

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2017

УДК 616.151.514-06-005.1-08-039.71-053.8(075.9)

ББК 54.11я73

В 87

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 10 от 28.11. 2017

Авторы:

профессор кафедры клинической гематологии и трансфузиологии, д.м.н.,
профессор *Змачинский В.А.*

заведующая кафедрой клинической гематологии и трансфузиологии БелМАПО,
д.м.н., профессор *Л.А. Смирнова*

доцент кафедры клинической гематологии и трансфузиологии, к.м.н., доцент
Цвирко Д.Г.

ассистент кафедры клинической гематологии и трансфузиологии, к.м.н.
Кабаева Е.Н.

ассистент кафедры клинической гематологии и трансфузиологии *Борознин Ю.А.*

Рецензенты:

Руководитель Республиканского центра гематологии и пересадки костного
мозга, главный внештатный гематолог МЗ РБ, д.м.н. А.Л. Усс.

2-я кафедра внутренних болезней БГМУ.

В 87

**ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЙ У
ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ:** учеб - метод.
пособие / В.А. Змачинский, [и др.]. – Минск.: БелМАПО, 2017 - 11 с.

ISBN 978-985-584-200-3

В учебно-методическом пособии представлены методики профилактического лечения
пациентов с гемофилией концентратами факторов свертывания крови с целью предупреждения
геморрагических проявлений гемофилии и развития осложнений заболевания, приводящих к
инвалидации пациентов.

Данное пособие будет востребовано врачами-гематологами.

УДК 616.151.514-06-005.1-08-039.71-053.8(075.9)

ББК 54.11я73

ISBN 978-985-584-200-3

© Змачинский В.А., [и др.], 2017

© Оформление БелМАПО, 2017

ГЛАВА 1

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Гемофилия является генетически детерминированным заболеванием системы свертывания крови с X-сцепленным рецессивным наследованием, характеризующимся дефицитом или молекулярными аномалиями фактора свертывания крови (F) VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В). Ген FVIII (186 т.п.н.) расположен в локусе Xq 28, ген фактора IX (34 т.п.н.) – в локусе Xq 27 длинного плеча X-хромосомы. Различные типы генетических аномалий обуславливают полиморфизм заболевания. Частота распространенности гемофилии А составляет 1:10000 новорожденных, гемофилии В – 1:60000 новорожденных. Гемофилия А является наиболее распространенным видом гемофилии и составляет 80-85% в популяции пациентов с гемофилией. Около 30% случаев гемофилии обусловлено спонтанными мутациями, возникающими обычно при ово- или сперматогенезе. По данным Всемирной федерации гемофилии в мире насчитывалось около 400 000 больных гемофилией.

Диагностика

Первичная лабораторная диагностика при подозрении на гемофилию проводится поэтапно. На первом этапе выполняется коагулологический скрининг:

- а. активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АПТВ);
- б. протромбиновое время (ПВ);
- с. тромбиновое время (ТВ);
- д. количество фибриногена (по Клаусу).

При выявлении изолированного удлинения АЧТВ либо при отсутствии изменений в результатах скрининга и наличии клинических признаков лёгкой формы гемофилии выполняют тест коррекции (коррекция АЧТВ при смешивании плазмы пациента с нормальной плазмой). При наличии оснований выполняют определение уровня активности FVIII и FIX. Диагностическими критериями гемофилии является снижение содержания в крови пациента FVIII (гемофилия А) или FIX (гемофилия В) ниже 40%. Следует учитывать другие возможные причины низкого содержания FVIII (напр. болезнь Виллебранда).

Степень тяжести гемофилии определяют по уровню дефицитного фактора свертывания, который составляет соответственно для тяжелой формы менее 1%, формы средней тяжести 1-5%, легкой формы 5-40%. Активность факторов свертывания в крови измеряют в международных (далее - МЕ) единицах активности. За одну МЕ активности фактора VIII (IX) условно принята 100% активность фактора VIII (IX) в 1 мл нормальной плазмы (пул), стабилизированной цитратом натрия в соотношении 9:1.

