХ ЭМИЦИЗУМАБ»

Первого февраля 2022 г. в режиме онлайн состоялось совещание экспертов по вопросу рассмотрения методических рекомендаций по ведению больных гемофилией А, получающих эмицизумаб, в следующем составе: Андреева Т. А., Жарков П. А., Зозуля Н. И., Зоренко В. Ю., Константинова В. Н., Лебедев В. В., Мамаев А. Н., Маркова И. В., Петров В. Ю., Полянская Т. Ю., Шиллер Е. Э.

Лекарственный препарат Гемлибра (МНН: эмицизумаб), являющийся миметиком фактора свертывания крови VIII (FVIII), был зарегистрирован в Российской Федерации 15.10.18 для применения в качестве рутинной профилактики с целью предотвращения или уменьшения частоты кровотечений у больных гемофилией А (наследственный дефицит FVIII) с ингибиторами FVIII, а с 11 декабря 2019 г. — и для больных тяжелой формой гемофилии А (FVIII < 1%) без ингибиторов FVIII. С 1 января 2021 г. эмицизумаб включен 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, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей». В настоящее время более 12 000 больных в разных странах получают эмицизумаб в рамках рутинной клинической практики, из них более 330 больных — в России. Широкое применение эмицизумаба в России вызывает ряд практических вопросов среди гематологов и необходимость создания документа, аккумулирующего ответы на эти вопросы.

Группой экспертов, имеющих опыт применения эмицизумаба, на основании результатов исследований, международных данных и собственной клинической практики были разработаны «Методические рекомендации по ведению пациентов с гемофилией А, получающих эмицизумаб». Экспертами были обсуждены представленные «Методические рекомендации» и по результатам обсуждения совет экспертов принял следующие решения:

1. Одобрить представленные «Методические рекомендации по ведению больных гемофилией А, получающих эмицизумаб».
2. Рекомендовать документ для применения в клинической практике врачей-гематологов, назначающих эмицизумаб для профилактического лечения гемофилии А.
3. Актуализировать методические рекомендации по мере необходимости при появлении новых результатов клинических испытаний или накоплении большего клинического опыта.

Резолюция принята единогласно.

## Введение

Эмицизумаб одобрен для профилактики кровотечений у больных гемофилией А (ГА) с ингибиторами фактора VIII (FVIII) и тяжелой формой ГА без ингибиторов FVIII [1, 2]. Эмицизумаб является моноклональным антителом и имеет отличный от препаратов шунтирующего действия (ПШД) и препаратов FVIII механизм действия и фармакокинетический профиль. Группой экспертов был разработан алгоритм ведения больных ГА, которые получают эмицизумаб [2].

**Цель** настоящих рекомендаций — предоставить информацию о тактике ведения больных ГА, получающих эмицизумаб.

## Материалы и методы

Литературный поиск по ключевым словам «emicizumab», «hemophilia», «IT», «discontinuation», «management», «antidrug antibody» «laboratory testing» и др. в базе Pubmed и Google Scholar выявил 60 публикаций, которые включают в себя рекомендации по ведению больных, результаты клинических исследований, описания клинических наблюдений. Дополнительно поиск осуществлен в постерах, представленных на конгрессах American Society of Haematology, International Society on Thrombosis and Haemostasis, European Association of Haemophilia.

Рабочая версия алгоритма была обсуждена авторами и оценена по 5-балльной шкале: 5 баллов — строго рекомендовано, 4 балла — рекомендовано, 3 балла — сомнительная рекомендация, 2 балла — не рекомендовано, 1 балл — строго не рекомендовано. Если 80% и более авторов были согласны с рекомендацией в алгоритме, она считалось принятой и включалась в окончательную версию рекомендаций. Финальная версия алгоритма представлена на Совете экспертов и одобрена резолюцией Совета.

Данный алгоритм аккумулировал имеющуюся на настоящий момент информацию и мировой опыт ведения больных, получавших эмицизумаб, для того, чтобы облегчить принятие решений при назначении эмицизумаба больным.

## Общие аспекты

- Медицинский персонал должен иметь опыт диагностики и лечения больных ГА.
- Медицинский персонал должен иметь полную информацию о механизме действия, технике введения и возможных нежелательных явлениях эмицизумаба.
- Так как эмицизумаб применяется только для профилактики кровотечений и не применяется для их остановки, больному необходимо иметь запас препаратов, необходимых для остановки кровотечения.

## 1. Обучение больных

Перед началом терапии эмицизумабом необходимо провести обучение больных и/или лиц, осуществляющих уход, об особенностях новой, отличной от привычной им, терапии.

- Больные и/или лица, осуществляющие уход, должны быть обучены технике подкожных инъекций.
- Больные и/или лица, осуществляющие уход, должны владеть техникой внутривенных инфузий для введения препаратов FVIII или ПШД в случае развития кровотечений.
- Больные с ингибиторной формой ГА (иГА) должны быть проинформированы о повышении риска развития тромботических явлений, в том числе тромботической микроангиопатии (ТМА), при использовании антиингибиторного коагулянтного комплекса (АИКК)

в дозе выше 100 ед./кг/сут. совместно с эмицизумабом и в течение 6 мес. после отмены эмицизумаба [2].

- Больные должны быть проинформированы о том, как вести себя в случае кровотечения/травмы.
- Больные должны связаться с лечащим врачом/гематологом в случае кровотечения.
- Каждому больному, получающему эмицизумаб, рекомендуется постоянно иметь при себе информационную карту (рис. 1, 2) на случай экстренных ситуаций и неотложных хирургических вмешательств.

## 2. Начало терапии эмицизумабом

Терапию эмицизумабом следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ГА и/или нарушений свертываемости крови.

- Первые 2–4 инъекции препарата рекомендуется проводить под контролем медицинского персонала для обучения больно-го/лица, осуществляющего уход, технике проведения инъекции и правильности ее проведения.
- В случае наличия у больных установленных систем долгосрочного венозного доступа (порт-системы, центральные венозные катетеры) рекомендуется удаление последних не позднее, чем через 1 мес. после начала терапии эмицизумабом при условии эффективного контроля заболевания.

Переход на терапию эмицизумабом у больных ГА без ингибиторов [1, 2]:

- Больным ГА без ингибиторов можно начать терапию эмицизумабом без предварительной подготовки. Первую инъекцию эмицизумаба можно выполнить на следующий день после последней инфузии препарата FVIII.

Переход на терапию эмицизумабом у больных иГА [1, 2]:

- Больным иГА лечение ПШД следует прекратить за 24 ч до начала терапии эмицизумабом.

