

# Керівництво з лікування гемофілії

Всесвітня організація гемофілії (WHF)

*2-е видання*

---

# Діагностика та лікування вродженої гемофілії, що супроводжується наявністю інгібіторів факторів згортання крові VIII та IX

Організація лікарів-співробітників центрів  
гемофілії Сполученого Королівства

*4-те видання*



## ЗМІСТ

## НАКАЗ МОЗ УКРАЇНИ

від 29 грудня 2016 року № 1422. . . . . 5

## ЗМІНИ

до Методики розробки та впровадження медичних стандартів (уніфікованих клінічних протоколів) медичної допомоги на засадах доказової медицини . . 6

## КЕРІВНИЦТВО З ЛІКУВАННЯ ГЕМОФІЛІЇ

(2-е видання) . . . . . 10

## КОРОТКИЙ ВИКЛАД І ВСТУП

## 1. ЗАГАЛЬНИЙ ДОГЛЯД І ЛІКУВАННЯ

ГЕМОФІЛІЇ . . . . . 11

1.1. Що таке гемофілія? . . . . . 11

*Прояви кровотеч* . . . . . 11

1.2. Принципи медичного обслуговування . . . . . 12

1.3. Комплексне медичне обслуговування . . . . . 12

*Бригада комплексного медичного обслуговування* . . . . . 13*Функції програми комплексного медичного обслуговування* . . . . . 13

1.4. Хороший стан здоров'я

та фізична активність . . . . . 14

1.5. Додаткові лікувальні заходи . . . . . 14

1.6. Терапія профілактичного заміщення фактора . . . . 14

*Графік застосування та дозування* . . . . . 15

1.7. Терапія в домашніх умовах . . . . . 15

1.8. Спостереження за станом здоров'я

та його результати . . . . . 15

1.9. Знеболювання. . . . . 16

*Біль через вхід у вену* . . . . . 16*Біль від кровотеч у суглоби або м'язи* . . . . . 16*Біль після хірургічної операції* . . . . . 16

Біль через хронічну гемофілічну артропатію . . . . . 16

1.10. Хірургічна операція та інвазивні процедури . . . . 16

1.11. Лікування та догляд за зубами . . . . . 17

*Бібліографія* . . . . . 18

## 2. ПИТАННЯ ОСОБЛИВОГО

ЗНАЧЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ . . . . . 20

2.1. Носії . . . . . 20

2.2. Генетичне тестування/консультації

та пренатальна діагностика. . . . . 20

2.3. Народження немовлят з відомою

або підозрюваною гемофілією . . . . . 20

2.4. Вакцинації. . . . . 21

2.5. Психологічні питання . . . . . 21

2.6. Сексуальність. . . . . 21

2.7. Старіючі хворі на гемофілію . . . . . 21

*Остеопороз* . . . . . 21*Ожиріння* . . . . . 21*Гіпертонія* . . . . . 22*Цукровий діабет (ЦД)* . . . . . 22*Гіперхолестеринемія* . . . . . 22*Серцево-судинні захворювання* . . . . . 22*Психосоціальний вплив* . . . . . 22

2.8. Хвороба фон Віллебранда та рідкісні

захворювання крові. . . . . 22

*Бібліографія* . . . . . 22

## 3. ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА . . . . . 24

3.1. Знання та досвід в проведенні лабораторного

випробування коагуляції. . . . . 24

*Принципи діагностики* . . . . . 24*Технічні аспекти* . . . . . 24*Обладнання* . . . . . 24

3.2. Використання правильного

обладнання та реактивів . . . . . 26

*Обладнання* . . . . . 26*Реактиви* . . . . . 27

3.3. Забезпечення якості . . . . . 27

*Внутрішній контроль якості (ВКК)* . . . . . 27*Зовнішня оцінка якості (ЗОЯ)* . . . . . 27*Бібліографія* . . . . . 27

## 4. ГЕМОСТАТИЧНІ ПРЕПАРАТИ . . . . . 28

4.1. Концентрат фактора згортання . . . . . 28

*Вибір препарату* . . . . . 28*Концентрати фактора FVIII* . . . . . 29*Концентрати фактора FIX* . . . . . 29

4.2. Інші продукти плазми. . . . . 30

*Свіжозаморожена плазма (СЗП)* . . . . . 30*Кріопреципітат* . . . . . 30

4.3 Інші фармакологічні засоби . . . . . 30

*Десмопресин (DDAVP)* . . . . . 30*Транексамова кислота* . . . . . 31

Амінокапронова кислота . . . . . 32

*Бібліографія* . . . . . 32

## 5. ЛІКУВАННЯ СПЕЦИФІЧНИХ КРОВОТЕЧ. . . . . 33

5.1. Крововилив у суглоб (гемартроз) . . . . . 33

*Артроцентез* . . . . . 34

5.2. М'язові крововиливи . . . . . 34

*Крововилив у клубово-поперекову область* . . . . . 35

5.3. Кровотеча в центральній нервовій

системі/травми голови . . . . . 35

5.4. Крововилив у горло і шию . . . . . 35

5.5. Гострі крововиливи у шлунково-кишковий

тракт (ШКТ). . . . . 35

5.6. Гострі крововиливи в черевну порожнину . . . . . 35

5.7. Очні крововиливи. . . . . 36

5.8. Нирковий крововилив. . . . . 36

5.9. Крововилив у ротову порожнину. . . . . 36

5.10. Носові кровотечі (епістаксис) . . . . . 36

5.11. Крововилив у м'які тканини. . . . . 36

5.12. Рани і садна. . . . . 36

*Бібліографія* . . . . . 36

## 6. УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ГЕМОФІЛІЇ . . . . . 37

6.1 Ускладнення з боку кістково-м'язової системи. . . . 37

*Синовіт* . . . . . 38*Хронічна гемофілічна артропатія* . . . . . 38*Принципи фізіотерапії/фізичної медицини**при гемофілії* . . . . . 39*Псевдопухлини* . . . . . 39*Переломи* . . . . . 40

Принципи ортопедичної хірургічної операції

при гемофілії . . . . . 40

6.2 Інгібітори . . . . . 40

<i>Лікування крововиливів</i> . . . . .	41	Таблиця 1-6: Гемостаз для хірургічної операції . . . . .	17
<i>Алергічні реакції у хворих з гемофілією В.</i> . . . . .	41	Таблиця 3-1: Інтерпретація скринінгових тестів . . . . .	25
<i>Індукція імунної толерантності</i> . . . . .	41	Таблиця 5-1: Реакція на лікування гострого гемартрозу . . . . .	34
<i>Хворі, що переходять на нові концентрати</i> . . . . .	42	Таблиця 7-1: Рекомендовані піки рівнів плазмового фактора і тривалість застосування (коли немає значних ресурсних обмежень) . . . . .	47
6.3. Ускладнення, що виникають через інфекції, які передаються при переливанні крові, та інші інфекції. . . . .	42	Таблиця 7-2: Рекомендовані піки рівнів плазмового фактора і тривалість застосування (за наявності значних ресурсних обмежень) . . . . .	48
<i>Принципи лікування ВІЛ-інфекції при гемофілії</i> . . . . .	42	Рисунок 7-1: Стратегії для заміщення фактора згортання в різному віці та його вплив на результати . . . . .	46
<i>Принципи лікування вірусу гепатиту С при гемофілії</i> . . . . .	42		
<i>Принципи лікування вірусу гепатиту В при гемофілії</i> . . . . .	42		
<i>Принципи лікування бактеріальної інфекції при гемофілії.</i> . . . . .	43		
Бібліографія . . . . .	43		
<b>7. РІВЕНЬ ПЛАЗМОВОГО ФАКТОРА ТА ТРИВАЛІСТЬ ЛІКУВАННЯ.</b> . . . . .	46	<b>ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ВРОДЖЕНОЇ ГЕМОФІЛІЇ, ЩО СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ НАЯВНІСТЮ ІНГІБІТОРІВ ФАКТОРІВ ЗГОРТАННЯ КРОВІ VIII ТА IX (4-те видання)</b> . . . . .	50
7.1 Вибір протоколів терапії заміщення фактора . . . . .	46	Вступ . . . . .	50
Бібліографія . . . . .	48	Методи. . . . .	50
<b>Додаток I</b>		Базові принципи. . . . .	50
Оксфордський центр доказової медицини, Рівні доказовості 2011 року. . . . .	49	Фактори ризику для утворення інгібіторів . . . . .	50
<b>Таблиці</b>		Діагностика та дослідження інгібіторів факторів VIII та IX. . . . .	50
Таблиця 1-1: Відношення ступеня тяжкості кровотечі до рівня фактора згортання крові. . . . .	11	Лікування гемофілії з утворенням інгібіторів . . . . .	54
Таблиця 1-2: Ділянки крововиливів при гемофілії . . . . .	12	<i>Ерадикація інгібітора</i> . . . . .	54
Таблиця 1-3: Приблизна частота крововиливів у різних ділянках тіла . . . . .	12	<i>Лікування кровотеч</i> . . . . .	58
Таблиця 1-4: Визначення профілактики . . . . .	14	<i>Лікування специфічних проблем згортання крові.</i> . . . . .	59
Таблиця 1-5: Стратегії знеболювання у хворих на гемофілію. . . . .	16	Хірургічне втручання . . . . .	60
		Профілактика для пацієнтів, що мають інгібітори . . . . .	62
		Моніторинг препаратів обхідної дії . . . . .	62



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАКАЗ**

29 грудня 2016 року

Київ

№ 1422

Про внесення змін до наказу  
Міністерства охорони здоров'я України  
від 28 вересня 2012 року № 751

Відповідно до статті 14-1 Основ законодавства України про охорону здоров'я, пункту 4 Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 року № 267, та з метою забезпечення сучасних, науково обґрунтованих підходів до розробки медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини

**НАКАЗУЮ:**

1. У підпункті 1.1 пункту 1 наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313 слова «(уніфікованих клінічних протоколів)» виключити.
2. Затвердити Зміни до Методики розробки та впровадження медичних стандартів (уніфікованих клінічних протоколів) медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751, зареєстрованої в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313, що додаються.
3. Затвердити Зміни до Методики розробки системи індикаторів якості медичної допомоги, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751, зареєстрованої в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2002/22314, що додаються.
4. Затвердити Зміни до Положення про мультидисциплінарну робочу групу з розробки медичних стандартів (уніфікованих клінічних протоколів) медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2003/22315, що додаються.
5. Затвердити Зміни до Положення про реєстр медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2004/22316, що додаються.
6. Управлінню ліцензування та контролю якості надання медичної допомоги (Слонецький І.І.) забезпечити подання цього наказу на державну реєстрацію до Міністерства юстиції України.
7. Контроль за виконанням цього наказу залишаю за собою.
8. Цей наказ набирає чинності з дня його офіційного опублікування.

В.о. Міністра

У. СУПРУН

## ЗМІНИ

до Методики розробки та впровадження медичних стандартів  
(уніфікованих клінічних протоколів) медичної допомоги на засадах доказової медицини

виключити.

1. У назві Методики слова «(уніфікованих клінічних протоколів)»

2. У розділі I:

1) у пункті 1.2:

в абзаці шостому слова «частина локального протоколу медичної допомоги», виключити;

абзац дев'ятий виключити.

У зв'язку з цим абзаци десятий – п'ятнадцятий вважати відповідно абзацами дев'ятим – чотирнадцятим;

в абзаці дев'ятому слово «локальних» замінити словами «нових клінічних»;

після абзацу одинадцятого доповнити абзацом дванадцятим такого змісту:

«новий клінічний протокол медичної допомоги – клінічна настанова, обрана Міністерством охорони здоров'я України для її застосування на території України як клінічного протоколу без проходження процедури її адаптації; визначає процес надання медичної допомоги при певному захворюванні; затверджується Міністерством охорони здоров'я України як текст нового клінічного протоколу або посилання на джерело його розміщення чи публікації.»

У зв'язку з цим абзаци дванадцятий – чотирнадцятий вважати відповідно абзацами тринадцятим – п'ятнадцятим;

2) у пункті 1.3:

після абзацу четвертого доповнити новим абзацом п'ятим такого змісту:

«новий клінічний протокол медичної допомоги, який затверджується шляхом вибору клінічної настанови, що підлягає застосуванню на території України, її перекладу українською мовою або викладення англійською мовою чи мовою оригіналу.»

У зв'язку з цим абзаци п'ятий – сьомий вважати відповідно абзацами шостим – восьмим;

абзац восьмий виключити;

3) пункт 1.5 викласти у такій редакції:

«1.5. Призначення медико-технологічних документів на державному та регіональному рівнях полягає в тому, що стандарт медичної допомоги містить критерії для контролю за діяльністю системи охорони здоров'я та акредитації ЗОЗ. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги та новий клінічний протокол медичної допомоги визначають вимоги до структури, процесу та результату медичної допомоги і містять індикатори для клінічного аудиту.»

3. Пункт 2.4 розділу II викласти у такій редакції:

«2.4. Затвердження медико-технологічних документів

Нові клінічні протоколи медичної допомоги та стандарти медичної допомоги (уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги), розроблені на основі адаптованих клінічних настанов як джерела доказової інформації про найкращу медичну практику, затверджуються наказами Міністерства охорони здоров'я України та можуть також впроваджуватися шляхом розробки клінічних маршрутів пацієнта при наданні медичної допомоги пацієнтам.»

4. У розділі III:

1) у пункті 3.5:

абзац третій підпункту 3.5.1 виключити;

у абзаці восьмому підпункту 3.5.2 слова «додаток 4 – Форми для контролю за впровадженням локальних протоколів у закладах охорони здоров'я» виключити;

2) доповнити розділ новим пунктом 3.6 такого змісту:

«3.6. Розробка та затвердження нового клінічного протоколу медичної допомоги

Нові клінічні протоколи медичної допомоги розробляються та затверджуються з метою пришвидшеного впровадження принципів доказової медицини в сучасну медичну практику та врахування світового досвіду у сфері охорони здоров'я.

Клінічні настанови для їх подальшого затвердження як нових клінічних протоколів обираються Міністерством охорони здоров'я України серед настанов, розміщених у джерелах, перелік яких наведено у додатку 4 до цієї Методики. Настанови, що обираються для затвердження як нові клінічні протоколи, мають бути:

розроблені національними та/або фаховими медичними асоціаціями країн-членів Європейського Союзу (членство визначається станом на 01 січня 2017 року), Сполучених Штатів Америки, Канади та Австралійського Союзу;

розроблені за існуючими методиками та базуватися на доказовій медицині;

викладені англійською та/або українською мовами.

Перевірка відповідності клінічної настанови вимогам, встановленим цим пунктом, здійснюється Міністерством охорони здоров'я України.

Новий клінічний протокол затверджується незалежно від наявності або відсутності уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги при такому самому захворюванні.

Новий клінічний протокол медичної допомоги є обов'язковим для застосування у випадку відсутності уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги при такому самому захворюванні за умови, що такий клінічний протокол перекладено українською мовою та затверджено Міністерством охорони здоров'я України.

У випадку, якщо новий клінічний протокол викладено лише англійською мовою, його вибір, переклад, застосування здійснюються відповідно до наказів закладів охорони здоров'я.

У випадку одночасної наявності уніфікованого клінічного протоколу та нового клінічного протоколу медичної допомоги при одному й тому самому захворюванні:

новий клінічний протокол може бути застосований за рішенням лікаря за наявності попередньої інформованої згоди пацієнта на його застосування (наданої за формою, наведеною у Додатку 9 до цієї Методики) та попереднього роз'яснення лікарем відмінностей між уніфікованим клінічним протоколом та новим клінічним протоколом;

застосування нового клінічного протоколу медичної допомоги виключає необхідність застосування уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги.

У випадку одночасної наявності кількох нових клінічних протоколів медичної допомоги при одному й тому самому захворюванні:

вибір одного з наявних нових клінічних протоколів медичної допомоги для застосування щодо конкретного пацієнта здійснюється лікарем (лікарями);

про вибір одного з кількох наявних нових клінічних протоколів медичної допомоги для застосування лікар повідомляє пацієнта; таке повідомлення надається в усній формі.

У разі якщо повне дотримання нового клінічного протоколу не є можливим через неможливість використання відповідних лікарських засобів або через відсутність необхідного обладнання/технологій, лікар:

повідомляє пацієнта про інші медичні установи, де медична допомога може бути надана у повній відповідності до нового клінічного протоколу (за наявності такої інформації);

обирає для надання медичної допомоги інший аналогічний лікарський засіб або обладнання/технології, які є доступними та можливими для використання (за попередньою інформованою згодою пацієнта);

письмово повідомляє структурний підрозділ з питань охорони здоров'я місцевої державної адміністрації про неможливість повного дотримання нового клінічного протоколу під час лікування певного захворювання та обрану альтернативу. Форма такого повідомлення є довільною.».

У зв'язку з цим пункти 3.6-3.10 вважати відповідно пунктами 3.7-3.11;

3) пункт 3.10 виключити.

У зв'язку з цим пункт 3.11 вважати відповідно пунктом 3.10;

4) пункт 3.10 викласти у такій редакції:

«3.10. Розробка клінічного маршруту пацієнта

Клінічний маршрут пацієнта містить алгоритм руху пацієнта по підрозділах ЗОЗ, пунктах контактів з лікарями та іншим медичним персоналом у процесі надання медичної допомоги, а також за потреби взаємодії між ЗОЗ при наданні медичної допомоги з метою виконання вимог стандарту, уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги та нового клінічного протоколу медичної допомоги. Клінічний маршрут пацієнта розробляється у довільній формі з урахуванням особливостей відповідного ЗОЗ. З метою розробки клінічного маршруту пацієнта відповідно до нового клінічного протоколу медичної допомоги ЗОЗ здійснює переклад такого протоколу українською мовою у випадку відсутності затвердженого Міністерством охорони здоров'я України тексту українською мовою.».

5. У додатках:

1) додаток 4 викласти у такій редакції:

«Додаток 4  
до Методики розробки та впровадження  
медичних стандартів медичної  
допомоги на засадах доказової  
медицини

#### ПЕРЕЛІК джерел клінічних настанов

Назва бази	Інтернет-адреса
Універсальні	
Up To Date	<a href="http://www.uptodate.com">http://www.uptodate.com</a>
BMJ Clinical Evidence	<a href="http://clinicalevidence.bmj.com">http://clinicalevidence.bmj.com</a>
Medscape from WebMD	<a href="http://www.medscape.com">http://www.medscape.com</a>
National Guideline Clearinghouse	<a href="https://www.guideline.gov/">https://www.guideline.gov/</a>
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	<a href="https://www.cdc.gov/">https://www.cdc.gov/</a>

The Cochrane Collaboration The Cochrane Library	<a href="http://www.cochrane.org/">http://www.cochrane.org/</a>
Clinical Knowledge Summaries (CKS)	<a href="http://prodigy.clarity.co.uk/">http://prodigy.clarity.co.uk/</a>
<b>Національні</b>	
The Finnish Medical Society Duodecim	<a href="https://www.duodecim.fi/">https://www.duodecim.fi/</a>
The Association of the Scientific Medical Societies in Germany	<a href="http://www.awmf.org">http://www.awmf.org</a>
The French National Authority for Health	<a href="http://www.has-sante.fr/">http://www.has-sante.fr/</a>
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	<a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>
Canadian Medical Association InfoBase (CMA InfoBase: Clinical Practice Guidelines (CPGs))	<a href="http://www.cma.ca/">http://www.cma.ca/</a>
The National Health and Medical Research Council (NHMRC)	<a href="https://www.nhmrc.gov.au">https://www.nhmrc.gov.au</a>
Royal College of Physicians	<a href="https://www.rcplondon.ac.uk/">https://www.rcplondon.ac.uk/</a>
AMA (American Medical Association)	<a href="https://www.ama-assn.org/">https://www.ama-assn.org/</a>
American Academy of Family Physicians	<a href="http://www.aafp.org/home.html">http://www.aafp.org/home.html</a>
American Academy of Pediatrics Policy (AAP Policy) Clinical Practice Guidelines	<a href="https://www.aap.org">https://www.aap.org</a>
European Pediatric Association, the Union of National European Pediatric Societies and Associations (EPA/UNEPSA)	<a href="http://www.epa-une psa.org/">http://www.epa-une psa.org/</a>
<b>Серцево-судинні захворювання</b>	
American College of Cardiology	<a href="http://www.acc.org/">http://www.acc.org/</a>
American Heart Association	<a href="http://news.heart.org/">http://news.heart.org/</a>
European Society of Cardiology	<a href="http://www.escardio.org/">http://www.escardio.org/</a>
<b>Травма</b>	
Brain Trauma Foundation (BTF)	<a href="https://www.braintrauma.org/">https://www.braintrauma.org/</a> <a href="http://www.trauma.org/">http://www.trauma.org/</a>
Eastern Association for the Surgery of Trauma	<a href="https://www.east.org/">https://www.east.org/</a>
Western Trauma Association	<a href="https://westerntrauma.org/">https://westerntrauma.org/</a>
<b>Онкозахворювання</b>	
National Comprehensive Cancer Network	<a href="https://www.nccn.org/">https://www.nccn.org/</a>
The European Society for Medical Oncology	<a href="http://www.esmo.org/">http://www.esmo.org/</a>
<b>Невідкладна медична допомога</b>	
American College of Emergency Physicians	<a href="https://www.acep.org/">https://www.acep.org/</a>
The National Association of Emergency Medical Technicians (NAEMT)	<a href="http://www.naemt.org/">http://www.naemt.org/</a>
The National Association of State EMS Officials	<a href="https://nasemso.org/">https://nasemso.org/</a>
The European Society for Emergency Medicine	<a href="http://eusem.org">http://eusem.org</a>

2) додаток 9 викласти в такій редакції:

«Додаток 9  
до Методики розробки та впровадження  
медичних стандартів медичної допомоги  
на засадах доказової медицини

### **Форма інформованої згоди пацієнта на проведення діагностики та лікування згідно із новим клінічним**

Найменування міністерства, іншого органу виконавчої влади,  
підприємства, установи, організації, до сфери управління якого  
належить заклад охорони здоров'я  
Найменування та місцезнаходження (повна поштова адреса) закладу  
охорони здоров'я, де заповнюється форма  
Код за ЄДРПОУ

МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ МОЗ України №



**ІНФОРМОВАНА ДОБРОВІЛЬНА ЗГОДА ПАЦІЄНТА  
НА ПРОВЕДЕННЯ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ЗГІДНО ІЗ НОВИМ  
КЛІНІЧНИМ ПРОТОКОЛОМ**

Я, \_\_\_\_\_, одержав(ла) у  
(найменування закладу охорони здоров'я)

інформацію про характер мого (моєї дитини) захворювання, особливості його перебігу, діагностики та лікування.

Мені надано інформацію щодо можливості застосування нового клінічного протоколу для проведення діагностики та лікування мого (моєї дитини) захворювання та роз'яснено різницю між уніфікованим та новим клінічним протоколом.

Засвідчую свою згоду на застосування нового клінічного протоколу

(назва нового клінічного протоколу)

Я ознайомлений(а) з планом обстеження і лікування. Отримав(ла) в повному обсязі роз'яснення про характер, мету, орієнтовну тривалість діагностично-лікувального процесу та про можливі несприятливі наслідки під час його проведення, про необхідність дотримання визначеного лікарем режиму в процесі лікування. Зобов'язуюсь негайно повідомляти лікуючого лікаря про будь-яке погіршення самопочуття (стан здоров'я дитини). Я проінформований(а), що недотримання рекомендацій лікуючого лікаря, режиму прийому призначених препаратів, безконтрольне самолікування можуть ускладнити лікувальний процес та негативно позначитися на стані здоров'я

Мені надали в доступній формі інформацію про ймовірний перебіг захворювання і наслідки у разі відмови від лікування.

Я мав(ла) можливість задавати будь-які питання, які мене цікавлять, стосовно стану здоров'я, перебігу захворювання і лікування та одержав(ла) на них відповіді.

Я погоджуюсь із використанням та обробкою моїх персональних даних за умови дотримання їх захисту відповідно до вимог Закону України «Про захист персональних даних».

Інформацію надав лікар \_\_\_\_\_ « \_\_\_\_ » 20 \_\_\_\_ року (П.І.Б.) \_\_\_\_\_ (дата) (підпис) \_\_\_\_\_

(підпис)

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ року  
(дата)

**В.о. директора Медичного департаменту**

**Н. Острополец**

## КЕРІВНИЦТВО З ЛІКУВАННЯ ГЕМОФІЛІЇ

2-е видання

Це керівництво початково було опубліковано видавництвом «Блеквелл Паблішинг» в електронному посібнику «Гемофілія» від 6 липня 2012 року

DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x. Воно передруковується з їхнього дозволу.

© Blackwell Publishing Ltd., 2012

ВФГ заохочує поширення цієї публікації з освітніми цілями некомерційними організаціями боротьби з гемофілією. Для отримання дозволу на передрук чи переклад цієї публікації просимо зв'язатися з Відділом зовнішніх зв'язків за нижче наведеною адресою:

Дана публікація доступна на веб-сторінці Всесвітньої федерації гемофілії – [www.wfh.org](http://www.wfh.org). Додаткові копії також можна отримати у ВФГ за адресою:

World Federation of Hemophilia  
1425, boul. René-Lévesque O., bureau 1010  
Montréal, Québec  
H3G 1T7 Canada  
Тел.: (514) 875-7944  
Факс: (514) 875-8916  
Адреса електронної пошти: [wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)  
[www.wfh.org](http://www.wfh.org)

*Підготоване Робочою групою з підготовки керівництва з лікування, від імені Всесвітньої федерації гемофілії (ВФГ)*

### Доктор Алок Шривастава (Голова)

Відділення гематології, Християнський Медичний коледж, Веллур, штат Таміл Наду, Індія

### Доктор Ендрю К. Бруер

Відділення оральної хірургії, Королівська лікарня, Глазго, Шотландія

### Доктор Евелін П. Маузер-Буншотен

Клініка Ван Кревельда і Відділення гематології, Університетський медичний Центр, Утрехт, провінція Утрехт, Голландія

### Доктор Найджел С. Кей

Відділення медицини, Університет Північної Кароліни, Чапел Хілл, штат Північна Кароліна, США

### Доктор Стівен Кітчен

Шеффілдський центр гемофілії і тромбозу, Королівський госпіталь Галламшира, Шеффілд, Велика Британія

### Доктор Адольфо Ллінас

Відділення ортопедії і травматології, Університетський госпіталь Фундасьон Санта Фе, Фундасьон Косме і Деміан і Універсіадад де Лос-Андес і Універсіадад справ Росаріо, Богота, Колумбія

### Доктор Крістофер А. Ладлем

Центр комплексного лікування гемофілії і тромбозу, Королівська лікарня, Единбург, Велика Британія

### Доктор Джонні Н. Махлангу

Центр комплексного догляду за хворими на гемофілію, госпіталь Йоганнесбургу і відділення молекулярної медицини та гематології, факультет медико-санітарних дисциплін, Державна лабораторія послуг охорони здоров'я та університет Вітватерсранд, Йоганнесбург, Південна Африка

### Кеті Малдер

Клініка захворювань крові, Науковий центр здоров'я, Вінніпег, провінція Манітоба, Канада

### Доктор Ман-Чіу Пун

Відділення медицини, педіатрії та онкології, Програма Південної Альберти з комплексного лікування рідкісних захворювань крові і крововиливів, Університет Калгарі, госпіталь Футхіллс і регіональний відділ охорони здоров'я Калгарі, Калгарі, провінція Альберта, Канада

### Доктор Елісон Стріт

Відділення гематології, шпиталь Альфред Мельбурн, штат Вікторія, Австралія

### Подяка

Пошуком літератури та класифікацією доказовості займався професійна організація. Крім того, беручи до уваги, що багато рекомендацій ґрунтуються на думках експертів, проєкт цього керівництва був поширений серед багатьох інших фахівців, що займаються лікуванням гемофілії за межами робочої групи. Автори висловлюють подяку всім тим, хто надав свої докладні коментарі. Нарешті, нам хотілося б висловити подяку працівникам ВФГ Дженніфер Лаліберте, а також Елізабет Майлс за винятковий внесок у завершення цієї роботи.

### Заява про відмову від відповідальності

Всесвітня федерація гемофілії (ВФГ) не рекомендує конкретні лікувально-профілактичні засоби або виробників; будь-яка згадка назв лікувально-профілактичних засобів не означає схвалення ВФГ. Всесвітня федерація гемофілії не займається медичною практикою і за жодних обставин не рекомендує конкретних курсів лікування для окремих пацієнтів. Режим дозування та інші режими лікування постійно переглядаються, при цьому виявляються нові побічні ефекти. Мета цього керівництва – допомогти в розробці основних стандартів лікування гемофілії. Однак воно не замінює рекомендацій лікаря та/або інформації листку-вкладиша, що супроводжує препарат. Будь-яке лікування слід планувати відповідно до індивідуальних потреб пацієнта та доступних ресурсів.

### РЕЗЮМЕ

Гемофілія – це рідкісне захворювання крові, яке важко піддається діагностиці та лікуванню. Це керівництво з лікування, засноване на доказах, пропонує практичні рекомендації з діагностики та загального лікування гемофілії, а також лікування ускладнень, включаючи ускладнення з боку кістково-м'язової системи, інгібіторів та інфекцій, які передаються під час переливання крові.

Складаючи це керівництво, Всесвітня федерація гемофілії ставить собі за мету допомогти медичним працівникам, які намагаються розпочати та/або продовжувати програми з лікування гемофілії, сприяти гармонізації методів лікування в світовому масштабі та стимулювати відповідні наукові дослідження, якщо для рекомендацій бракує адекватних доказів.

### ВСТУП

Перше видання цього керівництва, опубліковане ВФГ у 2005 році, послужило своїй меті та стало корисним документом для тих, хто шукав базову інформацію про всеосяжне лікування гемофілії. Потреба у редагуванні першого видання виникла з кількох причин. Найбільш значна з таких причин полягала в тому, щоб включити найкращі існуючі докази, на яких були засновані рекомендації. Існують нещодавні високоякісні дані

рандомізованих контрольованих випробувань, які доводять ефективність і перевагу терапії профілактичного заміщення фактора над епізодичним лікуванням, хоча використання оптимальних доз і графіків проведення профілактики лишаються предметами подальших досліджень. Крім того, все більше усвідомлюється необхідність кращої оцінки результатів лікування гемофілії затвердженими і нещодавно розробленими для конкретних захворювань клініметричними інструментами. Переглянуте видання обговорює ці питання і включає оновлений зміст усіх розділів.

Це керівництво містить декілька рекомендацій щодо клінічного лікування хворих на гемофілію (**практичні рекомендації виділені жирним шрифтом**). Всі такі рекомендації підтверджуються найкращими доказами в літературі, класифікованими Оксфордським центром доказової медицини у 2011 році (див. Додаток I). Де можливо, на додачу сюди включений довідковий матеріал за рекомендаціями, що не входять в коло практичних рекомендацій. Цей довідковий матеріал класифікований не був.

Під час розробки такого керівництва часто постають питання його універсального застосування, враховуючи різноманітність послуг охорони здоров'я та економічних систем у світі. Ми суворо дотримуємося думки про те, що принципи лікування гемофілії однакові у всьому світі. Різниця полягає, здебільшого, лише в дозуванні концентратів фактора згортання крові (КФЗК), використовуваних для лікування або попередження кровотеч, оскільки вартість препаратів заміщення становить основну частину витрат програм з лікування гемофілії. Визнаючи цей факт, дане керівництво продовжує включати два види рекомендацій щодо дозування для замісної терапії КФЗК. Вони ґрунтуються на опублікованій літературі та методах лікування у великих центрах світу. Однак слід розуміти, що рекомендовані знижені дози можуть не досягати найкращих можливих результатів і тому мають служити лише відправною точкою під час початку лікування в ситуаціях з обмеженими ресурсами з метою поступового переходу до більш оптимальних доз на основі даних і більшої доступності КФЗК.

Однією з причин широкого прийняття першого видання цього керівництва був його зручний для читання формат. Розширивши зміст і обсяг документа, ми подбали про те, щоб формат залишився незмінним. Ми сподіваємося, що це керівництво й надалі буде корисним для тих, хто розпочинає та продовжує програми лікування гемофілії. Більш того, розгляд широкого кола літератури й широка узгодженість доказів, на яких ґрунтуються практичні рекомендації, можуть сприяти гармонізації методів лікування у всьому світі. Найважливіше, ми сподіваємося, що цей документ стимулює проведення відповідних досліджень у тих сферах, де для практичних рекомендацій бракує адекватних доказів.

## 1. ЗАГАЛЬНИЙ ДОГЛЯД І ЛІКУВАННЯ ГЕМОФІЛІЇ

### 1.1. Що таке гемофілія?

1. Гемофілія – це вроджене порушення згортання крові, зчеплене з хромосою Х, що виявляється у вигляді браку фактора згортання крові VIII (FVIII) (при гемофілії типу А) або фактора IX (FIX) (при гемофілії типу В). Цей брак є результатом мутації відповідних генів фактора згортання крові.

2. Гемофілія зустрічається приблизно у одного з 10 000 новонароджених.

3. Згідно з оцінкою, що ґрунтується на щорічному глобальному опитуванні, проведеному ВФГ, кількість людей з гемофілією в світі становить приблизно 400 000 осіб [1].

4. Гемофілія А зустрічається частіше, ніж гемофілія В, і становить 80-85% від загальної кількості людей з гемофілією.

5. Зазвичай гемофілія вражає осіб чоловічої статі з боку матері. Однак як гени *FVIII*, так і гени *FIX* схильні до мутації *de novo*, і в одній третині всіх випадків гемофілія є результатом спонтанної мутації за відсутності генетичної схильності до захворювання.

6. Точний діагноз гемофілії істотно важливий для відповідного контролю захворювання. Гемофілію слід підозрювати у хворих з історією:

- легкої появи синців в ранньому дитинстві;
- спонтанних кровотеч (кровотеч без очевидної/відомої причини), зокрема в суглобах, м'язах і м'яких тканинах;
- надмірних кровотеч при травмах або під час хірургічних втручань.

7. Приблизно дві третини всіх хворих мають генетичну схильність до кровотеч.

8. Остаточний діагноз залежить від аналізу фактора згортання з метою виявлення нестачі факторів FVIII або FIX.

### Прояви кровотеч

1. Характерним фенотипом гемофілії є тенденція до кровотеч.

2. Хоча кровотечі зазвичай супроводжують хворого протягом усього його життя, у деяких дітей з гемофілією тяжкого ступеня симптоми кровотеч можуть не спостерігатися доти, доки вони не почнуть ходити або бігати.

3. Хворі на гемофілію середньої тяжкості можуть не відчувати надмірних кровотеч доти, доки вони не отримають травму або не перенесуть хірургічної операції.

4. Ступінь тяжкості кровотеч при гемофілії зазвичай співвідноситься з рівнем фактора згортання крові, як показано в Таблиці 1-1.

5. Кровотечі в більшості випадків виникають в суглобах або м'язах (див. Таблицю 1-2 і Таблицю 1-3).

6. Деякі кровотечі можуть загрожувати життю хворого і вимагають термінового лікування (див. Розділ 5).

ТАБЛИЦЯ 1-1: ВІДНОШЕННЯ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ КРОВОТЕЧІ ДО РІВНЯ Фактора ЗГОРТАННЯ КРОВІ [62]

СТУПІНЬ ТЯЖКОСТІ	РІВЕНЬ Фактора ЗГОРТАННЯ КРОВІ	ВИПАДКИ КРОВОТЕЧ
Тяжкий	<1 МО/дл (<0,01 МО/мл) або <1% від норми	Спонтанна кровотеча в суглоби або м'язи, особливо за відсутності певної причини
Середній	1-5 МО/дл (0,01-0,05 МО/мл) або 1-5% від норми	Спонтанні кровотечі виникають час від часу; тривалі кровотечі при невеликих травмах і хірургічних втручаннях
Легкий	5-40 МО/дл (0,05-0,40 МО/мл) або 5 – <40% від норми	Сильні кровотечі при травмах або хірургічних втручаннях. Спонтанні кровотечі рідкісні

ТАБЛИЦЯ 1-2: ДІЛЯНКИ КРОВОВИЛИВІВ ПРИ ГЕМОФІЛІЇ [63]

Серйозні	Суглоби (гемартроз)
	М'язи, особливо глибокі м'язи (клубово-поперековий м'яз, м'язи гомілки та передпліччя)
Загрозливі для життя	Слизові рота, ясен, носа і сечостатевого тракту
	Внутрішньочерепний
	Шия/горло
	Шлунково-кишковий тракт

ТАБЛИЦЯ 1-3: ЧАСТОТА ПОШИРЕНОСТІ КРОВОВИЛИВІВ У РІЗНИХ ДІЛЯНКАХ ТІЛА

ДІЛЯНКИ ТІЛА	ЧАСТОТА ПОШИРЕНОСТІ
Гемартроз <ul style="list-style-type: none"> <li>■ частіше в шарнірних суглобах: гомілковостопному, колінному і ліктьовому</li> <li>■ рідше в багатовісних суглобах: плечовому, зап'ястков і тазостегновому</li> </ul>	70-80%
М'язи	10-20%
Інші великі крововиливи	5-10%
Центральна нервова система (ЦНС)	<5%

**1.2. Принципи медичного обслуговування**

1. Основна мета медичного обслуговування – це попередження та лікування кровотеч у пацієнтів з дефіцитом факторів згортання крові.

2. Коли це можливо, дефіцит окремого фактора слід лікувати концентратом цього фактора.

3. В ідеалі, пацієнти з гемофілією мають проходити лікування в установах комплексного лікування та догляду (див. розділ «Комплексне лікування»).

**4. Гострі кровотечі слід лікувати в найкоротші терміни, переважно протягом двох годин. Якщо маєте сумніви щодо того, лікувати чи не лікувати, то потрібно лікувати (Рівень 4) [2]**

5. Зазвичай хворі відчувають ранні симптоми крововиливу навіть до прояву фізичних ознак. Таке відчуття вони часто описують як відчуття поколювання або «ауру».

6. Під час епізоду гострого крововиливу потрібно визначити ділянку крововиливу (якщо це клінічно не очевидно) та ввести хворому відповідний фактор згортання крові.

7. При епізодах сильних кровотеч, які потенційно загрожують життю хворого, особливо при крововиливах в голову, шию, грудну клітку та шлунково-кишковий тракт, лікування факторами слід проводити негайно навіть до проведення діагностичної оцінки.

**8. Для того щоб полегшити лікування гемофілії у надзвичайних випадках, хворі мають носити з собою в легкодоступному місці картку з інформацією про діагноз, тяжкість захворювання, стан інгібітора, тип лікарських засобів, що застосовуються для лікування, початкову дозу для лікування тяжкої, середньої або легкої кровотечі і контактну інформацію лікаря/клініки. (Рівень 5) [3]**

9. Введення десмопресину (DDAVP) може адекватно підвищити рівень фактора FVIII (від трьох до шести разів від початкового рівня) при контролі кровотечі у хворих із легким і, можливо, помірним ступенем гемофілії А. Випробування реакції деяких хворих на застосування DDAVP відповідає очікуванням (Рівень 3) [4-6]

10. З венами хворого потрібно поводитися з особливою обережністю, оскільки вони є «дорогами життя» для хворих на гемофілію.

- Рекомендується використовувати голки-метелики розміром 23G або 25G.
- У жодному разі не врізатися у вену, крім надзвичайних ситуацій.
- Після проколу вени потрібно утримувати її під тиском протягом 3-5 хвилин.
- Якщо можливо, слід уникати пристроїв катетеризації вени, але вони можуть знадобитися для деяких дітей.

11. Для контролю кровотечі можна використовувати додаткову терапію, особливо за відсутності концентратів факторів згортання крові; вона може скоротити потребу в концентратах (див. розділ «Додаткові лікувальні заходи»).

12. Якщо кровотеча не зупиняється, незважаючи на адекватне лікування, потрібно виміряти рівень фактора згортання крові. Якщо рівень виявляється несподівано низьким, проводиться тест на присутність інгібітора (див. розділи «Випробування інгібіторів» та «Інгібітори»).

13. Запобігання кровотечі можна досягти шляхом профілактичного заміщення фактора (див. розділ «Терапія профілактичного заміщення фактора»).

14. Для лікування незначних/помірних кровотеч можна використовувати терапію в домашніх умовах (див. розділ «Терапія в домашніх умовах»).

15. Для зміцнення м'язів, розвитку рівноваги й координації та поліпшення загального фізичного стану потрібно заохочувати регулярні фізичні вправи та інші заходи стимуляції психомоторного розвитку (див. розділ «Хороший стан здоров'я та фізична активність»).

16. Хворим слід уникати певних видів фізичної активності, які найімовірніше можуть привести до травм (див. розділ «Хороший стан здоров'я та фізична активність»).

17. Регулярне спостереження за станом здоров'я та оцінка його результатів є ключовими складовими лікування та догляду (див. Розділ «Спостереження за станом здоров'я та його результати»).

18. Хворим слід уникати лікарських засобів, які впливають на функцію тромбоцитів, зокрема ацетилсаліцилової кислоти (ASA – аспірин) та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), за винятком певних інгібіторів ЦОГ-2. Парацетамол/ацетамінофен є безпечною альтернативою для знеболювання (див. розділ «Знеболювання»).

19. До проведення будь-якої інвазивної процедури необхідно підвищувати рівні фактора до відповідних рівнів (див. розділ «Хірургічні операції та інвазивні процедури»).

20. Для попередження періодонтальних захворювань і зубного карієсу, які підвищують схильність до кровотечі ясен, істотно важлива хороша гігієна ротової порожнини (див. розділ «Лікування та догляд за зубами»).

**1.3. Комплексне медичне обслуговування**

**1. Комплексне медичне обслуговування сприяє фізичному та психологічному здоров'ю, підвищує якість життя та скорочує захворюваність і смертність. (Рівень 3) [7-9]**

2. Гемофілія – відносно рідкісне захворювання, яке однак є складною проблемою для діагностики та лікування. Оптимальне лікування таких пацієнтів, особливо тих, хто страждає на тяжку форму захворювання, вимагає більш серйозних заходів, ніж звичайна терапія.

3. Ключовими аспектами поліпшення стану здоров'я та підвищення якості життя людей з гемофілією є:

- запобігання кровотечам і пошкодженням суглобів;
- невідкладне лікування кровотеч;
- контроль за виникаючими ускладненнями включає: контроль пошкоджень суглобів, м'язів та інших ускладнень кровотеч; контроль розвитку інгібіторів; контроль вірусних інфекцій, що передаються через похідні крові;
- увага до психологічного здоров'я.

#### **Бригада комплексного медичного обслуговування**

**1. Широкий діапазон потреб пацієнтів з гемофілією та їхніх сімей може бути задоволений шляхом скоординованого лікування та догляду бригадою комплексного медичного обслуговування, що включає в себе працівників охорони здоров'я різних спеціальностей, з використанням затверджених протоколів, які можуть бути корисними на практиці, і державних керівництв із лікування, якщо такі існують. (Рівень 5) [10-12]**

2. Бригада комплексного медичного обслуговування по своїй суті має бути багатопрофільною й володіти знаннями та досвідом у підтримці фізичного та психологічного здоров'я хворих та їхніх родин.

3. Кістяк такої бригади має включати в себе наступних фахівців:

- Медичного директора (переважно гематолога з дитячих і дорослих захворювань або лікаря з досвідом роботи з системою гемостазу).
- Медсестру-координатора, яка буде:
  - координувати проведення лікування;
  - проводити роз'яснювальну роботу з хворими та їхніми родинами;
  - виступати як перша контактна особа для хворих з гострими проблемами або хворих, які вимагають подальшого спостереження;
  - проводити оцінку стану хворого і, коли необхідно, надавати першу допомогу.
- Фахівця зі скелетно-м'язових захворювань (фізіотерапевта, терапевта з професійних захворювань, ортопеда, ревматолога), які можуть попереджати кровотечі та здійснювати їхнє лікування.
- Лаборанта.
- Соціопсихолога (переважно соціального працівника або психолога), знайомого з наявними місцевими ресурсами соціальної допомоги.

4. Ролі, що виконуються членами бригади, можуть бути різними залежно від наявності й досвіду навченого персоналу та організації послуг всередині центру.

5. Всі основні члени бригади мають володіти знаннями та мати досвід у лікуванні порушень гемостазу й повинні бути доступні для хворих своєчасно та у зручному місці. Адекватна швидка допомога має бути доступна в будь-який час.