Клиника

Клинически гемофилия проявляется гематомным типом кровоточивости. Тяжелая форма гемофилии характеризуется проявлением после незначительных травм или даже без видимых причин обильных и длительных кровотечений и кровоизлияний в ткани и мышцы с выраженным болевым синдромом, компрессией нервных стволов и других жизненно важных органов. Наиболее характерным симптомом гемофилии является кровоизлияния в крупные суставы (голеностопные, коленные, тазобедренные, плечевые, локтевые) с частотой встречаемости 70-80%, кровоизлияния в мышцы встречаются в 10-20% случаев, около 1% составляют кровоизлияния в центральную нервную систему, которые представляют наибольшую угрозу для жизни пациентов. Гемофилическая артропатия является следствием прогрессирующего течения хронического синовиита и рецидивирующих кровоизлияний в суставы. Гемофилическая артропатия проявляется остеопорозом, нарушением структуры, истончением и потерей суставного хряща, болевым синдромом, контрактурами, мышечной атрофией, деформацией сустава.

Лечение

В основе лечения больных гемофилией лежит заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови VIII при гемофилии А или IX при гемофилии В.

Основные формы заместительной терапии – терапия по требованию и профилактическое лечение.

Терапия по требованию

Целью данного вида лечения является остановка имеющегося кровотечения. До настоящего времени некоторые гематологи считают этот метод лечения единственно правильным и применяют препарат FVIII или FIX только для прекращения кровотечения. Однако даже при достаточной дозе вводимого препарата такой метод терапии не снижает риск развития тяжелой гемофилической артропатии. Для получения более полного эффекта от применения антигемофильного препарата «по требованию» был предложен принцип как можно более раннего введения фактора свертывания, при первых признаках начинающегося кровоизлияния: «если есть сомнение – лечи». Это возможно только при наличии препарата у пациентов и обучении самих больных или членов их семей самостоятельной внутривенной инфузии. Такой метод терапии получил название «домашнего лечения».

Профилактическое лечение

В конце 50-х годов шведские ученые профессор Инга Мари Нильсон и профессор Маргарита Бломбак, взяв на основу метод заместительной

терапии диабета, предложили регулярное введение антигемофильного препарата для предотвращения возникновения кровотечений. Такая терапия получила название «профилактическое лечение». Исследователи изучили особенности проявления геморрагического синдрома у пациентов с гемофилией различной степени тяжести и сделали вывод, что при уровне дефицитного фактора выше 1-2% отсутствуют тяжелые поражения суставов, и предложили путем регулярного введения антигемофильного препарата искусственно поддерживать его концентрацию выше минимально безопасного уровня. Более чем полувековой опыт применения профилактического лечения показал, что пациенты получают возможность нормально учиться, в целом свободно выбирать профессию, отсутствует необходимость в ортопедических операциях, дополнительном персонале для обслуживания инвалидов. Особенно важна профилактика для детей, так как позволяет сохранять опорно-двигательный аппарат в его период его роста и формирования.

Различают следующие виды профилактики. Первичная профилактика, которая предполагает регулярное введение препарата фактора свертывания и начинается в отсутствие документированных данных поражения суставов после первого эпизода кровоизлияния в крупный сустав в возрасте до 2 лет. Все другие виды профилактики относят ко вторичным, когда производится регулярное введение препарата с целью предотвращения проявления геморрагического синдрома. Первичная профилактика проводится с раннего детства до формирования опорно-двигательного аппарата пациента, как правило до 18-20 лет. Затем, при необходимости, профилактический режим введения гемостатических препаратов продолжают с той же периодичностью или меняют режим введения, например, применяют только после проведения оперативных вмешательств, травм или высокой физической активности.

При наличии показаний (рецидивирующие кровоизлияния в суставы, другие угрожающие кровотечения, предстоящее инвазивное лечение и др.) профилактическая терапия должна проводиться пациентам со среднетяжелой и легкой формами заболевания.

ГЛАВА 2

МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Профилактика считается оптимальным способом лечения пациентов с гемофилией, направленным на предотвращение кровотечений и на сохранение функции суставов. Основной идеей является то, что поддержание уровней фактора выше 1 % преобразует тяжёлую гемофилию в фенотип умеренной тяжести, при котором спонтанные кровоизлияния в суставы и хроническая артропатия выявляются реже. В Швеции, где профилактика

практикуется с 1960-х годов, было подтверждено, что непрерывная профилактика, начинаемая в раннем возрасте, предотвращает снижение уровней фактора ниже 1 %, сохраняет функцию суставов и позволяет пациентам вести нормальный образ жизни. Превосходство первичной профилактики по сравнению с эпизодическим лечением больше не ставится под сомнение, учитывая результаты базовых рандомизированных контролируемых исследований. Исследования вторичной профилактики у подростков и взрослых также указали на пользу, что касается уменьшения ежегодной частоты кровотечений, частоты повреждения суставов и количества дней отсутствия в школе или на работе по сравнению с лечением по требованию. При таких неопровержимых доказательствах профилактика должна быть стандартом лечения всех пациентов с тяжёлой гемофилией.