## 3. Режим введения эмицизумаба, пропуск дозы препарата

### 3.1 Режим введения и дозировка эмицизумаба

- Терапию эмицизумабом начинают с введения нагрузочной дозы 3 мг/кг в виде подкожной инъекции один раз в неделю в течение первых 4 недель.
- С 5-й недели препарат вводят в поддерживающей дозе в одном из следующих режимов:
  - 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.
- Рекомендуется контролировать массу тела 1 раз в 3 мес. у детей и 1 раз в 6 мес. у взрослых больных ГА для своевременной коррекции разовой дозы, т. к. доза эмицизумаба на одно введение рассчитывается на действительную массу тела.

### 3.2 Пропуск дозы эмицизумаба

- В случае пропуска дозы ее следует ввести как можно скорее, до дня очередной запланированной инъекции.
- Следующая доза вводится в обычный запланированный день введения без смещения графика инъекций.
- Если пропуск дозы был обнаружен только в день очередного планового введения, больному вводится только одна доза, без восполнения пропущенной. Две дозы в один день вводить нельзя.

**Карточка пациента с ГЕМОФИЛИЕЙ А, получающего ЭМИЦИЗУМАБ**

ФОТО

Фамилия \_\_\_\_\_

Имя \_\_\_\_\_

Отчество \_\_\_\_\_

Дата рождения \_\_.\_\_.\_\_\_\_

Тел. для экстренного случая \_\_\_\_\_

Владелец этого документа страдает пониженной свертываемостью крови и получает ЭМИЦИЗУМАБ в постоянном режиме

Врач \_\_\_\_\_ Дата выдачи \_\_\_\_\_

Контакты медицинской организации

Тел.: \_\_\_\_\_

Адрес: \_\_\_\_\_

Активность FVIII \_\_\_\_\_%

**При кровотечении/хирургическом вмешательстве необходимо ввести Концентрат FVIII в дозе, согласно инструкции**

При кровотечении дополнительную дозу Эмицизумаба вводить НЕЛЬЗЯ

**На фоне применения эмицизумаба НЕ используйте одностадийные методы диагностики:**

- АЧТВ: будет ложно укороченным
- Ингибитор FVIII будет ложно-отрицательным
- Активность FVIII будет ложно высокой

**ИСПОЛЬЗУЙТЕ хромогенный метод у пациентов, получающих эмицизумаб**

**Рисунок 1.** Информационная карта больного тяжелой ГА без ингибиторов FVIII, получающего эмицизумаб  
**Figure 1.** Alert card of patient with hemophilia A without inhibitors on emicizumab prophylaxis

**Карточка пациента с ингибиторной формой ГЕМОФИЛИИ А, получающего ЭМИЦИЗУМАБ**

ФОТО

Фамилия \_\_\_\_\_

Имя \_\_\_\_\_

Отчество \_\_\_\_\_

Дата рождения \_\_.\_\_.\_\_\_\_

Тел. для экстренного случая \_\_\_\_\_

Владелец этого документа страдает пониженной свертываемостью крови и получает ЭМИЦИЗУМАБ в постоянном режиме

Активность FVIII \_\_\_\_\_%

Титр ингибитора \_\_\_\_\_ВЕ

Врач \_\_\_\_\_

— Контакты медицинской организации

Тел.: \_\_\_\_\_

**В экстренных ситуациях:**

- Ввести:**  
Эптаког альфа активированный 90 мг/кг АИКК\* 25-50 МЕ/кг. *(нужное подчеркнуть)*
- Позвонить лечащему врачу**
- При кровотечении дополнительную дозу Эмицизумаба вводить НЕЛЬЗЯ**

**Суточная доза АИКК\* не должна превышать 100 ЕД/кг**

**На фоне применения эмицизумаба НЕ используйте одностадийные методы диагностики:**

- АЧТВ: будет ложно укороченным
- Ингибитор FVIII будет ложно-отрицательным
- Активность FVIII будет ложно высокой

**ИСПОЛЬЗУЙТЕ хромогенный метод у пациентов, получающих эмицизумаб**

\*АИКК – антиингибиторный коагулянтный комплекс

**Рисунок 2.** Информационная карта больного ГА с ингибиторами FVIII, получающего эмицизумаб  
**Figure 2.** Alert card of patient with hemophilia A with inhibitors on emicizumab prophylaxis

- В случае, если больной пропустил последовательно несколько доз, и общая продолжительность перерыва терапии составила 20 и более недель, рекомендуется повторное проведение терапии в нагрузочном режиме в дозе 3 мг/кг один раз в неделю в течение 4 недель с дальнейшим переходом на любой из утвержденных инструкцией поддерживающих режимов.
- Если продолжительность пропуска нескольких доз менее 20 недель, то терапию рекомендуется продолжить в прежнем поддерживающем режиме.

### Комментарии

В ходе исследований I фазы, предусматривающих исследование фармакокинетических показателей, установлена линейная фармакокинетика эмицизумаба, период его полувыведения составил 26,9 дня [2, 3]. Поскольку фармакокинетика эмицизумаба линейная, то период полувыведения не зависит от введенной дозы, и для элиминации из организма ~97% дозы необходимо 5 периодов полувыведения [4]. Таким образом, если период пропуска доз эмицизумаба превышает значение 5 периодов полувыведения (около 20 нед.), следует рассмотреть необходимость повторного введения стартовой нагрузочной дозы.

## 4. Применение эмицизумаба у детей первого года жизни

- У детей первого года жизни в качестве одной из терапевтических опций возможно назначение эмицизумаба с целью первичной профилактики кровотечений.

### Комментарии

Терапия детей с недавно диагностированной тяжелой ГА в идеале должна быть начата сразу после установления диагноза. Такая стратегия необходима для предотвращения возникновения внутричерепных кровоизлияний, которые развиваются у 3,5–4% детей с ГА [5, 6]. Использование эмицизумаба у больных, ранее не получавших лечения, довольно привлекательно из-за простоты его применения. Эмицизумаб может облегчить проведение профилактики и снизить риск редких, но тяжелых эпизодов кровотечения, таких как внутричерепное кровоизлияние, а также возникновения гемартрозов в раннем детстве. Применение эмицизумаба может отсрочить назначение препаратов FVIII до более позднего возраста, во время операции или серьезной травмы. Возможно, это отсрочит развитие ингибитора к FVIII и позволит дольше сохранять заместительную терапию FVIII в качестве высокоэффективной и безопасной опции для остановки кровотечений.

