

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВСЕУКРАЇНСЬКЕ ГРОМАДСЬКЕ ОБ'ЄДНАННЯ ІНВАЛІДІВ
«ВСЕУКРАЇНСЬКЕ ТОВАРИСТВО ГЕМОФІЛІЇ»

ГЕМОФІЛІЯ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

**Склад мультидисциплінарної робочої групи з підготовки
адаптованої клінічної настанови «Гемофілія»**

Донська Світлана Борисівна	завідувач Центру онкогематології і трансплантації кісткового мозку Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, заслужений лікар України, к.м.н., доцент, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гематологія»;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.м.н., ст.н.с.;
Авер'янов Євгеній Валентинович	директор Київського науково-практичного центру патології гемостазу, старший науковий співробітник Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», к.м.н.;
Веселова Тетяна Володимирівна	асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.м.н.;
Вільчевська Катерина Вікторівна	завідувач відділення онкогематології для дітей державної установи «Інститут невідкладної та відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України», ст.н.с., к.м.н.;
Гембара Роман Тарасович	пацієнт, студент Львівського правного коледжу, м. Львів (гемофілія В, 18 років);
Дорош Ольга Ігорівна	дитячий гематолог відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії Комунального закладу Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», к.м.н.;
Дубей Леонід Ярославович	професор кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н.;
Карбівничий Володимир Олександрович	пацієнт, бухгалтер Дошкільного навчального закладу «Солнишко», село Геронинівка, Черкаський район, Черкаська область (гемофілія А, 25 років);
Клименко Сергій Вікторович	завідувач відділу медичної генетики «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», д.м.н.;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина»;
Парамонов Віктор Володимирович	головний лікар Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер»;
Семеняка Володимир Іванович	старший науковий співробітник Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»;

Цимбалюк-Волошин Ірина Петрівна	завідувач відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії Комунального закладу Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», к.м.н.;
Шміло Олександр Петрович	голова правління Всеукраїнського громадського об'єднання інвалідів «Всеукраїнське товариство гемофілії».

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

**Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)**



**ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних
настанов)**



Рецензенти

Бруслова Катерина Михайлівна	завідувач відділення гематології дитячого віку Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», д.м.н.;
Майданник Віталій Григорович	завідувач кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, академік НАМН України, д.м.н., професор.

Коментар робочої групи:

**Аналітична довідка щодо стану надання медичної допомоги дітям,
хворих на гемофілію А або В**

Серед спадкових коагулопатій основне місце займають гемофілія А і В, зумовлені дефіцитом FVIII і FIX зсідання крові, та хвороба Віллебранда. Розповсюдженість гемофілії у більшості європейських країн становить 13-18 на 100 тис. чоловічого населення, або за даними ВООЗ та Всесвітньої Федерації Гемофілії 1:10 000 новонароджених хлопчиків. У всьому світі нараховується біля 350 000 хворих на гемофілію. Виходячи з цього, можна передбачити, що в Україні проживає біля 3 000 хворих на гемофілію.

За даними реєстру дітей, хворих на спадкові коагулопатії, в Україні станом на 01.01.2016 року на диспансерному обліку знаходилось 657 дітей з різними формами спадкових коагулопатій, у тому числі 307 дітей (46,7%) з важкими формами захворювання, а саме:

- 458 дітей, хворих на гемофілію А, у тому числі 265 дітей (57,9%) з важкими формами захворювання;

- 79 дітей, хворих на гемофілію В, у тому числі 42 дитини (53,2%) з важкими формами захворювання;

- 10 дітей з рідкісними формами вроджених коагулопатій.

Найчастіше ці захворювання проявляються у ранньому віці кровоточивістю, яка виникає спонтанно або внаслідок травм. Тяжкість гемофілії залежить від рівня дефіциту прокоагулянтної активності фактора в крові. Знання рівня дефіциту прокоагулянтної активності фактора необхідне для розрахунку адекватних доз антигемофільних препаратів (для забезпечення ефективного гемостазу потрібно підвищити рівень дефіцитного фактора в крові пацієнта до 20-35%, а при хірургічних втручаннях до 80-100%). У практичній діяльності лікарі визначають ступінь тяжкості захворювання за частотою звернень хворих з приводу кровотечі чи крововиливу.

Хворі на гемофілію, протягом усього життя повинні бути забезпечені повноцінною трансфузійною замісною терапією, об'єм та тривалість якої залежить від тяжкості захворювання. У зв'язку з розширенням кола проблем, пов'язаних з діагностикою та лікуванням самого захворювання, а також його ускладнень, особливу актуальність у теперішній час набувають питання організації надання спеціалізованої стаціонарної та амбулаторної допомоги хворим на гемофілію.

На сьогоднішній день медична допомога хворим на гемофілію надається у дитячих спеціалізованих гематологічних відділеннях, які потребують сучасного обладнання для визначення типу гемофілії, а також достатнього забезпечення антигемофільними препаратами для надання спеціалізованої медичної допомоги.

Високоспеціалізовану медичну допомогу дітям з набутими і спадковими коагулопатіями в Україні надають в Національній дитячій спеціалізованій лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, а спеціалізовану – в дитячих відділеннях для гематологічних хворих обласних лікарень.

Використання сучасної замісної трансфузійної терапії дозволило досягнути значних успіхів у лікуванні хворих на гемофілію, що призвело до подовження тривалості їх життя та покращення якості життя. У зв'язку з цим перед клініцистами постало широке коло проблем, пов'язаних з профілактикою ускладнень гемофілії та інших коагулопатій.

Несприятливими ускладненнями трансфузійної терапії хворих на гемофілію є поява імунних інгібіторів до факторів зсідання VIII чи IX. Тактика лікування хворих на гемофілію залежить від рівня інгібітора. Замісна трансфузійна терапія геморагічних проявів при інгібіторних формах гемофілії вимагає збільшення дози антигемофільних препаратів у 2-3 рази або застосування препаратів з шунтуючим механізмом активації плазменого гемостазу. Ще одним ускладненням трансфузійної терапії хворих на гемофілію є розлади імунної системи та виникнення автоімунних процесів (гемофілічної артропатії з наявністю

ревматоїдного фактору, антифосфоліпідних антитіл). Діагностика цих ускладнень вимагає складних лабораторних досліджень.

Хворі на гемофілію відносяться до групи підвищеного ризику захворювання на СНІД, гепатиту та інші інфекції трансфузійного генезу. У 90-98% хворих виявлено маркери гепатиту С, у 50-70% – гепатиту В, у 10-20% – гепатиту D, у 5% випадків діагностовано хронічний персистуючий вірусний гепатит. Раннє виявлення, діагностика і своєчасне лікування таких хворих є актуальним завданням, спрямованим на оздоровлення та попередження інвалідизації, перш за все дітей. Обстеження на наявність маркерів гепатитів HBV, HCV, HDV та профілактичні щеплення проти гепатиту В у дітей проводяться лише в окремих областях. Лікування гепатиту В, а особливо С є нерозв'язаною проблемою сучасної медицини і надзвичайно коштовне.

Лікувально-профілактична робота з попередження розвитку ускладнень гемофілії повинна здійснюватися відразу з моменту народження хворої дитини. Основною причиною інвалідизації хворих на гемофілію є ураження суглобів внаслідок частих крововиливів в суглобову порожнину.

Хірургічне лікування порушень опорно-рухового апарату у хворих на гемофілію – одна з недостатньо вивчених проблем сучасної хірургії та ортопедії. Операційного лікування потребують до 20% дітей, які страждають тяжкою формою захворювання з ураженням опорно-рухового апарату. Операції у хворих на гемофілію мають свої особливості і створюють ризик виникнення післяопераційних ускладнень у віддалений період. Спеціалізована ортопедична допомога дітям, хворим на гемофілію, в Україні практично не надається.

В спеціалізованих дитячих лікарнях та в інших дитячих лікувальних закладах гематологами проводиться консервативне гемостатичне лікування, без курації хірургами та ортопедами, спеціально підготовленими для роботи з хворими на гемофілію. За відсутності організації профілактики геморагічних ускладнень і хірургічної реабілітації в дитячому віці хворі на гемофілію стають тяжкими інвалідами, у яких хірургічне та ортопедичне лікування малоперспективне.

В Україні інвалідами стають від 80-90% хворих дітей до 14 років, а до 21 року життя – майже 100%. Адекватне лікування препаратами концентратів факторів зсідання крові може знизити частоту інвалідизації до 2%.

З року в рік збільшується інвалідизація хворих на спадкові коагулопатії, що піднімає питання соціального захисту та працевлаштування даної категорії хворих у дорослому віці.

Тому з 2009 року на теренах України розпочато профілактичне лікування дітей, хворих на гемофілію. Це дає можливість знизити серед них частоту інвалідизації, пов'язаної з ураженням крововиливами елементів опорно-рухового апарату та попередити виникнення кровотеч, що загрожують життю.

23 квітня 2012 року затверджено наказ МОЗ України № 292 «Про забезпечення дітей, хворих на гемофілію типів А або В або хворобу Віллебранда, факторами коагуляції крові та виробами медичного призначення», який регламентує розрахунок потреби в препаратах, апаратурі, устаткуванні та розхідному матеріалі, механізм організації надання спеціалізованої медичної допомоги дітям з хворобою Віллебранда.

Інформація про діагностику та лікування хвороби Віллебранда міститься в Адаптованій клінічній настанові «Хвороба Віллебранда».

Зміст

Перелік скорочень

Резюме та вступ**1. Загальна допомога і ведення гемофілії**

1.1 Що таке гемофілія?

Прояви кровотечі

1.2 Принципи допомоги

1.3 Комплексна допомога

*Команди комплексної допомоги**Функції програм комплексної допомоги*

1.4 Фізична активність

1.5 Допоміжне лікування

1.6 Профілактичний фактор замісної терапії

Схеми і дози введення

1.7 Домашнє лікування

1.8 Моніторинг стану здоров'я і результати

1.9 Лікування болю

*Болі, викликані венозним доступом**Болі, викликані кровотечею в суглобах або м'язах**Післяопераційні болі**Біль через хронічну артропатію, викликану гемофілією*

1.10 Хірургічні та інвазивні процедури

1.11 Стоматологічна допомога та лікування

Список літератури

2. Профілактичне лікування

Вступ

Методологія

Докази щодо схем профілактики у дітей з важкою формою гемофілії А

Профілактичні схеми у дітей

Моніторинг профілактики

Ведення кровотеч в період між інфузіями фактора згортання при гемофілії у пацієнтів, які отримують регулярну профілактику

Домашнє лікування та профілактика

Профілактика у дорослих пацієнтів

3. Питання спеціального лікування

3.1 Носії

3.2 Генетичні тести/консультації та пренатальна діагностика

3.3 Пологи дітей з відомою або підозрюваною гемофілією

3.4 Щеплення

3.5 Психосоціальні питання

3.6 Статеве життя

3.7 Старіння пацієнтів з гемофілією

Остеопороз

Ожиріння

Гіпертонія

Цукровий діабет (ЦД)

Гіперхолестеринемія

Серцево-судинні захворювання

Психосоціальний вплив

3.8 Хвороба Віллебранда і рідкісні порушення згортання крові

Список літератури

4. Лабораторна діагностика

4.1 Знання та досвід у лабораторних тестах згортання крові

Принципи діагностики

Технічні аспекти

Підготовлений персонал

4.2 Використання правильного обладнання та реагентів

Обладнання

Реагенти

4.3 Гарантія якості

Внутрішній контроль якості

Зовнішня оцінка якості

Список літератури

5. Кровоспинні засоби

5.1 Концентрати фактора

Вибір продукту

Концентрати FVIII

Концентрати FIX

5.2 Інші продукти плазми

Свіжо заморожена плазма (СЗП)

Кріопреципітат

5.3 Інші фармакологічні варіанти

Десмопресин (DDAVP)

Транексамова кислота

Епсілон амінокапронова кислота

Список літератури

6. Лікування специфічних крововиливів

6.1 Крововиливи в суглоби (гемартроз)

Пункція суглоба

6.2 Крововилив у м'язи

Крововилив у крижово-поперековий м'яз

6.3 Крововилив у ЦНС/ травми голови

6.4 Крововиливи в області голови і шиї

6.5 Гострі крововиливи у шлунково-кишковий тракт (ШКТ)

6.6 Гострий черевний крововилив

6.7 Офтальмологічні крововиливи

6.8 Ниркова кровотеча

6.9 Кровотечі в порожнині рота

6.10 Носова кровотеча

6.11 Крововиливи в м'які тканини

6.12 Рани і садни

Список літератури

7. Ускладнення гемофілії

7.1 Ускладнення опорно-рухового апарату

Синовіт

Хронічна гемофільна артропатія

Принципи фізіотерапії/фізичної медицини при гемофілії

Псевдопухлини

Переломи

Принципи ортопедичної хірургії при гемофілії

7.2 Інгібітори

Лікування кровотеч

Алергічні реакції у пацієнтів з гемофілією В

Індукція імунної переносимості

Переведення пацієнти на нові концентрати

7.3 Ускладнення, пов'язані з переливанням та іншими переданими через кров інфекціями

Принципи лікування ВІЛ

Принципи лікування гепатиту С у хворих на гемофілію

Принципи лікування гепатиту В у хворих на гемофілію

Принципи управління бактеріальної інфекції у хворих на гемофілію

Список літератури

8. Плазмовий рівень фактора і тривалість введення

8.1 Вибір протоколів замісної терапії фактора

Список літератури

Додаток 1

Перелік скорочень

CVAD	Пристрій центрального венозного доступу
FEIBA	Інгібітор обходу активності фактора VIII
FVIII	Фактор VIII згортання крові
FIX	Фактора IX згортання крові
IVR	Відновлення <i>in vivo</i>
rFVIIa	Рекомбінантний активований FVII
UKHCDO	Організація лікарів Центру гемофілії Великобританії
vCJD	Хвороба Крейтцфельда-Якоба
VWF	Фактор фон Віллебранда
АКК	Амінокапронова кислота
АКПК	Активовані концентрати протромбінового комплексу
АСК	Ацетилсаліцилова кислота
АЧТЧ	Активований частковий тромбoplastиновий час
БО	Одиниця Бетезди
БТП	Бідна на тромбоцити плазма
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВКЯ	Внутрішній контроль якості
ВФГ	Всесвітня федерація гемофілії
ДЗ	День застосування
ІТ	Індукції імунної толерантності
ІМТ	Індекс маси тіла
ДЕ	День експозиції
ЗОЯ	Зовнішня оцінка якості
ІТ	Індукція імунної толерантності
КТ	Комп'ютерна томографія
КФЗ	Концентрати фактора згортання
ЛПВЩ	Ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	Ліпопротеїни низької щільності
МО	Міжнародні одиниці
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МРТ	Магнітно-резонансна томографія
ПЗОЯ	Програма зовнішньої оцінки якості
ПНП	Пул нормальної плазми
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
ПЧ	Протромбіновий час
РКВ	Рандомізоване контрольоване дослідження
СЗП	Свіжозаморожена плазма
ТНК	Тести нуклеїнових кислот
УЗД	Ультразвукова діагностика
ХВ	Хвороба Віллебранда
ЦД	Цукровий діабет
ЦНС	Центральна нервова система
ЦОГ	Циклооксигеназа
ЧК	Час кровотечі
ЧШВ	Черезшкірне втручання
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт
ЩКТ	Щільність кісткової тканини

Синтез настанови:

За прототип Адаптованої клінічної настанови «Гемофілія» взято Клінічну настанову World Federation of Hemophilia (WFH) «**Guidelines for the management of hemophilia**», **2nd edition, 2012** (з урахування оновлення 2013 року).

Додаткові докази включені з інших джерел:

1. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A, 2010
2. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline: Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia, 4th edition, 2012
3. World Federation of Hemophilia «Registry of Clotting factor Concentrates» Ninth Edition, 2012

***Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови
за темою «Гемофілія»***

Впродовж останніх десятиріч в усьому світі для забезпечення якості і ефективності медичної допомоги, для створення якісних клінічних протоколів (Clinical Pathway) та/або медичних стандартів як третинне джерело доказової медицини використовуються клінічні настанови (КН).

Клінічна настанова (Clinical practice guidelines) – це документ, що містить систематизовані положення стосовно медичної та медико-соціальної допомоги, розроблені з використанням методології доказової медицини на основі підтвердження їх надійності та доведеної, і має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях.

Відповідно до положень наказу МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313, створення КН в Україні здійснюється шляхом адаптації вже існуючих клінічних настанов, що розроблені на засадах доказової медицини у відомих світових центрах - NICE (Англія), SIGN (Шотландія), AHRQ (США), HEN WHO (ВООЗ), NZGG (Нова Зеландія) та ін. Клінічні настанови, що розроблені на науковій основі, мають основні ознаки, що відповідають назві, визначенню та змісту клінічних настанов, а саме:

- наявність переліку членів мультидисциплінарної робочої групи;
- наявність зовнішніх рецензентів;
- визначення дати перегляду клінічної настанови;
- наявність шкали рівнів доказів у клінічній настанові;
- список періоджерел літератури (статті за результатами рандомізованих клінічних досліджень, мета-аналізи, огляди літератури) тощо.

Адаптована клінічна настанова за темою «Гемофілія» створена мультидисциплінарною робочою групою МОЗ України на основі оригінальної Клінічної настанови «Guidelines for the management of hemophilia», 2012 року, яка була попередньо оцінена групою експертів за допомогою Опитувальника AGREE. Результати оцінки задокументовані і зберігаються у робочих матеріалах групи. Механізм адаптації передбачає внесення в оригінальний текст настанови, що залишається незмінним, Коментарів робочої групи, в яких відбивається можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я України, доступність медичних втручань, наявність зареєстрованих в Україні ліків, що зазначені у КН, відповідність нормативної бази щодо організаційних засад надання медичної допомоги тощо.

Запропонована адаптована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному

конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Адаптована клінічна настанова «Гемофілія», відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.

Клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності, в першу чергу для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і спеціалізовану медичну допомогу.

На основі Адаптованої клінічної настанови «Гемофілія» робоча група розробила Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Гемофілія», у якому використані доказові положення Адаптованих клінічних настанов щодо ефективності медичних втручань, які також слугували основою для визначення індикаторів якості надання медичної допомоги пацієнтам з гемофілією.

Представлена адаптована клінічна настанова має бути переглянута не пізніше 2018 р. мультидисциплінарною робочою групою за участю головного позаштатного спеціаліста МОЗ України, практикуючих лікарів, які надають первинну, вторинну та третинну медичну допомогу, науковців, організаторів охорони здоров'я, представників громадських організацій, які зацікавлені у підвищенні якості медичної допомоги та ін.

Резюме

Гемофілія – це рідкісний складний для діагностики та лікування розлад. Ця, заснована на доказах настанова, представляє практичні рекомендації з діагностики та загального ведення гемофілії, а також лікування ускладнень, кістково-м'язових проблем, інгібіторів та інфекцій, які передаються кров'ю. При розробці цієї настанови Всесвітня федерація гемофілії (ВФГ) має на меті надання допомоги надавачам медичної допомоги у започаткуванні та/або підтримці програм лікування гемофілії, заохоченні практики гармонізації по всьому світу і, якщо в рекомендаціях не вистачає достатніх доказів, стимулювати відповідні дослідження.

Вступ

Перше видання цієї настанови ВФГ, опубліковане в 2005 році, служило своїй меті – бути корисним документом для тих, хто шукає інформації з комплексного ведення гемофілії. Необхідність перегляду виникла з кількох причин. Найважливішою причиною було включити найкращі існуючі докази, на яких ґрунтуються рекомендації. Недавно були отримані високоякісні докази з рандомізованих контрольованих досліджень (РКВ), які встановлюють ефективність і перевагу профілактичної заміни фактора над епізодичним лікуванням, хоча оптимальні дози та схеми для профілактики продовжують залишатися темою подальших досліджень. Також більш широко визнається необхідність більш точної оцінки результатів лікування гемофілії з використанням недавно розроблених, підтверджених клініметричних інструментів. Ця переглянута настанова розглядає ці питання на додаток до оновлення всіх розділів.

Ця настанова містить низку рекомендацій стосовно клінічного ведення пацієнтів з гемофілією (**практичні заяви**, виділені жирним шрифтом). Всі такі заяви підтверджуються найкращими наявними доказами в літературі, які були класифіковані у 2011 році Оксфордським центром доказової медицини (табл. 1). Де це можливо, посилання на рекомендації, які виходять за рамки практичних заяв, були також включені. Ці посилання не класифікуються.

При розробці настанови часто виникає питання про її універсальну застосовність з урахуванням різноманітності медичних послуг і економічних систем у всьому світі. Ми твердо переконані в тому, що принципи ведення гемофілії однакові в усьому світі. Різниця полягає в основному в дозах концентратів фактора згортання (КФЗ), що використовуються

для лікування та профілактики кровотеч, враховуючи, що витрати на продукти заміни складають основну вартість програм лікування гемофілії. Визнаючи цю реальність, настанова продовжує включати рекомендації з подвійних доз замісної терапії КФЗ. Вони засновані на літературі і практиці великих центрів всього світу. Проте, слід зазначити, що більш низькі рекомендовані дози можуть не досягти найкращих можливих результатів і повинні служити відправною точкою надання медичної допомоги в умовах обмежених ресурсів, щоб поступово переходити до більш оптимальних доз, заснованих на доказах та більшій доступності КФЗ.

Однією з причин широкого визнання першого видання цієї настанови був її легкий формат для читання. З розширенням змісту та обсягу документа, ми переконалися, що формат залишається таким же. Ми сподіваємося, що він буде продовжувати бути корисним для тих, хто починає та продовжує підтримувати програми лікування гемофілії. Крім того, широкий огляд літератури та широкий консенсус, на основі якого були зроблені практичні заяви, може сприяти гармонізації практики в усьому світі. Більш того, в районах, де практичні рекомендації мають недостатньо адекватних доказів, ми сподіваємося, що цей документ буде стимулювати проведення відповідних досліджень.

Таблиця 1. Оксфордський центр доказової медицини, 2011
Рівні доказів

ПИТАННЯ	КРОК 1 (рівень 1 *)	КРОК 2 (рівень 2 *)	КРОК 3 (рівень 3 *)	КРОК 4 (рівень 4 *)	КРОК 5 (рівень 5)
Наскільки поширена проблема?	Дослідження локальних і поточних випадкових вибірок (або переписів)	Систематичний огляд досліджень, які дозволяють відповідати місцевим умовам **	Локальні не випадкові вибірки **	Серія випадків **	Н/д
Чи діагностичний або моніторинговий тест точний? (Діагноз)	Систематичний огляд перехресних досліджень з послідовним застосуванням стандартів і засліплення	Індивідуальні перехресні дослідження з послідовним застосуванням стандартів і засліплення	Непослідовні дослідження або досліджень без послідовного застосування стандартів **	Дослідження випадок-контроль, або "поганий або не незалежний стандарт **	Міркування, засновані на механізмах
Що буде, якщо не додавати терапію? (Прогноз)	Систематичний огляд початкових когортних досліджень	Початкові когортні дослідження	Когорті дослідження або когортна група рандомізованих випробувань*	Серія випадків або досліджень випадок-контроль, або прогностичні дослідження поганої якості когорти **	Н/д
Чи це втручання допомагає? (Користь від лікування)	Систематичний огляд рандомізованих випробувань або n-of-1 випробувань	Рандомізоване випробування або обсерваційне дослідження з драматичним ефектом	Нерандомізоване контрольоване когортне/спостереження випробування*	Дослідження серії випадків, випадків-контролю або історично контрольованих випробувань**	Міркування, засновані на механізмах
Яка ЗАГАЛЬНА шкода? (шкода від лікування)	Систематичний огляд рандомізованих випробувань або n-з-1 дослідження з пацієнтом, про якого ви ставите питання	Індивідуальні рандомізовані дослідження або (у виняткових випадках) обсерваційне дослідження з драматичним ефектом	Нерандомізовані контрольовані когортні/спостереження дослідження (пост-маркетингове спостереження) за умови наявності достатньої кількості, щоб виключити	Дослідження серії випадків, випадків-контролю або історично контрольованих випробувань**	Міркування, засновані на механізмах

ПИТАННЯ	КРОК 1 (рівень 1 *)	КРОК 2 (рівень 2 *)	КРОК 3 (рівень 3 *)	КРОК 4 (рівень 4 *)	КРОК 5 (рівень 5)
	або обсерваційне дослідження з драматичним ефектом		загальний шкоду. (Для довгострокової шкоди тривалість подальшого спостереження повинна бути достатньою) **		
Яка РІДКІСНА шкода? (шкода від лікування)	Систематичний огляд РКВ або n-of-1 випробувань	Рандомізоване дослідження або (у виняткових випадках) обсерваційне дослідження з драматичним ефектом			
Чи це (раннє виявлення) вартє застосування	Систематичний огляд РКВ	РКВ		Дослідження серії випадків, випадків-контролю або історично контрольованих випробувань**	Міркування, засновані на механізмах

1. ЗАГАЛЬНА МЕДИЧНА ДОПОМОГА І ВЕДЕННЯ ГЕМОФІЛІЇ

1.1 Що таке гемофілія?

1. Гемофілія – це пов'язане з X-хромосою вроджене ураження, яке проявляється кровотечами, викликане дефіцитом фактора VIII згортання крові (FVIII) (при гемофілії А) або фактора IX (FIX) (при гемофілії В). Дефіцит є результатом мутації відповідного гена фактора згортання крові.
2. Гемофілія, за оцінками, складає приблизно один випадок на 10000 народжень.
3. Оцінки, засновані на щорічному глобальному огляді ВФГ, показують, що кількість людей з гемофілією в світі складає приблизно 400 000 [1].
4. Гемофілія А зустрічається частіше, ніж гемофілія В, що складає 80-85% від загальної популяції з гемофілією.
5. Гемофілія зазвичай вражає чоловіків по материнській лінії. Проте, FVIII і FIX гени схильні до нових мутацій, і більше, ніж 1/3 від всіх випадків є результатом спонтанної мутації, де в анамнезі в сім'ї немає попередньої історії.
6. Точний діагноз гемофілії важливий, щоб проводити відповідне лікування. Гемофілія повинна підозрюватися у пацієнтів, у яких в анамнезі є:
 - легкі ушкодження в ранньому дитинстві
 - "спонтанні" кровотечі (кровотечі без видимої/відомої причини), особливо в суглобах, м'язах і м'яких тканинах
 - надмірні кровотечі після травм або операції
7. Сімейний анамнез кровотечі є приблизно у двох третин всіх пацієнтів.
8. Точний діагноз залежить від аналізу фактора, щоб продемонструвати дефіцит FVIII або FIX.

Прояви кровотечі

1. Характерним фенотипом при гемофілії є схильність до кровотеч.
2. Хоча кровотечі в анамнезі, як правило, довічні, деякі діти з важкою формою гемофілії можуть не мати симптомів кровотечі, поки не починають ходьбу або біг.
3. У пацієнтів з легкою формою гемофілії може не бути надмірної кровотечі, поки вони не отримають травму або хірургічне втручання.
4. Тяжкість кровотеч при гемофілії корелює з рівнем фактора згортання крові, як показано в таблиці 1-1.
5. Більшість кровотеч виникає всередині, в суглобах або м'язах (див. Таблиця 1-2 і Таблиця

1-3).

6. Деякі кровотечі можуть бути небезпечними для життя і потребують негайного лікування (див. розділ 5).

Таблиця 1-1 Зв'язок тяжкості кровотечі з рівнем фактора згортання [62]

Тяжкість	Рівень фактора згортання	Епізод кровотечі
Важка	<1 МО/дл (<0,01 МО/мл) або <1% норми	Спонтанні крововиливи в суглоби і м'язи, головним чином, у відсутності гемостатичної проблеми, яку можна визначити
Помірна	1-5 МО/дл (0,01-0,05 МО/мл) або 1-5% норми	Іноді спонтанні кровотечі, тривалі кровотечі при незначній травмі або хірургічному втручанні
Легка	5-40 МО/дл (0,05-0,40 МО/мл) або 5-<40% норми	Важка кровотеча при серйозній травмі або хірургічному втручанні. Спонтанні кровотечі зустрічаються рідко.

Таблиця 1-2: Локалізації кровотечі

	Суглоби (гемартроз)
Серйозна	М'язи, особливо глибокі відділи (клубові, ікри та передпліччя)
	Слизові оболонки в порожнині рота, ясен, носа та сечостатевої системи
Загрозлива для життя	Внутрішньочерепна Шия/горло ШКТ

Таблиця 1-3 Приблизна кількість кровотеч в різних локалізаціях

Локалізація кровотечі	Приблизна частота
Гемартроз ▪ частіше в шарнірні суглоби: лікті, коліна, щиколотки ▪ рідше в багатовісні суглоби: у плечі, зап'ястя, стегна	70-80%
М'язи	10-20%
Інші важкі кровотечі	5-10%
ЦНС	<5%

1.2 Принципи надання медичної допомоги

1. Основною метою допомоги є профілактика і лікування кровотеч з дефіцитом фактора згортання крові.
2. Коли це можливо, дефіцит специфічного фактора слід лікувати концентратом саме цього специфічного фактора.
3. Людей з гемофілією краще лікувати в закладі комплексної медичної допомоги (див.

"Комплексна допомога").

4. Гострі кровотечі слід лікувати як можна швидше, бажано протягом двох годин. Якщо є сумніви, необхідно лікувати. (Рівень 4) [2]

5. Пацієнти зазвичай розпізнають ранні ознаки кровотечі, навіть до появи фізичних ознак. Це часто описується як відчуття поколювання або «аура».

6. Під час епізоду гострої кровотечі необхідно провести оцінку, щоб визначити місце кровотечі (якщо клінічно не очевидне) і ввести відповідний фактор згортання крові.

7. При важких кровотечах, які є потенційно небезпечними для життя, особливо в області голови, шиї, грудної клітки і шлунково-кишкового тракту, лікування фактором необхідно починати негайно, ще до завершення діагностичної оцінки.

8. Для полегшення належного лікування у надзвичайних ситуаціях у всіх пацієнтів необхідно виконати легкодоступну ідентифікацію з зазначенням діагнозу, тяжкості кровотечі, статусу інгібітора, типу використаних для лікування засобів, початкової дози для лікування важкої, середньої і легкої кровотечі і контактної інформації лікаря, який веде пацієнта/клініки. (Рівень 5) [3]

9. Введення десмопресину (DDAVP) може адекватно підвищити рівень FVIII (від трьох до шести разів від базового рівня) для зупинки кровотечі у пацієнтів з легкою і, можливо, помірною гемофілією А. Аналіз відповіді на DDAVP у окремих пацієнтів є доцільним. (Рівень 3) [4-6]

10. До вен слід ставитися з обережністю. Вони є дорогами життя у людей з гемофілією.

- Рекомендуються голки-метелики 23-го або 25-го розміру.
- Ніколи не надрізати вену, за винятком надзвичайних ситуацій.
- Після проколу вени притисніть це місце впродовж трьох-п'яти хвилин.
- Необхідно по можливості уникати використання пристроїв венозного доступу, але вони можуть знадобитися у деяких дітей.

11. Допоміжна терапія може бути використана для зупинки кровотечі, особливо за відсутності концентратів фактора згортання, і може зменшити потребу в них (див. "Додаткове лікування").

12. Якщо кровотеча не зупиняється, незважаючи на адекватне лікування, необхідно виміряти рівні фактора. Слід перевірити рівень фактора, якщо його рівень несподівано низький (див. "Тести інгібіторів" та "Інгібітори").

13. Попередження кровотечі можна досягти шляхом профілактичного введення фактора (див. "Профілактична замісна терапія фактора").

14. Лікування легкої/помірної кровотечі можна проводити вдома (див. "Домашнє лікування та профілактика").

15. Слід заохочувати регулярні фізичні вправи та інші заходи для стимулювання нормального психомоторного розвитку, щоб мати сильні м'язи, розвивати рівновагу і координацію, а також поліпшити фізичний стан (див. розділ "Фізична активність").

16. Пацієнти повинні уникати активності, яка може призвести до травми (див. "Фізична активність").

17. Регулярний моніторинг стану здоров'я та оцінка результатів є ключовими компонентами медичної допомоги (див. "Моніторинг стану здоров'я і результат").

18. Слід уникати ліків, які впливають на функцію тромбоцитів, зокрема, ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), за винятком деяких інгібіторів ЦОГ-2. Парацетамол/ацетамінофен є безпечною альтернативою для знеболювання (див. "Лікування болю").

19. Рівні фактора повинні бути доведені до відповідних рівнів перед проведенням будь-яких інвазивних процедур (див. "Операції та інвазивні процедури").

20. Хороша гігієна порожнини рота має найважливіше значення для запобігання захворювань пародонту та карієсу зубів, які призводять до кровоточивості ясен (див. "Стоматологічна допомога").

1.3 Комплексна допомога

1. Комплексна допомога сприяє фізичному та психологічному здоров'ю та якості життя при одночасному зниженні захворюваності та смертності. (Рівень 3) [7-9]

2. Гемофілія – це рідкісний розлад, який є складним для діагностики та лікування. Оптимальна медична допомога цим пацієнтами, особливо з важкими формами захворювань, потребує більш, ніж лікування гострої кровотечі.

3. Пріоритети у поліпшення здоров'я та якості життя людей з гемофілією включають:

- запобігання кровотеч і ураження суглобів
- негайну зупинку кровотечі
- лікування ускладнень, у тому числі:
 - уражень суглобів і м'язів та інших наслідків кровотечі
 - розвиток інгібітору
 - вірусну інфекцію, яка передається через продукти крові
- приділення уваги психосоціальному здоров'ю

Команда комплексної допомоги

1. Широкі потреби людей з гемофілією та їх сімей найкращим чином задовольняються завдяки скоординованій діяльності мультидисциплінарної команди спеціалістів охорони здоров'я з надання всебічної допомоги відповідно до прийнятих протоколів, тобто національних практичних настанов з лікування, якщо такі є. (Рівень 5) [10-12]

2. Команда з комплексної допомоги повинна бути мультидисциплінарною з досвідом і знаннями у наданні допомоги пацієнтам і їх сім'ям з питань фізичного і психосоціального здоров'я.

Команда комплексної допомоги повинна складатися з наступних членів:

- керівник (бажано педіатр-гематолог та/або лікар-гематолог з лікування дорослих або лікар з інтересом і досвідом в гемостазі)
- медсестра-координатор, яка
 - координує надання допомоги
 - навчає пацієнтів і членів їх сімей
 - виступає в якості першого контакту пацієнтів із гострими проблемами або які вимагають спостереження
 - може оцінити пацієнтів і надати першу допомогу в разі потреби
- є спеціалістом з проблем опорно-рухового апарату (фізіотерапевт, фахівець з трудотерапії, фізіотерапевт, ортопед, ревматолог), яка може вирішувати проблеми профілактики, а також лікування
- лаборант
- спеціаліст в області психосоціальних питань (бажано соціальний працівник або психолог), знайомий з наявними ресурсами громади

4. Передбачається, що ролі членів команди комплексної допомоги можуть бути різними, в залежності від наявності та досвіду кваліфікованого персоналу та організації послуг в межах центру.

5. Всі члени команди комплексної допомоги повинні мати знання та досвід у лікуванні порушень згортання крові і повинні бути доступними для пацієнтів своєчасно і зручним способом. Адекватна невідкладна допомога повинна бути доступна в будь-який час.

6. Наступні ресурси підтримки необхідні

- Доступ до лабораторії з коагуляції, яка здатна виконувати точні аналізи факторів згортання і інгібітора.
- Забезпечення відповідними концентратами факторів на основі плазми або рекомбінантних, а також інших додаткових гемостатичних засобів, таких як десмопресину (DDAVP) і транексамової кислоти, де це можливо.
- Якщо концентрати факторів відсутні, доступ до безпечних компонентів крові, таких як свіжозамороженої плазми (СЗП) і кріопреципітату.
- Доступ до виготовлення та/або шинування для іммобілізації і засобів мобільності/підтримки, в міру необхідності.