Тем не менее, практические проблемы, связанные с ценой профилактики, вместе с общепризнанной гетерогенностью риска кровотечения и фармакокинетических параметров концентрата фактора, подняли вопрос, какой должна быть идеальная схема профилактики при тяжёлой гемофилии.

Таблица. Схемы первичной профилактики

	Доза
Высокая/полная (Мальмо/шведская)	доза От 25 до 40 МЕ кг ⁻¹ 3 раза в неделю или через день, начиная в возрасте 1–2 лет, независимо от наличия в анамнезе кровотечений
Промежуточная доза (голландская)	От 15 до 25 МЕ кг ⁻¹ 2–3 раза в неделю, обычно начинается после ≥1 гемартроза
С повышением дозы (канадская)	50 МЕ кг ⁻¹ один раз в неделю, с повышением дозы до 30 МЕ кг ⁻¹ два раза в неделю, затем 25 МЕ кг ⁻¹ через день, в ответ на частоту кровотечений

Индивидуализация профилактики, которая применима ко всем возрастным группам, должна принимать во внимание дополнительные факторы, которые повышают риск кровотечения, такие как уровень физической активности/образ жизни, существующая артропатия сустава, наличие хронического синовита и длительность периода с уровнем фактора ниже приемлемого минимального, а также приемлемость для пациента, бремя частых венепункций и проблемы венозного доступа, особенно у детей, а также способность самостоятельно проводить лечение.

Истинный период полувыведения концентрата фактора и колебания фармакокинетических (ФК) параметров пациентов оказывают воздействие на стратегии индивидуализации профилактики. Знание ФК профиля пациента позволяет адаптировать схему профилактики по дозе и интервалам введения, которые обеспечивают предварительно установленный оптимальный минимальный уровень, который позволит минимизировать кровотечения и максимально увеличить рентабельность для этого конкретного пациента.

Целевой минимальный уровень фактора всё ещё является предметом дебатов. Является общепризнанным, что поддержание уровня фактора выше 1 % должно быть минимумом, поскольку при уровне выше этого сохраняется

вероятность гемартрозов. Эпидемиологическая оценка голландской группы указала на то, что уровень ФVIII 1 % ассоциируется с 5 кровоизлияний в сустав в год, в то время как уровни > 10–12 % фактически сводят количество кровоизлияний в сустав к нулю. Даже одно кровоизлияние в здоровый сустав растущего ребёнка является опасным. Кроме того, исследование исходов в отношении суставов, проведённое в США, показало, что обнаруживаемые с помощью МРТ повреждения суставов имеются у лиц без клинически очевидных кровоизлияний в сустав. Предположительно, это является результатом субклинических кровоизлияний в сустав, которые теоретически можно предотвратить посредством профилактики, которая обеспечивает высокие минимальные уровни.

В недавно проведённом анализе оптимизации профилактики Oldenburg предложил 3 основных параметра для индивидуализации профилактики (см. рисунок 1): (1) целевой минимальный уровень фактора, определяемый дозой и интервалом применения на основании ФК особенностей пациента, а также доступностью и ценой концентрата фактора, (2) факторы, инициирующие кровотечение, которые включают степень физической активности/образ жизни, наличие и тяжесть артропатии суставов и хронического синовита, (3) количество кровотечений, которое считается приемлемым. Эти 3 фактора образуют динамический треугольник для индивидуализации профилактики. При изменении 1 детерминанта другие 2 будут скорректированы. Например, при наличии неограниченных ресурсов “нулевой уровень кровотечений” и нормальная или даже интенсивная физическая активность могут быть достигнуты посредством использования высоких доз, частых введений для получения целевых более высоких минимальных уровней фактора (5-10 % или выше).