В регистрационных исследованиях принимали участие дети от 1 до 12 лет, однако встречаются описания [7–9] серий клинических случаев и анализов когорт больных младше 12 мес., которые указывают на успешное и безопасное применение эмицизумаба у детей этого возраста как при иГА, так и при тяжелой ГА без ингибиторов. Серьезных нежелательных явлений, тромбозов, ТМА не зарегистрировано ни в одном из описанных случаев. В настоящее время продолжается исследование IIIb фазы эффективности и безопасности эмицизумаба у детей с тяжелой ГА первого года жизни [10].

## 5. Применение эмицизумаба у больных острыми респираторными инфекциями (ОРВИ)

- Механизм действия эмицизумаба не предполагает его способность воздействовать на какое-либо звено иммунитета и изменить реакцию организма человека на инфекцию [11, 12].

- Гипертермия не является противопоказанием для введения эмицизумаба, однако в случае повышения температуры тела до фебрильных цифр рекомендовано отсрочить введение эмицизумаба до момента купирования лихорадки для дифференцировки нежелательных явлений в случае их возникновения.
- Коррекция терапии острых респираторных заболеваний на фоне применения эмицизумаба не требуется.
- Терапия ОРВИ не требует отмены или прерывания терапии эмицизумабом.

## 6. Остановка кровотечений у больных, получающих эмицизумаб

Эмицизумаб показан для профилактики кровотечений у больных тяжелой формой ГА и иГА [2]. При возникновении кровотечения у больного, получающего эмицизумаб, необходимо применять дополнительную терапию. Ввиду длительного периода полувыведения эмицизумаба, составляющего 26,9 дня [2, 13], рекомендации, указанные в этом разделе, применимы как для больных, получающих препарат, так и для больных, которым препарат был отменен менее 6 мес. назад.

- Рекомендуется оценить тяжесть кровотечения или травмы перед введением дополнительной гемостатической терапии. Терапия необходима при значительных кровотечениях и травмах, например, гемартроз с болью/отеком/нарушением движения, мышечные гематомы, жизнеугрожающие кровотечения и т. п.
- При незначительных кровотечениях и травмах (экхимозы, носовые кровотечения, небольшие раны) рекомендовано наблюдение. Возможно назначение антифибринолитических средств (транексамовая/аминокапроновая кислота) системно или местно.
- Если кровотечение не прекращается в течение более 24 ч, рекомендовано продолжить терапию в условиях стационара.

### 6.1 Остановка кровотечений у больных ГА без ингибиторов

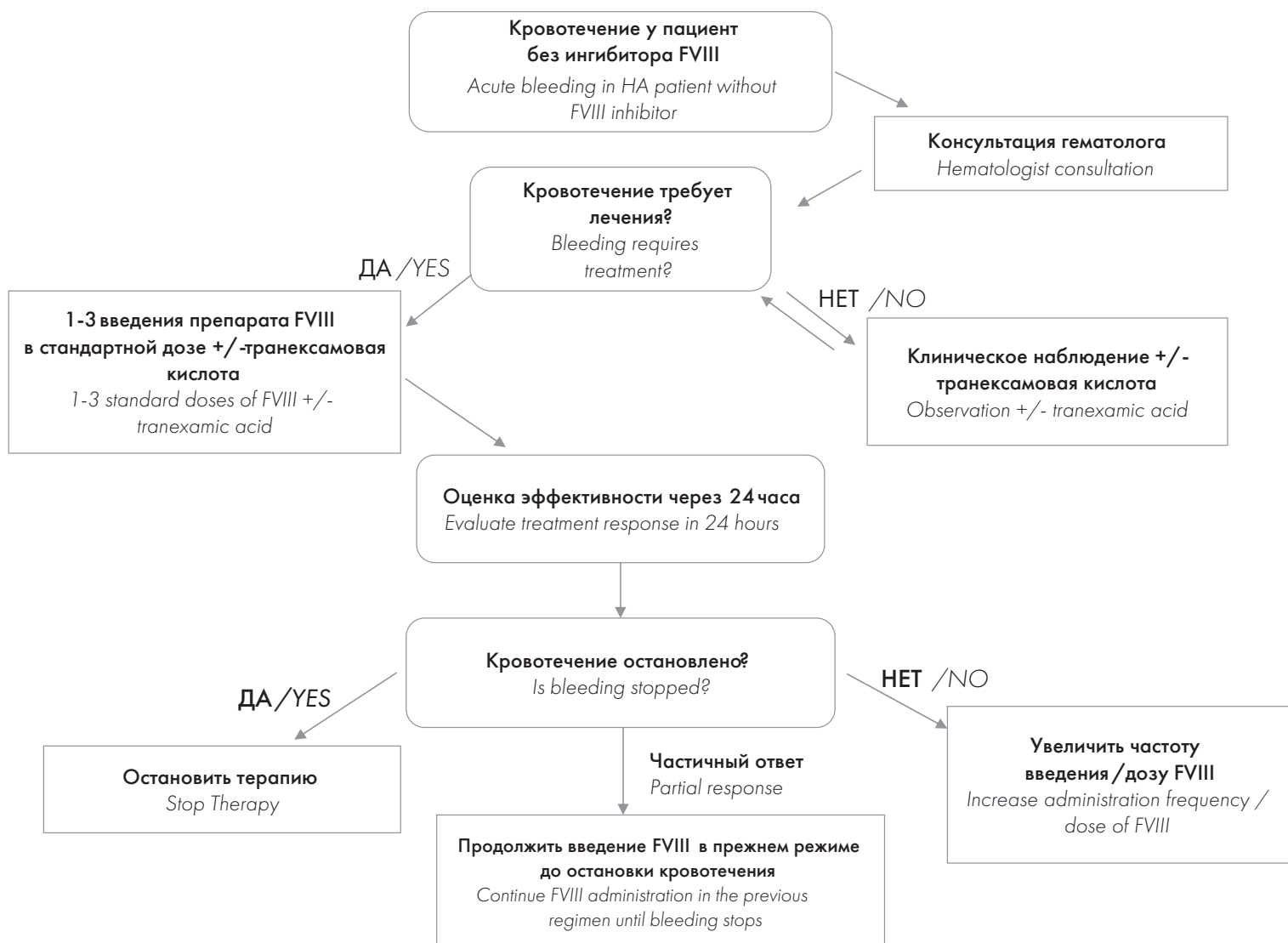
- У больных ГА без ингибиторов рекомендуется применять стандартные дозы препаратов FVIII в зависимости от типа кровотечения.
- На фоне применения эмицизумаба сокращается продолжительность терапии кровотечения препаратами FVIII. Рекомендуется принимать решение об остановке терапии препаратом FVIII на основании клинической картины остановки кровотечения.
- В случае кровотечений, потребовавших интенсивной терапии препаратами FVIII, рекомендовано определить титр ингибитора через 4 недели хромогенным методом Бетезда.