7. Команда з комплексної допомоги повинна також включати або мати доступ серед іншого до:

- спеціаліста з хронічного болю

- стоматолога
- генетика
- гепатолога
- фахівця з інфекційних захворювань
- імунолога
- гінеколога/акушера
- консультанта з професійних питань

8. Письмові протоколи ведення необхідні для забезпечення безперервності лікування, незважаючи на зміни персоналу в клініці.

9. Команда з комплексної допомоги повинна мати ресурси для підтримки членів сімей. Вони можуть включати виявлення ресурсів і стратегії, щоб допомогти впоратися з:

- ризиками і проблемами в повсякденному житті, особливо з лікування кровотеч
- змінами, пов'язаними з різними стадіями росту і розвитку пацієнта (особливо підліткового віку і старіння)
- питаннями, що стосуються навчання та роботи
- ризиками, пов'язаними з можливістю мати ще одну хвору дитину

10. Встановлення довгострокових стосунків між пацієнтами/сім'ями та членами команди комплексної допомоги сприяє прихильності до лікування.

Функції програми комплексної допомоги

1. Сприяння або координація стаціонарної (тобто під час перебування в лікарні) та амбулаторної (поліклініка та інші візити) допомоги і послуг для пацієнтів та їх сімей

• Пацієнти повинні оглядатися всіма основними членами команди, принаймні, раз на рік (діти кожні шість місяців) для повної гематологічної, кістково-м'язової та психологічної оцінки та розробки, аудиту та уточнення комплексного плану ведення пацієнта. Направлення до інших послуг також можливо зробити під час цих візитів. (Рівень 5) [13,14]

• План ведення повинен бути розроблений за участю пацієнта і важливо довести його до відома всіх, хто задіяний до лікування і надання допомоги.

• Невеликі центри та окремі лікарі можуть забезпечити первинну медичну допомогу та лікування деяких ускладнень з частими консультаціями з центром комплексної допомоги (особливо для пацієнтів, які живуть на великій відстані від найближчого центру з лікування гемофілії).

2. Для початку необхідно забезпечити підготовку та контроль домашньої терапії з застосуванням концентратів фактора згортання, де це можливо.

3. Необхідно навчати пацієнтів, членів сім'ї та інших осіб, щоб гарантувати, що потреби пацієнта будуть виконані.

4. Необхідно зібрати дані з локалізації кровотеч, видів і доз лікування, оцінки довгострокових результатів (зокрема, з урахуванням опорно-рухової функції), ускладнень від лікування, і хірургічних процедур. Ця інформація записується в комп'ютеризованому реєстрі і повинна регулярно оновлюватися призначеною особою, а також обслуговується відповідно до законів конфіденційності та інших національних правил. Систематичний збір даних буде:

• сприяти аудиту послуг, що надаються центром лікування гемофілії та поліпшувати надання медичної допомоги.

• допомагати інформувати про розподіл ресурсів.

• сприяти співробітництву між центрами шляхом обміну, а також публікації даних.

5. Там, де це можливо, необхідно проводити фундаментальні і клінічні дослідження. Оскільки кількість пацієнтів в кожному центрі може бути обмеженою, клінічні дослідження краще проводити у співпраці з іншими центрами гемофілії.

1.4 Фізична активність

1. Фізична активність повинна бути покликана сприяти нормальному фізичному стану нервово-м'язовому розвитку, зміцненню м'язів, координації, нормальному фізичному функціонуванню, здоровій масі тіла і почуттю власної гідності. (Рівень 2) [15]

2. У людей з гемофілією може бути зменшена щільність кісткової тканини [16, 17].

3. У пацієнтів зі значною кістково-м'язовою дисфункцією необхідно сприяти силовим навантаженням, що сприяють розвитку та підтримці хорошої щільності кісткової тканини, наскільки дозволяє стан суглобів. (Рівень 3) [16]
4. Вибір активності повинен відображати переваги людини/інтереси, здібності, фізичний стан, місцеві звичаї і ресурси.
5. Слід заохочувати брати участь у неконтактних видах спорту, таких як плавання, ходьба, гольф, бадмінтон, стрільба з лука, велоспорт, веслування, вітрильний спорт, настільний теніс.
6. Видів спорту високого контакту і зіткнень, такі як футбол, хокей, регбі, бокс і боротьба, а також активності, пов'язаної з високою швидкістю заходів, така як мотокрос, гонки і катання на лижах, краще уникати через можливу загрозу життю травм, навіть тоді, коли пацієнт отримує належну профілактику, слід уникати.
7. Організовані спортивні програми слід заохочувати, на відміну від неструктурованої діяльності, де засоби захисту і контролю можуть бути відсутніми.
8. Пацієнт повинен проконсультуватися з професіоналом з опорно-рухових питань, перш ніж приступати до фізичних навантажень, щоб обговорити їх доцільність, засоби захисту, профілактики (фактор згортання та інші заходи), і фізичні навички, необхідно підготувати до початку фізичної активності. Це особливо важливо, якщо у пацієнта є будь-які проблеми/мішеневі суглоби [18].
9. Мішеневі суглоби можуть бути захищені за допомогою брекетів або шин у процесі діяльності, особливо, коли немає ніякого охоплення фактора згортання крові (clotting factor coverage). (Рівень 4) [19,20]
10. Після кровотечі активність потрібно відновлювати поступово, щоб звести до мінімуму ймовірність повторної кровотечі.

1.5 Допоміжна терапія

1. Допоміжна терапія важлива, особливо там, де концентрації фактора обмежені або відсутні, і, можливо, потребується зменшення кількості продуктів лікування.
2. Засоби першої допомоги: на додаток до збільшення рівня фактора за допомогою концентратів факторів згортання (або десмопресину при легкій формі гемофілії А), засоби захисту (шини), відпочинок, лід, компреси і підйом кінцівки вгору (PRICE) можна використовувати в якості додаткового лікування кровотечі в м'язах і суглобах.
3. Фізіотерапія/реабілітація особливо важливі для поліпшення функції і відновлення після кровотеч в ділянках опорно-рухового апарату і у тих, у кого встановлена гемофільна артропатія (див. "Принципи фізіотерапії/Фізична медицина при гемофілії").
4. Антифібринолітичні препарати (наприклад, транексамова кислота, епсилон-амінокапронова кислота) ефективні в якості додаткового лікування кровотеч в слизовій оболонці і після видалення зубів (див. "Транексамова кислота" і "Епсилон-амінокапронова кислота").
5. Деякі інгібітори ЦОГ-2 можуть бути використані розумно з приводу запалення суглобів після гострої кровотечі та при хронічному артриті (див. "Лікування болю").

1.6 Профілактична замісна терапія фактором згортання

1. Профілактика – це лікування шляхом внутрішньовенної ін'єкції концентрату фактора в цілях запобігання очікуваної кровотечі (див. табл. 1-4).
2. Профілактика починається тоді, коли помічається, що пацієнти з помірною гемофілією з рівнем фактора згортання крові > 1 МО/дл рідко мають спонтанні кровотечі і ще мають набагато краще збережену функцію суглоба [21-24].
3. Профілактика попереджає кровотечі і руйнування суглобів і повинна бути метою терапії для збереження нормальної кістково-м'язової функції. (Рівень 2) [24-29]
4. Було показано, що профілактичне замісне введення фактора згортання крові корисне, навіть якщо рівні фактора не підтримуються вище 1 МО/дл постійно. [26,29,30]

Таблиця 1-4: Визначення протоколів замісної терапії фактором згортання крові [64]

Протокол	Визначення
Епізодичне («на вимогу») лікування	Лікування, проведене за наявності клінічних ознак кровотечі
Безперервна профілактика	
Первинна профілактика	Регулярне безперервне лікування* розпочато за відсутності зареєстрованого ураження кістково-хрящової тканини суглобів, визначеного за даними фізикального обстеження та/або методів візуалізації, і почате до появи другої клінічно очевидної великої кровотечі в суглобах і вік 3 роки**
Вторинна профілактика	Регулярне безперервне лікування* розпочате після 2 або більше кровотеч у великі суглоби** і до початку зареєстрованого лікарем і підтвердженого методами візуалізації ураження суглобів
Третинна профілактика	Регулярне безперервне лікування,* розпочате після початку зареєстрованого лікарем і звичайною рентгенограмою ураження суглоба
Переривчаста профілактика («періодична»)	Лікування для профілактики кровотеч впродовж періодів не більше 45 тижнів на рік

* Безперервне визначається як лікування протягом 52 тижнів/рік і одержання мінімальної визначеної апріорно частоти інфузій протягом не менше 45 тижнів (85%) на рік.

** Великі суглоби: шиколотки, коліна, стегна, лікті і плечі

5. Неясно, чи всі пацієнти повинні залишатися на профілактичному лікуванні постійно, поки вони не перейдуть у доросле життя. Хоча деякі дані свідчать про те, що деякі молоді люди можуть бути здоровими без профілактики [31], необхідні додаткові дослідження, перш ніж чіткі рекомендації можуть бути зроблені [32].

6. У пацієнтів з повторною кровотечею, особливо в мішеневих суглобах, короткострокова профілактика від чотирьох до восьми тижнів може бути проведена, щоб перервати цикл кровотеч. Це може бути в поєднанні з інтенсивною фізіотерапією або сіновіортезом. (Рівень 3) [33,34]

7. Профілактика не відновлює ушкоджені суглоби, проте вона знижує частоту кровотеч і може сповільнити прогресування захворювання суглобів і поліпшити якість життя.

8. Профілактика, яка практикується в даний час в країнах, де немає обмежень ресурсів на дороге лікування і можлива тільки при значних ресурсах, які виділяються на лікування гемофілії. Проте, вона економічно ефективна в довгостроковій перспективі, оскільки усуває високі витрати, пов'язані з подальшим лікуванням уражених суглобів і поліпшує якість життя.

9. У країнах зі значною нестачею ресурсів низькі профілактичні дози, які даються частіше, можуть бути ефективним варіантом.

10. Дослідження економічної ефективності, спрямовані на виявлення мінімальної дози, необхідні для забезпечення доступу до профілактики у багатьох країнах світу.

Схеми дози

1. В даний час використовуються два протоколи профілактики, з яких є довгострокові дані:

- Протокол Malmö: 25-40 МО/кг на дозу вводять три рази на тиждень людям з гемофілією А і два рази на тиждень людям з гемофілією В.

- Протокол Utrecht: 15-30 МО/кг на дозу вводять три рази на тиждень людям з гемофілією А і два рази на тиждень людям з гемофілією В.

2. Проте, є безліч різних протоколів з профілактики, навіть в межах однієї країни, і оптимальний режим ще належить визначити.

3. Протокол повинен бути якомога більше індивідуалізованим, в залежності від віку,

венозного доступу, фенотипу кровотеч, активності і наявності концентрату фактора згортання.

4. Один з варіантів лікування маленьких дітей полягає в тому, щоб починати профілактику раз на тиждень і збільшувати кількість в залежності від кровотечі і венозного доступу.

5. Профілактичне лікування краще проводити вранці в періоди активності.

6. Профілактичне введення концентрату фактора згортання рекомендується перед участю в діяльності з підвищеним ризиком отримання травми. (Рівень 4) [18,34,35]

1.7 Домашнє лікування

1. Там, де це доцільно і можливо, пацієнтів з гемофілією потрібно лікувати в домашніх умовах.

2. Домашнє лікування дозволяє негайний доступ до фактора згортання крові і, отже, оптимальне лікування на ранній стадії, що призводить до зниження болю, дисфункції і тривалої інвалідизації та значного зниження днів госпіталізації з приводу ускладнень. (Рівень 3) [36,37]

3. Подальше поліпшення якості життя включає більшу свободу пересування та участь у фізичній активності, менше пропусків навчання/роботи, і більшу стабільність зайнятості [38].

4. Домашнє лікування ідеально досягається концентратами фактора згортання або іншими ліофілізованими засобами, які є безпечними і можуть зберігатися в домашньому холодильнику.

5. Домашнє лікування повинно знаходитися під наглядом команди з комплексної допомоги і повинно починатися тільки після освітньої і професійної підготовки. (Рівень 3) [36,37]

6. Навчання повинно зосередитися на загальних знаннях про гемофілію, розпізнання кровотечі і загальних ускладнень, заходах першої допомоги; розрахунку дози, приготуванні, зберіганні та введенні концентрату фактора згортання, асептиці; виконанні венепункції (або доступу до центрального венозного катетера); обліку, належному зберіганні та утилізації голок/гострих предметів і обробки розливу крові. Програма сертифікації є корисною.

7. Пацієнти або батьки повинні зберігати записи стосовно кровотеч (паперові чи електронні), які включають дату і локалізацію кровотечі, дозу та номер партії продукту, який застосовувався і побічні ефекти.

8. Техніка інфузії і записи стосовно кровотеч повинні переглядатися і контролюватися під час наступних візитів.

9. Домашнє лікування може розпочинатися у маленьких дітей з адекватним венозним доступом та з допомогою мотивованих членів сім'ї, які пройшли відповідну підготовку. Діти старшого віку і підлітки можуть навчитися самостійно проводити інфузію при підтримці сім'ї.

10. Імплантований пристрій для венозного доступу (Port-A-Cath) може полегшити ін'єкції і може бути необхідним для профілактики у дітей молодшого віку. (Рівень 2) [39,40]

11. Проте, ризики операції, місцева інфекція і тромбоз, пов'язані з такими пристроями необхідно зіставляти з перевагами, починаючи інтенсивну профілактику на ранній стадії. (Рівень 2) [41,42]

12. Пристрій венозного доступу повинен ретельно очищатися і адекватно промиватися після кожного введення, щоб запобігти утворенню згустків [41].

1.8 Моніторинг стану здоров'я та результатів

1. Регулярна стандартизована оцінка кожні 12 місяців дозволяє поздовжній оцінці окремих пацієнтів та може визначити нові або потенційні проблеми на ранніх стадіях, так що план лікування може бути змінений. (Рівень 3) [14,26,43]

2. Пацієнти повинні оглядатися мультидисциплінарною командою після кожного серйозного епізоду кровотечі.

3. Необхідно оцінювати наступне, а навчання повинно бути переглянуто і посилено:

- питання, пов'язані з венозним доступом
- питання, пов'язані з гемостазом (запис кровотечі)

- використання засобів замісної терапії і відповідь на них
 - опорно-руховий статус: погіршення і функції при клінічній оцінці суглобів і м'язів і радіологічна оцінка щорічно або як зазначено (див. «Опорно-рухові ускладнення»)
 - передача з кров'ю інфекцій: ВІЛ, ВГС та ВГВ, і інших, якщо зазначено (див. «ускладнення, пов'язані з трансфузією і інфекції, які передаються при трансфузії»)
 - виникнення інгібітору (див. «Інгібітори»)
 - загальний психосоціальний статус
 - стоматологія/гігієна порожнини рота
4. Кілька оцінок гемофілії доступні для виміру погіршення та функції суглобів, у тому числі активність та участь. Вони включають:
- Погіршення:
 - Клінічні: Оцінка фізичної активності WFH (відома як оцінка Гілберта), Оцінка суглобів при гемофілії (HJHS)
 - Радіологічні: Оцінки Петерсона, MPT та ультразвукова оцінка
 - Активність: Список активності при гемофілії (HAL), Список дитячої активності при гемофілії діяльності (PedHAL), Оцінка функціональної незалежності при гемофілії (FISH)
 - Пов'язана зі здоров'ям якість життя (HaemoQoL, Canadian Hemophilia Outcomes: Kids' Life Assessment Tool [CHO-KLAT])
5. Для отримання додаткової інформації про наявні функціональні і фізичні оцінки, див. WFH's Compendium of Assessment Tools: www.wfh.org/assessment_tools.

1.9 Лікування болю

1. Пацієнти з гемофілією часто відчувають гострий або хронічний біль. Адекватна оцінка причини болю необхідна для адекватного управління болем.

Болі, викликані венозним доступом

1. Загалом, ніякі знеболюючі не призначаються.
2. У деяких дітей застосування місцевого знеболення спреєм або кремом на місці венозного доступу може бути корисним.

Болі, викликані кровотечею в суглобах або м'язах

1. Хоча концентрати фактора згортання крові повинні вводитися якнайшвидше, щоб зупинити кровотечу, додаткові препарати часто необхідні для контролю болю (див. Таблицю 1-5: стратегії для управління болем у хворих на гемофілію).
2. Інші заходи включають в себе холодні компреси, іммобілізацію, шини і милиці [44].

Післяопераційний біль

1. Внутрішньом'язових ін'єкцій знеболюючих засобів слід уникати.
2. Післяопераційний біль необхідно контролювати в координації з анестезіологом.
3. Спочатку призначають внутрішньовенний морфін або інші наркотичні анальгетики, а потім пероральні опіоїди, такі як трамадол, кодеїн, гідрокодон та інші.
4. Коли біль зменшується, призначають парацетамол/ацетамінофен.

Біль через хронічну гемофільну артропатію

1. Хронічна гемофільна артропатія розвивається у пацієнтів, які не отримували адекватне лікування концентратом фактора згортання крові з приводу кровотечі в суглобі.
2. Лікування включає в себе функціональне тренування, адаптацію і адекватне знеболення, як це пропонується в таблиці 1-5. (Рівень 2) [15,45]
3. Інгібітори ЦОГ-2 відіграють значну роль в цій ситуації. (Рівень 2) [46,47]
4. Інші НПЗЗ слід уникати. (Рівень 2) [48]
5. Коли біль може призвести до інвалідності, може бути призначена ортопедична операція. (Рівень 5) [49]
6. Пацієнтам зі стійким болем слід звертатися до спеціалізованих команд з ведення білю.

Таблиця 1-5: Стратегії ведення болю у пацієнтів з гемофілією

1	Парацетамол/ацетамінофен Якщо не ефективні
2	Інгібітор ЦОГ-2 (наприклад, целекоксиб, мелоксикам, німесулід та ін.) або

	Парацетамол/ацетамінофен плюс кодеїн (3-4 рази/добу) або Парацетамол/ацетамінофен плюс трамадол (3-4 рази/добу)
3	Морфін: застосування продукту повільного вивільнення версії з униканням швидкого вивільнення. Збільшення засобу повільного вивільнення, якщо засіб швидкого вивільнення застосовується більш, ніж 4 рази/день

Примітки:

- Якщо з якоїсь причини ліки були призначені на деякий період часу, пацієнтам, які приймали і переносили великі дози наркотичних засобів, слід знову почати препарат в меншій дозі або застосовувати менш сильні болезаспокійливі засоби під наглядом лікаря.
- Інгібітори ЦОГ-2 слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та нирковою дисфункцією.

1.10 Хірургічні втручання та інвазивні процедури

1. Операція може знадобитися з приводу ускладнень, пов'язаних з гемофілією або не пов'язаних з нею захворювань. Наступні питання мають першорядне значення при проведенні операції у пацієнтів з гемофілією.
2. Операція у пацієнтів з гемофілією потребує додаткового планування та взаємодії з медичною командою, ніж це потребують інші пацієнти.
- 3. Пацієнтів з гемофілією, які потребують хірургічного лікування, краще лікувати в центрі комплексної допомоги при гемофілії. (Рівень 3) [50,51]**
4. Анестезіолог повинен мати досвід лікування пацієнтів з порушенням згортання крові.
5. Адекватна лабораторна підтримка необхідна для надійного контролю рівня фактора згортання і тесту інгібітора.
- 6. Передопераційна оцінка повинна включати скринінг інгібітора та тест інгібітора, особливо, якщо відновлення заміщеного фактора значно менше, ніж очікувалося. (Рівень 4) [52,53]**
7. Операція повинна бути запланована на початку тижня і на початку дня для оптимальної лабораторної підтримки і підтримки банку крові, якщо це необхідно.
8. Достатня кількість концентрації факторів згортання крові повинна бути доступна під час самої операції і для підтримки адекватного покриття післяопераційно на час, необхідний для лікування та/або реабілітації.
9. Якщо концентрати фактора згортання крові відсутні, необхідно адекватна підтримка банку крові щодо плазмових компонентів.
10. Доза і тривалість дії концентрату фактора згортання залежить від типу виконуваної операції (див. таблиці 8-1 і 8-2).

Таблиця 1-6: Визначення адекватності гемостазу для хірургічних процедур [64]

Відмінна	Інтраопераційна і післяопераційна крововтрата аналогічні (в межах 10%) втраті крові у пацієнтів без гемофілії <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ніякі (незаплановані) дози FVIII/FIX /переливання не потрібні ▪ Потрібне переливання компонентів крові аналогічне переливанню у пацієнтів без гемофілії
Хороша	Інтраопераційна і/або післяопераційна крововтрата дещо більша, ніж очікувалося у пацієнтів без гемофілії (10-25% від очікуваного), але про різницю, яка вважається клінічно незначущою, може судити хірург/анестезіолог. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Додаткові (незаплановані) дози FVIII/FIX /переливання потрібні ▪ Потрібне переливання компонентів крові аналогічне переливанню у пацієнтів без гемофілії
Помірна	Інтраопераційна і/або післяопераційна крововтрата більша, ніж очікувалося

	(25-50%) в порівнянні з пацієнтами без гемофілії, необхідне додаткове лікування <ul style="list-style-type: none"> ▪ Додаткові (незаплановані) дози FVIII/ FIX /переливання потрібні АБО ▪ Більші дози компонента крові (в 2 рази), ніж передбачено
Погана/ніяка	Значуща інтраопераційна і/або післяопераційна крововтрата значно більша, ніж очікувалося (> 50%) в порівнянні з пацієнтами без гемофілії, потребує втручання і не викликана іншими проблемами, крім гемофілії

Примітки:

- Крім оцінок втрати крові під час операції, можуть бути використані дані про перед і післяопераційні рівні гемоглобіну і кількості перелитих еритроцитів для оцінки втрати крові під час операції.
- Оцінка гемостазу проводиться впродовж 72 годин з моменту операції, під час і після операції.
- Хірургічні процедури можуть бути класифіковані як великі чи невеликі. Більш серйозна хірургічна процедура – це процедура, яка вимагає гемостатичної підтримки впродовж понад більше 5 днів поспіль.

1.11 Стоматологічна допомога та лікування

1. У людей з гемофілією хороша гігієна порожнини рота має найважливіше значення для запобігання захворювань пародонту та карієсу зубів, які призводять до кровоточивості ясен [56].
2. Стоматологічне обстеження повинно проводитися регулярно, починаючи з моменту прорізування молочних зубів.
3. Зуби потрібно чистити двічі на день щіткою середньої жорсткості для видалення нальоту.
4. Стоматологічна нитка або щітки повинні використовуватися скрізь, де це можливо.
5. Зубна паста з фтором повинні використовуватися в районах, де природного фтору у водопостачанні немає. В разі потреби також можуть бути призначені добавки фтору.
6. Ортодонтична оцінка повинна розглядатися у всіх пацієнтів у віці від 10-14 для того, щоб визначити, чи є проблеми, пов'язані зі зміщенням, яке може призвести до періодонтальної хвороби, якщо не лікувати.
7. Важливий тісний зв'язок між хірургом-стоматологом та медичною командою з гемофілії для забезпечення належної комплексної стоматологічної допомоги.
- 8. Лікування може безпечно проводитися під місцевою анестезією з використанням повного спектру методик для хірургів-стоматологів. Інфільтраційні, інтрапапілярні, внутрішньолігаментарні ін'єкції часто роблять з застосуванням фактора (20-40%), хоча це можливо без нього, коли спеціаліст має адекватний досвід у введенні цих ін'єкцій. (Рівень 4) [57,58]**
9. Лікування у відділенні гемофілії може знадобитися у випадках, коли необхідне блокування нижнього альвеолярного нерва або інфільтрація язика.
- 10. Стоматологічне видалення або хірургічні процедури, виконані в порожнині рота, повинні проводитися з планом ведення гемостазу в консультації з гематологом. (Рівень 3) [51]**
- 11. Транексамова кислота або епілрон-амінокапронова кислота (ЕАКК) часто застосовуються після стоматологічних процедур, щоб зменшити потребу в замісній терапії. (Рівень 4) [59,60]**
12. Пероральні антибіотики повинні призначатися тільки при необхідності.
13. Місцеві гемостатичні заходи також можуть виконуватися після видалення зубів. Типові засоби включають окислену целюлозу і фібриновий клей.
14. Після видалення зуба, пацієнту слід рекомендувати уникати гарячих страв і напоїв до одужання. Куріння слід уникати, оскільки воно може викликати проблеми з загоєнням. Регулярно полоскати рот теплою солоною водою (чайна ложка солі на склянку теплої води), починаючи з наступного дня після лікування і продовжувати протягом 5-7 днів або до загоєння.

15. Про тривалу кровотечу і/або труднощі в розмові, ковтанні або диханні після стоматологічної маніпуляції негайно необхідно довести до відома гематолога/хірурга-стоматолога.
16. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) і АСК слід уникати.
17. Відповідна доза парацетамолу/ацетамінофен кожні шість годин протягом 2-3 днів допоможе запобігти болю після видалення.
18. Наявність інфекцій, перенесених з кров'ю, не повинно впливати на можливість стоматологічного лікування.
19. Профілактика кровотеч під час стоматологічних процедур у пацієнтів інгібіторами до FVIII або FIX вимагає ретельного планування [61].

Список літератури

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 (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 GC 2nd, 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. ПРОФІЛАКТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ

Коментар робочої групи:

Робоча вважає за доцільне для більш повної характеристики проведення профілактичного лікування, хворих на гемофілію включити Настанову Організації лікарів Центру гемофілії Великобританії, схвалену Британським комітетом стандартів в гематології: настанова з профілактичного застосування концентрату фактора VIII у дітей та дорослих з важкою формою гемофілії А:

A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A, 2010

(Настанова Організації лікарів Центру гемофілії Великобританії, схвалена Британським комітетом стандартів в гематології: настанова з профілактичного застосування концентрату фактора VIII у дітей та дорослих з важкою формою гемофілії А)

Вступ

Замісний фактор згортання крові у пацієнтів з гемофілією А або В може бути введений у відповідь на кровотечу (терапія за вимогою) або може вводиться регулярно, щоб запобігти кровотечі (профілактична терапія). Настанова з профілактичного лікування дітей з гемофілією А чи В останній раз була підготовлена Організацією лікарів Центру гемофілії Великобританії (UKHCDO) в 1994 році і засновувалася, головним чином, на профілактичних схемах, які успішно використовувалися в Швеції з 1960 року, проте, ця настанова не була опублікована. За останні 15 років була отримана значна інформація з міжнародних досліджень, яка призвела до змін у практиці профілактики. Багато досліджень на засадах доказової медицини з профілактики у хлопчиків були опубліковані недавно, і в даний час широке визнана ефективність ранньої профілактики артропатії у дітей і молодих дорослих (Manco-Johnson et al, 2007; Gringeri et al, 2009). Роль профілактики у дорослих еволюціонує, але профілактика піде на користь багатьом.

Ця настанова розглядає оптимальне використання профілактики у дітей і дорослих з гемофілією та дає рекомендації на засадах доказової медицини. Аналогічні рекомендації для пацієнтів з гемофілією В не даються, враховуючи недостатність опублікованих даних. Настанова буде корисною для лікарів, медсестер, лаборантів, вчених і пацієнтів та осіб, які несуть відповідальність за фінансування послуг.

Методологія

Інформація, що міститься в даному огляді, була зібрана з декількох джерел. У їх числі посилання на пошуки в базах даних MEDLINE і Cochrane для виявлення досліджень та оглядів, що мають відношення до профілактики у пацієнтів з гемофілією, тез публікацій міжнародних зустрічей та посилання на відомих авторів. Авторська група склала проект настанови, який був згодом переглянутий на основі консенсусу членами UKHCDO Консультативної Ради з гемостазу і тромбозу Британського комітету зі стандартизації в гематології (BCSH) і членами Британського товариства гематології. Рівні доказовості були визначені відповідно до рекомендацій Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group (Atkins et al, 2004; див. Додаток I). Посилання на підтвердження рекомендацій, представлені в попередньому обговоренні.

Введення

Метою профілактичного введення фактора VIII пацієнтам з гемофілією А є зменшити кількість кровотеч. У порівнянні з лікуванням за вимогою, профілактика призводить до зниження частоти гемартрозів, захищає суглоби від розвитку та прогресування артропатії. Це

може частково відображати зниження субклінічних крововиливів у суглоби. Недавно був продемонстрований захисний ефект профілактики в зниженні частоти внутрішньочерепних кровотеч у пацієнтів віком старше 2 років з важкою формою гемофілії і без інгібітору (Witmer *et al*, 2008). Практика профілактики може розглядатися у чотири етапи:

- початок профілактики у дитини в перші три роки життя,
- встановлення регулярного введення фактора у дитини старшого віку,
- модифікація профілактики для компенсації підвищення фізичної активності в підлітковому віці і
- потенціал для модифікації щодо зниження інтенсивності профілактики у дорослих.

Докази щодо схем профілактики у дітей з важкою формою гемофілії А

В даний час є хороші докази того, що ранній початок профілактичного введення концентрату фактора дітям з важкою формою гемофілії в результаті зменшує кількість випадків крововиливів у суглоби, знижує артропатії і поліпшує якість життя. Ці докази до недавнього часу були засновані на ретроспективних когортних дослідженнях. (Ahlberg, 1965; Van Creveld, 1969; Nilsson *et al*, 1970; Hirschman *et al*, 1970; Kasper *et al*, 1970; Robinson *et al*, 1967; Rabiner & Telfer, 1970; Shanbron & Thelin, 1969; Ramsay & Parker, 1973; Rizza & Matthews, 1972; Nilsson *et al*, 1976; Aronstam *et al*, 1976; Morfini *et al*, 1976; Schimpf *et al*, 1977; Petrini *et al*, 1991; Nilsson *et al*, 1992; Liesner *et al*, 1996; Smith *et al*, 1996; Lofqvist *et al*, 1997; Astermark *et al*, 1999; van den Berg *et al*, 2001; Fischer *et al*, 2002a). Відсутність рандомізованих досліджень в недавньому минулому була піддана критиці в Кокранівській доповіді (Stobart *et al*, 2005), але така критика вже була розглянута в публікації північноамериканського рандомізованого контрольованого дослідження (Manco-Johnson *et al*, 2007), а також в проміжних результатах іншого проспективного дослідження (Gringeri *et al*, 2009).

Manco-Johnson *et al*, (2007) повідомили про дослідження, в якому 65 хлопчиків з гемофілією були рандомізовані на профілактику (n=32) або розширену терапію за вимогою (n=33). Критерії відповідності включали вік <30 місяців, рівень активності FVIII <2 МО/дл, <2 крововиливів в анамнезі в кожному досліджуваному суглобі і нормальний знімок суглоба. Середній вік на момент включення в дослідження в обох групах був 1-6 років. Попередній гемартроз був у 6% пацієнтів у групі профілактики і у 39% у групі за вимогою. Доза FVIII у профілактичному режимі була 25 МО/дл ваги тіла в альтернативні дні, схеми розширеного введення за вимогою склалися, принаймні, з трьох доз з загальною дозою 80 МО/кг фактора VIII під час крововиливу в суглоби. При оцінці в віці 6 років, з 32 пацієнтів у групі профілактики, у одного (4%) були ознаки ураження суглобів на простій рентгенографії і у 2 (7%) на магнітно-резонансній томографії (МРТ), на відміну від 5 (19%) і 13 (45%) відповідно, в групі лікування за вимогою (P=0,006). Відносний ризик ураження суглобів за даними МРТ у групі лікування за вимогою в порівнянні з групою профілактики був 6,1 (95% довірчий інтервал, 1,5-24,4). Середня річна кількість крововиливів в суглоби і загальна кількість крововиливів були вищі, при виході з дослідження в групі лікування за вимогою, ніж у групі профілактики (P < 0,001 для обох порівнянь). Щорічне застосування FVIII в групі профілактики 6000 МО/кг на відміну від приблизно 2500 МО/кг в групі лікування за вимогою.

Була тільки слабка кореляція між кількістю гемартрозів і балами МРТ; ураження суглобів не визначалися при медичному огляді. Гемартроз у анамнезі деяких пацієнтів при включенні у випробування може свідчити про те, що деякі ураження суглобів, можливо, існували в цей момент часу, що могло мати внесок у дані МРТ при завершенні дослідження. Проте, докази захворювань суглобів за даними МРТ при завершенні дослідження були нижчі в профілактичній групі, незважаючи на більш високу частоту попередніх крововиливів у суглоби при включенні в дослідження. Автори припустили, що хронічні мікрокрововиливи у суглоби або субхондральну кістку у хлопчиків з гемофілією можуть викликати погіршення суглобів без клінічних ознак гемартрозу, і що профілактика попереджає цей субклінічний процес (Manco-Johnson *et al*, 2007).

Попередні дані дослідження з оцінки профілактики: рандомізоване італійське випробування (ESPRIT) було опубліковано в формі тез (Gringeri *et al*, 2009). Сорок дітей з важкою гемофілією (FVIII <1 МО/дл) у віці < 7 років (медіана 2 роки) з негативними клініко-радіологічними оцінками суглобів при включенні у дослідження і, принаймні, з 1 кровотечею протягом попередніх 6 місяців були рандомізовані для отримання профілактичного FVIII 25 МО/кг маси тіла 3 рази на тиждень або в групу лікування за вимогою 25 МО/кг маси тіла щодня до повного припинення кровотечі. Десятьом з 21 дітей на профілактиці ставили катетери для інфузій в порівнянні з жодним з 19 дітей, які отримували лікування за вимогою. Діти на профілактичному лікуванні показали значно нижчу загальну кількість кровотеч в період між інфузіями фактора згортання в порівнянні з дітьми, які проходили лікування за вимогою (0,52 проти 1,08 кровотеч/ пацієнт/місяць відповідно, $p < 0,05$) і менше кровотеч в суглоби/місяць (0,20 проти 0,52, $P < 0,02$). Радіологічна оцінка показала ознаки гемофілічної артропатії у 6 пацієнтів на профілактиці (29%) (середній бал за Петерсоном 5; діапазон: 3-14) і 14 в групі пацієнтів на лікуванні за вимогою (74%) (середній бал 8; діапазон: 2-12) ($P < 0,05$). Профілактика була більш ефективною, якщо її починали в більш молодому віці (≤ 36 місяців).

Більш високий рівень профілактичного застосування FVIII показує, що цей варіант буде дорожчим, ніж терапія за вимогою. Проте, дослідження молодих дорослих пацієнтів показали, що щорічне застосування фактора у пацієнтів, які в даний час і завжди лікувалися за вимогою, нічим не відрізняється від застосування у пацієнтів довгострокових проміжних профілактичних доз, хоча когорта пацієнтів, які отримували лікування за вимогою, мала більш серйозні артропатії (Fischer & van den Berg, 2003). Пацієнти з очевидним ураженням суглобів, можливо, будуть потребувати збільшення підтримки фактора згортання з погіршенням артропатії і необхідністю заміни суглоба. Навпаки, пацієнти, які отримували профілактику, у яких краще збереглися суглоби, можуть мати більш стабільну потребу фактора і кращу відвідуваність школи або роботи. Це показує, що в довгостроковій перспективі профілактика може бути клінічно і економічно більш привабливою, ніж лікування за вимогою.

У недавно опублікованому багатонаціональному когортному дослідженні, «Сконцентровані дії з нейтралізації антитіл при важкій гемофілії А» (the Concerted Action on Neutralizing Antibodies in severe haemophilia A (CANAL) показано, що профілактика в середньому 16 днів (міжквартильний діапазон 8-28 днів) асоціювалася з 60% зниженням ризику розвитку інгібітора в порівнянні з лікуванням за вимогою (Gouw *et al*, 2007). Це ще не було обґрунтовано подальшими дослідженнями адекватної сили.