6. Для цього необхідні наступні ресурси підтримки:

- Доступ до лабораторії згортання крові, яка має можливість проводити точні і безпомилкові аналізи фактора згортання і тести на інгібітори.
- Забезпечення відповідних концентратів фактора згортання, які були б похідними плазми або рекомбінантними, а також допоміжних препаратів для зупинки крові, таких як десмопресин (DDAVP) і, де можливо, транексамова кислота.

- Коли немає в наявності концентратів фактора згортання, доступ до безпечних похідних крові, таких як свіжозаморожена плазма (FFP) або кріопреципітат.

- Доступ до гіпсу та/або шин для іммобілізації або інших пристосувань для забезпечення мобільності в міру потреби.

7. Бригада комплексного медичного обслуговування, крім вищевказаних фахівців, також має включати або мати доступ до наступних фахівців:

- фахівця з хронічного болю;
- стоматолога;
- генетика;
- гепатолога;
- фахівця з інфекційних захворювань;
- імунолога;
- гінеколога/акушера;
- консультанта з вибору професії.

8. Щоб забезпечити безперервність лікування, незважаючи на зміну персоналу, потрібно вести письмові протоколи лікування.

9. Бригада комплексного медичного обслуговування повинна мати ресурси для підтримки членів сімей хворих. Ця робота може включати визначення ресурсів і стратегій, які допоможуть членам сімей впоратися з:

- повсякденними ризиками й проблемами, особливо з контролем кровотеч;
- змінами, пов'язаними з різними стадіями росту та розвитку хворого (особливо в підлітковому віці і при старінні);
- питаннями шкільного навчання та працевлаштування;
- ризиком появи дитини з таким самим захворюванням і наявні варіанти вибору.

10. Встановлення довгострокових стосунків між хворими/сім'ями і членами бригади комплексного медичного обслуговування забезпечує злагожденість дій.

#### **Функції програми комплексного медичного обслуговування**

1. Забезпечувати або координувати таке стаціонарне (тобто під час перебування в лікарні) або амбулаторне лікування та обслуговування (під час відвідування клініки або з інших причин) хворим та їхнім родинам.

**▪ Хворі мають обстежуватися усіма членами основної бригади, принаймні один раз на рік (діти – кожні шість місяців) для виконання гематологічного, кістково-м'язового та психологічного обстеження та для розробки, перевірки і вдосконалення комплексного плану лікування. Під час таких відвідувань також можуть видаватися направлення на надання інших послуг. (Рівень 5) [13,14]**

- План лікування має розроблятися разом із хворим і передаватися всім фахівцям та установам, які беруть участь у лікуванні цього хворого. Обмін інформацією між лікуючими фахівцями та установами дуже важливий.

- Невеликі центри та персональні лікарі можуть надавати первинну допомогу та проводити лікування деяких ускладнень, часто консультуючись із центром комплексного медичного обслуговування (особливо це стосується хворих, які мешкають далеко від найближчого центру лікування гемофілії).

2. Ініціювати та проводити навчання і спостерігати за проведенням терапії в домашніх умовах за допомогою концентрату фактора згортання, де такий є.

3. Навчати хворих, членів їхніх сімей та інших осіб, які обслуговують хворих задля задоволення потреб хворого.

4. Збирати дані про локалізацію кровотеч, вести реєстрацію типів і доз застосовуваних медикаментів, проводити оцінку довгострокових результатів (особливо щодо функціонування кістково-м'язової системи), ускладнень лікування та хірургічних процедур. Найкраще, якщо ця інформація буде реєструватися у комп'ютеризованому журналі та регулярно оновлюватиметься призначеною особою, і утримуватися відповідно до законів про конфіденційність та інших державних актів. Систематичний збір даних:

- полегшуватиме перевірку послуг, які забезпечуються центром лікування гемофілії, і сприятиме поліпшенню послуг, що надаються;
- допомагатиме отримувати інформацію про розподіл ресурсів;
- сприятиме співпраці між центрами в обміні та публікації даних.

5. Де це можливо, проводити базові та клінічні дослідження. Оскільки кожен центр має лише обмежену кількість пацієнтів, клінічні дослідження найкраще проводити у співпраці з іншими центрами з лікування гемофілії.

**1.4. Хороший стан здоров'я та фізична активність**

**1. Для того щоб покращувати фізичний стан і нормальний розвиток кістково-м'язової системи, з особливим акцентом на силові вправи, координацію, загальний фізичний розвиток, фізичну функціональність, здорову вагу та самоповагу, потрібно заохочувати фізичну активність. (Рівень 2) [15]**

2. У людей з гемофілією може знижуватися щільність кісток [16, 17].

**3. У хворих зі значною дисфункцією кістково-м'язової системи потрібно заохочувати види активності з силовими тренуваннями, які сприяють розвитку та підтримці достатньої щільності кісток, до ступеня, який дозволяє стан їхніх суглобів. (Рівень 3) [16]**

4. Вибір фізичної активності має відображати індивідуальні побажання хворого, його інтереси, фізичні можливості, фізичний стан, місцеві традиції та доступні ресурси.

5. Слід заохочувати неконтактні види спорту, такі як плавання, ходіння, гольф, бадмінтон, стрільба з лука, їзда на велосипеді, веслування, вітрильний спорт і настільний теніс.

6. Висококонтактних видів спорту і видів спорту з зіткненнями, таких як футбол, хокей, регбі, бокс і боротьба, а також високошвидкісних видів спорту, таких як мотокрос і катання на лижах, слід уникати, оскільки вони можуть завдати травми, що загрожують життю, якщо хворий не перебуває на профілактичному лікуванні для такого виду активності.

7. Слід надавати перевагу заохоченню програм організованого спорту, ніж неорганізованим видам активності, де може бути відсутнім захисне спорядження і спостереження.

8. До участі в такого роду фізичної активності хворий має проконсультуватися з фахівцем з кістково-м'язової системи, щоб обговорити їхню відповідність, захисне спорядження, профілактику (фактор та інші заходи) і фізичні навички, необхідні до початку такої активності. Це особливо важливо, якщо у хворого є проблемні/уражені суглоби [18].

**9. Уражені суглоби під час активності можна захищати бандажами або шинами, особливо коли попередньо не введений фактор згортання. (Рівень 4) [19,20]**

10. Для того, щоб знизити ймовірність повторної кровотечі, активність після кровотечі потрібно відновлювати поступово.

**1.5. Додаткові лікувальні заходи**

1. Додаткові лікувальні заходи особливо важливі, якщо концентрати фактора згортання обмежені або відсутні, й можуть знизити кількість лікарського засобу, необхідного для лікування.

2. Заходи першої допомоги: на додаток до збільшення рівня фактора за допомогою концентратів фактора згортання (або десмопресину при гемофілії А середньої тяжкості), як додаткове лікування можна використовувати захисні пристосування (шини), спокій, лід, компресію та піднесене положення кінцівки (PRICE) при кровотечах у м'язах і суглобах.

3. Для покращення функціональності та одужання після кровотеч у кістково-м'язовій системі та для хворих із встановленою гемофілічною атрофією особливо важливі фізіотерапія/медична реабілітація. (див. Розділ «Принципи фізіотерапії/фізичних методів лікування гемофілії»).

4. Як додаткове лікування кровотеч в слизових і при видаленні зубів ефективні антифібринолітичні препарати (наприклад, транексамова кислота, епсилонамінокапронова кислота) (див. Розділ «Транексамова кислота» і «Амінокапронова кислота»).

5. При запаленні суглобів після гострої кровотечі та при хронічному артриті можуть використовуватися певні інгібітори ЦОГ-2 (див. Розділ «Знеболювання»).

**1.6. Терапія профілактичного заміщення фактора**

1. Профілактика – це лікування шляхом внутрішньовенної ін'єкції концентрату фактора для попередження очікуваної кровотечі.

2. Профілактика ґрунтується на спостереженні про те, що хворі з помірною гемофілією з рівнем фактора згортання крові >1 МО/дл рідко відчувають спонтанні кровотечі та мають більш високі шанси на збереження функції суглоба [21-24].

**3. Профілактика попереджує кровотечі та руйнування суглобів і має бути метою терапії для збереження нормального функціонування кістково-м'язової системи. (Рівень 2) [24-29]**

**4. Профілактичне заміщення фактора згортання крові виявляється корисним навіть коли рівні факторів постійно не утримуються вище 1 МО/дл [26,29,30].**

**ТАБЛИЦЯ 1-4 ВИЗНАЧЕННЯ ПРОТОКОЛІВ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЗАМІЩЕННЯ Фактора [64]**

<b>ПРОТОКОЛ</b>	<b>ВИЗНАЧЕННЯ</b>
Епізодичне («за потребою») лікування	Лікування, яке застосовується під час клінічно очевидної кровотечі
Постійна профілактика	Регулярне безперервне* лікування, яке починають за відсутності задокументованого остеохондрозу суглобів, встановленого при фізичному огляді та/або візуалізаційних дослідженнях, і починають до повторного клінічно очевидної великої кровотечі у суглобах і до 3-річного віку**
Первинна профілактика	Регулярне безперервне* лікування, яке починають після 2-ї або більш пізньої кровотечі у великих суглобах** і до початку ураження суглобів, задокументованої при фізичному огляді та візуалізаційних дослідженнях

Вторинна профілактика	Регулярне безперервне* лікування, яке починають після настання ураження суглобів, задокументованого при фізичному огляді та рентгенографії суглобів
Третинна профілактика	Лікування, яке застосовується для попередження кровотечі з періодами, що не перевищують 45 тижнів на рік

\* Безперервне лікування визначається як намір проводити терапію хворого протягом 52 тижнів на рік і отримання хворим інфузій принаймні протягом 45 тижнів (85%) в розглянутому році.

\*\* Великі суглоби = гомілковостопний, колінний, тазостегновий, ліктьовий і передплічний суглоби.

5. Поки не ясно, чи пацієнти повинні отримувати профілактику протягом невизначеного періоду часу по мірі дорослішання. Хоча деякі дані показують, що частина молодих людей можуть почуватися добре після припинення профілактики [31], для чітких рекомендацій потрібно буде провести подальші дослідження [32].

**6. Для пацієнтів з повторюваними кровотечами, особливо в уражені суглоби, можна використовувати короточасну профілактику протягом чотирьох-восьми тижнів для того, щоб збити цикл кровотеч. Цей метод можна поєднувати з інтенсивною фізіотерапією або синовіортезом (Рівень 3) [33,34]**

7. Профілактика не обертає процес пошкодження суглобів, який вже стався; проте вона скорочує частоту кровотеч і може сповільнити перебіг суглобової хвороби та поліпшити якість життя.

8. Профілактика, в тому вигляді, в якому вона практикується в деяких країнах, де немає значних обмежень ресурсів, є дорогим лікуванням і можлива тільки тоді, коли для лікування гемофілії виділяються значні ресурси. Однак в довгостроковому плані вона економічна, оскільки вона усуває високі витрати, пов'язані з подальшим контролем пошкоджених суглобів, і покращує якість життя.

9. У країнах зі значними ресурсними обмеженнями застосування знижених доз для профілактики з більшою частотою може бути ефективним варіантом лікування.

10. Для того, щоб визначити мінімальні дози, які дали б доступ до профілактики ще більшій кількості країн, необхідно провести оцінку витрат на профілактику.

#### **Графік застосування і дозування**

1. На сьогодні існує два протоколи профілактики, для використання яких є довгострокові дані:

- Протокол Мальмо: 25-40 МО/кг на введення три рази на тиждень для хворих на гемофілію А і два рази на тиждень для хворих на гемофілію В.

- Протокол Утрехта: 15-30 МО/кг на введення три рази на тиждень для хворих на гемофілію А і два рази на тиждень для хворих на гемофілію В.

2. Однак при лікуванні гемофілії використовується багато інших протоколів, навіть в тій самій країні, в той час як оптимальний режим залишається стандартним.

3. Протокол має бути якомога більш індивідуалізованим і ґрунтуватися на віці, венозному доступі, фенотипі кровотечі, активності та наявності концентратів факторів згортання крові.

4. Один з варіантів лікування дітей раннього віку – це початок профілактики з одного разу на тиждень, а потім збільшення частоти залежно від кровотеч і венозного доступу.

5. Найкраще робити профілактику вранці, щоб охопити періоди активності.

**6. Профілактичне застосування концентратів фактора згортання крові рекомендується до початку видів активності з підвищеним ризиком травмування (Рівень 4) [18,34,35]**

#### **1.7. Терапія в домашніх умовах**

1. Якщо це доречно і можливо, пацієнтів з гемофілією слід лікувати в домашніх умовах.

**2. Терапія в домашніх умовах дозволяє мати швидкий доступ до фактора згортання і тому проводити оптимально термінове лікування, в результаті чого зменшуються болі, скорочуються випадки дисфункції та довгострокової інвалідності і значно знижується частота випадків звернення до лікарні через ускладнення. (Рівень 3) [36, 37]**

3. Подальші покращення якості життя включають в себе свободу подорожувати та брати участь у фізичній активності, скорочення невиходів на роботу, в школу тощо, та підвищення стабільності працевлаштування [38].

4. Терапія в домашніх умовах ідеально досягається за допомогою концентратів фактора згортання або інших ліофілізованих похідних крові, які безпечні, можуть зберігатися в домашньому холодильнику та знову легко розчиняються.

**5. Терапія в домашніх умовах має проводитися під наглядом бригади комплексного медичного обслуговування та починатися тільки після адекватного роз'яснення та навчання. (Рівень 3) [36,37]**

6. Навчання має фокусуватися на загальних знаннях про гемофілію; розумінні причин кровотеч і загальних ускладнень; знаннях з надання першої медичної допомоги; розрахунку дозування; підготовки, зберігання та введення концентратів фактора згортання; дотриманні стерильності; виконанні венпункції (або доступу до центрального венозного катетеру); веденні журналу; відповідному зберіганні та утилізації використаних голок/гострих предметів; і поведженні при розлитті крові. Проходження сертифікованої програми було б плюсом.

7. Хворим або їхнім батькам потрібно вести журнали кровотеч (на папері або в електронному вигляді), які мають включати дату та місце кровотечі, дозування і код партії використаного препарату та побічні ефекти.

8. Техніка інфузій і журнали кровотеч мають контролюватися і перевірятися під час наступних відвідувань клініки.

9. Терапію в домашніх умовах можна починати з дітьми раннього віку з адекватним венозним доступом, і за наявності членів сім'ї, які пройшли відповідне навчання. Діти старшого віку та підлітки можуть навчитися робити інфузії самим собі та за сімейної підтримки.

**10. Імплантовані пристрої венозного доступу (типу Порт-а-Кат (Port-A-Cath)) можуть значно полегшити введення ін'єкцій і можуть знадобитися для проведення профілактики у дітей раннього віку (Рівень 2) [39,40]**

**11. Проте ризик хірургічного втручання, місцевих інфекцій і тромбоутворення, пов'язаних з такими пристроями, потрібно порівнювати з перевагами раннього початку інтенсивної профілактики. (Рівень 2) [41,42]**

12. Пристрій венозного доступу потрібно утримувати в ретельній чистоті та адекватно промивати після кожного введення, щоб попередити утворення згустків крові [41].

#### **1.8. Спостереження за станом здоров'я та його результати**

**1. Регулярний стандартизований огляд, принаймні, кожні**

**12 місяців, дозволяє проводити довготривалий аналіз для окремих хворих і може допомогти встановити нові або потенційні проблеми на ранніх стадіях і розробити план лікування. (Рівень 3) [14,26,43]**

2. Хворі повинні відвідувати багатoproфільну бригаду медичного обслуговування після кожної сильної кровотечі.

3. Під час відвідування необхідно проводити оцінку та авчання з наступних питань:

- щодо венозного доступу;
- щодо гемостазу (журнал кровотеч);
- використання препаратів для терапії заміщення і реакції на них;

▪ стану кістково-м'язової системи: ураження і функціональності шляхом проведення клінічної оцінки суглобів і м'язів, та щорічного рентгенконтролю або за приписом (див. «Ускладнення кістково-м'язової системи»);

▪ наявності інфекційних ускладнень в результаті ін'єкцій або трансфузій компонентів крові: зазвичай ВІЛ, ВГС і ВГВ та інших, якщо є підозри (див. Розділ «Ускладнення, що виникають через інфекції, що передаються при переливання крові, і інші інфекції»)

- наявності інгібіторів (див. «Інгібітори»)
- загального психологічного стану
- здоров'я зубів/ротової порожнини

4. Розроблено кілька оціночних аркушів, орієнтованих на гемофілію, які дають можливість вимірювати ураження і функціональність суглобів, включаючи їхню активність і участь в активності. Вони включають:

- Ураження:
  - клінічна оцінка: Оціночні аркуші фізичного стану Всесвітньої федерації гемофілії (або оціночний аркуш Гільберта), оціночний аркуш стану здоров'я суглобів при гемофілії (HJHS);
  - рентгенологічна оцінка: оціночний аркуш Петтерсона, магнітно-резонансна томографія, оціночний аркуш вимірювання;
  - активність: перелік видів активності при гемофілії (HAL), перелік видів активності при гемофілії у дітей (PedHAL), оціночний аркуш функціональної незалежності при гемофілії (FISH);
  - якість життя, пов'язана зі здоров'ям: НаемоQoL, Канадський довідник результатів гемофілії: Інструмент оцінки якості життя дітей [CHO-KLAT]).

5. Додаткову інформацію про наявні оціночні аркуші функціональної та фізичної перевірки див. у Короткому посібнику інструментів оцінки ВФГ на веб-сторінці: [www.wfh.org/assessment\\_tools](http://www.wfh.org/assessment_tools).

**1.9. Знеболювання**

1. Для хворих на гемофілію характерні гострі та хронічні болі. Для контролю та усунення болю істотно важлива адекватна оцінка їхніх причин.

**Біль через вхід у вену**

1. Зазвичай ніякого безпечного засобу не дається.  
2. Деяким дітям може допомогти застосування на місці входу у вену місцевого знеболювального спрею або крему.

**Біль від кровотеч в суглоби або м'язи**

1. Хоча для зупинки кровотеч концентрати фактора згорання слід застосовувати в найкоротші терміни, часто для знеболювання потрібне застосування додаткових медикаментів. (Див. Таблицю 1-5).

2. Інші заходи включають пакети з льодом, іммобілізацію, накладення шин і використання милиць [44].

**Біль після хірургічної операції**

1. Слід уникати внутрішньом'язового введення знеболювального.

2. Післяопераційні болі слід контролювати в координації з анестезіологом.

3. Спочатку внутрішньовенно можна вводити морфін або інший наркотичний знеболювальний препарат, потім пероральні препарати опію, такі як трамадол, кодеїн, гідрокодон тощо.

4. Коли біль зменшується, можна використовувати парацетамол/ацетамінофен.

**Біль через хронічну гемофілічну артропатію**

1. Хронічна гемофілічна артропатія розвивається у хворих, які не отримують адекватного лікування концентратами фактора згорання при кровотечах у суглоби.

**2. Лікування включає функціональне тренування, адаптацію та адекватне знеболювання, як зазначено в Таблиці 1-5. (Рівень 2) [15,45]**

**3. У такій ситуації інгібітори ЦОГ-2 грають основну роль. (Рівень 2) [46,47]**

**4. Інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) слід уникати (Рівень 2) [48]**

**5. Коли біль стає причиною інвалідазації, може призначитися ортопедична операція (Рівень 5) [49]**

6. Хворих з неминущими болями слід направляти в спеціалізовану бригаду переривання больового синдрому.

**ТАБЛИЦЯ 1-5: СТРАТЕГІЇ ЗНЕБОЛЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІЮ**

1	Парацетамол/ацетамінофен Якщо не ефективний:
2	інгібітор ЦОГ-2 (наприклад: целекоксиб, мелоксикам і німесулід, та інші); або парацетамол/ацетамінофен плюс кодеїн (3-4 рази на добу) або парацетамол/ацетамінофен плюс трамадол (3-4 рази на добу)
3	Морфін: використовувати препарат пролонгованої дії з додатковим препаратом швидкої дії. Збільшити препарат пролонгованої дії, якщо препарат швидкої дії використовується понад 4 рази на добу

Примітка:

▪ Якщо з якоїсь причини прийом медикаментів припинений протягом якогось періоду часу, то хворі, які отримували та переносили високі дози наркотичних препаратів, мають відновлювати їх прийом зі зниженої дози або з найменш сильного безпечного препарату під наглядом лікаря.

▪ Інгібітори ЦОГ-2 мають обережно використовуватися у хворих з високим артеріальним тиском і нирковою дисфункцією.

**1.10 Хірургічні операції та інвазивні процедури**

1. Через гемофілічні ускладнення або захворювання, які не відносяться до неї, може знадобитися хірургічне втручання. При проведенні хірургічної операції хворому на гемофілію, особливо важливі наступні питання:

2. Хірургічна операція для пацієнтів з гемофілією потребує додаткового планування та взаємодії з бригадою медиків, більш ніж це необхідно для інших хворих.



**3. Операцію хворому з гемофілією найкраще проводити в центрі комплексного медичного обслуговування або консультуватись з ним (Рівень 3) [50,51]**

4. Анестезіолог повинен мати досвід лікування хворих з порушеннями згортання крові.

5. Для надійного моніторингу фактора згортання і контролю інгібітора потрібна адекватна лабораторна підтримка.

**6. Передопераційна оцінка повинна включати в себе скринінг інгібітора і тест інгібітора, особливо якщо відновлення заміщеного фактора значно нижче очікуваного (Рівень 4) [52,53]**

7. Операцію потрібно планувати на початку тижня і на початку дня для отримання оптимальної підтримки лабораторії і, якщо необхідно, станції переливання крові.

8. Для самої операції та для підтримки адекватного гемостазу в післяопераційний період на час, необхідний для загоєння та/або відновлення здоров'я, потрібно мати адекватний обсяг концентратів фактора згортання.

9. Якщо концентратів фактора згортання в наявності немає, то для постачання складових плазми крові буде потрібна підтримка станції переливання крові.

10. Дозування і тривалість дії концентрату фактора згортання залежить від типу виконуваної операції.

**ТАБЛИЦЯ 1-6: ВИЗНАЧЕННЯ АДЕКВАТНОСТІ ГЕМОСТАЗУ ДЛЯ ХІРУРГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ [64]**

Дуже хороши	Втрати крові під час або після операції (в межах 10%) як у хворого без гемофілії. <ul style="list-style-type: none"> <li>Не застосовувати додаткові (позапланові) дози факторів FVIII/FIX/шунтуючі засоби і</li> <li>Похідні крові для переливання необхідні в такій самій кількості, як і для пацієнта без гемофілії</li> </ul>
Хороши	Втрати крові під час або після операції злегка вище очікуваних для хворого без гемофілії (в межах 10-25% від очікуваного), але різниця визначається хірургом/анестезіологом як клінічно незначна. <ul style="list-style-type: none"> <li>Не застосовувати додаткові (позапланові) дози факторів FVIII/FIX/шунтуючі засоби і</li> <li>Похідні крові для переливання необхідні в такій самій кількості, як і для хворого без гемофілії</li> </ul>
Непотанні	Втрати крові під час або після операції вище очікуваних (25-25%), ніж для хворого без гемофілії, і потрібне додаткове лікування. <ul style="list-style-type: none"> <li>Потрібна додаткова (позапланова) доза факторів FVIII/FIX/шунтуючі засоби або</li> <li>Збільшення споживання похідних крові (в межах 2 разів) від передбачуваної потреби переливання</li> </ul>
Погані або відсутні	Значні втрати крові під час та/або після операції, істотно вище очікуваних (>50%) для хворого без гемофілії, при цьому потрібне втручання, і це пояснюється хірургами або медиками ніяк інакше, ніж гемофілія. <ul style="list-style-type: none"> <li>Несподіване зниження тиску або несподіваний перехід до інтенсивної терапії з огляду на кровотечу або</li> <li>Істотне підвищення споживання похідних крові (&gt;2 рази) від передбачуваної потреби в переливанні</li> </ul>

Примітка:

■ Для визначення хірургічних втрат крові, крім оцінки втрати крові під час операції, можуть використовуватися дані за рівнями гемоглобіну і про кількість одиниць еритроцитарної маси перед і після операції, якщо вони стосуються такої діяльності.

■ хірургічний гемостаз має оцінюватися хірургом та/або анестезіологом, які беруть участь в операції. При цьому ці дані потрібно реєструвати протягом 72 годин після операції.

■ хірургічні втручання можна класифікувати як великі і дрібні. Великі хірургічні втручання визначаються тим, що гемостатична підтримка для них потрібна на період, що перевищує 5 наступних днів.

11. Ефективність гемостазу для хірургічної операції оцінюється за критеріями, визначеними Комітетом з науки та стандартизації Міжнародної спілки тромбозу і гемостазу (див. Таблицю 1-6)

**12. Хворі із середнім ступенем гемофілії А, а також хворі, які вперше отримують інтенсивний фактор заміщення, особливо схильні до ризику розвитку інгібітора та повинні проходити повторний скринінг протягом 4-12 тижнів після операції. (Рівень 4) [54]**

13. Ретельний моніторинг інгібіторів також рекомендується для хворих з легким і середнім ступенем гемофілії А, які отримують інтенсивне введення препаратів крові після операції [55].

14. Вливання концентратів фактора/гемостатичних засобів необхідно до проведення інвазивних діагностичних процедур, таких як спинномозкова пункція, аналіз крові на кислотно-лужний стан і будь-які види ендоскопії з біопсією.

#### 1.11. Лікування та догляд за зубами

1. Для попередження періодонтальних захворювань і зубного карієсу, які можуть призвести до кровотеч ясен, для пацієнтів з гемофілією істотно важлива хороша гігієна ротової порожнини [56].

2. Перевірка зубів має проводитися регулярно, починаючи з часу прорізування зубів у немовляти.

3. Для видалення нальоту зуби слід чистити двічі на день щіткою середньої жорсткості.

4. Коли можливо, слід використовувати зубну нитку або міжзубні йоржики.

5. У місцях, де в джерелах води відсутній природний фтор, потрібно використовувати зубну пасту з вмістом фтору. Коли це необхідно, можуть призначатися добавки фтору.

6. Для всіх хворих віком від 10 до 14 років передбачається ортодонтична оцінка. Її мета – визначити наявність проблем скученості зубів, яка без лікування може привести до періодонтального захворювання зубів.

7. Для надання гарного комплексного стоматологічного лікування істотно необхідна тісна взаємодія між хірургом-стоматологом і бригадою лікування гемофілії.

8. Лікування можна безпечно проводити під місцевою анестезією, використовуючи повний набір методів, доступних для хірургів-стоматологів. Інфільтрація, інтраальвеолярні та інтралігаментарні ін'єкції часто проводяться при доведенні фактора до 20-40%, хоча фахівці з адекватним досвідом можуть проводити ці ін'єкції без використання фактора (Рівень 4) [57,58]

9. Перед проведенням нижньощелепної анестезії або інфільтрації язика може знадобитися лікування бригадою фахівців з гемофілії.

**10. Видалення зубів або хірургічні операції, що проводяться всередині ротової порожнини, слід проводити за планом контролю гемостазу при консультації з гематологом. (Рівень 3) [51]**

**11. Транексамова кислота або амінокапронова кислота (ЕАСА) часто використовуються після стоматологічної процедури для зменшення потреби в терапії заміщення. (Рівень 4) [59,60]**

12. Пероральні антибіотики пропонуються тільки якщо вони клінічно необхідні.

13. Після видалення зубів, коли це можливо, можна використовувати місцеві гемостатичні засоби. Як правило, препарати включають окиснену целюлозу та фібриновий клей.

14. Після видалення зуба хворому слід рекомендувати уникати споживання гарячої їжі та напоїв до зникнення оніміння. Куріння потрібно уникати, оскільки воно може вплинути на загоєння. Регулярне полоскання рота теплою солоною водою (столова ложка солі на склянку теплої води) слід починати через день після лікування та продовжувати протягом п'яти-семи днів або до загоєння ротової порожнини.

15. При тривалій кровотечі та/або труднощах при говорінні, ковтанні або диханні після стоматологічної маніпуляції слід терміново повідомляти гематологу/хірургу-стоматологу.

16. Слід уникати нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та аспірину.

17. При болях після видалення зубів може допомогти відповідна доза парацетамолу/ацетомінофену кожні шість годин протягом двох-трьох днів.

18. Наявність інфекцій, що передаються з продуктами крові, не повинна перешкоджати лікуванню зубів.

19. Попередження кровотечі під час лікування зубів у хворих з інгібіторами факторів FVIII або FIX вимагає ретельного планування [61].

## Бібліографія

1. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* 2010;16(1):20-32.
2. Ingram GI, Dykes SR, Creese AL, Mellor P, Swan AV, Kaufert JK, Rizza CR, Spooner RJ, Biggs R. Home treatment in haemophilia: clinical, social and economic advantages. *Clin Lab Haematol* 1979;1(1):13-27.
3. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with haemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010;39(2):158-65.
4. Castaman G, Mancuso ME, Giacomelli SH, et al. Molecular and phenotypic determinants of the response to desmopressin in adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7(11):1824-31.
5. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(7):615-9.
6. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Haemophilia* 2000;6(Suppl 1):60-67.
7. Berntorp E, Boulyzenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull WHO* 1995;73:691-701.
8. Kasper CK, Mannucci PM, Boulyzenkov V, et al. Haemophilia in the 1990s: Principles of treatment and improved access to care. *Semin Thrombosis Haemostas* 1992;18:1-10.
9. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, Kolakoski M, Wilber N; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. *Blood* 2000;96:437-42.
10. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.
11. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3):13-21.
12. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):9-13.
13. Canadian Hemophilia Standards Group. Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders, First Edition, June 2007. [http://www.ahcdc.ca/documents/CanadianHemophiliaStandardsFirstEdition070612\\_1.pdf](http://www.ahcdc.ca/documents/CanadianHemophiliaStandardsFirstEdition070612_1.pdf) (Accessed September 4, 2011).
14. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May;18(3):319-25.
15. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
16. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P. Bone mineral density in haemophilia patients: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010;103(3):596-603.
17. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia – an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
18. Seuser A, Boehm P, Kurme A, Schumpe G, Kurnik K. Orthopaedic issues in sports for persons with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):47-52.
19. Philpott J, Houghton K, Luke A. Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: Juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Child Health* 2010;15(4):213-25.
20. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(3):407-12.
21. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001; 7: 446-52.
22. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients: a long-term follow-up. *J Intern Med* 1997;241:395-400.
23. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992;232(1):25-32.
24. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976;33(1):81-90.

25. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999;105:1109-13.
26. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4(6):1228-36.
27. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe haemophilia. *Blood* 2002;99:2337-41.
28. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, et al; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.
29. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *NEJM* 2007;357(6):535-44.
30. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia* 2001;7(1):99-102.
31. Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R, et al. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia* 2001;7(6):544-50.
32. Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):10-5.
33. Kavakli K, Aydogdu S, Taner M, et al. Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia* 2008;14(3):518-23.
34. Luchtman-Jones L, Valentino LA, Manno C; Recombinant Therapy Workshop Participants. Considerations in the evaluation of haemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a paediatric and adult case study. *Haemophilia* 2006;12(1):82-6.
35. Petrini P, Seuser A. Haemophilia care in adolescents – compliance and lifestyle issues. *Haemophilia* 2009; 15 Suppl 1:15-9.
36. Soucie JM, Symons J, Evatt B, Brettler D, Huszti H, Linden J; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia* 2001;7:198-206.
37. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(2):118-33.
38. Szucs TD, Offner A, Kroner B, et al; European socioeconomic study group. Resource utilization in haemophiliacs treated in Europe: results from the European study on socioeconomic aspects of haemophilia care. *Haemophilia* 1998;4(4):498-501.
39. Neunert CE, Miller KL, Journeycake JM, et al. Implantable central venous access device procedures in haemophilia patients without an inhibitor: systematic review of the literature and institutional experience. *Haemophilia* 2008;14(2):260-70.
40. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(2):134-46.
41. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol* 2007;138(5):580-6.
42. Ragni MV, Journeycake JM, Brambilla DJ. Tissue plasminogen activator to prevent central venous access device infections: a systematic review of central venous access catheter thrombosis, infection and thromboprophylaxis. *Haemophilia* 2008;14(1):30-8.
43. Su Y, Wong WY, Lail A, Donfield SM, Konzal S, Gomperts E; Hemophilia Growth And Development Study. Long-term major joint outcomes in young adults with haemophilia: interim data from the HGDS. *Haemophilia* 2007;13(4):387-90.
44. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011;17(3):383-92.
45. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, et al. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010;16(1):155-61.
46. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(5):514-7.
47. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006;107(5):1785-90.
48. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ; Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia* 2007;13(3):279-86.
49. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010;6:37-42.
50. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110(3):715-20.
51. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15(3):639-58.
52. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):538-43.
53. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009;15(1):227-39.
54. Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2010;8(10):2224-31.
55. Eckhardt CL, Van der Bom JG, Van der Naald M, Peters M, Kamphuisen PW and Fijnvandraat K. Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2011;9:1948-1958.
56. 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):151-55.
57. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):270-5.
58. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, et al. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia* 2011;17(1): e185-8.
59. 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):443-4.
60. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
61. Brewer A. *Dental Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII or Factor IX*. Treatment of Hemophilia monograph no 45. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.
62. White GC2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific

and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85(3):560.

63. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J* 1979;1(6161):469-70.
64. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012 (in press).

## 2. ПИТАННЯ ОСОБЛИВОГО ЗНАЧЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ

### 2.1. Носії

1. Гемофілія – це порушення згортання крові, зчеплене з хромосою X, яке зазвичай вражає осіб чоловічої статі, в той час як її носіями виступають представниці жіночої статі.

2. Облігатні носії – це:

- дочки особи з гемофілією;
- матері одного сина з гемофілією і ті, у кого є, принаймні, один інший член сім'ї з гемофілією;
- матері одного сина з гемофілією і ті, у кого є один член сім'ї, який є відомим носієм гена гемофілії;
- матері двох або більше синів з гемофілією.

3. Очікуваний середній рівень фактора згортання крові у носіїв гемофілії становить 50% рівнів, які знаходять у здорового населення [1,2].

4. Багато носіїв не мають симптомів.

5. Носії з рівнями фактора згортання від 40% до 60% від нормального рівня можуть мати підвищену тенденцію до кровотеч [3].

6. У небагатьох носіїв рівні факторів згортання крові можуть бути в діапазоні рівнів гемофілії – в більшій частині в категорії легкого ступеня тяжкості – але в рідкісних випадках носії можуть перебувати в діапазоні між середнім або тяжким ступенями тяжкості через крайню лайонізацію (див. Таблицю 1-1).

7. Носії з рівнями фактора згортання в діапазоні гемофілії можуть бути симптоматичними носіями, при цьому частота випадків кровотеч корелює з їхнім ступенем дефіциту фактора згортання, особливо під час травм і хірургічних втручань [3].

8. Менорагії та кровотечі після хірургічних втручань є проявами, які найчастіше зустрічаються серед носіїв зі значно нижчими рівнями фактора згортання крові [3].

9. Носіїв з низькими рівнями фактора згортання крові слід класифікувати як таких, що мають гемофілію відповідного ступеня тяжкості та лікувати виходячи з цього.

10. Для контролю симптомів менорагії корисні контрацептивні таблетки та антифібринолітичні препарати.

11. Рівні фактора FVIII значно підвищуються під час вагітності. Рівні фактора FIX зазвичай значно не змінюються [4].

12. Безпосереднім родичам жіночої статі (матері, сестри і дочки) людини з гемофілією слід проходити перевірку на рівні фактори згортання, особливо до проведення будь-яких інвазивних процедур, пологів або якщо у них спостерігаються будь-які симптоми гемофілії (Рівень 3) [3,5]

### 2.2. Генетичне тестування/консультації та пренатальна діагностика

1. Якщо це доступно і можливо, членам сім'ї жіночої статі хворих на гемофілію, що знаходяться в групі ризику, слід пропонувати генетичне тестування на статус носія, щоб полегшити генетичні консультації, та, за бажанням сім'ї, пренатальну діагностику. (Рівень 4) [6]

2. Аналіз мутацій на основі ДНК для визначення специфічних мутацій, що відповідають за гемофілію в певній сім'ї, стає технічно легшим і все більш широко доступним. Це полегшує ідентифікацію носіїв і пренатальну діагностику для плодів чоловічої статі.

3. Генетичне консультування є ключовим методом допомоги хворим на гемофілію, носіям і їхнім сім'ям в прийнятті більш усвідомленого рішення.

4. Пренатальна діагностика зазвичай пропонується тоді, коли в разі ідентифікації плода з гемофілією буде розглядатися переривання вагітності. Однак її можуть проводити і для того, щоб допомогти родині підготуватися та спланувати пологи. При народженні плода з гемофілією краще уникати операції пологорозрішення.

5. Стать плода можна визначити, використовуючи діагностику методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), характерної для хромосоми Y на плазмі/сироватці крові матері після 7-9 тижнів вагітності, або ультразвукове дослідження, починаючи з 11 тижня вагітності [9].

6. Аналіз проб хоріонічних ворсинок (CVS) або біопсія є основним методом пренатальної діагностики, і найкраще проводити його між 9 і 14 тижнями вагітності. Біопсія, що проводиться раніше, може призвести до підвищеного ризику ускладнень, включаючи ненормальний розвиток кінцівок плода. (Рівень 1) [10-13]

7. Амніоцентез можна проводити на 15-17 тижні вагітності [11].

8. Важливо знати та дотримуватися відповідних законів, що визначають такі процедури в країні, де така послуга надається.

9. Для попередження кровотеч у матері під час процедур пренатальної діагностики носіям з низькими рівнями фактора згортання крові (<50 МО/дл) може знадобитися гемостатична підтримка.

10. Всі інвазивні методи, використовувані при пренатальній діагностиці, можуть призвести до крововиливів у плода й матері. Якщо у матері негативний резус-фактор (RhD), їй слід призначити анти-D імуноглобін. (Рівень 3) [14]

11. Передімплантаційна генетична діагностика дозволяє обрати для імплантації в матку зародки без специфічної мутації [15].

### 2.3. Народження немовлят з відомою або підозрюваною гемофілією

1. У другому і третьому триместрах рівні фактора згортання FVIII зазвичай підвищуються до нормального діапазону, тому у носіїв їх слід вимірювати під час третього триместру для того, щоб носії могли прийняти усвідомлені рішення про введення фактора під час пологів (Рівень 3) [4]

2. Для хірургічних або інвазивних процедур, включаючи пологи, носіям зі значно нижчими рівнями фактора (<50 МО/дл) необхідно проводити терапію заміщення фактора згортання. (Рівень 3) [4]

3. Необхідність у заміщенні фактора згортання крові слід планувати в пренатальний період.

4. Родовий канал у носіїв з нормальним плодом слід обирати згідно з вказівками акушера.

5. Щоб зменшити ризик кровотеч, пологи немовлят з відомою або підозрюваною гемофілією мають проходити атравматично незалежно від того, народжується дитина через піхву або через кесарів розтин. (Рівень 3) [4]

6. При вагінальних пологах слід уникати використання акушерських щипців та вакуумної екстракції, а також інших інвазивних процедур щодо плоду, таких як взяття проб крові з черепа та установка скальпових електродів на шкіру черепа плода, коли він знаходиться в утробі матері [16].

#### 2.4. Вакцинації

**1. Хворих з порушеннями згортання крові необхідно вакцинувати, але вакцини переважно вводити підшкірно, а не внутрішньом'язово або інтрадермалью, крім тих випадків, коли хворий отримує концентрати фактора згортання. (Рівень 4) [17]**

2. Якщо необхідно зробити внутрішньом'язову ін'єкцію:

- Її найкраще робити після введення дози терапії заміщення фактора.

- За п'ять хвилин до ін'єкції на місце ін'єкції можна покласти пакет з льодом.

- Для ін'єкції слід використовувати голку з найменшим калібром (зазвичай калібром 25-27).

- Місце ін'єкції слід притискати тампоном, принаймні, протягом п'яти хвилин [18].

3. Вакцини з живим вірусом (такі як оральна проти-поліомієлітна вакцина, тривакцина проти кору, епідемічного паротиту і краснухи) можуть бути протипоказані для хворих з ВІЛ-інфекцією.

4. Хворим на гемофілію з ВІЛ інфекцією слід давати пневмококові вакцини і щорічні протигрипозні вакцини.

**5. Вакцинація проти гепатитів А і В важлива для всіх хворих на гемофілію. Ці вакцини можуть бути неефективні для хворих з ВІЛ-інфекцією. (Рівень 4) [19,20]**

#### 2.5. Психологічні питання

1. Хворим та їхнім сім'ям слід надавати психологічну та соціальну підтримку [21,22].

2. Гемофілія також може бути фінансовим тягарем, який накладає обмеження на деякі аспекти нормального життя [23].

3. Соціальний працівник та/або інші члени бригади комплексного медичного обслуговування повинні:

- надавати якомога більше інформації про фізичні, психологічні, емоційні та економічні аспекти гемофілії термінами, які хворий/хворі можуть зрозуміти;

- бути відкритими й чесними з приводу всіх аспектів лікування та догляду;

- дозволяти хворому/хворим пережити свої емоції і ставити питання. Терпляче забезпечувати догляд і підтримку;

- розмовляти з хворими дітьми, а не тільки з їхніми батьками. Часто діти можуть розуміти багато про своє захворювання та можуть співпрацювати зі своїм лікарем, якщо у них є відповідна інформація та навчання;

- нагадувати хворим не ігнорувати своїх здорових братів і сестер;

- вміти усвідомлювати попереджувальні сигнали виснаження фізичних і духовних сил і депресії, які звичайні для хронічного захворювання, та давати рекомендації як з ними впоратися;

- визнавати, що культурне походження може впливати на погляди хворого на захворювання;

- надихати хворих брати участь в роботі вдома і заняттях на дозвіллі вдома і на робочому місці;

- працювати в партнерстві з організацією хворого з пропаганди догляду та лікування при гемофілії та забезпечувати навчання для сімей і членів громад;

- просити допомоги у місцевих груп і організацій, де немає соціальних працівників.

#### 2.6. Статеве життя

1. Хворі на гемофілію можуть мати нормальні статеві акти [24].

2. Іноді в результаті статевих стосунків можуть мати місце м'язові кровотечі (наприклад, у клубово-поперекових м'язах).

3. Ускладнення гемофілії можуть супроводжуватися сексуальною дисфункцією, яка може включати відсутність лібідо або імпотенцію.

4. Біль або страх болю можуть вплинути на сексуальне бажання, крім того, гемофілічна артропатія може накласти обмеження на статевий акт.

5. На сексуальність можуть також негативно вплинути хронічні інфекції вірусу гепатиту С і ВІЛ-інфекція, вікові хвороби, такі як гіпертонія і цукрові діабет, і певні лікарські препарати.

6. У деяких випадках можуть бути корисними оральні інгібітори фосфодієстриази-5 (силденафіл, тадалафіл). Ці лікарські засоби трохи уповільнюють агрегацію тромбоцитів *in vitro* і можуть викликати носову кровотечу через закладення носа.

#### 2.7. Старіючі хворі на гемофілію

1. Старіючі хворі на гемофілію будуть неминуче страждати на старечі хвороби [24,25].

2. Супутні захворювання у хворих на гемофілію слід лікувати відповідним чином, оскільки вони можуть погіршувати проблеми, пов'язані з гемофілією, та чинити негативний вплив на фізичне та психологічне здоров'я хворих, а відтак – на якість їхнього життя.

#### Остеопороз

1. У хворих на гемофілію мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) знижена [26,27].

2. Зі зниженою МЩКТ пов'язана підвищена кількість артропатичних суглобів, втрата рухливості суглобів та атрофія м'язів, що призводять до відсутності активності [27].

3. Якщо стан суглобів дозволяє, слід заохочувати види активності, пов'язані з силовими тренуваннями (адекватні види спорту), які сприяють розвитку та підтримці хорошої щільності кісткової тканини.

4. Харчові добавки кальцію та вітаміну D також важливі, при цьому може знадобитися бісфосфонатна терапія. До початку довгострокової бісфосфонатної терапії рекомендується провести оцінку стану зубів [28,29].

#### Ожиріння

1. Переважання людей з надмірною масою (ІМТ (індекс маси тіла) 25-30 кг/м<sup>2</sup>) і ожирінням (ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) зростає [30].

2. Брак активності може сприяти підвищенню ІМТ та маси тіла.

3. Високий індекс ІМТ пов'язаний зі:

- значними обмеженнями рухливості (ROM) [31];

- зростанням артропатичного болю;

- підвищеним ризиком утворення уражених суглобів [32];

- підвищеним ризиком діабету, атеросклерозу і серцево-судинного захворювання, які можуть призвести до подальшого пошкодження артропатичних суглобів.