Алгоритм остановки кровотечений у больных ГА без ингибиторов, получающих эмицизумаб, представлен на рисунке 3.

### 6.2 Остановка кровотечений у больных иГА

#### Первая линия терапии для остановки кровотечения

- У больных иГА лечение препаратом rFVIIa является терапией первой линии при кровотечениях, требующих терапии.
- В случае анамнестической неэффективности rFVIIa или аллергических реакций на него, препаратом первой линии является АИКК.
- При кровотечении, требующем терапии, рекомендуется ввести 90–120 мкг/кг rFVIIa, при необходимости — повторить через 2–4 часа.
- В случае развития жизнеугрожающего кровотечения больной должен быть незамедлительно госпитализирован для оказания помощи.



**Рисунок 3.** Остановка кровотечения у больных тяжелой ГА без ингибиторов FVIII, получающих эмицизумаб  
**Figure 3.** Management of acute bleeding in patients with hemophilia A without inhibitors on emicizumab prophylaxis

- При кровотечении средней интенсивности частота введения rFVIIa может быть уменьшена до 90–120 мкг/кг каждые 6 ч.
- Совместно с rFVIIa возможно назначение антифибринолитических препаратов.

### Вторая линия терапии для остановки кровотечения

- В случае невозможности использовать первую линию терапии или отсутствия клинического ответа на введение rFVIIa, рекомендовано назначение АИКК.
- Поскольку при совместном применении происходит потенцирование действия эмицизумаба и АИКК, дозы последнего должны быть снижены: начальная доза АИКК не должна превышать 50 ед./кг, и суточная доза не должна превышать 100 ед./кг.
- Использование транексамовой кислоты во время применения АИКК и в течение 12 ч после строго не рекомендуется.
- Применение АИКК более 24 ч рекомендовано в условиях стационара для своевременной диагностики диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и ТМА. При подозрении на ДВС и ТМА необходимо определить количество эритроцитов и тромбоцитов в общем анализе крови. При уменьшении этих по-

казателей необходимо определить сывороточные концентрации билирубина, лактатдегидрогеназы, гаптоглобина, плазменную концентрацию D-димера, содержание в периферической крови ретикулоцитов, шизоцитов, показатели функции почек.

- Мониторинг следует проводить ежедневно, пока больной получает АИКК, и продолжать в течение 48 ч после введения последней дозы АИКК.

Алгоритм остановки кровотечений у больных иГА, получающих эмицизумаб, представлен на рисунке 4.

### Комментарии

#### а) Больные ГА без ингибиторов

Эффективность введения FVIII объясняется более высоким сродством FVIII к FIXa и FX в сравнении с эмицизумабом, что позволяет FVIII вытеснить эмицизумаб из связи с FIXa и FX и оказать гемостатический эффект [14, 15]. Таким образом, несмотря на длительный период полувыведения эмицизумаба, меньшее сродство препарата в сравнении с FVIII позволяет эффективно и безопасно использовать препараты FVIII для остановки кровотечений у больных, получающих эмицизумаб. Не все кровотечения, возникающие при про-



**Рисунок 4.** Остановка кровотечения у больных иГА, получающих эмицизумаб  
**Figure 4.** Management of acute bleeding in patients with HA and inhibitors on emicizumab prophylaxis

филаксии эмицизумабом, нуждаются в лечении. В исследовании III фазы HAVEN 3 общая годовая частота кровотечений составила 2,5 (95%-ный доверительный интервал (ДИ): 1,6–3,9) случая у больных, получавших эмицизумаб в дозе 1,5 мг/кг еженедельно, и 2,6 (95% ДИ: 1,6–4,3) случая у больных, получавших эмицизумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. При этом годовая частота кровотечений, которые потребовали терапии, составила 1,5 (95% ДИ: 0,9–2,5) и 1,3 (95% ДИ: 0,8–2,3) случая соответственно [16].

**б) Больные иГА**

Использование АИКК для остановки кровотечений у больных, получавших эмицизумаб в дозах > 100 ед./кг в течение более 24 ч, было связано с повышением риска тромботических событий/ТМА. В рамках регистрационного исследования III фазы HAVEN 1 у 8 больных, получивших дополнительно АИКК, зарегистрировано 2 тромботических явления и 3 случая ТМА. Все указанные явления произошли у больных, у которых доза АИКК была > 100 ед./кг в течение > 24 ч [17].

В рамках исследований *in vitro* установлено, что совместное введение в плазму АИКК и эмицизумаба приводит к чрезмерному образованию тромбина (синергетический эффект), что объяс-

няется наличием в АИКК FIXa и FX, которые являются субстратами для эмицизумаба [13].

Тромбоэластография и анализ образования тромбина *in vitro* и описания клинических случаев показали, что даже более низкие дозы АИКК (15–25 ед./кг) были эффективны у больных иГА, которые получали эмицизумаб [18]. S. Furukawa и соавт. [18] показали, что у больных, получавших эмицизумаб, введение АИКК в дозе 10 ед./кг вызывало коагуляцию, сопоставимую с введением АИКК в дозе 100 ед./кг без эмицизумаба. Доза АИКК 100 ед./кг в присутствии эмицизумаба привела к гиперкоагуляции.

Добавление rFVIIa усилило коагуляцию, но в пределах нормы без признаков гиперкоагуляции. Тромботических эпизодов не зарегистрировано [19]. Лечение кровотечения с помощью rFVIIa в стандартных, рекомендованных инструкцией дозировках было безопасным и клинически эффективным. В рамках исследований HAVEN зарегистрировано 210 кровотечений, которые были пролечены введением rFVIIa. Ни одного случая тромбоза/ТМА не зарегистрировано даже при применении высоких доз (260 ± 20 мкг/кг) rFVIIa [20].

В рамках исследования HAVEN 1 общая годовая частота кровотечений составила 5,5 (95% ДИ: 3,6–8,6) случая и 2,9 (95% ДИ: 1,7–5,0) случая для кровотечений, которые потребовали терапии [16]. Таким образом, не все кровотечения требуют дополнительной терапии.

## 7. Вакцинация больных, получающих эмицизумаб

Всемирная федерация гемофилии рекомендует больным ГА проводить вакцинацию, согласно национальному календарю прививок [21].

- В настоящее время нет причин для отказа от вакцинации согласно национальному календарю прививок у больных, получающих эмицизумаб.
- Рекомендуется проводить вакцинацию в период отсутствия кровотечений у больных.
- Для дифференцировки нежелательных явлений, которые могут возникнуть при применении вакцины или эмицизумаба, вакцинацию не следует проводить в один день с введением эмицизумаба. Рекомендуется проводить накануне или спустя минимум 48 ч после введения эмицизумаба.
- Дополнительное введение препаратов FVIII или ПШД перед введением вакцины не требуется.
- Рекомендуется осуществлять клиническое наблюдение за больным после вакцинации с целью выявления любых нежелательных реакций.