Рекомендація

Рекомендується дітям з важкою формою гемофілії отримувати профілактичні інфузії FVIII з метою запобігання гемартрозу та інших кровотеч. (Рекомендація 1А).

Профілактичні схеми у дітей

Недавні дослідження надали додаткові дані про фармакокінетику FVIII у дітей молодшого віку і роль рівнів FVIII у профілактиці кровотеч; ці дані мають наслідки для практичної профілактики. Було встановлено, що існує значна мінливість фармакокінетики FVIII у дітей. Одне дослідження показало, що час напіввиведення концентрату рекомбінантного FVIII варіювався від 6-8-15-4 год у групі дітей від 1 до 6 років, збільшення віку асоціювалося зі збільшенням напіввиведення (Blanchette *et al*, 2008). Недавнє дослідження показало, що кількість кровотеч у м'яких тканинах і гемартрозів, які бувають у дітей на профілактиці, пов'язані з періодом часу, проведеного на плазмових концентратах FVIII, <1 МО/дл. Хоча в даному дослідженні недотримання профілактики зробило важливий внесок у низькі рівні плазмового FVIII, на показники кровотечі у дітей у віці 1-6 років також впливало напіввиведення і кліренс FVIII (Collins *et al*, 2009). Це дослідження підтверджує те, що у пацієнтів на профілактиці збільшенням часу з низькою концентрацією FVIII підвищує ризик

кровотечі, але не обов'язково означає, що всі пацієнти повинні підтримувати свій рівень FVIII вище 1 МО/дл.

Неясно, яка кількість крововиливів у суглоби може викликати артропатію у пацієнтів з гемофілією; вона може бути різною у різних пацієнтів. Були представлені докази з когортного проспективного дослідження з Німеччини, що частота гемартрозу під час профілактики була значно нижча, якщо профілактика розпочиналася не пізніше, ніж після першого крововиливу у суглоби, крім того радіологічні оцінки суглобів під час спостереження значно корелювали з кількістю крововиливів у суглоби, які мали місце до профілактики (Kreuz *et al*, 1998). Дослідження, проведене в Нідерландах підтвердило, що пацієнти, які починають профілактику незабаром після першого крововиливу в суглоб, мають незначну артропатію в зрілому віці (Fischer *et al*, 2002a). Хоча теоретично привабливим є проведення профілактики у ранньому віці до першої кровотечі в суглобі, вона може представляти практичні труднощі, технічні проблеми, пов'язані з внутрішньовенним введенням продуктів коагуляції у дітей раннього віку, може виникати необхідність встановлення постійного внутрішньовенного катетера. Крім того, було визнано, що у осіб з важкою формою гемофілії можуть проявлятися клінічні фенотипи різного ступеня тяжкості. Це знайшло своє відображення у змінній віку, в якому пацієнти з важкою формою гемофілії мають першу кровотечу і у змінній періоду часу, який може пройти до їх другої кровотечі. Ці спостереження підказали поняття індивідуалізованої терапії, в результаті чого у пацієнтів з легким клінічним фенотипом можна почати профілактику в більш пізньому віці і отримувати концентрат з менш частими інтервалами, використовуючи менше концентрату для досягнення існування без кровотеч (Astermark *et al*, 1999; Astermark, 2003; Petrini, 2001).

Хоча принцип профілактики важкої форми гемофілії широко визнаний, деталі щодо введення концентрату для профілактики відрізняються в різних країнах. Жодного проспективного рандомізованого дослідження, яке б порівнювало ефективність різних схем, не проводилося. Є ретроспективні когортні дослідження, які порівнювали результати у дітей у межах однієї країни впродовж послідовного періоду часу, в той час як інші порівняння проводилися між результатами подібних пацієнтів в різних країнах. Дві основні моделі профілактики були використані (i) введення концентрату фактора в поєднанні з клінічним і фармакокінетичним моніторингом для запобігання кровотеч (шведська модель) і (ii) дози концентрату фактора, засновані на клінічних кінцевих точках (голландська модель).

(i) Практика профілактики в Швеції полягає в тому, щоб почати введення фактора пацієнту у віці 1-2 років, щоб проводити лікування або через день, або мінімум три рази на тиждень у дозі, достатній для запобігання кровотечі. Ця група повідомила про тенденції поліпшення ортопедичних і радіологічних оцінок суглобів за 20-річний період спостереження (Lofqvist *et al*, 1997). Останні дві когорти з дев'яти і шести пацієнтів (кожна з яких включала одного пацієнта з гемофілією В) почали лікування у віці від 1 до 3 років (1-2) і 1-2 років (1-1,5) відповідно, щорічне застосування концентрату FVIII/FIX/кг маси тіла складало 5741 МО (4730-7817) для старшої з двох груп і 6354 МО (5305-8915) для молодшої групи. У цих пацієнтів не було ніяких доказів ураження суглобів при клінічному обстеженні або на рентгенівських знімках у віці 7-10 років. Від збільшення застосування фактора у наймолодшій когорті користі не було продемонстровано за поточний період спостереження.

(ii) Також було повідомлення про досвід в Нідерландах (van den Berg *et al*, 2001). Період часу, впродовж якого починалося лікування в останній голландській когорті, співпадає з періодом часу останньої шведської когорти. Профілактика починалася після одного або двох крововиливів у суглоби або ще двох крововиливів на місяць, які потребували лікування. Середній вік початку лікування був 3-9 років у 27 пацієнтів. Середня (стандартна помилка) клінічна ортопедична оцінка у віці 7-9 років (0-4) років була 0,2 (0-2) і радіологічна оцінка за Петерсоном 1-1 (0-4). Середнє застосування концентрату було 2900 МО/кг на рік.

Порівняння шведського і голландського досвіду показало, що пацієнти, які отримують профілактику в Швеції, мали менше крововиливів у суглоби протягом 3-х років і невелике зменшення артропатії після 17 років спостереження, але зі значно вищими витратами на лікування (Fischer *et al*, 2002b).

Дослідження запровадження профілактики в даний час проводиться в Канаді, в якому індивідуалізоване збільшення дози FVIII залежить від кровотеч в період між інфузіями фактора згортання (Feldman *et al*, 2006). Концентрат вводиться в дозі 50 МО/кг один раз на тиждень і збільшується впродовж двох етапів до профілактичної дози 25 МО/кг FVIII через день. Проміжний аналіз когорти з медіаною періоду спостереження 55 місяців показав середні клінічні оцінки колінних суглобів 0 (0-15) з 56,0 (0-13) з 52 ліктів і 2 (0-22) з 56 щиколоток (Blanchette *et al*, 2009).

Описи різних моделей профілактики показують відмінності в порогових значеннях, які використовуються для початку лікування, в використовуваній дозі концентрату і способі, яким проводиться профілактика. Критерії оцінки ефективності лікування різні; одне дослідження використовувало МРТ, а інші – клінічну оцінку і простий рентгенівський знімок. Хоча є докази того, що МРТ є більш чутливим інструментом для виявлення уражень суглобів, її значення в прогнозуванні прогресування артропатії і функціональних порушень неясне.

Фармакокінетичне моделювання показує, що підтримка рівнів FVIII вище необхідного рівня досягається більш ефективно і з меншими витратами з використанням режиму через день в порівнянні з режимом три рази на тиждень (Carlsson, 1997, Bjorkman, 2003; Collins *et al*, 2008a).

Рекомендації

1 Профілактика повинна починатися до появи другого крововиливу в суглоб або значної кровотечі в м'яких тканинах. (Рекомендація рівня 2 B).

2 Профілактику можна починати з введення концентрату фактора один раз на тиждень, але зі збільшенням лікування до частішого введення, як дозволяє венотний доступ для того, щоб запобігти виникненню будь-яких крововиливів у суглоби або м'які тканини. (Рекомендація рівня 2 C).

3. Профілактика повинна складатися з введення концентрату FVIII в дозі (25-50 МО/кг) ідеально кожні 48 год, якщо тільки обставини не вимагають іншого, наприклад, необхідність візиту до центру гемофілії для профілактичних введень. Якщо використовується введення три рази на тиждень, практика введення більш високої дози на третій день не рекомендується. Додаткову дозу слід розглядати для того, щоб гарантувати, що максимальний інтервал між дозами не перевищує 48 годин. (Рекомендація рівня 2 B).

4. Повинна застосовуватися мінімальна доза концентрату фактора, який запобігає кровотечі в період між інфузіями фактора згортання. Щоденні ін'єкції можуть значно зменшити кількість концентрату, потрібного для запобігання кровотеч і підтримки рівня фактора > 1 МО/дл і повинні бути розглянуті у дуже активних старших хлопчиків або там, де бувають кровотечі в період між інфузіями фактора згортання в не таких частих профілактичних режимах. (Рекомендація рівня 2 C).

5. Профілактичні дози повинні бути індивідуалізовані, щоб забезпечити максимальну підтримку певних фізичних навантажень, наприклад, у школі, на уроках фізкультури, спортивних тренуваннях. Профілактика повинна проводитися в ідеалі вранці, щоб оптимізувати рівні FVIII. (Рівень рекомендації C 2 – консенсусна думка).

6. У дітей і новонароджених з важкою формою гемофілії, які мали спонтанні кровотечі центральної нервової системи, необхідно продовжувати довготривалу профілактику після початкового лікування з приводу кровотечі. (Рівень рекомендації 2 D - консенсусна думка).

7. Розміщення пристрою для доступу до вени повинно розглядатися, якщо венотний доступ та/або дотримання лікування важкі. (Рекомендація рівня 2 C).

8. Профілактична доза повинна бути округлена до найближчої дози цілого флакона. (Рівень рекомендації 2 D).

Моніторинг профілактики

Використання одного режиму моніторингу профілактики недостатньо; комбінація клінічних, лабораторних та радіологічних методів забезпечує більш ефективний підхід.

Клінічний моніторинг

Клінічний моніторинг в даний час є найбільш інформативним методом оцінки профілактики. Він включає регулярне фізикальне обстеження пацієнта і точну оцінку кровотеч в період між інфузіями фактора згортання, останні включають кількість кровотеч в період між інфузіями фактора згортання, характер і причину кровотечі, кількість днів, пропущених у школі або на роботі і днів без регулярної фізичної активності. Крім того, важливо, записувати кількість додаткового лікування з приводу кровотеч в період між інфузіями фактора згортання. Оскільки пацієнти на профілактиці, як правило, знаходяться на програмах лікування вдома, контроль дотримання режиму прийому, профілактики та документації та лікування кровотеч в період між інфузіями фактора згортання залежить від належної якості записів лікування, які зберігаються у пацієнта

Регулярна клінічна оцінка пацієнта, який отримує профілактичне лікування, повинна включати фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення не тільки прогресування гемофілічної артропатії, але й раннє виявлення та кількісне визначення захворювання суглобів. Шкали фізикального обстеження, розроблені в 1980-х роках, зараз є занадто нечутливими для виявлення ранніх ознак захворювання суглобів у дітей, які отримували регулярну профілактику, тому модифікація таких балів була введена в США і Європі (Manco-Johnson *et al.*, 2004). Оцінки суглобів при гемофілії були запропоновані міжнародною групою експертів (International Prophylaxis Study Group, IPSG), яка об'єднує американські та європейські системи і має високу надійність (Hilliard *et al.*, 2006). Використання цієї системи в перспективі потребує підтвердження її потенціалу у виявленні проблем з суглобами у дітей, які отримували довгострокову профілактику.

Лабораторний моніторинг

Лабораторна оцінка профілактики включає аналіз мінімальних рівнів FVIII та визначення періоду напіврозпаду фактора. Більш детальні дослідження фармакокінетики важко проводити у дітей через необхідність частих проб крові за стандартними методами. Результати лабораторного моніторингу профілактики слід інтерпретувати разом з доказами клінічної ефективності.

Мінімальні рівні. Оскільки однією з основних цілей профілактики є перетворення важкої гемофілії в гемофілію помірної важкості (рівень фактора ≥ 1 МО/дл), в багатьох центрах гемофілії звичайною практикою є моніторинг досягнення цього. Моніторинг найчастіше здійснюється шляхом вимірювання «мінімального» рівня FVIII через 48 або 72 годин після введення останньої дози концентрату і саме перед наступною дозою, оскільки вимірюється найнижчий рівень FVIII між лікуванням. Візити з метою огляду повинні плануватися з батьками дитини таким чином, щоб профілактика проводилася за день до візиту пацієнта. Це дозволяє отримати репрезентативний найнижчий рівень, який має бути прийнятий перед введенням відповідної профілактичної дози. За відсутності кровотечі, підтримання найнижчого рівня > 1 МО/дл не завжди необхідно. Чутливий скринінг інгібітора необхідно розглядати, коли 48-годинний найнижчий рівень FVIII < 1 МО/дл.

Дослідження періоду напіврозпаду. дослідження напіврозпаду FVIII можуть бути корисними при розгляді індивідуальної дози і частоти профілактики. Часто на практиці важко отримати точки даних для розрахунку стандартного напіврозпаду, але у пацієнтів з недостатніми даними байесовський підхід може бути більш придатним (Ahnstrom *et al.*, 2004). Скорочений період напіврозпаду потребує дослідження інгібітора (Lee *et al.*, 2001; Shapiro *et al.*, 2005; van Dijk *et al.*, 2005a; Vjorkman & Berntorp, 2001).

Радіологічний моніторинг

Основна користь широкого радіологічного моніторингу, ймовірно, буде полягати в проведенні перспективних досліджень. Радіологічні дослідження корисні при оцінці суглоба в певних клінічних ситуаціях, таких, як наявність цільових суглобів або хронічного синовіту.

Рекомендації

1. **Посвідчення клінічного та лабораторного моніторингу необхідно у дітей на профілактиці.** (Рекомендація рівня 2 C).
2. **Стандартизовані оцінки клінічного обстеження повинні бути включені в перспективні оцінки стану пацієнта на профілактиці, наприклад, Haemophilia Joint Health Score score (Оцінка стану суглобів при гемофілії).** (Рівень рекомендації 2 C).
3. **Дотримання профілактики і епізоди кровотеч необхідно реєструвати.** (Рекомендація рівня 2 C).
4. **Найнижчі рівні фактора повинні бути виміряні під час рутинних візитів до клініки. За відсутності кровотечі підтримання найнижчого рівня >1 МО/дл не завжди необхідно.** (Рекомендація рівня 2 C). Дослідження періоду напіврозпаду можуть бути корисні, якщо найнижчий рівень FVIII залишається <1 МО/дл за відсутності інгібітора для того, щоб допомогти визначити найбільш підходящий профілактичний режим, якщо кровотеча не контролюється. (Рекомендація рівня 2 C).
5. **Спеціальних вимог до радіологічного контролю суглобів немає, якщо немає конкретних клінічних показань.** (Рекомендація рівня 2 D).

Ведення кровотеч в період між інфузіями фактора згортання при гемофілії у пацієнтів, які отримують регулярну профілактику

Існують значні відмінності в використовуваних дозах FVIII з приводу кровотеч в період між інфузіями фактора згортання у пацієнтів, які знаходяться на профілактиці (Gringeri, 1999; Feldman *et al*, 2006, Manco-Johnson *et al*, 2007; Gringeri *et al*, 2009). Ефективність цих схем лікування кровотеч в період між інфузіями фактора згортання невідома. Адекватне лікування для забезпечення повного припинення кровотечі і повернення нормальної функції суглоба має важливе значення.

Рекомендації

1. **Кровотечі в період між інфузіями фактора згортання повинні лікуватися відповідно до локалізації і тяжкості до повного припинення.** (Рекомендація рівня 2 C).
2. **Профілактичні схеми повинні переглядатися відповідним чином.** (Рекомендація рівня 2 C).

Домашнє лікування та профілактика

Дотримання встановленого режиму профілактики необхідно для отримання повної користі профілактики (Nacker *et al*, 2001). Більша частина профілактичних заходів у дітей невидима, оскільки вони здійснюються батьками, а потім дитиною, коли вона навчиться самостійно вводити засіб. Успішна профілактика включає кілька ключових компонентів:

- Методи венозного доступу
- Забезпечення доступного постачання концентрату фактора згортання крові та одноразових інструментів
- Обізнаність щодо належного зберігання та безпечної утилізації використаних предметів
- Збір детальних даних
- Чуйність до дитини з психологічним і емоційним дистресом
- Обізнаність щодо симптомів специфічних спонтанних і травматичних кровотеч та необхідність їх лікування
- Обізнаність того, як і коли звернутися за консультацією до спеціаліста з гемофілії.

Потреби окремих сімей відрізняються в залежності від віку початку профілактики, характеру особистості і сімейних стосунків. Досягнення компетентності і впевненості батьками і

літніми пацієнтами потребує формального навчання, нагляду і поточної підтримки сімей (Vidler, 1999). Мультидисциплінарна команда, яка лежить в основі успішного лікування пацієнтів з гемофілією, має важливе значення в забезпеченні навчання і підтримки батьків. Навчання з профілактики і залучення до лікування має починатися з першого введення лікування, якщо можливо, обоє батьків повинні бути залучені до навчання з венозного доступу і введення препарату (Herrick *et al*, 2004).

Рідко трапляються фактори, які впливають на здатність сімей ефективно вводити профілактичні засоби. До них належать тривога і дистрес у дитини, у якої внутрішньовенний доступ неможливий, недотримання викликано складною динамікою сім'ї та обставинами. Профілактика багато робить для поліпшення якості життя людини з гемофілією (Fischer *et al*, 2002c), але не виліковує розлад, вона дає можливість участі в багатьох спортивних і розважальних заходах, які раніше вважалися небезпечними (Ross *et al*, 2009; Fromme *et al*, 2007). Потім створюється дилема щодо найбільш належного рівня участі в таких спортивних заходах і спортивних заходах, які, як вважається, несуть низький рівень небезпеки отримання травми (Seuser *et al*, 2007). Ретельний розгляд і обговорення необхідні між працівниками охорони здоров'я та сім'ями, якщо спортивні заходи в результаті потребують застосування фактора згортання понад дозу, необхідну для рутинної профілактики. Застосування більш низьких доз щодня для профілактики може частково вирішити цю проблему.

Рекомендації

- 1. Рання освіта і навчання з профілактики є важливим компонентом ведення гемофілії у малої дитини та її сім'ї, і краще за все забезпечується в рамках мультидисциплінарної команди з гемофілії.** (Рекомендація рівня 2 C).
- 2. Участь обох батьків в цьому процесі повинна заохочуватися, де це можливо.** (Рекомендація рівня 2 D).
- 3. Тривалі і регулярні контакти з родиною з регулярним оглядом профілактики мають найважливіше значення для раннього розпізнавання проблем з програмами домашньої профілактики.** (Рекомендація рівня 2 D).
- 4. Необхідне узгодження з фізичними особами та з їх сім'ями щодо фізичної культури і спорту. Змагання з контактних видів спорту, особливо у пацієнтів віком старше 10 років, збільшить ризик гемартрозу і артропатії; спорту з високим ризиком травми голови слід уникати в будь-якому віці. Альтернативну активність, таку як види спорту з ракеткою, легку атлетику чи плавання слід заохочувати, що полегшує повну участь у шкільних заходах з ровесниками і сприяє розвитку опорно-рухового апарату та гарному загальному здоров'ю.** (Рекомендація рівня 2 D – консенсусна думка).

Профілактика у дорослих пацієнтів

Профілактика стає все більш поширеною у дорослих. Пацієнти можуть продовжувати рутинну профілактику після підліткового віку, можуть використовувати переривчасту профілактику з урахуванням спортивної активності і потенційних травматичних епізодів, або можуть почати вторинну профілактику у більш пізньому житті короткотривалими періодами або впродовж тривалого часу.

Ведення молодих дорослих, які були на профілактиці в дитинстві

Більшість людей з важкою формою гемофілії у Великобританії, які досягають повноліття, повинні отримувати профілактичне лікування з дитинства. Профілактичні схеми повинні розпочинатися в різному віці і з різною інтенсивністю, що призводить до різної кількості кровотеч в дитинстві і, як наслідок, деякі пацієнти з досягненням зрілого віку будуть мати майже нормальні суглоби, а інші будуть мати артропатію. Дорослі часто менш фізично активні, ніж діти, і, отже, менш схильні до посттравматичних кровотеч. Можливо також, що нормальні суглоби у дорослого можуть бути менш вразливими до кровотеч через артропатію, ніж суглоби, що розвиваються (Roosendaal *et al*, 2000). Проте, існування

артропатії може збільшити ризик гемартрозу у літніх пацієнтів. Було показано, що приблизно 30% молодих людей з важкою формою гемофілії можуть припинити регулярну профілактику, ці пацієнти продовжують цільову профілактику з приводу певних видів активності (Fischer *et al* 2001; van Dijk *et al* 2005b; Richards *et al*, 2007).

Стандартною практикою є залучення конкретного дорослого пацієнта у дискусію щодо потенційної модифікації профілактики на початку дорослого життя. Зниження інтенсивності профілактики несе супутні ризики, якщо пацієнти з більш помірними клінічними фенотипами не можуть бути надійно ідентифіковані. Гемартроз, що виникає у процесі зниження профілактики, може призвести до уражень суглобів, стан яких підтримувався з дитинства і юності завдяки послідовній профілактиці. У деяких осіб з більш помірним фенотипом модифікація профілактики може бути доцільною. Періодична профілактика повинна зберігатися при заняттях спортом або інших подій з можливістю отримання травми. Ретельний моніторинг важливий, якщо зміна профілактики вводиться; повна профілактика повинна бути відновлена, якщо бувають спонтанні кровотечі, які заважають навчанню чи роботі або виникає значний гемартроз, що несе ризик розвитку артропатії.

Вторинна профілактика у дорослих

Вторинна профілактика може бути короткотривалою для лікування цільового суглоба або довгостроковою. Є дуже мало опублікованих даних з вторинної профілактики у дорослих пацієнтів з гемофілією артропатією (Valentino, 2004). Пацієнти з давньою артропатією та інвалідністю можуть отримати користь від профілактичного лікування, якщо повторні епізоди кровотечі заважають мобільності або роботі. Тривалий період без кровотеч може поліпшити якість життя, мобільність і мускулатуру за допомогою більш інтенсивної фізіотерапії (Loverin *et al* 2000). Спочатку відносно високі профілактичні дози можуть знадобитися для запобігання кровотечі, але менше або рідше введення концентрату може бути достатнім, щоб запобігти гемартрозу після періоду стійкої профілактики. Профілактика в даному контексті зменшує кровотечу, веде до поліпшення рухливості, полегшує біль, менше пропусків на роботі і поліпшення якості життя (Miners *et al*, 1998; Tagliaferri *et al*, 2008; Fischer *et al*, 2005; Saba *et al*, 2000; Collins *et al*, 2008b). Є тільки обмежені дані щодо того, що профілактика кровотеч у дорослих з встановленою артропатією затримує прогресування захворювання суглобів, як було показано у дітей. В одному з досліджень показано, що тривала профілактика у цієї групи пацієнтів затримує прогресування захворювання суглобів (Fischer *et al*, 2005). Необхідно більше даних для вивчення впливу вторинної профілактики на прогресування гемофілії артропатії, рухливість, біль, роботу, якість життя та економічну ефективність.

Профілактичні схеми і корекції доз у дорослих пацієнтів

Стандартні схеми профілактики у дітей можуть не підходити для дорослих пацієнтів, хоча порівняльних даних ще немає. Після введення FVIII дорослі пацієнти з важкою формою гемофілії мають широкі зміни в фармакокінетиці з періодом напіврозпаду від 8 до 23 год (Vjorkman, 2003; Morfini, 2003). Довший період напіврозпаду FVIII у дорослих, порівняно з дітьми, призводить до зниження загальної тижневої потреби у FVIII для досягнення даного рівня. Для досягнення зазначеного рівня FVIII у пацієнта, буде потребуватися різна кількість концентрату. Більш часті інфузії призводять до зменшення потреб у концентраті фактора для підтримки цільового рівня FVIII (Carlsson *et al*, 1997; Vjorkman, 2003). Наявність даних про фармакокінетику індивідуального пацієнта, ймовірно, поліпшить економічну ефективність профілактичних доз. Дорослі пацієнти зазвичай краще переносять постійні ін'єкції і аналізи фармакокінетики, ніж діти, і в змозі обговорювати індивідуальні профілактичні схеми.

Профілактичні схеми у дорослих повинні бути індивідуалізованими до фенотипу кровотеч і фармакокінетики. Частота інфузій може змінюватися кожні 3-4 дні у людей з тривалим періодом напіврозпаду фактора в додатковий день або низькі дози щодня у людей з коротким періодом напіврозпаду фактора. Дози FVIII, які призначають відповідно до ідеальної маси тіла і зросту можуть бути більш відповідними, ніж відповідно до фактичної ваги.

Рекомендації

1. Підлітків і дорослих пацієнтів з важкою формою гемофілії слід заохочувати продовжувати регулярну профілактику до досягнення фізичної зрілості. *(Рекомендація рівня 2 B).*
2. У деяких осіб зі значно легшим фенотипом адаптація формальної профілактики до більш цільової політики може бути розглянута, але в таких випадках повинні бути узгоджені план моніторингу та проведення профілактики у разі потреби. *(Рекомендація рівня 2 C).*
3. Якщо виникає значний гемартроз після припинення профілактики, профілактику слід відновити, щоб запобігти ушкодженню суглобів і підтримати якість життя. Профілактику необхідно відновити, якщо кровотеча перешкоджає навчанню або роботі. *(Рекомендація рівня 2 C).*
4. Дозу і частоту інфузій необхідно скорегувати на основі фенотипу кровотечі і індивідуальної фармакокінетики. Мінімальна доза концентрату повинна застосовуватися для запобігання гемартрозу незалежно від мінімальних рівнів. *(Рівень рекомендації 2 C).*
5. Дослідження фармакокінетики можуть допомогти корекції дози і підвищенню економічної ефективності. Як мінімум, мінімальні рівні повинні перевірятися, але більш детальну інформацію можна отриманий від досліджень періоду напіврозпаду протягом 48-72 год. *(Рівень рекомендації 2 C).*
6. У пацієнтів на довгостроковій профілактиці необхідно критично переглядати схеми, як мінімум кожні 6 місяців. Якщо немає кровотеч в період між інфузіями фактора згортання, доречно спробувати зниження дози особливо, якщо мінімальний рівень > 1 МО/дл. *(Рівень рекомендації 2 D).*
7. Короткотривала або довготривала вторинна профілактика повинна розглядатися у пацієнтів з поширеною артропатією, якщо рецидивуючі кровотечі значно заважають роботі або мобільності. *(Рівень рекомендації 2 C).*
8. Довготривала вторинна профілактика показана після внутрішньочерепного крововиливу, якщо не потребується корекція основної причиною причини *(Рекомендація рівня 2 C-консенсусна думка).*

3. ПИТАННЯ СПЕЦІАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ

3.1 Носії

1. Гемофілія з X-хромосомним розладом зазвичай вражає чоловіків, а жінки є носіями гену.
2. Беззаперечними носіями є:
 - доньки пацієнтів з гемофілією
 - матері одного сина з гемофілією та ті, у кого є хоча б один член сім'ї з гемофілією
 - матері двох або більше синів з гемофілією
3. Очікуваний середній рівень фактора згортання у носіїв гемофілії становить 50% від рівня в здоровій популяції [1,2].
4. Більшість носіїв безсимптомні.
5. Носії з рівнем фактора згортання 40-60% від норми можуть мати підвищену тенденцію до кровотечі [3].
6. Деякі носії можуть мати рівні фактора згортання в діапазоні гемофілії в основному в категорії легкої, але в рідкісних випадках носії можуть бути в діапазоні помірної або тяжкої гемофілії через надзвичайну лайонізацію (див. таблицю 1-1).
7. Носії з рівнями фактора згортання в діапазоні гемофілії можуть мати симптоми з проявами кровотечі відповідно до їх ступеня дефіциту фактора згортання крові, особливо при травмі та операції [3].
8. Менорагія і кровотечі після медичного втручання є найбільш поширеними проявами серед носіїв зі значно зниженим рівнем фактора згортання [3].
9. Носії з низьким рівнем фактора згортання повинні класифікуватися як такі, хто має гемофілію відповідної тяжкості і отримувати відповідне лікування.
10. Протизаплідні таблетки і антифібрінолітичні засоби корисні для контролю симптомів менорагії.
11. Рівні FVIII значно збільшуються під час вагітності. Рівні FIX, проте, зазвичай суттєво не змінюються [4].
12. У родичок (мати, сестри і дочки) особи з гемофілією необхідно негайно перевірити рівень фактора згортання, особливо перед будь-якою інвазивною процедурою, пологами або при будь-яких симптомах. (Рівень 3) [3,5]

3.2 Генетичні тести/консультації та пренатальна діагностика

1. Де можливо, пропонується проведення генетичних тестів на статус ризику носія у членів сім'ї людей з гемофілією жіночої статі для полегшення генетичного консультування, а також, за бажанням сім'ї, проведення пренатальної діагностики. (Рівень 4) [6]
2. ДНК-аналіз мутацій для визначення конкретної мутації, відповідальної за гемофілію в конкретній сім'ї стає технічно простішим і більш значно поширеним. Це полегшує виявлення носіїв і пренатальну діагностику плоду чоловічої статі.
3. Генетичне консультування є ключовим, щоб допомогти людям з гемофілією, носіям і їх сім'ям зробити більш усвідомлений вибір.
4. Пренатальна діагностика зазвичай пропонується при розгляді питання щодо переривання вагітності, якщо виявлено ураження плоду. Проте, її можна провести з тим, щоб допомогти родині готувати і планувати пологи. Допомога при пологах сприяє уникненню ураження плоду.
5. Стать плоду може бути визначена з використанням ПЛР Y-хромосоми у материнській плазмі/сироватці після 7-9 тижнів вагітності [7,8] або за допомогою УЗД з 11 тижня вагітності [9].
6. Біопсія хоріона (CVS) є основним методом пренатальної діагностики і краще за все її робити на 9-14 тижні вагітності. Проведення біопсії раніше може асоціюватися зі збільшенням ускладнень, включаючи аномалії розвитку кінцівок плода. (Рівень 1) [10-13]
7. Амніоцентез можна зробити на 15-17 тижні вагітності [11].

8. Важливо знати і дотримуватися відповідних законів, регулюючих такі процедури в країні, де надається ця послуга.
9. У носіїв з низькими рівнями факторів (<50 МО/дл) гемостатична підтримка, може знадобитися для запобігання кровотечі у матері під час процедури пренатальної діагностики.
- 10. Всі інвазивні методи, використовувані для пренатальної діагностики можуть призводити до крововиливів у матері і плоду. Анти-D імуноглобулін слід призначати, якщо мати резус негативна. (Рівень 3) [14]**
11. Передімплантаційна генетична діагностика дозволяє вибрати ембріон для імплантації в матку без специфічної мутації [15].

3.3 Пологи дітей з відомою або підозрюваною гемофілією

- 1. Рівні FVIII зазвичай піднімаються до нормальних показників протягом другого і третього триместрів і тому повинні вимірюватися у носіїв під час третього триместру вагітності для обґрунтування рішень щодо застосування фактора згортання під час пологів. (Рівень 3) [4]**
- 2. У носіїв з істотно низькими рівнями (<50 МО/дл) фактора згортання замісна терапія необхідна для хірургічних або інвазивних процедур, включаючи пологи. (Рівень 3) [4]**
3. Необхідність фактора згортання повинна бути запланована в пренатальний період.
4. Пологи у носіїв з нормальним плодом повинні бути здійснені відповідно до акушерських показань.
- 5. Пологи дітей з відомою або підозрюваною гемофілією повинні бути нетравматичними, незалежно від того, чи це вагінальний спосіб, чи кесарів, щоб зменшити ризик кровотечі. (Рівень 3) [4]**
6. При вагінальних пологах слід уникати щипців і вакуум-екстракції, а також інвазивних процедур у плода, таких як забір крові у плода з голови та внутрішніх електродів в голові плода [16].

3.4 Щеплення

- 1. Особи з порушенням згортання крові повинні бути вакциновані, але бажано вводити вакцину підшкірно, а не внутрішньом'язово або внутрішньошкірно, якщо процедура не підтримується інфузією концентратів фактора згортання крові. (Рівень 4) [17]**
2. Якщо необхідно зробити внутрішньом'язову ін'єкцію:
 - Це найкраще робити незабаром після дози замісної терапії фактора згортання.
 - Перед ін'єкцією на місці ін'єкції протягом п'яти хвилин може бути застосований пакет з льодом.
 - Повинні використовуватися найменшого розміру голки (як правило, 25-27).
 - На місці ін'єкції необхідно забезпечити помірний тиск протягом щонайменше п'яти хвилин [18].
3. Вакцини живого вірусу (наприклад, пероральної вакцини проти поліомієліту; кір, свинка, краснуха) можуть бути протипоказані у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією.
4. Людям з гемофілією, які мають ВІЛ, слід ввести пневмококову вакцину та щорічну вакцину проти грипу.
- 5. Імунізація проти гепатиту А і В має важливе значення у всіх людей з гемофілією. Ці щеплення можуть не бути настільки ж ефективними у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. (Рівень 4) [19,20]**

3.5 Психосоціальні питання

1. Пацієнти та їх сім'ї повинні забезпечуватися психологічною та соціальною підтримкою [21,22].
2. Гемофілія також є фінансовим тягарем, який обмежує деякі аспекти нормального життя [23].
3. Соціальний працівник та/або інші члени команди комплексної медичної допомоги повинен:

- надати як найбільше зрозумілої для пацієнта/батьків інформації з фізичних, психологічних, емоційних і економічних аспектів гемофілії;
- бути відкритими і чесними з усіх аспектів допомоги;
- дозволити пацієнту/батькам працювати через свої емоції і запитання. Терпляче забезпечувати допомогу та підтримку;
- поговорити з хворими дітьми, а не тільки з їх батьками. Діти часто можуть зрозуміти багато чого про свою хворобу і можуть працювати разом з лікарем, якщо правильно поінформовані і навчені;
- нагадати батькам не ігнорувати братів і сестер, які є здоровими;
- вміти розпізнавати тривожні ознаки перегорання і депресії, які йдуть поруч з хронічними захворюваннями, а також надати поради щодо того, як подолати це;
- визнати, що культурний фон може вплинути на погляди пацієнтів щодо захворювання;
- заохочувати пацієнтів вести продуктивну діяльність і відпочинок вдома і на роботі;
- працювати до партнерства з організацією пацієнтів з пропаганди лікування гемофілії і навчання сімей і членів громади;
- заручитися допомогою місцевих груп та організацій, де немає соціальних працівників.

3.6 Статеве життя

1. Пацієнти з гемофілією можуть мати нормальні статеві стосунки [24].
2. М'язові кровотечі (наприклад клубово-поперекового м'язу), можуть іноді бути результатом сексуальної активності.
3. Ускладнення гемофілії може супроводжуватися сексуальною дисфункцією, яка може включати відсутність лібідо або імпотенцію.
4. Біль або страх болю можуть впливати на сексуальне бажання, а гемофільна артропатія може накладати обмеження на статеві стосунки.
5. Сексуальність також залежить від хронічного гепатиту та ВІЛ-інфекції, вікових захворювань, як гіпертонія і цукровий діабет і деяких лікарських засобів.
6. У деяких випадках можуть бути корисними пероральні інгібітори фосфодіестерази-5 (силденафіл, тадалафіл). Ці препарати м'яко інгібують агрегацію тромбоцитів *in vitro* і можуть викликати носову кровотечу через закладеність носа.

3.7 Старіння пацієнтів з гемофілією

1. Пацієнти з гемофілією, які старіють, неминуче страждають від вікових захворювань, пов'язаних зі старінням [24,25].
2. Супутні захворювання при старінні пацієнтів з гемофілією повинні лікуватися належним чином, оскільки вони можуть поглибити проблеми, пов'язані з гемофілією та вплинути на фізичне та психосоціальне здоров'я пацієнта і, отже, на якість їхнього життя.