4. Слід рекомендувати регулярну фізичну активність.

5. Якщо функціональні обмеження обмежують щоденну активність, то фізіотерапевт, знайомий з гемофілією, зможе порекомендувати відповідні альтернативні види активності.

6. У деяких випадках може бути показане направлення до дієтолога.

#### **Гіпертонія**

1. Хворі на гемофілію мають підвищений середній кров'яний тиск. Вірогідність захворювання на гіпертонію у гемофіліків в два рази вища. Вони використовують більше антигіпертонічних препаратів у порівнянні з іншими категоріями населення [33,34].

2. Через підвищений ризик кровотеч хворих на гемофілію з гіпертонією слід адекватно лікувати та регулярно перевіряти їхній кров'яний тиск.

3. За відсутності інших факторів ризику серцево-судинних захворювань систолічний тиск слід підтримувати на рівні  $\leq 140$  мм.рт.ст., а діастолічний тиск на рівні  $\leq 90$  мм.рт.ст.

#### **Цукровий діабет (ЦД)**

1. Випадків цукрового діабету при гемофілії не задокументовано, але є спостереження, що їхня частота вище у групи хворих з легкою формою гемофілії [35].

2. У старіючих хворих, особливо серед хворих з надмірною вагою, слід щорічно перевіряти рівні глюкози.

3. **Якщо показано лікування інсуліном, то можна без ускладнень кровотеч робити підшкірні ін'єкції. (Рівень 5) [24]**

#### **Гіперхолестеринемія**

1. Помічено, що середні рівні холестерину у хворих на гемофілію нижчі, ніж у решти населення [36].

2. У старіючих хворих з ризиком серцево-судинного захворювання слід вимірювати рівні холестерину (загальний холестерин, частки холестерину ЛПВЩ і холестерину ЛПНЩ).

3. Якщо рівні холестерину високі, то слід призначати лікування. Як правило, співвідношення загального холестерину до холестерину ЛПВЩ не має бути вищим за 8 одиниць.

#### **Серцево-судинні захворювання**

1. Схоже, що у хворих на гемофілію низький ризик смертності від ішемічного серцево-судинного захворювання, проте кількість смертей від цієї причини зростає [34,37,38].

2. Помічено можливий зв'язок між випадками інфаркту міокарда та попередньою ін'єкцією концентратів фактора згортання крові [39,40].

3. Хворі на гемофілію з серцево-судинним захворюванням мають отримувати звичайний догляд і лікування з адаптацією до кожної окремої ситуації при консультації з кардіологом [41,42].

4. При гострому коронарному синдромі, що вимагає підшкірного коронарного втручання (ПКВ):

■ **Перед ПКВ і через 48 годин після ПКВ потрібна адекватна корекція за допомогою концентратів фактора згортання. (Рівень 4) [40,41,43]**

■ Для того, щоб попередити утворення оклюзійних тромбів, високих рівнів фактора слід уникати. Під час повної корекції:

■ Гепарин слід застосовувати відповідно до стандартних протоколів лікування кардіологічного захворювання.

■ При ПКВ зі стентуванням можна застосовувати інгібітори глікопротеїну Пв/ІІІа (абциксимаб, тирофібан).

■ **Якщо це технічно можливо, то доступ через променеву артерію кращий за доступ через стегнову артерію. Це максимально скоротить зочеревні або пахові кровотечі. (Рівень 4) [40, 41, 43]**

■ Протягом усього періоду застосування подвійної антитромбоцитарної терапії, зазвичай протягом двох тижнів, слід вводити концентрати фактора згортання, намагаючись дотримуватися мінімальних рівнів 30 МО/дл [41].

■ При тяжкій гемофілії тривале використання аспірину не рекомендується. Його застосування у хворих, що отримують регулярну інтенсивну профілактику, можливе, хоча наявних даних недостатньо [41].

#### **Психосоціальний вплив**

1. У старіючих хворих присутність паралізуючої болючої артропатії може негативно впливати на якість життя та призводити до втрати незалежності [44].

2. Хворі можуть поставати перед несподіваними емоційними проблемами через негативні спогади, пов'язані з гемофілією (такі як госпіталізація) під час їхньої молодості.

3. Для поліпшення якості життя та збереження незалежності пропонується адаптація вдома або на роботі та адекватний графік лікування болю.

4. Соціальний працівник, медсестра, лікар та/або психолог з гемофілії повинні надавати активну психологічну підтримку.

#### **2.8. Хвороба фон Віллебранда і рідкісні захворювання крові**

1. ВФГ приймає на себе зобов'язання забезпечувати підтримку хворим, їхнім сім'ям і практикуючим лікарям з приводу спадкових захворювань крові та лікування багатьох таких хворих в центрах лікування гемофілії.

2. Метою цього посібника є лікування гемофілії. Нещодавні публікації, в яких обговорюються принципи діагностики та лікування хвороби фон Віллебранда (ХФВ) і рідкісні захворювання крові, включають в себе:

■ Лікування хвороби фон Віллебранда: керівництво від Асоціації лікарів Британських центрів з лікування гемофілії: Гемофілія 2004; 10 (3): 218-231.

■ Діагностика, оцінка та лікування хвороби фон Віллебранда. Публікація № 08-5832 Міністерства охорони здоров'я і соціальних служб США, Національного Інституту серця, легень і крові та Національного Інституту Здоров'я США (НІЗ), грудень 2007 р. [www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov)

■ Хвороба фон Віллебранда: Вступний посібник для лікаря першої медичної допомоги. Девід Ліллікрап і Паула Джеймс, Всесвітня федерація гемофілії. Монографія з лікування гемофілії № 47, січень 2009 р. [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

■ Рідкісні захворювання крові, Ф. Пейванді, Р. Кауфман, Ю. Селігсон та інші, Гемофілія 2006 липень; 12 Доповнене видання: 137-42.

■ Рідкісні порушення згортання крові. Паула Болтон Меггс, Всесвітня Федерація Гемофілії, Лікування гемофілії № 39, квітень 2006 р. [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

#### **Бібліографія**

1. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, Kadir RA; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders – review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006 Jul;12(4):301-36.

2. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol* 1975;30(4):447-56.
3. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriens AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;108(1):52-6.
4. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of hemophilia. *Haemophilia* 2008;14(1):56-64.
5. Ljung R, Tedgård U. Genetic counseling of hemophilia carriers. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(1):31-6.
6. Dunn NF, Miller R, Griffioen A, Lee CA. Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers' and their partners' experiences and their views on the testing of young females. *Haemophilia* 2008;14(3):584-92.
7. Mortarino M, Garagiola I, Lotta LA, Siboni SM, Semprini AE, Peyvandi F. Non-invasive tool for foetal sex determination in early gestational age. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):952-6.
8. Rijnders RJ, van der Luijt RB, Peters ED, Goeree JK, Van Der Schoot CE, Ploos Van Amstel JK, Christiaens GC. Earliest gestational age for fetal sexing in cell-free maternal plasma. *Prenat Diagn* 2003;23(13):1042-4.
9. Chi C, Hyett JA, Finning KM, Lee CA, Kadir RA. Non-invasive first trimester determination of fetal gender: a new approach of prenatal diagnosis of haemophilia. *BJOG* 2006;113(2):239-42.
10. Evans MI, Andriole S. Chorionic villus sampling and amniocentesis in 2008. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(2):164-8.
11. Jauniaux E, Pahal GS, Rodeck CH. What invasive procedure to use in early pregnancy? *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(4):651-62.
12. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(1):1-7.
13. Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic techniques. *Semin Perinatol* 2005;29(6):401-4.
14. Katiyar R, Kriplani A, Agarwal N, Bhatla N, Kabra M. Detection of fetomaternal hemorrhage following chorionic villus sampling by Kleihauer Betke test and rise in maternal serum alpha fetoprotein. *Prenat Diagn* 2007;27(2):139-42.
15. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol* 2009;144:303-307.
16. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, Chaddock WM, Elser JM. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates: Causes and management. *Am J Dis Child* 1989;143:1107-10.
17. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001 Feb;112(2):264-74.
18. Evans DI, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *BMJ* 1990;300:1694-95.
19. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1989;28:96-100.
20. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15(2):437-47.
21. Cassis F. Psychosocial care for people with hemophilia. Treatment of Hemophilia monograph no 44. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2007.
22. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia* 1999;5(2):77-83.
23. Bullinger M, von Mackensen S. Psychosocial determinants of quality of life in children and adolescents with haemophilia: a cross-cultural approach. *Clin Psychol Psychother* 2008;15(3):164-72.
24. Mauser-Bunschoten EP, Franssen Van De Putte DE, Schutgens RE. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia* 2009 Jul;15(4):853-63.
25. Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Health status and quality of life of elderly persons with severe haemophilia born before the advent of modern replacement therapy. *J Thromb Haemost* 2009; 7(5):780-6.
26. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P. Bone mineral density in haemophilia patients: A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010 Mar;103(3):596-603.
27. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia – an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
28. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfus Apher Sci* 2008;38(1):33-40.
29. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, Oral Health Management of Patients Prescribed Bisphosphonates: Dental Clinical Guidance. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, April 2011.
30. Hofstede FG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Peters M. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia* 2008;14(5):1035-38.
31. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004;103(7):2467-73.
32. Carpenter SL, Chrisco M, Johnson E. The effect of overweight and obesity on joint damage in patients with moderate to severe hemophilia. *Blood* 2006;108: ASH Annual Meeting Abstracts 4064.
33. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, Kruip MJ, Kraaijenhagen RA, Den Heijer M, Büller HR, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2011 Feb 1;105(2):274-8.
34. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011 Jul;22(5):402-6.
35. Walsh M, Macgregor D, Stuckless S, Barrett B, Kawaja M, Scully MF. Health-related quality of life in a cohort of adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2008;6(5):755-61.
36. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, van Herpen G, Leuven JA, Hofman A, Vandenbroucke JP. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990;75(4):525-30.
37. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol* 2005;79(1):36-42.
38. Ragni MV, Moore CG. Atherosclerotic heart disease: prevalence and risk factors in hospitalized men with haemophilia A. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):867-71.
39. Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, Varvarikis C, Sartori R, Girolami B. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia A patients: a cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *Acta Haematol* 2006;116(2):120-5.
40. Schutgens RE, Tuinenburg A, Rosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia* 2009;15(4):952-58.
41. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly patients with hemophilia. *Blood* 2009;114 (26):5256-63.
42. Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens RE. Cardiovascular disease in patients with hemophilia. *J Thromb Haemost* 2009;7(2):247-54.

43. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. The management of cardiovascular diseases in patients with hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(1):91-102.
44. Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and ageing. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3): 8-12.

### 3. ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

1. Для того, щоб хворий отримував відповідне лікування, важливий правильний діагноз. Різні порушення згортання крові можуть мати дуже схожі симптоми.

2. Точний діагноз можна поставити тільки на основі всебічних і точних лабораторних аналізів. Він залежить від того, чи суворо лабораторія дотримується протоколів і процедур, які вимагають:

- знань і досвіду в проведенні лабораторного випробування коагуляції;
- використання відповідного обладнання та реактивів;
- забезпечення якості.

3. Ви можете знайти детальну інформацію про технічні аспекти та певні інструкції для скринінгових тестів і аналізу факторів у виданому ВФГ посібнику «*Діагностика гемофілії та інших захворювань крові: Лабораторний посібник, друге видання*» [1].

#### 3.1. Знання та досвід в проведенні лабораторного випробування коагуляції

##### Принципи діагностики

1. Розуміння клінічних ознак гемофілії і правильності клінічного діагнозу.

2. Використання скринінгових тестів для визначення потенційних причин кровотеч, наприклад, підрахунок кількості тромбоцитів, тривалість кровотечі (ТК) в окремих ситуаціях та інші скринінгові тести функціональності тромбоцитів, протромбіновий час (ПТЧ) і активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ).

3. Підтвердження діагнозу шляхом аналізу фактора та інших відповідних спеціальних досліджень.

##### Технічні аспекти

##### Підготовка хворого до забору проби крові

1. Перед забором крові на визначення можливих порушень згортання крові зазвичай немає потреби в утриманні від прийому їжі, хоча зайвий вміст ліпідів в плазмі крові може негативно відбитися на результатах, одержуваних на автоматизованих аналізаторах.

2. Хворі повинні уникати лікарських засобів, які можуть вплинути на результати тесту, таких як аспірин, який може сильно вплинути на функціонування тромбоцитів і подовжити час/припинення кровотечі.

3. Безпосередньо перед венпункцією хворим слід уникати інтенсивних фізичних вправ.

4. Якщо хворий зазнає особливого стресу через процедури забору зразків крові, то рівні фактора FVIII і фактора фон Віллебранда можуть бути тимчасово підвищені.

##### Взяття зразків крові

1. Зразки крові слід збирати згідно зі стандартними методичними вказівками [2].

2. Зразки бажано збирати поблизу лабораторії, щоб забезпечити їхнє швидке транспортування.

3. Зразки потрібно випробувати протягом чотирьох годин з моменту збору.

4. Результати тестів можуть змінюватися залежно від умов зберігання проб. Підвищені температури (> 25 °C) можуть з часом призвести до втрати активності фактора FVIII, в той час як зберігання у холоді (2-8 °C) веде до холодової активації. Тому зразки слід зберігати при температурі між 20 °C та 25 °C, якщо це можливо, але щонайбільше протягом чотирьох годин.

5. Венепункція має бути чистою, причому проба має відбиратися протягом однієї хвилини після встановлення джгута без тривалого застою крові в венах.

6. Кров слід забирати в пластмасовий шприц або системи відбору проб крові, що містять вакуум. Голка повинна бути 19-21 калібру для дорослих і 22-23 калібру для маленьких дітей. Відбір проб через периферичні венозні катетери або негепаринізовані центральні венозні катетери може бути успішним для багатьох тестів гемостазу.

7. Для випробувань згортання крові слід уникати взяття проб крові з постійного катетера.

8. Слід також уникати спінювання проб крові. Найчастіше буває корисно утилізувати перші 2 мл взятої крові.

9. Проби слід збирати в цитратні пробірки, що містять від 0,105 до 0,109 моль (3.2%) водного розчину тринатрійцитрату дигідрату, підтримуючи співвідношення крові до цитрату 9:1. Якщо пробірка містить менше 80% необхідного обсягу, це може негативно відбитися на результатах. Більш високі концентрації 3,8% тринатрійцитрату більше не рекомендуються.

10. Швидке та правильне перемішування з розчином цитрату слід робити шляхом обережного перевертання пробірки.

11. Якщо проби крові неможливо обробити протягом чотирьох годин з моменту збору, то збіднену тромбоцитами плазму можна заморозити при температурі -30 °C та зберігати протягом декількох тижнів, або до шести місяців, за умови зберігання при температурі -70 °C [3]. Зберігання при температурі -20 °C зазвичай недостатньо.

12. Заморожені проби мають швидко відтанути протягом чотирьох-п'яти хвилин при температурі 37 °C, щоб уникнути утворення криопресипітату.

##### Підготовка збідненої тромбоцитами плазми (ЗТП)

1. ЗТП слід готувати згідно зі стандартними методиками. (CLSI 2008a)

2. ЗТП готують центрифугуванням проби розміром щонайменше 1700 г, принаймні протягом 10 хвилин при кімнатній температурі (тобто не в замороженому вигляді).

3. До проведення випробувань ЗТП можна зберігати при кімнатній температурі (20 °C-25 °C).

4. Плазму, яка гемолізована під час збору та обробки, аналізувати не можна.

##### Визначення кінцевого етапу згортання крові

1. У багатьох лабораторіях тепер є свого роду напів-автоматизовані або цілком автоматизовані аналізатори згортання. Точне визначення кінцевого етапу згортання з використанням ручних методів вимагає значного досвіду, особливо якщо час згортання збільшено або якщо концентрація фіброгену низька, а згусток крові рідкий і тонкий.

2. Під час спостереження при ручному тестуванні пробірку слід злегка нахилити до кута 90° кожні п'ять секунд три рази.



Між нахилами пробірку потрібно занурювати у водяну баню температурою 37 °С.

#### Скринінгові тести

1. Для скринінгу хворих з підозрою на порушення згортання крові [4] можуть використовуватися такі тести як підрахунок тромбоцитів, тест на тривалість кровотечі (ТК), протромбіновий час (ПТЧ) і активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ).

2. Тесту на тривалість кровотечі не вистачає чутливості та специфічності, а, також, залежно від техніки його виконання, він може призвести до похибок. Тому бажано проводити інші тести функціональності тромбоцитів, такі як агрегатометрія тромбоцитів, де такий тест доступний [5,6].

ТАБЛИЦЯ 3-1: ІНТЕРПРЕТАЦІЯ СКРИНІНГОВИХ ТЕСТІВ

МОЖЛИВИЙ ДІАГНОЗ	ПТЧ	АЧТЧ*	ТК	РІВЕНЬ ТРОМБОЦИТІВ
Захворювання немає	Нормальний	Нормальний	Нормальна	Нормальний
Гемофілія А або В**	Нормальний	Збільшений*	Нормальна	Нормальний
ХФВ	Нормальний	Нормальний або збільшений*	Нормальна або збільшена	Нормальний або знижений
Дефект тромбоцитів	Нормальний	Нормальний	Нормальна або збільшена	Нормальний або знижений

\* Результати вимірювань АЧТЧ сильно залежать від лабораторного методу, використовуваного для аналізу.

\*\* Та ж сама схема може мати місце в присутності факторів FXI, FXII, безсаспокійливих препаратів або дефіциту високомолекулярного кініногену.

3. На основі результатів цих тестів можна частково встановити категорії порушення крові та застосовувати їх в якості керівництва для подальших аналізів (див. Таблицю 3-1 нижче).

4. Ці скринінгові тести можуть не виявити відхилення у хворих з легкими формами порушення згортання крові, а також деякі дефекти функціональності тромбоцитів, дефіцит фактора FXIII і такі рідкісні дефекти фібринолізу, які можуть бути пов'язані з тенденціями кровотеч.

#### Коригувальні аналізи

1. Коригувальні аналізи або аналізи методом змішування з використанням пулів нормальної плазми (ПНП) допоможуть визначити, через що збільшується час згортання – через дефіцит фактора або через циркулюючі антикоагулянти інгібіторів. Коригувальні аналізи плазми з дефіцитом факторів FVIII/FIX можна використовувати для визначення дефіциту окремих факторів, якщо не доступний аналіз на визначення факторів згортання крові.

#### Аналіз на визначення фактора згортання крові

1. Аналіз на визначення фактора згортання крові потрібен в наступних ситуаціях:

- Для визначення діагнозу.
- Для контролю лікування.

Лабораторний контроль концентратів фактора згортання можливий шляхом вимірювання рівнів фактора згортання до і після інфузії.

Більш уповільнене, ніж очікувалося, повернення до норми та/або знижений період напіввиведення введеного фактора згортання можуть бути ранніми попередженнями про наявність інгібіторів.

- Для перевірки якості кріопреципітату.

Для контролю якості препарату в кріопреципітаті корисно перевіряти концентрацію фактора FVIII.

2. Фенотипним тестам не вистачає чутливості та специфічності, щоб виявити носіїв. Деякі облігатні носії можуть мати нормальне співвідношення факторів FVIII: C/VWF: Ag. Генотипні тести є більш точними методами виявлення носіїв і тому рекомендуються.

3. Одноступінчасті аналізи, що базуються на АЧТЧ, є найбільш часто використовуваними методами. Важливі такі особливості цього аналізу:

- У плазмі з дефіцитом факторів FVIII і FIX повинні цілком бути відсутніми фактори FVIII і FIX, відповідно, тобто вона повинна містити < 1 МО/дл і мати нормальні рівні інших факторів згортання.

- Референтну/калібрувальну плазму, промислово виготовлену або приготовану на місці, слід калібрувати в міжнародних одиницях виміру (наприклад, відповідно до відповідного міжнародного стандарту ВООЗ).

- Для дійсного аналізу буде потрібно, принаймні, три різних розчини референтної плазми і випробувальної проби.

- Використання одного розчину випробувального зразка значно знижує точність аналізу та може призвести до отримання абсолютно неточних результатів у присутності деяких інгібіторів.

- При аналізі випробувальних проб від хворих із середньою та тяжкою гемофілією може знадобитися подовжена або окрема калібрувальна крива. Просте подовження калібрувальної кривої шляхом екстраполяції без аналізу додаткових розчинів калібрувальної плазми неприйнятне.

- Якщо для діагнозу використовується одноступінчастий аналіз, деякі хворі з генетично підтвердженою гемофілією А середньої тяжкості можуть мати нормальну активність фактора FVIII, але скорочену активність при хромогенному та двоступінчастому аналізі чинників згортання крові. Зворотне може також мати місце. Це означає, що для виявлення всіх форм гемофілії А середньої тяжкості необхідно кілька видів аналізів фактора FVIII [7,8].

#### Випробування інгібіторів

1. Якщо спостерігається збільшений АЧТЧ, який не коригується цілком при змішуванні плазми хворого з ПНП, потрібно підозрювати наявність якоїсь форми інгібітора.

2. Найбільш часто зустрічаються функціональні інгібітори гемостазу антикоагулянти вовчачка (АВ), які не спрямовані проти окремих факторів згортання і які слід виключити.

3. Результати випробувань АЧТЧ на сумішах випробувальної та нормальної плазми буває важко інтерпретувати, особливо через те, що при надбаній гемофілії може спочатку відбуватися повне коригування АЧТЧ в присутності сильного антитіла до фактора FVIII.

4. Більшість інгібіторів фактора FVIII, які виникають на тлі замісної терапії у хворих на гемофілію А, показують характерну картину: тривалість АЧТЧ суміші плазми хворого і ПНП середня, тобто між тривалістю АЧТЧ двох матеріалів, і подовжується, якщо суміш інкубувати при температурі 37 °С протягом 1-2 годин.

5. Підтвердження того, що інгібітор спрямований проти окремого фактора згортання, вимагає аналізу специфічного інгібітора.

**6. Модифікація Ніджмегена для аналізу інгібітора фактора FVIII пропонує вищу специфічність і чутливість, ніж основний аналіз Бетезда (Рівень 1) [9,10]**

7. Модифікація виконується таким чином:

- Накопичений ПНП (забезпечує фактор FVIII) перемішують з випробувальною плазмою та інкубують при температурі 37 °С.

- Через дві години залишковий фактор FVIII вимірюють порівнянням з фактором FVIII в контрольній суміші, що складається з накопиченого ПНП і плазми з дефіцитом фактора FVIII, яку інкубували разом із випробувальною сумішшю.

- Остаточний фактор FVIII перетворюють в одиниці інгібітора, використовуючи графік в напівлогарифмічному масштабі залишкового чинника FVIII проти умовного позначення інгібітора, який будується на припущенні, що 100% залишку = 0 ОБ/мл інгібітора, а 50% = 1,0 ОБ/мл (останнє є міжнародно узгодженою умовною одиницею для визначення активності інгібітора, ОБ = одиниця Бетезда).

- Якщо активність залишкового фактора FVIII < 25%, плазму хворого слід після розведення повторно протестувати, щоб уникнути недооцінки сили інгібітора.

- Титр інгібітора  $\geq 0,6$  ОБ/мл слід приймати як клінічно значущий [11].

### Кваліфікований персонал

1. Навіть найпростіші скринінгові випробування згортання крові складні за своєю природою.

2. Лаборант/технолог, який займається коагуляцією, повинен мати глибоке розуміння тестів для того, щоб отримувати точні результати.

3. У деяких випадках може бути корисно задіяти лаборанта/технолога, який пройшов навчання в спеціалізованому центрі.

### 3.2. Використання правильного обладнання та реактивів

Обладнання та реактиви є головними інструментами у будь-якій лабораторії. Для точного лабораторного тестування необхідно наступне:

#### Обладнання

1. Водяна баня температурою  $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,05 \text{ }^\circ\text{C}$ .
2. Хороше джерело світла, розташоване біля водяної бані для точного спостереження за утворенням згустків.
3. Секундоміри.

4. Автоматичні піпетки (з фіксованим або змінним об'ємом), які можуть забирати точно 0,1 мл і 0,2 мл.

5. Чисті випробувальні пробірки з натрієвого скла (7,5 см x 1,2 см) для випробувань коагуляції. Де це можливо, вторинного використання будь-якого посуду слід уникати, якщо, звичайно, можна продемонструвати, що використовуваний процес не впливає на результати тестів. Пластмасовий посуд, використовуваний в аналізаторах коагуляції, повторно використовувати не можна.

6. На сьогодні зростає кількість напівавтоматичних і цілком автоматичних вимірювачів коагуляції. У багатьох випадках це обладнання має наступні переваги:

- Точність вимірювання кінцевого етапу згортання крові.
- Поліпшена точність результатів тестів.
- Можливість виконання безлічі аналізів, що ґрунтуються на згортанні крові.
- Зниження помилок спостереження (кінець реакції, як правило, вимірюється електромеханічним або фотоелектричним методом).
- Використання (прозорих) пластикових кюветів з полістиролу замість скляних пробірок.

7. Все обладнання, яке потребує технічного обслуговування, слід тримати в належному робочому стані.

- При купівлі обладнання слід передбачити та забезпечити ресурси для регулярного технічного обслуговування обладнання фахівцем від компанії-виробника.

- Піпетки слід перевіряти на точність постачання проби/реактиву.

- Водяні бані, холодильники та морозилки мають проходити регулярні перевірки на правильність температури.

8. За умови дотримання належної лабораторної практики хороші результати можна отримати, використовуючи основне обладнання. Ці навички можна потім адаптувати до більш автоматизованої технології.

### Вибір коагулометрів

1. Багато аналізаторів коагуляції постачаються у вигляді комплекту, який включає вимірювальний прилад і реактив, при цьому обидва компоненти можуть впливати на кінцеві результати. Цей факт потрібно враховувати при оцінці та виборі системи. Інші важливі питання, які потрібно враховувати:

- типи тестів, які необхідно виконати, робоче навантаження, а також послідовність операцій в лабораторії;
- операційні вимоги (енергія, простір, вологість, температура, тощо);
- вимоги до техобслуговування та реагування на поломку;
- пропускна здатність і набір аналізів;
- витрати;
- можливість комбінування з реактивами від інших виробників;
- інші програмовані аналізи;
- порівнянність результатів, отриманих на основному аналізаторі, з будь-якими іншими резервними методами;
- сумісність з пробірками для забору проб крові і контейнерами для зберігання плазми, використовуваними на місці;
- оцінка техніки безпеки (механічної, електричної, мікробіологічної);
- наявність відповідного навчання.

2. Для цього потрібна наявність інформації про експлуатаційні характеристики систем. Ці дані можна отримати з різних джерел, включаючи опубліковану літературу

та дані заводу-виробника, крім цього може знадобитися певна форма місцевої оцінки. Аспекти, які слід врахувати:

- точність тесту з відхиленням <3% від коефіцієнта варіації для скринінгових тестів і <5% для аналізів факторів;
  - вартість майбутніх робіт;
  - інтерферуючі речовини;
  - стабільність реактивів на бортовому аналізаторі;
  - сумісність з іншими методами;
  - ідентифікація проби;
  - обробка даних, комп'ютерні програми і контроль якості;
  - необхідне навчання;
  - надійність.
3. Опис оцінки аналізаторів коагуляції міститься в ряді опублікованих інструкцій та рекомендацій [12,13].

### Реактиви

1. Практика показує доцільність забезпечення безперервності поставок обраного реактиву і приділення уваги безперебійності поставок партій та тривалості термінів зберігання. Цього можна домогтися, попросивши постачальника по можливості забезпечувати лабораторію однаковими партіями реактивів.

2. Перехід на інше джерело матеріалів не рекомендується, за винятком випадків, коли виникають проблеми з постачанням або отриманням сумнівних результатів аналізів. Інші марки можуть мати абсолютно різну чутливість, і тому їх не можна використовувати одночасно.

3. Необхідно дотримуватися інструкцій, які додаються до реактивів.

4. Особливу увагу слід приділяти стабільності реактиву. Після відновлення або відтавання реактиву для добового використання, потенційно, його якість може з часом знижуватися залежно від умов зберігання та використання.

5. Після прийняття рішення про проведення відповідних тестів і реактивів було б ідеально визначити нормальні/референтні діапазони та обов'язково врахувати умови, які використовуються на місці.

### 3.3. Забезпечення якості

1. Забезпечення якості (ЗЯ) – це узагальнюючий термін, використовуваний для опису всіх заходів, що вживаються для забезпечення надійності лабораторних тестів і звітів про них.

2. ЗЯ охоплює всі аспекти процесу діагностики від забору, підготовки та аналізу проб і внутрішнього контролю якості, до складання звіту про результати та доведення його до лікаря.

3. Усі, хто беруть участь в цьому процесі, відповідають за правильність виконання процедур.

### Внутрішній контроль якості (ВКК)

1. ВКК використовується для того, щоб встановити, чи виконується серія методів і процедур одноманітно протягом певного періоду часу.

2. Заходів ВКК вживають для того, щоб забезпечити достатню надійність результатів лабораторних досліджень для прийняття клінічного рішення, контролю терапії та діагностики гемостатичних відхилень.

3. ВКК особливо корисний для визначення ступеня точності окремого методу.

4. Для скринінгових тестів гемостазу слід регулярно включати проби нормальної плазми та плазми з відхиленнями.

З усіма партіями тестів потрібно включати, щонайменше, один рівень проб ВКК.

### Зовнішня оцінка якості (ЗОЯ)

1. Для перевірки ефективності систем ВКК, використовуваних на місці, лабораторіям настійно рекомендується брати участь у програмі зовнішньої оцінки якості (ПЗОЯ).

2. ПЗОЯ допомагає визначити ступінь відповідності між результатами, отриманими даною лабораторією, і результатами інших лабораторій.

3. Участь у такій програмі допомагає зміцнити довіру між лабораторією та її користувачами.

4. Міжнародна програма зовнішньої оцінки якості (IEQAS) Всесвітньої організації охорони здоров'я створена спеціально для задоволення потреб центрів з лікування гемофілії в усьому світі. Ця програма включає аналізи з діагностики та контролю кровотеч. Подробиці цієї програми, яка працює спільно з Британською національною службою зовнішньої оцінки якості тестів з коагуляції крові в Шеффільді, Англія, можна отримати в ВФГ [14].

5. Крім того, існують інші державні та міжнародні програми оцінки якості.

6. Для того, щоб лабораторія могла досягти високого рівня надійності результатів і успішно брати участь у програмі ЗОЯ, вона повинна мати доступ до відповідних реактивів і методик, і відповідну кількість кваліфікованого персоналу.

### Бібліографія

1. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual, 2nd edition. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2010.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays: Approved Guideline– Fifth edition. CLSI H21-A5, Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute 2008.
3. Woodhams B, Girardot O, Blanco MJ, et al. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12(4):229-36.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. One Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test: Approved Guideline– Second edition. CLSI H47-A2 Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
5. Bick RL. Laboratory evaluation of platelet dysfunction. *Clin Lab Med* 1995 Mar; 15(1): 1-38.
6. Rodgers RP, Levin J. Bleeding time revisited. *Blood* 1992 May 1; 79(9): 2495-7.
7. Duncan EM, Duncan BM, Tunbridge LJ, et al. Familial discrepancy between one stage and 2 stage factor VIII assay methods in a subgroup of patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1994; 87(4); 846-8.
8. Oldenburg J, Pavlova A. Discrepancy between one-stage and chromogenic FVIII activity assay results can lead to misdiagnosis of haemophilia A phenotype. *Haemostaseologie* 2010;30(4);207-11.
9. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(8): 786-93.
10. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: From Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(8): 752-9.

11. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII: C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemos* 1995; 73:247-251.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protocol for the Evaluation, Validation, and Implementation of Coagulometers: Approved Guideline. CLSI document H57-A, Vol.28 No.4. Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute 2008c.
13. Gardiner C, Kitchen S, Dauer RJ, et al. Recommendations for evaluation of coagulation analyzers. *Lab Hematol* 2006;12(1):32-8.
14. Jennings I, Kitchen DP, Woods TA, et al. Laboratory Performance in the World Federation of Hemophilia EQA programme, 2003-2008. *Haemophilia* 2009; 15(1): 571-7.

#### **4. ГЕМОСТАТИЧНІ ЗАСОБИ**

##### **4.1. Концентрати фактора згортання**

**1. Для лікування гемофілії та інших порушень згортання крові, що передаються спадково, ВФГ настійно рекомендує використання вірусно-інактивованих похідних плазми або рекомбінантних концентратів замість кріопреципітату або свіжозамороженої плазми. (Рівень 5) [1,2]**

2. Вичерпний Довідник оцінки концентратів факторів згортання крові, опублікований ВФГ, розглядає чинники, які впливають на якість, безпеку, ліцензування та оцінку похідних продуктів плазми й важливі принципи відбору відповідних препаратів для лікування гемофілії [2].

3. ВФГ також публікує та регулярно оновлює Реєстр концентратів факторів згортання крові, в якому перераховуються всі існуючі в даний час препарати й дані про їх виробників [3].

4. ВФГ не надає переваги рекомбінантам над концентратами, похідними від плазми, тому вибір між цими класами препаратів потрібно робити згідно з місцевими умовами.

5. Нині вироблені концентрати, похідні від плазми, що виготовляються у відповідності до стандартів Правил виробництва і контролю якості лікарських засобів (GMP), мають зразкові характеристики безпеки, що стосується вірусів з ліпідною (жировою) оболонкою, таких як ВІЛ та вірус гепатиту С.

6. Безпека препаратів є результатом зусиль, що вживаються по декільком напрямкам:

- удосконалення відбору донорів (виключення донорів з ризиком носія);
- удосконалення скринінгових тестів званої донорами крові, включаючи тести, що ґрунтуються на ампліфікації нуклеїнових кислот (NAT);
- тип і кількість заходів, що вживаються в процесі інактивації та/або ліквідації вірусів.

7. Існує ризик передачі пріонових захворювань через похідні продукти плазми. За відсутності надійного скринінгового тесту для хвороби Крейтцфельда-Якоба (vCJD) і перевірених методів інактивації пріону vCJD при виготовленні препаратів, ця проблема в даний час вирішується шляхом виключення плазми всіх донорів, у яких є ризик наявності захворювання. У цій сфері продовжує з'являтися нова інформація, тому особи, залучені до процесу прийняття рішення щодо вибору концентратів згортання крові для хворих на гемофілію, мають бути постійно інформовані про нинішні наукові рекомендації.

##### **Вибір препарату**

При виборі концентратів, похідних від плазми, слід враховувати як якість плазми, так і процес її виготовлення. Два питання заслуговують на особливу увагу:

- чистота препарату;
- інактивація/ліквідація вірусу.

##### *Чистота*

1. Чистота концентрату означає процентний вміст бажаної складової (наприклад, фактора FVIII) відносно інших присутніх складових.

2. Універсально узгодженої класифікації препаратів на основі їхньої чистоти не існує.

3. Концентрати, наявні в продажу, сильно відрізняються один від одного за своєю чистотою.

4. Деякі препарати мають високу або дуже високу чистоту на одній стадії виготовлення, але далі вони стабілізуються альбуміном, який знижує їхню кінцеву чистоту. Коротше кажучи, продукти з високою чистотою зазвичай мають низький виробничий вихід. Відтак ці концентрати дорожчі.

5. Концентрати з низькою чистотою можуть призвести до алергічної реакції [4,5]. Хворі, які неодноразово відчувають це при використанні певного препарату, можуть отримати користь від введення антигістаміну безпосередньо перед вливанням концентрату або використання концентрату більш високої чистоти.

6. Концентрати фактора FVIII, похідні від плазми, можуть містити різну кількість фактора фон Віллебранда (ФФВ). Тому якщо такий концентрат використовується для лікування ХФВ [6], важливо встановити вміст у препараті ФФВ (шляхом вимірювання активності кофактора ристоцетину).

**7. Для лікування дефіциту фактора FIX, препарат, який містить лише фактор FIX, буде більш придатним, ніж концентрати протромбінового комплексу, які можуть також містити інші фактори згортання, такі як II, VII і X, деякі з яких можуть активуватися під час виготовлення. Препарати, що містять активовані фактори згортання, можуть призводити до тромбоемболізму (Рівень 2) [7,8]**

8. Доказів про вплив чистоти препаратів на вірусну безпеку препаратів немає, тому для ліквідації вірусів продовжують вживатися відповідні заходи.

##### *Інактивація/ліквідація вірусів*

1. Інактивація вірусів під час виготовлення є найважливішим методом, який сприяє безпеці концентратів похідних плазми [9].

2. Існує зростаюча тенденція впровадження двох певних кроків зниження присутності окремих вірусів у процесі виготовлення концентратів.

- Термообробка зазвичай ефективна проти широкого кола вірусів з ліпідною оболонкою або без неї, включаючи ВІЛ-інфекцію та віруси гепатитів А, В, і С.

- Обробка розчинниками/дезінфікуючими засобами ефективна проти вірусів гепатитів В і С та ВІЛ-інфекції, але не деактивує віруси без ліпідної оболонки, такі як вірус гепатиту А.

3. Деякі віруси (такі як людський парвовірус В19) відносно стійкі до обох процесів обробки. Жоден з нинішніх методів нездатний деактивувати пріони.

4. Для видалення вірусів малого розміру, таких як парвовірус, можна використовувати нано(ультра)

фільтрацію, однак методи фільтрації на сьогодні не усувають ризику передачі вірусу [10].

5. Препарат, виготовлений за технологією, в яку включені два процеси щодо зниження вірусу, не слід автоматично вважати кращим за той, який був підданий лише одному спеціальному процесу інактивації вірусу.

6. При використанні технології, що включає лише один процес інактивації, цей процес бажано має інактивувати віруси як з ліпідною оболонкою, так і без неї.

#### **Концентрати фактора FVIII**

1. Концентрати фактора FVIII є кращими для лікування гемофілії типу А.

2. Всі препарати, похідні від плазми, наявні на сьогодні в продажу, перераховані в Реєстрі концентратів факторів згортання [3], опублікованому ВФГ. Дивіться докладний опис препаратів у вкладці.

#### *Дозування/застосування*

1. Флакони з концентратом фактора є в наявності з дозами приблизно від 250 до 3000 одиниць у кожному.

**2. За відсутності інгібітора кожна одиниця фактора FVIII на кілограм маси тіла, введена внутрішньовенно, підвищує рівень фактора FVIII плазми приблизно на 2 МО/дл. (Рівень 4) [11]**

3. Період напіввиведення фактора FVIII становить приблизно 8-12 годин.

**4. Щоб розрахувати дозу, рівень фактора хворого слід вимірювати кожні 15 хвилин після введення. (Рівень 4) [11]**

5. Доза розраховується шляхом помноження маси хворого в кілограмах на бажаний приріст активності фактора в МО/дл, помножений на 0,5.

*Наприклад: 50 кг × 40 (МО/дл, бажаний приріст активності фактора) × 0,5 = 1000. Див. Таблиці де вказано приблизний рівень фактора та тривалість заміщення, необхідні для певного типу крововиливу.*

**6. Фактор FVIII слід вводити шляхом повільної внутрішньовенної інфузії зі швидкістю, що не перевищує 3 мл на хвилину для дорослих і 100 одиниць на хвилину для маленьких дітей, або як зазначено у листку-вкладці препарату (Рівень 5) [12]**

7. Наступні дози слід в ідеалі ґрунтувати на періоді напіввиведення фактора FVIII і на поверненні до норми окремого хворого при використанні конкретного препарату.

8. Хоча після відновлення багато препаратів проявляють тривалу стабільність, після відновлення препарату найкраще використовувати увесь флакон з фактором FVIII.

**9. Безперервна інфузія допомагає уникнути піків і падінь, тому деякі вважають її найкращим і найбільш зручним способом введення. Однак за хворими потрібно часто спостерігати в разі недостатності нагнітальної функції серця. (Рівень 3) [13,14]**

10. Безперервна інфузія може призвести до скорочення загальної кількості використовуваних концентратів факторів згортання і може бути більш рентабельною для хворих з тяжкою гемофілією [15]. Однак порівняння рентабельності може залежати від доз, які використовуються для безперервних і періодичних струменевих інфузій [16].

11. Дози для безперервних інфузій регулюються на основі частих аналізів фактора та розрахунку чистоти. Оскільки концентрати фактора FVIII дуже високої чистоти стабільні в розчинах для внутрішньовенних ін'єкцій, принаймні, протягом 24-48 годин при кімнатній температурі з втратою менше

10% ефективності, то безперервне вливання можливе протягом такого ж періоду часу.

#### **Концентрати фактора FIX**

1. Концентрат фактора FIX є кращими для лікування гемофілії типу В.

2. Всі препарати, похідні від плазми, наявні на сьогодні в продажу, перераховані в Реєстрі концентратів факторів згортання [3], опублікованому ВФГ. Дивіться докладний опис препаратів у вкладці.

3. Концентрати фактора FIX поділяються на два класи:

- Чисті концентрати фактора FIX, які можуть бути препаратами, похідними від плазми, або рекомбінантними.

- Концентрати фактора FIX, які крім того містять фактори II, VII, IX і X, також відомі як концентрати протромбінового комплексу (КПК), використовуються рідко.

**4. Якщо це можливо, то для лікування гемофілії типу В бажано використовувати чисті концентрати фактора FIX замість КПК (Рівень 2) [7,8], особливо в наступних випадках:**

- хірургічна операція;
- захворювання печінки;
- тривала терапія з використанням високих доз;
- перенесений тромбоз або відомі схильності до тромбозу;
- супутнє використання лікарських засобів, які відомі як такі, що потенційно призводять до тромбозу, включаючи антифібринолітичні засоби.

5. Чисті препарати фактора FIX не несуть ризиків розвитку тромбозу або дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ), які можуть статися при великих дозах КПК.

#### *Дозування/застосування*

1. Флакони з концентратами фактора є в наявності з дозами від 250 до 2000 одиниць у кожному.

**2. За відсутності інгібітора кожна одиниця фактора FIX на кілограм маси тіла, яка вводиться внутрішньовенно, підвищує рівень фактора FIX плазми приблизно на 1 МО/дл. (Рівень 4) [11]**

3. Період напіввиведення фактора FVIII становить приблизно 18-24 години.

**4. Щоб підтвердити розраховану дозу, рівень фактора FIX хворого слід вимірювати кожні 15 хвилин після введення. (Рівень 4) [11]**

5. Рекомбінантні препарати фактора FIX (rFIX) забезпечують більш повільне одужання, ніж препарати, похідні від плазми крові, внаслідок того, що кожна одиниця фактора FIX на кілограм ваги тіла буде підвищувати активність фактора FIX приблизно на 0,8 МЕ/дл у дорослих і 0,7 МО/дл у дітей у віці до 15 років. Причина повільного одужання від rFIX поки повністю не ясна [17].

6. Доза розраховується шляхом помноження ваги хворого в кілограмах на бажаний рівень фактора.

*Наприклад: 50 кг × 40 (МО/дл, бажаного рівня) = 2000 одиниць фактора FIX, похідного від плазми. Для розрахунку фактора rFIX, дозування повинне бути 2000 ÷ 0,8 (або 2000 × 1,25) = 2500 одиниць для дорослих і 2000 ÷ 0,7 (або 2000 × 1,43) = 2860 одиниць для дітей. Див. Таблиці, де вказано приблизний рівень фактора і тривалість заміщення, необхідні для певних типів крововиливи.*

7. Концентрат фактора FIX слід вводити шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції зі швидкістю, що не перевищує 3 мл на хвилину для дорослих і 100 одиниць на хвилину для

маленьких дітей, або як зазначено у листку-вкладиші препарату (Рівень 5) [12].

8. КПК при використанні зазвичай вводяться в два рази повільніше. Див. інструкції у листку-вкладиші препарату. (Рівень 2) [18]

9. Очищені концентрати фактора FIX можна також вводити шляхом безперервної інфузії (як і концентрати фактора FVIII).

10. При введенні концентратів фактора FIX у хворих з інгібіторами фактора FIX можуть виникати алергічні реакції. Для таких хворих може знадобитися використання гідрокортизону [19]. Перехід на концентрат фактора згортання іншої марки може іноді полегшити симптоми.