### Комментарии

Отдельные исследования по вакцинации больных, получающих эмицизумаб, или рекомендации о вакцинации, в настоящее время отсутствуют. Исследования лекарственного взаимодействия между вакцинами и эмицизумабом не проводились. В рамках исследований HAVEN 1–4 с участием взрослых и подростков вакцинация больных в исследовании была разрешена. Сообщалось о вакцинации 3 участников, получавших эмицизумаб в исследовании HAVEN 1, 9 участников — в исследовании HAVEN 3 и 2 участников — в исследовании HAVEN 4 [16, 22]. В ходе упомянутых исследований больные, получавшие эмицизумаб, проходили вакцинацию различными вакцинами, в том числе от гриппа.

На дату последнего промежуточного анализа всего 16 участникам (25,4%) исследования HAVEN 2 было сделано 46 прививок. Из них 35 вакцин было введено подкожно, и 11 — внутримышечно. Зарегистрировано 3 нежелательных явления в виде покраснения в месте введения вакцины у 3 больных [23]. В настоящее время нет данных о частоте образования ингибиторов или антилекарственных антител у больных, прошедших вакцинацию на фоне применения эмицизумаба. Вакцинация больных в исследованиях проводилась в соответствии с национальным графиком иммунизации.

## 8. Лабораторный мониторинг у больных

### 8.1 Влияние эмицизумаба на результаты рутинных исследований

- Рекомендуется информировать лабораторию о том, что больной получает препарат, оказывающий влияние на результаты некоторых тестов коагуляции.
- Результаты исследования активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ) и всех одностадийных анали-

зов свертывания крови на основе АЧТВ (активность FVIII–XII, клоттинговый метод Неймегена — Бетезда, активность протеина С/протеина S) будут искажены при применении эмицизумаба и в течение 6 мес. после его отмены.

- Терапия эмицизумабом не влияет на результаты следующих тестов: тромбиновое время, одноэтапные тесты на основе протромбинового времени (кроме FVIII), иммуноферментный анализ, хромогенный анализ активности FVIII с бычьими реагентами и хромогенный анализ Бетезда с бычьими реагентами.
- При необходимости определения активности FVIII у больных, получающих эмицизумаб, например при хирургическом вмешательстве/травме и т.д., рекомендуется использовать хромогенный тест с бычьими реагентами<sup>\*</sup>.
- Определение титра ингибитора должно проводиться также хромогенным методом Бетезда с бычьими реагентами<sup>\*</sup>.
- <sup>\*</sup> В России определение активности FVIII и титра ингибиторов к FVIII хромогенным методом не является рутинным и доступно в рамках лабораторного проекта при поддержке компании АО «Рош-Москва».

### 8.2 Мониторинг концентрации эмицизумаба, оценка эффективности и развитие антител к эмицизумабу

- Не требуется мониторинг концентрации эмицизумаба для контроля эффективности препарата или решения вопроса о тактике остановки кровотечений.
- Эффективность терапии эмицизумабом оценивается на основании клинической картины.
- Уменьшение концентрации эмицизумаба может наблюдаться при нарушении режима введения в течение нескольких недель или при развитии антилекарственных антител к эмицизумабу.
- Нейтрализующие антитела развиваются в < 1% случаев.
- Появление нейтрализующих антител к эмицизумабу клинически проявляется нарастанием частоты спонтанных кровотечений.
- Рекомендуется измерить АЧТВ одностадийным методом при нарастании частоты спонтанных кровотечений у больных, получающих эмицизумаб. При удлинении АЧТВ до показателей, характерных для больных ГА, необходимо обратиться в экспертные центры по лечению гемофилии для принятия дальнейшей тактики терапии.

### Комментарии

Поскольку эмицизумаб не требует активации тромбином для того, чтобы связаться с субстратами, некоторые лабораторные тесты коагуляции, такие как активированное время свертывания и АЧТВ, показывают сокращенное/нормальное время свертывания у больных, получающих эмицизумаб. Это приводит к тому, что результаты всех тестов, основанных на АЧТВ, включая одностадийный анализ активности FVIII и анализ Неймегена-Бетезда, будут искажены. Это необходимо учитывать при назначении и интерпретации результатов лабораторных тестов у больных, получающих эмицизумаб, и тех, кому препарат был отменен менее 6 мес. назад [24, 25].

В рамках клинических исследований HAVEN 1-4 у 34 (5,1%) из 668 больных выявили антитела к эмицизумабу и у 4 (0,6%) из 668 больных образовались антитела с нейтрализующим эффектом, которые привели к уменьшению концентрации эмицизумаба [2]. У одного больного из исследования HAVEN 2, у которого развились нейтрализующие антитела, эффективность эмицизумаба значительно уменьшилась после 5 нед. лечения, вновь стали возникать эпизоды кровотечений. Не было клинически очевидного вли-

яния антител на безопасность эмицизумаба [16, 17, 22, 26]. Антитела к эмицизумабу могут влиять на эффективность эмицизумаба, но не увеличивают риска появления ингибитора FVIII и не оказывают действия на эффективность других лекарственных препаратов, применяемых при ГА, включая шунтирующие средства [27].

## 9. Возможные нежелательные явления у больных, получающих эмицизумаб

Наиболее частые нежелательные явления при применении эмицизумаба — это реакция в месте введения, головная боль и артралгия. Тромботические явления и ТМА являются нечастыми нежелательными явлениями: ТМА и серьезные тромботические явления зарегистрированы менее чем у 1 % больных [2, 27]. Развитие тромбозов или ТМА может быть опасным для жизни больного и требует незамедлительной госпитализации [28].

- Реакция в месте введения наиболее часто возникает в первые 2 нед. лечения, является легкой и не требует отмены препарата [27].

- При необходимости можно назначить в день введения однократный прием антигистаминных препаратов.

- Совместное применение эмицизумаба и АИКК повышает риски развития тромботических событий. Если при совместном применении эмицизумаба и АИКК возникло подозрение на развитие тромбоза или ТМА, рекомендуется незамедлительно прекратить введение АИКК и обратиться за консультацией в экспертный центр по лечению гемофилии.

- Если тромботические события развиваются при монотерапии эмицизумабом или при совместном применении препаратов FVIII/rFVIIa и эмицизумаба, терапия тромбозов проводится согласно стандартным протоколам.