Остеопороз

1. Мінеральна щільність кісткової тканини (ЩКТ) зменшується у людей з гемофілією [26,27].
2. Збільшення кількості артропатичних суглобів, втрата рухливості суглобів, атрофія м'язів, яка призводить до зниження активності, асоціюється з нижчою ЩКТ [27].
3. Активність з навантаженням (відповідні види спорту), яка сприяє розвитку і підтримці хорошої щільності кісткової тканини, слід заохочувати, якщо дозволяє здоров'я суглобів
4. Додатки кальцію і вітаміну D також важливі і може знадобитися лікування бісфосфонатами. Стоматологічна оцінка рекомендується перед початком довготривалого лікування бісфосфонатами [28,29].

Ожиріння

1. Поширеність надлишкової маси тіла (ІМТ 25-30 кг/м²) і ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²) зростає [30].
2. Відсутність активності може сприяти збільшенню ІМТ і збільшенню маси тіла.
3. Високий ІМТ асоціюється з:
 - істотним обмеженням діапазону рухів [31],

- посиленням артропатічного болю,
- підвищеним ризиком розвитку мішеневих суглобів [32],
- підвищеним ризиком цукрового діабету, атеросклерозом і серцево-судинними захворюваннями, які можуть ще більше зашкодити артропатічним суглобам.

4. Слід рекомендувати регулярну фізичну активність.

5. Якщо функціональні обмеження впливають на повсякденну діяльність, фізіотерапевт, обізнаний на гемофілії, може запропонувати відповідні альтернативи.

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

Гіпертонія

1. Пацієнти з гемофілією мають вищий середній артеріальний тиск, мають у два рази більше шансів мати гіпертонію і використовувати більше антигіпертензивних препаратів у порівнянні з населенням в цілому [33,34].

2. У зв'язку з підвищеним ризиком кровотечі, гіпертоніки з гемофілією повинні отримувати відповідне лікування і регулярно перевіряти кров'яний тиск.

3. У відсутність інших серцево-судинних факторів ризику, систолічний необхідно підтримувати артеріальний тиск ≤ 140 мм рт.ст. і діастолічний тиск ≤ 90 мм рт.ст.

Цукровий діабет (ЦД)

1. Поширеність ЦД при гемофілії недостатньо добре задокументована, але вища в когорті з легкою формою гемофілії [35].

2. При старінні пацієнтів з гемофілією, особливо тих, хто має надлишкову вагу, рівні глюкози необхідно перевіряти щорічно.

3. Якщо лікування інсуліном призначено, підшкірна ін'єкція може вводитися без кровотеч. (Рівень 5) [24]

Гіперхолестеринемія

1. Середній рівень холестерину у хворих на гемофілію, як повідомляється, нижчий, ніж у загальній популяції [36].

2. Рівень холестерину в крові (загальний холестерин, і фракції ЛПВЩ, ЛПНЩ) слід вимірювати у пацієнтів з гемофілією з ризиком серцево-судинних захворювань.

3. Лікування показано, якщо рівень холестерину є високими. Як правило, загальний холестерин/ЛПВЩ не повинен бути вище, ніж 8.

Серцево-судинні захворювання

1. Пацієнти з гемофілією мають нижчий ризик смертності від ішемічних серцево-судинних захворювань, але кількість смертей від цієї причини зростає [34,37,38].

2. Був описаний можливий зв'язок між виникненням інфаркту міокарда та попереднім введенням концентратів фактора згортання. [39,40].

3. Пацієнти з гемофілією і з серцево-судинними захворюваннями повинні отримувати адекватне лікування відповідно до індивідуальної ситуації, за участю кардіологів [41,42].

4. Щодо гострого коронарного синдрому, який вимагає черезшкірного втручання (ЧШВ) на серці:

- **Необхідна адекватна корекція концентратами фактора згортання крові перед ЧШВ і до 48 годин після ЧШВ. (Рівень 4) [40,41,43]**

- Високих рівнів фактора слід уникати, щоб запобігти оклюзивних тромбів. Під час повної корекції:

- Гепарин може вводитися відповідно до стандартних протоколів з кардіологічного лікування.

- Інгібітори глікопротеїну Пв/ІІа (абциксимаб, тирофібан), застосовуваних у ЧШВ зі стентуванням.

- **Ліктьовий доступ до артерії, якщо це технічно можливо, краще, ніж стегновий, щоб звести до мінімуму заочеревинну або пахову кровотечі. (Рівень 4) [40,41,43]**

- Концентрати фактора слід вводити протягом усього строку подвійної антитромбоцитарної терапії, зазвичай близько двох тижнів, спрямованих на рівні 30 МО/л [41].

- Тривале застосування АСК не рекомендується при важкій формі гемофілії. Її застосування у пацієнтів на регулярній інтенсивній профілактиці допустиме, хоча наявні дані недостатні [41].

Коментар робочої групи:

Препарат тирофібан станом на 01.07.2016 р. не зареєстрований в Україні.

Психологічний вплив

1. У старіючих пацієнтів наявність каліцтва чи болючості суглобів може вплинути на якість життя і може призвести до втрати незалежності [44].
2. Пацієнти можуть зіткнутися з несподіваними емоційними проблемами через негативні спогади досвіду, пов'язаного з гемофілією (наприклад, госпіталізація) в роки молодості.
3. Адаптація вдома або на роботі і адекватний графік ведення болю показані для поліпшення якості життя і збереження незалежності.
4. Активна психологічна підтримка повинна надаватися соціальним працівником, медсестрою, обізнаною на гемофілії, за участю лікаря та/або психолога.

Коментар робочої групи:

Клінічна настанова Всесвітньої Федерації Гемофілії, пункт 2.8. «Хвороба Віллебранда і рідкісні порушення згортання крові» використана в адаптованій клінічній настанові «Хвороба Віллебранда».

Список літератури

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-Vriends 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 Lijst 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, Alfirovic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(1):1-7.
13. Warner 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 fetal protein. *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, Filippini 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, Kruij 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.

4. ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

1. Правильний діагноз має важливе значення для забезпечення того, щоб пацієнт отримував відповідне лікування. Різні порушення згортання крові можуть мати дуже схожі симптоми.
2. Точний діагноз може бути встановлений тільки за підтримки комплексної і точної лабораторної служби. Він залежить від суворого дотримання лабораторією протоколів і процедур, які вимагають:
 - знань і досвіду в лабораторному аналізі згортання крові
 - використання правильного обладнання та реактивів
 - гарантії якості
3. Детальну інформацію про технічні аспекти і конкретні інструкції з скринінг-тестів та аналізів фактора можна отримати з *WFH's Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual, Second edition [1]*.

4.1 Знання та досвід у лабораторних тестах згортання крові

Принципи діагностики

1. Розуміння клінічних ознак гемофілії і доцільність клінічної діагностики.
2. Використання скринінг-тестів для виявлення потенційної причини кровотечі, наприклад, кількість тромбоцитів, час кровотечі (ЧК в деяких ситуаціях), або інших скринінгових тестів функції тромбоцитів, протромбінового часу (ПВ) та активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ).
3. Підтвердження діагнозу за допомогою аналізу фактора згортання та інших відповідних специфічних досліджень.

Технічні аспекти

Підготовка пацієнта до взяття проби крові

1. Зазвичай немає необхідності брати кров натще для дослідження можливих порушень згортання крові, хоча надмірні рівні ліпідів можуть впливати на деякі автоматичні аналізатори.
2. Пацієнти повинні уникати ліків, які можуть вплинути на результати тестів, таких як АСК, яка може серйозно впливати на функцію тромбоцитів і пролонгувати час кровотечі/припинення.
3. Пацієнтам слід уникати фізичних навантажень безпосередньо перед проколюванням вени.
4. Якщо пацієнт дуже хвилюється через процедуру взяття проби, рівень фактора VIII і фактора Віллебранда можуть бути тимчасово підвищені.

Забір крові

1. Забір крові необхідно проводити відповідно до стандартів настанови [2].
2. Забір крові необхідно брати у найближчій лабораторії, щоб забезпечити швидке транспортування.
3. Зразки повинні бути проаналізовані впродовж чотирьох годин з моменту забору.
4. Результати тестів можуть змінюватися в залежності від умов зберігання зразків крові. Більш високі температури (> 25° C) призводять до втрати активності фактора VIII протягом довгого часу, в той час зберігання зразків у холоді (2-8° C) призводить до холодової активації. Тому зразок необхідно зберігати при температурі від 20° C до 25° C, де можливо, але не більше чотирьох годин.
5. Венепункція повинні бути чистою і забір протягом однієї хвилини з застосуванням джгута без пролонгованого венозного застою.
6. Кров необхідно брати в пластиковий шприц або системи забору. Голка повинна бути 19-21 калібру у дорослих і 22-23 калібру у маленьких дітей. Забір через периферійні венозні катетери або негепаринізовані центральні венозні катетери може бути успішним для багатьох тестів гемостазу.
7. Для аналізу коагуляції слід уникати забору крові через постійний катетер.
8. Спінення зразка крові також слід уникати. Часто буває корисно відмовитися від перших 2 мл взятої крові.

9. Забір крові має бути зібраний в пробірки, що містять цитрат 0,105М-0,109М (с3.2%) водний тринатрійцитрат дигідрат, підтримуючи частину крові до цитрату 9:1. Якщо трубка містить менше 80% цільового об'єму, результат може бути дуже низьким. Якщо концентрація вища за 3,8%, тринатрійцитрат більше не рекомендується.

10. Своєчасне і адекватне змішування з розчином цитрату необхідно робити, акуратно перевертаючи.

11. Якщо зразок не може бути оброблений протягом чотирьох годин після забору крові, збіднена на тромбоцити плазма може бути заморожена при -30°C і зберігатися впродовж декількох тижнів або до шести місяців при температурі -70°C [3]. Зберігання при -20°C , як правило, недостатньо.

12. Заморожені зразки повинні швидко розморожуватися впродовж 4-5 хвилин при температурі 37°C , щоб уникнути утворення криопреципітату.

Підготовка бідної на тромбоцити плазми (БТП)

1. БТП необхідно готувати відповідно до стандартів настанови [2].

2. БТП отримують шляхом центрифугування зразка при мінімум 1700 г протягом 10 хвилин при кімнатній температурі (тобто не охолодженої).

3. БТП може зберігатися при кімнатній температурі ($20-25^{\circ}\text{C}$) до аналізу.

4. Плазма гемолізована, при заборі крові і оброблена, не повинна аналізуватися.

Визначення кінцевої точки

1. Багато лабораторій тепер мають деяку форму напів- або повністю автоматизованих аналізаторів коагуляції. Точне визначення кінцевої точки згортання вручну вимагає значного досвіду, зокрема, якщо час згортання подовжується або якщо концентрація фібриногену низька і згусток тонкий.

2. Для аналізу вручну трубка повинна нахилитися три рази кожні п'ять секунд на кут приблизно 90° впродовж спостереження. Трубка повинна занурюватися у водяну баню при 37°C між нахилами.

Скринінг-тести

1. Кількість тромбоцитів, ЧК, ПЧ, АЧТЧ і можуть бути використані для скринінгу пацієнтів з підозрою на порушення згортання крові [4].

2. Тестам часу кровотечі не вистачає чутливості і специфічності, також вони схильні до помилок, пов'язаних з технікою виконання. Тому інші тести функції тромбоцитів, такі як агрегометрія тромбоцитів, кращі, якщо доступні [5,6].

Таблиця 3-1: ІНТЕРПРИТАЦІЯ СКРИНІНГ-ТЕСТІВ

МОЖЛИВИЙ ДІАГНОЗ	ПЧ	АЧТЧ *	ЧК	КІЛЬКІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ
Нормальний	нормальний	нормальний	нормальний	нормальна
Гемофілія А або В **	нормальний	продлонгований	нормальний	Нормальна
ХВ	нормальний	нормальний або продлонгований	нормальний або продлонгований	нормальна або знижена
Дефект тромбоцитів	нормальний	нормальний або ролонгований	нормальний або продлонгований	нормальна Або знижена

* Результати вимірювання АЧТЧ залежать від лабораторних методів, використовуваних для аналізу.

** Та ж картина може відбуватися при присутності FXI, FXII, прекалікреїну або при дефіциті високомолекулярного кініногена.

3. Грунтуючись на результатах цих тестів, категорія порушення згортання крові може частково характеризуватися для подальшого аналізу (див. таблицю 3-1, вище).

4. Ці скринінгові тести можуть не виявити патологію у пацієнтів з легкими порушеннями згортання крові, включаючи деякі дефекти функцій тромбоцитів, дефіциту F XIII, і ті рідкісні дефекти фібринолізу, які можуть бути пов'язані з кровотечею.

Корекційні проби

1. Корекційні або змішані проби, які використовують пул нормальної плазми (ПНП), допоможуть визначити, чи пролонгований час коагуляції є наслідком дефіциту фактора, чи циркулюючих антикоагулянтів інгібіторів.

Корекційні проби з FVIII/FIX-дефіцитною плазмою можуть бути використані для ідентифікації конкретного дефіциту, якщо аналіз фактора не можливий.

Аналізи фактора

1. Аналізи фактора потрібні в наступних ситуаціях:

- Для встановлення діагнозу
- Для моніторингу лікування
 - Лабораторний моніторинг концентратів факторів згортання крові можливий шляхом вимірювання рівнів фактора згортання до і після інфузії.
 - Нижче очікуваного відновлення та/або знижений напіврозпад введеного фактора згортання крові може бути раннім показником наявності інгібіторів.
- Для перевірки якості кріопреципітату
 - Корисно перевірити концентрацію FVIII в кріопреципітаті як частину контролю якості цього продукту.

2. Фенотипічним тестам не достає чутливості і специфічності для виявлення носіїв. Деякі носії можуть мати нормальне співвідношення FVIII/VWF:Ag. Генотипічні тести представляють собою більш точний метод виявлення носіїв і тому рекомендуються.

3. Одноетапні аналізи, засновані на АЧТЧ, є найчастіше використовуваними методами. Важливі наступні функції аналізу:

- В плазмі з дефіцитом FVIII і FIX повинні повністю бути відсутні FVIII і FIX відповідно, тобто містити <1 МО/дл, і мати нормальні рівні інших факторів згортання крові.
- Референтність/калібрування плазми, комерційної або локально приготовленої, необхідно відкалібровувати в міжнародних одиницях (тобто відповідно до міжнародного стандарту ВООЗ).
- Для обґрунтованого аналізу необхідно, принаймні, три різних розчини референтної плазми і досліджуваного зразка.
- Використання одного розчину досліджуваного зразка істотно знижує точність тесту і може призвести до абсолютно неточних результатів при наявності деяких інгібіторів.
- При дослідженні зразків пацієнтів з помірною або важкою формою гемофілії може знадобитися розширена або окремо відкалібрована крива. Не допустимо просте розширення кривої калібрування шляхом екстраполяції без аналізу додаткових розведень каліброваної плазми.
- Деякі випадки генетично підтвердженої легкої форми гемофілії мають нормальну активність FVIII, коли використовують одноетапний аналіз для діагностики, але зниження активності в хромогенних і двохетапних аналізах на згортання. Також може відбутися зворотне. Це означає, що потрібно більш, ніж один тип аналізу FVIII для виявлення всіх форм помірної гемофілії [7,8].

Тести інгібіторів

1. Якщо є пролонгований АЧТЧ, який не повністю виправлений шляхом змішування плазми пацієнтів з ПНП існує підозра наявності декількох форм інгібітора.

2. Функціональні інгібітори гемостазу, які найчастіше зустрічаються, це антикоагулянти вовчанки (ВА), які не направлені проти специфічних факторів згортання крові і які повинні бути виключені.

3. Результати тестів АЧТЧ за тестами сумішей і нормальної плазми може бути важко інтерпретувати, оскільки при набутій гемофілії може спочатку бути повна корекція АЧТЧ у присутності потужного специфічного анти-VIII антитіла.

4. Більшість інгібіторів FVIII, які виникають вторинно при замісній терапії у пацієнтів з гемофілією А, показують характерну картину: АЧТЧ пацієнта/ПНП суміш є проміжним, тобто між АЧТЧ двох матеріалів, і далі продовжено при інкубації суміші при 37° С впродовж 1-2 годин.

5. Підтвердження того, що інгібітор направлений проти специфічного фактора згортання, потребує специфічного аналізу інгібітора.

6. Модифікація Nijmegen тесту інгібітора FVIII пропонує кращу чутливість і специфічність у порівнянні з оригінальним аналізом Бетезди. (Рівень 1) [9,10]

7. Він виконується таким чином:

- Буферизований ПНП (що забезпечує FVIII) змішують з досліджуваною плазмою і інкубують при 37°С.

- Через дві години вимірюється залишковий FVIII в порівнянні з FVIII в контрольній суміші, що містить буфер ПНП і FVIII-дефіцитної плазми, які були інкубовані разом з аналізованою сумішшю.

- Залишковий FVIII перетворюється у одиниці інгібітора за допомогою напівлогарифмічного графіка залишкового фактора VIII проти інгібітора, який був побудований, виходячи з припущення, що 100% залишку дорівнює 0 БО/мл інгібітора, і 50% залишку дорівнює 1,0 БО/мл (останній узгоджений на міжнародному рівні для визначення активності інгібітора).

- Коли залишкова активність FVIII складає <25%, після розбавлення, необхідно повторно провести аналіз плазми пацієнта, щоб уникнути недооцінки дієвості інгібітора.

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

Підготовлений персонал

1. Навіть найпростіші скринінгові тести коагуляції є складними за своєю природою.

2. Вчений в області лабораторної справи/технік, які виявляють інтерес до коагуляції, повинні глибоко розуміти тести, щоб досягти точних результатів.

3. У деяких випадках може бути корисним мати вчених в області лабораторної справи/техніка, який пройшов подальше навчання в спеціалізованому центрі.

4.2 Використання належного обладнання та реактивів

1. Обладнання та реактиви повинні продаватися в кожній лабораторії. Наступні вимоги необхідні для точних лабораторних випробувань.

Обладнання

1. Водяна баня 37° С \pm 0,5° С.

2. Хороше джерело світла біля водяної бані для точного спостереження формування згустку.

3. Секундоміри.

4. Автоматизовані піпетки (фіксовані або різного об'єму), здатні точно й акуратно капати 0,1 мл і 0,2 мл.

5. Чисті скляні пробірки соди (7,5 см x 1,2 см) для тестів на згортання крові. Повторне використання будь-якого посуду слід по можливості уникати, якщо не доведено, що на результати тесту не впливає використовуваний технологічний процес. Пластиковий посуд, використовуваний в аналізатори коагуляції, не слід використовувати повторно.

6. Тепер доступні все більше напівавтоматичних і повністю автоматизованих коагулометрів. У багатьох випадках це обладнання має такі переваги:

- Точність показників в кінцевій точці.

- Підвищена точність результатів випробувань.

- Можливість виконувати декілька згустків в аналізах.

- Зменшення помилок спостереження (кінцева точка реакції зазвичай вимірюється електромеханічним або фотоелектричним способом).

- Використання полістиролових (прозорих) кювет замість скляних трубок.

7. Все обладнання потребує обслуговування, щоб бути в доброму робочому стані.

- При закупівлі обладнання увага повинна приділятися регулярному технічному обслуговуванню та витратним ресурсам.

- Піпетки повинні перевірятися на точність зразка/реагенту, який необхідно капати.
 - Водяні бані, холодильники і морозильники повинні проходити регулярну перевірку щодо температури.
8. Хороші результати можуть бути отримані з використанням основного обладнання і технологій за умови дотримання належної лабораторної практики, яка може бути адаптована до більш автоматизованих технологій.

Вибір коагулометрів

1. Багато аналізаторів коагуляції постачаються з набором інструментів і реагентів, які можуть впливати на результати. Це треба враховувати при оцінці і виборі системи. Інші важливі питання, які необхідно враховувати:

- тип тестів, які повинні виконуватися і робоче навантаження, а також процес роботи в лабораторії
- експлуатаційні вимоги (потужність, простір, вологість, температура і т.д.)
- вимоги до обслуговування і схему відгуків
- тест пропускну здатності і можливості
- витрати
- здатність поєднувати з реагентами від інших виробників
- тести, задані користувачем
- співставність результатів на первинному аналізатор і будь-які резервні методи
- сумісність із пробіркою зі зразком крові і контейнерами для зберігання плазми при місцевому використанні
- оцінка безпеки (механічної, електричної, мікробіологічної)
- наявність відповідного навчання

2. Потрібна інформація стосовно робочих характеристик системи. Її можна отримати з різних джерел, включаючи публікації і дані виробника, але можуть також потребуватися деякі форми локальної оцінки.

Аспекти для розгляду:

- точність тесту з ціллю <3% коефіцієнта варіації для скринінгових тестів і <5% для аналізів фактора
- перенесення
- заважаючі речовини
- стабільність реагентів на аналізаторі
- співставність з іншими методами
- ідентифікація зразка
- обробка даних, програмне забезпечення і контроль якості
- необхідна підготовка
- надійність

3. Низка опублікованих настанов і рекомендацій описують оцінку аналізаторів коагуляції [12,13].

Реагенти

1. Належною практикою є забезпечення безперервності постачання обраного реагенту з приділенням уваги до безперервності партій і строку зберігання. Це може бути досягнуто тим, що просять постачальника тримати партію для лабораторії, якщо це можливо.

2. Перехід на інше джерело постачання матеріалу не рекомендується, якщо немає проблем з поставками або через сумнівні результати. Різні бренди можуть мати зовсім різну чутливість і не повинні працювати пліч-о-пліч.

3. Інструкції, що додається до реагенту, необхідно дотримуватися.

4. Особлива увага повинна бути приділена стабільності реагентів. Після того, як реагент відтворений або розморожений для щоденного використання, є потенціал погіршення з плином часу, в залежності від умов зберігання та використання.

5. Після відповідної перевірки реагентів визначаються нормальні/референтні рівні з урахуванням місцевих умов.

4.3 Забезпечення якості

1. Забезпечення якості є загальним терміном, використовуваним для опису всіх заходів, вживаних для забезпечення надійності лабораторних тестів і висновків.
2. Забезпечення якості охоплює всі аспекти процесу діагностики від забору зразка, розділення і аналізу до внутрішнього контролю якості щодо висновків про результати і забезпечення того, що результати надійдуть до лікаря.
3. Відповідальністю всіх учасників є дотримання правильного виконання всіх процедур.

Внутрішній контроль якості

1. Внутрішній контроль якості (ВКЯ) використовується, щоб встановити, чи методи і процедури виконуються послідовно протягом певного періоду часу.
2. Виміри ВКЯ проводяться для того, щоб результати лабораторних досліджень були надійними, щоб допомогти в прийнятті клінічних рішень, моніторингу терапії та діагностиці гемостатичних розладів.
3. ВКЯ особливо корисний у визначенні ступеня точності конкретної методики.
4. Для скринінгових тестів гемостазу нормальні і ненормальні зразки плазми повинні включатися регулярно. Принаймні один рівень зразка ВКЯ повинен бути включений у всі пакети тестів.

Зовнішня оцінка якості

1. Лабораторіям настійно рекомендується брати участь у програмі зовнішньої оцінки якості (ПЗОЯ) для проведення аудиту ефективності систем ВКЯ на місці.
2. ПЗОЯ допомагає визначити ступінь згоди між результатами однієї лабораторії і результатами, отриманими іншими лабораторіями.
3. Участь у такій схемі допомагає зміцненню довіри користувачів до лабораторії.
4. Міжнародна ПЗОЯ ВФГ спеціально розроблена для задоволення потреб центрів лікування гемофілії в усьому світі. Схема включає аналізи, що мають відношення до діагностики та лікування кровотеч. Деталі цієї схеми, яка працює разом з Національною Службою зовнішньої оцінки якості Великобританії зі згортання крові в Шеффільді, Великобританія, можна отримати від ВФГ [14].
5. Інші національні та міжнародні схеми оцінки якості також існують.
6. Для того, щоб лабораторія досягала високого рівня надійності тестів і успішно брала участь у ПЗОЯ, вона повинна мати доступ до відповідних реагентів і методик, а також відповідний штат належним чином підготовлених працівників.

Список літератури

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.

5. КРОВОСПИННІ ПРЕПАРАТИ

5.1 Концентрати факторів згортання крові

1. ВФГ настійно рекомендує використовувати вірус-інактивовані концентрати плазми або рекомбінантні концентрати на перевагу від криопреципітату або свіжозамороженої плазми для лікування гемофілії та інших спадкових порушень згортання крові. (Рівень 5) [1,2]

2. Вичерпна настанова ВФГ з оцінки концентратів факторів згортання крові (*WFH Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates*) проводить огляд факторів, що впливають на якість, безпеку, ліцензування та оцінку отриманих з плазми продуктів і важливі принципи, пов'язані з вибором відповідних препаратів для лікування гемофілії [2].

3. ВФГ також публікує і регулярно оновлює Реєстр концентратів факторів згортання крові (*Registry of Clotting factor Concentrates*), в якому перераховані всі доступні продукти та деталі їх виготовлення [3].

4. ВФГ не віддають перевагу рекомбінантним над концентратами з плазми і вибір між цими класами продуктів повинен бути зроблений відповідно з місцевими критеріями.

5. У даний час концентрати на основі плазми виробляються відповідно до стандартів належної виробничої практики (GMP) і мають взірцевий рівень безпеки щодо вірусів ВІЛ і ВГС.

6. Безпека продукту є результатом зусиль в декількох напрямках:

- покращений відбір донорів (виключення донорів з ризиком)
- поліпшені скринінгових тестів донорів, у тому числі тести нуклеїнових кислот (ТНК)
- Тип і кількість етапів процесу інактивації вірусів та/або видалення

7. Ризик опосередкованих пріонами захворювань через продукти, похідні з плазми, існує. У відсутності надійних тестів для скринінгу хвороби Крейтцфельда-Якоба (vCJD) і без встановлення етапів виробництва для інактивації пріонів vCJD, ця проблема в даний час вирішується шляхом вилучення плазми донорів з підозрою на ризик. З появою нової інформації в цій області, необхідна постійна обізнаність щодо поточні наукових рекомендацій для тих, хто бере участь у прийнятті рішень, що стосуються вибору концентрату фактора згортання крові для хворих на гемофілію.

Коментар робочої групи:

З метою інформування про наявність в Україні засобів замісної терапії при гемофілії в Адаптовану клінічну настанову включено матеріали *World Federation of Hemophilia «Registry of Clotting factor Concentrates» Ninth Edition, 2012* (Реєстр концентратів факторів згортання крові).

Концентрати фактора VIII, одержані шляхом осадження (PPT), фільтрації гелю або іонного обміну хрому

Назва	Компанія	Місце виробництва	Реєстрація в Україні*
Factor 8 Y	BioProducts Lab.	Elstree, England	Не зареєстрований
Haemosolvate Factor VIII	National Bioproducts	Durban, South Africa	Не зареєстрований
HEMORAAS SD plus H	Shanghai RAAS	Shanghai, China	Не зареєстрований
Haemate P	CSL Behring	Marburg, Germany	Не зареєстрований
Humate P	CSL Behring	Marburg, Germany	Не зареєстрований
Conco-eight-HT	Benesis	Osaka, Japan	Не зареєстрований

Назва	Компанія	Місце виробництва	Реєстрація в Україні*
Koate DVI	Talecris	Clayton, NC, USA	Не зареєстрований
BIOSTATE	CSL Biotherapies	Melbourne, Australia	Не зареєстрований
TBSF FVIII	CSL Biotherapies	Melbourne, Australia	Не зареєстрований
Aleviate	CSL Biotherapies	Melbourne, Australia	Не зареєстрований
Human Coagulation Factor VIII	CSL Biotherapies	Melbourne, Australia	Не зареєстрований
HEMORAAS- IP, SD plus H	Shanghai RAAS	Shanghai, China	Не зареєстрований
HEMORAAS-HP, SD plus H	Shanghai RAAS	Shanghai, China	Не зареєстрований
GreenEight	GreenCross	Seoul, Korea	Не зареєстрований
Confact F	Kaketsuken	Kumamoto, Japan	Не зареєстрований
Immunate	Baxter BioScience	Vienna, Austria	Сертифікат про державну реєстрацію № 331/12-300200000 , термін дії з 27.12.2012 по 27.12.2017
Emoclot D.I.	Kedrion	Barga, Italy	Реєстраційне посвідчення № UA/13025/01/01 , UA/13025/01/02 , термін дії з 05.07.2013 по 05.07.2018
Haemoctin SDH	Biotest	Dreieich, Germany	Не зареєстрований
Faktor VIII SDH Intersero	Intersero	Biotest, Dreieich, Germany	Не зареєстрований
Octanate	Octapharma	Vienna, Austria, Stockholm, Sweden & Lingolsheim, France	Сертифікат про державну реєстрацію № 620/11-300200000 , термін дії з 06.10.2014 по 17.11.2016
Wilate	Octapharma	Vienna, Austria	Реєстраційне посвідчення № UA/13081/01/01 , UA/13081/01/02 , термін дії з 22.08.2014 по 22.08.2019
FACTANE	LFB	France	Не зареєстрований
Beriate P	CSL Behring	Marburg, Germany	Реєстраційне посвідчення № UA/13049/01/01 , UA/13049/01/02 , термін дії з 27.09.2013 по 27.09.2018
Optivate	Bio Products Laboratory	Elstree, England	Не зареєстрований

* Станом на 18.07.2016 за даними ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Концентрати фактора VIII для лікування хвороби Віллебранда

Назва	Виробник	Реєстрація в Україні*
Alphanate	Grifols (US)	Не зареєстрований
Biostate	CSL Biotherapies	Не зареєстрований
Factor 8Y	Bio Products Laboratory	Не зареєстрований
Fanhdi	Grifols (Sp)	Реєстраційне посвідчення UA/13087/01/01, UA/13087/01/02, UA/13087/01/03, термін дії з 20.08.2015 по 20.08.2020
Haemate-P/Humate-P	CSL Behring	Не зареєстрований
Immunate	Baxter BioScience	Сертифікат про державну реєстрацію № 331/12-300200000, термін дії з 27.12.2012 по 27.12.2017
Wilate	Octapharma	Реєстраційне посвідчення № UA/13081/01/01, UA/13081/01/02, термін дії з 22.08.2014 по 22.08.2019
Wilfactin	LFB (Lille)	Не зареєстрований

* Станом на 18.07.2016 за даними ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Концентрати фактора VIII

Назва	Компанія	Місце виробництва	Реєстрація в Україні*
Alphanate	Grifols	Los Angeles, CA, USA	Не зареєстрований
Fanhdi	Grifols	Barcelona, Spain	Реєстраційне посвідчення UA/13087/01/01, UA/13087/01/02, UA/13087/01/03, термін дії з 20.08.2015 по 20.08.2020
Monoclate P	CSL Behring	Kankakee, IL, USA	Не зареєстрований
Hemofil M AHF	Baxter BioScience	Los Angeles, CA, USA	Не зареєстрований
Replenate	Bio Products Laboratory	Elstree, England, UK	Не зареєстрований
Amofil	Sanquin OY	Sanquin, Amsterdam	Не зареєстрований
Octanativ-M	Octapharma	Stockholm, Sweden	Не зареєстрований
Aafact	Sanquin	Amsterdam, Netherlands	Не зареєстрований
GreenMono	Greencross Corp	Seoul, Korea	Не зареєстрований
Cross Eight M	Japanese Red Cross	Chitose City, Japan	Не зареєстрований

* Станом на 18.07.2016 за даними ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Рекомбінантні концентрати фактора VIII

Назва	Компанія	Місце виробництва	Реєстрація в Україні*
Kogenate FS = KOGENATE Bayer (in EU)	Bayer	Berkeley, CA, USA	Не зареєстрований
Helixate NexGen = Helixate FS	CSL Behring	Made by Bayer, Berkeley, CA	Не зареєстрований
Recombinate rAHF	Baxter BioScience	Thousand Oaks, CA, USA	Сертифікат про державну реєстрацію № <u>687/12- 300200000</u> , термін дії з 17.08.2012 по 17.08.2017
Advate rAHF PFM	Baxter BioScience	Neuchatel, Switzerland and Thousand Oaks, CA, USA	Сертифікат про державну реєстрацію № <u>893/12- 300200000</u> , термін дії з 26.11.2012 по 26.11.2017
Xyntha/ReFacto AF	Pfizer (previously Wyeth)	Stockholm, Sweden	Сертифікат про державну реєстрацію № <u>870/12- 300200000</u> , термін дії з 06.04.2012 по 06.04.2017

* Станом на 18.07.2016 за даними ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Концентрат протромбінового комплексу

Назва	Компанія	Місце виробництва	Реєстрація в Україні*
Prothroraaas	Shanghai RAAS	Shanghai, China	Не зареєстрований
Beriplex P/N	CSL Behring	Marburg, Germany	Не зареєстрований
Haemosolvex Factor IX	National Bioproducts	Pinetown, South Africa	Не зареєстрований
Profilnine SD	Grifols	Los Angeles, CA, USA	Не зареєстрований
Prothrombinex-VF	CSL Biotherapies	Melbourne, Australia	Не зареєстрований
Prothrombinex-HT	CSL Biotherapies	Melbourne, Australia	Не зареєстрований
Prothromplex-T	Baxter BioScience	Vienna, Austria	Не зареєстрований
Bebulin VH	Baxter BioScience	Vienna, Austria	Не зареєстрований
HT DEFIX	SNBTS	Edinburgh, Scotland	Не зареєстрований
Octaplex	Octapharma	Vienna, Austria & Lingolsheim, France	Реєстраційне посвідчення № <u>UA/14313/01/01</u> , термін дії з 12.03.2015 по 12.03.2020
Facnyne	Greencross Corp	Seoul, Korea	Не зареєстрований
Cofact	Sanquin (in Germany and Austria: Biotest)	Amsterdam, Netherlands	Не зареєстрований
PPSB-human SD/Nano 300/600	German Red Cross NSTOB	Springe, Germany	Не зареєстрований
UMAN Complex D.I.	Kedrion	Barga, Italy	Не зареєстрований
KASKADIL	LFB	France	Не зареєстрований

* Станом на 18.07.2016 за даними ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Концентрати, призначені для використання у пацієнтів з інгібіторами

Назва	Компанія	Місце виробництва	Реєстрація в Україні*
FEIBA NF	Baxter BioScience	Vienna, Austria	Реєстраційне посвідчення № <u>UA/13036/01/01</u> , <u>UA/13036/01/02</u> , термін дії з 21.08.2013 по 21.08.2018
NovoSeven = Niasase (in Canada)	Novo Nordisk	Copenhagen, Denmark	Реєстраційне посвідчення № UA/5178/01/03, UA/5178/01/04, UA/5178/01/05, термін дії з 21.10.2011 по 21.10.2016

* Станом на 18.07.2016 за даними ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Високоочищені концентрати фактора ІХ

Назва	Компанія	Місце виробництва	Реєстрація в Україні*
Berinin-P	CSL Behring	Marburg, Germany	Не зареєстрований
Immunine	Baxter BioScience	Vienna, Austria	Реєстраційне посвідчення № <u>UA/13037/01/01</u> , <u>UA/13037/01/02</u> , <u>UA/13037/01/03</u> , термін дії з 21.08.2013 по 21.08.2018
Немо-В-РААС	Shanghai RAAS	Shanghai, China	Не зареєстрований
Octanine F	Octapharma	Vienna, Austria & Lingolsheim, France	Реєстраційне посвідчення № <u>UA/14330/01/01</u> , <u>UA/14330/01/02</u> , <u>UA/14330/01/03</u> , термін дії з 16.04.2015 по 16.04.2020
Nanotiv	Octapharma	Stockholm, Sweden	Не зареєстрований
MonoFIX-VF	CSL Biotherapies	Melbourne, Australia	Не зареєстрований
TBSF FIX	CSL Biotherapies	Melbourne, Australia	Не зареєстрований
Christmassin-M	Benesis	Osaka, Japan	Не зареєстрований
Aimafix	Kedrion	Italy	Реєстраційне посвідчення № <u>UA/13024/01/01</u> , <u>UA/13024/01/02</u> , термін дії з 05.07.2013 по 05.07.2018
BETAFACT	LFB	France	Не зареєстрований
Haemonine	Biotest	Dreieich, Germany	Не зареєстрований
Factor IX Grifols	Grifols	Barcelona, Spain	Не зареєстрований