#### 4.2. Інші продукти плазми

1. ВФГ підтримує переважне використання концентратів фактора згортання замість криопреципітату або свіжозамороженої плазми (СЗП) з огляду на занепокоєння з приводу їх якості та безпеки. Однак ВФГ визнає реальність і той факт, що вони до сих пір використовуються в країнах, де вони є єдиними наявними та доступними варіантами лікування. (Рівень 5) [1,2]

2. Криопреципітат і СЗП не піддаються процедурам інактивації вірусів (таким як термообробка або обробка розчинниками/дезінфікуючими засобами), що призводить до підвищення ризику передачі вірусних патогенів, який може бути значно вищим при неодноразових введеннях [1].

3. Для максимального зниження ризику передачі вірусних патогенів можна зробити певні кроки, в тому числі:

- Карантин плазми до тих пір, поки донор не буде протестований або навіть повторно протестований на наявність антитіл до ВІЛ інфекції, гепатиту С і австралійський антиген (HBsAg) – практика, яку важко впровадити в країнах, де пропорції донорів, які повторно здають кров, низькі.

- Тести, засновані на ампліфікації нуклеїнових кислот (NAT) для виявлення вірусів – технологія, яка потенційно має більше відношення до виготовлення криопреципітату, ніж до концентратів фактора, оскільки останні піддаються процесам вірусної інактивації [20].

4. Алергічні реакції найчастіше зустрічаються після введення криопреципітату, ніж концентрату [21].

#### Свіжозаморожена плазма (СЗП)

1. Оскільки СЗП містить усі фактори згортання, її іноді використовують для лікування дефіциту факторів згортання.

2. Для лікування гемофілії типу А замість СЗП бажано використовувати криопреципітат. (Рівень 4) [22]

3. **Через занепокоєння з приводу безпеки та якості СЗП її використання не рекомендується, якщо цього можна уникнути (Рівень 4) [23].** Однак, оскільки СЗП і криосупернатантна плазма містять FIX, їх можна використовувати для лікування гемофілії В у країнах, які не можуть собі дозволити використання концентратів фактора FIX, похідних від плазми.

4. Якщо є можливість використовувати якісь форми обробки для знищення вірусів в пакетах з СЗП (включаючи обробку розчинниками/дезінфікуючими засобами), то рекомендується використовувати оброблені пакети. Однак обробка для знищення вірусів може вплинути на фактори згортання. Широкомасштабна підготовка пулу плазми, обробленої розчинниками/дезінфікуючими засобами, показала, що при цьому знижується пропорція найбільших мультимерів ФВ [24,25].

#### Дозування/застосування

1. Один мілілітр свіжозамороженої плазми містить 1 одиницю активності фактора.

2. Тільки з СЗП зазвичай важко досягти рівнів фактора FVIII вище 30 МО/дл.

3. Рівнів фактора FIX вище 25 МО/дл досягти важко. **Прийнятна стартова доза 15-20 мл/кг. (Рівень 4) [22]**

#### Криопреципітат

1. Криопреципітат готують шляхом повільного відтавання свіжозамороженої плазми (СЗП) при температурі 4 °С протягом 10-24 годин. Вона стає нерозчинним преципітатом і відділяється центрифугою.

2. Криопреципітат містить значну кількість фактора FVIII (приблизно 3-5 МЮ/дл), ФФВ, фібриногену і фактора FXIII, але не містить факторів FIX або FXI. Отриманий продукт, що спливає на поверхню, називається криосупернатантною плазмою та містить інші фактори згортання, такі як VII, IX, X і XI.

3. **З огляду на занепокоєння щодо безпеки та якості криопреципітату, його використання при лікуванні вроджених порушень згортання крові не рекомендується, і може бути виправдано тільки в ситуаціях, коли немає в наявності концентратів факторів згортання (Рівень 4) [1,22,26]**

4. Хоча тут дається опис дрібномасштабного виробництва вірусно-інактивованого криопреципітату, ми не впевнені в тому, що він має певні переваги, з точки зору загальної вірусної безпеки або ціни, над великомасштабним виробництвом концентратів, що виготовляються традиційними методами [27].

#### Дозування/застосування

1. Доза криопреципітату, виготовленого з однієї одиниці СЗП (200-250 мл), може містити 70-80 одиниць фактора FVIII в обсязі 30-40 мл.

#### 4.3. Інші фармакологічні засоби

1. Крім звичайних концентратів факторів згортання інші засоби можуть бути дуже цінними в значному ряді випадків. Вони включають:

- десмопресин
- транексамову кислоту
- епсилон амінокапронову кислоту

#### Десмопресин (DDAVP)

1. Десмопресин (1-дезаміно-8-D-аргінін-вазопресин, також відомий як DDAVP) є синтетичним аналогом вазопресину, який підвищує рівні факторів FVIII і ФФВ [28] у плазмі.

2. **DDAVP може бути кращим для лікування хворих з легким або середнім ступенями тяжкості гемофілії типу А, коли фактор FVIII можна підвищити до відповідного терапевтичного рівня, оскільки при цьому можна уникнути витрат і потенційних небезпек використання концентратів факторів згортання (Рівень 3) [28,29]**

3. Десмопресин не впливає на рівні фактора FIX і не має цінності для лікування гемофілії типу В.

4. **До терапевтичного використання слід перевірити реакцію кожного хворого, оскільки реакції окремих осіб сильно відрізняються. Реакція на інтраназальний десмопресин сильно варіює і тому менш передбачувана. (Рівень 3) [28,29]**

5. **DDAVP особливо корисний для лікування або попередження кровотеч у носіїв гемофілії. (Рівень 3) [30]**

6. Хоча DDAVP не зареєстрований для застосування під час вагітності, є докази, що його можна безпечно використовувати під час пологів та у післяпологовий період при нормальній вагітності. Його застосування слід уникати при прееклампсії та екклампсії через вже високий рівень ФФВ. (Рівень 3) [31,32]

7. Очевидні переваги DDAVP над продуктами плазми – це більш низька ціна та відсутність будь-яких ризиків передачі вірусних інфекцій.

8. DDAVP може бути корисним для контролю кровотеч і скорочення тривалості кровотеч, пов'язаних з порушеннями гемостазу, включаючи деякі вроджені порушення тромбоцитів.

9. Рішення про використання DDAVP має ґрунтуватися як на вихідних концентраціях фактора FVIII, досягнутому прирості, так і необхідному часі лікування.

#### Дозування/застосування

1. Хоча десмопресин у більшості хворих вводиться підшкірно, його також можна вводити шляхом внутрішньовенної інфузії або у вигляді носового спрею. Важливо обрати правильний препарат десмопресину, оскільки деякі препарати з низькими дозами використовуються для інших медичних цілей.

2. Відповідний препарат включає в себе:

- 4 мкг/мл (мікрограм на мл) для внутрішньовенного застосування;
- 15 мкг/мл для внутрішньовенного та підшкірного застосування;
- 150 мкг на виміряну дозу для носового спрею.

3. Можна очікувати, що одна доза 0,3 мкг/кг маси тіла, що вводиться внутрішньовенно або під шкіру, підвищить рівень фактора FVIII від трьох до шести разів. (Рівень 4) [28,33]

4. Для внутрішньовенного використання DDAVP зазвичай розчиняють, принаймні, у 50-100 мл фізіологічного сольового розчину і вводять у вигляді повільної внутрішньовенної інфузії протягом 20-30 хвилин.

5. Пікова реакція спостерігається приблизно через 60 хвилин після введення внутрішньовенно або підшкірно.

6. Неодноразове використання DDAVP з невеликими інтервалами протягом декількох днів може призвести до зниження реакції (тахіфілаксія). Коли потрібні більш високі рівні фактора протягом тривалого часу, можуть знадобитися концентрати факторів. (Рівень 3) [34]

7. Швидке введення може призвести до тахікардії, гіперемії, тремтіння та дискомфорту в області черевної порожнини.

8. Дорослим пацієнтам впорскувати по одній дозі інтраназального спрею по 1,5 мг/мл в кожен ніздрю. Для хворих з масою тіла менше 40 кг достатньо однієї дози в одну ніздрю. (Рівень 4) [35,36]

9. Хоча доступні інтраназальні препарати, деякі хворі вважають їх складними у використанні, тому вони можуть бути менш ефективними, ніж якби препарати вводилися підшкірно.

10. У результаті протисечогінної активності можуть виникати проблеми із затримкою рідини та гіпонатріємія. При введенні неодноразових доз слід виміряти осмоляльність плазми або концентрацію натрію. (Рівень 4) [28,37]

11. У більшості дорослих гіпонатріємія зазвичай не зустрічається.

12. Через затримку рідини DDAVP слід обережно використовувати у маленьких дітей. Він протипоказаний дітям молодше двох років, які можуть бути особливо схильні

до ризику нападів на тлі набряку мозку через затримку рідини. (Рівень 4) [38,39]

13. Після вливання DDAVP були випадки тромбозу (включаючи інфаркт міокарда). Його слід обережно використовувати хворим тромбозом в анамнезі та з ризиком серцево-судинного захворювання. (Рівень 4) [33]

#### Транексамова кислота

1. Транексамова кислота є антифібринолітиком, який цілком уповільнює активацію плазміногену з формуванням плазміну.

2. Вона сприяє стабільності згустку та корисна для допоміжної терапії при гемофілії та інших порушеннях згортання крові [40].

3. Регулярне лікування тільки транексамовою кислотою для попереджень гемартрозів при гемофілії цінності не має. (Рівень 4) [40]

4. Однак вона цінна для контролю кровотеч на шкірі та поверхніх слизових оболонок (наприклад, ротової, носової кровотечі, менорагії). (Рівень 2) [41-43]

5. Транексамова кислота особливо цінна при стоматологічних операціях і може використовуватися для контролю кровотечі в порожнині рота, пов'язаної з прорізуванням або випаданням зубів. (Рівень 4) [42,44]

#### Дозування/застосування

1. Транексамова кислота зазвичай застосовується у формі таблетки від трьох до чотирьох разів на добу. Її можна також вводити шляхом внутрішньовенної інфузії від двох до трьох разів на добу, крім того вона також наявна у вигляді рідини для полоскання рота.

2. Шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання або діарея) рідко можуть мати місце у вигляді побічного ефекту, але такі симптоми зазвичай зникають при зниженні дози. При внутрішньовенному введенні її потрібно вводити повільно, оскільки швидке введення може призвести до запаморочення та гіпотонії.

3. Для педіатричного використання є лікарські форми у вигляді сиропу. Якщо такої немає, то для поверхневого використання при кровотечі пошкоджених слизових оболонок можна розтовкти таблетку та розчинити її в чистій воді.

4. Транексамова кислота зазвичай призначається на сім днів після видалення зуба для попередження післяопераційної кровотечі.

5. Транексамова кислота виводиться нирками, тому при порушенні функції нирок дозу необхідно зменшити, щоб уникнути накопичення токсинів.

6. Використання транексамової кислоти протипоказано для лікування гематурії, оскільки її використання може попередити розчинення згустків крові в сечоводах, призводячи до серйозної обструктивної уропатії та потенційно до необоротної втрати ниркової функції.

7. Також ці ліки протипоказані при хірургічних операціях на грудній клітці, де її використання може призвести до нерозчинних гематом.

8. Транексамову кислоту можна застосовувати у вигляді монотерапії або разом зі стандартними дозами концентратів факторів згортання (Рівень 4) [45]

9. Транексамову кислоту не можна застосовувати у хворих з дефіцитом фактора FIX, які отримують концентрати протромбінового комплексу, оскільки це посилить ризик тромбоемболії. (Рівень 5) [46]

10. Якщо передбачається необхідність лікування обома препаратами, то рекомендується, щоб від часу введення останньої дози АКПК (активованого концентрату протромбінового комплексу) і застосування транексамової кислоти минуло, принаймні, 12 годин. (Рівень 5) [46]

11. На відміну від цього, тромбоемболізм менш вірогідний, коли для посилення гемостазу транексамова кислота використовується разом з фактором rFVIIa (Рівень 4) [47]

#### Амінокапронова кислота

1. Амінокапронова кислота (ЕАСА) подібна до транексамової кислоти, але вона використовується не так широко, оскільки вона має більш короткий період напіввиведення з плазми, крім того, вона менш активна та більш токсична [40].

#### Дозування/застосування

1. ЕАСА зазвичай застосовується у дорослих перорально або внутрішньовенно кожні чотири чи шість годин до добового максимуму 24 г/добу для дорослого.

2. Існує також препарат у вигляді сиропу з дозою 250 мг/мл.

3. Типове ускладнення – це шлунково-кишкові розлади; часто допомагає зниження дози.

4. Рідкісною побічною реакцією є міопатія, яка зокрема спостерігається в зв'язку з терапією амінокапроною кислотою (але не при використанні транексамової кислоти), що зазвичай трапляється після введення високих доз протягом декількох тижнів.

5. Міопатія часто болюча та пов'язана з підвищеними рівнями креатинкінази і навіть міоглобінурією.

6. Повне зникнення проблеми можна очікувати при припиненні лікування цим препаратом.

#### Бібліографія

- Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5(5):295-300.
- Farrugia A. Guide for the assessment of clotting factor concentrates, 2nd ed. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.
- Brooker M. Registry of Clotting Factor Concentrates, 9th edition. Facts and Figures monograph no 6. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2012.
- Brettler DB, Forsberg AD, Levine PH, Petillo J, Lamon K, Sullivan JL. Factor VIII: C concentrate purified from plasma using monoclonal antibodies: human studies. *Blood* 1989 May 15;73(7):1859-63.
- Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011 May;17(3):494-9.
- Federici AB, Mannucci PM. Management of inherited von Willebrand disease in 2007. *Ann Med* 2007;39(5):346-58.
- Kim HC, McMillan CW, White GC, et al. Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates. *Blood* 1992;79(3):568-75.
- Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(8):747-61.
- Giangrande PL. Blood products for hemophilia: past, present and future. *BioDrugs* 2004;18(4):225-34.
- Burnouf T, Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia* 2003 Jan;9(1):24-37.
- Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(11):815-32.
- Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von willebrand disease. Hemophilia of Georgia, 2012. <http://www.hog.org/publications/page/protocols-for-the-treatment-of-hemophilia-and-von-willebrand-disease-2> (Accessed June 6 2012).
- Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110(3):715-20.
- Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2009;15(3):676-85.
- Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, et al. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1992;82(4):729-34.
- Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
- Poon MC, Lillicrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant FIX recovery and inhibitor safety: A Canadian post-licensure surveillance study. *Thromb Hemost* 2002;87:431-5.
- Ruiz-Sáez A, Hong A, Arguello A, Echenagucia M, Boadas A, Fabbrizzi F, Minichilli F, Bosch NB. Pharmacokinetics, thrombogenicity and safety of a double viral inactivated factor IX concentrate compared with a prothrombin complex concentrate. *Haemophilia* 2005;11(6):583-8.
- Shibata M, Shima M, Misu H, et al. Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates. *Haemophilia* 2003;9(3):269-71.
- Chamberland ME. Surveillance for transfusion-transmitted viral infections in the United States. *Biologicals* 1998 Jun;26(2):85-8.
- O'Shaughnesy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guideline for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126(1):11-28.
- Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:179-86.
- Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):507-12.
- Budde U, Drewke E. Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and F VIII concentrates. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994;32:408-14.
- Chin S, Williams B, Gottlieb P, Margolis-Nunno H, Ben-Hur E, Hamman J, Jin R, Dubovi E, Horowitz B. Virucidal short wavelength ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood* 1995 Dec 1;86(11):4331-6.
- Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai* 1999;82(Suppl 1): S69-73.
- El-Ekiaby M, Sayed MA, Caron C, et al. Solvent-detergent filtered (S/D-F) fresh frozen plasma and cryoprecipitate minipools prepared in a newly designed integral disposable processing bag system. *Transfus Med* 2010;20:48-61.
- Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90(7):2515-21.
- Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years



- experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
30. Leissingner C, Becton D, Cornell C Jr, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *Haemophilia* 2001; 7(3): 258-66.
  31. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005;105(8):3382.
  32. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A Systematic Review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012; 18(1): 25-33.
  33. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(Suppl 1):15-20.
  34. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992;82(1):87-93.
  35. Khair K, Baker K, Mathias M, et al. Intranasal desmopressin (Octim): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia* 2007;13(5):548-51.
  36. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med* 1991;114(7):563-8.
  37. Sica DA, Gehr TWG. Desmopressin: safety considerations in patients with chronic renal disease. *Drug Safety* 2006;29:553-556.
  38. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(6):330-2.
  39. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol* 1989; 31(3):199-202.
  40. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
  41. 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):443-4.
  42. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):270-5.
  43. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol* 2009; 145 (2): 212-20.
  44. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(7):615-9.
  45. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, et al. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007; 5(12):2408-14.
  46. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia* 2004 Sep;10 (Suppl 2):10-6.
  47. Giangrande PL, Wilde JT, Madan B, et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009;15(2):501-8.

## 5. ЛІКУВАННЯ СПЕЦИФІЧНИХ КРОВОТЕЧ

1. Кровотечі у хворих на гемофілію зустрічаються в різних місцях (див. 1-2 і 1-3), для кожного з яких потрібне певне лікування.

2. Зазвичай, в разі значної внутрішньої кровотечі, слід перевіряти та коригувати рівень гемоглобіну, поки плануються інші заходи. Заходи гемодинамічної стабільності, такі як контроль пульсу та кров'яного тиску, слід вживати за показаннями.

### 5.1. Крововилив у суглоб (гемартроз)

1. Крововилив у суглоб визначається як епізод, який характеризується швидкою втратою амплітуди рухів в порівнянні з вихідною точкою, що пов'язується з будь-яким поєднанням наступних складових: болі і незвичайного відчуття в суглобі, прощупується набряк і нагрівання шкіри над суглобом [1].

2. Початок крововиливу в суглобах часто описується хворими як поколювання та стиснення всередині суглоба. Ця «аура» передує появі клінічних ознак.

3. Ранніми клінічними ознаками крововиливу в суглоб є відчуття тепла над цією зоною і дискомфорт під час руху, особливо на кінцевих точках амплітуди.

4. Пізні симптоми та ознаки включають біль у стані спокою, набряк, чутливість та надзвичайну втрату рухливості.

5. Вторинна кровотеча визначається як погіршення стану при лікуванні, або протягом 72 годин після зупинки лікування [1].

6. Уражений суглоб – це суглоб, у якому трапляються три та більше спонтанних кровотечі протягом 6 наступних один за одним місяців.

7. Після крововиливу в суглоб зігнуте положення зазвичай є найбільш зручним, тому будь-які спроби змінити це положення завдають подальшого болю.

8. Якщо хворий намагається попередити рух, а суглоб здається «замерзлим», відбувається вторинний м'язовий спазм.

9. Метою лікування гострого гемартрозу є зупинка крововиливу в найкоротші терміни. Бажано це зробити, відразу ж після того, як хворий відчує «ауру», ніж після виникнення явного набряку та болю.

10. Провести клінічну оцінку хворого. Зазвичай, рентген та ультразвукове дослідження не показані.

**11. Ввести відповідну дозу концентрату для підвищення рівня фактора у хворого залежно від ситуації (Рівень 2) [2-5]**

12. Визначення, перераховані в Таблиці 5-1, рекомендуються для оцінки реакції на лікування гострого гемартрозу [1].

**13. Дати вказівки хворому уникати носіння важких предметів, накладити тугу пов'язку та підняти уражений суглоб (Рівень 3) [4]**

14. Передбачити іммобілізацію суглоба шиною до зникнення болю.

15. Навколо суглоба можна прикладати холодні пакети з льодом на 15-20 хвилин кожні чотири-шість годин для полегшення болю, якщо це допомагає. Уникати прямого контакту льоду зі шкірою [39].

**16. Якщо кровотеча не зупиняється, то може знадобитися друге введення. Якщо необхідно, повторити половину початкової дози протягом 12 годин (гемофілія А) або 24 годин (гемофілія В). (Рівень 3) [4]**

17. Якщо симптоми у хворого тривають більше трьох днів, може знадобитися подальша оцінка. Якщо симптоми не припиняються, а одержувані дані не змінюються, слід

підозрювати присутність інгібіторів, септичний артрит або перелом.

**18. Слід підкреслити, що реабілітація має бути активною частиною контролю епізодів гострих крововиливів у суглоби (Рівень 2) [4,6,7]**

- Щойно біль і набряк почнуть зникати, хворого слід змусити змінити положення ураженого суглоба з положення комфорту в положення функціональності, поступово зменшуючи згин, і намагатися досягти повного витягування.

- Це слід робити якомога далі з активним скороченням м'язів. Спочатку потрібно надавати щадну пасивну допомогу, а потім з обережністю розтягнути, якщо є гальмування роботи м'яза.

- Слід заохочувати ранній активний контроль м'язів для максимального зниження атрофії м'язів і попередження хронічної втрати рухливості суглоба.

- Активні вправи і пропріоцептивне тренування слід продовжувати до повної амплітуди рухливості суглоба, що була до крововиливу, і відновлення функціональності та розсіювання ознак гострого синовіту [8].

- Якщо вправи робляться правильно, то заміщення фактора перед вправами не потрібно.

**ТАБЛИЦЯ 5-1: ВИЗНАЧЕННЯ РЕАКЦІЇ НА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ГЕМАРТРОЗУ [1]**

Відмінна	Цілковите полегшення болю протягом 8 годин та/або цілковите зникнення ознак крововиливу після початкової ін'єкції та відсутність необхідності в подальшій замісній терапії протягом 72 годин.
Гарна	Значне полегшення болю та/або поліпшення ознак крововиливу протягом приблизно 8 годин після однієї єдиної ін'єкції, але є необхідність у введенні більше однієї дози замісної терапії протягом 72 годин для цілковитої регресії.
Помірна	Помірне полегшення болю та/або поліпшення ознак крововиливу приблизно протягом 8 годин після початкової ін'єкції, але є необхідність у більш, ніж одній ін'єкції протягом 72 годин, але без цілковитої регресії.
Відсутність реакції	Жодного покращення або мінімальне покращення, або погіршення стану, приблизно протягом 8 годин після початкової ін'єкції.

Примітка: Вищевказані визначення лікування гострого гемартрозу стосуються хворих на гемофілію з негативними інгібіторами. Ці визначення можуть змінюватися для хворих з позитивними інгібіторами, які отримують препарати з шунтованим механізмом дії, або хворих, які отримують концентрати факторів з подовженим періодом напіввиведення.

**Артроцентез**

**1. Використання артроцентезу (видалення крові з суглоба) може розглядатися в наступних ситуаціях:**

- крововилив, напружений і болючий суглоб, який не має ознак покращення протягом 24 годин після консервативного лікування;

- біль у суглобі неможливо полегшити;
- є доказ пошкодження нервово-судинного пучка;
- незвичайне підвищення місцевої або системної температури та інші докази інфекції (септичний артрит) (Рівень 3) [4,9,10]

2. Причиною крововиливу, що не зупиняється, слід розглядати присутність інгібіторів, незважаючи на адекватне заміщення фактора. Присутність інгібіторів слід виключити до спроб проведення артроцентезу.

3. Раннє видалення крові має теоретично знизити її руйнівний вплив на суглобовий хрящ [10]. Якщо є значне накопичення крові, це теж зменшить біль.

4. Артроцентез найкраще проводити після крововиливу в умовах суворої стерильності.

**5. Якщо необхідно, артроцентез слід проводити, коли рівень фактора зберігається, принаймні, на рівні 30-50 МО/дл протягом 48-72 годин. Артроцентез не можна проводити за обставин, коли такого замісного фактора немає в наявності. У присутності інгібіторів для цієї процедури, за потреби, слід використовувати інші гемостатичні засоби. (Рівень 3) [4]**

6. Слід використовувати голку з широким отвором, принаймні, 16-го калібру.

7. Суглоб необхідно іммобілізувати нетугою пов'язкою.

8. Носіння важких предметів слід уникати протягом 24-48 годин.

9. Фізіотерапію слід починати, як описано вище.

**5.2 М'язові крововиливи**

1. М'язові крововиливи можуть відбутися в будь-якому м'язі тіла, зазвичай через прямий удар або раптове розтягування.

2. М'язовий крововилив визначається як епізод крововиливу в м'яз, визначений клінічно та/або за допомогою візуалізуючих досліджень, зазвичай пов'язаний з болем та/або набряками та погіршенням функціональності, наприклад, кульгавістю через крововилив в задню частину гомілки [1].

3. Раннє розпізнавання та відповідне лікування м'язових крововиливів важливе для попередження стійкої контрактури м'язів, повторного крововиливу та утворення псевдопухлин.

4. Місця м'язових крововиливів, які пов'язані з пошкодженням нервово-судинного пучка, таких як глибокі групи м'язів-згиначів у кінцівках, вимагатимуть негайного лікування, щоб попередити стійке пошкодження і втрату функціональності. Ці групи включають:

- клубово-поперековий м'яз (ризик феморально-шкірного, стегнового та феморального паралічу);
- верхньо задні та глибокі задні відділи нижньої частини ноги (ризик пошкодження заднього великогомілкового та глибокого малогомілкового нерва);
- групу м'язів-згиначів передпліччя (ризик ішемічної контрактури Фолькмана).

5. Крововилив може також мати місце в поверхневих м'язах, таких як двоголовий м'яз, задні м'язи стегна (трицепс гомілки), литковий м'яз, чотириголовий м'яз і сідничні м'язи.

6. Симптоми м'язового крововиливу:

- ниючий біль у м'язі;
- утримання кінцівки в положенні комфорту;
- сильний біль при розтягуванні м'яза;
- біль при активному скороченні м'яза;
- напруга та болісність при пальпації та можливий набряк.

**7. Підвищити фактор хворого якомога швидше, бажано, коли хворий відчує перші ознаки дискомфорту або після травми. Якщо є ушкодження нервово-судинного пучка, підтримувати рівень від п'яти до семи днів або довше, залежно від симптомів (Рівень 3) [11-13]**

8. Дати спокій пошкодженій частини та підняти кінцівку.

9. На м'яз у положенні комфорту накласти шину та довести кінцівку до положення функціональності, наскільки дозволить біль.

10. Якщо це допомагає, навколо м'яза на 15-20 хвилин кожен годину можна прикладати холодні пакети з льодом. Лід не повинен контактувати безпосередньо зі шкірою.

11. У випадку крововиливів у критичні місця, що викликають синдром здавлювання, і якщо потрібна тривала реабілітація, часто необхідні неодноразові інфузії протягом двох-трьох днів або набагато довше (Рівень 5) [14, 15]

12. За хворим слід безперервно спостерігати на випадок пошкодження нервово-судинного пучка; в таких випадках може знадобитися фасціотомія. (Рівень 5) [16, 17]

13. Оскільки м'язові крововиливи можуть призвести до значної втрати крові, якщо необхідно, слід перевіряти та коригувати рівень гемоглобіну.

14. Фізіотерапію слід починати якомога швидше при зменшенні болю та проводити її поступово для відновлення повної довжини, сили та функціональності м'яза (Рівень 4) [12,18]

15. Під час цього процесу розумно застосовувати лікування фактором, крім тих випадків, коли фізіотерапевт має досвід у лікуванні гемофілії. Для цього може знадобитися періодичне накладання гіпсу або шин. У випадку пошкодження нерва потрібна підтримуюча пов'язка.

16. Біль, що посилюється під час фізіотерапії, може означати повторний крововилив і потребує регулярної оцінки. [19].

#### **Крововилив у клубово-поперекову область**

1. У цього типу м'язового крововиливу унікальний прояв. Ознаки можуть включати біль внизу живота, в паху, та/або в попереку і біль при розтягуванні, але не при обертанні, тазостегнового суглоба. При цьому в середній частині стегна може спостерігатися парестезія та інші ознаки здавлювання феморального нерва, такі як втрата колінного рефлексу та слабкість у чотириголовому м'язі. Симптоми можуть бути схожими на гострий апендицит, включаючи позитивні симптоми Щоткіна-Блумберга.

2. Терміново підвищити рівень фактора хворого. Підтримувати рівень від п'яти до семи днів або довше залежно від симптомів. (Рівень 4) [20-22]

3. Госпіталізувати хворого для спостереження та контролю болю. Дотримуватися суворого постільного режиму. Ходіння з милицями забороняється, оскільки для ходіння потрібне скорочення м'язів. (Рівень 4) [20-22]

4. Корисно підтвердити діагноз і спостерігати за одужанням за допомогою візуалізаційних досліджень (ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії або магнітно-резонансного дослідження). (Рівень 4) [20-22]

5. Обмежити активність хворого до зникнення болю та поліпшення розгинання стегна. Програма фізіотерапії з ретельним наглядом – ключ до відновлення повної активності та функціональності й попередження повторного крововиливу. До повернення до повної активності рекомендується відновлення повного розгинання стегна. (Рівень 4) [20-22]

6. При збереженні залишкового нервового дефіциту може знадобитися додаткова ортопедична підтримка.

#### **5.3. Кровотеча в центральній нервовій системі/травми голови**

1. Цей стан являє небезпеку для життя та вимагає термінової медичної допомоги. Спочатку провести лікування, потім оцінку.

2. Всі посттравматичні черепно-мозкові травми, підтвержені або підозрювані, як і серйозні головні болі,

мають розглядатися як внутрішньочерепні крововиливи. Не чекайте появи наступних симптомів, лабораторної або рентгенологічної оцінки.

3. Коли відбувається значна травма або мають місце подібні симптоми, слід негайно підвищити рівень фактора хворого. Подальші дози залежатимуть від результатів візуалізаційних досліджень. Підтримуйте рівень фактора доти, доки не буде визначена етіологія. Якщо крововилив підтверджено, підтримуйте адекватний рівень фактора протягом 10-14 днів. (Рівень 4) [23, 24]

4. Внутрішньочерепні крововиливи можуть бути показанням для довгострокової вторинної профілактики (від трьох до шести місяців), особливо, якщо спостерігається відносно високий ризик повторного епізоду (наприклад, у присутності ВІЛ-інфекції). (Рівень 3) [23, 25, 26]

5. Потрібен негайний медичний огляд та госпіталізація. Слід виконати комп'ютерну томографію або магнітно-резонансне дослідження мозку. На ранніх стадіях слід пройти неврологічну консультацію. (Рівень 4) [27, 28]

6. Сильні головні болі можуть також бути ознакою менінгіту у хворих з ослабленим імунітетом.

#### **5.4. Крововиливи в горло і шию**

1. Цей стан являє небезпеку для життя та вимагає термінової медичної допомоги, оскільки може привести до порушення прохідності дихальних шляхів. Спочатку провести лікування, потім оцінку.

2. У разі значної травми або появи симптомів слід негайно підвищити рівень фактора хворого. Підтримувати рівні фактора до зникнення симптомів. (Рівень 4) [15, 29, 30]

3. Госпіталізація та оцінка фахівцем істотно важливі. (Рівень 5) [15]

4. Для попередження крововиливу у хворих з сильним тонзилітом показано лікування фактором на додаток до лікування бактеріальними культурами і відповідними антибіотиками.

#### **5.5. Гострі крововиливи в шлунково-кишковий тракт (ШКТ)**

1. *Негайно* підвищити рівні фактора хворого, підтримувати рівень фактора до зупинки крововиливу та визначення етіології. (Рівень 4) [31, 32]

2. Гострі шлунково-кишкові крововиливи можуть проявлятися у вигляді гематемезису (блювання з кров'ю), кривавих або дьогтеподібних випорожнень.

3. При ознаках крововиливу в шлунково-кишковому тракті та/або гострого крововиливу в черевну порожнину потрібна медична оцінка і, можливо, госпіталізація.

4. Слід регулярно спостерігати за рівнем гемоглобіну. У міру необхідності лікувати шок або анемію.

5. Лікувати джерело крововиливу за показаннями.

6. Як допоміжну терапію можна використовувати ЕАСА або транексамову кислоту для хворих з дефіцитом фактора FVIII і хворих з дефіцитом фактора FIX, які не отримують лікування концентратами протромбінового комплексу.

#### **5.6. Гострі крововиливи в черевну порожнину**

1. Гострий крововилив у черевну порожнину, включаючи крововиливи в зачеревинну порожнину, може

проявлятися болем у животі та здуттям живота та може помилково сприйматися за інфекційні та інші захворювання, які вимагають хірургічного втручання. Він може також проявлятися у вигляді паралітичної непрохідності кишечника. Можуть знадобитися відповідні рентгенологічні дослідження.

**2. Негайно підвищити рівень фактора пацієнта. Підтримувати рівні фактора до з'ясування етіології, потім лікувати при консультації з фахівцем. (Рівень 4) [15, 29, 30]**

### 5.7. Очні крововиливи

1. Такі крововиливи зустрічаються рідко, якщо вони не пов'язані з травмою або інфекцією.

**2. Негайно підвищити рівень фактора пацієнта. Підтримувати рівні фактора як показано. (Рівень 4) [15, 29, 30]**

3. Якомога швидше хворого має оглянути офтальмолог.

### 5.8. Нирковий крововилив

**1. Безболісну гематурію слід лікувати повним ліжковим режимом та інтенсивним насиченням організму водою (3 літри на м<sup>2</sup> площі поверхні тіла) протягом 48 годин. При інтенсивному насиченні організму водою уникати використання DDAVP. (Рівень 4) [33]**

**2. Підвищити рівні фактора хворого, якщо є болі або неминаюча макроскопічна гематурія, і тримати під контролем згустки крові та непрохідність сечових шляхів. (Рівень 4) [33, 34]**

**3. Не використовувати антифібринолітичні засоби (Рівень 4) [33]**

4. Якщо гематурія (макро- або мікроскопічна) не припиняється або є повторні крововиливи, для оцінки місцевої причини важливо, щоб хворого оглянув уролог.

### 5.9. Крововиливи в ротову порожнину

1. Для визначення джерела крововиливу важлива якнайшвидша консультація зі стоматологом або щелепно-лицьовим хірургом. Найпоширеніші причини – це:

- видалення зубів;
- кровоточивість ясен, часто через погану гігієну ротової порожнини;
- травма.

2. Для лікування крововиливу необхідно передбачити місцеві види лікування:

- пряме натискання на зону, використовуючи вологий марлевий валик протягом, щонайменше, 15 хвилин;
- накладення швів, щоб закрити рану;
- застосування місцевих гемостатичних препаратів;
- антибіотики, особливо при кровоточивості ясен через погану гігієну ротової порожнини;
- використання ЕАСА або транексамової кислоти як рідини для полоскання рота.

3. Відповідна доза звичайного парацетамолу/ацетамінофену може допомогти контролювати біль.

**4. Уникати систематичного використання антифібринолітичних засобів для хворих з дефіцитом фактора FIX, які лікуються великими дозами концентратів протромбінового комплексу або хворих з інгібіторами, які лікуються активованими концентратами протромбінового комплексу (АКПК). (Рівень 4) [35, 36]**

5. За вказівкою центру з лікування гемофілії може знадобитися заміщення фактора.

**6. Якщо це необхідно, слід використовувати оральні форми ЕАСА або транексамової кислоти. (Рівень 4) [37, 38]**

7. Порадьте хворому уникати ковтання крові.

8. Порадьте хворому використовувати рідину для полоскання рота не раніше, ніж через день після зупинки кровотечі.

9. Порадьте хворому дотримуватися щадної дієти протягом декількох днів.

10. Провести оцінку та лікувати анемію за показаннями.

### 5.10. Носові кровотечі (епістаксис)

1. Нахилити голову хворого вперед, щоб він не ковтав кров, і попросити його м'яко видихати дрібні згустки. Протягом 10-20 хвилин слід притискати марлю, змочену в крижаній воді, до передньої м'якої частини носа.

2. Часто, якщо кровотеча не сильна та не повторюється, не виникає необхідності в терапії заміщення фактора. [15,29].

3. Антигістамінні препарати та лікарські засоби від закладення носа корисні для кровотеч, характерних для алергій, інфекцій верхніх дихальних шляхів і сезонних змін.

4. При частих та тривалих кровотечах провести оцінку наявності анемії та застосувати відповідне лікування.

5. Корисне місцеве прикладання марлі, змоченої ЕАСА або транексамовою кислотою.

6. Якщо кровотеча не минає або повторюється, проконсультуйтеся з отоларингологом. Для контролю кровотечі може знадобитися передня та задня тампонада носа.

7. Носову кровотечу часто можна попередити, підвищуючи вологість в навколишньому середовищі, застосовуючи гелі (наприклад, вазелін або краплі сольового розчину/гель) на слизову оболонку носа для збереження вологості, або застосовуючи сольовий спрей.

### 5.11. Крововилив у м'які тканини

1. Симптоми залежатимуть від місця крововиливу.

2. Для багатьох поверхневих крововиливів у м'які тканини терапія заміщення фактора не потрібна. Може бути корисним застосування тугих пов'язок і льоду [15, 29].

3. Проведіть оцінку хворого на ступінь тяжкості крововиливу і можливість впливу на м'язи та нервово-судинну систему. Виключіть можливу травму ділянок, де розташовано життєво важливі органи, такі як голова або черевна порожнина.

4. Крововиливи у позачеревинну порожнину, мошонку, сідниці або стегна можуть привести до значної втрати крові. Якщо є підозра на такого роду ситуацію, слід негайно лікувати фактором.

5. Слід регулярно спостерігати за рівнями гемоглобіну та основними показниками життєдіяльності.

### 5.12. Рани і садна

1. Для лікування неглибоких ран необхідно очистити рану, туго перебинтувати і потім накласти стерильний лейкопластир.

**2. Для глибоких ран підвищити рівень фактора, а потім накласти шви. (Рівень 4) [15, 29, 30]**

3. Шви можна знімати після введення концентрату фактора.

### Бібліографія

1. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012 (in press).

2. Aronstam A, Wassef M, Choudhury DP, Turk PM, McLellan DS. Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. *Lancet* 1980 Jan 26;1(8161):169-71.
3. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, Cartlidge J, McLellan D. A double-blind controlled trial of two dose levels of factor VIII in the treatment of high risk haemarthroses in haemophilia A. *Clin Lab Haematol* 1983; 5(2): 157-63.
4. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011; 17(3): 383-92.
5. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov; 31(5):538-43.
6. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
7. Mulder K. Exercises for People with Hemophilia. Montreal: World Federation of Hemophilia 2006.
8. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):513-7.
9. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1972;31:423.
10. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16.
11. Aronstam A, Browne RS, Wassef M, Hamad Z. The clinical features of early bleeding into the muscles of the lower limb in severe haemophiliacs. *J Bone Joint Surgery* 1983;65-B(1):19-23.
12. Beyer R, Ingerslev J, Sørensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(6):926-31.
13. Raitlon GT, Aronstam A. Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia clinical features and treatment. *J Bone Joint Surgery* 1987;69-B(1):100-102.
14. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010;6:37-42.
15. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010 Aug;39(2):158-65.
16. Llinás A, Silva M, Pasta G, Luck JV, et al. Controversial subjects in musculoskeletal care of haemophilia: cross fire. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):132-5.
17. Rodriguez-Merchan EC. Orthopedic management in hemophilia: a Spanish outlook. *Semin Hematol* 2008;45(2 Suppl 1): S58-63.
18. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia – a global perspective. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):136-45.
19. Beeton K, Cornwell J, Alltree J. Rehabilitation of muscle dysfunction in hemophilia, 2nd edn. World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia monograph 24. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2012.
20. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders- experience from one centre. *Haemophilia* 2003;9(6):721-6.
21. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia* 2005;11(5):463-7.
22. Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, De Saez AR. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clin Orthop Relat Res* 1996;(328):19-24.
23. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2008;140(4):378-84.
24. Nakar C, Cooper DL, DiMichele D. Recombinant activated factor VII safety and efficacy in the treatment of cranial haemorrhage in patients with congenital haemophilia with inhibitors: an analysis of the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry (2004-2008). *Haemophilia* 2010;16(4):625-31.
25. Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E, Altuner Torun Y, Coskun A, Menku A, Mutlu FT, Karakukcu M. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst* 2011;27(11):1963-6.
26. Zanon E, Iorio A, Rocino A, Artoni A, Santoro R, Tagliaferri A, Coppola A, Castaman G, Mannucci PM; the Italian Association of Hemophilia Centers. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia* 2012;18(1):39-45.
27. Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, et al. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period – the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia* 2007;13(5):552-9.
28. Witmer CM, Manno CS, Butler RB, Raffini LJ. The clinical management of hemophilia and head trauma: a survey of current clinical practice among pediatric hematology/oncology physicians. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(3):406-10.
29. Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs* 1995 Dec;21(6):531-8.
30. Guthrie TH Jr, Sacra JC. Emergency care of the hemophilic patient. *Ann Emerg Med* 1980 Sep;9(9):476-9.
31. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(2):360-2.
32. Mittal R, Spero JA, Lewis JH, Taylor F, Ragni MV, Bontempo FA, Van Thiel DH. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology* 1985; 88(2):515-22.
33. Quon DV, Konkle BA. How we treat haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(4):683-5.
34. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol* 2003;70(6):410-2.
35. Kane MJ, Silverman LR, Rand JH, Paciucci PA, Holland JF. Myonecrosis as a complication of the use of epsilon amino-caproic acid: a case report and review of the literature. *Am J Med* 1988 Dec;85(6):861-3.
36. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
37. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
38. Vinall C, Stassen LF. The dental patient with a congenital bleeding disorder. *J Ir Dent Assoc* 2008 Feb-Mar;54(1):24-8.
39. D'Young AI. Domiciliary application of CryoCuff in severe hemophilia: qualitative questionnaire and clinical audit. *Haemophilia* 2008; 14:823-7.

## 6. УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ГЕМОФІЛІЇ

### 6.1. Ускладнення з боку кістково-м'язової системи

1. Найбільш поширеними ділянками крововиливів є крововиливи в суглоби і м'язи кінцівок.

2. Залежно від тяжкості захворювання, епізоди крововиливів мають частий і спонтанний характер без будь-якої очевидної причини (див. Таблицю 1-1).

3. У дитини з тяжкою гемофілією перший гемартроз зазвичай відбувається, коли дитина починає повзати та ходити; зазвичай у віці до двох років, але іноді пізніше.

4. При неадекватному лікуванні повторювані крововиливи призведуть до прогресуючого погіршення стану суглобів і м'язів, до різкої втрати функціональності через втрату рухливості, м'язової атрофії, болю та деформації суглобів, і контрактур протягом перших-других десяти років життя [1,2].

### **Синовіт**

1. Після гострого гемартрозу запалюється синовіальна оболонка; вона гіперемована та легко травмується.

2. Відсутність лікування гострого синовіту може призвести до повторного гемартрозу [1,2].

3. На цій стадії суглоб потрібно захистити за допомогою шини або пов'язки під тиском.

4. Активність слід обмежити доти, доки набряк і температура не повернуться до вихідного стану.

5. У деяких випадках може бути корисно ввести інгібітори ЦОГ-2.

6. Амплітуда рухів на перших порах не порушена. Діагноз гемартрозу або синовіту ставиться шляхом проведення детального огляду суглоба.

7. Присутність синовіальної гіпертрофії може бути підтверджено ультразвуковою або магнітно-резонансним дослідженням. Оглядова рентгенограма та особливо магнітно-резонансне дослідження можуть допомогти визначити широту остеохондральних змін.

8. При повторних крововиливах синовіальна оболонка стає хронічно запаленою і гіпертрофується, а суглоб здається припухлим (набряк зазвичай не сильний і не надто хворобливий): це хронічний синовіт.

9. При збільшенні набряку пошкодження суглобів, атрофія м'язів і втрата рухливості прогресують у хронічну гемофілічну артропатію.

10. Метою лікування є встановлення контролю над синовіальною оболонкою у максимально можливі короткі терміни та збереження функціональності суглоба (Рівень 5) [3,4]. Варіанти лікування включають:

▪ **заміщення концентрату фактора, бажано, при введенні з частотою і рівнями доз, достатніх для попередження періодичних крововиливів (Рівень 2) [5-8]**

- Якщо концентрати доступні в достатніх дозах, то корисні короткі курси (6-8 тижнів) вторинної профілактики з інтенсивної фізіотерапією.

▪ **фізіотерапію (Рівень 2) [9,10], що включає:**

- щоденні вправи для підвищення сили м'язів і підтримки амплітуди рухів в суглобі;
- методики зменшення вторинного запалення, якщо такі є [11];
- функціональне тренування [12].

▪ **курс лікування нестероїдними протизапальними препаратами (інгібітори ЦОГ-2), які можуть зменшити запалення (Рівень 2) [13,14].**

▪ функціональні методи лікування, які дозволяють суглобу рухатися, але обмежують рух на кінцевій точці амплітуди руху, де синовіальна оболонка може бути травмована, і які можуть попередити нові крововиливи. [15].