### Комментарии

#### ТМА

ТМА редко наблюдалась у больных гемофилией, получавших заместительную терапию [28]. Поэтому развитие этого осложнения у 3 из 109 больных в исследовании HAVEN 1 сразу же было воспринято как маловероятное случайное явление. У всех больных развились признаки ТМА при сохранении нормальной плазменной активности ADAMTS13. Подробный анализ случаев ТМА показал, что все они получали АИКК в дозах более 100 ед./кг/сут. для лечения эпизодов острого кровотечения во время профилактики эмицизумабом. Напротив, при использовании rFVIIa случаев ТМА не наблюдалось. Объясняя разницу между АИКК и rFVIIa в запуске ТМА у больных, получавших эмицизумаб, отмечено, что АИКК содержит FIX/FIXa, а также FX/FXa, которые являются субстратами для эмицизумаба. Поскольку эмицизумаб не требует активации для проявления гемостатической активности, избыток FIXa может привести к неконтролируемому образованию тромбина и, как следствие, к тромботическим осложнениям. Еще один эпизод ТМА был зарегистрирован после регистрации препарата [30]. В отличие от клинического течения классической ТМА, микроангиопатия у этих больных быстро разрешилась после отмены АИКК. Все описанные случаи ТМА при совместном применении эмицизумаба и АИКК успешно разрешались после отмены АИКК, назначении симптоматической терапии и/или плазмообмена. Эмицизумаб повторно назначался после разрешения ТМА без осложнений [27].

Тромбозы

Сообщено о 7 тромботических событиях, из которых было 3 венозных события и одно артериальное событие, локализация остальных 3 событий не указана. Два случая венозных тромбозов были зарегистрированы в рамках исследования HAVEN 1. В 1 случае развился тромбоз правой подкожной вены после введения 2 доз АИКК (суммарно — 278 ед./кг/сут.) для лечения гемартроза. У второго больного развился тромбоз кавернозного синуса после приема АИКК для лечения гемартроза. После разрешения тромбоза кавернозного синуса больной возобновил лечение эмицизумабом, в дальнейшем, после стоматологической манипуляции и эпизода гемартроза, получил терапию rFVIIa без осложнений. В обоих случаях доза АИКК превышала 100 ед./кг/сут. [17].

Больные ГА имеют те же факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что и общая популяция мужского пола, такие как курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, гиподинамия и избыточная масса тела. Результаты исследований показывают, что, хотя частота развития сердечно-сосудистых событий у больных ГА ниже, чем в общей популяции, она все равно остается значимой и составляет 15 % против 25,8 % в общей популяции мужчин. У больных ГА риски сердечно-сосудистых событий являлись схожими с общей популяцией мужчин. Тяжесть гемофилии или вид терапии не оказывали влияния на риски [31]. Систематические обзоры литературы показывают, что эпизоды тромбозов регистрировались при применении всех препаратов, назначаемых для терапии ГА [32].

## 10. Эмицизумаб и терапия индукции иммунной толерантности (ИИТ)

Согласно текущим клиническим рекомендациям «Гемофилия» и ряду международных рекомендаций, терапия ИИТ является и остается терапией первой линии для больных иГА, несмотря на появление новых терапевтических опций, в том числе эмицизумаба [33].

- Эрадикация ингибитора остается приоритетной целью терапии больных иГА.

- С целью профилактики развития кровотечения при проведении ИИТ возможно применение эмицизумаба в стандартных режимах.

- Для остановки кровотечений у больных, получающих ИИТ и эмицизумаб, рекомендуется избегать применения АИКК и предпочесть введение препаратов rFVIIa.

- При назначении эмицизумаба рекомендовано исключить иммуносупрессивные препараты из схемы ИИТ;

- При отсутствии ответа, частичном ответе или частичном успехе ИИТ рекомендуется продолжить терапию эмицизумабом.

**Литература**

- MASAC Document 258 — Recommendation on the Use and Management of Emicizumab-kxwh (Hemlibra®) for Hemophilia A with and without Inhibitors. URL: <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>
- Инструкция по медицинскому применению препарата эмицизумаб. URL: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_96727.htm#farmakokinetika](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727.htm#farmakokinetika)
- Yoneyama K., Schmitt C., Kotani N., et al. A pharmacometric approach to substitute for a conventional dose-finding study in rare diseases: Example of phase III dose selection for emicizumab in hemophilia A. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57(9): 1123–34. DOI: 10.1007/s40262-017-0616-3.
- Ito S. Pharmacokinetics 101. *Paediatr Child Health.* 2011;16(9):535-6. DOI: 10.1093/pch/16.9.535.
- Klinge J., Auberger K., Auerswald G., et al. Prevalence and outcome of intracranial haemorrhage in haemophiliacs — a survey of the paediatric group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Eur J Pediatr.* 1999; 158(Suppl 3): S162–5. DOI: 10.1007/pl00014346.
- Revel-Vilk S., Golomb M.R., Achonu C., et al. Effect of intracranial bleeds on the health and quality of life of boys with hemophilia. *J Pediatr.* 2004; 144(4): 490–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.12.016.
- Garcia J., Zia A. Real-world case series and summary of current literature of infants and toddlers with severe hemophilia A with inhibitor on prophylaxis with emicizumab. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68(5): e28942. DOI: 10.1002/pbc.28942.
- Bush K.A., Lucas T.L., Haley K.M., et al. Initiation of emicizumab prophylaxis in an infant with haemophilia A and subdural haemorrhage. *Haemophilia.* 2020; 26(6): e353–5. DOI: 10.1111/hae.14133.
- Barg A.A., Livnat T., Budnik I., et al. Emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: Real world data. *Br J Haematol.* 2020; 191(2): 282–90. DOI: 10.1111/bjh.16964.
- A study to evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of subcutaneous emicizumab in participants from birth to 12 months of age with hemophilia A without inhibitors (HAVEN 7). URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04431726?term=emicizumab&draw=3&rank=6>
- Kitazawa T., Igawa T., Sampei Z., et al. 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.
- Kitazawa T., Esaki K., Tachibana T., et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost.* 2017; 117(7): 1348–57. DOI: 10.1160/TH17-01-0030.
- Hartmann R., Feenstra T., Valentino L., et al. In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. *J Thromb Haemost.* 2018; 16(8): 1580–91. DOI: 10.1111/jth.14203.
- Lenting P.J., Denis C.V., Christophe O.D. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: How does it actually compare to factor VIII? *Blood.* 2017; 130(23): 2463–8. DOI: 10.1182/blood-2017-08-801662.
- Bravo M.I., Raventós A., Pérez A., et al. Plasma-derived FVIII/VWF combined with emicizumab in hemophilia A plasma with and without inhibitor has a non-additive effect on in vitro thrombin generation. Oral Abstract OC 53.3. Paper presented at: The ISTH Congress, Melbourne, Australia, July 6–10, 2019.
- Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med.* 2018; 379(9): 811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1803550.