Назва	Компанія	Місце виробництва	Реєстрація в Україні*
Berinin-P	CSL Behring	Marburg, Germany	Не зареєстрований
Haemonine	Biotest	Dreieich, Germany	Не зареєстрований
AlphaNine SD	Grifols	Los Angeles, CA, USA	Не зареєстрований
Mononine	CSL Behring	Kankakee, IL, USA	Не зареєстрований
Nonafact	Sanquin	Amsterdam The Netherlands	Не зареєстрований
Novact M	Kaketsuken	Kumamoto, Japan	Не зареєстрований
Replenine – VF	BioProducts Lab.	Elstree, England, UK	Не зареєстрований

* Станом на 18.07.2016 за даними ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Рекомбінантні концентрати фактора ІХ

Назва	Компанія	Місце виробництва	Реєстрація в Україні*
BeneFIX	Pfizer (previously Wyeth)	Andover, MA; USA	Сертифікат про державну реєстрацію № 873/12-300200000, термін дії з 23.07.2012 по 23.07.2017

* Станом на 18.07.2016 за даними ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Інші фактори згортання крові

Назва	Компанія	Місце виробництва	Реєстрація в Україні*
Clottagen (fibrinogen)	LFB	France	Не зареєстрований
Fibrinogen HT	Benesis	Osaka, Japan	Не зареєстрований
FIBRORAAS(fibrinogen)	Shanghai RAAS	Shanghai, China	Не зареєстрований
Haemocomplettan P = Haemocomplettan HS(fibrinogen)	CSL Behring	Marburg, Germany	Не зареєстрований
Factor VII	Baxter BioScience	Vienna, Austria	Не зареєстрований
Factor VII	Bio Products	Elstree, England	Не зареєстрований
FACTEUR VII	LFB	France	Не зареєстрований
NovoSeven (=Niasase) (activated factor VII)	NovoNordisk	Copenhagen, Denmark	Реєстраційне посвідчення № UA/5178/01/03, UA/5178/01/04, UA/5178/01/05, термін дії з 21.10.2011 по 21.10.2016
Factor X P Behring	CSL Behring	Marburg, Germany	Не зареєстрований
Factor XI	Bio Products	Elstree, England, UK	Не зареєстрований
HEMOLEVEN (Factor XI)	LFB	France	Не зареєстрований

Назва	Компанія	Місце виробництва	Реєстрація в Україні*
Fibrogammin P (=Fibrogammin HS) (Factor XIII)	CSL Behring	Marburg, Germany	Не зареєстрований

* Станом на 18.07.2016 за даними ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Антитромботичні засоби

Назва	Компанія	Місце виробництва	Реєстрація в Україні*
ACLOTINE	LFB	France	Не зареєстрований
Anbinex	Grifols	Barcelona, Spain	Не зареєстрований
Anti-thrombin	GreenCross	Seoul, Korea	Не зареєстрований
АТІІІ	BPL	Elstree, England	Не зареєстрований
Kybernin P	CSL Behring	Marburg, Germany	Не зареєстрований
Neuart	Benesis	Osaka, Japan	Не зареєстрований
Thrombate-III	Talecris	Clayton, NC, USA	Не зареєстрований
Thrombotrol-VF	CSL Biotherapies	Melbourne, Australia	Не зареєстрований
Anact C (activated protein C)	Kaketsuken	Kumamoto, Japan	Не зареєстрований
Ceprotin	Baxter	Vienna, Austria	Не зареєстрований
PROTEXEL	LFB	France	Не зареєстрований

* Станом на 18.07.2016 за даними ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Вибір продукту

При виборі, концентратів на основі плазми необхідно враховувати якість плазми і виробничий процес. Два питання заслуговують особливої уваги:

- Чистота продукту
- Вірус-інактивація/видалення

Чистота

1. Чистота концентратів стосується відсотка потрібного інгредієнта (наприклад, FVIII), в порівнянні з іншими інгредієнтами.
2. Немає універсально узгодженої класифікації продуктів, заснованих на чистоті.
3. Концентрати на ринку відрізняються один від одного за своєю чистотою.
4. Деякі продукти мають високий або дуже високий ступінь чистоти на одному з етапів виробничого процесу, але згодом стабілізуються альбуміном, який знижує їх остаточну чистоту. У цілому, продукти з більш високим ступенем чистоти, як правило, пов'язані з низьким виходом виробництва. Ці концентрати, отже, дорожчі.
5. Концентрати нижчої чистоти можуть призводити до виникнення алергічних реакцій [4,5]. Пацієнти, які відчувають це неодноразово з конкретним продуктом, можуть отримати користь від введення антигістамінних засобів безпосередньо перед вливанням або використанням концентрату більш високої чистоти.
6. Отримані з плазми концентрати FVIII можуть містити різну кількість фактора фон Віллебранда (VWF). Тому важливо встановити вміст VWF продукту (як виміряно активністю кофактора ристоцетину), якщо він використовується для лікування ХВ [6].
7. Для лікування дефіциту FIX, препарат, який містить лише FIX, є більш підходящим, ніж концентрати протромбінового комплексу, які також містять інші фактори згортання крові, такі як FII, FVII і FX, деякі з яких можуть активуватися в процесі

виробництва. Продукти, що містять активовані фактори згортання крові, можуть спричиняти схильність до тромбоемболії. (Рівень 2) [7,8]

8. Вірусна безпека продуктів не пов'язується з чистотою, поки є на місцях адекватні заходи ліквідації вірусів.

Інактивація/ліквідація вірусів

1. Інактивація вірусів вносить найбільший внесок у безпеку концентратів на основі плазми. [9].

2. Існує зростаюча тенденція включати два специфічних етапи зменшення вірусів у процесі виробництва концентратів.

- Термообробка, як правило, ефективна проти широкого спектру вірусів, як з, так і без ліпідної оболонки, в тому числі проти ВІІ, ВГА, ВГВ і ВГС.

- Обробка розчинником/миючим засобом ефективна проти ВГВ, ВГС і ВІІ, але не інактивує такі віруси, як ВГА.

3. Деякі віруси (такі як людський парвовірус В19) відносно стійкі до обох типів обробки. Жоден з існуючих методів не може інактивувати пріони.

4. Нано (ультра) фільтрація може використовуватися для видалення невеликих вірусів, таких як парвовірус, але методи фільтрації, які використовуються в даний час, не усувають ризик передачі вірусів [10].

5. Продукт, створений за процесом, який включає в себе два етапи зниження вірусного навантаження, не повинен розглядатися як кращий, ніж той, який має тільки один етап інактивації вірусів.

6. Якщо використовується тільки один етап, то на цьому етапі повинні інактивуватися віруси з і без ліпідних оболонок.

Концентрати фактора VIII

1. Концентрати фактора VIII є методом вибору при лікуванні гемофілії А.

2. Всі отримані з плазми продукти, наявні в даний час на ринку, є в Реєстрі ВФГ концентратів факторів згортання крові [3]. Щодо подробиць, вони є в інструкції, доданій до продукту.

Дози/введення

1. Флакони концентрату фактора доступні в дозах від приблизно 250 до 3000 одиниць кожен.

2. При відсутності інгібітора, кожна одиниця фактора VIII на кілограм маси тіла, введена внутрішньовенно, підвищує рівень плазмового фактора VIII близько 2 МО/дл. (Рівень 4) [11]

3. Напіввиведення FVIII складає близько 8-12 годин.

4. Рівень фактора пацієнта повинен вимірюватися через 15 хвилин після інфузії для перевірки розрахункової дози. (Рівень 4) [11]

5. Доза розраховується шляхом множення ваги пацієнта в кілограмах на бажане зростання рівня фактора в МО/дл, помножений на 0,5.

Приклад: 50 кг x 40 (МО/дл бажаного зростання рівня) × 0,5 = 1000 одиниць FVIII. Див таблиці 8-1 і 8-2 з пропонованого рівня фактора і тривалості заміни, необхідної в залежності від типу кровотечі.

6. FVIII слід вводити повільно не швидше, ніж 3 мл на хвилину у дорослих і 100 одиниць на хвилину у маленьких дітей, або як зазначено в інструкції на продукт. (Рівень 5) [12]

7. Наступні дози в ідеалі повинні засновуватися на напіввиведенні FVIII і на відновленні у окремих пацієнтів того чи іншого продукту.

8. Краще всього використовувати весь флакон FVIII після розведення, хоча багато продуктів залишаються стабільними після відновлення.

9. Безперервна інфузія дозволяє уникнути піків і падінь і, на думку деяких дослідників, є кращою і зручнішою. Проте, пацієнти часто повинні перевірятися щодо відмови насоса. (Рівень 3) [13,14]

10. Безперервна інфузія може призвести до зниження загальної кількості використовуваного концентрату фактора згортання крові і може бути більш економічно ефективною у пацієнтів з важкою формою гемофілії [15]. Проте, це порівняння ефективності витрат може залежати від дози, використовуваної для безперервних і періодичних болюсних введень [16].

11. Доза для безперервної інфузії підбирається на підставі частих аналізів фактора і розрахунку кліренсу. Оскільки дуже високої чистоти концентрати FVIII стабільні у внутрішньовенних розчинах, принаймні 24-48 годин при кімнатній температурі з втратою активності менш, ніж на 10%, безперервна інфузія протягом такої ж кількості годин можлива.

Концентрати FIX

1. Концентрати FIX є методом вибору при лікуванні гемофілії В.

2. Всі отримані з плазми продукти, наявні в даний час на ринку, є в Реєстрі ВФГ концентратів факторів згортання крові. Щодо подробиць, вони є в інструкції, доданій до продукту [3].

3. Концентрати FIX діляться на два класи:

- Чисті концентрати FIX, які можуть бути з плазми або рекомбінантними.
- Концентрати FIX, які також містять фактори II, VII, IX і X, також відомі як концентрати протромбінового комплексу (КПК), які рідко використовуються.

4. Коли це можливо, використання чистих концентратів FIX краще для лікування гемофілії В, на відміну від КПК (Рівень 2) [7,8], зокрема, в наступних випадках:

- Хірургія,
- Захворювання печінки,
- Тривала терапія у високих дозах,
- Попередній тромбоз або відома тенденція до тромбозу,
- Одночасне застосування препаратів, які мають відомий тромбогенний потенціал, у тому числі антифібринолітичні препарати.

5. Чисті продукти FIX не мають ризику тромбозу або дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, який може виникнути при великих дозах КПК.

Дози/введення

1. Флакони концентрату фактора доступні в дозах від приблизно 250 до 2000 одиниць кожен.

2. При відсутності інгібітора, кожна одиниця FIX на кілограм маси тіла, введена внутрішньовенно, підвищує рівень плазмового FIX близько 1 МО/дл. (Рівень 4) [11]

3. Напіввиведення FVIII складає близько 18-24 годин.

4. Рівень фактора пацієнта повинен вимірюватися через 15 хвилин після інфузії для перевірки розрахункової дози. (Рівень 4) [11]

5. Рекомбінантний FIX (rFIX) має меншу відновлюваність, ніж продукти на основі плазми, так що кожна одиниця FIX на кг маси тіла піднімає активність FIX приблизно на 0,8 МО/дл у дорослих і 0,7 МО/дл у дітей віком до 15 років. Причина нижчої відновлюваності rFIX не зовсім зрозуміла [17].

6. Щоб розрахувати дозу, помножте вагу пацієнта в кілограмах на бажане зростання рівня фактора.

Приклад: $50 \text{ кг} \times 40 \text{ (МО/дл бажаного зростання рівня)} = 2000 \text{ одиниць FIX на основі плазми крові. Для rFIX доза буде } 2000 \div 0.8 \text{ (або } 2000 \times 1,25) = 2500 \text{ одиниць для дорослих і } 2000 \div 0,7 \text{ (або } 2000 \times 1,43) = 2860 \text{ одиниць для дітей. Див. Таблиці 8-1 і 8-2 з рівня фактора і тривалості замісної терапії залежно від типу кровотечі.}$

7. Концентрат FIX слід вводити повільно не швидше, ніж 3 мл на хвилину у дорослих і 100 одиниць на хвилину у маленьких дітей, або як зазначено в інструкції на продукт. (Рівень 5) [12]

8. Якщо використовується КПК, то його слід вводити з на половину меншою швидкістю. За деталями зверніться до інструкції на продукт. (Рівень 2) [18]

9. Очищені концентрати FIX можуть також вводитися шляхом безперервної інфузії (як концентрати FVIII).

10. При введенні концентрату FIX у пацієнтів з анти-FIX інгібіторами може виникнути алергічна реакція. У таких пацієнтів введення повинні бути з застосуванням гідрокортизону [19]. Зміна бренду концентрату фактора згортання крові іноді зменшує симптоми.

5.2 Інші продукти плазми

1. ВФГ підтримує використання факторів згортання на перевагу до кріопреципітату або свіжозамороженої плазми (СЗП) через побоювання з приводу їх якості та безпеки. Проте, ВФГ визнає той факт, що вони, як і раніше, широко використовуються в країнах всього світу, де вони є єдиним доступним варіантом лікування. (Рівень 5) [1,2]

2. Кріопреципітат і СЗП не піддаються процедурі інактивації вірусів (наприклад, обробка при високій температурі або розчинниками/миючими засобами), що призводить до збільшення ризику передачі вірусних патогенів, що має істотне значення з повторними інфузіями [1].

3. Деякі кроки можуть бути вжиті, щоб мінімізувати ризик передачі вірусних патогенів. До них відносяться:

- Ізоляція плазми донора, поки її не буде перевірено або навіть повторно перевірено на наявність антитіл до ВІЛ, гепатиту С і HBsAg – практики, яку важко реалізувати в країнах, де кількість повторних донорів є низькою.

- Тести нуклеїнових кислот (ТНК) на виявлення вірусів є методами, які потенційно набагато більш значущі для виготовлення кріопреципітату, ніж для концентратів фактора, оскільки останні піддаються інактивації вірусів [20].

4. Алергічні реакції частіші після інфузії кріопреципітату, ніж концентратів [21].

Свіжозаморожена плазма

1. Оскільки свіжозаморожена плазма (СЗП) містить усі фактори згортання крові, вона іноді використовується для лікування дефіциту фактора згортання.

2. Кріопреципітат переважніше СЗП для лікування гемофілії А. (Рівень 4) [22]

3. Через побоювання з приводу безпеки та якості СЗП, її використання не рекомендується, якщо можна уникнути (Рівень 4) [23]. Проте, оскільки СЗП і кріосупернатантна плазма містять FIX, вони можуть бути застосовані при лікуванні гемофілії В у країнах, які не можуть собі дозволити застосування концентратів FIX, отриманих з плазми крові.

4. Можна застосувати деякі форми віруцидної обробки пакетів СЗП (у тому числі обробки розчинником/миючим засобом) і рекомендується використання оброблених пакетів. Проте, віруцидна обробка може певним чином вплинути на фактори згортання крові. Великомасштабне виробництво обробленої розчинниками/детергентами плазми також знижує пропорцію великих мультімерів VWF [24,25].

Дози /введення

1. 1 мл свіжозамороженої плазми містить 1 одиницю активності фактора.

2. Як правило, важко досягти рівня FVIII вище, ніж 30 МО/л лише з СЗП.

3. Важко досягти рівнів FIX вище 25 МО/л.

Прийнятною початковою дозою є 15-20 мл/кг. (Рівень 4) [22]

Кріопреципітат

1. Кріопреципітат готується повільним відтаванням свіжозамороженої плазми (СЗП) при 4°C впродовж 10-24 годин. Він представляє собою нерозчинний осад і відокремлюється центрифугуванням.

2. Кріопреципітат містить значну кількість FVIII (близько 3-5 МО/мл), VWF, фібриноген, і FXIII, а не FIX або FXI. Отриманий супернатант називається кріосупернатантною плазмою і містить інші фактори згортання крові, такі як FVII, FIX, FX, і FXI.

3. Через побоювання з приводу безпеки та якості кріопреципітату його застосування в лікуванні вроджених порушень згортання крові не рекомендується і може бути виправдано тільки в ситуації, коли концентратів факторів згортання крові немає. (Рівень 4) [1,22,26]

4. Хоча було описане приготування невеликого об'єму вірус-інактивованого кріопреципітату, немає впевненості в тому, що він пропонує переваги стосовно загальної вірусної безпеки або витрат і користі, порівняно з виробництвом великого об'єму концентратів [27].

Дози/введення

1. Пакет кріопреципітату, приготовлений з однієї одиниці СЗП (200-250 мл) може містити 70-80 одиниць FVIII в об'ємі 30-40 мл.

5.3 Інші фармакологічні варіанти

1. Крім звичайних факторів згортання, в багатьох випадках можуть мати велике значення інші препарати. До них відносяться:

- десмопресин
- транексамова кислота
- епсилон-амінокапронова кислота

Десмопресин (DDAVP)

1. Десмопресин (1-деаміно-8-D-аргінін-вазопресин, також відомий як DDAVP) – це синтетичний аналог вазопресину, який підвищує плазмові рівні FVIII і фактора Віллебранда [28].

2. DDAVP може бути методом вибору при лікуванні пацієнтів з легкою або помірною гемофілією, коли FVIII може бути підвищений до відповідного терапевтичного рівня, оскільки дозволяє уникнути витрат і потенційних небезпек використання концентрату фактора згортання крові. (Рівень 3) [28,29]

3. Десмопресин *не впливає на рівні FIX* і не має ніякої цінності при гемофілії В.

4. Відповідь кожного пацієнта необхідно перевіряти перед терапевтичного застосування, оскільки серед людей є істотні відмінності. Відповідь на інтраназальний десмопресин більш різноманітна і, отже, менш передбачувана. (Рівень 3) [28,29]

5. DDAVP є особливо корисним при лікуванні або профілактиці кровотеч у носіїв гемофілії. (Рівень 3) [30]

6. Хоча DDAVP не ліцензований для використання під час вагітності, є докази того, що він може бути безпечно використаний під час пологів та у післяпологовий період у випадку нормальної вагітності. Його застосування слід уникати при прееклампсії і еклампсії, тому що і без того високі рівні фактора Віллебранда. (Рівень 3) [31,32]

7. Очевидні переваги DDAVP над продуктами плазми – це набагато нижча вартість і відсутність ризику передачі вірусних інфекцій.

8. DDAVP також може бути корисним для зупинки кровотечі і зменшення часу кровотечі, пов'язаної з порушеннями гемостазу, у тому числі з деякими вродженими порушеннями тромбоцитів.

9. Рішення про використання DDAVP має засновуватися на базовій FVIII, досягнутому збільшенні і необхідній тривалості лікування.

Дози/введення

1. Хоча десмопресин вводиться підшкірно у більшості пацієнтів, він також може вводитися внутрішньовенно або у вигляді назального спрею. Важливо вибрати правильний препарат, оскільки деякі препарати низької дози застосовуються для інших медичних цілей.

2. Відповідні препарати включають в себе:

- 4 мкг/мл для внутрішньовенного введення
- 15 мкг/мл для внутрішньовенного та підшкірного застосування
- 150 мкг дозованих як назальний спрей

3. Одна доза 0,3 мкг/кг ваги тіла внутрішньовенно або підшкірно може підвищити рівень FVIII в три-шість разів. (Рівень 4) [28,33]

4. При внутрішньовенному застосуванні DDAVP зазвичай розбавляють принаймні в 50-100 мл фізіологічного розчину і вводять за допомогою повільної внутрішньовенної інфузії протягом 20-30 хвилин.
5. Пік відповіді спостерігається приблизно через 60 хвилин після внутрішньовенного або підшкірного введення.
- 6. Швидке повторне використання DDAVP протягом декількох днів може призвести до зниження відповіді (тахіфілаксія). Концентрати факторів можуть знадобитися, коли будуть необхідні більш високі рівні фактора протягом тривалого періоду. (Рівень 3) [34]**
7. Швидка інфузія може призвести до тахікардії, припливу, тремору і дискомфорту в животі.
- 8. Одна доза для інтраназального спрею 1,5 мг/мл у кожен ніздрю підходить для дорослого. Для людини з масою тіла менше 40 кг, разової дози в одну ніздрю достатньо. (Рівень 4) [35,36]**
9. Незважаючи на те, що інтраназальний препарат доступний, деяким пацієнтам важко його використовувати, і він може бути менш ефективним, ніж при підшкірному введенні.
- 10. У результаті антидіуретичної дії, затримка води і гіпонатріємія можуть бути проблемою. При повторному введенні дози осмолярність плазми і концентрація натрію повинні контролюватися. (Рівень 4) [28,37]**
11. У більшості дорослих гіпонатріємія буває рідко.
- 12. Через затримку рідини DDVAP слід використовувати з обережністю у маленьких дітей і протипоказаний у дітей до двох років, які мають особливий ризик судом, вторинних внаслідок набряку мозку через затримку рідини. (Рівень 4) [38,39]**
- 13. Є повідомлення про випадки тромбозу (включаючи інфаркт міокарда) після введення DDAVP. Його слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з ССЗ в анамнезі, або які мають ризик серцево-судинних захворювань. (Рівень 4) [33].**

Транексамова кислота

1. Транексамова кислота – це антифібринолітичний засіб, який конкурентно інгібує активацію плазміногену в плазмін.
2. Вона сприяє стабільності згустку і є корисною в якості допоміжної терапії при гемофілії та інших порушеннях згортання крові [40].
- 3. Регулярне лікування транексамовою кислотою в якості монотерапії не представляє цінності у профілактиці гемартрозів при гемофілії. (Рівень 4) [40]**
- 4. Проте, вона важлива у боротьбі з кровотечею з поверхонь шкіри і слизових оболонок (наприклад, кровотечі в ротовій порожнині, носові кровотечі, менорагії). (Рівень 2) [41-43]**
- 5. Транексамова кислота особливо цінна в умовах стоматологічної хірургії і може застосовуватися для контролю кровотеч в ротовій порожнині, пов'язаних з висипом або випаданням зубів. (Рівень 4) [42,44]**

Дози/введення

1. Транексамова кислота зазвичай призначається у вигляді таблеток три-чотири рази на день. Вона також може вводитися шляхом внутрішньовенної інфузії два-три рази на день, а також у вигляді рідини для полоскання рота.
2. Шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання чи пронос) рідко можуть виникати як побічний ефект, але ці симптоми звичайно зникають, якщо дозу зменшити. При внутрішньовенному введенні її вводять повільно, оскільки швидке введення може призвести до запаморочення і гіпотензії.
3. Для застосування в педіатрії також доступна у сиропі. Якщо не доступна, можна подрібнити таблетки і розчинити в чистій воді для місцевого застосування при кровотечі зі слизової оболонки.
4. Транексамову кислоту часто призначають протягом семи днів після видалення зубів, щоб запобігти післяопераційній кровотечі.
5. Транексамова кислота виводиться через нирки і доза повинна бути зменшена, якщо є ниркова недостатність, щоб уникнути накопичення токсичності.

6. Використання транексамової кислоти протипоказано для лікування гематурії, оскільки її застосування може запобігти розчиненню згустків в сечоводах, що призводить до серйозної обструктивної уропатії і потенційної втрати функції нирок.

7. Крім того, препарат протипоказаний в торакальній хірургії, так як можуть розвинути нерозчинні гематоми.

8. Транексамову кислоту можна призначати окремо або разом зі стандартними дозами концентрату фактора згортання крові. (Рівень 4) [45]

9. Транексамову кислоту не слід призначати пацієнтам з дефіцитом FIX, які отримують концентрати протромбінового комплексу, оскільки це посилить ризик тромбоемболії. (Рівень 5) [46]

10. Якщо лікування обома засобами вважається необхідним, рекомендується, щоб пройшло, принаймні, 12 годин після останньої дози АКПК і транексамової кислоти. (Рівень 5) [46]

11. Тромбоемболія менш імовірна, коли транексамова кислота використовується з rFVIIa для поліпшення гемостазу. (Рівень 4) [47]

Амінокапронова кислота

1. Амінокапронова кислоти (АКК) аналогічна транексамовій кислоті, але менш широко застосовується, оскільки має короткий період напіврозпаду в плазмі, є менш потужною і більш токсичною [40].

Дози/введення

1. ЕАКК, як правило, вводять дорослим перорально або внутрішньовенно кожні чотири-шість годин до максимум 24 г/день.

2. Також доступна у формі сиропу 250 мг/мл.

3. Шлунково-кишкові розлади є частим ускладненням; зниження дози часто допомагає.

4. Міопатія – це рідкісні побічні ефекти, пов'язані з терапією амінокапроною кислотою (але не транексамової кислоти), як правило, відбувається після введення високих доз протягом декількох тижнів.

5. Міопатія часто болісна і асоціюється з підвищеним рівнем креатинкінази і навіть міоглобінурії.

6. Її припинення можна очікувати, як тільки медикаментозне лікування припинено.

Коментар робочої групи:

В Україні рекомбінантний активований фактор згортання крові (rFVIIa) зареєстрований за МНН ептаког альфа активований (Eptacog alfa (activated)); активований концентрат протромбінового комплексу (aPCC) зареєстрований за МНН «шунтуюча активність при інгібіторах до фактору VIII» (Factor VIII inhibitor bypassing activity) антиінгібіторний коагулянтний комплекс.

Список літератури

1. 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.

2. Farrugia A. Guide for the assessment of clotting factor concentrates, 2nd ed. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.

3. Brooker M. Registry of Clotting Factor Concentrates, 9th edition. Facts and Figures monograph no 6. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2012.

4. 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.

5. 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.

6. Federici AB, Mannucci PM. Management of inherited von Willebrand disease in 2007. *Ann Med* 2007;39(5):346-58.

7. 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.
8. Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(8):747-61.
9. Giangrande PL. Blood products for hemophilia: past, present and future. *BioDrugs* 2004;18(4):225-34.
10. Burnouf T, Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia* 2003 Jan;9(1):24-37.
11. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(11):815-32.
12. 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).
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Ruiz-Sáez A, Hong A, Arguello A, Echenagucia M, Boadas A, Fabbri 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.
19. 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.
20. Chamberland ME. Surveillance for transfusion-transmitted viral infections in the United States. *Biologicals* 1998 Jun;26(2):85-8.
21. O'Shaughnessy 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.
22. 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.
23. Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):507-12.
24. Budde U, Drewke E. Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and F VIII concentrates. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994;32:408-14.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90(7):2515-21.
29. 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. Leissinger 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

6. ЛІКУВАННЯ СПЕЦИФІЧНИХ КРОВОВИЛИВІВ

1. Кровотечі у пацієнтів з гемофілією можуть бути різних локалізацій (див. Таблиця 1-2 і Таблиця 1-3), кожна з яких вимагає особливого лікування.
2. В якості загального принципу в разі сильної внутрішньої кровотечі необхідно перевірити і відновити рівень гемоглобіну в той час, як плануються інші заходи. Виміри стабільності гемодинаміки, такі як пульс і кров'яний тиск, необхідно контролювати відповідно до показів.

6.1 Крововиливи в суглоб (гемартроз)

1. Крововиливи в суглоб визначаються як епізод, що характеризується швидкою втратою діапазону руху в порівнянні з вихідною, з будь-якою з наступних комбінацій: біль або незвичні відчуття в суглобі, відчутна пухлина, і тепло шкіри над суглобом [1].
2. Початок кровотечі в суглобах часто описується хворими як відчуття поколювання і напруженість в суглобі. Ця «аура» передуює появі клінічних ознак.
3. Найбільш ранні клінічні ознаки кровотечі суглобів – це підвищення температури над ділянкою і дискомфорт при русі.
4. Пізніші симптоми і ознаки включають біль у спокої, набряк, болючість і втрату руху.
5. Повторна кровотеча визначається як погіршення стану при лікуванні або протягом 72 годин після припинення лікування [1].
6. Мішеневий суглоб – це суглоб, в якому було 3 і більше спонтанних кровотеч послідовно за 6-місячний період.
7. Для контролю суглоба, згинання, як правило, є найбільш зручним положенням і будь-яка спроба змінити це положення викликає сильніший біль.
8. Далі буває вторинний спазм м'язів, коли пацієнт намагається перешкодити руху і суглоб стає «замороженим».
9. Метою лікування гострого гемартрозу є якнайшвидше зупинити кровотечу. Це в ідеалі має статися, як тільки пацієнт розпізнає «ауру», а не після початку набряку і болю.
10. Необхідно оцінити пацієнта клінічно. Як правило, рентген і ультразвук не показані.
- 11. Необхідно ввести необхідну дозу концентрату фактора, щоб підвищити рівень фактора у пацієнта відповідним чином (див. Таблиці 8-1 і 8-2). (Рівень 2) [2-5]**
12. Визначення, наведені в таблиці 6-1, рекомендуються для оцінки відповіді на лікування гострого гемартрозу [1].
- 13. Попросіть пацієнта, щоб він не переносив чогось важкого, не застосовував компреси і підняв уражений суглоб вище. (Рівень 3) [4]**
14. Розгляньте іммобілізацію суглоба шиною до зникнення болю.
15. Лід/холодні компреси можуть бути застосовані навколо суглоба протягом 15-20 хвилин кожні чотири-шість годин для полегшення болю, якщо це буде корисно. Не прикладайте лід прямо на шкіру [39].
- 16. Якщо кровотеча не зупиняється, може потребуватися додаткова інфузія. Якщо це так, введіть половину початкової навантажувальної дози через 12 годин (гемофілія А) або через 24 години (гемофілія В). (Рівень 3) [4]**
17. Подальша оцінка необхідна, якщо симптоми пацієнта продовжуються довше, ніж три дні. Слід розглянути наявність інгібіторів, септичного артрити або перелому, якщо симптоми та результати зберігаються.
- 18. Реабілітація повинна проводитися як активна частина лікування гострого епізоду кровотечі. (Рівень 2) [4,6,7]**
 - Як тільки біль і набряк починають полегшуватися, пацієнту слід порекомендувати змінити положення ураженого суглоба з позиції зручності, функції, поступово розгинати суглоб і прагнути повністю випрямити.
 - Це необхідно робити з активним скороченням м'язів. Якщо є супротив м'язів, з обережністю може бути використана легка пасивна допомога.
 - Ранній активний контроль м'язів необхідно заохочувати, щоб звести до мінімуму атрофію м'язів і запобігти хронічну втрату рухливості суглоба.

- Активні вправи і пропріоцептивне тренування повинні продовжуватися до повного досягнення рухливості суглоба, як до кровотечі, і відновлення функції й зникнення ознак гострого синовіту [8].
- Якщо вправи збільшувати розумно, замісна терапія не обов'язково потрібна до тренування.

Таблиця 6-1: Визначення відповіді на лікування гострого гемартрозу [1]

Відмінна	Повне знеболювання протягом 8 годин і/або повне зникнення ознак кровотечі після першої ін'єкції і не потребується подальша терапія протягом 72 годин.
Добра	Значне полегшення болю і/або поліпшення ознак кровотечі протягом приблизно 8 годин після одноразового введення, але потрібно більше однієї дози замісної терапії протягом 72 годин для повного припинення симптомів.
Помірна	Помірний біль і/або поліпшення ознак кровотечі протягом приблизно 8 годин після першої ін'єкції і потребується більш однієї ін'єкції протягом 72 годин, але без повного припинення симптомів.
Ніяка	Відсутність або мінімальне поліпшення, або стан погіршується протягом приблизно 8 годин після першої ін'єкції.

Примітка: Наведені вище визначення відповіді на лікування гострого гемартрозу пов'язані з особами з негативним інгібітором з гемофілією. Ці визначення можуть потребувати модифікації для осіб з позитивним інгібітором, які отримують шунтування, таке як гемостатичне покриття, або осіб, які отримують концентрати фактора з розширеним періодом напіврозпаду.

Пункція суглоба

1. Пункція суглоба (видалення крові з суглоба) може розглядатися у наступних ситуаціях:

- кровотеча, напруження і біль в суглобі не полегшується впродовж 24 годин після консервативного лікування,
- біль в суглобі, який не полегшується,
- свідцтво компресії судинно-нервових закінчень,
- незвичайне збільшення місцевої або системної температури та інших ознак інфекції (септичний артрит) (рівень 3) [4,9,10].

2. Інгібітори повинні розглядатися як причина стійкої кровотечі, незважаючи на адекватний замісний фактор. Наявність інгібіторів повинна бути виключена перед спробою пункції суглоба.

3. Раннє видалення крові теоретично повинно зменшити її шкідливий вплив на хрящ суглоба [10]. Якщо є велике накопичення крові, це також і зменшить біль.

4. Пункцію суглоба найкраще робити незабаром після кровотечі в суворих асептичних умовах.

5. При необхідності пункція суглоба повинна бути виконана при рівні фактора принаймні 30-50 МО/дл протягом 48-72 годин. Пункцію суглоба не слід робити у випадку, коли такий замісний фактор відсутній. При наявності інгібіторів інші відповідні гемостатичні засоби повинні застосовуватися з приводу цієї процедури, в міру необхідності. (Рівень 3) [4]

6. Повинні бути використані голки великого діаметру, принаймні, 16-калібру,

7. Суглоб має бути іммобілізованим з легкою компресією.

8. Перенесення важкого слід уникати протягом 24 - 48 годин.

9. Фізіотерапія повинна бути розпочата як описано вище.

6.2 Крововилив у м'язи

1. Кровотечі у м'язи можуть бути в будь-яких м'язах тіла, як правило, від прямого удару або раптового розтягування.

2. Кровотеча в м'язах визначається як епізод кровотечі у м'язах, і визначається клінічно та/або візуально. Як правило, така кровотеча асоціюється з болем і/або набряком і функціональними порушеннями, наприклад кульгавістю через кровотечу в м'язах литки [1].
3. Раннє виявлення та належне лікування кровотеч у м'язах важливі для запобігання постійної контрактури, повторної кровотечі та утворення псевдопухлини.
4. Такі ділянки м'язових кровотеч, які асоціюються з нервово-судинними порушеннями, як групи глибоких м'язів-згиначів кінцівок, потребують негайного лікування, щоб запобігти ураженню та втраті функції. Ці групи включають в себе:
 - клубові м'язи (ризик паралічу стегновошкірного нерва, гомілки, стегна)
 - верхньо-задні і глибокі задні відділи гомілки (ризик ураження заднього великогомілкового і глибокого малогомілкового нерва)
 - згиначі групи м'язів передпліччя (ризик ішемічної контрактури Фолькмана)
5. Кровотеча може відбуватися і в більш поверхневих м'язах, таких як двоголовий м'яз плеча, стегна (трицепс гомілки), литкові, квадрицепси і сідничні м'язи.
6. Симптомами м'язової кровотеч є:
 - болі в м'язах,
 - підтримання кінцівки в комфортному положенні,
 - сильний біль, якщо м'язи розтягуються,
 - біль, якщо м'язи активно скорочуються і болючість при пальпації і можливі набряки.
7. **Як можна швидше необхідно підняти у пацієнта рівні фактора, в ідеалі, коли пацієнт розпізнає перші ознаки дискомфорту або після травми. Якщо є судинно-нервове ураження, підтримувати рівні протягом п'яти-семи днів або довше, як вимагають симптоми (див. Таблиці 8-1 і 8-2). (Рівень 3) [11-13]**
8. Розслабити уражену частину кінцівки і підняти її у вище положення.
9. Накласти шину на м'язи в комфортному положенні і пристосувати до функції, як дозволяє біль.
10. Лід/холодні компреси можна використовувати навколо м'язів протягом 15 - 20 хвилин кожні чотири-шість годин для полегшення болю. Не прикладати лід безпосередньо на шкіру.
11. Повторні інфузії часто потрібні протягом двох-трьох днів або довше у разі, якщо кровотеча в критичних ділянках викликає синдром підвищеного тиску в будь-якій анатомічній порожнині; якщо ж кровотеча обширна, потрібна реабілітація. (Рівень 5) [14,15]
12. **Пацієнта потрібно постійно контролювати з приводу судинно-нервового ураження; в деяких таких випадках може знадобитися фасціотомія. (Рівень 5) [16,17]**
13. Рівень гемоглобіну необхідно перевіряти і коригувати, якщо це необхідно, оскільки м'язові кровотечі можуть призводити до значної втрати крові.
14. **Фізіотерапію слід починати як тільки біль стихає і продовжувати поступово прогресували до повного відновлення м'язів, сили і функції. (Рівень 4) [12,18]**
15. Застосування фактора в ході цього процесу розумно, якщо фізіотерапевт має досвід роботи з лікуванням гемофілії. Може знадобитися шинування. Підтримуюче кріплення буде необхідно, якщо сталося ураження нерва.
16. Посилення болю під час фізіотерапії може свідчити про повторну кровотечу і повинне регулярно оцінюватися [19].