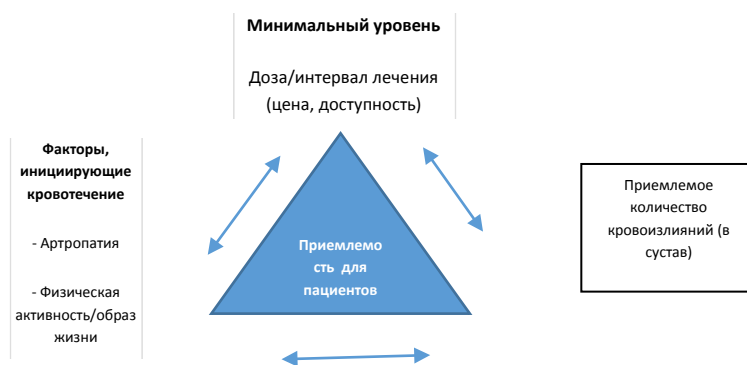


Рисунок 1. Параметры индивидуализации профилактики.

В странах, где доступность фактора не является основным ограничением, параметр (1) является ведущим, поскольку минимальный уровень фактора является наиболее контролируемым. Что касается факторов, инициирующих кровотечение, таких как степень артропатии, наличие хронического синовита, то они не могут быть с лёгкостью изменены. Тем не менее, физическая активность/образ жизни могут быть подкорректированы в зависимости от степени артропатии, а смещение в сторону интенсификации

физической активности обусловлено минимальным уровнем фактора и количеством/интенсивностью пиков, которые может выдержать параметр (1). Следовательно, параметр (3), количество кровотечений, является прямым следствием возможной степени изменения параметра (1). Следовательно, схема профилактики должна быть скорректирована для достижения наименьшего возможного количества кровотечений. Принимая во внимание, что конечный период полувыведения оказывает наибольшее воздействие на минимальный уровень фактора, простое уменьшение интервала между инфузиями, даже на 24 часа, позволяет увеличить минимальный уровень фактора. Недавно начатое внедрение факторных концентратов с увеличенным периодом полувыведения позволяет достичь желаемого минимального уровня фактора при меньшей частоте инфузий.

В ходе четырёх пилотных исследований в Таиланде, Китае и Индии продемонстрировано значимое снижение частоты кровотечений, меньшее количество дней пропуска школы и улучшение качества жизни, несмотря на то, что только у 37 % детей в ходе индийского исследования минимальные уровни фактора составляли $\geq 1\%$.

Для поддержания любого определённого минимального уровня (например, 1,33 МЕ/дл) потребление фактора свёртывания крови в неделю снижается в $\sim 2,5$ раза при ежедневном введении и увеличивается в $\sim 2,8$ раза при введении каждый 3-ий день по сравнению со “стандартной” профилактикой через день. Чтобы профилактика была эффективной необходимо наличие гемофилического центра, где выполняются введения факторного концентрата и пациенты обучаются выполнять введения самостоятельно (домашнее лечение). Клиническая поддержка также необходима для обучения пациентов подходящей физической активности и корректировке образа жизни, т.е. контролируемых факторов, инициирующих кровотечения. Для надлежащего обучения профилактике повреждений (в том числе с использованием защитной одежды) и физической активности, которая является подходящей для статуса их суставов и степени артропатии, требуется профессиональная помощь обученных физиотерапевтов и врачей. Упражнения для улучшения мышечной силы и равновесия помогают стабилизировать суставы и могут предотвратить кровоизлияния в сустав у пациентов, которые менее защищены или проводят низкодозную профилактику. Специализированная клиника по лечению гемофилии с комплексным, всесторонним медицинским обслуживанием является основой для профилактики, независимо от экономического потенциала и также должна быть приоритетом во всех развивающихся странах.

Расчет дозы препарата FVIII или FIX для проведения профилактического режима

Введение препарата FVIII или FIX осуществляют на основе индивидуального расчета дозы и кратности введения лекарственного средства. Перед первым введением препарата FVIII или FIX выполняют исходное исследование показателей гемостаза с определением активности FVIII (IX), уровня ингибиторов к FVIII (IX) не ранее 7 дней после последнего введения препарата FVIII или FIX. После забора крови для выполнения исходной коагулограммы однократно внутривенно болюсно вводят стартовую дозу препарата FVIII в количестве 50 МЕ/кг массы тела (100 МЕ/кг препарата FIX).

Коагуляционный ответ регистрируют путем определения активности FVIII (IX) в крови пациента после введения стартовой дозы препарата FVIII или FIX через 30 минут, 1 час, 2 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов и 72 часа (96 часов - для гемофилии В).