**References**

- MASAC Document 258 — Recommendation on the Use and Management of Emicizumab-kxwh (Hemlibra®) for Hemophilia A with and without Inhibitors. URL: <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>
- Instruction for use of Emicizumab. URL: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_96727.htm#farmakokinetika](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727.htm#farmakokinetika) (In Russian).
- Yoneyama K., Schmitt C., Kotani N., et al. A pharmacometric approach to substitute for a conventional dose-finding study in rare diseases: Example of phase III dose selection for emicizumab in hemophilia A. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57(9): 1123–34. DOI: 10.1007/s40262-017-0616-3.
- Ito S. Pharmacokinetics 101. *Paediatr Child Health.* 2011;16(9):535-6. DOI: 10.1093/pch/16.9.535.
- Klinge J., Auberger K., Auerswald G., et al. Prevalence and outcome of intracranial haemorrhage in haemophiliacs — a survey of the paediatric group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Eur J Pediatr.* 1999; 158(Suppl 3): S162–5. DOI: 10.1007/pl00014346.
- Revel-Vilk S., Golomb M.R., Achonu C., et al. Effect of intracranial bleeds on the health and quality of life of boys with hemophilia. *J Pediatr.* 2004; 144(4): 490–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.12.016.
- Garcia J., Zia A. Real-world case series and summary of current literature of infants and toddlers with severe hemophilia A with inhibitor on prophylaxis with emicizumab. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68(5): e28942. DOI: 10.1002/pbc.28942.
- Bush K.A., Lucas T.L., Haley K.M., et al. Initiation of emicizumab prophylaxis in an infant with haemophilia A and subdural haemorrhage. *Haemophilia.* 2020; 26(6): e353–5. DOI: 10.1111/hae.14133.
- Barg A.A., Livnat T., Budnik I., et al. Emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: Real world data. *Br J Haematol.* 2020; 191(2): 282–90. DOI: 10.1111/bjh.16964.
- A study to evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of subcutaneous emicizumab in participants from birth to 12 months of age with hemophilia A without inhibitors (HAVEN 7). URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04431726?term=emicizumab&draw=3&rank=6>
- Kitazawa T., Igawa T., Sampei Z., et al. 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.
- Kitazawa T., Esaki K., Tachibana T., et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost.* 2017; 117(7): 1348–57. DOI: 10.1160/TH17-01-0030.
- Hartmann R., Feenstra T., Valentino L., et al. In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. *J Thromb Haemost.* 2018; 16(8): 1580–91. DOI: 10.1111/jth.14203.
- Lenting P.J., Denis C.V., Christophe O.D. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: How does it actually compare to factor VIII? *Blood.* 2017; 130(23): 2463–8. DOI: 10.1182/blood-2017-08-801662.
- Bravo M.I., Raventós A., Pérez A., et al. Plasma-derived FVIII/VWF combined with emicizumab in hemophilia A plasma with and without inhibitor has a non-additive effect on in vitro thrombin generation. Oral Abstract OC 53.3. Paper presented at: The ISTH Congress, Melbourne, Australia, July 6–10, 2019.
- Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med.* 2018; 379(9): 811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1803550.

17. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med.* 2017; 377(09): 809–18. DOI: 10.1056/NEJMoal703068.
18. Dargaud Y., Lienhart A., Janbain M., et al. 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): e181–3. DOI: 10.3324/haematol.2017.185330.
19. Furukawa S., Nogami K., Matsumoto T., et al. Pre-analysis for hemostatic effect of bypassing agents in hemophilia A patients with inhibitors under the emicizumab prophylaxis by global assays. *Blood.* 2018; 132(Suppl 1): 3793. DOI: 10.1182/blood-2018-99-114355.
20. Levy G.G., Asikanius E., Kuebler P., et al. Safety analysis of rFVIIa with emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: Experience from the HAVEN clinical program. *J Thromb Haemost.* 2019; 17(9): 1470–7. DOI: 10.1111/jth.14491.
21. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2020; 26(Suppl 6): 1–158. DOI: 10.1111/hae.14046.
22. Pipe S.W., Shima M., Lehle M., et al. 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.
23. Young G., Liesner R., Chang T.Y., et al. A multicentre, open-label, phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with haemophilia A with inhibitors. *Blood.* 2019; 134(24): 2127–38. DOI: 10.1182/blood.2019001869.
24. Adamkewicz J.I., Chen D.C., 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): 1084–93. DOI: 10.1055/s-0039-1688687.
25. Müller J., Pekrul I., Pötzsch B., et al. Laboratory monitoring in emicizumab-treated persons with hemophilia A. *Thromb Haemost.* 2019; 119(9): 1384–93. DOI: 10.1055/s-0039-1692427.
26. Young G., Liesner R., Sidonio R.F., et al. Emicizumab prophylaxis provides flexible and effective bleed control in children with hemophilia A with inhibitors: Results from the HAVEN 2 study. *Blood.* 2018; 132(Suppl 1): 632. DOI: 10.1182/blood-2018-99-118153.
27. Callaghan M.U., Negrier C., Paz-Priel I., et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1–4 studies. *Blood.* 2021; 137(16): 2231–42. DOI: 10.1182/blood.2020009217.
28. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A., et al. Emicizumab (Hemlibra®) in hemophilia A patients with inhibitors against factor VIII — guidelines of the Group for Haemostasis of the Polish Society of Haematology and Transfusion Medicine. *J Transf Med.* 2020; 13(3): 165–75. DOI: 10.5603/JTM.2020.0006.
29. Williams L.A., Drwiega J.C., Cao W., et al. Acquired autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura in a case of severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2016; 22(6): e565–7. DOI: 10.1111/hae.13091.
30. URL: [www.emicizumabinfo.com](http://www.emicizumabinfo.com)
31. Sood S.L., Cheng D., Ragni M., et al. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood Adv.* 2018; 2(11): 1325–33. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018018226.
32. Zimmermann R., Staritz P., Huth-Kühne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: A focus on cardiology. *Thromb Res.* 2014; 134(Suppl 1): S48–52. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.10.023.
33. Клинические рекомендации «Гемофилия». 2018: 26–7. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_327537/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_327537/)
17. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med.* 2017; 377(09): 809–18. DOI: 10.1056/NEJMoal703068.
18. Dargaud Y., Lienhart A., Janbain M., et al. 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): e181–3. DOI: 10.3324/haematol.2017.185330.
19. Furukawa S., Nogami K., Matsumoto T., et al. Pre-analysis for hemostatic effect of bypassing agents in hemophilia A patients with inhibitors under the emicizumab prophylaxis by global assays. *Blood.* 2018; 132(Suppl 1): 3793. DOI: 10.1182/blood-2018-99-114355.
20. Levy G.G., Asikanius E., Kuebler P., et al. Safety analysis of rFVIIa with emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: Experience from the HAVEN clinical program. *J Thromb Haemost.* 2019; 17(9): 1470–7. DOI: 10.1111/jth.14491.
21. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2020; 26(Suppl 6): 1–158. DOI: 10.1111/hae.14046.
22. Pipe S.W., Shima M., Lehle M., et al. 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.
23. Young G., Liesner R., Chang T.Y., et al. A multicentre, open-label, phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with haemophilia A with inhibitors. *Blood.* 2019; 134(24): 2127–38. DOI: 10.1182/blood.2019001869.
24. Adamkewicz J.I., Chen D.C., 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): 1084–93. DOI: 10.1055/s-0039-1688687.
25. Müller J., Pekrul I., Pötzsch B., et al. Laboratory monitoring in emicizumab-treated persons with hemophilia A. *Thromb Haemost.* 2019; 119(9): 1384–93. DOI: 10.1055/s-0039-1692427.
26. Young G., Liesner R., Sidonio R.F., et al. Emicizumab prophylaxis provides flexible and effective bleed control in children with hemophilia A with inhibitors: Results from the HAVEN 2 study. *Blood.* 2018; 132(Suppl 1): 632. DOI: 10.1182/blood-2018-99-118153.
27. Callaghan M.U., Negrier C., Paz-Priel I., et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1–4 studies. *Blood.* 2021; 137(16): 2231–42. DOI: 10.1182/blood.2020009217.
28. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A., et al. Emicizumab (Hemlibra®) in hemophilia A patients with inhibitors against factor VIII — guidelines of the Group for Haemostasis of the Polish Society of Haematology and Transfusion Medicine. *J Transf Med.* 2020; 13(3): 165–75. DOI: 10.5603/JTM.2020.0006.
29. Williams L.A., Drwiega J.C., Cao W., et al. Acquired autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura in a case of severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2016; 22(6): e565–7. DOI: 10.1111/hae.13091.
30. URL: [www.emicizumabinfo.com](http://www.emicizumabinfo.com)
31. Sood S.L., Cheng D., Ragni M., et al. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood Adv.* 2018; 2(11): 1325–33. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018018226.
32. Zimmermann R., Staritz P., Huth-Kühne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: A focus on cardiology. *Thromb Res.* 2014; 134(Suppl 1): S48–52. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.10.023.
33. Clinical Guidelines, *Haemophilia.* 2018: 26–27. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_327537/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_327537/) (In Russian).