Крововилив у клубово-поперекові м'язи

1. Цей тип крововиливів у м'язи має унікальні прояви. Симптоми можуть включати біль у нижній частині живота, в паху, і/або нижній частині спини і біль при розтягуванні, але не при обертанні тазостегнового суглоба. В області медіальної поверхні стегна можуть бути парестезії або інші ознаки стиснення стегнового нерва, такі як втрата колінного рефлексу і слабкість чотириголового м'яза. Ці симптоми можуть нагадувати симптоми гострого апендициту, у тому числі позитивний симптом Блюмберга.
2. **Негайно необхідно підняти рівень фактора у пацієнта. Підтримання рівня протягом п'яти-семи днів або довше, як потребують симптоми (див. Таблиці 8-1 і 8-2). (Рівень 4) [20-22]**

3. Слід госпіталізувати пацієнта для спостереження і контролю болю і підтримувати суворий постільний режим. Пересування з милицями не допускається, оскільки це вимагає скорочення м'язів. (Рівень 4) [20-22]
4. Для підтвердження діагнозу і моніторингу відновлення корисно обстеження за допомогою УЗД, КТ або МРТ. (Рівень 4) [20-22]
5. Обмежити активність пацієнта до зникнення болю та поліпшення витягування стегна. Ретельний контроль програми фізіотерапії є ключем до відновлення повноцінної активності та функцій і запобігання повторній кровотечі. Рекомендується відновлення повного витягування стегна, перш ніж повернутися до повної активності. (Рівень 4) [20-22]
6. Якщо зберігається залишковий нервово-м'язовий дефіцит, подальша ортопедична підтримка може бути необхідна.

6.3 Крововилив в центральну нервову систему/травма голови

1. *Це невідкладна медичної допомоги. Перш, ніж оцінювати, необхідно лікувати.*
2. Всі пост-травматичні ушкодження голови, підтверджені або підозрювані і значні головні болі необхідно лікувати як внутрішньочерепні кровотечі. Раптовий сильний біль у спині може бути пов'язаний з кровотечею навколо спинного мозку. Не чекайте появи подальших симптомів або лабораторних і радіологічних оцінок.
3. **Негайно** підійміть рівень фактора пацієнта при значній травмі або при появі симптомів. Подальші дози будуть залежати від результатів методів візуалізації. Підтримуйте рівень фактора до визначення етіології. Якщо кровотеча підтверджується, підтримувати відповідний рівень фактора протягом 10-14 днів (див. Таблиці 8-1 і 8-2). (Рівень 4) [23,24]
4. Внутрішньочерепний крововилив може бути показанням для тривалої вторинної профілактики (від трьох до шести місяців), особливо там, де спостерігається відносно високий ризик рецидиву (наприклад, при наявності ВІЛ-інфекції). (Рівень 3) [23,25,26]
5. Негайне медичне обстеження і госпіталізація не потребується. Повинні бути проведені КТ або МРТ головного мозку. Неврологічні консультації слід призначати якомога раніше. (Рівень 4) [27,28]
6. Сильний головний біль може бути проявом менінгіту у пацієнтів з ослабленим імунітетом.

6.4 Крововилив в горлі і шії

1. *Це невідкладна медичної допомога, оскільки це може призвести до обструкції дихальних шляхів. Лікувати, перш ніж оцінювати.*
2. **Негайно** підійміть рівень фактора пацієнта, коли є значна травма або симптоми. Підтримуйте рівень фактора до зникнення симптомів (див. Таблиці 8-1 і 8-2). (Рівень 4) [15,29,30]
3. **Госпіталізація та оцінка спеціаліста має важливе значення.** (Рівень 5) [15]
4. Для запобігання крововиливів у хворих з тяжкою ангіною, лікування фактором може бути призначено на додаток до дослідження бактеріальної культури і лікування відповідними антибіотиками.

6.5 Гострі кровотечі шлунково-кишкового тракту (ШКТ)

1. **Негайно** підійміть рівень фактора пацієнта. Підтримуйте рівень фактора до зупинки крововиливу і визначення етіології (див. Таблиці 8-1 і 8-2). (Рівень 4) [31,32]
2. Гострі шлунково-кишкові кровотечі можуть мати прояви у вигляді кривавої блювоти, кров'янистого випорожнення, або мелени.
3. З приводу симптомів шлунково-кишкових кровотеч та/або гострих крововиливів в животі потрібно медичне обстеження і, можливо, госпіталізація.
4. Рівень гемоглобіну повинен регулярно контролюватися. Лікування анемії та шоку, в міру необхідності.
5. Лікувати причину крововиливів, як зазначено.

6. АКК або транексамова кислота може застосовуватися в якості додаткової терапії пацієнтів з дефіцитом FVIII і пацієнтів з дефіцитом FIX, які *не* отримують лікування концентратами протромбінового комплексу

6.6 Гострий черевний крововилив

1. Гостра абдомінальна (в тому числі заочеревина) кровотеча може проявлятися болями в животі та здуттям живота, і може бути помилково прийнята за низку інфекційних та хірургічних станів. Вона може також проявлятися як паралітична кишкова непрохідність. Відповідні радіологічні дослідження можуть бути необхідні.

2. **Негайно** підійміть рівні фактора у пацієнта. Підтримуйте рівень фактора (див. Таблиці 8-1 і 8-2) до встановлення етіології і проводьте відповідне лікування в консультації зі спеціалістом. (Рівень 4) [15,29,30]

6.7 Офтальмологічні крововиливи

1. Це рідкість, якщо не пов'язані з травмою або інфекцією.

2. **Негайно** підійміть рівень фактора у пацієнта. Підтримуйте рівень фактора, як зазначено (див. Таблиці 8-1 і 8-2). (Рівень 4) [15,29,30]

3. Як можна швидше отримайте консультацію у офтальмолога.

6.8 Ниркові кровотечі

1. Лікуйте безболісну гематурію при повному дотриманні постільного режиму і енергійної гідратації (3 л/м² поверхні тіла) протягом 48 годин. Уникайте DDAVP, при інтенсивній гідратації (Рівень 4) [33]

2. Підніміть рівні фактора у пацієнта (див. Таблиці 8-1 і 8-2), якщо є біль або постійна макрогематурія, стежте за згустками і обструкцією сечовивідних шляхів. (Рівень 4) [33,34]

3. **Не використовуйте антифібринолітичних засобів.** (Рівень 4) [33]

4. Оцінка уролога має важливе значення для оцінки локальної причини, якщо гематурія (значна або мікроскопічна) зберігається або якщо є повторні епізоди.

6.9 Крововиливи в ротовій порожнині

1. Рання консультація у стоматолога або щелепно-лицьового хірурга має важливе значення для визначення джерела кровотечі. Найбільш поширеними причинами є:

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

2. Місцеве лікування повинно розглядатися для лікування кровотеч. Воно може включати:

- пряме притискання області за допомогою вологого марлевого тампону, підтримуватися протягом не менше 15 хвилин,
- шви, щоб закрити рану,
- застосування місцевих гемостатичних засобів,
- антибіотики, особливо при кровотечах ясен через погану гігієну порожнини рота,
- застосування АКК або транексамової кислоти як рідини для полоскання рота.

3. Відповідна доза парацетамолу/ацетамінофену допоможе контролювати біль.

4. **Антифібринолітичні засоби не повинні застосовуватися системно у пацієнтів з дефіцитом FIX, які проходять лікування з великими дозами концентратів протромбінового комплексу або у пацієнтів з інгібіторами, яких лікують активованими концентратами протромбінового комплексу (АКПК).** (Рівень 4) [35,36]

5. Може знадобитися замісний фактор за призначенням центру гемофілії.

6. **Пероральні АКК або транексамова кислота повинні застосовуватися в разі потреби.** (Рівень 4) [37,38]

7. Порадьте пацієнту не ковтати кров.

8. Порадьте пацієнту уникати використання рідини для полоскання рота до наступного дня після зупинки кровотечі.

9. Порадьте пацієнту їсти м'яку їжу протягом декількох днів.
10. Оцінка і лікування анемії як зазначено.

6.10 Носова кровотеча

1. Нахиліть голову пацієнта вперед, щоб уникнути проковтування крові і попросіть його акуратно видути слабкі згустки. Щільно притисніть марлю, змочену в крижаній воді до передньої м'якої частини носа протягом 10-20 хвилин.
2. Фактор замісної терапії не завжди необхідний, якщо кровотеча не важка або повторна [15,29].
3. Антигістамінні препарати і протинабрякові засоби корисні з приводу кровотеч, пов'язаних з алергією, інфекціями верхніх дихальних шляхів або змінами сезонів.
4. Якщо кровотеча тривала або часта, необхідно оцінити щодо лікування анемії, як зазначено.
5. АКК або транексамова кислота застосовуються локально.
6. Проконсультуйтеся з отоларингологом, якщо кровотеча є стійкою або рецидивуючою. Передній або задній тампон може бути необхідний для зупинки кровотечі.
7. Носових кровотеч часто можна запобігти шляхом збільшення вологості навколишнього середовища, застосовуючи гелі (наприклад, вазелін або фізіологічний розчин) на слизову оболонку носа, щоб зберегти вологу, або сольовий спрей.

6.11 Крововиливи у м'які тканини

1. Симптоми залежать від місця кровотечі.
2. Терапія замісним фактором не є необхідною при кровотечі поверхневих м'яких тканин. Може бути корисним притискання і лід [15,29].
3. Оцініть пацієнта на ступінь тяжкості крововиливу і можливе залучення м'язів або нервово-судинної участі. Виключіть можливі травми в областях, що містять життєво важливі органи, такі як голова або живіт.
4. Відкрита кровотеча, наприклад, в заочеревинному просторі, мошонці, сідницях або стегнах, може призвести до великої втрати крові. Негайно застосуйте фактор, якщо підозрюється така ситуація.
5. Рівень гемоглобіну і життєво важливі функції слід регулярно контролювати.

6.12 Рани і садна

1. Лікувати поверхневі рани слід очищенням рани, натисканням на рану і прикладенням пластира для зведення країв ран.
- 2. При глибоких рваних ранах підніміть рівень фактора (див. Таблиці 8-1 і 8-2), а потім зашійте. (Рівень 4) [15,29,30]**
3. Шви можна видалити при застосуванні концентрату фактора.

Список літератури

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, Cartledge 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. Railton 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. Papiroglu 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 hemophiliac 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.

7. УСКЛАДНЕННЯ ГЕМОФІЛІЇ

7.1 Ускладнення з боку опорно-рухового апарату

1. Найбільш поширені місця кровотечі – це суглоби і м'язи кінцівок.
2. В залежності від тяжкості захворювання, кровотечі можуть бути частими і без видимої причини (табл. 1-1).
3. У дітей з важкою формою гемофілії перший гемартроз зазвичай виникає, коли дитина починає повзати і ходити: як правило, до двох років, але іноді пізніше.
4. Якщо неадекватно лікувати, повторні кровотечі призведуть до прогресивного погіршення суглобів і м'язів, сильної втрати функції у зв'язку з втратою руху, атрофії м'язів, болю, деформації суглобів і контрактур протягом перших одного-двох десятиліть життя [1, 2].

Синовіт

1. Після гострого гемартрозу синовіальна оболонка запалюється, гіперемізується і дуже набрякає.
2. Невдача у лікуванні гострого синовіту може призвести до повторних гемартрозів [1, 2].
3. На цьому етапі суглоб потребує захисту за допомогою зйомної шини або тугої перев'язки.
4. Активність повинна бути обмежена, поки набряк і температура суглоба не повернуться до базових рівнів.
5. У деяких випадках інгібітори ЦОГ-2 можуть бути корисні.
6. Діапазон руху зберігається на ранніх стадіях. Диференціація між гемартрозом і синовітом провадиться шляхом детального огляду суглоба.
7. Наявність синовіальної гіпертрофії може бути підтверджена УЗД або МРТ. Рентгенограми і особливо МРТ допоможуть визначити ступінь кістково-хрящових змін.
8. При повторній кровотечі синовіальна оболонка стає хронічно запаленою і гіпертрофованою, а суглоби опухлі (ці набряки, як правило, не напружені, і не особливо болючі): це хронічний синовіт.
9. Зі збільшенням пухлини, ураження суглоба, атрофія м'язів і втрата руху прогресують у хронічну гемофільну артропатію.

10. Метою лікування є дезактивувати синовіальну оболонку як можна швидше і зберегти функцію суглоба (рівень 5) [3, 4]. Опції включають:

- **замісний концентрат фактора в ідеалі призначають з частотою і в дозах, достатніх для запобігання рецидиву кровотечі (рівень 2) [5-8]**
 - Якщо концентрати є в достатніх дозах, короткі курси лікування (6-8 тижнів) вторинної профілактики з інтенсивною фізіотерапією є корисними.
- **фізіотерапія (Рівень 2) [9, 10], в тому числі:**
 - щоденні фізичні вправи для поліпшення м'язової сили і підтримки рухливості суглоба,
 - методи лікування для зменшення вторинного запалення, при наявності [11],
 - функціональне тренування [12];
- курс нестероїдних протизапальних засобів (інгібітори ЦОГ-2), які можуть зменшити запалення (Рівень 2) [13, 14],
- функціональні кріплення, які дозволяють суглобу рухатися, але обмежують рухи в кінці діапазону, в них синовіальна оболонка затискається, і які можуть запобігти новим кровотечам [15],
- сіновектомія.

Сіновектомія

1. Сіновектомію слід розглядати, якщо хронічний синовіт зберігається при частих кровотечах і не контролюється за допомогою інших засобів. Варіанти сіновектомії включають хімічний або радіоізотопний синовіортез і артроскопічну або відкриту хірургічну сіновектомія. (Рівень 4) [16,17]
2. Нехірургічна сіновектомія є процедурою вибору.

3. Радіоізотопна сіновектомія, яка використовує чистий бета-випромінювач (фосфор-32 або ітрій-90), є дуже ефективним, має мало побічних ефектів і може проводитися в амбулаторних умовах. (Рівень 4) [18, 19]

- Разової дози фактора згортання крові часто буває достатньо для одноразового введення ізотопу.
- Реабілітація є менш інтенсивною, ніж після хірургічної сіновектомії, але потрібна, щоб допомогти пацієнту відновити сили, пропріоцепцію і нормальне функціональне використання суглоба.

4. Якщо радіоізотопне лікування не доступне, хімічний синовіортез з рифампіцином або окситетрацикліну гідрохлоридом є підходящою альтернативою [20, 21].

- Хімічний синовіортез включає щотижневі ін'єкції до повного контролю синовіту.
- Ці болючі ін'єкції вимагають внутрішньосуглобового введення ксилокаїну за кілька хвилин до ін'єкції склерозуючого засобу, пероральних анальгетиків (комбінація ацетаминофену/парацетамолу і опіоїдів) і дози концентрату фактора згортання крові перед кожною ін'єкцією.
- Низька вартість хімічного засобу компенсується необхідністю багаторазових ін'єкцій концентрату фактора.
- Рекомендується реабілітація, як описано для радіоактивної сіновектомії.

5. Хірургічна сіновектомія, будь то відкрита, чи артроскопічна, потребує великого запасу фактора згортання крові для операції і тривалого періоду реабілітації. Процедура повинна виконуватися досвідченою командою в спеціалізованому центрі лікування гемофілії. Вона розглядається тільки тоді, коли інші, менш інвазивні і не менш ефективні процедури виявилися невдалими.

Хронічна гемофільна артропатія

1. Хронічна гемофільна артропатія може розвинути в будь-який час з другої декади життя (а іноді й раніше), в залежності від важкості кровотечі та її лікування.

2. Цей процес приводиться в рух безпосереднім впливом крові на суглобовий хрящ під час гемартрозу [1,2] і посилюється стійким хронічним синовітом і рецидивуючим гемартрозом, що призводить до необоротних ушкоджень.

3. З прогресуванням втрати хряща розвивається прогресивний стан артриту, який включає:

- вторинні контрактури м'яких тканин
- атрофію м'язів
- кутові деформації

4. Деформація також може посилюватися за рахунок контрактури після м'язових кровотеч або нейропатії.

5. Втрати руху є загальною з контрактурою згинання, що викликає найбільш значущу функціональну втрату.

6. Рухливість суглобів і перенесення ваги можуть бути дуже болючими.

7. З погіршенням суглобів набряк виникає у зв'язку з прогресуючим фіброзом синовіальної оболонки і капсули.

8. Якщо суглоб стає анкілізованим, біль може зменшитися або припинитися.

9. Рентгенографічні ознаки хронічної гемофільної артропатії залежать від стадії ураження.

- Рентгенограма покаже тільки пізні кістково-хрящові зміни [22, 23].
- УЗД або МРТ покаже ранні зміни м'яких тканин і кістково-хрящові зміни [24-26].
- Звуження хрящового простору буде варіюватися від мінімального до повної втрати.
- Ерозія кісток і субхондральні кісти кісток будуть розвиватися, викликаючи розрив поверхні суглоба, що може призвести до кутових деформацій.
- Може бути фіброзний/кістковий анкілоз [27].

10. Метою лікування є поліпшення функції суглобів, полегшення болю і допомога пацієнтові продовжити/відновити нормальну активність у повсякденному житті.

11. Варіанти лікування хронічної гемофільної артропатії залежать від:

- стадії стану,
- симптомів пацієнта,

- впливу на спосіб життя пацієнта і функціональну здатність,
- наявних ресурсів.

12. Біль потрібно контролювати відповідними анальгетиками. Деякі інгібітори ЦОГ-2 можуть бути використані для полегшення болю в суглобах (див. «Біль»). (Рівень 2) [13,14]

13. Контрольована фізіотерапія з метою збереження м'язової сили та функціональної здатності є дуже важливою частиною лікування на даному етапі. Вторинна профілактика може знадобитися, якщо в результаті фізіотерапії буває рецидив кровотечі. (Рівень 2) [9,10]

14. Інші консервативні методи лікування включають:

- послідовне формування для надання допомоги у виправленні деформацій [28, 29],
- кріплення та протезування для підтримки болючих і нестабільних суглобів [15],
- милиці або засоби, що полегшують мобільність, щоб зменшити навантаження на несучі суглоби,
- адаптацію до навколишнього середовища в школі, вдома або на роботі для забезпечення можливості участі в громадській діяльності та зайнятості і полегшення повсякденної активності [30].

15. Якщо ці консервативні заходи не забезпечують задовільного полегшення болю і поліпшення функціонування, може бути розглянуте хірургічне втручання. Хірургічні процедури, в залежності від конкретного стану, що потребує корекції, можуть включати:

- розріз позасуглобових м'яких тканин для лікування контрактури,
- артроскопію, щоб звільнити внутрішньосуглобові спайки [31],
- остеотомію для виправлення ангулярної деформації,
- протезування суглобів при важкому захворюванні за участю великого суглоба (колінний, тазостегновий, плечовий, ліктьовий) [32],
- синовектомію ліктя з радіальним видалення головки [33],
- артродез гомілковостопного суглоба, який забезпечує полегшення болю та корекцію деформації з помітним поліпшенням функції. Недавнє удосконалення в заміні кісточки може представляти альтернативу для хворих на гемофілію у майбутньому [34, 35].

16. Адекватні ресурси, в тому числі достатній запас концентратів та післяопераційна реабілітація повинні бути доступні, щоб продовжити будь-які хірургічні процедури. (Рівень 3) [36-38]

Принципи фізіотерапії/фізичної медицини при гемофілії

1. Фізіотерапевти та фахівці з трудотерапії та/або фізіотерапевти повинні бути частиною основної команди з лікування гемофілії. Їх причетність до пацієнта та його сім'ї повинна початися в момент встановлення діагнозу, і вони залишаються важливими для пацієнтів протягом усього їхнього життя.

2. Їх роль у лікуванні пацієнтів з гемофілією включає наступне [9,39-41]:

- Оцінку:
 - Визначення місця гострої кровотечі,
 - Регулярну оцінку впродовж всього життя,
 - Передопераційну оцінку;
- Навчання:
 - З позиції пацієнта і його сім'ї щодо опорно-рухових ускладнень та їх лікування,
 - З позиції шкільного персоналу щодо відповідних заходів для дитини, безпосередньої допомоги у разі кровотечі, а також зміни активності, яка може бути необхідна після кровотечі;
- Лікування гострої кровотечі, хронічного синовіту і хронічної артропатії з використанням різних методів, включаючи гідротерапію, тепло, лід, електричну стимуляцію нервів, імпульсну діатермію, ультразвук, а також різні ортопедичні пристосування для полегшення болю та відновлення функції.

Псевдопухлини

1. Псевдопухлина є потенційно небезпечним для життя станом, унікальним для гемофілії, що відбувається в результаті недостатньо очищених м'яких тканин після кровотечі, як правило, в м'язах, прилеглих до кістки. Найчастіше вони зустрічаються в довгих кістках або кістках тазу.

2. Якщо не лікувати, псевдопухлина може досягати величезних розмірів, в результаті чого тиснути на сусідні судинно-нервові структури і зумовлювати патологічні переломи. Може розвинутися нориця через вищерозміщену шкіру.

3. Діагноз ставиться за даними фізичного обстеження локалізованої маси.

4. Рентгенографічні дані включають масу тканини з деструкцією прилеглої кістки.

5. Більш детальну і точну оцінку псевдопухлини можна отримати за допомогою КТ та МРТ.

6. Лікування залежить від місця, розмірів, темпів росту і впливу на прилеглі структури. Варіанти включають введення фактора і моніторинг, аспірацію і хірургічне видалення.

▪ **Рекомендується шеститижневий курс лікування фактором з повторною МРТ. Якщо пухлина зменшується, продовжуйте фактор і повторіть МРТ впродовж трьох циклів. (Рівень 4) [42, 43]**

▪ Приступіть до операції, якщо необхідно, яка буде набагато легшою, якщо пухлина зменшилася.

▪ **Аспірація псевдопухлини з наступною ін'єкцією фібринового клею, емболізація артерії або променева терапія можуть допомогти у заживленні деяких уражень. Операція може бути необхідна у інших випадках (Рівень 4) [44, 45].**

▪ Хірургічне видалення, в тому числі ампутація кінцівок, може бути необхідною з приводу великих псевдопухлини, особливо, якщо вони вражають довгі кістки. Великі черевні псевдопухлини представляють особливу проблему в хірургічному лікуванні ускладнень гемофілії; операція повинна виконуватися тільки командою з досвідом лікування гемофілії.

Переломи

1. Переломи не часто бувають у людей з гемофілією, можливо через більш низьку здатність пересуватися і інтенсивність активності [46]. Проте, людина з гемофільною артропатією може бути схильною до ризику переломів навколо суглобів, які значно втратили рухливість і в кістках з остеопорозом.

2. Лікування перелому вимагає негайного введення концентрату замісного фактора. (Рівень 4) [46-48]

3. Рівні фактора згортання крові піднімаються, принаймні, до 50% і підтримуються протягом трьох-п'яти днів. (Рівень 4) [3,46-48]

4. Нижні рівні можуть підтримуватися протягом 10-14 днів до стабілізації перелому і запобігання кровотечі м'яких тканин.

5. План лікування повинен бути відповідним при певних переломах, в тому числі оперативне лікування при відповідній підтримці концентратів фактора.

6. Гіпсу слід уникати; шини переважніше. (Рівень 4) [46]

7. Складні/інфіковані переломи можуть потребувати зовнішньої фіксації. [49]

8. Тривалої іммобілізації, яка може призвести до значного обмеження амплітуди рухів у суміжних суглобах, слід уникати. (Рівень 4) [46,47]

9. Фізіотерапію необхідно починати, як тільки стабілізується перелом, щоб відновити діапазон рухів, м'язову силу і функції. [39]

Принципи ортопедичної хірургії при гемофілії

Щодо виконанням хірургічних втручань у пацієнтів з гемофілією, див. "Хірургія та інвазивні процедури". Конкретні питання, пов'язані з ортопедичним хірургічними втручаннями включають:

1. Ортопедичні хірурги повинні мати спеціальну підготовку в області хірургічного лікування пацієнтів з гемофілією. [3]

2. При виконанні планових операцій на кількох ділянках одночасно або у ступінчастому порядку необхідно розглянути застосування концентратів фактора згортання. (Рівень 3) [50]

3. Можуть бути використані місцеві підсилювачі коагуляції. Фібриновий клей є корисним для контролю кровоточивості при роботі на великих хірургічних полях. (Рівень 3) [36,51,52]
4. Післяопераційний догляд пацієнтів з гемофілією потребує більш ретельного контролю болю і частих високих доз анальгетиків в післяопераційному періоді. (Рівень 5) [36]
5. Необхідна належна комунікація з післяопераційною командою реабілітації [39]. Обізнаність про деталі виконаної операції та інтраопераційний статус суглобів сприятиме плануванню відповідної програми реабілітації.
6. Післяопераційна реабілітація повинна проводитися фізіотерапевтом з досвідом лікування гемофілії.
7. У людей з гемофілією реабілітація може просуватися більш повільно.
8. Адекватний контроль болю дуже важливий, щоб дозволити виконувати відповідні фізичні вправи і мобілізації.
9. Ці принципи застосовуються також до фіксації переломів і видалення псевдопухлини.

7.2 Інгібітори

1. "Інгібітор" при гемофілії стосується антитіл IgG, які нейтралізують фактори згортання крові.
2. В теперішній час, коли концентрати фактора були піддані відповідній інактивації вірусів, інгібітори FVIII або FIX вважаються найбільш сильними ускладненнями, пов'язаними з лікуванням гемофілії.
3. Наявність нового інгібітора слід запідозрювати у будь-якого пацієнта, який клінічно не відповідає на фактор згортання крові, особливо, якщо раніше він відповідав. У цій ситуації очікуване одужання і період напіврозпаду введеного фактора згортання серйозно зменшилися.
4. Інгібітори частіше зустрічаються у пацієнтів з важкою формою гемофілії в порівнянні з пацієнтами з помірною або легкою формою гемофілії.
5. Сукупний рівень (тобто ризик впродовж життя) розвитку інгібітора при важкій формі гемофілії А знаходиться в межах 20-30% і приблизно 5-10% при помірній або легкій формі захворювання [53-54].
6. При важкій формі гемофілії А середній період розвитку інгібітора становить три роки або менше в розвинених країнах. При середній/легкій формі гемофілії, це ближче до 30 років, і часто розглядається в зв'язку з інтенсивним введенням FVIII при операції [55,56].
7. При важкій формі гемофілії інгібітори не змінюють локалізацію, частоту і тяжкість кровотечі. При помірній або легкій формі гемофілії інгібітор може нейтралізувати ендогенно синтезований FVIII, тим самим ефективно перетворюючи фенотип пацієнта у важкий.
8. Прояви ковточі при помірній/легкій формі гемофілії, ускладненій інгібітором, все частіше нагадують прояви у пацієнтів з набутою гемофілією (у зв'язку з ауто-антитілами до FVIII), з великим переважанням кровотеч шкіри і слизових оболонок, урогенітального і шлунково-кишкового тракту [57]. Отже, ризик важких ускладнень і навіть смерті від кровотеч можуть бути значними у цих пацієнтів.
9. Інгібітори набагато рідше зустрічаються при гемофілії В, тобто менш ніж у 5% людей з гемофілією [58].
10. У всіх випадках інгібітори ускладнюють лікування із заміщенням концентрату фактора. Пацієнти на лікуванні фактором згортання повинні пройти обстеження на розвиток інгібітора.
11. Підтвердження наявності інгібіторів і кількісне визначення титру проводять в лабораторії, бажано з використанням Nijmegen модифікованих тестів Бетезди (див. «Тести інгібітора»). (Рівень 1) [59,60]
12. У дітей інгібітори повинні досліджуватися один раз на п'ять днів протягом 20 днів введення, кожен 10 день від 21 до 50 дня введення і, принаймні, два рази на рік до 150 введення. (Рівень 5) [61]

13. У дорослих, в яких більш ніж 150 введень, крім 6 - 12 місячних оглядів, будь-яка невдача щодо відповіді на адекватну заміну терапію концентратом фактора у пацієнта, який попередньо відповідав на лікування, є показником для оцінки щодо інгібітора. (Рівень 3) [56,62-64]

14. Вимірювання інгібітора необхідно здійснювати у всіх пацієнтів, які отримують інтенсивне лікування впродовж понад п'яти днів, протягом чотирьох тижнів після останньої інфузії. (Рівень 4) [63,65]

15. Інгібітори також повинні бути оцінені до операції або, якщо аналізи відновлення не були такими, як очікувалося, і коли клінічна відповідь на лікування кровотечі є оптимальною в післяопераційний період. (Рівень 2) [53,63,66]

16. Низький інгібітор визначається як рівень інгібітора, який стало визначається на рівні < 5 БО/мл, в той час як високі рівні інгібітора визначаються як ≥ 5 БО/мл.

17. Високі рівні інгібіторів, як правило, стійкі. Якщо не лікувати протягом тривалого періоду, рівні титр можуть впасти або навіть стати такими, що неможливо виявити, але буде періодична вторинна імунна відповідь протягом трьох-п'яти днів, коли є знову проблеми зі специфічними продуктами фактора.

18. Деякі інгібітори з низьким титром можуть бути тимчасовими, зникати протягом шести місяців з моменту початкового задокументування, незважаючи на недавні проблеми з антигенами концентрата фактора.

19. Інгібітори з дуже низьким титром не можуть бути виявлені за допомогою аналізу інгібітора Бетезди, а лише за поганим відновленням та/або скороченим періодом напіввиведення ($T_{1/2}$) після введення фактора згортання.

Лікування кровотечі

1. Лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторами повинно проводитися в консультації з центром, де є досвід лікування гемофілії. (Рівень 5) [63,67]

2. Вибір продукту лікування повинен ґрунтуватися на титрі інгібітора, записах клінічної відповіді на продукт, а також на локалізації і характері кровотечі. (Рівень 4) [63,68]

3. Пацієнтів з інгібітором з низькою відповіддю можна лікувати за допомогою специфічної заміни фактора при набагато вищих дозах, якщо це можливо, щоб нейтралізувати інгібітор фактором надмірної активності і зупинити кровотечу. (Рівень 4) [63,68]

4. Пацієнтів з інгібітором високої відповіді в анамнезі, але з низьким титром можна лікувати аналогічно в надзвичайних ситуаціях, поки не виникне вторинна імунна відповідь, як правило, протягом трьох-п'яти днів, що виключає подальше лікування концентрати, які містять тільки відсутній фактор. (Рівень 4) [63,68]

5. Свинячий FVIII, отриманий з плазми свиней, ефективний у припиненні кровотечі у деяких пацієнтів. Препарат на основі плазми в даний час замінений рекомбінантним концентратом свинячого FVIII в клінічних випробуваннях.

6. З рівнем інгібітора > 5 БО вірогідність того, що заміна специфічного фактора буде ефективною у більшості інгібіторів без надвисоких доз безперервної інфузійної терапії, незначна.

7. Альтернативні засоби включають такі засоби як рекомбінантний фактор VIIa (rFVIIa) і концентрати протромбінового комплексу (КПК), в тому числі активовані форми (АКПК).

8. Ефективність двох доз rFVIIa і однієї дози АКПК для лікування кровотеч суглобів еквівалентні (Рівень 2) [69].

9. Проте, деякі пацієнти краще відповідають на один засіб, ніж інші, що свідчить про необхідність індивідуалізувати терапію. (Рівень 2) [69,70]

10. Анамнестичну імунну відповідь слід очікувати у пацієнтів з гемофілією В і інгібітором FIX, які отримують концентрати протромбінового комплексу, будь то активованого або ні, оскільки ці всі концентрати містять FIX.

11. З іншого боку, ризик анамнезу у пацієнтів з гемофілією та інгібіторами, обробленими (активованим) КПК буде варіюватися залежно від концентрату і вмісту в ньому FVIII, який,

як правило, мінімальний. Вважається, що АКПК призводить до анамнестичної імунної відповіді у 30% пацієнтів з інгібітором FVIII.

12. Хоча є зацікавленість у використанні імуносупресивної терапії у пацієнтів з інгібіторами, її роль поки не визначена і немає консенсусу щодо того, чи мають вони застосовуватися у лікуванні цих пацієнтів.

Алергічні реакції у пацієнтів з гемофілією В

1. До 50% пацієнтів з гемофілією В з інгібіторами можуть мати тяжкі алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок на введення FIX. Такі реакції можуть бути першим симптомом розвитку інгібітора.

2. Пацієнти з недавно діагностованою гемофілією В, особливо ті, у кого в родині є це захворювання та/або з генетичною схильністю до розвитку інгібітора, повинні звертатися в клініку або лікарню, де лікують важкі алергічні реакції під час початкових 10-20 процедур з концентратами FIX. Реакція може відбутися пізніше, але може бути менш серйозними. (Рівень 4) [71-72]

Індукція імунної толерантності

1. У хворих з важкою формою гемофілії А, усунення інгібіторів часто можливе шляхом індукції імунної толерантності (ІТ). (Рівень 2) [73,74]

2. Перед терапією ІТ пацієнти з належною відповіддю повинні уникати продуктів FVIII, щоб титри інгібітора упали і, щоб уникнути стійкого анамнестичного підйому. Як уже зазначалося, у деяких пацієнтів може розвинутися вторинна імунна відповідь на неактивні молекули FVIII також в АКПК. (Рівень 2) [75]

3. Оптимальний режим (продукт або доза) ІТ ще належить визначити. Міжнародні дослідження, які порівнюють 50 МО/кг три рази на тиждень до 200 МО/кг щодня недавно були зупинені через міркування безпеки (більша кількість інкументних кровотеч) в групі низьких доз в очікуванні докладного аналізу та інтерпретації даних [76].

4. Відповідь на ІТ може бути менш сприятливою у пацієнтів з помірною/легкою формою гемофілії [63].

5. Досвід роботи з пацієнтами з ІТ з приводу інгібітора гемофілії В обмежений. Принципи лікування цих пацієнтів були аналогічними, але успіх значно нижчий, особливо у осіб, у яких інгібітор асоціюється з алергічним діатезом.

6. У пацієнтів з гемофілією В з інгібіторами в анамнезі з тяжкими алергічними реакціями на FIX може розвинутися нефротичний синдром під час ІТ, який не завжди є зворотним після припинення терапії ІТ. Альтернативні схеми лікування, в тому числі імуносупресивна терапія, як повідомляється, є успішними [77].