▪ синовектомію

### **Синовектомія**

1. Синовектомію слід розглядати, якщо хронічний синовіт продовжує проявлятися з частими повторюваними крововиливами, які не контролюються іншими засобами. Варіанти синовектомії включають хімічний та радіоізотопний синовіортез і артроскопічну або відкриту хірургічну синовектомію. (Рівень 4) [16,17]

2. Нехірургічна синовектомія – це метод лікування, якому слід надавати перевагу.

3. **Радіоізотопна синовектомія, яка використовує чистий бета-випромінювач (фосфор-32 або ітрій-90), високоефективна, не має побічних ефектів і може виконуватися амбулаторно. (Рівень 4) [18,19]**

▪ Однієї дози фактора згортання часто досить для однієї ін'єкції ізотопу.

▪ Реабілітація менш інтенсивна, ніж після хірургічної синовектомії, але все одно потрібна, щоб допомогти хворому знову відновити сили, пропріоцепцію та нормальне функціональне використання суглоба.

4. Якщо радіоізотопу немає в наявності, то адекватною альтернативою є хімічний синовіортез з рифампіцином або хлоргідратом окситетрацикліну [20,21].

▪ Хімічний синовіортез включає щотижневі ін'єкції доти, доки синовіт не буде взято під контроль.

▪ Ці болісні ін'єкції вимагають введення внутрішньосуглобового ксилокаїну за декілька хвилин до ін'єкції склеротизуючого агента, безпечних засобів для прийому всередину (комбінований препарат з ацетамінофеном/парацетамолом та опіоїдом) і дози концентрату фактора до кожної ін'єкції.

▪ Низька ціна хімічного засобу компенсується необхідністю багатократних ін'єкцій концентрату фактора.

▪ Рекомендується реабілітація, показана для радіоактивної синовектомії.

5. Хірургічна синовектомія, відкрита або артроскопічна, вимагає великого запасу фактора згортання як для хірургічної операції, так і для тривалого періоду реабілітації. Цю процедуру має виконувати досвідчена бригада в спеціалізованому центрі з лікування гемофілії. Вона розглядається тільки тоді, коли менш інвазивні та однаково ефективні процедури безуспішні.

### **Хронічна гемофілічна артропатія**

1. Хронічна гемофілічна артропатія може розвинутися в будь-який час, починаючи з другого десятиріччя життя (а іноді раніше), залежно від тяжкості крововиливу та його лікування.

2. Цей процес починається безпосередньо після потрапляння крові на хрящову тканину суглоба під час гемартрозу [1,2] і посилюється при тривалому хронічному синовіті та повторному гемартрозу, призводячи до необоротного ураження суглоба.

3. При тривалій втраті хрящової тканини розвивається прогресивний артрит, який включає:

- вторинні контрактури м'язких тканин;
- атрофію м'язів;
- ангулярну деформацію.

4. Деформація може також збільшуватися контрактурою, що розвивається слідом за м'язовими крововиливами або невропатією.

5. Зазвичай має місце втрата рухливості та згинальна контрактура, яка призводить до найбільш значної втрати функціональності.

6. Рухи в суглобі та носіння важких предметів можуть бути надзвичайно болючими.

7. У міру погіршення стану суглоба набряк зменшується через прогресуючий фіброз синовіальної оболонки та капсули.

8. У міру розвитку анкілозу в суглобі болі можуть зменшитися або зникнути.

9. Рентгенографічні ознаки хронічної гемофілічної артропатії залежать від стадії захворювання:

- Рентгенографічні знімки показують лише пізні остеохондральні зміни [22,23].

- Ультразвукове або магнітно-резонансне дослідження покажуть ранні зміни м'яких тканин і остеохондральні зміни [24-26].

- Звуження хрящового простору варіює від мінімального до його цілковитого зникнення.

- Розвивається кісткова ерозія і субхондральні кісткові цисти, які призводять до руйнування кісткових поверхонь суглобів, і згодом до ангулярних деформацій.

- Може виникнути фіброзний/кістковий анкілоз [27].

10. Мета лікування – поліпшити функціонування суглобів, полегшити біль і допомогти хворому продовжити/відновити нормальну активність у повсякденному житті.

11. Лікування хронічної гемофілічної артропатії залежить від:

- стадії захворювання;
- симптомів хворого;
- впливу на спосіб життя і функціональні можливості хворого;

- доступності ресурсів.

12. **Біль слід контролювати за допомогою відповідних безпечних засобів. Для полегшення болю при артриті можна використовувати певні інгібітори ЦОГ-2. (Див розділ «Контроль болю»). (Рівень 2) [13,14]**

13. **На цій стадії дуже важливим елементом лікування є контрольована фізіотерапія, спрямована на збереження сили м'язів і функціональних здібностей. Якщо в результаті фізіотерапії має місце повторний крововилив, то може знадобитися вторинна профілактика. (Рівень 2) [9,10]**

14. Інші консервативні методи лікування включають:

- періодичне накладення гіпсової пов'язки для виправлення деформацій [28,29].

- фіксація і використання ортопедичних засобів для підтримки хворобливих і нестабільних суглобів [15]

- допоміжні пристосування для ходьби або пересування для зменшення навантаження на суглоби, що несуть навантаження

- адаптація до умов вдома, в школі і на роботі, яка дозволяла б брати участь в суспільній активності і роботі і полегшити активність у повсякденному житті [30].

15. Якщо ці консервативні заходи не здатні забезпечити задовільного полегшення болю і поліпшеної функціональності, може розглядатися хірургічне втручання. Хірургічні процедури залежно від окремого захворювання, що вимагає виправлення, можуть включати:

- вивільнення позасуглобових м'яких тканин для лікування контрактур

- артроскопію для ліквідації внутрішньосуглобових спайок і корекції утисків [31]

- остеотомію для корекції ангулярної деформації.

- протетичну заміну суглоба при важких формах захворювання, включаючи великі суглоби (коліно, стегно, плече, лікоть) [32].

- синовектомію ліктя за допомогою видалення радіальної голівки променевої кістки [33].

- артрорез секторної кістки, який є прекрасним засобом полегшення болю і корекції деформацій з помітним поліпшенням функціональності. Нещодавній прогрес в хірургії заміни щиколотки може стати альтернативним лікуванням для хворих на гемофілію в майбутньому [34,35].

16. **Для проведення будь-якої хірургічної процедури мають бути доступні адекватні ресурси, включаючи достатню кількість концентратів фактора і післяопераційну реабілітацію (Рівень 3) [36-38]**

### *Принципи фізіотерапії/фізичної медицини при гемофілії*

1. Фізіотерапевти і лікарі з професійних захворювань та/або терапевти фізичної медицини мають бути ядром бригади з лікування гемофілії. Їхня робота з хворими та їхніми сім'ями повинна починатися з часу встановлення діагнозу, і вони залишаються важливими для хворого протягом усього його життя.

2. Їхні роль в лікуванні хворого з гемофілією включає наступне [9,39-41]:

- Оцінка:

- визначення місця гострої кровотечі;
- регулярна оцінка протягом усього життя;
- оцінка перед хірургічною операцією.

- Підвищення рівня обізнаності:

- хворих та їхніх сімей з питань кістково-м'язових ускладнень та їхнього лікування;
- шкільного персоналу з питань відповідних типів активності для дитини, термінової допомоги в разі крововиливів, і адаптації активності, які можуть знадобитися після крововиливів.

- Лікування гострих крововиливів, хронічного синовіту і хронічної артропатії з використанням різних методів, включаючи гідротерапію, тепло, лід, електростимуляцію нервів, імпульсну діатермію, ультразвук, а також різні ортези для полегшення болю та відновлення функціональності.

### *Псевдопухлини*

1. Псевдопухлини – це потенційно загрозливий для життя стан кінцівок, унікальний для гемофілії, який розвивається в результаті неадекватного лікування крововиливів в м'які тканини, зазвичай у м'язи, прилеглі до кістки, які можуть бути безпосередньо уражені. Вони найчастіше спостерігаються в довгій трубчастій кістці або тазу.

2. За відсутності лікування псевдопухлина може досягти величезних розмірів, чинячи тиск на нервово-судинні структури та призводячи до патологічних переломів. У шкірі може утворитися нориця.

3. Діагноз ставлять шляхом фізичного виявлення локалізованої маси.

4. Рентгенографічні дані показують масу м'якої тканини зі зруйнованою прилеглою кісткою.

5. Більш детальну і точну оцінку псевдопухлини можна отримати за допомогою комп'ютерної томографії та магнітно-резонансного дослідження.

6. Лікування залежить від місця, розміру, темпів зростання та впливу на прилеглі структури. Варіанти лікування включають заміщення фактора та спостереження, аспірацію і хірургічну абляцію.

- **Рекомендується шеститижневий курс лікування фактором з подальшим повторенням магнітно-резонансного дослідження. Якщо пухлина зменшується, продовжувати**

лікування фактором і періодично повторювати магнітно-резонансне дослідження. (Рівень 4) [42, 43]

▪ Якщо необхідно, провести хірургічну операцію; вона пройде набагато легше, якщо пухлина скоротилася в розмірах.

▪ Аспірація псевдопухлини з наступною ін'єкцією фібринового клею, артеріальною емболізацією або рентгенотерапією може допомогти загоєнню деяких пошкоджень. Для інших може знадобитися хірургічна операція (Рівень 4) [44, 45]

▪ Видалення хірургічним шляхом, включаючи ампутацію кінцівки, може знадобитися для великих псевдопухлин, особливо якщо вони спричиняють ерозію великих кісток. Великі псевдопухлини в черевній порожнині можуть бути особливо важкими для хірургічного лікування гемофілії; хірургічну операцію мають проводити тільки бригади з досвідом лікування гемофілії.

### Переломи

1. У хворих на гемофілію переломи зустрічаються не часто, можливо через більш низьку здатність до пересування і більш низьку інтенсивність фізичної активності [46]. Однак хворий з гемофілічною артропатією може ризикувати отримати переломи навколо суглобів зі значною втратою амплітуди рухливості та в кістках з остеопорозом.

2. Для лікування перелому потрібно негайне заміщення фактора. (Рівень 4) [46-48]

3. Рівні факторів згортання слід підвищити, щонайменше, до 50% і підтримувати від трьох до п'яти днів. (Рівень 4) [3, 46-48]

4. Більш низькі рівні можна буде підтримувати від 10 до 14 днів, доки перелом не стабілізується, та для попередження крововиливу в м'які тканини.

5. План лікування має відповідати окремим типам переломів, включаючи оперативне лікування при адекватному введенні концентратів фактора згортання.

6. Слід уникати циркулярних гіпсових пов'язок; краще надавати перевагу використанню шини. (Рівень 4) [46]

7. Для складних/інфікованих переломів можуть знадобитися зовнішні фіксатори [49].

8. Тривалої іммобілізації, яка може призвести до значного обмеження амплітуди руху в прилеглих суглобах, слід уникати.

9. Для відновлення амплітуди рухливості, м'язової сили і функціональності фізіотерапію слід починати, щойно перелом стабілізується. [39].

### Принципи ортопедичного хірургічного втручання при гемофілії

Див. важливі принципи, які стосуються проведення хірургічних процедур хворим на гемофілію, в розділі «Хірургічні та інвазивні процедури». Окремі питання, пов'язані з ортопедичним хірургічним втручанням, включають наступне:

1. Хірурги-ортопеди мають отримати спеціальне навчання для проведення хірургічного лікування хворих на гемофілію [3].

2. При виконанні планової хірургічної операції на декількох ділянках в один і той же час або постадійно розумно передбачити використання концентратів факторів згортання. (Рівень 3) [50]

3. Можна використовувати місцеві препарати, що сприяють згортанню. Фібриновий клей корисний для контролю

просочування при проведенні операції на великих площах. (Рівень 3) [36, 51, 52]

4. Післяопераційний догляд за хворими з гемофілією вимагає ретельного спостереження за боєм і частого використання високих доз безпозаспокійливих лікарських засобів безпосередньо в післяопераційний період. (Рівень 5) [36]

5. Важливий добре налагоджений зв'язок з бригадою післяопераційної реабілітації [39]. Знання деталей виконаної операції та передопераційний стан суглобів дозволить полегшити планування відповідної програми реабілітації.

6. Післяопераційну реабілітацію має проводити фізіотерапевт з досвідом лікування гемофілії.

7. У хворих з гемофілією реабілітація може проходити повільніше.

8. Для того, щоб дозволити хворому робити відповідні вправи та збільшувати обсяг рухів, важливий адекватний контроль болю.

9. Ці принципи також застосовні при фіксації переломів і видалення псевдопухлин.

### 6.2. Інгібітори

1. «Інгібітори» при гемофілії стосуються антитіл імуноглобуліну (IgG), які нейтралізують фактори згортання.

2. На сьогодні, коли концентрати факторів згортання проходять відповідну вірусну інактивацію, інгібітори факторів FVIII і FIX вважаються найсильнішими ускладненнями при лікуванні гемофілії.

3. Присутність нового інгібітора слід підозрювати у будь-якого хворого, який клінічно не відповідає на лікування факторами згортання, особливо якщо він раніше відповідав на таке лікування. У цій ситуації шанси на повернення до норми і період напіввиведення перелитого фактора згортання сильно знижуються.

4. Інгібітори частіше зустрічаються у хворих з важкими формами гемофілії в порівнянні з хворими з помірною або легкою формами гемофілії.

5. Кумулятивна частота (тобто ризик протягом життя) розвитку інгібітора при важкій гемофілії типу А знаходиться в діапазоні 20-30% і приблизно 5-10% при помірній та легкій формі захворювання [53-54].

6. У розвинених країнах при тяжкій формі гемофілії типу А інгібітор в середньому розвивається до 3 років життя і раніше. При помірній та легкій гемофілії типу А інгібітор розвивається ближче до 30 років і часто спостерігається при інтенсивному лікуванні фактором FVIII під час хірургічної операції [55, 56].

7. При тяжкій гемофілії інгібітори не змінюють локалізацію, частоту чи тяжкість крововиливів. При помірній або легкій гемофілії інгібітори можуть нейтралізувати ендогенно синтезований фактор FVIII, при цьому фактично перетворюючи фенотип хворого на тяжкий.

8. Прояви крововиливів при помірній/легкій гемофілії, ускладненій інгібіторами, частіше нагадують прояви, що спостерігаються у хворих з набутою гемофілією типу А (через аутоантитіла фактора FVIII з великим переважанням підшкірних, у слизову оболонку, урогенітальних і шлунково-кишкових крововиливів. [57]. Отже, ризик сильних ускладнень або навіть смертельного результату від крововиливу у цих хворих може бути значним.

9. Інгібітори набагато рідше зустрічаються при гемофілії В і мають місце у менш ніж 5% уражених хворих [58].



10. У всіх випадках інгібітори ускладнюють лікування гемофілії замінними концентратами факторів. Тому хворі, які перебувають на терапії фактором згортання, повинні проходити скринінгові тести на розвиток інгібітора.

11. Підтвердження присутності інгібітора та підрахунок титру виконується в лабораторії, переважно з використанням Піджемеген-модифікованого аналізу Бетезда (див. «Тестування інгібітора»). (Рівень 1) [59, 60]

12. Дітям скринінг на інгібітори слід проводити один раз кожні 5 днів лікування фактором до 20 днів лікування, кожні 10 днів лікування фактором між 21 і 50 днем лікування, і, принаймні, два рази на рік протягом 150 днів лікування. (Рівень 5) [61]

13. Для дорослих, що більш ніж 150 днів отримували лікування фактором, крім 6-12-місячної оцінки, будь-яка відсутність реакції на замісну терапію концентратів адекватного фактора у хворих, які раніше мали реакцію, є показанням для оцінки на наявність інгібітора. (Рівень 3) [56, 62-64]

14. Вимірювання інгібітора слід також проводити у всіх хворих, які інтенсивно лікувалися протягом понад п'яти днів, протягом чотирьох тижнів з моменту останнього впливання. (Рівень 4) [63,65]

15. Інгібітори слід також оцінювати перед хірургічною операцією або якщо тести на повернення до норми не такі, як очікуються, і якщо в післяопераційний період клінічна реакція на лікування крововиливу нижче оптимальної. (Рівень 2) [53, 63, 66]

16. Інгібітор низької реакції визначається як рівень інгібітора, який постійно утримується на рівні < 5 ОБ/мл, в той час як інгібітор високої реакції визначається за рівнем  $\geq 5$  ОБ/мл.

17. Інгібітори високої реакції мають тенденцію не зникати. Якщо їх не лікувати протягом тривалого часу, рівні титрів можуть впасти і навіть не виявлятися, але при цьому повторне лікування окремими продуктами фактора через три-п'ять днів може дати повторну анамнестичну реакцію.

18. Деякі інгібітори з низьким титром мають транзиторну форму, зникаючи протягом шести місяців початкового документування, незважаючи на нещодавне антигенне лікування концентратами фактора.

19. Інгібітори з дуже низькими титрами можуть не виявлятися тестом на інгібітори Бетезда, але можуть бути виявлені через низький рівень повернення до норми та/або скороченого періоду напіввиведення (T-1/2) після введення фактора згортання.

#### *Лікування крововиливів*

1. Лікування крововиливів у хворих з інгібіторами потрібно проводити за консультації з центром, що має досвід їхнього лікування. (Рівень 5) [63, 67]

2. Вибір лікувального препарату слід ґрунтувати на титрі інгібітора, зареєстрованій клінічній реакції на препарат, а також враховуючи місце та характер крововиливу. (Рівень 4) [63, 68]

3. Хворих з інгібіторами низької реакції можна лікувати окремими замінними факторами з набагато більш високими дозами, якщо можливо, щоб нейтралізувати інгібітор фактором підвищеної активності та зупинити крововилив (Рівень 4) [63, 68]

4. Хворих інгібіторами високої реакції в анамнезі, але з низькими титрами, можна лікувати таким самим чином

при наданні невідкладної допомоги, доки не відбудеться анамнестична реакція, зазвичай через три-п'ять днів, включаючи подальше лікування концентратами, які містять тільки відсутній фактор. (Рівень 4) [63, 68]

5. Свинячий фактор VIII, що виготовляється з плазми крові свиней, продемонстрував ефективність при зупинці крововиливів у деяких хворих. Препарати, похідні від плазми, зараз замінюються рекомбінантом концентрату свинячого фактора VIII, який на сьогодні проходить клінічні випробування.

6. При рівні інгібітора > 5 ОБ низька ймовірність того, що заміщення специфічного фактора буде ефективним для подолання інгібітора без терапії безперервної інфузії ультрависокої дози.

7. Альтернативні препарати включають шунтуючі засоби, такі як рекомбінант фактора VIIa (rFVIIa) та концентрати протромбінового комплексу (КПК), включаючи їхні активовані форми (АКПК).

8. Ефективність двох доз rFVIIa і однієї дози АКПК для лікування крововиливу в суглоб виявилася по суті відповідною. (Рівень 2) [69]

9. Треба зауважити, що деякі хворі реагують краще на один препарат, ніж на інший, що підкреслює необхідність індивідуалізованої терапії. (Рівень 2) [69, 70]

10. Анамнестичної імунної реакції слід очікувати у хворого з гемофілією В та інгібітором фактора FIX, який лікується концентратами протромбінового комплексу – активованими або неактивованими – оскільки всі ці концентрати містять фактор FIX.

11. З іншого боку, ризик анамнестичної реакції у хворих з гемофілією А та інгібітором, який лікується (активованим) концентратом протромбінового комплексу, може змінюватися залежно від концентрату та вмісту в ньому фактора FVIII, який зазвичай мінімальний. Згідно з оцінкою, АКПК призводить до анамнестичних реакцій приблизно у 30% пацієнтів з інгібіторами фактора FVIII.

12. Хоча спостерігався інтерес до використання імунопригнічувальних терапій для хворих з інгібіторами, їхня роль поки не визначена, і поки немає загальної згоди про їхнє місце в лікуванні таких хворих.

#### *Алергічні реакції у хворих з гемофілією В*

1. Майже у 50% хворих на гемофілію В з інгібіторами можуть розвиватися сильні алергічні реакції, включаючи анафілаксію, на введення фактора FIX. Такі реакції можуть бути першим симптомом розвитку інгібітора.

2. Хворих, яким щойно поставили діагноз гемофілії В, особливо хворих з сімейним анамнезом захворювання та/або з генетичними дефектами, схильними до розвитку інгібітора, слід лікувати в клініці чи лікарні, яка має можливість лікувати сильні алергічні реакції під час перших 10-20 сеансів лікування концентратами фактора FIX. Реакції можуть розвиватися пізніше, але вони можуть бути менш сильними (Рівень 4) [71-72]

#### *Індукція імунної толерантності*

1. У хворих з тяжкою гемофілією А ліквідація інгібіторів часто можлива шляхом проведення терапії індукції імунної толерантності (ІІТ). (Рівень 2) [73, 74]

2. До терапії ІІТ хворі з високою відповіддю мають уникати продуктів фактора FVIII, щоб дозволити титрам інгібітора зменшитися та уникнути постійного

анамнестичного зростання. Як відзначалося, у деяких хворих можуть також розвинутися анамнестичні реакції на неактивні молекули фактора FVIII, що містяться в АКПК. (Рівень 2) [75]

3. Оптимальний режим (продукт або доза) для терапії ПТ все ще визначається. Міжнародні випробування, у яких робилося порівняння введення 50 МО/кг три рази на тиждень з 200 МО/кг на добу, були нещодавно зупинені через занепокоєння з приводу їх безпеки (підвищена кількість внутрішніх крововиливів) в групі, в якій вводили низьку дозу, в очікуванні детального аналізу та інтерпретації даних [76].

4. Реакція на ПТ може бути менш сприятлива у хворих з помірно/легкою гемофілією [63].

5. Досвід лікування хворих на гемофілію В терапією ПТ обмежений. Принципи лікування у цих хворих схожі, але рівень успіху набагато нижчий, особливо у хворих, у яких інгібітор асоціюється з алергічним діатезом.

6. У хворих на гемофілію В з інгібітором та історією виражених алергічних реакцій на фактор FIX під час терапії ПТ може розвинутися нефротичний синдром, який не завжди оборотний після закінчення цієї терапії. Режими альтернативного лікування, включаючи імунопригнічувальну терапію, згідно зі звітами, успішні. [77].

#### ***Хворі, що переходять на нові концентрати***

1. Для величезної більшості хворих перехід на інші препарати не призводить до розвитку інгібітора.

2. Однак, в окремих випадках, з введенням нових концентратів фактора FVIII інгібітори розвивалися у хворих, які вперше отримували лікування.

3. У таких хворих інгібітори зазвичай зникають після припинення введення нового препарату.

**4. За хворими, які переходять на нові концентрати фактора, слід спостерігати на предмет розвитку інгібітора. (Рівень 2) [53]**

#### **6.3. Ускладнення, що виникають через інфекції, які передаються при переливанні крові, та інші інфекції**

1. Поява та передача інфекцій ВІЛ, вірусу гепатиту В і вірусу гепатиту С через препарати факторів згортання призвела до високої смертності хворих на гемофілію у 1980-х роках і на початку 1990-х років [78, 79].

2. Багато досліджень, проведених в усьому світі, вказують на те, що передача інфекцій ВІЛ, вірусу гепатиту В і вірусу гепатиту С через концентрати фактора майже цілковито усунена [80,81].

3. Це стало результатом вживання деяких заходів щодо пом'якшення ризику, які включають ретельний відбір донорів і скринінг плазми, ефективних кроків для знищення вірусів під час процесу виготовлення та прогресу в чутливості діагностичних технологій виявлення різних патогенів [82].

4. За останні десять років, особливо в розвинених країнах, були прийняті концентрати рекомбінантів фактора. Рекомбінантні продукти зробили значний внесок в зниження ризику інфекцій.

5. Поява та вторинна поява інфекцій, багато з яких несприйнятливі до наявних заходів зі зниження ризику, ставлять нові завдання. Ці інфекції включають віруси без ліпідної оболонки і пріони, які досі важко піддаються методам діагностики та знищення. [81, 83, 84].

6. У міру появи нових методів лікування в цій сфері, що швидко змінюється, інфекції, що передаються при переливанні

крові у хворих на гемофілію, найкраще контролюються фахівцем.

#### ***Принципи лікування ВІЛ-інфекції при гемофілії***

1. Знання та досвід в лікуванні ВІЛ-інфікованих хворих на гемофілію в даний час обмежені кількома серіями випадків і звітів. Тому лікування ВІЛ-інфекції у хворих на гемофілію широко обговорюється в посібниках, призначених для населення, що не хворіє на гемофілію.

**2. В рамках програми нагляду за переливанням крові всі хворі на гемофілію, які отримують лікування препаратами, похідними від плазми, що не пройшли адекватної вірусної інактивації, мають проходити тест на ВІЛ-інфекцію, щонайменше, кожні 6-12 місяців і за клінічними показаннями. (Рівень 4) [85]**

**3. Діагностика, психотерапія, початок лікування та спостереження ВІЛ-інфекції, а також лікування ускладнень, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією, у інфікованих хворих на гемофілію мають бути такими ж, як у населення, що не хворіє на гемофілію. (Рівень 2) [86, 87]**

**4. Жоден з нині доступних класів лікарських засобів проти ВІЛ-інфекції не протипоказаний хворим на гемофілію. (Рівень 5) [88-90]**

#### ***Принципи лікування вірусу гепатиту С при гемофілії***

1. Оцінка інфекції вірусу гепатиту С у хворих з гемофілією включає:

- серологію антитіл до вірусу гепатиту С для визначення впливу;
- полімеразну ланцюгову реакцію вірусу гепатиту С для хворих з позитивними антитілами до вірусу гепатиту С;
- визначення генотипу вірусу гепатиту С у хворих з позитивною полімеразною ланцюговою реакцією на вірус гепатиту С;
- тести на функціонування печінки і неінвазивна оцінка фіброзу та архітектури печінки.

**2. Існуючі стандарти лікування вірусу гепатиту С – це пегільований інтерферон (PEG-INF) і рибавірин, які дають стійку реакцію на вірус у 61% хворих на гемофілію. (Рівень 1) [91-96]**

3. Нові антивірусні терапії в поєднанні з цими лікарськими засобами, можуть поліпшити показники вірусологічної реакції [97].

4. Генотип вірусу гепатиту С і супутня інфекція ВІЛ зумовлюють недостатню реакцію на терапію проти вірусу гепатиту С.

**5. У тих випадках, коли неможливо досягти ліквідації вірусу гепатиту С, рекомендується регулярне спостереження (кожні 6-12 місяців) за кінцевою стадією ускладнень з боку печінки. (Рівень 3) [98]**

#### ***Принципи лікування вірусу гепатиту В при гемофілії***

**1. У всіх хворих на гемофілію, які лікуються препаратами, похідними від плазми, що не пройшли адекватної вірусної інактивації, слід проводити скринінговий тест на антиген гепатиту В і антитіла гепатиту В, щонайменше, кожні 6-12 місяців і за клінічними показаннями. (Рівень 4) [99]**

2. Активну інфекцію гепатиту В слід лікувати згідно з місцевими керівництвами та протоколам для лікування інфекційних захворювань.

**3. Хворим, які не мають імунітету до вірусу гепатиту В, слід ввести вакцину проти вірусу гепатиту В. Після вакцинації слід знову перевірити захисну сероконверсію. (Рівень 4) [99-101]**

#### 4. Хворих на гемофілію з невидозміненою серологічною специфічністю слід знову вакцинувати подвійною дозою вакцини проти вірусу гепатиту В. (Рівень 4) [99, 102]

##### Принципи лікування бактеріальної інфекції при гемофілії

1. Факторами ризику для бактеріальної інфекції для хворих на гемофілію є введення катетера через венозний доступ, хірургічна артропластика та інші хірургічні втручання [103-105].

2. Загалом, аспірації суглоба для лікування гемартрозу слід уникати, якщо це не робиться на ранньому етапі при відповідному введенні замісного фактора і в умовах суворой стерильності [106,107].

3. Крововилив швидше за все сповільнить одужання і посилить інфекцію, тому його слід добре контролювати [108].

4. У хворих на гемофілію контроль джерела інфекції надзвичайно важливий [109,110].

##### Бібліографія

- Llinás A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Jul; 16 (Suppl 5):121.
- Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010 Feb; 6(1): 37-42.
- Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16.
- Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 3:26-31.
- Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976;33(1):81-90.
- Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006 Jun;4(6):1228-36.
- Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.
- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-544.
- Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, Short L, Jankovic N, De Kleijn P, Flannery T. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia – a global perspective. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 5:136-45.
- Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
- Watson T. Current concepts in electrotherapy. *Haemophilia* 2002;8:413-418.
- De Kleijn P, Gilbert M, Roosendaal G, Poonnose PM, Narayan PM, Tahir N. Functional recovery after bleeding episodes in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10:157-160.
- Ratray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(5):514-7.
- Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006;107(5):1785-90.
- Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(3):407-12.
- Llinás A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia* 2008;14 (Suppl 3):177-80.
- Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop* 2005; 29(5): 296-300.
- Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, Barboza M, Perri ML, Land MG, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia* 2011;17(1): e211-e216.
- van Kasteren ME, Nováková IR, Boerbooms AM, Lemmens JA. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(7):548-50.
- Bernal-Lagunas R, Aguilera-Soriano JL, Berges-Garcia A, Luna-Pizarro D, Perez-Hernandez E. Haemophilic arthropathy: the usefulness of intra-articular oxytetracycline (synoviorthesis) in the treatment of chronic synovitis in children. *Haemophilia* 2011 Mar;17(2):296-9.
- Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez- Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia* 2001 Jul;7 Suppl 2:26-30.
- Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59(3):287-305.
- Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(149):153-159.
- Doria AS, Lundin B, Miller S, Kilcoyne R, Dunn A, Thomas S, Rivard G, Moineddin R, Babyn PS; Expert Imageing Working Group of The International Prophylaxis Study Group. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia* 2008 Mar;14(2):303-14.
- Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, Doria AS. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2009 Sep;15(5):1168-71.
- Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, Carcao M, Pazmino- Canizares J, Stain AM, Doria AS. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia* 2007 May;13(3):293-304.
- Solimeno L, Goddard N, Pasta G, Mohanty S, Mortazavi S, Pacheco L, Sohail T, Luck J. Management of arthrofibrosis in haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Jul;16 Suppl 5:115-20.
- Fernandez-Palazzi F, Battistella LR. Non-operative treatment of flexion contracture of the knee in haemophilia. *Haemophilia* 1999 Mar;5(Suppl 1):20-4.
- Gilbert MS, Radomisli TE. Management of fixed flexion contracture of the elbow in haemophilia. *Haemophilia* 1999 Mar;5 (Suppl 1):39-42.
- Spilsbury M. Models for psychosocial services in the developed and developing world. *Haemophilia* 2004 Oct;10(Suppl 4):25-9.
- Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia* 2002; 8:372-4.
- Goddard NJ, Mann HA, Lee CA. Total knee replacement in patients with end-stage haemophilic arthropathy: 25-year results. *J Bone Joint Surg Br* 2010 Aug;92(8):1085-9.
- Silva M, Luck JV Jr. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am* 2008 Oct;90 Suppl 2 Pt 2:254-61.
- Barg A, Elsner A, Hefti D, Hintermann B. Haemophilic arthropathy of the ankle treated by total ankle replacement: a case series. *Haemophilia* 2010;16(4):647-55.
- Tsailas PG, Wiedel JD. Arthrodesis of the ankle and subtalar joints in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Sep 1;16(5): 822-31.

36. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15(3):639-58.
37. Lobet S, Pendeveille E, Dalzell R, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(5):989-98.
38. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandu M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
39. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia* 2006;12 Suppl 3:108-12.
40. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):513-7.
41. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011 May;17(3):383-92.
42. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematoma and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. *Haemophilia* 2009;15(1):253-60.
43. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop* 1995;19(4):255-60.
44. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: Muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine* 2002 Dec;69(6):556-9.
45. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia* 2009;15(2):448-57.
46. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilia patient. *Haemophilia* 2002; 8(2):104-11.
47. Lee VN, Srivastava A, Nithyananth M, Kumar P, Cherian VM, Viswabandya A, et al. Fracture neck of femur in haemophilia A – experience from a cohort of 11 patients from a tertiary centre in India. *Haemophilia* 2007;13(4):391-4.
48. Mortazavi SM, Heidari P. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. *Haemophilia* 2008;14(3):661-664.
49. Lee VN, Srivastava A, PalaniKumar C, Daniel AJ, Mathews V, Babu N, Chandu M, Sundararaj GD. External fixators in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(1):52-57.
50. 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;7(10):1741-3.
51. Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia* 1999;5(6):392-6.
52. Serban M, Poenaru D, Pop L, Schramm W, et al. Surgery – a challenge in haemophiliacs with inhibitors. *Hamostaseologie* 2009;29(Suppl 1): S39-41.
53. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010;16(5):747-66.
54. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003;9(4):418-35.
55. Eckhardt CL, Menke LA, Van Ommen CH, et al. Intensive perioperative use of factor VIII and the Arg593->Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7:930-37.
56. Kempton CL, Soucie JM, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *JTH* 2010 Oct;8(10):2224-31.
57. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia* 1998;4(4):558-63.
58. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003 May 24;361(9371):1801-9.
59. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):786-93.
60. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:752-9.
61. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May; 18(3): 319-25.
62. Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition. *Haemophilia* 2011;17(1): e202-10.
63. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006;133:591-605.
64. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, et al. The natural history of factor VIII: C inhibitors in patients with hemophilia A: a national cooperative study. II. Observations on the initial development of factor VIII: C inhibitors. *Blood* 1988;71(2):344-8.
65. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2003;1(6):1228-36.
66. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009; 15(1):227-39.
67. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.
68. Teitel JM, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007;13: 256-63.
69. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA Novoseven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007;109(2):546-51.
70. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 6):1-7.
71. Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia* 2009;15(5):1027-31.
72. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, et al. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions

- to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011;17(3):494-9.
73. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol* 2010;150(5):515-28.
  74. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 1:1-22.
  75. DiMichele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *J Thromb Haemost* 2011 Jul;9 Suppl 1: 216-25.
  76. Hay CR, Dimichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012;119:1335-1344.
  77. Beutel K, Hauch H, Rischewski J, Kordes U, Schneppenheim J, Schneppenheim R. ITI with high-dose FIX and combined immunosuppressive therapy in a patient with severe haemophilia B and inhibitor. *Hamostaseologie* 2009 May;29(2):155-7.
  78. Arnold DM, Julian JA, Walker IR, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood* 2006;108(2):460-4.
  79. Lee CA, Sabin CA, et al. Morbidity and mortality from transfusion-transmitted disease in haemophilia. *Lancet* 1995; 345(8960):1309.
  80. Farrugia A, Evers T, Falcou PF, Burnouf T, Amorim L, Thomas S. Plasma fractionation issues. *Biologicals* 2009 Apr;37(2):88-93.
  81. Mauser-Bunschoten EP, Posthouwer D, Fischer K, van den Berg HM. Safety and efficacy of a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up. *Haemophilia* 2007 Nov;13(6):697-700.
  82. Ludlam CA, Mannucci PM, Powderly WG; European Interdisciplinary Working Group. Addressing current challenges in haemophilia care: consensus recommendations of a European Interdisciplinary Working Group. *Haemophilia* 2005;11(5):433-7.
  83. Farrugia A, Manno CS, Evatt BL. Emerging and receding risks of therapeutic regimens for haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):47-54.
  84. Tapper ML. Emerging viral diseases and infectious disease risks. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 1):3-7.
  85. Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5(5):295-300.
  86. Mannucci PM, Gringeri A, Savidge G, et al; European- Australian Haemophilia Collaborative Study Group. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of twice-daily zidovudine in asymptomatic haemophiliacs infected with the human immunodeficiency virus type 1. *Br J Haematol* 1994;86(1):174-9.
  87. Ragni MV, Amato DA, LoFaro ML, et al. Randomized study of didanosine monotherapy and combination therapy with zidovudine in hemophilic and nonhemophilic subjects with asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection. *Blood* 1995; 85(9): 2337-46.
  88. Humphreys EH, Chang LW, Harris J. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun 16;(6): CD006517.
  89. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Oct 6;(10): CD008740.
  90. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Aug 4;(8): CD008651.
  91. Denholm JT, Wright EJ, Street A, Sasadeusz JJ. HCV treatment with pegylated interferon and ribavirin in patients with haemophilia and HIV/HCV co-infection. *Haemophilia* 2009;15(2):538-543.
  92. Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(6):1191-200.
  93. Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011 Apr;15(17): i-xii, 1-210.
  94. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011 Mar;8(1):12-22.
  95. Posthouwer D, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, Makris M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with haemophilia: a review of the literature. *Haemophilia* 2006;12(5):473-8.
  96. Schulze Zur Wiesch J, Pieper D, et al. Sustained virological response after early antiviral treatment of acute hepatitis C virus and HIV coinfection. *Clin Infect Dis* 2009;49(3):466-72.
  97. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1. *NEJM* 2012;366(3):216-224.
  98. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003;102(1):78-82.
  99. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, Stain AM, Ling S, Blanchette V, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15:437-447.
  100. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1989;28:96-100.
  101. Pillay D, Pereira C, Sabin C, Powell L, Zuckerman AJ, Lee CA. A long-term follow-up of hepatitis B vaccination in patients with congenital clotting disorders. *Vaccine* 1994;12:978-83.
  102. Mannucci PM, Gringeri A, Morfini M, et al. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemophiliacs. *Am J Hematol* 1988;29(4):211-4.
  103. Buehrer JL, Weber DJ, Meyer AA, et al. Wound infection rates after invasive procedures in HIV-1 seropositive versus HIV-1 seronegative hemophiliacs. *Ann Surg* 1990;211(4):492-8.
  104. Monch H, Kosterling H, Schuff-Werner P, et al. Hemophilia A, idiopathic thrombocytopenia and HTLV-III-infection impressive remission after splenectomy: a case report. *Onkologie* 1986; 9(4):239-40.
  105. Trieb K, Panotopoulos J, Wanivenhaus A. Risk of infection after total knee arthroplasty in HIV-positive hemophilic patients. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(5):969-70.
  106. Ashrani AA, Key NS, Soucie JM, Duffy N, Forsyth A, Geraghty S; Universal Data Collection Project Investigators. Septic arthritis in males with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14:494-503.
  107. Zuber TJ. Knee joint aspiration and injection. *Am Fam Physician* 2002;66(8):1497-500.
  108. Tourbaf KD, Bettigole RE, Southard SA. Infection in hemo-

philia. Local bleeding and prophylactic treatment. *NY State J Med* 1976;76(12):2034-6.

109. Heyworth BE, Su EP, Figgie MP, Acharya SS, Sculco TP. Orthopedic management of hemophilia. *Am J Orthop* 2005 Oct;34(10):479-86.

110. Rodriguez-Merchan EC. Orthopaedic surgery of haemophilia in the 21st century: an overview. *Haemophilia* 2002 May; 8(3):360-8.

**7. РІВЕНЬ ПЛАЗМОВОГО Фактора ТА ТРИВАЛІСТЬ ЛІКУВАННЯ**

**7.1 Вибір протоколів терапії заміщення фактора**

1. Співвідношення, показане на рисунку 7-1, між можливими протоколами замісної терапії фактора та загальними результатами, представляє методи, які слід використовувати при виборі дози та режиму введення концентратів фактора згортання.

2. Хоча головною метою замісної терапії фактора є повернення до цілком нормального життя, цього неможливо досягти негайно у хворих на гемофілію в усіх ситуаціях.

3. У всьому світі доступність лікувальних препаратів різна, і тому тут вказується широкий діапазон доз, якими лікуються хворі. Згодом низькі дози можна збільшити в міру поступового зростання глобальної доступності лікувальних препаратів.

4. У Таблиці 7-1 і Таблиці 7-2 представлені широко використовувані методики за піковими рівнями фактора плазми і тривалості заміщення, які відображають різні практики лікування в країнах, в яких немає значних ресурсних

обмежень (Таблиця 7-1), і країнах, де доступ до лікувальних препаратів обмежений (Таблиця 7-2).

5. При використанні знижених доз для лікування кістково-м'язових крововиливів, перерахованих в Таблиці 7-2, можна тільки уникнути великого ураження суглобів та інвалідизуючих деформацій.

6. Більш високі дози, перераховані в Таблиці 7-1, показали, що при їх використанні можна уникнути пошкодження суглобів, але для досягнення цього залишається ще визначити оптимальну дозу.

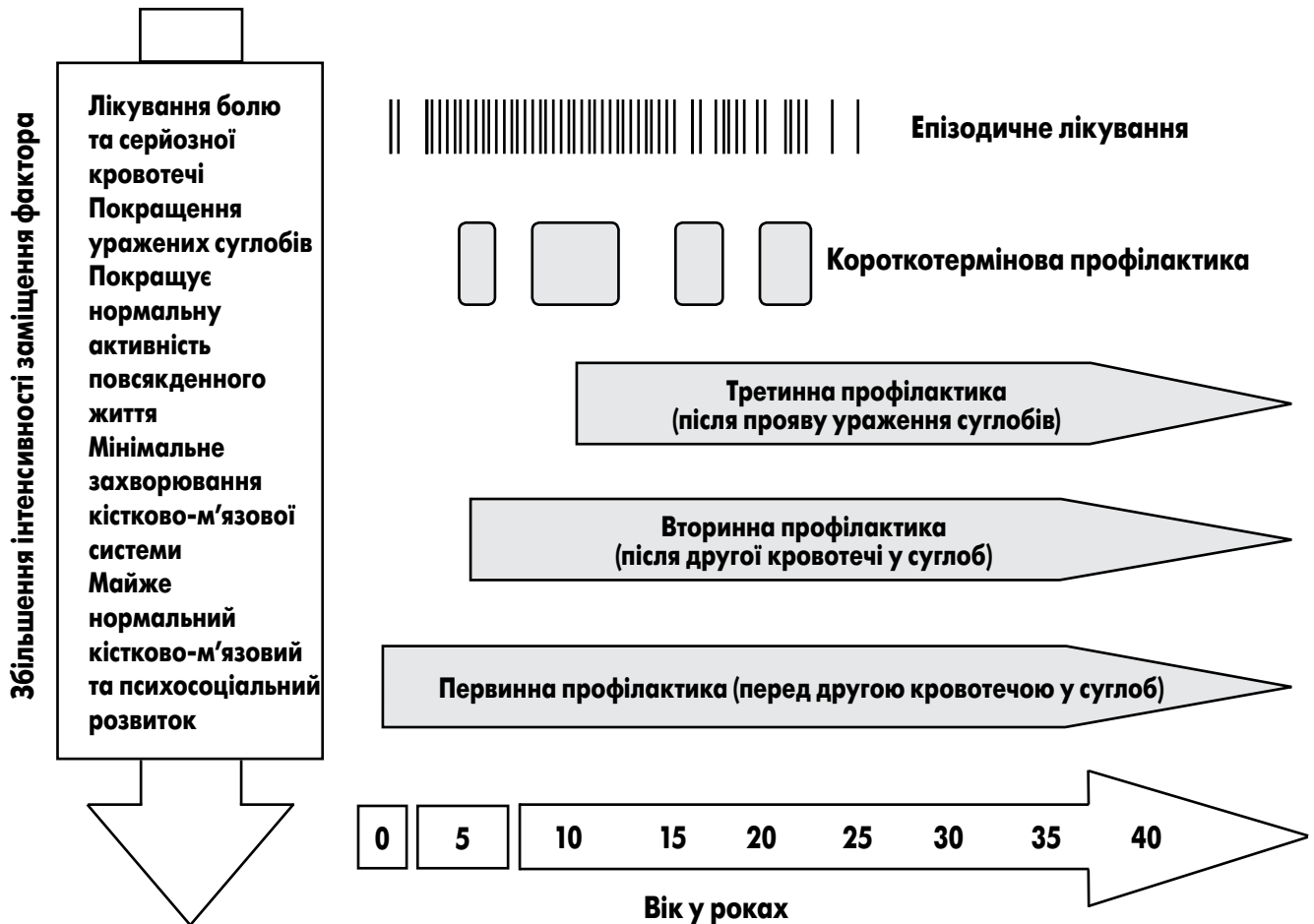
7. Оглядові дослідження, що документують результати лікування кістково-м'язових крововиливів і протоколи заміщення фактора, надзвичайно важливі для визначення цих питань.

8. Дози профілактичного заміщення концентратів фактора відрізняються в різних країнах, а також в різних центрах у тій самій країні.