Основной принцип подбора дозы по лабораторным показателям

Интервал введения препарата FVIII или FIX равен временному промежутку, в течение которого минимальная остаточная активность "дефицитного" фактора превышает 2%.

Дальнейший мониторинг индивидуального коагуляционного ответа выполняют каждые 6 месяцев на протяжении первого года профилактического введения, а в последующем - каждые 12 месяцев.

Клинические критерии эффективности постоянной профилактической заместительной терапии: отсутствие кровоизлияний в суставы; отсутствие признаков синовита; отсутствие частых значимых геморрагических проявлений, требующих дополнительной специфической заместительной терапии.

Решение о недостаточной эффективности профилактической заместительной терапии принимается в следующих случаях: более 2 эпизодов спонтанных гемартрозов в год; при появлении признаков хронического синовита; при спонтанных геморрагических проявлениях другой локализации.

Причинами недостаточной эффективности заместительной профилактической терапии могут быть появление ингибитора фактора свертывания крови, недостаточность дозы и (или) кратности введения, несоблюдение режима введения и дозировок пациентом и родителями, индивидуальные особенности пациента, требующие применения более высоких доз или более частого введения препарата. Решение о повышении дозы или кратности введения препарата при профилактической терапии должно быть принято, если имеются клинические или лабораторные данные о ее неэффективности. Учитывая, что основная задача профилактической заместительной терапии – сохранение качества жизни пациента, у пациентов с высоким уровнем физической активности или клиническими

геморрагическими проявлениями необходимо повышение стандартных доз или увеличение кратности введения препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Главной целью профилактического лечения является повышение качества жизни и социальной адаптированности пациентов с гемофилией трудоспособного возраста в результате кардинального уменьшения частоты геморрагических проявлений заболевания, исключения спонтанных кровотечений, уменьшения тяжести посттравматических и послеоперационных кровотечений, снижения выраженности и предупреждения развития вторичных изменений опорно-двигательного аппарата и связанной с ними инвалидизации пациентов, уменьшения частоты обращения пациентов за амбулаторной и стационарной медицинской помощью, уменьшения потребности в ортопедическом лечении, исключение необходимости протезирования крупных суставов. Дополнительный эффект профилактического лечения заключается в снижении нагрузки на организации здравоохранения, связанной с оказанием помощи пациентам с гемофилией. Профилактика является стандартом лечения в развитых странах. Профилактика может быть дополнительно индивидуализирована для повышения эффективности и рентабельности. Индивидуализация наилучшим образом достигается на основе оценки частоты кровотечений, физической активности/образа жизни пациента, статуса суставов и фармакокинетических данных концентратов факторов свёртывания крови у конкретных пациентов. Также должна учитываться приемлемость профилактики для пациентов. Разработаны инструменты оценки (например, визуализация и функциональной оценки статуса суставов, оценка качества жизни) для определения и мониторинга факторов прогноза и критериев эффективности профилактики.

Ключевым условием успеха профилактики является наличие центров всестороннего медицинского обслуживания, которые имеют необходимые профессиональные знания и навыки, обеспечивают поддержку и консультирование для образования пациентов, семей и других работников сферы здравоохранения, а также проводят исследования для улучшения лечения гемофилии.

Brigid Unim, Maria Assunta Veneziano, Antonio Boccia, Walter Ricciardi, and Giuseppe La Torre Haemophilia A: Pharmacoeconomic Review of Prophylaxis Treatment versus On-Demande Scientific World Journal Volume 2015, Article ID 596164. P.1-9

Man-Chiu Poon and Adrienne Lee. Individualized prophylaxis for optimizing hemophilia care: can we apply this to both developed and developing nations? The Author(s) Thrombosis Journal 2016, 14(Suppl 1):32. P 66-71.

Зозуля Н.И., Свирина П.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии. Москва, 2014, стр. 1-41.

Руководство по лечению гемофилии 2^{-ое} издание Blackwell Publishing Ltd., 2012 World Federation of Hemophilia, стр. 1-97

Учебное издание

Змачинский Владимир Арнольдович
Смирнова Людмила Алексеевна
Цвирко Дмитрий Геннадьевич
Кабаева Екатерина Николаевна
Борознин Юрий Александрович

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 28. 11. 2017. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 0,70. Уч.- изд. л. 0,62. Тираж 50 экз. Заказ 239.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