Переведення пацієнтів на нові концентрати

1. У переважної більшості пацієнтів переведення на інші засоби не призводить до розвитку інгібітора.

2. Проте, в окремих випадках, при введенні нових концентратів FVIII у раніше лікованих пацієнтів розвинулися інгібітори.

3. У цих пацієнтів інгібітор, як правило, зникає після відміни нового продукту.

4. Пацієнти, які переходять на новий концентрат фактора, повинні контролюватися щодо розвитку інгібітора. (Рівень 2) [53].

Коментар робочої групи:

Див. також Додаток 1, який містить більш широку інформацію щодо діагностики, лікування та клініко-лабораторного моніторингу гемофілії А і В, ускладненої інгібітором, у дітей (Настанова Організації лікарів Центру гемофілії Великобританії, схвалена Британським комітетом стандартів в гематології: Діагностика та лікування вродженої гемофілії з інгібіторами до FVIII і FIX).

7.3 Ускладнення, пов'язані з переливанням та іншими переданими через кров інфекціями

1. Виникнення і передача ВІЛ-інфекції, гепатитів В і С через продукти фактора згортання призвели до високої смертності серед людей з гемофілією у 1980-х і на початку 1990-х років [78,79].
2. Багато досліджень, проведених по всьому світу, показують, що ризик передачі ВІЛ, ВГВ і ВГС через концентрати фактора був майже повністю усуненений [80,81]. Це є результатом реалізації декількох кроків щодо зниження ризику, які включають ретельний відбір донорів та скринінг плазми, ефективні віруліцидні кроки у виробничому процесі, і прогрес у розвитку чутливих діагностичних технологій для виявлення різних патогенів [82].
4. Рекомбінантні концентрати фактора були прийняті за останні два десятиліття, особливо в розвинених країнах. Рекомбінантні продукти внесли значний вклад у зниження ризику інфекції.
5. Нові задачі ставить поява нових інфекцій, багато з яких не піддаються наявним заходам зниження ризику. Вони включають в себе віруси без ліпідної оболонки і пріони, для яких діагностика і методи усунення усе ще є проблемою [81,83,84].
6. Оскільки у цій сфері постійно з'являються нові методи лікування, лікування інфекцій, які передаються при переливанні, у пацієнтів з гемофілією повинне проводитися спеціалістами.

Принципи лікування ВІЛ-інфекції при гемофілії

1. Знання та досвід у лікуванні ВІЛ-інфікованих пацієнтів з гемофілією в даний час обмежується серією випадків і повідомлень. Лікування ВІЛ-інфекції у людей з гемофілією представлено в настановах з лікування пацієнтів без гемофілії.
2. **В рамках програми пильності всі люди з гемофілією, які отримують лікування засобами на основі плазми, які належним чином не є вірусінактивовані, повинні пройти тест на ВІЛ принаймні кожні 6-12 місяців, і всякий раз, коли клінічно показано. (Рівень 4) [85]**
3. Діагностика, консультації, початок лікування і моніторинг ВІЛ-інфекції, а також лікування ВІЛ-асоційованих ускладнень у інфікованих людей з гемофілією, повинні бути такими ж, як у пацієнтів без гемофілії. (Рівень 2) [86,87]
4. Жоден з наявних в даний час класів анти-ВІЛ-препаратів не протипоказаний у пацієнтів з гемофілією. (Рівень 5) [88-90]

Принципи лікування гепатиту С у хворих на гемофілію

1. Оцінка ВГС у людей з гемофілією повинна включати:
 - анти-ВГС серологією для визначення впливу;
 - ВГС ПЛР у тих, хто анти-ВГС-позитивний;
 - ВГС генотипування у пацієнтів з ПЛР позитивним ВГС;
 - тести на функцію печінки та неінвазивна оцінка фіброзу та архітектури печінки.
2. **В даний час стандартом лікування гепатиту С є пегельований інтерферон і рибавірин, які дають стійку вірусологічну відповідь у 61% людей з гемофілією. (Рівень 1) [91-96]**
3. Нові засоби противірусної терапії, в поєднанні з цими препаратами, можуть поліпшити стійку вірусологічну відповідь [97].
4. Генотип ВГС 1 та супутня ВІЛ-інфекція прогнозує гіршу відповідь на анти-ВГС терапію.
5. **Де видалення ВГС не можна досягти, рекомендується регулярний моніторинг (кожні 6-12 місяців) термінальної стадії ускладнень печінки. (Рівень 3) [98]**

Принципи лікування інфекції ВГВ при гемофілії

1. **Всі люди з гемофілією, які отримували продукти плазми крові з неадекватною вірусною інактивацією повинні обстежуватися на гепатит В, принаймні, кожні 6-12 місяців, і всякий раз, коли клінічно показано. (Рівень 4) [99]**
2. Активну інфекцію ВГВ необхідно лікувати відповідно до локальних настанов і протоколів з інфекційних захворювань.

3. Пацієнти, які не мають імунітету до ВГВ повинні отримувати анти-ВГВ вакцину. Захисна сероконверсія повинна бути перевірена після вакцинації. (Рівень 4) [99-101]
4. Люди з гемофілією без сероконверсії повинні отримати повторну вакцинацію з подвійною дозою вакцини проти гепатиту В. (Рівень 4) [99-102]

Принципи лікування бактеріальної інфекції при гемофілії

1. Факторами ризику бактеріальних інфекцій у людей з гемофілією є венозний катетер, хірургічне лікування суглоба й інші хірургічні втручання [103-105].
2. Загалом, аспірації з суглобів для лікування гемартрозу слід уникати, якщо не проведено раніше при відповідній підтримці замісного фактора з дотриманням суворих заходів асептики для запобігання інфекції [106-107].
3. Кровотеча може затримати загоєння та погіршити інфекцію і тому повинна добре контролюватися [108].
4. Контроль за джерелом інфекції має першорядне значення для людей з гемофілією [109-110].

Список літератури

1. Llinás A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Jul;16(Suppl 5):121.
2. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010 Feb; 6(1): 37-42.
3. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16.
4. Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 3:26-31.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Watson T. Current concepts in electrotherapy. *Haemophilia* 2002;8:413-418.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(3):407-12.
16. Llinás A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia* 2008;14 (Suppl 3):177-80.
17. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop* 2005;29(5):296-300.
18. 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.
19. 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.
20. 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.

21. Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia* 2001 Jul;7 Suppl 2:26-30.
22. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59(3):287-305.
23. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(149):153-159.
24. Doria AS, Lundin B, Miller S, Kilcoyne R, Dunn A, Thomas S, Rivard G, Moineddin R, Babyn PS; Expert Imaging 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Fernandez-Palazzi F, Battistella LR. Non-operative treatment of flexion contracture of the knee in haemophilia. *Haemophilia* 1999 Mar;5(Suppl 1):20-4.
29. Gilbert MS, Radomisli TE. Management of fixed flexion contracture of the elbow in haemophilia. *Haemophilia* 1999 Mar;5(Suppl 1):39-42.
30. Spilsbury M. Models for psychosocial services in the developed and developing world. *Haemophilia* 2004 Oct;10(Suppl 4):25-9.
31. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia* 2002; 8:372-4.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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, Pendeville 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, Chandy 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 haematomata 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, Chandy 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 peri-operative 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, Warriar 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.

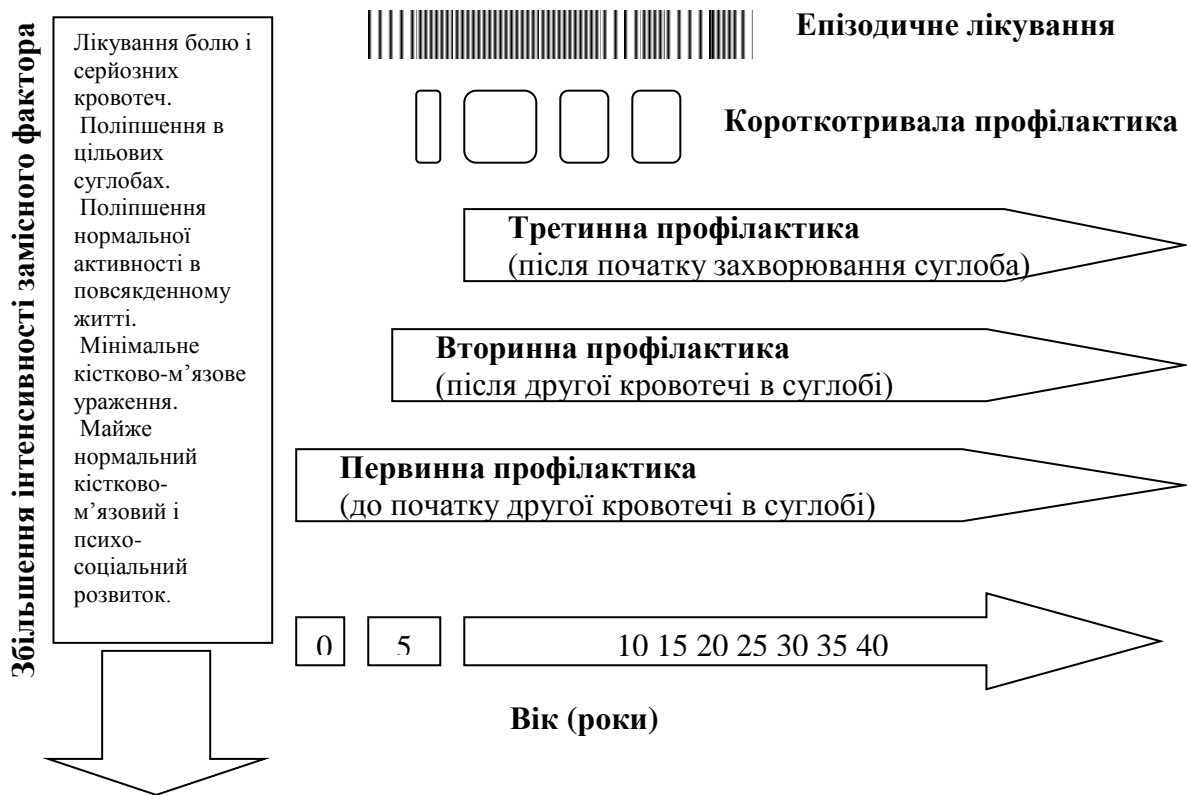
99. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, Stain AM, Ling S, Blanchette V, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15:437–447.
100. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital 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, Kostering 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 hemophilia. 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.

8. ПЛАЗМОВИЙ РІВЕНЬ ФАКТОРА І ТРИВАЛІСТЬ ВВЕДЕННЯ

8.1 Вибір протоколів замісної терапії фактора

1. Кореляція на рис. 8-1 між протоколами можливої замісної терапії фактора і загальним результатом зображує можливі варіанти при виборі дози і схем концентратів факторів згортання крові.
2. Хоча активне абсолютно нормальне життя повинно залишатися кінцевою метою терапії фактором, воно не може бути досягнуто безпосередньо у людей з гемофілією в будь-яких ситуаціях.
3. Доступність продуктів лікування значно варіюється по всьому світу і, отже, завжди будуть різні дози, які отримують люди з гемофілією. Нижчі дози можуть підвищувати загальну доступність лікування продуктами з плином часу.

Рис. 8-1: Стратегії замісної терапії фактором згортання крові в різному віці і вплив на кінцеві результати



4. Таблиця 8-1 і Таблиця 8-2 демонструють дотримання настанови і пікові рівні і тривалість заміни плазмових факторів, які відображають практику в різних країнах, де немає значних обмежень ресурсів (табл. 8-1) та країн, де лікування продуктами обмежене (табл. 8-2).
5. При нижчих дозах для лікування кровотеч опорно-рухового апарату, зазначених в таблиці 7-2, це може бути можливо тільки, щоб уникнути деформацій великих суглобів.
6. Було показано в таблиці 8-1, що більш високі дози допомагають уникнути ураження суглобів, але оптимальну дозу, необхідну для досягнення цього, ще належить визначити.
7. Обсерваційні дослідження для отримання результатів щодо доз для опорно-рухового апарату і протоколи заміщення фактора надзвичайно важливі у визначенні цих питань.
8. Дози для профілактичної заміни концентрату фактора варіюватися між різними країнами, а також між центрами в тій же країні.
9. Часто для профілактичного лікування використовується режим введення фактора в дозі 25-40 МО/кг 2-3 рази на тиждень в країнах з меншим обмеженням ресурсів (див. розділ 1 для більш детальної інформації). [1-3]

10. У ситуаціях, коли існують великі обмеження на постачання концентратів фактора, профілактика може бути розпочата з нижчими дозами 10-20 МО/кг 2-3 рази на тиждень. (Рівень 2) [4,5]

Таблиця 8-1: Пікові рівні фактору плазми і тривалість введення (якщо немає значних обмежень ресурсів) [6]

ТИП КРОВОВИЛИВУ	ГЕМОФІЛІЯ А		ГЕМОФІЛІЯ В	
	БАЖАНИЙ РІВЕНЬ (МО/ДЛ)	ТРИВАЛІСТЬ (ДНІ)	БАЖАНИЙ РІВЕНЬ (МО/ДЛ)	ТРИВАЛІСТЬ (ДНІ)
Суглоб	40–60	1–2, можна довше при неадекватній відповіді	40–60	можна довше при неадекватній відповіді
Поверхневі м'язи/ NV (nervus vagus?) не уражені (крім клубово-поперекових)	40–60	2–3, іноді можна довше при неадекватній відповіді	40–60	2–3, іноді можна довше при неадекватній відповіді
Клубово-поперекові і глибокі м'язи з ураженням NV або значною втратою крові				
Початкова	80–100	1–2	60–80	1–2
Підтримка	30–60	3–5, іноді довше як вторинна профілактика під час фізіотерапії	30–60	3–5, іноді довше як вторинна профілактика 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
ШКТ				
Початкова	80–100	7–14	60–80	7–14
Підтримка		50	30	
Нирки	50	3–5	40	3–5
Глибокий розрив	50	5–7	40	5–7
Операція (обширна)				
Передопераційна		80–100	60–80	
Післяопераційна	60–80	1–3	40–60	1–3
	40–60	4–6	30–50	4–6
	30–50	7–14	20–40	7–14
Операція (невелика)				
Передопераційна		50–80	50–80	
Післяопераційна	30–80	1-5, залежно від типу процедури	30–80	1–5, залежно від типу процедури

Таблиця 8-2: Пікові рівні фактору плазми і тривалість введення (якщо є значні обмеження ресурсів)

ТИП КРОВОВИЛИВУ	ГЕМОФІЛІА А		ГЕМОФІЛІА В	
	БАЖАНИЙ РІВЕНЬ (МО/ДЛ)	ТРИВАЛІСТЬ (ДНІ)	БАЖАНИЙ РІВЕНЬ (МО/ДЛ)	ТРИВАЛІСТЬ (ДНІ)
Суглоб	10–20	1–2 можна довше при неадекватній відповіді	10–20	1–2, можна довше при неадекватній відповіді
Поверхневі м'язи/ NV не уражені (крім клубово-поперекових)	10–20	2–3, іноді можна довше при неадекватній відповіді	10–20	2–3, іноді можна довше при неадекватній відповіді
Клубово-поперекові і глибокі м'язи з ураженням NV або значною втратою крові				
початкова	20–40		15–30	
підтримка	10–20	3–5, , іноді довше як вторинна профілактика під час фізіотерапії	10–20	3–5, , іноді довше як вторинна профілактика 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
ШКТ				
початкова	30–50	1–3	30–50	1–3
підтримка	10–20	4–7	10–20	4–7
Нирки	20–40	3–5	15–30	3–5
Глибокий розрив	20–40	5–7	15–30	5–7
Операція (обширна)				
Передопераційна	60–80		50–70	
Післяопераційна	30–40 20–30 10–20	1–3 4–6 7–14	30–40 20–30 10–20	1–3 4–6 7–14
Операція (невелика)				
Передопераційна	40–80		40–80	
Післяопераційна	20–50	1–5, залежно від типу процедури	20–50	1–5, залежно від типу процедури

Список літератури

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 1

Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline/ Peter W. Collins, Elizabeth Chalmers, 2 Daniel P. Hart, Ri Liesner, 4 Savita Rangarajan, Kate Talks, Mike Williams and Charles R. Hay// BR J HAEMATOL. 2013 JAN;160(2):153-70. DOI: 10.1111/VJH.12091. EPUB 2012 NOV 15.

Настанова Організації лікарів Центру гемофілії Великобританії: Діагностика та лікування вродженої гемофілії з інгібіторами до FVIII і FIX, четверте видання, 2012 рік

Основні принципи

Пацієнти з інгібіторами до FVIII/FIX повинні бути зареєстровані і їхнє лікування повинно координуватися центром комплексної допомоги при гемофілії з досвідом у лікуванні інгібіторів до FVIII/FIX (специфікації Національної служби доступні на сайті www.ukhcd.org). Центри повинні забезпечувати 24-годинний доступ до старших лікарів з досвідом роботи в лікуванні пацієнтів з інгібіторами та лабораторних послуг для вимірювання рівнів факторів та титрів інгібіторів. Пацієнтам слід запропонувати включення у відповідні клінічні випробування і повідомити реєстри. Пацієнти Великобританії повинні бути зареєстровані у Національній базі даних з гемофілії і деталі їх інгібіторів повідомляються, як тільки вони будуть підтверджені.

Коментар робочої групи:

В Україні з 2013 року функціонує Єдиний реєстр осіб, хворих на гемофілію.

Фактори ризику формування інгібітора

Визнані і потенційні фактори ризику для формування інгібіторів наведені в таблиці I. Клініцистам рекомендується перевірити всі мутації при легкій і середньої важкості гемофілії А на сайті the Haemophilia A Mutation, Structure, Test and Resource Site (HAMSTeRs) database (www.hadb.org.uk), щоб встановити, чи повідомляється якась асоціація з формуванням інгібітора. Найближчим часом очікується доповідь Міжнародного дослідження етіології інгібіторів у пацієнтів з помірною або легкою формою гемофілії А, впливів імунно-генетичних та факторів лікування гемофілії (INSIGHT) (Eckhardt *et al*, 2012). Це дослідження, повинно забезпечити найбільшу, не відібрану когорту пацієнтів з легкою/помірною гемофілією А, в тому числі дані про вплив, з яких лікарі можуть оцінити поширеність інгібіторів для рішень щодо подальшого лікування

Таблиця I. Фактори ризику формування інгібітора

Фактор ризику	Вплив	Посилання
Пов'язані з організмом		
Мутації	<p>Важка форма гемофілії А: <i>Найвищий ризик:</i> нульові мутації, великі делеції і мутації, що індукують стоп-кодони <i>Середній ризик:</i> інверсія інтрону 1 і 22 і, місця з'єднання <i>Низький ризик:</i> невеликі делеції/вставки і міссенс мутації</p> <p>Легка/помірна гемофілія А: Зазвичай низький ризик, але специфічні мутації, пов'язані з підвищеним ризиком</p> <p>Важка форма гемофілії В: Підвищений ризик з великими делеціями і нульовими мутаціями</p> <p>Інгібітори рідкісні при точкових мутаціях</p>	OldenBOrg and Pavlova (2006), Gou et al (2011), Boekhorst et al (2008), HAMSTeRs database (www.hadb.org.uk) Gou et al (2012)
Етнічність	<p>Важка форма гемофілії А: 2-5-кратне збільшення ризику у пацієнтів латиноамериканського та африканського походження в порівнянні з кавказцями</p>	Viel et al (2009), Maclean et al (2011), Astermark et al (2001)
Сімейний анамнез	<p>Важка форма гемофілії А: Підвищений ризик із сімейним анамнезом в першій лінії родичів</p>	Astermark et al (2001)

Фактор ризику	Вплив	Посилання
	Захворюваність з сімейним анамнезом 48% (95% ДІ: 35-62), захворюваність без сімейної історії 15% (11-21)	
Вік	Важка форма гемофілії А: Вік на момент першої епізоду не впливає Ризик найбільш високий у віці до 5 років і збільшується після 60 років Легка форма гемофілії А: Ризик збільшується з віком	Gouw et al (2007a), Chalmers et al (2007), Santagostino et al (2005) Hay et al (2011) Mauser-Onschoten et al (2012)
ВІЛ-статус	Важка форма гемофілії А: Більш низький ризик, якщо вірус імунодефіциту людини позитивний	Hay et al (2011)
Пов'язані з лікуванням		
Попередні дні експозиції (ДЕ)	Важка форма гемофілії А: Ризик найбільш високий протягом ранньої експозиції з середнім часом презентації інгібітора на 10-15 ДЕ. Ризик нижче після 150 ДЕ, але може статися протягом усього життя. Важка форма гемофілії В: Ризик найбільш високий протягом ранньої експозиції з середнім часом презентації інгібітора близько 11 ДЕ. Повідомляються інгібітори до 180 ДЕ. Пізні інгібітори не повідомлялись	Bray et al (1994), Lusher et al (1993), Lusher et al (2003), Rothschild et al (1998), McMillan et al (1988), Shapiro et al (2005) Hay et al (2011)
Інтенсивний вплив	Важка форма гемофілії А: Ризик збільшується з 5 або більше ДЕ спочатку лікування Гемофілія В: Немає даних Легка форма гемофілії: Ризик збільшився з інтенсивною експозицією	
Профілактика	Важка форма гемофілії А: Рання профілактика асоціюється зі зменшенням ризику в деяких ретроспективних дослідженнях	Gouw et al (2007b)
Тип концентрату	Важка форма гемофілії А: Нема жодних доказів різниці в ризику інгібітора між рекомбінантним і отриманим з плазми концентратами. Немає переконливих доказів відмінності у ризику інгібітора між різними типами rFVIII	Franchini and Lippi (2010), Iorio et al (2010b), Aledort et al (2011a), Aledort et al (2011b), Iorio et al (2011),
Хірургія	Важка форма гемофілії А: Ризик збільшується, якщо операція поєднана з інтенсивною першою експозицією (> 4 ДЕ) в порівнянні з першою експозицією без хірургічного втручання ВР 4 (95% ДІ, 2-8•4) Легка/помірна форма гемофілії А: Ризик збільшується при інтенсивній експозиції під час операції, в першу чергу, пов'язаний з високим ризиком мутації	Eckhardt et al (2009), Eckhardt et al (2011), Mauser-BOenschoten et al (2012)

Таблиця II. Потенційні фактори, які впливають на результат індукції імунної толерантності (ІТ)

Фактор ризику	Вплив	Посилання
Історичний пік титрів	<200 БО/мл пов'язано з підвищенням Можливий викликають толерантності	Mariani et al (1994), Kroner (1999), DiMichele and Kroner (2002)
Титри на початку ІТ	<10 БО/мл	Mariani et al (1994), Kroner (1999), DiMichele and Kroner (2002) Mauser-BOenschoten et al (1995)
Дози фактора VIII	Пацієнти з високим ризиком Доза 100-200 МО/кг /добу найбільш ефективна Пацієнти з низьким ризиком Немає різниці між 200 МО/кг/день і 50 МО/кг 3 рази на тиждень, але толерантність досягається швидше з більш високими дозами препаратів і з меншими	Mariani et al (1994) Kroner (1999), Mauser-BOenschoten et al (1995), Brackmann et al (1996), DiMichele and Kroner (2002) DiMichele (2003)

Фактор ризику	Вплив	Посилання
	Інтеркурентними кровотечами	Hay and DiMichele (2012)
Пік титрів при ПТ	Високий ризик, якщо > 250 БО/мл Кращий показник успіху або невдачі ПТ за даними мультиваріантного аналізу міжнародного дослідження ПТ	Hay and DiMichele (2012)
Тип FVIII	Жодних доказів різниці у першій лінії ПТ між отриманим з плазми (pd) і рекомбінантним FVIII немає Повідомлення неконтрольованих досліджень відповідей на pdFVIII після невдачі першої лінії ПТ	Kreuz et al (1996), Gringeri et al (2007), Kurth et al (2011)
Час від появи інгібітора	<5 років між появою і початком ПТ, пов'язано з підвищенням шансів толерантності	Kroner (1999), Brackmann et al (1996) Mauser-BOenschoten et al (1995)
Перериви ПТ	Пов'язано зі зниженням шансів толерантності	Lenk (1999)
Кількість ДЕ до ПТ	Велика кількість ДЕ, пов'язана зі зниженням шансів толерантності	Kreuz et al (1995) DiMichele (2003)
Етнічність	Немає доказів впливу	Hay et al (2012)
Інфекція через пристрої венозного доступу	У пацієнтів з низьким ризиком в дослідженні I-ПТ жодного впливу не спостерігалось	Hay et al (2012)

Пацієнти з низьким ризиком визначаються як такі, у кого титр інгібітора <10 БО/мл, а історичний максимум титру <200 БО/мл. Пацієнти з високим ризиком мають інгібітор титру > 10 БО/мл або історичний максимум титру > 200 БО/мл.

Визнання того, що пов'язані з лікуванням фактори можуть впливати на розвиток інгібітора, може пропонувати можливість модифікації лікування, щоб знизити цей ризик. Десмопресин (DDAVP) завжди повинен розглядатися при відповідній легкій/помірній гемофілії (Eckhardt et al, 2009, 2011). В даний час при важкій гемофілії А тільки профілактика показала можливість зниження ризику розвитку інгібітора, але чи її можна застосовувати у всіх пацієнтів, ще належить визначити (Gouw et al., 2007a; Auerswald et al, 2012).

Рекомендації

- Аналіз мутацій FVIII/FIX повинен проводитися у всіх пацієнтів з гемофілією А і В, особливо у пацієнтів із щойно діагностованою гемофілією (рівень 2С).
- Попередньо нелікованих і мінімально лікованих пацієнтів з важкою формою гемофілії, які отримували інтенсивні дози FVIII [≥ 5 ДЕ], слід ретельно контролювати на формування інгібіторів (Рівень 1В). У деяких можна розглянути ранню профілактику (Рівень 2С).
- Всі пацієнти, які вимагають замісну терапію концентратом, у тому числі раніше неліковані пацієнти, повинні отримувати рекомбінантний фактор VIII/IX (Рівень 1С).

Діагностика і дослідження інгібіторів FVIII і FIX

Аналізи на інгібітори слід проводити, якщо пацієнт має погану клінічну відповідь на концентрат або нижчі рівні FVIII/FIX, ніж очікуються після інфузії концентрату.

Спостереження за інгібіторами

Раннє виявлення інгібітора має важливе значення для мінімізації анамнезу і, якщо інгібітор не підвищується понад 10 БО/мл, дозволять початок індукції імунної толерантності (ІТ), яка повинна починатися без затримки. Раннє виявлення також обмежує вплив неоптимального лікування. Аналізи на інгібітори потрібні перед плановими інвазивними процедурами, коли клінічна або лабораторна відповідь на концентрат не є оптимальною, до і після зміни концентрату і 2-3 тижні після інтенсивного лікування (≥ 5 ДЕ) або операції при легкій або помірній формі гемофілії.

Гемофілія А. Аналізи на інгібітори повинні проводитися у пацієнтів з важкою формою гемофілії щонайменше кожен третій ДЕ або кожні 3 місяці, якщо відбувся вплив концентрату до досягнення 20 ДЕ. Проте, аналізи на інгібітор повинні проводитися кожні 3-6 місяців до 150 ДЕ. Більшості хлопчиків з важкою формою гемофілії призначають профілактику до 20 ДЕ, і прагматичним підходом є вимірювання мінімальних рівнів кожні 3-6 місяців: якщо FVIII/FIX є вимірюваним, подальші аналізи не обов'язкові, але якщо <1 МО/дл, аналізи на інгібітор потрібні. Ця стратегія, проте, може упустити деякі інгібітори з низьким титром і це не слід розглядати як визначення наявності або відсутності інгібітора. Інгібітори можуть з'явитися в будь-якому віці і після 60 років захворюваність знову збільшується (Нау *et al*, 2011), тому тести необхідно продовжувати 1-2 рази на рік впродовж невизначеного терміну.

Легка/помірна гемофілія А. Пацієнти з легкою та помірною гемофілією повинні проходити аналізи щорічно, якщо отримують концентрат і після кожного інтенсивного застосування (≥ 5 ДЕ) або після операції (Eckhardt *et al*, 2009, 2011; Mauser-Bunschoten *et al*, 2012). Пацієнти з легкою/помірною гемофілією з мутацією вважаються такими, хто має підвищене формування інгібітора (див. розділ 4) і повинні направлятися на аналізи після кожного застосування концентрату.

Гемофілія В

Інгібітори до FIX асоціюються з алергічними реакціями на FIX у тому числі небезпечні для життя анафілаксії (Warrier *et al*, 1997; Warrier & Lusher, 1998; DiMichele, 2007; Recht *et al*, 2011), особливо у пацієнтів з делеціями гена (Thorland *et al*, 1999). Будь-яка реакція повинна спонукати до проведення аналізу на інгібітор перед подальшим введенням FIX, оскільки навіть низькі рівні інгібіторів FIX можуть призвести до анафілаксії. Необхідно, щоб у пацієнта була встановлена мутація відразу ж після встановлення діагнозу, щоб виявити меншість пацієнтів з великою делецією гена, оскільки ризик інгібіторів до FIX майже повністю обмежується цією групою. Перші 20 застосувань у пацієнтів з важкою формою гемофілії В повинні проводитися в лікарні з доступом до реанімації неонатологічного відділення, хоча не обов'язково це проводити в центрі гемофілії.

Аналізи на інгібітор повинні проводитися у пацієнтів з важкою формою гемофілії В кожен третій ДЕ або кожні 3 місяці, якщо мав місце вплив концентрату, поки 20 ДЕ не буде досягнуто, незалежно від мутації FIX. Після цього аналіз на інгібітор повинен виконуватися кожні 3-6 місяців до 150 ДЕ. Інгібітори FIX не були зареєстровані у пацієнтів з більш ніж 150 ДЕ, тому подальші аналізи не потребуються, якщо клінічно не показані.

Лабораторні методи

У цій настанові термін «аналіз на інгібітор» включає аналізи Бетезди, скринінг на інгібітори, імуноферментний аналіз (ELISA) і 48-год вимірювання мінімального рівня на стандартній дозі профілактики (20-50 МО/кг через день). Будь-який позитивний результат повинен бути підтверджений повторним аналізом якнайшвидше.

Аналізи на інгібітори. Аналізи на інгібітори найбільш чутливі після періоду вимивання, коли рівень фактора повертається до початкового рівня впродовж 24 год, оскільки залишковий введений концентрат може маскувати чи пригнічувати інгібітор низького титру. Інгібітори FVIII не залежать від часу і температури. Інгібітори FIX не залежать від часу. Тести на інгібітор зазвичай виконуються з використанням аналізу Наймегене-Бетезди, хоча він відносно нечутливий (Verbruggen *et al*, 1995). Методи, засновані на активованому частковому тромбопластиновому часі (АЧТЧ), були описані (Ewing & Kasper, 1982) і, якщо використовуються, кожна лабораторія повинна стандартизувати аналіз для визначення аномального результату. Метод скринінгу, який визначає активність інгібітора до концентрату фактора пацієнта був описаний (Keeling *et al*, 2005). Це корисний скринінг-тест і є більш чутливим, ніж аналіз Бетезди, проте, він може бути менш специфічним і асоціюватися з помилково-позитивними результатами (UK National Haemophilia Database, неопубліковані дані). У пацієнтів на стандартній профілактиці (20-50 МО/кг через день), вимірювані мінімальні рівні

FVIII через 48 год можуть прагматично інтерпретуватися як негативний інгібітор, оскільки він, ймовірно, асоціюється з періодом напіврозпаду > 7 годин.

У пацієнтів з легкою або помірною гемофілією А чутливість аналізу на інгібітор може бути поліпшена шляхом нагрівання плазми при 58°C впродовж 90 хв до неактивності залишкового FVIII (Kitchen *et al*, 2009 and Miller *et al*, 2012).

Кількісна оцінка інгібіторів. Інгібітори FVIII/FIX повинні визначатися кількісно аналізом Бетезди (Kasper *et al*, 1975) з модифікацією Наймегена для FVIII (Verbruggen *et al*, 1995). Коли концентрат рекомбінантного свинячого FVIII з В-домен діляцією стає доступним, також потрібно відповідне кількісне визначення перехресно реактивних інгібіторів. Метод ELISA може бути корисним при наявності вовчакового антикоагулянта або для інгібіторів, які збільшують кліренс, а не інгібують активність (Sahud *et al*, 2007). Проте, тест ELISA може також виявити не інгібіторні антитіла.

Відновлення фактора VIII in vivo

Відновлення FVIII *in vivo* (IVR) розраховується шляхом віднімання рівнів перед інфузією від рівнів після інфузії, відновлення повинно представлятися як збільшення МО/дл, поділене на введenu дозу в МО/кг. Неточності у вимірі IVR (Björkman *et al*, 2007) будуть ускладнюватися наявністю інгібітора. При гемофілії зразки, узяті протягом 1 год після інфузії, занижують IVR у більшості пацієнтів без інгібітора (Björkman *et al*, 2010). Оптимальний час взяття проб у присутності низького титру інгібітора невідомий, але він повинен бути стандартизований так, щоб послідовні результати можна було порівняти. На основі консенсусу ми рекомендуємо аналіз через 15 хв після інфузії. IVR має обмежене застосування для моніторингу сили інгібітора, але важливий у веденні замісної терапії при лікуванні кровотеч.

Дослідження напіврозпаду FVIII/FIX

Найбільш чутливим способом виявлення та кількісного визначення інгібітора є вимірювання кліренсу FVIII/FIX. Консенсус експертів показав, що інгібітор FVIII є у дуже маленьких дітей, коли період напіввиведення був < 6 годин. Проте, єдине опубліковане дослідження у дітей у віці 1-6 років, у яких не було виявлено або був в анамнезі інгібітор, ($n=54$), повідомило медіану (95% ДІ) напіврозпаду FVIII 9,4 (7,4-13,1) год (Blanchette *et al*, 2008) та методологічні міркування, пов'язані зі скороченим часом забору крові, які припускають, що цей період напіврозпаду може бути заниженим (Björkman *et al*, 2010). Коли ці дані були повторно проаналізовані з використанням популяційного фармакокінетичного методу, найкоротший період напіврозпаду був близько 7 год, навіть у дітей у віці від 1 року (Björkman *et al*, 2012). Крім того, при нормальному напіврозпаді у людини з інгібітором дуже мало ймовірно, що він буде відомий, оскільки він не вимірювався до формування інгібітора.

У світлі появи цих нових даних ми припускаємо, що слід вважати наявним інгібітор FVIII, якщо період напіврозпаду становить < 7 годин.

Критеріїв консенсусу щодо визнання FIX інгібітора немає, тому що нормальний напіврозпад FIX невизначений; повідомлення відрізняються один від одного з показниками FIX плазми (pd) у діапазоні від 29 до 43 год, а для рекомбінантного FIX (rFIX) від 18 до 24 год (Björkman *et al*, 2011). Період напіврозпаду rFIX у немовлят і маленьких дітей невідомий (Shapiro, *et al*, 2005).

Щодо фармакокінетичних досліджень, 50 МО/кг FVIII або 75 МО/кг FIX вводяться після 3-денного періоду вимивання. Настанова Наукового комітету зі стандартизації Міжнародного товариства з вивчення тромбозів та гемостазу FVII/IX (International Society on Thrombosis and Haemostasis FVII/IX Scientific and Standardization Committee) стверджує, що зразки необхідно брати перед введенням дози і 10-15 хв, 30 хв, 1, 3, 6, 9, 24, 28, 32 і 48 год після інфузії для FVIII і додаткові проби необхідно брати через 72 год після інфузії для FIX (Lee *et al*, 2001). Це дуже важко досягти у дітей молодшого віку і час 1, 3, 6-8, 24 і 48 год пропонується для FVIII у цих пацієнтів, хоча це призводить до видимого короткого періоду напіврозпаду в порівнянні з повним забором проб у пацієнтів без інгібітора (Björkman *et al*, 2010). Це може, таким чином, вказувати на наявність інгібітора, коли його немає. Ефект зменшення часу забору проб фактично усувається за рахунок використання популяційної фармакокінетичної моделі

(Björkman *et al*, 2012), але ніякої популяційної моделі не існує для пацієнтів з наявністю інгібіторів з низьким титром.