9. Зазвичай використовувані дози заміщення профілактичного фактора становлять 25-40 МО/кг 2-3 рази на тиждень в країнах з меншими ресурсними обмеженнями (див. подробиці в розділі 1) [1-3]

10. У ситуаціях, де ресурсні обмеження на поставку концентратів фактора вищі, профілактику можна починати з більш низьких доз 10-20 МО/кг 2-3 рази на тиждень. (Рівень 2) [4,5]

РИСУНОК 7-1: СТРАТЕГІЇ ЗАМІЩЕННЯ ФАКТОРІВ У РІЗНОМУ ВІЦІ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА РЕЗУЛЬТАТИ



Адаптовано з посібника з переливання крові (Blood Transfus) вид. 6 вересня 2008 року. Доп. 2: стор. 4-11

ТАБЛИЦЯ 7-1: ПРОПОНОВАНІ ПІКИ РІВНЯ ФАКТОРА ПЛАЗМИ ТА ТРИВАЛІСТЬ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ (КОЛИ НЕМАЄ ЗНАЧНИХ РЕСУРСНИХ ОБМЕЖЕНЬ) [6]

ТИП КРОВОТЕЧІ	ГЕМОФІЛІЯ А		ГЕМОФІЛІЯ В	
	БАЖАНИЙ РІВЕНЬ (МО/ДЛ)	ТРИВАЛІСТЬ (ДНІВ)	БАЖАНИЙ РІВЕНЬ (МО/ДЛ)	ТРИВАЛІСТЬ (ДНІВ)
Суглоб	40-60	1-2, може бути довше при неадекватній реакції	40-60	1-2, може бути довше при неадекватній реакції
Неглибокі м'язи/без пошкодження судинно-нервового пучка (за винятком клубово-поперекових м'язів)	40-60	2-3, іноді довше при неадекватній реакції	40-60	2-3, іноді довше при неадекватній реакції
Клубово-поперекові і глибокі м'язи з пошкодженням судинно-нервового пучка або значними втратами крові				
▪ початкова	80-100	1-2	60-80	1-2
▪ підтримка	30-60	3-5, іноді довше через вторинну профілактику під час фізіотерапії	30-60	3-5, іноді довше через вторинну профілактику під час фізіотерапії
ЦНС/голова				
▪ початкова	80-100	1-7	60-80	1-7
▪ підтримка	50	8-21	30	8-21
Горло і шия				
▪ початкова	80-100	1-7	60-80	1-7
▪ підтримка	50	8-14	30	8-14
Шлунково-кишкові				
▪ початкова	80-100	7-14	60-80	7-14
▪ підтримка	50		30	
Ниркові	50	3-5	40	3-5
Глибокі садна	50	5-7	40	5-7
Хірургічна операція (велика)				
▪ До операції	80-100		60-80	
▪ Після операції	60-80 40-60 30-50	1-3 4-6 7-14	40-60 30-50 20-40	1-3 4-6 7-14
Хірургічна операція (невелика)				
▪ До операції	50-80		50-80	
▪ Після операції	30-80	1-5, залежно від типу процедури	30-80	1-5, залежно від типу процедури

**ТАБЛИЦЯ 7-2: ПРОПОНОВАНІ ПІКИ РІВНЯ ФАКТОРА ПЛАЗМИ ТА ТРИВАЛІСТЬ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ (ЗА НАЯВНОСТІ ЗНАЧНИХ РЕСУРСНИХ ОБМЕЖЕНЬ)**

ТИП КРОВОТЕЧІ	ГЕМОФІЛІЯ А		ГЕМОФІЛІЯ В	
	БАЖАНИЙ РІВЕНЬ (МО/ДЛ)	ТРИВАЛІСТЬ (ДНІВ)	БАЖАНИЙ РІВЕНЬ (МО/ДЛ)	ТРИВАЛІСТЬ (ДНІВ)
Суглоб	10-20	1-2, може бути довше при неадекватній реакції	10-20	1-2, може бути довше при неадекватній реакції
Неглибокі м'язи/без пошкодження судинно-нервового пучка (за винятком клубово-поперекових м'язів)	10-20	2-3, іноді довше при неадекватній реакції	10-20	2-3, іноді довше при неадекватній реакції
Клубово-поперекові і глибокі м'язи з пошкодженням судинно-нервового пучка або значними втратами крові				
▪ початкова	20-40		15-30	
▪ підтримка	10-20	3-5, іноді довше через вторинну профілактику під час фізіотерапії	10-20	3-5, іноді довше через вторинну профілактику під час фізіотерапії
ЦНС/голова				
▪ початкова	50-80	1-3	50-80	1-3
▪ підтримка	30-50 20-40	4-7 8-14	30-50 20-40	4-7 8-14
Горло і шия				
▪ початкова	30-50	1-3	30-50	1-3
▪ підтримка	10-20	4-7	10-20	4-7
Шлунково-кишкові				
▪ початкова	30-50	1-3	30-50	1-3
▪ підтримка	10-20	4-7	10-20	4-7
Ниркові	20-40	3-5	15-30	3-5
Глибокі садна	20-40	5-7	15-30	5-7
Хірургічна операція (велика)				
▪ До операції	60-80		50-70	
▪ Після операції	30-40 20-30 10-20	1-3 4-6 7-14	30-40 20-30 10-20	1-3 4-6 7-14
Хірургічна операція (невелика)				
▪ До операції	40-80		40-80	
▪ Після операції	20-50	1-5, залежно від типу процедури	20-50	1-5, залежно від типу процедури

**Бібліографія**

1. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999 Jun; 105(4): 1109-13.
2. Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):181-8.
3. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011 Apr;9(4):700-10.
4. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal



- G, Prejs R, Grobbee DE, van den Berg HM. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001 Sep;7(5):446-52.
5. Wu R, Luke KH, Poon MC, Wu X, Zhang N, Zhao L, Su Y, Zhang J. Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: a pilot study in China. *Haemophilia* 2011 Jan;17(1):70-4.
6. Rickard KA. Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. *Haemophilia* 1995;1(S1):8-13.

## ДОДАТОК І: ОКСФОРДСЬКИЙ ЦЕНТР ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ, РІВНІ ДОКАЗОВОСТІ 2011 РОКУ

ПИТАННЯ	КРОК 1 (РІВЕНЬ 1*)	КРОК 2 (РІВЕНЬ 2*)	КРОК 3 (РІВЕНЬ 3*)	КРОК 4 (РІВЕНЬ 4*)	КРОК 5 (РІВЕНЬ 5)
Наскільки поширена ця проблема?	Місцеві та поточні огляди рандомізованих (або перепис)	Систематичний огляд досліджень, які дозволяють зв'язати їх з місцевими обставинами**	Місцеве нерандомізоване дослідження**	Дослідження серії випадків**	Не застосовується
Це діагностичне або контрольне випробування? (Діагноз)	Систематичний огляд індивідуальних поперечних досліджень з постійним застосуванням еталонного стандарту і маскування	Індивідуальні поперечні дослідження з постійним застосуванням еталонного стандарту і маскування	Непоследовні дослідження, або дослідження без постійного застосування еталонних стандартів**	Дослідження методом випадок-контроль, і «погані» або залежні еталонні стандарти**	Обґрунтування на основі механізму
Що станеться, якщо ми не включимо терапію? (Прогноз)	Систематичний огляд групових досліджень від початку	Групові дослідження від початку	Групові дослідження або контрольна група рандомізованого дослідження*	Дослідження серії випадків дослідження методом випадок-контроль, або прогнозні групові дослідження поганої якості**	Не застосовується
Чи допомагає це втручання? (Користь від лікування)	Систематичний огляд рандомізованих випробувань або дослідження за участю одного хворого	Рандомізоване дослідження або неекспериментальне обстеження з сильним ефектом	Нерандомізовані контрольовані групові дослідження/дослідження з відстеженням**	Дослідження серії випадків, дослідження методом випадок-контроль, або історично контрольовані дослідження**	Обґрунтування на основі механізму
Яка ПОШИРЕНА шкода? (Шкода від лікування)	Систематичний огляд рандомізованих досліджень, систематичний огляд групового дослідження типу «випадок-контроль», дослідження за участю одного хворого, про яке ви ставите питання, або неекспериментальне обстеження з сильним ефектом	Індивідуальне рандомізоване дослідження або (виключно) неекспериментальне дослідження з сильним ефектом	Нерандомізовані контрольовані групові дослідження/дослідження з відстеженням (пост-маркетингове спостереження) за умови, що є достатня кількість, щоб виключити поширену шкоду (Для довгострокової шкоди тривалість відстеження має бути достатня)**	Дослідження серії випадків, дослідження методом випадок-контроль, або історично контрольовані дослідження**	Обґрунтування на основі механізму
Яка РІДКІСНА шкода? (Шкода від лікування)	Систематичний огляд рандомізованих досліджень або дослідження за участю одного хворого	Рандомізовані дослідження або (виключно) неекспериментальні дослідження з сильним ефектом	Нерандомізовані контрольовані групові дослідження/дослідження з відстеженням**	Дослідження серії випадків, дослідження методом випадок-контроль, або історично контрольовані дослідження**	Обґрунтування на основі механізму
Чи варто проводити цей тест (ранньої діагностики)? (Скринінгу)	Систематичний огляд рандомізованих досліджень	Рандомізовані дослідження	Нерандомізовані контрольовані групові дослідження/дослідження з відстеженням**	Дослідження серії випадків, дослідження методом випадок-контроль, або історично контрольовані дослідження**	Обґрунтування на основі механізму

\* Рівні можуть знизитися на підставі якості, неточності, ненаправленості дослідження (PICO дослідження не відповідають питанням PICO), через несистематичність досліджень, або через те, що розмір абсолютного ефекту дуже маленький. Рівень можна класифікувати, якщо розмір ефекту дуже великий.

\*\* Як завжди, систематичний огляд загалом кращий, ніж індивідуальне дослідження.

ОСЕВМ Рівні доказовості робочої групи\*. «Рівні доказовості, Оксфорд 2011 рік». Оксфордський центр доказової медицини. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

**ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ВРОДЖЕНОЇ ГЕМОФІЛІЇ, ЩО СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ НАЯВНІСТЮ ІНГІБІТОРІВ ФАКТОРІВ ЗГОРТАННЯ КРОВІ VIII ТА IX: (4-те видання)**

Пітер В. Коллінс (Peter W. Collins),<sup>1</sup> Елізабет Челмерс (Elizabeth Chalmers),<sup>2</sup> Деніел П. Харт (Daniel P. Hart),<sup>3</sup> Рі Ліснер (Ri Liesner),<sup>4</sup> Савіта Рангараджан (Savita Rangarajan),<sup>5</sup> Кейт Токс (Kate Talks),<sup>6</sup> Майк Вільямс (Mike Williams)<sup>7</sup> і Чарльз Р. Хей (Charles R. Hay)<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Факультет медицини, Кардіфський університет, Університетська лікарня Уельсу, <sup>2</sup>Королівська лікарня для хворих дітей, Глазго, <sup>3</sup>Лондонська школа медицини та стоматології, Королівська лондонська лікарня, Бартс, Університет Королеви Марії, Лондон, <sup>4</sup>Траст Національної системи охорони здоров'я Грейт Ормонд Стріт, <sup>5</sup>Траст фонду Національної системи охорони здоров'я Гемпширської лікарні, Лікарня Бейзінгстоука та Північного Гемпширу, <sup>6</sup>Королівська лікарня ім. Вікторії, Ньюкасл-апон-Тайн, <sup>7</sup>Траст фонду Національної системи охорони здоров'я Бірмінгемської дитячої лікарні, Бірмінгем, та <sup>8</sup>Університетські лікарні Центрального Манчестера, Манчестер, Сполучене Королівство

**Ключові слова:** гемофілія, інгібітор, індукція імунної толерантності, гемостаз, фактор згортання крові VIII/IX, препарати обхідної дії.

**Вступ**

Цей документ оновлює керівні настанови Організації лікарів-співробітників центрів гемофілії Сполученого Королівства (UKHCDO) щодо лікування вродженої гемофілії з наявністю інгібіторів факторів згортання крові VIII/IX (FVIII/IX) (Хей та ін., 2000, 2006). Інформація про лікування набутої гемофілії не включена і розглядатиметься окремо. Більшість даних стосуються інгібітора FVIII, а рекомендації щодо інгібітора FIX інколи ґрунтуються на них. Низький титр інгібіторів визначається як < 5 одиниць Бетезда (БО)/мл, у високий титр – як > 5 БО/мл. Ці керівні настанови призначені для лікарів зі Сполученого Королівства, що спеціалізуються на лікуванні гемофілії. Не всі рекомендації можуть підходити для інших країн з відмінними умовами та ресурсами охорони здоров'я.

**Методи**

Робоча група переглянула відомі їм публікації разом з документами, виявленими у базі даних Pubmed, використовуючи такі ключові слова як гемофілія, фактор згортання крові VIII та IX, інгібітори, алоантитіла, рекомбінантний фактор згортання крові VIIa (rFVIIa), НевоСевен (NevoSeven), шунтуюча активність при наявності інгібіторів до фактора згортання крові VIII, активованій концентрат протромбінового комплексу, ритуксимаб, лікування. Робоча група надала проект настанови, який було узгоджено та переглянуто членами Консультаційної ради UKHCDO. Настанову було остаточно узгоджено референтною групою, що складалася приблизно з 50 гематологів зі Сполученого Королівства, Британським комітетом зі стандартів в гематології (БКСГ) та Комітетами Британського товариства гематології, і, у разі необхідності, були включені коментарі. Для зазначення рівнів та ступенів доказових даних використо-

увалась система «GRADE», з інформацією про яку можна ознайомитися за посиланням [http://www.bcsghguidelines.com/BCSH\\_PROCESS/EVIDENCE\\_LEVELS\\_AND\\_GRADES\\_OF\\_RECOMMENDATION/43\\_GRADE.html](http://www.bcsghguidelines.com/BCSH_PROCESS/EVIDENCE_LEVELS_AND_GRADES_OF_RECOMMENDATION/43_GRADE.html). Метою цієї настанови є надання працівникам сфери охорони здоров'я практичних рекомендацій щодо лікування пацієнтів з гемофілією, в яких утворюються інгібітори FVIII/FIX, хоча обставини кожного конкретного пацієнта можуть вимагати застосування альтернативного підходу.

**Базові принципи**

Пацієнти, що мають інгібітори FVIII/FIX, повинні бути поставлені на облік у Центрі комплексного медичного обслуговування хворих на гемофілію, що має досвід лікування гемофілії з утворенням інгібіторів факторів згортання, та отримувати лікування при координації такого центру (зі специфікацією Національної служби можна ознайомитися на сайті [www.akhcdo.org](http://www.akhcdo.org)). Центри повинні надавати цілодобовий доступ до старших лікарів-клініцистів, що мають досвід лікування гемофілії з утворенням інгібіторів факторів згортання, а також до лабораторних послуг для вимірювання рівнів факторів згортання та титрів інгібіторів. Пацієнтам повинні запропонувати участь у відповідних клінічних дослідженнях, а повідомлення мають бути включені до відповідних реєстрів. Пацієнти у Сполученому Королівстві повинні бути включені до Національної бази даних гемофілії, а інформацію про їхні інгібітори необхідно повідомляти відразу після її підтвердження.

**Фактори ризику для утворення інгібіторів**

Визнані потенційні фактори ризику для утворення інгібіторів перелічено у Таблиці I. Лікарям-клініцистам рекомендують перевіряти всі мутації при гемофілії А легкого та середнього ступеня у базі даних на сайті, присвяченому мутаціям, структурі, випробуванням та джерелам гемофілії А (HAMSTeRS) ([www.hadb.org.uk](http://www.hadb.org.uk)) для встановлення, чи було повідомлено про будь-який зв'язок з утворенням інгібіторів. Найближчим часом очікується звіт Міжнародного дослідження з етіології інгібіторів у пацієнтів з гемофілією А середнього або легкого ступеня, а також вплив імунотенних факторів та факторів лікування гемофілії (INSIGHT) (Екхардт та ін., 2012). Це дослідження забезпечить найбільшу суцільну вибірку пацієнтів з гемофілією А легкого/середнього ступеня, включаючи дані експозиції, на підставі яких лікарі-клініцисти можуть оцінити переважання інгібіторів для конкретної мутації для рекомендацій рішень щодо лікування у майбутньому. Визнання того, що фактори, пов'язані з лікуванням, можуть впливати на розвиток інгібіторів, надає можливість змінити лікування з метою зменшення цього ризику. Слід завжди розглядати можливість застосування десмопресину (DDAVP), якщо він підходить при гемофілії А легкого/середнього ступеня (Екхардт та ін., 2009, 2011). На сьогоднішній момент при гемофілії А тяжкого ступеня було доведено, що лише профілактика може зменшити ризик утворення інгібіторів, проте все ще потрібно встановити, чи підходить це для усіх пацієнтів (Гоув та ін., 2007а; Ауерсвальд та ін., 2012).

ТАБЛИЦЯ I. ФАКТОРИ РИЗИКУ ДЛЯ РОЗВИТКУ ІНГІБІТОРІВ

Фактор ризику	Ефект	Посилання
Пов'язаний з організмом хазяїна		
Мутація	Гемофілія А тяжкого ступеня: Найвищий ризик: нульова мутація, значні делеції та мутації, що викликають стоп-кодони. Середній ризик: інверсія інтрону 1 та 22, сайт зрощення. Менший ризик: невелика делеція/вставка та міссенс-мутація. Гемофілія А легкого/середнього ступеня: Зазвичай низький ризик, проте специфічні мутації, пов'язані з підвищеним ризиком. Гемофілія В тяжкого ступеня: Підвищений ризик при значних делеціях та нульових мутаціях. При точкових мутаціях інгібітори трапляються рідко.	Олденбург та Павлова (2006), Гоув та ін. (2011), Бьохорст та ін. (2008), база даних HAMSTeRS (www.hadb.org.uk) Гоув та ін. (2012)
Етнічна приналежність	Гемофілія А тяжкого ступеня: Підвищений у 2-5 разів ризик у пацієнтів латиноамериканського та африканського походження порівняно з пацієнтами європеїдної раси.	Віел та ін. (2009), Маклін та ін. (2011), Астермарк та ін. (2001)
Сімейний анамнез	Гемофілія А тяжкого ступеня: Підвищений ризик при сімейному анамнезі у родичів першого покоління. Частота виникнення при сімейному анамнезі 48% (95% довірчий інтервал; 35-62), частота виникнення без сімейного анамнезу 15% (11-21).	Астермарк та ін. (2001)
Вік	Гемофілія А тяжкого ступеня: Вік при першому впливі здається не має впливу. Ризик є найвищим у віці до 5 років та підвищується після 60 років. Гемофілія А середнього ступеня: Ризик підвищується з віком.	Гоув та ін. (2007a), Челмерс та ін. (2007), Сантагостіно та ін. (2005) Хей та ін. (2011), Маузер-Буншотен та ін. (2012)
ВІЛ-статус	Гемофілія А тяжкого ступеня: Нижчий ризик у разі ВІЛ-позитивного статусу.	Хей та ін. (2011)
Пов'язаний з лікуванням		
Попередні дні експозиції (ДЕ)	Гемофілія А тяжкого ступеня: Ризик найвищий при ранніх експозиціях із медіанним часом появи інгібіторів через 10-15 ДЕ. Ризик менший після 150 ДЕ, проте може проявитися протягом усього життя. Гемофілія В тяжкого ступеня: Ризик найвищий при ранніх експозиціях з медіанним часом появи через 11 ДЕ. Повідомлення про інгібітори спостерігаються до 180 ДЕ. Повідомлень про пізню появу інгібіторів не було.	Брей та ін. (1994), Лашер та ін. (1993), Лашер та ін. (2003), Ротсчайлд та ін. (1998), Мак-Міллан та ін. (1988), Шапіро та ін. (2005), Хей та ін. (2011)
Інтенсивна експозиція	Гемофілія А тяжкого ступеня: Ризик збільшувався при 5 або більше ДЕ при першому лікуванні. Гемофілія В: Даних немає. Гемофілія А легкого ступеня: Ризик збільшувався при інтенсивній експозиції.	Гоув та ін. (2007a), Гоув та ін. (2007b), Челмерс та ін. (2007), Маклін та ін. (2011), Маузер-Буншотен та ін. (2012)
Профілактика	Гемофілія А тяжкого ступеня: Рання профілактика супроводжувалася зменшенням ризиком у деяких ретроспективних дослідженнях.	Гоув та ін. (2007b)
Тип концентрату	Гемофілія А тяжкого ступеня: Даних про будь-яку різницю у ризику появи інгібіторів між рекомбінантним та отриманим з плазми концентратами немає. Немає переконливих даних щодо різниці у ризику появи інгібіторів між різними типами рекомбінантного фактора згортання крові VIII (rFVIII).	Франкіні та Ліппі (2010), Іоріо та ін. (2010b), Аледорт та ін. (2011a), Аледорт та ін. (2011b), Іоріо та ін. (2011)
Хірургічне втручання	Гемофілія А тяжкого ступеня: Ризик підвищений, якщо хірургічне втручання поєднано з інтенсивною першою експозицією (> 4 ДЕ) порівняно з першою експозицією без хірургічного втручання ВШ 4 (95% довірчий інтервал, 2-8,4). Гемофілія А легкого/середнього ступеня: Ризик підвищений при інтенсивній експозиції у момент хірургічного втручання, особливо при мутації з високим ступенем ризику.	Екхардт та ін. (2009), Екхардт та ін. (2011), Маузер-Буншотен та ін. (2012)

ТАБЛИЦЯ II. ПОТЕНЦІЙНІ ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РЕЗУЛЬТАТ ІНДУКЦІЇ ІМУННОЇ ТОЛЕРАНТНОСТІ (ІТ).

Ризик	Ефект	Посилання
Піковий титр в анамнезі	< 200 БО/мл, що супроводжувалося з підвищеною ймовірністю індукції толерантності.	Маріані та ін. (1994), Кронер (1999), ДіМікеле та Кронер (2002)
Титр на початку ІТ	< 10 БО/мл	Маріані та ін. (1994), Кронер (1999), ДіМікеле та Кронер (2002), Маузер-Буншотен та ін. (1995)
Доза FVIII	Пацієнти з поганим прогнозом 100-200 МО/кг/добу вірогідно є більш ефективною. Пацієнти з гарним прогнозом Різниця між 200 МО/кг/добу та 50 МО/кг 3 рази на тиждень немає, проте толерантність досягалася швидше при схемах введення вищих доз та менших інтеркурентних кровотечах.	Маріані та ін. (1994), Кронер (1999), Маузер-Буншотен та ін. (1995), Бракманн та ін. (1996), ДіМікеле та Кронер (2002), ДіМікеле (2003), Хей та ДіМікеле (2012)

## Діагностика та лікування вродженої гемофілії, що супроводжується наявністю інгібіторів факторів згортання крові VIII та IX

Ризик	Ефект	Посилання
Піковий титр при ІІТ	Поганий прогноз, якщо > 250 БО/мл. Найкращий індикатор ефективності або невдачі ІІТ при багатомірному аналізі Міжнародного дослідження ІІТ.	Хей та ДіМікеле (2012)
Тип FVIII	Даних про різницю у ІІТ першої лінії між отриманим з плазми (pd) та рекомбінантним FVIII. Неконтрольовані звіти про реакції на pdFVIII після невдалої ІІТ першої лінії.	Кройц та ін. (1996), Грінджері та ін. (2007), Курт та ін. (2011).
Час від появи інгібітора	< 5 років між появою та початком ІІТ, супроводжувалося підвищеною ймовірністю толерантності.	Кронер (1999), Бракманн та ін. (1996), Маузер-Буншотен та ін. (1995)
Переривання ІІТ	Пов'язано зі зниженою ймовірністю толерантності.	Ленк (1999)
Кількість ДЕ перед ІІТ	Велика кількість ДЕ пов'язана зі зниженою ймовірністю толерантності.	Кройц та ін. (1995), ДіМікеле (2003)
Етнічна приналежність	Даних про вплив немає.	Хей та ін. (2012)
Інфекція у місці встановлення пристрою венозного доступу	Ефект не спостерігався у пацієнтів з гарним прогнозом у Міжнародному дослідженні ІІТ.	Хей та ін. (2012)

Пацієнти з гарним прогнозом – це пацієнти, в яких титр інгібітора становить < 10 БО/мл та піковий титр в анамнезі – < 200 БО/мл. Пацієнти з поганим прогнозом мають титр інгібітора > 10 БО/мл або піковий титр в анамнезі > 200 БО/мл.

### Рекомендації:

- Аналіз мутацій FVIII/FIX слід провести у всіх пацієнтів, що хворіють на гемофілію А та В, особливо у пацієнтів, яким було вперше поставлено такий діагноз (Ступінь 2С).
- За пацієнтами з гемофілією А тяжкого ступеня, які раніше не лікувалися або проходили мінімальне лікування і отримали інтенсивну експозицію FVIII [≥ 5 днів експозиції (ДЕ)], слід ретельно спостерігати на предмет утворення інгібіторів (Ступінь 1В). Може розглядатись можливість ранньої профілактики (Ступінь 2С).
- В усіх пацієнтів, що потребують замісної терапії концентратом, включаючи пацієнтів, що раніше не лікувалися, потрібно застосовувати рекомбінантний FVIII/IX (Ступінь 1С).
- Діагностика та дослідження інгібіторів факторів VIII та IX

Аналіз на наявність інгібіторів слід провести, якщо пацієнти мають погану клінічну відповідь на концентрат або менші рівні FVIII/IX, аніж очікувалося після інфузії концентрату.

### Спостереження за інгібіторами

Раннє виявлення появи інгібітора є вирішальним для мінімізації анамнезу і, якщо титр інгібітора не підвищується понад 10 БО/мл, дозволяє негайно розпочати індукцію імунної толерантності (ІІТ). Раннє виявлення також обмежить експозицію неоптимального лікування. Аналіз на наявність інгібіторів вимагається перед плановими інвазивними процедурами, коли клінічна або лабораторна відповідь на концентрат є неоптимальною, а також перед та після зміни концентрату та через 2-3 тижні після інвазивного лікування (≥ 5 ДЕ) або хірургічного втручання у пацієнтів з гемофілією легкого або середнього ступеня.

**Гемофілія А.** Аналіз на наявність інгібіторів у пацієнтів з гемофілією тяжкого ступеня слід проводити принаймні кожний третій ДЕ або кожні 3 місяці, якщо вводився кон-

центрат, (в залежності від того, що відбудеться раніше) до досягнення 20 ДЕ. У подальшому, аналіз на наявність інгібіторів слід проводити кожні 3-6 місяців до 150 ДЕ. У більшості хлопчиків з гемофілією тяжкого ступеня проводиться профілактика до 20-го ДЕ, а практичним підходом є вимірювання залишкових рівнів принаймні кожні 3-6 місяців: якщо рівні FVIII/IX піддаються вимірюванню, подальше тестування не є необхідним, проте якщо рівень становить < 1 МО/дл, аналіз на інгібітори потрібно проводити. Однак, така стратегія може не врахувати інгібітори в низькому титрі, тому її не слід розглядати як визначення наявності або відсутності інгібітора. Інгібітори можуть з'явитися у будь-якому віці, крім того, ймовірність їх утворення знову зростає після 60 років (Хей та ін., 2011), тому тестування на інгібітори потрібно продовжувати виконувати 1-2 рази на рік безстроково.

**Гемофілія А легкого/середнього ступеня.** У пацієнтів з гемофілією А легкого або середнього ступеня аналіз слід виконувати щороку, якщо їм вводили концентрат, а також після будь-якої інтенсивної експозиції (≥ 5 ДЕ) або хірургічного втручання (Екхардт та ін., 2009, 2011; Маузер-Буншотен та ін., 2012). Вважається, що у пацієнтів з гемофілією легкого або середнього ступеня з мутацією спостерігається підвищена частота появи інгібіторів факторів згортання (див. розділ 4), а тому в них слід розглянути можливість проведення тестування на інгібітори після кожної експозиції.

### Гемофілія В

Інгібітори FIX можуть викликати алергічні реакції на FIX, включаючи анафілаксію, що загрожує життю (Воррієр та ін., 1997; Воррієр та Лашер, 1998; ДіМікеле, 2007; Рехт та ін., 2011), особливо у пацієнтів з делеціями генів (Торленд та ін., 1999). Будь-яка реакція вимагає проведення аналізу на наявність інгібіторів перед подальшою експозицією, оскільки інгібітори FIX навіть при наявності у низькому рівні можуть викликати анафілаксію. У пацієнтів слід встановити наявність мутації відразу після встановлення діагнозу, з метою ідентифікації тих пацієнтів, що мають значні делеції генів, оскільки ризик появи інгібіторів FIX майже завжди обмежується цією групою. Перші 20 експозицій у пацієнтів з гемофілією В тяжкого ступеня слід проводити у лікарні з доступом до дитячого реанімаційного відділення, при цьому це не обов'язково має бути центр з лікування гемофілії.

Аналіз на наявність інгібіторів факторів згортання у пацієнтів з гемофілією В тяжкого ступеня слід проводити принаймні кожний третій ДЕ або кожні 3 місяці, якщо вводився концентрат, (в залежності від того, що відбудеться раніше) до досягнення 20 ДЕ, незалежно від мутації FIX. У подальшому, аналіз на наявність інгібіторів слід проводити кожні 3-6 місяців до 150 ДЕ. Повідомлень про інгібітори FIX у пацієнтів, що мали більше 150 ДЕ, не було, тому подальше тестування на інгібітори, за відсутності клінічних показань, не потребується.

#### Лабораторні методи

У цих керівних настановах термін «тестування на інгібітори» включає аналізи Бетезда, аналізи на інгібітори, ферментозв'язуючі імуносорбентні аналізи (ELISA) та 48-годинне вимірювання залишкових рівнів при профілактиці у стандартній дозі (20-50 МО/кг через день). Позитивний результат будь-якого тесту слід якомога швидше підтвердити на повторному зразку.

*Тестування на інгібітори.* Тести на інгібітори є найбільш чутливими після періоду вимивання, коли рівень фактора повертається до вихідного рівня протягом 24 год., тому що залишковий введений концентрат може маскувати або пригнічувати інгібітор в низькому титрі. Рівні інгібіторів FVIII є залежними від часу та температури. Рівні інгібіторів FIX не є залежними від часу. Тестування на інгібітори зазвичай проводять з використанням аналізу Неймегена-Бетезда, хоча він відносно нечутливий (Вербрюгген *та ін.*, 1995). Описано методи, що ґрунтуються на активованому частковому тромбoplastиновому часі (АЧТЧ) (Івінг та Каспер, 1982) і, у разі застосування, кожна лабораторія повинна буде стандартизувати аналіз для визначення результату, що виходить за межі норми. Було описано метод скринінгу, що визначає інгібіторну активність проти концентрату фактора пацієнта (Кілінг *та ін.*, 2005). Цей скринінговий тест є корисним, і він здається більш чутливим, ніж аналіз Бетезда, однак, він може бути менш специфічним та супроводжуватися хибно-позитивними результатами (Національна база даних гемофілії Сполученого Королівства, неопубліковані дані). У пацієнтів, що застосовують стандартну профілактику (20-50 МО/кг через день), залишковий рівень FVIII, що піддається вимірюванню через 48 год., можна практично тлумачити як негативний результат аналізу на інгібітори, оскільки це вірогідно пов'язано з періодом напіввиведення > 7 год.

У пацієнтів з гемофілією А легкого або середнього ступеня чутливість тесту на інгібітори можна покращити за допомогою нагрівання плазми при температурі 58 °C протягом 90 хв. для інактивації залишкового FVIII (Кітчен *та ін.*, 2009 та Міллер *та ін.*, 2012).

*Кількісна оцінка інгібіторів.* Рівень інгібіторів FVIII/IX слід визначати за допомогою аналізу Бетезда (Каспер *та ін.*, 1975) в модифікації Неймегена для FVIII (Вербрюгген *та ін.*, 1995). Якщо отримано рекомбінантний концентрат свинячого FVIII з видаленим доменом В, також вимагатиметься відповідне кількісне визначення перехресно-реагуючих інгібіторів. Може бути корисним метод ELISA, якщо присутній вовчаковий антикоагулянт або для інгібіторів, які збільшують кліренс, а не інгібуючу активність (Сахунд *та ін.*, 2007). Однак, аналіз ELISA також дозволяє виявити неінгібіторні антитіла.

#### Відновлення фактора VIII *in vivo*

Відновлення FVIII *in vivo* (IVR) розраховується шляхом віднімання рівня перед інфузією від значення рівня після інфузії; він має вказуватися як збільшення в МО/дл, поділене на дозу інфузії в МО/кг. Неточності у вимірюванні IVR (Бьйоркман *та ін.*, 2007) будуть погіршуватися у разі наявності інгібітора. При гемофілії А у зразках, взятих через 1 годину після інфузії, значення IVR занижене у більшості пацієнтів, вказуючи на відсутність інгібітора (Бьйоркман *та ін.*, 2010). Оптимальний час відбору зразків при низькому титрі інгібітора невідомий, проте його слід стандартизувати для того, щоб можна було порівнювати серійні результати. У результаті консенсусу, рекомендуємо збирати зразок через 15 хв. після інфузії. IVR не обмежується лише моніторингом інтенсивності інгібітора, але й є важливим для регулювання замісної терапії при лікуванні епізодів кровотеч.

#### Дослідження напіввиведення фактора VIII/FIX

Найбільш чутливим способом виявлення та кількісного аналізу інгібітора є вимірювання кліренсу FVIII/IX. У результаті консенсусу експертів рекомендувалося вважати, що інгібітор FVIII присутній у дуже маленьких дітей, якщо період напіввиведення становив < 6 год. Однак, в єдиному наявному опублікованому дослідженні за участю дітей віком 1-6 років, які не мали виявлених інгібіторів або інгібіторів в анамнезі, ( $n = 54$ ) повідомлялося медіанне значення (95% довірчий інтервал) періоду напіввиведення FVIII 9-4 (7-4-13-1) год. (Бланшетт *та ін.*, 2008), проте методологічні рекомендації, пов'язані зі зниженим графіком забору зразків крові, свідчать про те, що такий період напіввиведення може бути заниженим (Бьйоркман *та ін.*, 2010). Коли ці дані були повторно проаналізовані, використовуючи популяційний фармакокінетичний метод, найменший період напіввиведення становив 7 год., навіть у дітей віком 1 рік (Бьйоркман *та ін.*, 2012). Крім того, дуже мало ймовірно, що буде відомо звичайний період напіввиведення для особи, що має інгібітор, оскільки він не буде вимірюватися перед появою інгібітора.

У світлі цих виявлених даних рекомендуємо вважати, що інгібітор FVIII присутній, якщо період напіввиведення становить < 7 год.

Немає єдиних критеріїв для виявлення інгібітора FIX, оскільки звичайний період напіввиведення FIX точно невідомий; повідомлення дуже відрізняються за значеннями для отриманого з плазми (pd) FIX, що варіюють від 29 до 43 год., та для рекомбінантного FIX (rFIX), що варіюють від 18 до 24 год. (Бьйоркман *та ін.*, 2011). Період напіввиведення rFIX у немовлят та маленьких дітей невідомий (Шапіро *та ін.*, 2005).

Для фармакокінетичних досліджень 50 МО/кг FVIII або 75 МО/кг FIX вливають після 3-добового періоду вимивання. У рекомендаціях Комітету з науки та стандартизації FVIII/FIX Міжнародного товариства тромбозу та гемостазу (KHC MTTT) вказується, що слід брати проби перед введенням дози та через 10-15 хв, 30 хв, 1, 3, 6, 9, 24, 28, 32 та 48 год після вливання – для FVIII, та додаткову пробу слід брати через 72 год. після вливання – для FIX (Лі *та ін.*, 2001). Цього дуже важко досягти у маленьких дітей, тому для таких пацієнтів рекомендується брати проби через 1, 3, 3-8, 24 та 48 год. – для FVIII, хоча це призведе до явно коротшого періоду напіввиведення порівняно з повним забором проб у пацієнтів, що не мають інгібіторів (Бьйоркман *та ін.*, 2010). Таким чином, це може вказувати

на наявність інгібіторів, хоча їх немає. Ефект зменшених часових точок забору проб можливо усунути шляхом застосування популяційних фармакокінетичних моделей (Бьоркман *та ін.*, 2012), проте на даних момент немає жодної популяційної моделі для пацієнтів з інгібіторами в низькому титрі.

Керівні настанови Комітету з науки та стандартизації FVIII/FIX Міжнародного товариства тромбозу та гемостазу (КНС МТТГ) рекомендують те, що низка простих лінійних регресивних моделей може зменшити розрахунки оцінки періоду напіввиведення, проте вони акцентують на тому, що вимагається ретельний статистичний аналіз з метою визначення точної регресійної функції (Лі *та ін.*, 2001). Для оцінки періоду напіввиведення FVIII може використовуватись низка комп'ютерних програм, проте жодну з програм не було валідовано для визначення періоду напіввиведення у присутності інгібітора. Розрахунок точного періоду напіввиведення у присутності інгібітора в низькому титрі є високо спеціалізованою процедурою, яку не спроможні забезпечити більшість центрів. Якщо потрібно виміряти період напіввиведення, слід застосовувати графік забору зразків та методологію для розрахунку (програмне забезпечення Win-Non-Lin; «Фарсайт» (Pharsight), Сент-Луїс, штат Міссурі, США), використані у Міжнародному дослідженні ІІТ (I-ITI), для того, щоб результати пацієнта можна було порівняти з результатами цього дослідження (Хей та ДіМікеле, 2012). Однак, слід визнати, що такий графік забору зразків (перед введенням дози, 0,25-0,5, 1, 2, 4, 6, 24 та 48 год.) може занижувати значення періоду напіввиведення (Бьоркман *та ін.*, 2010).

Визначення інгібітора на підставі періоду напіввиведення є найбільш об'єктивним та чутливим аналізом, проте його важко застосувати за більшості стандартних клінічних обставин. З огляду на це та через складнощі вимірювання періоду напіввиведення FVIII у пацієнтів з інгібіторами в низькому титрі у стандартній практиці, у цих керівних настановах ми будемо застосовувати практичне та клінічно релевантне спрощене вимірювання звичайної фармакокінетики FVIII, а саме рівень FVIII  $\geq 1$  МО/дл через 48 год. у пацієнта, що проходить стандартну профілактику (20-50 МО/кг через день).

### Рекомендації

- Тестування на інгібітори слід проводити у пацієнтів з гемофілією А або В тяжкого ступеня принаймні кожний третій ДЕ або кожні 3 місяці до 20-го ДЕ (Ступінь 2С). Після 20-го ДЕ тестування на інгібітори слід проводити кожні 3-6 місяців до 150 ДЕ. У разі гемофілії А тестування на інгібітори слід продовжувати 1-2 рази на рік безстроково (Ступінь 1С). У разі гемофілії В тестування після 150 ДЕ вимагається лише у разі клінічних показань.
- Тестування на інгібітори слід проводити у всіх пацієнтів з гемофілією А перед будь-якою зміною у застосуванні концентрату та принаймні двічі протягом перших 6 місяців після такої зміни, або якщо існує будь-яка зміна у характері кровотечі або відповіді на FVIII (Ступінь 2С).
- Тестування на інгібітори слід проводити при гемофілії А легкого та середнього ступеня щороку (якщо пацієнтам вводили FVIII) або після інтенсивної експозиції ( $\geq 5$  ДЕ) чи після хірургічного втручання (Ступінь 1С).
- Пацієнтам з гемофілією А легкого/середнього ступеня

та мутацією з високою розповсюдженістю появи інгібіторів та/або з наявністю інгібіторів у сімейному анамнезі слід проходити тестування на інгібітори після всіх експозицій (Ступінь 1С).

- У пацієнтів з гемофілією В тестування слід проводити після алергічної реакції на замісну терапію перед будь-яким подальшим введенням FIX (Ступінь 1В).
- Аналізи на виявлення присутності або визначення титру інгібіторів слід проводити після періоду вимивання, що забезпечує досягнення вихідного рівня фактора згортання (Ступінь 1В).
- На підставі наявної на цей момент методології, у стандартній клінічній практиці важко ретельно контролювати період напіввиведення FVIII у пацієнтів з наявністю інгібіторів у низькому титрі. У разі необхідності період напіввиведення слід вимірювати з використанням методів, описаних у Міжнародному дослідженні імунної толерантності (Ступінь 2С). На даний момент узгоджено те, що для інгібітора FVIII період напіввиведення становить  $< 6$  год., проте це значення може бути заниженим (Ступінь 2В), і у цих керівних настановах пропонується вважати, що період напіввиведення становить  $< 7$  год. (Ступінь 2В).
- Рекомендуємо вважати практичним та клінічно релевантним спрощеним вимірюванням звичайної фармакокінетики рівень FVIII  $\geq 1$  МО/дл через 48 год. у пацієнта, що проходить стандартну профілактику (20-50 МО/кг через день) (Ступінь 2С).
- Іншого критерію для виявлення інгібітора FIX, окрім наявності позитивного результату аналізу Бетезда, немає (Ступінь 2С).
- IVR є відносно неточним методом для оцінки рівня інгібітора, проте він є корисним для регулювання замісної терапії (Ступінь 2В).

### Лікування гемофілії з утворенням інгібіторів

Лікування гемофілії, що супроводжується утворенням інгібіторів, передбачає контроль та профілактику кровотеч і стратегії ерадикації інгібітора. Індукцію імунної толерантності (ІІТ) слід розглядати як довгострокову інвестицію з високими початковими витратами порівняно з витратами на лікування протягом всього життя у присутності стійкого інгібітора.

#### Ерадикація інгібітора

Пацієнти, що мають інгібітор FVIII, виявлений у більше ніж одному випадку, який впливає на профілактику або лікування кровотеч при стандартних дозах FVIII, мають пройти ІІТ для ерадикації інгібітора та відновлення нормальної клінічної відповіді на FVIII. Фактори, що потенційно впливають на результат ІІТ, перелічено у Таблиці II. Пацієнти з гарним прогнозом – це пацієнти, які мають титр інгібітора  $< 10$  БО/мл та піковий титр в анамнезі  $< 200$  БО/мл.

Важливо не переривати ІІТ та ретельно дотримуватися протоколу, оскільки перше пробне лікування при ІІТ надає суттєво більшу ймовірність досягнення довгострокової толерантності, ніж резервна терапія (Ленк, 1999). Схеми ІІТ мають переглядатися лікарем-клініцистом, що лікує гемофілію, кожний місяць, і більш формально переглядатися кожні 3 місяці лікарем-клініцистом, який має досвід у проведенні ІІТ.

Попередні звіти надали підстави вважати, що більшість пацієнтів досягають толерантності протягом 6-12 місяців, а для незначної кількості цей процес може зайняти 1-3 роки або більше (Кройц *та ін.*, 1995; Бракманн *та ін.*, 1996). Однак, у Міжнародному дослідженні ПТ було виявлено, що для пацієнтів з гарним прогнозом медіанний час до ПТ в групі прийому низької дози становив 16,4 місяці, а в групі прийому високої дози – 14,2 місяці (Хей та ДіМікеле, 2012).

Пацієнти, що мають дуже високу відповідь (титр інгібітора підвищується до > 500 БО/мл після початку ПТ) зазвичай мають поганий результат (ДіМікеле та Кронер, 2002; Хей та ДіМікеле, 2012). У таких пацієнтів ПТ можна припинити через 6-9 місяців і розглянути можливість застосування терапії другої лінії (див. розділ 6.1.7), якщо не має підтвердження суттєвого тривалого зниження титру інгібітора (принаймні зниження титру інгібітора на 20% протягом кожного 6-місячного періоду).

**Вибір FVIII.** Неконтрольовані дані свідчили про те, що толерантність може досягатись швидше при використанні рdFVIII з низькою чистотою, ніж при застосуванні рекомбінантного FVIII (rFVIII) (Кройц *та ін.*, 1996; Грінджері *та ін.*, 2007; Курт *та ін.*, 2011). Це питання залишається дискусійним, оскільки існує багато досліджень, що свідчать про те, що на ступені ефективності ПТ, здається, не впливає тип фактора згортання, що використовується (Маузер-Буншотен *та ін.*, 1995; Бракманн *та ін.*, 1996; Батлл *та ін.*, 1999; Рочіно та де Бязі, 1999; Сміт *та ін.*, 1999). Рандомізоване порівняння ефективності високої дози рdFVIII або rFVIII для ПТ у пацієнтів з поганим прогнозом триває (Грінджері, 2007). ПТ першої лінії слід проводити, використовуючи концентрат rFVIII, якщо це не є частиною клінічного дослідження, і її зазвичай проводять з використанням фактора згортання, який застосовувався пацієнтом на момент появи інгібітора.