**Информация об авторах**

**Андреева Татьяна Андреевна**, кандидат медицинских наук, заведующая центром, ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», Городской центр по лечению гемофилии, г. Санкт-Петербург,  
e-mail: spbhemophilia@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5649-325X>

**Жарков Павел Александрович**, доктор медицинских наук, врач-гематолог консультативного отделения, руководитель группы исследования гемостаза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

**Зозуля Надежда Ивановна**, доктор медицинских наук, заведующая отделом коагулопатий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: zozulya.n@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

**Зоренко Владимир Юрьевич**, доктор медицинских наук, заведующий травматолого-ортопедическим отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: v.zorenko@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2049-850X>

**Константинова Валерия Николаевна**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог высшей категории ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», Городской центр по лечению гемофилии, г. Санкт-Петербург,  
e-mail: vkonstantinova@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0452-0145>

**Лебедев Владимир Вениаминович**, кандидат медицинских наук, главный внештатный детский онкогематолог Министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующий отделением онкологии и гематологии с химиотерапией, ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края,  
e-mail: v\_lebedev64@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5687-2340>

**Мамаев Андрей Николаевич**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: amamaev@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3313-7295>

**Маркова Инна Викторовна**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог, главный внештатный детский гематолог Ленинградской области, заместитель директора по связям с общественностью, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой,  
e-mail: markov.i@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5861-7319>

**Information about the authors**

**Tatiana A. Andreeva**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Head of the City Center for the Treatment of Patients with Hemophilia of St. Petersburg, City Polyclinic No 37,  
e-mail: spbhemophilia@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5649-325X>

**Pavel A. Zharkov**, Dr. Sci. (Med.), Hematologist of the Consultative Department, Pediatrician of the Short-Term Treatment Inpatient Department, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,  
e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

**Nadezhda I. Zozulya**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: zozulya.n@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

**Vladimir Yu. Zorenko**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: v.zorenko@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2049-850X>

**Valeriia N. Konstantinova**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, City Polyclinic No 37, City Center for the Treatment of Patients with Hemophilia of St. Petersburg,  
e-mail: vkonstantinova@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0452-0145>

**Vladimir V. Lebedev**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Children's Regional Oncohematological Center, Chief Pediatric Oncohematologist of the Ministry of Health of the Krasnodar Region, Children's Regional Clinical Hospital,  
e-mail: v\_lebedev64@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5687-2340>

**Andrey N. Mamaev**, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Altai Division of National Medical Research Center for Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
e-mail: amamaev@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3313-7295>

**Inna V. Markova**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation,  
e-mail: markov.i@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5861-7319>

**Петров Виктор Юрьевич**, доктор медицинских наук, врач-гематолог отделения гематологии, ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»,  
e-mail: petrovhemcentr@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4583-1137>

**Полянская Татьяна Юрьевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник травматолого-ортопедического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: polyantat@rambler.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4143-3094>

**Шиллер Екатерина Эдуардовна**, врач-гематолог высшей квалификационной категории, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Московской области, заведующая отделением детской гематологии, ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»,  
e-mail: k.shiller@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0434-6474>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 10.02.2022

Принята в печать: 16.02.2022

**Victor Y. Petrov**, Dr. Sci. (Med.), Hematologist of the Hematology Department, Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department,  
e-mail: petrovhemcentr@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4583-1137>

**Tatyana Yu. Polyanskaya**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Traumatology and Orthopedics, National Research Center for Hematology,  
e-mail: polyantat@rambler.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4143-3094>

**Ekaterina E. Schiller**, Chief Hematologist of Moscow Region, Head of Children Hematology Department, Odintsovo Region Hospital,  
e-mail: k.shiller@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0434-6474>

**\* Corresponding author**

Received 10.02.2022

Accepted 16.02.2022