**Титр інгібітора на початку ПТ.** Початковий титр є найбільш потужним прогностичним параметром ефективності ПТ (Маріані *та ін.*, 1994; ДіМікеле та Кронер, 2002), а схеми, що відкладають лікування до того моменту, коли титр інгібітора впаде нижче 10 БО/мл, демонструють дуже високі ступені ефективності (Маузер-Буншотен *та ін.*, 1995; Рочіно та де Бязі, 1999; Сміт *та ін.*, 1999). Медіанний час від моменту діагностування до падіння титрів до < 10 БО/мл у Міжнародному дослідженні ПТ становив 5 місяців (Хей та ДіМікеле, 2012). Швидкість реакції на ПТ не зменшувалася, поки ПТ не було відкладено на 5 років з моменту діагностики у Північноамериканському реєстровому дослідженні ПТ (NAITR) (ДіМікеле та Кронер, 2002). Пацієнти з наявністю інгібіторів, рівень яких не вдавалося знизити до < 10 БО/мл протягом 12-24 місяців, часто гірше відповідають на ПТ. Задля уникнення анамнестичної реакції протягом цього часу кровотечі слід лікувати за допомогою активованого рекомбінантного FVII (rFVIIa).

Таким чином, індукцію імунної толерантності слід відкласти до того моменту, поки титр інгібітора не впаде нижче 10 БО/мл. Якщо при першому виявленні титр інгібітора становить < 10 БО/мл і не підвищується вище 10 БО/мл протягом подальших 1-2 тижнів, ПТ слід негайно розпочати, підкреслюючи одну з переваг гарного контролю та раннього виявлення інгібітора. Запровадження ПТ слід також розглянути, якщо титр інгібітора не впав нижче 10 БО/мл протягом 1 року або якщо не було тенденції до зниження протягом цих перших 12 місяців.

**Венозний доступ.** Пристрій для центрального венозного доступу (ПЦВД) зазвичай вводять для сприяння ПТ. Деякі центри намагаються проводити ПТ без застосування ПЦВД, оскільки були свідчення про те, що інфекції негативно впливають на результат ПТ, особливо у пацієнтів з поганим прогнозом. У міжнародному дослідженні ПТ спостерігалось, що у пацієнтів з гарним прогнозом інфекція або введення ПЦВД не впливали на співвідношення осіб, що досягали толерантності, або на час до досягнення толерантності (Хей та ДіМікеле, 2012). ПЦВД, що імплантуються, суттєво менш вірогідно будуть інфіковані під час ПТ, ніж зовнішні катетери, наприклад, катетер Хікмана або Бровіака (Хей та ДіМікеле, 2012).

**Схема ПТ.** Вибір схеми ПТ залишається проблематичним. Міжнародне дослідження ПТ та дослідження NAITR свідчать про те, що пацієнти з поганим прогнозом (піковий титр > 200 БО/мл, початковий титр > 10 БО/мл) краще досягають толерантності при застосуванні схем з високою дозою (100-200 МО/кг/добу FVIII) (Маріані *та ін.*, 1994; ДіМікеле та Кронер, 2002). Ці реєстрові дослідження та міжнародне дослідження ПТ свідчать про те, що схеми з використанням високої дози та низької дози (50 МО/кг тричі на тиждень) однаково ефективні щодо індукції толерантності у пацієнтів з гарним прогнозом (Маріані *та ін.*, 1994; Маузер-Буншотен *та ін.*, 1995; ДіМікеле та Кронер, 2002; Хей та ДіМікеле, 2012). Таким чином, передбачається, що дози 200 та 100 МО/кг/добу можуть вважатись однаково ефективними для індукції толерантності у пацієнтів з гарним прогнозом (Хей та ДіМікеле, 2012), проте відносний вплив цих схем з високою дозою на кровотечу невідомий.

ПТ при низькій дозі (50 МО/кг тричі на тиждень або через день) вимагає більше часу для досягнення негативного титру Бетезда (ДіМікеле та Кронер, 2002; Хей та ДіМікеле, 2012) та супроводжується суттєво більшою інтеркурентною кровотечею перед тим, як титр Бетезда стане негативним, що є періодом, протягом якого відбувається 85% інтеркурентних кровотеч при ПТ (Хей та ДіМікеле, 2012).

При інгібіторах в низькому титрі (піковий титр в анамнезі < 5 БО/мл) толерантність зазвичай досягається краще при застосуванні схеми з низькою дозою (50 МО/кг через день) (Тер Авест *та ін.*, 2010).

**Коригування дози під час ПТ.** Більшість опублікованих схем ПТ, за рідкісними винятками (Сміт *та ін.*, 1999), підтримують одну й ту саму дозу FVIII до того моменту, поки не буде вважатись, що пацієнт досяг толерантності. Однак деякі лікарі-клініцисти застосовують емпіричний підбір доз. У Міжнародному дослідженні ПТ стосовно цього було зроблено 3 спостереження: (i) результат ПТ не пов'язаний з дозою у пацієнтів з гарним прогнозом; (ii) ПТ з високою дозою супроводжувалася статистично значущим зниженням кровотечі лише на ранній фазі ПТ; (iii) хоча у пацієнтів, що застосовують високу дозу, негативний титр Бетезда досягається в три рази швидше, ніж у пацієнтів, що застосовують низьку дозу, час досягнення подальших контрольних точок нормального відновлення та період напіввиведення були подібними (Хей та ДіМікеле, 2012). Ці результати свідчать про те, що якщо починати ПТ з високої дози, є можливість зменшити дозу FVIII під час ПТ без впливу на час до досягнення толерантності, за умови, що мінімізовано інтеркурентну кровотечу і збережено функції суглобів.

Важливо зазначити, що у Міжнародному дослідженні ПТ, кількість випадків кровотеч, що траплялися у період між

першим негативним результатом аналізу Бетезда та досягненням толерантності, становила 56 в групі застосування низької дози та 7 – у групі застосування високої дози. Ці результати не були статистично значущими, зважаючи на відносно невелику кількість пацієнтів, що брали участь в аналізі під час цих фаз випробування, і дослідження не мало достатньої статистичної потужності для встановлення достовірної різниці. Вплив цієї різниці в кількості кровотеч на довгостроковий результат для суглобів невідомий.

Більшість лікарів-клініцистів вважають, що у всіх пацієнтів, що мали піковий титр > 5 БО/мл в анамнезі та які вимагають ПТ, лікування слід починати з високої дози для мінімізації ризику інтеркурентної кровотечі. Однак, у пацієнтів з гарним прогнозом поетапне зниження дози може знизити витрати, за умови, що немає подальшого збільшення кровотеч у період між інфузіями, що вимагають терапії препаратами обхідної дії. Очікується, що така стратегія не збільшить час до досягнення толерантності (Хей та ДіМікеле, 2012). Хоча випробувань цієї гіпотези у контрольованих дослідженнях не було, проте є повідомлення, що подібна схема була ефективною у невеликих групах пацієнтів (Сміт *та ін.*, 1999).

#### *Практична організація індукції імунної толерантності.*

Існує мало даних для надання рекомендацій щодо проведення ПТ, тому наступна інформація надається із застосуванням прагматичного та практичного консенсусного методу. Визнається той факт, що для більшості центрів гемофілії важко точно визначити період напіввиведення FVIII у пацієнтів, що мають інгібітори в низькому титрі, що звичайний період напіввиведення FVIII у окремих пацієнтів невідомий і що період напіввиведення FVIII 6 год. скоріше за все є надто коротким для того, щоб бути підходящим критерієм для встановлення толерантності. Тому, для відновлення нормальної фармакокінетики використовується значення періоду напіввиведення після вимивання > 7 год. або вимірюваний залишковий рівень FVIII через 48 год. у пацієнтів, що застосовують стандартну профілактику (20-50 МО/кг).

Така схема допускає можливість зниження дози, передбачаючи мінімізацію кровотеч у суглобах та збереження стану суглобів у довгостроковій перспективі шляхом підбору, виходячи з 24- або 48-годинного залишкового рівня  $\geq 1$  МО/дл, коли його можна буде виміряти (Коллінс *та ін.*, 2009а).

*Початкова схема.* Якщо піковий титр інгібітора в анамнезі становить < 5 БО/мл, ПТ слід розпочати в дозі 50 МО/кг через день. Дозу та частоту застосування препарату слід збільшити, якщо відбуваються кровотечі у період між інфузіями, що може потребувати щоденного лікування. Якщо титр інгібітора при ПТ збільшується вище 40 БО/мл, дозу слід збільшити до 200 МО/кг/добу (Маузер-Буншотен *та ін.*, 1995; Тер Авест *та ін.*, 2010).

Якщо титр інгібітора становить 5-10 БО/мл, а піковий титр в анамнезі ставить від 5 до 200 БО/мл, ПТ слід розпочинати з дози 100 МО/кг/добу. Якщо у пацієнта виникає гемартроз чи інші суттєві кровотечі або якщо титр інгібітора збільшується до > 200 БО/мл, дозу ПТ слід підвищити до 200 МО/кг/добу.

Якщо титр інгібітора становить  $\geq 10$  БО/мл або піковий титр в анамнезі становить > 200 БО/мл, ПТ слід розпочинати в дозі 200 МО/кг/добу.

*Моніторинг та контрольні точки.* Титр інгібітора, без періоду вимивання, слід спочатку вимірювати щотижня для встановлення пікового титру після початку ПТ, а потім щомісяця для моніторингу реакції на ПТ. Якщо спостерігається тенденція до зниження (зниження на 20%

протягом 6-місячного періоду після досягнення пікового титру інгібітора), слід продовжувати застосовувати цю схему. Якщо спостерігається тенденція до збільшення або не спостерігається тенденція до зменшення титру інгібітора протягом 6-місячного періоду, слід розглянути можливість зміни схеми або припинення ПТ. Якщо схема передбачає дозу < 200 МО/кг/добу, її слід збільшити до 200 МО/кг/добу. Якщо дозу вже встановлено на цьому рівні, слід розпочати терапію другої лінії (див. розділ 6.1.7).

Наступні контрольні точки свідчать про те, що ПТ індукує толерантність, а тому її слід продовжувати.

1. Зниження піку інгібітора принаймні на 20% протягом кожного 6-місячного періоду після досягнення пікового титру.

2. Титр інгібітора стає негативним без періоду вимивання. Якщо титр Бетезда без періоду вимивання є негативним, лікування слід продовжувати без змін. 24-годинний залишковий рівень слід вимірювати принаймні раз на місяць і водночас слід фіксувати IVR. 24-годинний залишковий рівень початково буде < 1 МО/дл, а IVR низьким. Оскільки титр інгібітора продовжує падати, IVR збільшиться, і оскільки період напіввиведення збільшиться, 24-годинний залишковий рівень спершу стане вимірюваним, а потім збільшиться. IVR є корисним для планування замісної терапії FVIII у разі появи кровотеч.

3. Залишковий рівень через 24 год.  $\geq 1$  МО/дл після застосування дози FVIII у рамках ПТ.

Як тільки 24-годинний залишковий рівень стає вимірюваним, слід виміряти титр інгібітора після вимивання (завдяки досягненню початкового рівня). Якщо цей титр є позитивним, не слід намагатися знизити дозу, проте якщо титр інгібітора є негативним у двох випадках поспіль, тоді можна розглянути можливість зниження дози ПТ.

4. Зниження дози.

Можливість зниження дози не слід розглядати у пацієнтів з поганим прогнозом. У таких пацієнтів слід продовжувати застосовувати схему в дозі 200 МО/кг/добу до досягнення толерантності.

Деякі лікарі-клініцисти розглядають можливість зниження дози у пацієнтів з гарним прогнозом, як тільки титр Бетезда декілька разів є негативним, інші ж надають перевагу продовжувати застосовувати повну дозу ПТ у такій ситуації. Якщо застосовується зниження дози, то титр Бетезда та 24-годинний залишковий рівень FVIII слід продовжувати вимірювати принаймні 1 раз на місяць. Як тільки 24-годинний залишковий рівень стає стійко вимірюваним, а титр інгібітора після вимивання є негативним у двох випадках поспіль, добову дозу FVIII можна зменшити, поки підтримується 24-годинний залишковий рівень > 1 МО/дл та для профілактики кровотеч.

5. Після застосування зниження дози титр Бетезда та 24-годинний залишковий рівень FVIII слід вимірювати. Якщо титр Бетезда стає позитивним або 24-годинний залишковий рівень знижується нижче 1 МО/дл або трапляються кровотечі у період між інфузіями, тоді слід відновити застосування FVIII у передній дозі.

6. Перехід на введення доз через день.

Як тільки дозу FVIII було знижено до близько 50 МО/кг/добу і при цьому 24-годинний залишковий рівень залишається вище 1 МО/дл, можна розглянути можливість переходу на режим лікування із введенням доз через день. Після того, як це відбудеться, існує вірогідність того, що для підтримання вимірюваного 48-годинного залишкового рівня знадобиться



підвищити загальну дозу FVIII. Після цього частоту введення дози через день можна буде поступово зменшувати для підтримання вимірюваного 48-годинного залишкового рівня та для запобігання кровотечам.

7. Повернення до стандартної профілактики та підтвердження толерантності.

Толерантність може бути підтверджено, якщо спостерігається період напіввиведення після вимивання  $\geq 7$  год. Як варіант, якщо дозу із введенням через день зменшено до 50 МО/кг або менше і 48-годинний залишковий рівень є вимірюваним, можна вважати, що пацієнт досяг толерантності. На цьому етапі слід безстроково продовжувати стандартну профілактику. Діти з наявністю інгібітора в анамнезі потребували застосування вищих за стандартні доз концентрату FVIII під час профілактики для підтримання вимірюваного залишкового рівня (з річними звітами UKHCDO можна ознайомитися на сайті [www.ukhcd.org](http://www.ukhcd.org)), що, можливо, пов'язано зі скороченим періодом напіввиведення через залишковий інгібітор в дуже низькому титрі (нижче межі виявлення).

8. Контроль у разі потенційного рецидиву.

Оцінки ризику рецидиву після ПТ варіюють в залежності від тривалості періоду спостереження та визначень, які застосовувались. Маріані *та ін.* (1994) повідомляли про 15% значний рецидив впродовж 25 років періоду спостереження. У Міжнародному дослідженні ПТ повідомлялося про 8% рецидив протягом 12 місяців при застосуванні чутливого фармакокінетичного визначення ефективності (Хей та ДіМікеле, 2012). На підставі цього, ми рекомендуємо проводити щомісячні оцінки титру Бетезда та 48-годинних залишкових рівнів FVIII протягом принаймні 6 місяців, після чого продовжувати моніторинг раз на 2 місяці протягом року задля виявлення раннього рецидиву. У разі виникнення рецидиву слід розглянути можливість негайно повторно розпочати ПТ.

**Недостатня відповідь на ПТ/невдала терапія першої лінії.** Якщо терапія першої лінії вважається неефективною або невдалою, слід переглянути стратегію, не перериваючи ПТ. Варіанти терапії другої лінії, які можуть бути розглянуті, включають припинення ПТ, підвищення дози FVIII до 200 МО/кг/добу, зміну на рdFVIII з високим вмістом фактора фон Віллебранда (VWF), додавання імуносупресивної терапії або комбінацію цих стратегій.

Застосування рdFVIII з високим вмістом VWF супроводжувалося епізодичними повідомленнями про ефективність, проте ризику, пов'язані з довгостроковою присутністю інгібітора, скоріше за все, переважають дуже малий потенційний ризик захворювань, що передаються шляхом переливання. Крім того, існують епізодичні повідомлення про застосування ритуксимабу у пацієнтів, які мали невдалу традиційну ПТ з неоднозначними реакціями (Матіас *та ін.*, 2004; Каркао *та ін.*, 2006; Коллінс *та ін.*, 2006b). Подальша національна вибірка 15 пацієнтів, що приймали ритуксимаб в якості резервної терапії після невдалої ПТ першої лінії, свідчила про те, що ритуксимаб в якості монотерапії мав малу ймовірність досягнення ефективності, а тому терапію слід поєднувати зі стандартними схемами ПТ. Лише незначна частка (14%) пацієнтів досягли повної та стабільної ремісії, проте у 58% пацієнтів, які проходили лікування ритуксимабом і FVIII, відзначалось зниження титру інгібітора, в результаті чого вони змогли досягти профілактичного та лікувального ефектів по відношенню до кровотеч при застосуванні концентрату FVIII (Коллінс *та ін.*, 2009b).

**Гемофілія А легкого/середнього ступеня.** Пацієнти з гемофілією легкого/середнього ступеня, у яких з'являється інгібітор, менш

ефективно реагують на ПТ порівняно з пацієнтами, що хворіють на гемофілію А тяжкого ступеня (Хей *та ін.*, 1998). У деяких пацієнтів інгібітор перехресно реагує та призводить до зниження вихідного рівня FVIII та погіршення фенотипу кровотечі. Відміна концентрату FVIII часто призводить до зменшення титру інгібітора, що дозволяє повернути рівень FVIII у плазмі до вихідного значення, однак толерантність в такому випадку є малоюмовірною і повторна експозиція часто призводить до відновлення інгібітора. ПТ не слід застосовувати в якості терапії першої лінії, а обмежитися використанням її у пацієнтів з рекурентними кровотечами. Можливість застосування ПТ можна розглянути для пацієнтів, що потребують планового оперативного втручання, проте слід зважити потенційну користь від толеризації порівняно з ризиком підвищення титру інгібітора та зменшення вихідного рівня FVIII. У пацієнтів, що мають кровотечу на фоні набуті гемофілії, можна розглянути можливість застосування імуносупресії.

**Індукція імунної толерантності: гемофілія В.** Можливість індукції іменної толерантності у рамках гемофілії В слід ретельно зважити, оскільки показник ефективності є низьким (25%) і існують ризики анафілаксії та необоротного нефротичного синдрому (Евенштайн *та ін.*, 1997; Воррієр, 1998; ДіМікеле та Кронер, 2002). Застосовувати схеми, аналогічні до тих, що застосовувалися при гемофілії В, включаючи низькі та високі дози концентрату FIX та модифіковану схему за протоколом Мальмо. У дослідженні NAITR повідомлялося про 31% ефективність (5/16) із застосуванням медіанної дози 100 МО/кг/добу. Було недостатньо даних для диференціації результату між різними схемами доз, проте пацієнти з алергічним фенотипом та інгібіторами в сімейному анамнезі мали гірший результат (ДіМікеле та Кронер, 2002; ДіМікеле, 2009).

Ефективність ПТ із застосуванням протоколу Мальмо спостерігалася у шести з семи пацієнтів, хоча двоє з них потребували двох або більше курсів ПТ, а ще один мав рецидив через 6 місяців (Фрайбургхаус *та ін.*, 1999). Окремі звіти про клінічні випадки додатково підтверджують роль імуносупресії як компоненту режиму ПТ, застосованого у пацієнтів з гемофілією В. Було повідомлення про ефективність у пацієнта з алергічним фенотипом, що застосовував десенсибілізацію разом зі стероїдами, внутрішньовенним імуноглобуліном та підвищував дози FIX з подальшим застосуванням схеми за протоколом Мальмо (Каррі *та ін.*, 2007), крім того спостерігалася ефективність у 2 з 4 пацієнтів, що застосовували такий самий підхід (неопубліковані спостереження, Ліснер Р.). Цей підхід вимагає інтенсивного стаціонарного моніторингу та проведення щоденного аналізу сечі. Інші повідомляли про ефективну десенсибілізацію до FIX, що сприяло проведенню інфузій FIX в рамках ПТ (Александр *та ін.*, 2008; Чуансумріт *та ін.*, 2008). Мікофенолату мофетил у комбінації з дексаметазоном, внутрішньовенним імуноглобуліном та концентратом FIX у високій дозі також застосовувалася у декількох пацієнтів, і таке застосування було ефективним (Кларманн *та ін.*, 2008a, b). Застосування циклоспорину було ефективним у одного пацієнта (Кросс та Ван ден Берг, 2007), а ритуксимаб застосовувати як частину схеми лікування, що мало різні результати в окремих звітах про клінічні випадки або в великих групах (Матіас *та ін.*, 2004; Фокс *та ін.*, 2006; Александр *та ін.*, 2008; Чуансумріт *та ін.*, 2008; Бьотель *та ін.*, 2009).

**Рекомендації**

- **Індукція імунної толерантності рекомендується для пацієнтів з гемофілією А тяжкого ступеня та стійким**

інгібітором, що заважає профілактиці або лікуванню кровотеч при застосуванні FVIII у стандартних дозах (Ступінь 1B).

- Вірогідність сприятливого результату ПТ можна оцінити, виходячи з пікового титру інгібітора в анамнезі та початкового титру (гарний прогноз: < 200 та < 10 БО/мл, відповідно) (Ступінь 1C).
- Індукцію імунної толерантності слід розпочати якомога швидше після підтвердження наявності інгібітора, а також тоді, коли його титр становить < 10 БО/мл (Ступінь 1B).
- Якщо титр інгібітора > 10 БО/мл при діагностуванні, початок ПТ слід відкласти до того моменту, коли він знизиться нижче 10 БО/мл (Ступінь 1B). Якщо зниження не відбулося через 1 рік, слід розглянути можливість застосування ПТ (Ступінь 2C).
- Якщо піковий титр інгібітора становить < 5 БО/мл, ПТ слід розпочати в дозі 50 МО/кг через день (Ступінь 2B).
- Якщо початковий титр інгібітора становить < 10 БО/мл, а піковий титр в анамнезі < 200 БО/мл, ПТ слід розпочати з дози 100 МО/кг/добу, якщо пік не знижується < 5 БО/мл (див. вище) (Ступінь 2B).
- Якщо початковий титр інгібітора становить > 10 БО/мл або піковий титр в анамнезі > 200 БО/мл, ПТ слід розпочати з дози 200 МО/кг/добу (Ступінь 2B).
- Якщо схема ПТ із застосуванням доз 50 МО/кг через день або 100 МО/кг/добу ускладнюється епізодами кровотечі, дозу слід поетапно збільшити до 200 МО/кг/добу для контролю кровотеч (Ступінь 2B).
- Індукцію імунної толерантності слід продовжувати так довго, поки є переконлива тенденція зниження титру інгібітора (на 20% протягом 6-місячного періоду після досягнення пікового титру інгібітора). Слід уникати переривання ПТ (Ступінь 2C).
- Можна розглянути можливість поступового зниження дози у пацієнтів з гарним прогнозом після того, як у двох випадках поспіль спостерігався негативний титр Бетезда після вимивання, а 24-годинний залишковий рівень FVIII становить  $\geq 1$  МО/дл. Дозу FVIII слід зменшити з одночасним підтриманням 24-годинного залишкового рівня  $\geq 1$  МО/дл та мінімізацією кровотеч у період між інфузіями (Ступінь 2C).
- Як тільки дозу FVIII було зменшено до  $\leq 50$  МО/кг через день з одночасним підтриманням залишкового рівня FVIII  $\geq 1$  МО/дл або періоду напіввиведення FVIII після вимивання > 7 год., пацієнт може вважатися таким, в якого виробилась толерантність (Ступінь 2C).
- Якщо спостерігається недостатнє зменшення титру інгібітора (20% протягом 6-місячного періоду), може розглядатись альтернативна стратегія. Варіанти включають збільшення дози FVIII, введення pdFVIII, імуносупресію ритуксимабом або припинення ПТ (Ступінь 2C). Якщо немає достатньої відповіді протягом 6 місяців після початку терапії другої лінії, ПТ слід припинити (Ступінь 2C).
- Слід з обережністю розглядати можливість спроби індукції імунної толерантності у пацієнтів з гемофілією В, зважаючи на відносно погану швидкість реакції, а також на ризик розвитку анафілаксії та нефротичного синдрому. Були повідомлення про ефективну толеризацію,

а застосування імуносупресивної терапії додатково до ПТ супроводжувалося найвищими показниками ефективності (Ступінь 2C).

- У пацієнтів з гемофілією А легкого/середнього ступеня, у яких присутні інгібітори, перш ніж розглядати можливість застосування ПТ, ефективність якої є низькою у цій групі, слід розглянути варіант застосування терапії препаратами обхідної дії (Ступінь 1C).
- У пацієнтів з гемофілією А легкого/середнього ступеня, у яких присутні інгібітори, що супроводжується кровотечею з фенотипом, подібним до набутої гемофілії А, слід розглянути можливість застосування імуносупресивної терапії (Ступінь 2C).
- Індукцію імунної толерантності слід проводити під наглядом спеціалістів Центру комплексного медичного обслуговування пацієнтів з гемофілією, що мають досвід лікування гемофілії з утворенням інгібіторів, як визначено специфікацією Національної служби (Ступінь 1C).

#### *Лікування кровотеч*

Регулярне медичне обстеження досвідченими лікарями-клініцистами є важливим для оцінки принаймні раз на добу. Більш серйозні кровотечі вимагають інтенсивнішого нагляду, що може потребувати амбулаторного лікування для забезпечення своєчасного введення кровоспинних засобів. Кровотечі слід спиняти якомога раніше (протягом 2 годин) (Салай *та ін.*, 2009; Каваклі *та ін.*, 2010; Бернтроп, 2011) для мінімізації їхнього ступеня та пов'язаних з цим ускладнень та зменшення потрібних кровоспинних засобів. Пацієнтів та їхнім родинам слід якомога раніше забезпечувати лікування вдома. Їх потрібно навчити виявляти ранні симптоми кровотеч, а також надати інформацію про початкові схеми лікування. Пацієнти та їхні родини потребують цілодобового доступу до досвідчених лікарів для отримання рекомендацій та медичного обстеження. Слід якомога швидше виявляти кровотечі, що не піддаються контролю, і швидко змінювати лікування (Бернтроп *та ін.*, 2011).

*Кровоспинні засоби.* З моменту випуску попередніх керівних настанов (Хей *та ін.*, 2006) жодні нові засоби не були випущені, хоча багато препаратів знаходяться на стадії розробки.

Пацієнти з інгібіторами в низькому титрі можуть відповідати на вищі, ніж звичайні дози FVIII/FIX. Пацієнтам, що добре реагують, зазвичай вводять концентрат FVIII/FIX лише у випадку кровотечі тяжкого ступеня. Доза, потрібна для нейтралізації інгібітора та підвищення рівня FVIII/FIX, суттєво варіює. Існує багато (невалідованих) алгоритмів дозування (Грінджері та Маннуччі, 2005; Кемптон та Уайт, 2009). У пацієнтів, які лікуються FVIII/FIX, слід регулярно (принаймні раз на добу) контролювати рівні FVIII/FIX для виявлення будь-якого підвищення активності інгібітора.

Пацієнтам з гемофілією А легкого ступеня, які мають інгібітори, слід спробувати DDAVP з вимірюванням до та після (0,5, 1 та 4 год.) рівнів FVIII. Якщо реакція є достатньою, цей засіб у комбінації з транексамовою кислотою слід застосовувати у випадках кровотеч, які з великою вірогідністю відреагують на лікування. Важливо, при можливості, уникати введення FVIII пацієнтам з гемофілією А легкого ступеня, що мали інгібітор в анамнезі, з метою зниження ризику стимулювання перехреснореагуючого інгібітора, що пригнічує вихідний рівень FVIII та погіршує фенотип кровотечі пацієнта. Цього можна досягти шляхом застосування активованого рекомбінантного

FVII (rFVIIa) або DDAVP в залежності від тяжкості кровотечі та документально підтвердженої реакції на DDAVP.

Для пацієнтів, що не реагують на FVIII/FIX, або яким рекомендується уникати застосування FVIII/FIX, варіантами лікування можуть бути rFVIIa або концентрати активованого протромбінового комплексу (aPCC). Єдиним доступним на даний момент aPCC є препарати з шунтуючою активністю при інгібіторах фактора згортання крові VIII (FEIBA). Препарати обхідної дії є ефективними як при незначних, так і при великих кровотечах, при цьому кровотеча може відповідати на один препарат, тоді як іншому препарату не вдається досягти гемостазу. У дослідженнях розглядають режими дозування для rFVIIa та порівнюють ефективність FEIBA та rFVIIa при лікуванні гемартрозів на ранній стадії. Дослідження інших типів кровотеч та гемартрозів тяжкого ступеня не проводилися.

*Доза та частота застосування rFVIIa.* У рандомізованих випробуваннях порівнювали різні стандартні дози rFVIIa (90 мкг/кг) зі однократною більш високою дозою для лікування гемартрозів. Дослідження були невеликими і використовувати різні вимірювання ефективності, проте вони свідчать про те, що однократна доза rFVIIa (270 мкг/кг) є такою ж ефективною та безпечною, як три дози по 90 мкг/кг. У рандомізованому дослідженні порівнювали ці режими за участю 18 пацієнтів, і воно виявило подібні ступені ефективності та медіанне застосування rFVIIa (Сантагостіно *та ін.*, 2006). Подібні результати було отримано у рандомізованому, перехресному, подвійному сліпому дослідженні (Кавалкі *та ін.*, 2006). Порівняльні дослідження однократної дози rFVIIa 270 мкг/кг у порівнянні з однією або двома дозами rFVIIa 90 мкг/кг не проводились, хоча раніше повідомлялося, що медіанна кількість інфузій, потрібна для лікування гемартрозів, становить 2,4 (включаючи одну консолідуєчу терапію) (Кі *та ін.*, 1998). Це слід враховувати у будь-якому аналізі співвідношення витрат та ефективності.

*Порівняння rFVIIa та FEIBA.* У проспективному, рандомізованому, відкритому перехресному дослідженні порівнювали FEIBA (75-100 МО/кг) з двома дозами rFVIIa (90-120 мкг/кг з інтервалом в 2 год.) при гемартрозах з лікуванням вдома. Спостерігалася подібна ефективність, хоча попередньо встановлені статистичні критерії в дослідженні щодо еквівалентності задоволені не були. Також, препарат не мав перевагу у жодному моменті часу (Астермарк *та ін.*, 2007).

У рандомізованому, перехресному подвійному сліпому дослідженні за участю 27 пацієнтів було проведено порівняння високої дози FVIIa, стандартної дози rFVIIa та FEIBA у лікуванні гемартрозів на ранній стадії. Дві групи застосування rFVIIa мали подібну вимогу до додаткового гемостатичного лікування. Група застосування FEIBA потребувала значно більшого додаткового лікування порівняно rFVIIa у високій дозі та мала тенденцію до більшого додаткового лікування при порівнянні із застосуванням rFVIIa у стандартній дозі (90 мкг/кг). У Кокранівському огляді ефективності rFVIIa та aPCC, ці дослідження були єдиними підходящими дослідженнями з числа 10 ідентифікованих досліджень. Однак, автори виявили методологічні помилки в обох дослідженнях та зробили висновок, що FEIBA та rFVIIa мали подібну гемостатичну ефективність (Іоріо *та ін.*, 2010a).

На результати та висновки у цих дослідженнях могла вплинути низка факторів, у тому числі невелика кількість пацієнтів, різна тяжкість фенотипу кровотеч, наявність суглобівмішеної, суб'єктивність оцінки пацієнтів щодо ефективності лікування, сліпий або відкритий дизайн деяких досліджень

та різниця критеріїв відбору. Нещодавно було узагальнено інформацію про фактори, що можуть вплинути на відповідь на препарати обхідної дії (Бернторп, 2009).

*Висновки.* При гемартрозах на ранніх стадію при лікуванні вдома однократна доза rFVIIa 270 мкг/кг є такою ж ефективною та безпечною, що й три дози rFVIIa 90 мкг/кг. Порівняльні дослідження однократної дози rFVIIa 270 мкг/кг у порівнянні з однією або двома дозами rFVIIa 90 мкг/кг не проводили. Однократна доза FEIBA здається такою ж ефективною, що й дві стандартні дози rFVIIa з інтервалом застосування 2 год. Однократна висока доза rFVIIa може бути більш ефективною, ніж однократна доза FEIBA, через 9 годин після лікування.

*Інші варіанти лікування.* Слід розглянути такі методи лікування, як, наприклад, плазмаферез з імуноадсорбцією та високодозовий FVIII, в залежності від клінічних обставин і особливо у випадках недостатньої реакції на препарати обхідної дії, хоча засоби для такого способу лікування не є широкодоступними.

Застосування транексамової кислоти слід розглянути при всіх видах кровотеч, що лікуються rFVIIa. Її застосування є особливо важливим при кровотечах у слизових оболонках. Існують певні ризики при супутньому застосуванні транексамової кислоти та FEIBA, проте повідомлення про ускладнення є дуже рідкісними, і багато лікарів-клініцистів застосовують транексамову кислоту у комбінації з FEIBA (Тьюе Тран *та ін.*, 2011; Хольмстрьом *та ін.*, 2012).

У пацієнтів, що приймають препарати обхідної дії, існує ризик тромбозу, зокрема, у дорослих, що мають супутні захворювання. За такими пацієнтами слід здійснювати клінічне спостереження на предмет прояви цих небажаних явищ (Алдерорт, 2004; Самнер *та ін.*, 2007; Бодо *та ін.*, 2012).

*Ступінчаста або комбінована терапія.* Комбіноване лікування rFVIIa та FEIBA може діяти синергічно у деяких пацієнтів і може розглядатися при кровотечі, що загрожує життю або збереженню кінцівок, яка не відповідає на лікування препаратом обхідної дії в якості монотерапії. Препарати обхідної дії можуть прийматися ступінчасто або у комбінації (Шнайдерман *та ін.*, 2007; Мартіновітц *та ін.*, 2009; Грінджері *та ін.*, 2011). Таку стратегію лікування не було ліцензовано. Її застосування повідомлялося лише у невеликій кількості пацієнтів, і вона мала потенціал викликати венозний та артеріальний тромбоз, зокрема, у старших пацієнтів та у пацієнтів з набутими факторами ризику тромбоемболії. Авторам відомо про неопубліковані епізоди венозного тромбозу, пов'язаного з комбінованим лікуванням, тому таке лікування слід розглядати у виняткових обставинах (Інгерслев та Сьоренсен, 2011). У спільному висновку було розглянуто потенційну роль ступінчастої комбінованої терапії (Тейтел *та ін.*, 2007).

*Інгібітори FIX, пов'язані з алергічними реакціями.* У пацієнтів, які мали тяжкі реакції, пов'язані з концентратами, що містять FIX, кровотечі слід лікувати із застосуванням rFVIIa (Воррієр, 1998; Чітлер *та ін.*, 2009).

#### *Лікування специфічних проблем згортання крові*

Для специфічних клінічних ситуацій пропонуються рекомендації, проте за відсутності клінічних досліджень вони обов'язково потребують узгодження.

*Кровотечі у м'яких тканинах.* Слід застосовувати rFVIIa в дозі 90 мкг/кг з інтервалом 2-3 години з оцінкою після введення кожної дози або FEIBA в дозі 50-100 Од/кг з оглядом через 8 год. Якщо спостерігається часткова відповідь після прийому трьох доз rFVIIa або через 8 годин після FEIBA, слід

розглянути можливість або продовження того ж лікування з повторною оцінкою через 24 год., або підвищення дози чи частоти лікування. Загальні дози FEIBA не мають перевищувати 200 МО/кг/добу. При відсутності відповіді або погіршенні кровотечі слід перейти на інший препарат обхідної дії. Лікування слід продовжувати до повного відновлення функції м'язів з поступовим зниженням дози та частоти лікування при настанні покращення.

**Кровотеча в суглобах.** Слід розглянути можливість іммобілізації ураженого суглоба та застосування пакетів з льодом. Неускладнені гемартрози слід лікувати за таким самим протоколом лікування, що й у разі кровотеч у м'яких тканинах, і лікування слід продовжувати до повного відновлення функції суглобу, знову ж таки знижуючи дозу та частоту, якщо спостерігається покращення. Гемартрози на ранній стадії можна лікувати шляхом однократної інфузії rFVIIa у дозі 270 мкг/кг з оцінкою через 4-6 год.

**Внутрішньомозкова кровотеча.** Лікування слід розпочати із застосування rFVIIa або FEIBA якомога швидше після встановлення підозри діагнозу (rFVIIa в дозі 90-120 мкг/кг з інтервалом 2 години та оцінкою реакції через дві терапії або FEIBA в дозі 100 МО/кг з оцінкою через 4 год.). Якщо титр інгібітора є низьким, слід розглянути можливість введення концентрату FVIII/IX з регулярним моніторингом рівня FVIII/IX та переходом на препарат обхідної дії, якщо титр інгібітора збільшується. Дозу або частоту введення слід збільшити у разі часткової відповіді, а у разі відсутності реакції або якщо спостерігається погіршення, слід перейти на інший препарат. За таких обставин максимальна доза FEIBA 200 МО/кг/добу може бути перевищена, що може бути обґрунтованим у кожному конкретному випадку. Якщо відповідь на альтернативний препарат не є достатньою, може бути розглянуто можливість застосування ступінчастої терапії цими двома препаратами. Інтенсивну терапію слід продовжувати протягом принаймні 5 днів. Крім того, рекомендується проводити регулярну рентгенографічну оцінку. У разі покращення можна здійснювати повільне зниження дози та частоти застосування. Нещодавно повідомлялось про 100% ефективність при позамозковій кровотечі та 82% – внутрішньомозковій кровотечі при застосуванні «стандартного» дозування rFVIIa (Накар *та ін.*, 2010).

Слід розглянути такі методи лікування, як rFVIII/IX з плазмаферезом, в залежності від клінічних обставин та відповіді на лікування. Профілактичне лікування rFVIIa або FEIBA слід розпочати відразу після припинення внутрішньомозкової кровотечі і продовжувати впродовж принаймні 6 місяців.

#### Рекомендації

- Слід вжити необхідних заходів для лікування кровотеч протягом 2 годин, як вдома, так і в лікарні. Пацієнти повинні одразу ж отримувати лікування вдома за узгодженими попередніми схемами, з можливістю швидкого доступу до огляду в лікарні та/або отримання рекомендацій досвідченого лікаря-клініциста (Ступінь 2C).
- Кровотечі можна контролювати шляхом застосування високих доз FVIII/IX у пацієнтів з низькою відповіддю та застосування FEIBA чи rFVIIa – у пацієнтів з високою відповіддю. Можливість застосування FVIII можна розглядати при масивних кровотечах у пацієнтів з високою відповіддю, що мають антитіла в низькому титрі. Для пацієнтів з низькою

відповіддю, що мають інгібітори в низькому титрі, краще підвищити частоту інфузій FVIII/IX, ніж підвищувати дозу (Ступінь 2C).

- Пацієнтів, що мали алергічні реакції на FIX, слід лікувати rFVIIa (Ступінь 1C).
- При гемартрозах на ранній стадії варіантами лікування є однократна доза FEIBA (50-100 мкг/кг), однократна висока доза (270 мкг/кг) rFVIIa або 1-3 стандартні дози (90 мкг/кг) rFVIIa (Ступінь 1B).
- Кровотечі не у суглобах слід лікувати FVIII/IX або стандартними дозами FEIBA чи rFVIIa до отримання подальших даних (Ступінь 2C).
- Застосування транексамової кислоти слід розглянути для усіх пацієнтів, які не приймають високі дози FEIBA (> 200 МО/кг/добу), при цьому її застосування є особливо важливим при кровотечах у слизових оболонках (Ступінь 2C).
- Деякі кровотечі, при яких відсутня відповідь на препарати обхідної дії, можна ефективно лікувати шляхом ерадикації інгібітора за допомогою плазмаферезу або імуноадсорбції у поєднанні із застосуванням концентрату FVIII/IX у високій дозі (Ступінь 2B).
- Комбіноване лікування rFVIIa та FEIBA слід розглядати лише при кровотечах, що загрожують життю або збереженню кінцівок, які не відповідають на жодний препарат в якості монотерапії (Ступінь 2C).
- Пацієнтів з гемофілією А легкого/середнього ступеня з мутаціями, що викликають високу частоту появи інгібіторів, або з інгібіторами в сімейному анамнезі, слід лікувати DDAVP, якщо є можливість уникнути експозиції FVIII (Ступінь 1C).
- Пацієнти з гемофілією А легкого/середнього ступеня з утворенням інгібіторів, мають спробувати DDAVP, включаючи вимірювання рівня FVIII через 4 години, і цей препарат, у комбінації з транексамовою кислотою, слід застосовувати, якщо можливо уникнути експозиції FVIII (Ступінь 2C).
- Лікування кровотечі залежить від місця її виникнення та тяжкості, титру інгібітора та попередньої реакції на препарати обхідної дії, а також від того, низька чи висока відповідь на лікування у пацієнта (Ступінь 2C).

#### Хірургічне втручання

Хірургічне втручання у пацієнтів, що мають інгібітори, є високоризикованою процедурою, яка проводиться непросто, оскільки жоден препарат не може гарантувати гемостаза. За деяких обставин в інтересах пацієнта слід відмовитися від виконання процедури. Гемостаз має бути достатнім протягом пері- та післяопераційного періодів задля сприяння загоєнню рани, а також протягом тривалого періоду для можливості проходження фізіотерапії та реабілітації після великого хірургічного втручання на суглобах.

Якщо у пацієнта є антитіла до фактора згортання у низькому титрі, можуть застосовуватися високі та часті дози FVIII/IX. У пацієнта слід ретельно контролювати рівні FVIII/IX та спостерігати за розвитком анамнестичної відповіді, що дуже швидко може призвести до неефективності FVIII/IX. У пацієнтів з гемофілією легкого/середнього ступеня та наявністю в минулому інгібітора, слід розглянути можливість введення rFVIIa задля уникнення анамнестичної

відповіді. При невеликих процедурах можна застосовувати DDAVP, якщо відповідь є достатньою.

При хірургічних втручаннях успішно застосовували як rFVIIa, так і FEIBA, і багато регуляторних органів вважають, що вони можуть застосовувати взаємозамінно, оскільки, здається, що обидва цих препарати забезпечують ефективний гемостаз у 80-90% пацієнтів (Квінтана-Моліна *та ін.*, 2004; Тьйоннфьорд, 2004; Обергфелл *та ін.*, 2008; Тейтел *та ін.*, 2009; Родрігес-Маршан *та ін.*, 2010; Такедані *та ін.*, 2010; Рангараджан *та ін.*, 2011).

Дозу та тривалість застосування цих препаратів для різних типів хірургічного втручання не стандартизовано. Було опубліковано узгоджений протокол для застосування rFVIIa при плановій ортопедичній операції (Джангранде *та ін.*, 2009). Були повідомлення про застосування у клінічних дослідженнях rFVIIa шляхом безперервної інфузії, проте дані щодо його ефективності є суперечливими, а сам підхід не було ліцензовано (Сміт *та ін.*, 2001; Ладлем *та ін.*, 2003; Пруті *та ін.*, 2007). FEIBA зазвичай застосовується в дозах 75-100 одиниць з інтервалами 8-12 годин.

Вибір препарату обхідної дії для кожного окремого пацієнта, що потребує операції, залежить від попереднього лікування кровотечі, досвіду медичного центру, венозного доступу, застосування FEIBA в анамнезі та міркувань вартості. При гемофілії А тяжкого ступеня анамнез не змінить фенотип кровотечі або реакцію на FEIBA, проте дозволить не розглядати варіант застосування FVIII в якості короткострокового заходу для лікування неконтрольованої кровотечі. У деяких випадках були успішно застосовані протоколи, що поєднували застосування rFVIIa у початковому периопераційному періоді з переходом на FEIBA під час тривалого періоду післяопераційної реабілітації (Тейтел *та ін.*, 2009). У маленьких дітей, що очікують ПТ, під час хірургічних втручань можуть лікуватися за допомогою rFVIIa.

Обидва препарати є потенційно тромбогенними. Епізоди тромбоутворення спостерігалися у окремих пацієнтів, що мали додаткові фактори ризику, та/або коли прийнята доза

перевищувала встановлені рекомендації (Аледорт, 2004; Тейтел та Пун, 2004). Разом з rFVIIa можуть застосовуватися такі антифібринолітичні засоби, як транексамова кислота (Шульман *та ін.*, 1998). Застосування транексамової кислоти разом з FEIBA не рекомендується відповідно до короткої характеристики препарату, проте таке поєднання застосовувалося без появи небажаних явищ (Хольмстрьом *та ін.*, 2012).

#### Рекомендації

- Хірургічне втручання у пацієнтів з гемофілією з утворенням інгібіторів слід проводити в медичних центрах, які мають досвід проведення операцій у таких хворих та забезпечують можливість цілодобового доступу до консультацій спеціаліста (Ступінь 1С). Жодний з доступних кровоспинних препаратів не може гарантувати гемостаз, тому хірургічні втручання слід проводити лише після ретельної оцінки потенційних ризиків та користі (Ступінь 1В).
- FVIII/IX може застосовуватися, якщо можуть бути досягнуті достатні плазмові рівні (Ступінь 1С).
- rFVIIa або FEIBA можна застосовувати в затверджених рекомендованих дозах (Ступінь 2С). Якщо початкова терапія препаратом обхідної дії не була ефективною, тоді може застосовуватись альтернативний препарат обхідної дії.

#### Профілактика для пацієнтів, що мають інгібітори

Більшість пацієнтів, що мають інгібітори, не можуть застосовувати FVIII/IX для профілактики, оскільки період напіввиведення є надто коротким, хоча введення раз на добу або двічі на добу може бути ефективним при інгібіторах в низькому титрі. Дослідження із застосуванням FEIBA та rFVIIa продемонстрували зниження частоти кровотеч, підтримання або покращення оцінок суглобів та покращення якості життя (Таблиця III). FEIBA викликає імунологічну пам'ять, тому його не слід застосовувати у пацієнтів, яким заплановано проведення ПТ.

ТАБЛИЦЯ III. ДОСЛІДЖЕННЯ, В ЯКИХ ВИВЧАЛАСЯ ПРОФІЛАКТИКА ПРЕПАРАТАМИ ОБХІДНОЇ ДІЇ.

Дослідження	Пацієнти	Схема	Результат
Лейссінгер та ін. (2011)	26 дорослих та дітей.	FEIBA 85 МО/кг ± 15% 3 дні не поспіль на тиждень.	Зменшення кількості усіх кровотеч на 62%, зменшення кількості кровотеч у суглобах на 61% порівняно з лікуванням за необхідності.
Конкл та ін. (2007)	22 випадки 5,1-50,5 років	rFVIIa у дозі 90 порівняно з 270 мкг/кг/добу, 3 місяці лікування та 3 місяці подальшого спостереження	Зменшення кількості кровотечі на 45% та 59%
Кройц та ін. (2000)	22 дитини 0,1-6 років	FEIBA під час ПТ 50-100 МО/кг/добу	Медіанна річна частота виникнення гемартрозу 1 (0-6)
Валентіно (2004)	9 дітей 6 на ПТ	FEIBA 75-100 МО/кг/добу	Зменшення гемартрозу під час лікування FEIBA
Хілгартнер та ін. (2003)	7 дітей	FEIBA 50-100 МО/кг/добу Через день або x 3 рази/тиждень	Прогресування артропатії у 5/7, ураження нових суглобів-мішеней у 4/7
ДіМікеле та Нетріє (2006)	14 пацієнтів	FEIBA 15-100 МО/кг Щоденно- x 1 раз на тиждень	Зменшення кількості кровотеч в суглобах у 83% пацієнтів у 8/13 стан суглобів зберігся, у 3/13 стан суглобів покращився
Лейссінгер та ін. (2007)	5 пацієнтів 3-16 років	FEIBA 5-75 МО/кг/добу або 100 МО/кг/добу	Зменшення кровотечі в суглобах Збереження або покращення оцінки суглобів
Валентіно (2009)	6 пацієнтів 3,7-24 роки	FEIBA 100 МО/кг/добу або 50-75 МО/кг кожний 3-й день.	Зменшення кровотеч Покращення стану кісток Покращення якості життя
Морфіні та ін. (2007)	13 дорослих та дітей	rFVIIa 200 мкг/кг/добу – тиждень	Зменшення частоти кровотечі

ІТ, індукція імунної толерантності; FEIBA, шунтуюча активність при інгібіторах фактора згортання крові VIII; rFVIIa, рекомбінантний активований фактор VII

Було опубліковано два проспективних дослідження. У дослідженні ProFEIBA порівнювали профілактику за допомогою FEIBA 85 МО/кг 3 доби/тиждень з лікуванням за необхідності, яке продемонструвало зниження середнього кількості всіх кровотеч з 13 до 5 протягом 6-місячного періоду. Це дослідження мало рандомізований і перехресний дизайн. Середня кількість випадків гемартрозу протягом 6 місяців профілактики становила 4,2, при цьому 6 з 24 оцінених пацієнтів не мали кровотеч під час профілактики (Лейссінгер *та ін.*, 2011). Проспективне дослідження із застосуванням rFVIIa продемонструвало зменшення кількості кровотеч в суглобах в середньому в середньому з 14 протягом 3-місячного періоду терапії за вимогою до 8 та 4 протягом 3 місяців із застосуванням доз 90 або 270 мкг/кг/добу, відповідно. Статистично значущої різниці між дозами 90 та 270 мкг/кг не було (Конкл *та ін.*, 2007). Це дослідження не мало рандомізованого та перехресного дизайну. Тому, дані є менш надійними і той результат, що зменшення кількості кровотеч продовжується після припинення профілактики rFVIIa може виявитися випадковим. Жодний з препаратів обхідної дії повністю не попереджав кровотечі у більшості пацієнтів, і хоча вони обидва продемонстрували суттєве зниження частоти виникнення кровотеч, проте результати неможливо порівняти. Невідомо, чи зниження кровотечі проявляється позитивними змінами у патології суглобів, проте, зважаючи на кількість випадків гемартрозу, що спостерігалися, попередження прогресування артропатії є малоюмовірним. Також невідомо, чи буде у подальшому зменшуватися частота кровотеч при довшому періоді профілактики або чи схеми застосування менших доз будуть так само ефективними.

Недивно, що два проспективних дослідження мають нижчі результати порівняно з більшістю опублікованих літературних джерел, хоча обидва дослідження включали лише пацієнтів з високою частотою кровотеч. Наявні дані переконливо підтверджують думку, що профілактика препаратом обхідної дії не є настільки ефективною, що й FVIII/IX, наголошуючи на рекомендації провести толеризацію до інгібітора на ранній стадії.

Як і у випадку з пацієнтами, що не мають інгібіторів факторів згортання, найкращою можливістю попередити артропатію є первинна профілактика, розпочата в ранньому дитинстві, коли ще немає суттєвих попередніх ушкоджень суглобів. Багато опублікованих досліджень, що розглядали профілактику інгібіторів, проводилися за участю старших пацієнтів з суттєвою артропатією, коли користь важче продемонструвати. Для розгляду цього питання знадобляться дослідження за участю дітей з хорошою функцією суглобів на етапі включення.

У схемах профілактики повідомлялося про значні варіації, як у дозі, так і у частоті інфузії. Оптимальні схеми для обох препаратів все ще потрібно встановити, при цьому вирішальними факторами є потенційна ІТ, частота інфузій, попередня відповідь на препарати обхідної дії та вартість лікування. Завдяки довшому періоду напіввиведення FEIBA може бути більш практичним варіантом для багатьох пацієнтів.

Для пацієнтів, що проходять ІТ, або у разі, якщо ІТ буде неефективною, можуть застосовувати rFVIIa або FEIBA.

Найчастіше застосовуються такі схеми: rFVIIa в дозі 90 мкг/кг або FEIBA в дозі 50-85 МО/кг через день або три рази на тиждень. Деякі пацієнти відповідають на набагато менші дози, наприклад: FEIBA 10-15 МО/добу. Якщо початкове лікування є неефективним, то підвищення частоти інфузій FEIBA при продовженні застосування тієї ж загальної дози буде більш економічним варіантом, ніж підвищення дози. Подібним чином, при застосуванні rFVIIa, якщо кровотечі продовжуються, незважаючи на дозу 90 мкг/кг, підвищення добової дози rFVIIa виявилось неефективним (Конкл *та ін.*, 2007), тому збільшення частоти введення дози є більш логічним підходом.

#### Рекомендації

- У дітей молодшого віку після першого випадку гемартрозу для зменшення ризику артропатії слід розглянути можливість профілактичного застосування препаратів обхідної дії (Ступінь 2С).
- Якщо профілактика вимагається для пацієнтів, що очікують ІТ, слід застосовувати rFVIIa (Ступінь 2С).
- Профілактичне лікування препаратами обхідної дії у пацієнтів, що проходять ІТ, слід зменшити, коли відновлений рівень FVIII піддається вимірюванню, і припинити, коли титр Бетезда є негативним, припускаючи, що це не призведе до суттєвих кровотеч у період між інфузіями (Ступінь 2С).
- Можливість застосування профілактики можна розглянути у старших пацієнтів з рецидивуючими кровотечами або прогресуючою артропатією (Ступінь 2С).
- Питання вибору препарату для профілактики слід розглядати для кожного пацієнта окремо, беручи до уваги попередню реакцію на лікування, спосіб застосування та вартість (Ступінь 2С).
- Якщо початкова схема є неефективною, підвищення частоти інфузії скоріше буде більше ефективним, ніж підвищення дози (Ступінь 2С).

#### Моніторинг препаратів обхідної дії

Валідованих лабораторних тестів для моніторингу препаратів обхідної дії на фоні кровотеч або під час хірургічного втручання у пацієнтів з інгібіторами немає. В якості інструментів дослідження використовувались такі тести, як тест тромбіноутворення (TGA), калібрована автоматизована тромбографія (CAT) та тромбоеластографія (TEG)/тромбоеластометрія (ROTEM) (Дарго *та ін.*, 2010). Ці тести не є стандартизованими щодо реактивів та техніки, а тому їх результати неможливо порівняти (Дарго *та ін.*, 2007; Льюїс *та ін.*, 2007; ван Веен *та ін.*, 2008). Комітет з науки та стандартизації FVIII/FIX Міжнародного товариства тромбозу та гемостазу (КНС МТТГ) запровадив робочі групи для сприяння стандартизації рекомендацій. У випадку TGA та CAT, рівні rFVIIa та FEIBA неможливо безпосередньо порівняти (ван Веен *та ін.*, 2008), а тромбоютворення при rFVIIa неможливо оцінити у збідній тромбоцитами плазмі (Дарго *та ін.*, 2008; ван Веен *та ін.*, 2008).

#### Рекомендація

- Застосування лабораторних тестів для моніторингу та визначення дози для терапії препаратами обхідної дії у пацієнтів з інгібіторами не рекомендується за межами клінічних досліджень (Ступінь 2С).

**Заява про відмову від відповідальності**

Хоча рекомендації та інформацію, що надаються у цих керівних настановах, вважаються дійсними та точними на момент публікації, автори, UKHCDO, Британське товариство гематології або видавці не беруть на себе жодну відповідальність за зміст цих керівних настанов.

**Дата перегляду керівних настанов**

Керівні настанови будуть переглянуті через 5 років або раніше, якщо з'являться суттєві розробки.

**Список літератури**

- Aledort, L.M. (2004) Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2, 1700-1708.
- Aledort, L.M., Navickis, R.J. & Wilkes, M.M. (2011a) Can B-domain deletion alter the immunogenicity of recombinant factor VIII? A metaanalysis of prospective clinical studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9, 2180-2192.
- Aledort, L.M., Navickis, R.J. & Wilkes, M.M. (2011b) Best evidence on B-domain deletion and the immunogenicity of recombinant factor VIII. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9, 2325-2327.
- Alexander, S., Hopewell, S., Hunter, S. & Chouksey, A. (2008) Rituximab and desensitization for a patient with severe factor IX deficiency, inhibitors, and history of anaphylaxis. *Journal of Pediatric Hematology/oncology*, 30, 93-95.
- Astermark, J., Berntorp, E., White, G.C. & Kroner, B.L.; MIBS Study Group. (2001) The Malmo International Brother Study (MIBS): further support for genetic predisposition to inhibitor development in hemophilia patients. *Haemophilia*, 7, 267-272.
- Astermark, J., Donfield, S.M., DiMichele, D.M., Gringeri, A., Gilbert, S.A., Waters, J. & Berntrop, E. (2007) A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) study. *Blood*, 109, 546-551.
- Auerswald, G., Bidlingmaier, C. & Kurnik, K (2012) Early prophylaxis/FVIII tolerization regimen that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients— long-term follow-up and continuing experience *Haemophilia*, 18, e18–e20.
- Battle, J., Lopez, M.F. & Brackmann, H.H. (1999) Induction of immune tolerance with recombinant factor VIII in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia*, 5, 431-435.
- Baudo, F., Collins, P., Huth-Kuehne, A., Levesque, H., Marco, P., Nemes, L., Pellegrini, F., Tengborn, L. & Knoebl, P.; on behalf of the EACH2 registry contributors. (2012) Management of bleeding in acquired hemophilia A (AHA): results from the European Acquired Hemophilia (EACH2) Registry. *Blood*, 120, 39-46.
- Berntorp, E. (2009) Differential response to bypassing agents complicates treatment in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*, 15, 3-10.
- Berntorp, E. (2011) Importance of rapid bleeding control in haemophilia complicated by inhibitors *Haemophilia*, 17, 11-16.
- Berntrop, E., Collins, P., D'Oiron, R., Ewing, N., Gringeri, A., Negrier, C. & Young, G. (2011) Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition. *Haemophilia*, 17, e202–e210.
- Beutel, K., Hauch, H., Rischewski, J., Kordes, U., Schneppenheim, J. & Schneppenheim, R. (2009) ITI with high-dose FIX and combined immunosuppressive therapy in a patient with severe haemophilia B and inhibitor. *Haemostaseologie*, 29, 155-157.
- Bjorkman, S. (2011) A commentary on the differences in pharmacokinetics between recombinant and plasma-derived factor IX and their implications for dosing. *Haemophilia*, 17, 179-184.
- Bjorkman, S., Folkesson, A. & Berntorp, E. (2007) In vivo recovery of factor VIII and factor IX: intra- and interindividual variance in a clinical setting. *Haemophilia*, 13, 2-8.
- Bjorkman, S., Blanchette, V.S., Fischer, K., Oh, M., Spotts, G., Schroth, P., Fritsch, S., Patrone, L., Ewenstein, B.M.; Advate Clinical Program Group. & Collins, P.W. (2010) Comparative pharmacokinetics of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of blood sampling schedule on observed age-related differences and implications for dose tailoring. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8, 730-736.
- Bjorkman, S., Oh, M., Spotts, G., Schroth, P., Fritsch, S., Ewenstein, B.M., Casey, K., Fischer, K., Blanchette, V.S. & Collins, P.W. (2012) Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. *Blood*, 119, 612-618.
- Blanchette, V.S., Shapiro, A.D., Liesner, R.J., Hernandez Navarro, F., Warrier, I., Schroth, P.C., Spotts, G. & Ewenstein, B.M.; rAHF-PFM Clinical Study Group. (2008) Plasma and albuminfree recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6, 1319-1326.
- Boekhorst, J., Lari, G.R., D'Oiron, R., Costa, J.M., Novakova, I.R., Ala, F.A., Lavergne, J.M. & van Heerde, W.L. (2008) Factor VIII genotype and inhibitor development in patients with haemophilia A: highest risk in patients with splice site mutations. *Haemophilia*, 14, 729-735.
- Brackmann, H.H., Oldenburg, J. & Swaab, R (1996) Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors – twenty years of the Bonn protocol. *Vox Sanguinis*, 70, 30-35.
- Bray, G.L., Gomperts, E.D., Courter, S., Gruppo, R., Gordon, E.M., Manco-Johnson, M., Shapiro, A., Scheibel, E., White, G. 3rd & Lee, M. (1994) A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood*, 83, 2428-2435.
- Carcao, M., St Louis, J., Poon, M.C., Grunebaum, E., Lacroix, S., Stain, A.M., Blanchette, V.S. & Rivard, G.E.; Inhibitor Subcommittee of Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. (2006) Rituximab for congenital haemophiliacs with inhibitors: a Canadian experience. *Haemophilia*, 12, 7-18.
- Chalmers, E.A., Brown, S.A., Keeling, D., Liesner, R., Richards, M., Stirling, D., Thomas, A., Vidler, V., Williams, M.D. & Young, D.; Paediatric Working Party of UKHCDO. (2007) Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*, 13, 149-155.
- Chitlur, M., Warrier, I., Rajpurkar, M. & Lusher, J.M. (2009) Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia*, 5, 1027-1031.
- Chuansumrit, A., Moonsup, Y., Sirachainan, N., Benjaponpitak, S., Suebsangad, A. & Wongwerawattanakoon, P. (2008) The use of rituximab as an adjuvant for immune tolerance therapy in a hemophilia B boy with inhibitor and anaphylaxis to factor IX concentrate. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 19, 208-211.
- Collins, P.W., Blanchette, V.S., Fischer, K., Bjorkman, S., Oh, M., Fritsch, S., Schroth, P., Spotts, G., Astermark, J. & Ewenstein, B.; rAHF-PFM Study Group. (2009a) Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and*

- Haemostasis, 7, 413-420.
28. Collins, P.W., Mathias, M., Hanley, J., Keeling, D., Keenan, R., Laffan, M., Perry, D. & Liesner, R.; UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation.
  29. (2009b) Rituximab and immune tolerance in severe hemophilia A: a consecutive national cohort. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7, 787-794.
  30. Cross, D.C. & Van den Berg, H.M. (2007) Cyclosporin A can achieve immune tolerance in a patient with severe haemophilia B and refractory inhibitors. *Haemophilia*, 13, 111-114.
  31. Curry, N.S., Misbah, S.A., Giangrande, P.L. & Keeling, D.M. (2007) Achievement of immune tolerance in a patient with haemophilia B and inhibitory antibodies, complicated by an anaphylactoid reaction. *Haemophilia*, 13, 328-330.
  32. Dargaud, Y., Luddington, R., Gray, E., Negrier, C., Lecompte, T., Petros, S., Hogwood, J., Bordet, J.-C., Regnault, V., Siegemund, A. & Baglin, T. (2007) Effect of standardization and normalization on imprecision of calibrated automated thrombography: an international multicentre study. *British Journal of Haematology*, 139, 303-309.
  33. Dargaud, Y., Lambert, T. & Trossaert, M. (2008) New advances in the therapeutic and laboratory management of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*, 14(Suppl. 4), 20-27.
  34. Dargaud, Y., Lienhart, A. & Negrier, C. (2010) Prospective assessment of thrombin generation test for dose monitoring of bypassing therapy in hemophilia patients with inhibitors undergoing elective surgery. *Blood*, 116, 5734-5737.
  35. DiMichele, D.M. (2003) Immune tolerance therapy dose as an outcome predictor. *Haemophilia*, 9, 382-386.
  36. DiMichele, D. (2007) Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *British Journal of Haematology*, 138, 305-315.
  37. DiMichele, D. (2009) The North American Immune Tolerance Registry: contributions to the thirty-year experience with immune tolerance therapy. *Haemophilia*, 15, 320-328.
  38. DiMichele, D.M. & Kroner, B.; the North American Immune Tolerance Study Group. (2002) The North American Immune Tolerance registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thrombosis and Haemostasis*, 87, 52-57.
  40. DiMichele, D. & Negrier, C. (2006) A retrospective postlicensure survey of FEIBA efficacy and safety. *Haemophilia*, 12, 352-362.
  41. Eckhardt, C.L., Menke, L.A., van Ommen, C.H., van der Lee, J.H., Geskus, R.B., Kamphuisen, P.W., Peters, M. & Fijnvandraat, K. (2009) Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593->Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7, 930-937.
  42. Eckhardt, C.L., van der Bom, J.G., van der Naalt, M., Peters, M., Kamphuisen, P.W. & Fijnvandraat, K. (2011) Surgery and inhibitor development in haemophilia A: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9, 1948-1958.
  43. Eckhardt, C., Peter, M., Peerlinck, K., Oldenburg, J., Santagostino, E., Astermark, J., Van Heerde, W., Hermans, C., Reitter-Pfoertner, S., Kamphuisen, P., Van Der Bom, J. & Fijnvandraat, K. (2012) Identification of 18 high risk mutations for inhibitor development in 2,700 non-severe hemophilia A patients. *Haemophilia*, 18 (Suppl. 3), 96.
  44. Ewenstein, B.M., Takemoto, C., Warriar, I., Lusher, J., Saidi, P., Eisele, J., Ettinger, L.J. & DiMichele, D. (1997) Nephrotic syndrome as a complication of immune tolerance in hemophilia B. *Blood*, 89, 1115-1116.
  45. Ewing, N.P. & Kasper, C.K. (1982) In vitro detection of mild inhibitors to factor VIII in hemophilia. *American Journal of Clinical Pathology*, 77, 749-752.
  46. Fox, R.A., Neufeld, E.J. & Bennett, C.M. (2006) Rituximab for adolescents with haemophilia and high titre inhibitors. *Haemophilia*, 12, 218-222.
  47. Franchini, M. & Lippi, G. (2010) Von Willebrand factor-containing factor VIII concentrates and inhibitors in haemophilia A. A critical literature review. *Thrombosis and Haemostasis*, 104, 931-940.
  48. Freiburghaus, C., Berntorp, E., Ekman, M., Gunnarsson, M., Kjellberg, B. & Nilsson, I.M. (1999) Tolerance induction using the Malmo treatment model 1982-1995. *Haemophilia*, 5, 32-39.
  49. Giangrande, P.L., Wilde, J.T., Madan, B., Ludlam, C.A., Tuddenham, E.G., Goddard, N.J., Dolan, G. & Ingerslev, J. (2009) Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII [eptacog alfa (activated); NovoSeven] in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia*, 15, 501-508.
  50. Gouw, S.C., van der Bom, J.G. & Marijke van den Berg, H. (2007a) Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*, 109, 4648-4654.
  51. Gouw, S.C., van den Berg, H.M., le Cessie, S. & van der Bom, J.G. (2007b) Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5, 1383-1390.
  52. Gouw, S.C., Van Der Bom, J.G., Van Den Berg, H. M., Zewald, R.A., Ploos Van Amstel, J.K. & Mauser-Bunschoten, E.P. (2011) Influence of the type of F8 gene mutation on inhibitor development in a single centre cohort of severe haemophilia A patients. *Haemophilia*, 17, 275-281.
  53. Gouw, S.C., van den Berg, H.M., Oldenburg, J., Astermark, J., de Groot, P.G., Margaglione, M., Thompson, A.R., van Heerde, W., Boekhorst, J., Miller, C.H., le Cessie, S. & van der Bom, J.G. (2012) F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood*, 119, 2922-2934.
  54. Gringeri, A. (2007) VWF/FVIII concentrates in high-risk immunotolerance: the RESIST Study. *Haemophilia*, 13(Suppl. 5), 73-77.
  55. Gringeri, A. & Mannucci, P.M. (2005) Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*, 11, 611-619.
  56. Gringeri, A., Musso, R., Mazzucconi, M.G., Piseddu, G., Schiavoni, M., Pignoloni, P. & Mannucci, P.M.; RITS-FITNHES Study Group. (2007) Immune tolerance induction with a high purity von willebrand factor VIII complex concentrate in haemophilia A patients with inhibitors at high risk of poor response. *Haemophilia*, 13, 373-379.
  57. Gringeri, A., Fischer, K., Karafoulidou, A., Klamroth, R., Lopez-Fernandez, M.F. & Mancuso, E.; European Haemophilia Treatment Standardisation Board (EHTSB). (2011) Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*, 17, 630-635.
  59. Hay, C.R. & DiMichele, D.M.; for the International Immune Tolerance Study. (2012) The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*, 119, 1335-1344.
  60. Hay, C.R., Ludlam, C.A., Colvin, B.T., Hill, F.G., Preston, F.E., Wasseem, N., Bagnall, R., Peake, I. R., Berntorp, E., Mauser Bunschoten,



- E.P., Fijnvandraat, K., Kasper, C.K., White, G. & Santagostino, E. (1998) Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. UK Haemophilia Centre Directors Organisation. *Thrombosis and Haemostasis*, 79, 762-766.
61. Hay, C.R., Baglin, T.P., Collins, P.W., Hill, F.G. & Keeling, D.M. (2000) The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). *British Journal of Haematology*, 111, 78-90.
  62. Hay, C.R., Brown, S., Collins, P.W., Keeling, D.M. & Liesner, R. (2006) The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *British Journal of Haematology*, 133, 591-605.
  63. Hay, C.R., Palmer, B., Chalmers, E., Liesner, R., Maclean, R., Rangarajan, S., Williams, M. & Collins, P.W.; United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). (2011) Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood*, 117, 6367-6370.
  64. Hilgartner, M.W., Makiperna, A. & DiMichele, D.M. (2003) Long-term FEIBA prophylaxis does not prevent progression of existing joint disease. *Haemophilia*, 9, 261-268.
  65. Holmstrom, M., Tran, H.T. & Holme, P.A. (2012) Combined treatment with APCC (FEIBA<sup>®</sup>) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A – a two-centre experience. *Haemophilia*, 18, 544-549.
  66. Ingerslev, J. & Sorensen, B. (2011) Parallel use of by-passing agents in haemophilia with inhibitors: a critical review. *British Journal of Haematology*, 155, 256-262.
  67. Iorio, A., Martino, D., D'Amico, R. & Makris, M. (2010a) Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Art No.: CD, DOI:10.1002/14651858.CD004449, pub3.
  68. Iorio, A., Halimeh, S., Holzhauser, S., Goldenberg, N., Marchesini, E., Marcucci, M., Young, G., Bidlingmaier, C., Brandao, L.R., Ettingshausen, C.E., Gringeri, A., Kenet, G., Knofler, R., Kreuz, W., Kurnik, K., Manner, D., Santagostino, E., Mannucci, P.M. & Nowak-Gottl, U. (2010b) Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8, 1256-1265.
  69. Iorio, A., Marcucci, M. & Makris, M. (2011) Concentrate-related inhibitor risk: is a difference always real? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9, 2176-2179.
  70. Kasper, C.K., Aledort, L.M., Counts, R.B., Edson, J. R., Frantoni, J., Green, D., Hampton, J.W., Hilgartner, M.W., Lazerson, J., Levine, P.H., McMillan, C.W., Pool, J.G., Shapiro, S.S., Shulman, N.R. & Van Eys, J. (1975) A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica*, 34, 869-872.
  71. Kavakli, K., Yesilipek, A., Antmen, B., Aksu, S., Balkan, C., Yilmaz, D., Kupesiz, A., Sasmaz, I., Lindgren, P. & Mesterton, J. (2010) The value of early treatment in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*, 16, 487-494.
  72. Kavalki, K., Makris, M., Zulfikar, B., Erhardtsen, E., Abrams, Z.S. & Kenet, G. (2006) Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis*, 95, 600-605.
  73. Keeling, D., Beavis, J. & Sukhu, K. (2005) A simple inhibitor screen is more sensitive than a Bethesda assay in monitoring for the development of inhibitors in haemophilia A and B. *British Journal of Haematology*, 128, 885.
  74. Kempton, C.L. & White, G.C. (2009) How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood*, 113, 11-17.
  75. Key, N.S., Aledort, L.M., Beardsley, D., Cooper, H.A., Davignon, G., Ewenstein, B.M., Gilchrist, G.S., Gill, J.C., Glader, B., Hoots, W.K., Kisker, C. T., Lusher, J.M., Rosenfield, C.G., Shapiro, A.D., Smith, H. & Taft, E. (1998) Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis*, 80, 912-918.
  76. Kitchen, S., Olson, J.D. & Preston, F.E. (2009) *Quality in Laboratory Hemostasis and Thrombosis*, 1st edn. Wiley & Blackwell, Oxford, UK, p. 202.
  77. Klarmann, D., Martinez Saguer, I., Funk, M.B., Knoefler, R., von Hentig, N., Heller, C. & Kreuz, W. (2008a) Immune tolerance induction with mycophenolate-mofetil in two children with haemophilia B and inhibitor. *Haemophilia*, 14, 44-49.
  78. Klarmann, D., Martinez Saguer, I., Funk, M.B., Knoefler, R., von Hentig, N., Heller, C. & Kreuz, W. (2008b) Immune tolerance induction with mycophenolate-mofetil in two children with haemophilia B and inhibitor. *Haemophilia*, 14, 44-49.
  79. Konkle, B.A., Ebbesen, L.S., Erhardtsen, E., Bianco, R.P., Lissitchkov, T., Rusen, L. & Serban, M.A. (2007) Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5, 1904-1913.
  80. Kreuz, W., Ehrenforth, S., Funk, M., Auerswald, D., Mentzer, J., Joseph-Steiner, J., Beeg, T., Klarmann, D., Scharrer, I. & Kornhuber, B. (1995) Immune tolerance therapy in paediatric haemophiliacs with factor VIII inhibitors: 14 years follow-up. *Haemophilia*, 1, 24-32.
  81. Kreuz, W., Mentzer, D., Auerswald, G., Becker, S. & Joseph-Steiner, J. (1996) Successful immunetolerance therapy of FVIII inhibitor in children after changing from high to intermediate purity FVIII concentrate. *Haemophilia*, 2 (Suppl. 1), 19.
  82. Kreuz, W., Escurich-Ettinghauser, C., Martinez, I., Mentzer, D., Figura, S. & Klarmann, D. (2000) Efficacy and safety of FVIII inhibitor bypassing activity (FEIBA) for long-term prophylaxis in patients with high-responding inhibitors. *Blood*, 96, 265a, abs 1140.
  83. Kroner, B.L. (1999) Comparison of the international immune tolerance registry and the North American Immune tolerance registry. *Vox sanguinis*, 77, 33-37.
  84. Kurth, M., Puetz, J., Kouides, P., Sanders, J., Sexauer, C., Bernstein, J., Gruppo, R., Manco-Johnson, M., Neufeld, E.J., Rodriguez, N., Wicklund, B., Quon, D. & Aledort, L. (2011) The use of a single von Willebrand factor-containing, plasma-derived FVIII product in hemophilia A immune tolerance induction: the US experience. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9, 2229-2234.
  85. Lee, M., Morfini, M., Schulman, S. & Ingerslev, J.; the Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. (2001) Scientific and Standardization Committee Communication: The design and analysis of pharmacokinetic studies of coagulation factors. <http://www.isth.org/default/assets/File/fviiipharmac>.
  86. Leissing, C.A., Becton, D.L., Ewing, N.P. & Valentino, L.A. (2007) Prophylactic treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) reduces the frequency of bleeding episodes in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia*, 13, 249-255.
  87. Leissing, C., Gringeri, A., Antmen, B., Berntorp, E., Biasoli, C., Carpenter, S., Cortesi, P., Jo, H., Kavakli, K., Lassila, R., Morfini, M., Negrier, C., Ocino, A., Schramm, W., Serban, M., Uscatescu Windyga, J., Zulfikar, B. & Mantovani, L. (2011) Anti-inhibitor

- coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 365, 1685-1692.
88. Lenk, H. (1999) The German National Immune Tolerance Registry 1997 update. *Vox Sanguinis*, 77(Suppl. 1), 28-30.
89. Lewis, S.J., Stephens, E., Florou, G., Macartney, N. J., Hathaway, L.S., Knipping, J. & Collins, P.W. (2007) Measurement of global haemostasis in severe haemophilia A following factor VIII infusion. *British Journal of Haematology*, 138, 775-782.
90. Ludlam, C.A., Smith, M.P., Morfini, M., Gringeri, A., Santagostino, E. & Savidge, G.F. (2003) A prospective study of recombinant activated factor VII administered by continuous infusion to inhibitor patients undergoing elective major orthopaedic surgery: a pharmacokinetic and efficacy evaluation. *British Journal of Haematology*, 120, 808-813.
91. Lusher, J.M., Arkin, S., Abildgaard, C.F. & Schwartz, R.S. (1993) Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. *New England Journal of Medicine*, 328, 453-459.
92. Lusher, J.M., Lee, C.A., Kessler, C.M. & Bedrosian, C.L.; ReFacto Phase 3 Study Group. (2003) The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*, 9, 38-49.
93. Maclean, P.S., Richards, M., Williams, M., Collins, P., Liesner, R., Keeling, D.M., Yee, T., Will, A. M., Young, D. & Chalmers, E.A.; Paediatric Working Party of UKHCDO. (2011) Treatment related factors and inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*, 17, 282-287.
94. Mariani, G., Ghirardini, A. & Belloc, R. (1994) Immunetolerance in hemophilia. Principal results from the international registry. *Thrombosis and Haemostasis*, 72, 155-158.
95. Martinowitz, U., Livnat, T., Zivelin, A. & Kenet, G. (2009) Concomitant infusion of low doses of rFVIIa and FEIBA in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*, 15, 904-910.
96. Mathias, M., Khair, K., Hann, I. & Liesner, R. (2004) Rituximab in the treatment of alloimmune factor VIII and IX antibodies in two children with severe haemophilia. *British Journal of Haematology*, 125, 366-368.
97. Mauser-Bunschoten, E.P., Den Uijl, I.E., Schutgens, R.E., Roosendaal, G. & Fischer, K. (2012) Risk of inhibitor development in mild haemophilia A increases with age. *Haemophilia*, 18, 263-267.
98. Mauser-Bunschoten, E.P., Niewenhuis, H.K., Roosendaal, G. & van den Berg, H.M. (1995) Low-dose immune tolerance induction in haemophilia A patients with inhibitors. *Blood*, 86, 983-988.
99. McMillan, C.W., Shapiro, S.S., Whitehurst, D., Hoyer, L.W., Rao, A.V. & Lazerson, J. (1988) The natural history of factor VIII: C inhibitors in patients with hemophilia A: a national cooperative study. II. Observations on the initial development of factor VIII: C inhibitors. *Blood*, 71, 344-348.
100. Miller, C.H., Platt, S.J., Rice, A.S., Kelly, F. & Soucie, J.M.; Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. (2012) Validation of Nijmegen- Bethesda assay modifications to allow inhibitor measurement during replacement therapy and facilitate inhibitor surveillance. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 10, 1055-1061.
101. Morfini, M., Auerswald, G., Kobelt, R.A., Rivolta, G.F., Rodriguez-Martorell, J., Scaraggi, F.A., Altisent, C., Blatny, J., Borel-Derlon, A. & Rossi, V. (2007) Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: clinical experience with recombinant factor VIIa in European Haemophilia Centres. *Haemophilia*, 13, 502-507.
102. Nakar, C., Cooper, D.L. & DiMichele, D. (2010) Recombinant activated factor VII safety and efficacy in the treatment of cranial haemorrhage in patients with congenital haemophilia with inhibitors: an analysis of the Haemophilia and Thrombosis Research Society Registry (2004-2008). *Haemophilia*, 16, 625-631.
103. Oberfell, A., Auvinen, M.K. & Mathew, P. (2008) Recombinant activated factor VII for haemophilia patients with inhibitors undergoing orthopaedic surgery: a review of the literature. *Haemophilia*, 14, 233-241.
104. Oldenburg, J. & Pavlova, A. (2006) Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX.
105. *Haemophilia*, 12(Suppl. 6), 15-22.
106. Pruthi, R.K., Mathew, P., Valentino, L.A., Sumner, M.J., Seremets, S. & Hoots, W.K.; NovoSeven in Surgery Study Investigators. (2007) Haemostatic effect and safety of bolus and continuous infusion of recombinant factor VIIa are comparable in haemophilia patients with inhibitors undergoing major surgery. Results from an open-label, randomized, multicenter trial. *Thrombosis and Haemostasis*, 98, 710-712.
107. Quintana-Molina, M., Martinez-Bahamonde, F., Gonzalez-Garcia, E., Romero-Garrido, J., Villar-Camacho, A., Jimenez-Yuste, V., Fernandez-Bello, I. & Hernandez-Navarro, F. (2004) Surgery in haemophilic patients with inhibitor: 20 years of experience. *Haemophilia*, 10(Suppl. 2), 30-40.
108. Rangarajan, S., Yee, T.T. & Wilde, J. (2011) Experience of four UK comprehensive care centres using FEIBA for surgeries in patients with inhibitors.
109. *Haemophilia*, 17, 28-34.
110. Recht, M., Pollmann, H., Tagliaferri, A., Musso, R., Janco, R. & Neuman, W.R. (2011) A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia*, 17, 494-499.
111. Rocino, A. & de Biasi, R. (1999) Successful immune tolerance treatment with monoclonal or recombinant factor VIII concentrates in high responding inhibitor patients. *Vox Sanguinis*, 81, 35-38.
112. Rodriguez-Merchan, E.C., Jimenez-Yuste, V., Gomez-Cardero, P., Alvarezroman, M., Martin-Salces, M. & Rodriguez de La Rúa, A. (2010) Surgery in haemophilia patients with inhibitors, with special emphasis on orthopaedics: Madrid experience. *Haemophilia*, 16, 84-88.
113. Rothschild, C., Laurian, Y., Satre, E.P., Borel Derlon, A., Chambost, H., Moreau, P., Goudemand, J., Parquet, A., Peynet, J., Vicariot, M., Beurrier, P., Claeysens, S., Durin, A., Faradji, A., Fressinaud, E., Gaillard, S., Guerin, V., Guerois, C., Pernod, G., Pouzol, P., Schved, J.F. & Gazengel, C. (1998) French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII: incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance. *Thrombosis and Haemostasis*, 80, 779-783.
114. Sahud, M.A., Pratt, K.P., Zhukov, O., Qu, K. & Thompson, A.R. (2007) ELISA system for detection of immune responses to FVIII; a study of 246 samples and correlation with the Bethesda assay. *Haemophilia*, 13, 317-322.
115. Salaj, P., Brabec, P., Penka, M., Pohle Reichova, V., Smejka, P., Cetkovsky, P., Dusek, L. & Hedner, U. (2009) Effect of rFVIIa dose and time to treatment on patients with haemophilia and inhibitors: analysis of HemoRec registry data from the Czech Republic. *Haemophilia*, 15, 752-759.
116. Santagostino, E., Mancuso, M.E., Rocino, A., Mancuso, G., Mazzuconi, M.G., Tagliaferri, A., Messina, M. & Mannucci, P.M. (2005) Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *British Journal of Haematology*, 130, 422-427.

117. Santagostino, E., Mancuso, M.E., Rocino, A., Mancuso, G., Scaraggi, F. & Mannucci, P.M. (2006) A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4, 367-371.
118. Schneiderman, J., Rubin, E., Nugent, D.J. & Young, G. (2007) Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors: update of our previous experience. *Haemophilia*, 13, 244-248.
119. Schulman, S., d'Oiron, R., Martinowitz, U., Pasi, J., Briquel, M.E., Mauser-Bunschoten, E., Morfini, M., Ritchie, B., Goudemand, J., Lloyd, J., McPherson, J., Negrier, C., Peerlinck, K., Petrini, P. & Tusell, J. (1998) Experiences with continuous infusion of recombinant activated factor VII. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 9(Suppl. 1), 97-101.
120. Shapiro, A.D., Di Paola, J., Cohen, A., Pasi, K.J., Heisel, M.A., Blanchette, V.S., Abshire, T.C., Hoots, W.K., Lusher, J.M., Negrier, C., Rothschild, C. & Roth, D.A. (2005) The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood*, 105, 518-525.
121. Smith, M.P., Spence, K.J., Waters, E.L., Berresford-Webb, R., Mitchell, M.J., Cuttler, J., Alhaq, S.A., Brown, A.A. & Savidge, G.F. (1999) Immune tolerance therapy for haemophilia A patients with acquired factor VIII antibodies: comprehensive analysis of experience at a single institution. *Thrombosis and Haemostasis*, 81, 35-38.
122. Smith, M.P., Ludlam, C.A., Collins, P.W., Hay, C.R., Wilde, J.T., Grigeri, A., Melsen, T. & Savidge, G.F. (2001) Elective surgery on factor VIII inhibitor patients using continuous infusion of recombinant activated factor VII: plasma factor VII activity of 10 IU/ml is associated with an increased incidence of bleeding. *Thrombosis and Haemostasis*, 86, 949-953.
123. Sumner, M.J., Geldziler, B.D., Pedersen, M. & Seremetis, S. (2007) Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia*, 13, 451-461.
124. Takedani, H., Kawahara, H. & Kajiwara, M. (2010) Major orthopaedic surgeries for haemophilia with inhibitors using rFVIIa. *Haemophilia*, 16, 290-295.
125. Teitel, J. & Poon, M.C. (2004) The safety of recombinant factor VIIa: a rebuttal. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2, 2078.
126. Teitel, J., Berntrop, E., Collins, P., D'Oiron, R., Ewenstein, B., Gomperts, E., Goudemand, J., Gringeri, A., Key, N., Leissinger, C., Monahan, P. & Young, G. (2007) A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia*, 13, 256-263.
127. Teitel, J.M., Carcao, M., Lillicrap, D., Mulder, K., Rivard, G.E., St Louis, J., Smith, F., Walker, I. & Zourikian, N. (2009) Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia*, 15, 227-239.
128. Ter Avest, P.C., Fischer, K., Gouw, S.C., Van Dijk, K. & Mauser-Bunschoten, E.P. (2010) Successful low dose immune tolerance induction in severe haemophilia A with inhibitors below 40 Bethesda Units. *Haemophilia*, 16, 71-79.
129. Thorland, E.C., Drost, J.B., Lusher, J.M., Warriar, I., Shapiro, A., Koerper, M.A., Dimichele, D., Westman, J., Key, N.S. & Sommer, S.S. (1999) Anaphylactic response to factor IX replacement therapy in haemophilia B patients: complete gene deletions confer the highest risk. *Haemophilia*, 5, 101-105.
130. Tjonnfjord, G.E. (2004) Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVIII/IX: the updated Norwegian experience. *Haemophilia*, 10(Suppl. 2), 41-45.
131. Valentino, L. (2004) FEIBA prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors results in 95% reduction in bleeding episodes. Abstract WFH Haemophilia.
132. Valentino, L.A. (2009) The benefits of prophylactic treatment with APCC in patients with haemophilia and high-titre inhibitors: a retrospective case series. *Haemophilia*, 15, 733-742.
133. van Veen, J.J., Gatt, A. & Makris, M. (2008) Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet? *British Journal of Haematology*, 142, 889-903.
134. Verbruggen, B., Novakova, I., Wessels, H., Boezeman, J., van den Berg, M. & Mauser-Bunschoten, E. (1995) The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII: C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thrombosis and Haemostasis*, 73, 247-251.
135. Viel, K.R., Ameri, A., Abshire, T.C., Iyer, R.V., Watts, R.G., Lutcher, C., Channell, C., Cole, S.A., Fernstrom, K.M., Nakaya, S., Kasper, C.K., Thompson, A.R., Almasy, L. & Howard, T.E. (2009) Inhibitors of factor VIII in black patients with hemophilia. *New England Journal of Medicine*, 360, 1618-1627.
136. Warriar, I. (1998) Management of haemophilia B patients with inhibitors and anaphylaxis. *Haemophilia*, 4, 574-576.
137. Warriar, I. & Lusher, J.M. (1998) Development of anaphylactic shock in haemophilia B patients with inhibitors. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 9(Suppl. 1), S125-S128.
138. Warriar, I., Ewenstein, B.M., Koerper, M.A., Shapiro, A., Key, N., DiMichele, D., Miller, R.T., Pasi, J., Rivard, G.E., Sommer, S.S., Katz, J., Bergmann, F., Ljung, R., Petrini, P. & Lusher, J.M. (1997) Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *Journal of Pediatric Hematology/ oncology*, 19, 23-27.

Перша публікація онлайн: 15 листопада 2012 р.  
doi: 10.1111/bjh.12091

Адреса для листування: д-р Г. Долан (Dr G. Dolan) (Голова UKHCDO), Секретаріат UKHCDO, Сіті В'ю Хаус, Юніон Стріт, Ардвік, Манчестер M12 4JD (City View House, Union Street, Ardwick, Manchester M12 4JD).

Електронна адреса: support@ukhcdo.org.





## «МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ 21 СТОРІЧЧЯ»

**Засновник – Ігор Іванченко**  
ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ 21 СТОРІЧЧЯ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»<sup>®</sup>  
Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009.  
Передплатний індекс: 35272

**Представлена в базі даних «Наукова  
періодика України» та індексується  
Google Scholar**

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР  
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ  
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

**Тетяна Черкасова**  
**Людмила Жданова**  
**Ельвіра Сабадаш**

**Адреса для листів**  
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Email: [zu@health-ua.com](mailto:zu@health-ua.com); [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

### **Контактні телефони**

Редакція ..... **+380 (44) 521-86-86**  
Відділ маркетингу ..... **+380 (44) 521-86-91**  
..... **+380 (44) 521-86-92**  
..... **+380 (44) 521-86-93**  
Відділ передплати..... **+380 (44) 364-40-28**

Підписано до друку 13.02.2018.

Наклад **1 000** прим.

Зі статтями, опублікованими у спецвипуску, можна ознайомитися на Інтернет-сайті [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Додаток № 2\* – 72 сторінки.

*\*Додатки можуть розповсюджуватися окремо від газети.*

*Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст рекламних матеріалів – рекламодавці.  
Передрук статей можливий за письмової згоди редакції та з посиланням на джерело.*



# Shire

Мы помогаем пациентам  
в сложной ситуации  
изменить жизнь к лучшему



ООО «Шайер Украина»,  
ул. Московская, 32/2, Киев,  
БЦ «Сенатор», 01010, Украина  
Тел.: 044 521 01 44

C-ANPROM/UA/0048