Настанова Наукового комітету зі стандартизації Міжнародного товариства з вивчення тромбозів та гемостазу FVII/IX зазначає, що серія простої лінійної регресійної моделі може зменшити розрахунки, які застосовуються для оцінки періоду напіврозпаду, але вони підкреслюють необхідність суворого статистичного аналізу для того, щоб визначити правильну функцію регресії (Lee *et al*, 2001). Для оцінки напіврозпаду FVIII можуть бути використані кілька комп'ютерних програм, але жодна не була затверджена для вимірювання періоду напіврозпаду при наявності інгібітора. Точний розрахунок періоду напіврозпаду при наявності інгібітора низького титру є високо спеціалізованою процедурою, яку виконують не всі центри. Якщо потрібно виміряти період напіврозпаду, графік відбору проб та методика розрахунку (програмне забезпечення Win-Non-Lin; Pharsight, Сент-Луїс, Міссурі, США), використані у Міжнародному дослідженні ІТ (I-ІТ), повинні проводитися так, щоб результати лікування пацієнтів можна було порівняти з результатами цього дослідження (Hay & DiMichele, 2012). Слід визнати, що цей графік взяття проб (до, 0,25-0,5, 1, 2, 4, 6, 24 і 48 год) може недооцінити період напіврозпаду (Björkman *et al*, 2010).

Визначення інгібітора на основі напіврозпаду є найважчим і найбільш чутливим виміром, але його важко застосувати в рутинних клінічних обставинах. У зв'язку з цим, а також у зв'язку з труднощами виміру напіврозпаду FVIII у пацієнтів з низьким титром інгібіторів у повсякденній практиці, ми будемо використовувати прагматичні і клінічно значущі сурогатні виміри нормальної фармакокінетики FVIII у цій настанові, оскільки рівні FVIII ≥ 1 МО/дл через 48 год у тих, хто отримує стандартну профілактику (20-50 МО/кг через день).

Рекомендації

- **Тест на виявлення інгібітора необхідно проводити у пацієнтів з важкою формою гемофілії А чи В, принаймні, кожен третій ДЕ або кожні 3 місяці до 20-го ДЕ (Рівень 2С). Після 20-го ДЕ тест на інгібітор необхідно робити кожні 3-6 місяців до 150 ДЕ. При гемофілії А тест на інгібітор має проводитися 1-2 рази на рік на невизначений час (Рівень 1С). При гемофілії В тест після 150 ДЕ потрібен тільки за наявності клінічних показань.**

- **Тест на інгібітор повинен проводитися у всіх пацієнтів з гемофілією А перед будь-якою зміною концентрату і принаймні два рази впродовж перших 6 місяців після зміни або якщо є які-небудь зміни в типі кровотечі або відповіді на FVIII (Рівень 2С).**

- **Тест на інгібітор повинен виконуватися при легкій і помірній гемофілії щорічно (якщо пацієнти мали FVIII) або після інтенсивного застосування (≥ 5 ДЕ) або після операції (Рівень 1С).**

- **Пацієнти з легкою/помірною гемофілією А і мутацією з високою поширеністю інгібітора і/або сімейною історією інгібіторів повинні пройти тест на інгібітор після всіх інфузій (Рівень 1С).**

- **Пацієнти з гемофілією В повинні бути перевірені після алергічної реакції на замісну терапію перед подальшим застосуванням FIX (Рівень 1В).**

- **Тести для виявлення наявності або титрів інгібітора повинні бути зроблені після вимивання, що гарантує, що базовий рівень фактора було досягнуто (Рівень 1В).**

- **Наявними на даний час методиками важко точно моніторувати напіввиведення FVIII у хворих з низьким титром інгібіторів у повсякденній клінічній практиці. При необхідності період напіврозпаду повинен бути виміряний методами, описаними у Міжнародному дослідженні імунної толерантності (Рівень 2С). Нинішнє консенсусне визначення інгібітора FVIII – це період напіввиведення <6 год, але він може бути заниженим (Рівень 2В) і визначення, запропоноване в цій настанові, становить <7 год (Рівень 2В).**

- **Ми вважаємо, що прагматичною і клінічно значущою сурогатною мірою нормальної фармакокінетики є рівень FVIII ≥ 1 МО/дл через 48 год в осіб, які отримують стандартну профілактику (20-50 МО/кг через день) (Рівень 2С).**

- **Немає інших критеріїв для розпізнання інгібітора FIX, крім наявності позитивного аналізу Бетезди (Рівень 2С).**

• IVR є відносно неточним методом оцінки сили інгібітора, але корисний для ведення замісної терапії (Рівень 2B).

Лікування пацієнтів з інгібіторами

Лікування пацієнтів з інгібіторами включає контроль і профілактику кровотеч і стратегії з усунення інгібіторів. Індукція імунної толерантності (ІТ) повинна розглядатися як довгострокова інвестиція, а висока початкова вартість порівнюється з вартістю довічного лікування при постійній наявності інгібітора.

Видалення інгібіторів

Пацієнт з інгібітором FVIII, поміченим більш, ніж один раз, що заважає профілактиці або лікуванню кровотеч при стандартних дозах FVIII, повинен пройти ІТ, щоб видалити інгібітор і відновити нормальну клінічну чутливість до FVIII. Фактори, які потенційно впливають на результат наведені в таблиці II. Пацієнти з низьким ризиком визначається як такі, які мають титр інгібітора <10 БО/мл, а історичний максимум титру <200 БО/мл.

Важливо уникнути переривання ІТ і чітко слідувати протоколу, оскільки перша спроба ІТ несе значно більше шансів досягнення довготривалої толерантності, ніж терапія порятунку (Lenk, 1999). Схеми ІТ повинні розглядатися спеціалістом з гемофілії щомісяця і більше формально переглядатися кожні 3 місяці клініцистом з досвідом у ІТ.

Попередні доповіді показали, що у більшості пацієнтів толерантність досягається за 6-12 місяців, а у меншості може зайняти 1-3 роки або більше (Kreuz *et al*, 1995; Brackmann *et al*, 1996). Міжнародне дослідження, проте, встановило, що у пацієнтів з низьким ризиком медіана часу щодо ІТ в групі з низькими дозами становила 16,4 місяців, а у групі з високими дозами 14,2 місяці (Hay & DiMichele, 2012).

Пацієнти з найвищою відповіддю (титр інгібітора піднімається до > 500 БО/мл після початку ІТ), як правило, мають несприятливий результат (DiMichele & Kroner, 2002; Hay & DiMichele, 2012). ІТ може залишатися у таких хворих через 6-9 місяців, тому повинна розглядатися терапія другої лінії (див. розділ 6.1.7), якщо не буде доказів триваючого зниження титру інгібітора (принаймні, 20% зниження титру інгібітора за кожні півроку).

Вибір фактора VIII. Неконтрольовані дані дозволяють припустити, що толерантність можна легше досягти із застосуванням pdFVIII низької чистоти, ніж рекомбінантного FVIII (rFVIII) (Kreuz *et al*, 1996; Gringeri *et al*, 2007; Kurth *et al*, 2011). Це залишається спірним і існує ціла низка досліджень, які показують, що на показники успіху тип продукту щодо ІТ не впливає (Mauser-BOschoten *et al*, 1995; Brackmann *et al*, 1996; Batlle *et al*, 1999; Rocino & de Biasi, 1999; Smith *et al*, 1999). Рандомізоване порівняння ефективності високих доз pdFVIII або rFVIII щодо ІТ у пацієнтів з високим ризиком ще незавершене (Gringeri, 2007). Перша лінія ІТ повинна проводитися з використанням rFVIII концентрату, якщо це частина клінічного випробування, і, як правило, проводиться з застосуванням продукту, використовуваного пацієнтом під час розвитку інгібітора.

Титр інгібітора на початку ІТ. Початковий титр є найбільш потужним предиктором успіху ІТ (Mariani *et al*, 1994; DiMichele & Kroner, 2002) і схеми, які уповільнюють лікування, поки інгібітор не опуститься нижче 10 БО/мл показують дуже високі показники успіху (Mauser-BOschoten *et al*, 1995; Rocino & de Biasi, 1999; Smith *et al*, 1999). Потрібно в середньому 5 місяців з моменту постановки діагнозу, щоб титри знизилися до <10 БО/мл в дослідженні I- ІТ (Hay & DiMichele, 2012). Показники відповіді на ІТ не знизилися, поки ІТ не уповільнилася на 5 років з моменту встановлення діагнозу в північноамериканському реєстрі ІТ (NAITR) (DiMichele & Kroner, 2002). Інгібітори, які не знизяться до <10 БО/мл протягом 12-24 місяців, часто відповідають гірше на ІТ. Кровотечі слід лікувати активованим рекомбінантним FVII (rFVIIa) протягом цього часу, щоб уникнути анамнестичної відповіді.

ІТ, таким чином, повинна бути затримана до зниження титру інгібітора нижче 10 БО/мл. Якщо інгібітор <10 БО/мл при першому виявленні, і не піднімається вище 10 БО/мл у наступні 1-2 тижні, ІТ потрібно починати швидко. Початок ІТ також необхідно розглянуто, якщо титр

інгібітора не впав нижче 10 БО/мл протягом 1 року або, якщо не було тенденції до зниження титру протягом цих перших 12 місяців.

Венозний доступ. Пристрій центрального венозного доступу (CVAD) зазвичай вставляється для полегшення ІТ. Деякі центри роблять спроби ІТ без використання CVAD, оскільки було показано, що інфекція негативно впливає на результат ІТ, особливо у пацієнтів з високим ризиком. Дослідження І-ІТ відзначило, що у пацієнтів з низьким ризиком інфекція або розміщення CVAD не впливали на досягнення толерантності або на час, необхідний для досягнення толерантності (Hay & DiMichele, 2012). Імплантовані CVADs мають набагато менше шансів інфекції під час ІТ, ніж зовнішні засоби, такі як катетери Hickman або Broviac (Hay & DiMichele, 2012).

Режим ІТ. Вибір режиму ІТ залишається проблематичним. І- ІТ і NAІТ показують, пацієнти з високим ризиком (піковий титр > 200 БО/мл, початковий титр > 10 БО/мл) найкраще досягають толерантності з використанням високих доз (100-200 МО/кг/добу FVIII) (Mariani *et al*, 1994; DiMichele & Kroner, 2002). Ці реєстри і дослідження І- ІТ показують, що схеми високих доз і низьких доз (50 МО/кг три рази на тиждень) в рівній мірі ефективні в індукції толерантності у пацієнтів з низьким ризиком (Mariani *et al*, 1994; Mauser-BOnschoten *et al*, 1995; DiMichele & Kroner, 2002; Hay & DiMichele, 2012). Таким чином, можна припустити, що 200 і 100 МО/кг/добу в рівній мірі ефективні для індукції толерантності у пацієнтів з низьким ризиком (Hay & DiMichele, 2012), а відносний ефект схем високих доз при кровотечі невідомий.

Низькодозова ІТ (50 МО/кг три рази на тиждень або через день) потребує більше часу для досягнення негативного титру Бетезди (DiMichele & Kroner, 2002; Hay & DiMichele, 2012) і асоціюється зі значно більшою інтеркурентною кровотечею перш, ніж титр Бетезди стає негативним, період, протягом якого відбувається 85% інтеркурентних кровотеч при ІТ (Hay & DiMichele, 2012).

Інгібітори низького титру (історичний піковий титр <5 БО/мл) зазвичай легко позбувається імуногенності при використанні низькодозових режимів (50 МО/кг через день) (Ter Avest *et al*, 2010).

Корекція дози під час ІТ. Більшість опублікованих схем ІТ, за рідкісним винятком (Smith *et al*, 1999), підтримують однакові дози FVIII, поки пацієнт не вважається толерантним. Корекція дози, проте, здійснювалася на емпіричній основі деякими клініцистами і три спостереження з дослідження І-ІТ стосуються цього: (i) результат не пов'язаний з дозою ІТ у пацієнтів з низьким ризиком; (ii) високодозова ІТ асоціюється зі статистично значущим зниженням кровотеч тільки на ранній стадії ІТ; (iii), хоча пацієнти з високими дозами досягають негативного титру Бетезди в три рази швидше, ніж з низькими дозами, час, необхідний для досягнення подальших етапів нормального відновлення і періоди напіврозпаду були аналогічними (Hay & DiMichele, 2012). Ці результати показують, що може бути так, що почавши з високих доз ІТ, можна зменшити дозу FVIII в ході ІТ без впливу на час, необхідний для досягнення толерантності, поки інтеркурентні кровотечі зводяться до мінімуму і функції суглобів зберігаються.

Важливо відзначити, що в дослідженні І- ІТ кількість кровотеч, що виникають в період між першим негативним аналізом Бетезда і толерантністю, була 56 в групі з низькою дозою і 7 в групі з високою дозою. Це не досягає статистичної значущості через порівняно невелику кількість пацієнтів, доступних для аналізу протягом цих фаз випробування, і дослідження не було достатньої сили, щоб виявити різницю. Вплив на довгострокові результати для суглобів цієї різниці в кількості кровотеч не відомий.

Більшість лікарів вважають, що всі пацієнти з історичним піковим титром > 5 БО/мл, які потребують ІТ, повинні починати з високих доз, щоб мінімізувати кровотечі. Проте, у пацієнтів з низьким ризиком зниження дози поетапно може зменшити витрати, оскільки немає збільшення кровотеч в період між інфузіями фактора згортання, які вимагають застосування обхідних препаратів. Не очікується, що ця стратегія збільшить час, необхідний для досягнення

толерантності (Hey & DiMichele, 2012). Хоча і не перевірена в контрольованих випробуваннях, аналогічна схема була успішною у невеликій серії пацієнтів (Smith *et al*, 1999).

Практичне ведення індукції імунологічної толерантності. Існує мало доказів для рекомендацій щодо проведення ПТ і наступний є прагматичним практичним методом консенсусу. Він визнає той факт, що точне вимірювання напіввиведення FVIII у пацієнтів з інгібітором з низьким титром для більшості центрів гемофілії представляє складність, оскільки нормальний напіврозпад FVIII у окремого пацієнта невідомий і що напіврозпад FVIII 6 год, ймовірно, буде занадто коротким, щоб бути підходящим критерієм толерантності. Визначення, що використовується для відновлення нормальної фармакокінетики, отже, є напіврозпад після вимивання > 7 год або вимірюваний мінімальний рівень FVIII через 48 годин у осіб, які отримують стандартну профілактику (20-50 МО/кг).

Схема підтримує розгляд можливого зниження дози, в той час як метою є мінімізувати крововиливи у суглоби та збереження довгострокового статусу суглоба шляхом адаптації до 24- або 48-год мінімального рівня ≥ 1 МО/дл, як тільки вони стають вимірюваними (Collins *et al*, 2009a).

Початкова схема. Якщо історичний піковий титр інгібітора <5 БО/мл, ПТ слід починати в дозі 50 МО/кг через день. Доза і частота повинні збільшуватися, якщо є кровотечі в період між інфузіями фактора згортання; це може потребувати щоденного лікування. Якщо титр інгібітора на ПТ підвищується понад 40 БО/мл, доза повинна бути збільшена до 200 МО/кг/добу (Mausser-BOnschoten *et al*, 1995; Ter Avest *et al*, 2010).

Якщо титр інгібітора 5-10 БО/мл, а історичний максимум від 5 до 200 БО/мл, ПТ має починатися з 100 МО/кг/добу. Якщо у пацієнта виникає гемартроз або інші значні кровотечі або, якщо титр інгібітора збільшується до > 200 БО/мл, ПТ повинна бути збільшена до 200 МО/кг/добу.

Якщо титр інгібітора ≥ 10 БО/мл або історичний максимум >200 БО/мл, ПТ повинна починатися з 200 МО/кг/добу.

Моніторинг та етапи. Титр інгібітора без вимивання спочатку повинен вимірюватися щотижня, щоб визначити піковий титр після початку ПТ, а потім щомісяця, щоб спостерігати відповідь на ПТ. Якщо тенденція до зниження спостерігається (20% зниження за 6-місячний період після досягнення пікового титру інгібітора), схему необхідно продовжити. Якщо є тенденція до збільшення або адекватна тенденція до зниження не спостерігалася за 6-місячний період, слід розглянути зміну режиму або припинити ПТ. Якщо схема <200 МО /кг/добу, її необхідно підвищити до цього рівня. Якщо вже є цей рівень, необхідно почати терапію другої лінії (див. розділ 6.1.7.).

Наступні етапи показують, що ПТ індукує толерантність і, отже, повинна бути продовжена.

1. Зниження титру інгібітора, принаймні, на 20% за кожні 6 місяців після досягнення піку титру.

2. Титр інгібітора стає негативним без вимивання. Коли титр Бетезди без вимивання негативний, лікування повинно тривати без змін. Добовий найнижчий рівень повинен вимірюватися, принаймні, щомісяця і записуватися IVR. Добовий найнижчий рівень спочатку буде <1 МО/дл і IVR низьким. З подальшим зниженням титру інгібітора IVR буде підвищуватися і, оскільки період напіврозпаду подовжується, добовий рівень буде спочатку вимірюваним, а потім буде підвищуватися. IVR корисне для планування замісної терапії FVIII, якщо виникають кровотечі.

3. Найнижчий рівень через 24 год ≥ 1 МО/дл після дози FVIII ПТ.

Якщо добовий найнижчий рівень є вимірюваним, титр інгібітора після вимивання (такий, що досягає базового рівня), повинен вимірюватися. Якщо титр є позитивним, не потрібно намагатися знижувати дозу, але якщо титр інгібітора негативний два рази поспіль, то необхідно розглянути зниження дози ПТ.

4. Зміна дози.

Зміна дози не повинна розглядатися у пацієнтів з високим ризиком і схему 200 МО/кг/добу слід продовжувати до досягнення толерантності.

Деякі лікарі розглядають зміну дози у пацієнтів з низьким ризиком, якщо титр Бетезди негативний, інші продовжують повну дозу ІТ в цій ситуації. Якщо доза знижується, Бетезди титр і добовий найнижчий рівень FVIII повинен вимірюватися, принаймні, щомісяця. Якщо добовий рівень залишається вимірюваним і титр інгібітора після вимивання негативний два рази поспіль, добова доза FVIII може бути знижена для збереження добового найнижчого рівня >1 МО/дл і для запобігання кровотечь.

5. Після зниження дози титр Бетезди і добовий найнижчий рівень FVIII повинен вимірюватися. Якщо титр Бетезди стає позитивним або добовий найнижчий рівень падає нижче 1 МО/дл або відбуваються кровотечі в період між інфузіями фактора згортання, то попередня доза FVIII повинна бути повторно розпочата.

6. Переведення на введення препарату через день.

Якщо доза FVIII була зменшена приблизно до 50 МО/кг/добу і найнижчий рівень залишається вище 1 МО/дл, необхідно розглянути лікування через день. Коли це трапляється, цілком імовірно, що збільшення сумарної дози FVIII буде необхідно для підтримання вимірюваного найнижчого 48-год. рівня. Лікування через день може бути потім повільно знижене, щоб підтримувати вимірний найнижчий 48-годинний рівень і попередити кровотечі.

7. Повернення до рутинної профілактики та підтвердження толерантності.

Толерантність може бути підтверджена шляхом демонстрації періоду напіврозпаду ≥ 7 годин після вимивання. Навпаки, коли доза через день знижена до 50 МО/кг або менше і 48 год. найнижчий рівень є вимірюваним, пацієнта можна вважати толерантним. На даному етапі рутинна профілактика повинна продовжуватися постійно. Діти з минулою історією інгібітора потребують вищих, ніж зазвичай, доз концентрату FVIII для профілактики, щоб підтримувати вимірювані найнижчі рівні (UKHCDO річні звіти доступні на сайті www.ukhcdo.org) і це, ймовірно, тому, що вони мають коротший період напіввиведення через дуже низький залишковий титр інгібітора, нижче межі виявлення.

8. Спостереження щодо потенційного рецидиву.

Оцінки ризику рецидиву після ІТ різні, в залежності від тривалості спостереження і визначень, що використовуються. Magiani *et al.*, (1994) повідомили про 15% загальний рецидив після 25 років спостереження. Дослідження I-ІТ повідомляє про 8% рецидивів протягом 12 місяців за допомогою чутливого фармакокінетичного визначення успіху (Hay & DiMichele, 2012). Виходячи з цього, ми пропонуємо щомісячні оцінки як титру Бетезди, так і 48-год. найнижчих рівнів FVIII протягом не менше 6 місяців, а потім кожні 2 місяці моніторингу до одного року з метою виявлення раннього рецидиву. Якщо виникають рецидиви, увага повинна бути приділена негайному початку ІТ.

Неадекватна відповідь на ІТ/невдала терапія першої лінії. Якщо вважається, що терапія першої лінії не ефективна або невдала, повинні бути переглянуті стратегії, не перериваючи ІТ. Варіанти другої лінії, які повинні бути розглянуті, включають відміну ІТ, збільшення дози FVIII до 200 МО/кг/добу, перехід на pdFVIII з високим вмістом фактору фон Віллебранда (VWF), додавання імуносупресії або поєднання цих стратегій.

Застосування pdFVIII з високим вмістом VWF, яке було пов'язане з випадковими повідомленнями про успіх, а ризики, пов'язані з наявністю довгострокового інгібітора, можуть переважувати дуже маленький потенційний ризик передачі хвороби з кров'ю. Є також окремі повідомлення про застосування ритуксимабу у пацієнтів, у яких була невдала звичайна ІТ зі змішаними відповідями (Mathias *et al*, 2004; Carcao *et al*, 2006; Collins *et al*, 2009b). Послідовна національна когорта з 15 пацієнтів, які отримували ритуксимаб в якості терапії порятунку після невдачі ІТ першої лінії, повідомила, що монотерапія ритуксимабом навряд чи буде успішною і що лікування повинно бути комбінованим зі стандартними схемами ІТ. Лише меншість (14%) пацієнтів досягли повної та стійкої ремісії, але 58% пацієнтів, які отримували ритуксимаб і FVIII мали зниження титру інгібітора, так що кровоточ можна було б запобігти і лікувати з використанням концентрату FVIII (Collins *et al*, 2009b).

Легка/помірна гемофілія А. Хворі з легкою/помірною гемофілією, у яких формується інгібітор, гірше відповідають на імунну толерантність порівняно з пацієнтами з важкою формою гемофілії (Hay *et al*, 1998). У деяких пацієнтів інгібітор вступає в перехресну реакцію і призводить до падіння до базових рівнів FVIII і погіршує фенотип кровотечі. Уникання концентрату FVIII часто дозволяє рівням титру інгібітора знижуватися, а рівням плазмового FVIII повернутися до вихідного, проте, толерантність не обов'язково досягається і повторні дози часто призводять до повернення інгібітора. ПТ не повинна використовуватися в якості першої лінії терапії, але повинна бути зарезервована для тих, хто має рецидивуючі кровотечі. ПТ можна розглядати у пацієнтів, які потребують планової операції, але потенційна користь позбавлення імуногенності повинна зважуватися з урахуванням ризику підвищення титру інгібітора і зменшення базового рівня FVIII. У пацієнтів з надбаною гемофілією необхідно враховувати тип кровотеч і імоносупресію.

Індукція імунної толерантності: гемофілія В. Індукція імунної толерантності при гемофілії В повинна бути ретельно продумана, оскільки показники успіху невеликі (25%) і є ризику анафілаксії і необоротного нефротичного синдрому (Ewenstein *et al*, 1997; Warrior, 1998; DiMichele & Kroner, 2002). Схеми аналогічні тим, які використовуються при гемофілії А, у тому числі низькі і високі дози концентрату FIX і модифікована схема Мальме. NAITR повідомляє про 31% успіху (5/16) з застосуванням середньої дози 100 МО/кг/добу. Було недостатньо даних, щоб диференціювати результати між різними дозами препаратів, але пацієнти з алергічним фенотипом і сімейним анамнезом інгібіторів мали більш несприятливий результат (DiMichele & Kroner, 2002; DiMichele, 2009).

Успішна ПТ з використанням протоколу Мальмо повідомлялася у шести з семи пацієнтів, хоча двоє потребували двох або більше курсів ПТ і у одного був рецидив через 6 місяців (Freiburghaus *et al*, 1999). Окремі повідомлення про випадки підтримують роль імуносупресії в якості компонента ПТ, застосовуваної у пацієнтів з гемофілією В. Повідомлялося про успіх у пацієнтів з алергічним фенотипом з застосуванням початкової десенсибілізації стероїдами, внутрішньовенного імуноглобуліну та збільшення доз FIX з наступним режимом Мальмо (Cunry *et al*, 2007) зі спостереженням подальшого успіху у 2/4 хворих з використанням такого ж підходу (неопубліковані спостереження, Liesner R.). Цей підхід вимагає інтенсивного стаціонарного моніторингу і щоденного аналізу сечі. Інші повідомили про успішну десенсибілізацію до FIX, полегшуючи введення FIX в рамках ПТ (Alexander *et al*, 2008; Chuansumrit *et al*, 2008). Мукофенолату мофетил в комбінації з дексаметазоном, внутрішньовенним імуноглобуліном і високими дозами FIX з успіхом використали у кількох пацієнтів (Klarmann *et al*, 2008а, б). Циклоспорин успішно застосовувався у одного пацієнта (Cross & Van den Berg, 2007), а ритуксимаб застосовувався як частина режиму лікування з різними результатами в повідомленні про один випадок або про невелику серію випадків (Mathias *et al*, 2004; Фокс *et al*, 2006; Alexander *et al*, 2008; Chuansumrit *et al*, 2008; Beutel *et al*, 2009).

Рекомендації

- Індукція імунної толерантності рекомендується у пацієнтів з важкою формою гемофілії А і стійким інгібітором, який перешкоджає профілактиці або лікуванню кровотеч стандартними дозами FVIII (Рівень 1В).

- Ймовірність хорошого результату ПТ може бути оцінена з використанням пікового титру інгібітора в анамнезі і початкового титру (низький ризик: <200 і <10 БО/мл, відповідно) (Рівень 1С).

- Індукція імунної толерантності має бути розпочата якнайшвидше після підтвердження інгібітора і коли титр <10 БО/мл (Рівень 1В).

- Якщо титр інгібітора > 10 БО/мл на момент встановлення діагнозу, початок має бути відкладено, поки він не впаде нижче 10 БО/мл (Рівень 1В). Якщо цього не сталося через 1 рік, увага повинна бути приділена початку ПТ (Рівень 2С).

- Якщо титр інгібітора в анамнезі <5 БО/мл, ПТ необхідно почати в дозі 50 МО/кг через день (Рівень 2В).

- Якщо початковий титр інгібітора <10 БО/мл і пік в анамнезі <200 БО/мл ПТ потрібно починати з 100 МО/кг/добу, якщо пік не <5 БО/мл (див. вище) (Рівень 2В).
- Якщо початковий титр інгібітора >10 БО/мл або історичний пік >200 БО/мл ПТ має починатися з 200 МО/кг/добу (Рівень 2В).
- Якщо режим ПТ 50 МО/кг через день або 100 МО/кг/добу ускладнюється кровотечею, дозу потрібно збільшувати поетапно до 200 МО/кг/добу до досягнення контролю кровотечі (Рівень 2В).
- Індукція імунної толерантності повинна тривати до тих пір, поки не буде переконливої тенденції до зниження титру інгібітора (20% за 6-місячний період після досягнення піку титру інгібітора) і перерви в ПТ необхідно уникати (Рівень 2С).
- Зниження дози може розглядатися у пацієнтів з низьким ризиком, як тільки титр Бетезди з вимиванням негативний два рази поспіль і найнижчий добовий рівень FVIII \geq 1 МО/дл. Доза FVIII повинна бути зменшена зі збереженням найнижчого добового рівня \geq 1 МО/дл і мінімізацією кровотеч в період між інфузіями фактора згортання (Рівень 2С).
- Як тільки доза FVIII знижується до \leq 50 МО/кг через день при збереженні найнижчого рівня FVIII >1 МО/дл або напіврозпад FVIII після вимивання становить >7 год, пацієнт може вважатися толерантним (ступінь 2С).
- Якщо недостатнє зниження титру інгібітора (зниження на 20% протягом 6-місячного періоду), може бути розглянута альтернативна стратегія. Варіанти включають збільшення дози FVIII, введення рdFVIII, імуносупресію ритуксимабом або припинення ПТ (ступінь 2С). Якщо немає адекватної відповіді протягом 6 місяців після введення другої лінії терапії, ПТ необхідно припинити (Рівень 2С).
- Особлива увага повинна бути приділена спробі індукувати імунну толерантність у пацієнтів з гемофілією В, враховуючи відносно низькі показники відповіді і ризик анафілаксії і нефротичного синдрому. Повідомлялося про успішне позбавлення імуногенності, і додавання імуносупресії до ПТ асоціювалося з найвищими показниками успішності (Рівень 2С).
- У хворих з легкою/помірною гемофілією А та інгібітором спроба обхідного препарату має передувати розгляду ПТ, показники успіху якої є низькими в цій групі. (Рівень 1С).
- У хворих з легкою/помірною гемофілією А та інгібітором, який асоціюється з фенотипом кровотечі, аналогічним набутій гемофілії А, необхідно спробувати імуносупресії (Рівень 2С).
- Індукція імунної толерантності повинна проводитися під наглядом Центру гемофілії з досвідом у лікуванні інгібітора, як визначається Національною класифікацією допомоги. (Рівень 1С).

Лікування кровотеч

Важливе значення має регулярний клінічний огляд досвідченими клініцистами з оцінкою принаймні щодня. Більш серйозні кровотечі вимагають більш інтенсивного нагляду, і стаціонарне лікування може бути необхідним для забезпечення своєчасного введення гемостатичних засобів. Кровотечі необхідно лікувати на ранніх стадіях (протягом 2 год) (Salaj *et al*, 2009; Kavakli *et al*, 2010; Berntrop, 2011), щоб мінімізувати їх обсяг та пов'язані з ними захворюваності та зменшити кількість гемостатичних засобів. Пацієнти та їх сім'ї повинні бути поставлені на домашнє лікування якомога раніше і повинні бути навченими рано розпізнавати симптоми кровотечі та отримати інструкцію про початкової схеми лікування. Пацієнти та їх сім'ї потребують цілодобовий доступ до досвідчених лікарів за порадою і для клінічного огляду. Резистентні до лікування кровотечі повинні ідентифікуватися об'єктивно, а лікування повинно рано змінюватися (Berntrop *et al*, 2011).

Гемостатичні засоби. З часу виходу попередньої настанови (Nau *et al*, 2006), не з'явилися ніякі нові засоби, хоча низка нових засобів знаходиться в стадії розробки.

Пацієнти з низьким титром інгібітора можуть відповідати на більш високі, ніж звичайні дози FVIII/FIX. Пацієнти, які є респондентами з високою відповіддю, як правило, отримують

FVIII/FIX тільки при сильних кровотечах. Дози, необхідні для нейтралізації інгібітора і підвищення рівня FVIII/FIX, коливаються в широких межах і існують різні (неперевірені) алгоритми доз (Gringeri & Mannucci, 2005; Kempton & White, 2009). У пацієнтів, які отримували FVIII/FIX, необхідно регулярно (мінімум щодня) контролювати рівні FVIII/FIX, щоб виявити будь-яке збільшення активності інгібітора.

Пацієнти з легкою гемофілією А і інгібітором повинні мати спробу DDAVP з вимірюванням рівнів FVIII до і після (0,5, 1 і 4 год). Якщо відповідь адекватна, цей засіб в комбінації з транексамовою кислотою повинен застосовуватися при кровотечах, які ймовірно, дадуть відповідь. Важливо уникнути впливу FVIII у пацієнтів з легкою гемофілією А і історією інгібітора, якщо це можливо, щоб зменшити ризик стимулювання перехресної реакції інгібітора, який знижує рівень базового FVIII і погіршує фенотип кровотечі у пацієнта. Цього можна досягти при застосуванні активованого рекомбінантного фактора VII (rFVIIa) або DDAVP, залежно від тяжкості кровотечі і зареєстрованої відповіді на DDAVP.

У пацієнтів, які не відповідають на FVIII/FIX, або у яких необхідно уникнення FVIII/FIX, rFVIIa або активовані концентрати протромбінового комплексу (АКПК) є методом вибору. Єдиний наявний в даний час АКПК – це Інгібітор обходу активності FVIII (FEIBA). Обидва препарати обходу ефективні при малих і великих кровотечах, і кровотеча може відповісти на один препарат, коли з іншими не вдалося досягнення гемостазу. Дослідження вивчали дози rFVIIa і порівнювали ефективність FEIBA і rFVIIa у веденні раннього гемартрозу. Дослідження інших видів кровотеч і важкого гемартрозу не проводилися.

Доза і частота rFVIIa. У рандомізованих дослідженнях порівнювалось кілька стандартних доз rFVIIa (90 мкг/кг) з однією високою дозою для лікування гемартрозу. Дослідження були невеликими і використовували різні показники ефективності, але припускають, що разова доза rFVIIa (270 мкг/кг) є настільки ж ефективною і безпечною, як і три дози 90 мкг/кг. Рандомізоване дослідження порівнювало ці схеми у 18 пацієнтів і показало аналогічну ефективність використання та медіанну rFVIIa (Santagostino *et al*, 2006). Аналогічні результати були отримані в рандомізованому перехресному подвійному сліпому дослідженні (Kavalki *et al*, 2006). Порівняльні дослідження одноразової дози rFVIIa 270 мкг/кг у порівнянні з однієї або двома дозами rFVIIa 90 мкг/кг не проводилися, хоча середня кількість необхідних інфузій для лікування гемартрозу була 2·4 (У тому числі одне консолідаційне лікування) (Key *et al*, 1998), і це має бути визнано в будь-якому аналізі економічної ефективності.

Порівняння rFVIIa і FEIBA. Проспективне рандомізоване несліпе перехресне дослідження порівнювало FEIBA (75-100 МО/кг) з двома дозами rFVIIa (90-120 мкг/кг 2 год один від одного) для лікування гемартрозу в домашніх умовах. Аналогічна ефективність спостерігалася, хоча попередньо визначені статистичні критерії дослідження еквівалентності не були виконані. Жоден засіб не є кращим в будь-який момент часу (Astermark *et al*, 2007).

Порівняння високих доз rFVIIa трьома способами, стандартної дози rFVIIa і FEIBA для лікування ранніх гемартрозів повідомлялося в рандомізованому перехресному подвійному сліпому дослідженні за участю 27 пацієнтів. Дві групи з rFVIIa мали аналогічну потребу в додатковому гемостатичному лікуванні. Група FEIBA потребує значно більше додаткового лікування в порівнянні з групою на високих дозах rFVIIa і тенденції до більшого додаткового лікування в порівнянні зі стандартною дозою (90 мкг/кг) rFVIIa. У Кокранівському огляді ефективності rFVIIa і АКПК, вони були єдиними дослідженнями, визначеними як відповідні для аналізу з 10 знайдених випробувань. Проте, автори визначили методологічні недоліки в обох дослідженнях і дійшли висновку, що гемостатична ефективність між FEIBA і rFVIIa була аналогічною (Iorio *et al*, 2010a).

Низка факторів може впливати на результати та висновки цих досліджень, у тому числі невелика кількість пацієнтів, різного ступеня тяжкості кровотечі фенотип, наявність цільових суглобів, суб'єктивність оцінки ефективності лікування пацієнта, засліплений або несліпий тип деяких досліджень і різні критерії включення. Фактори, які можуть вплинути на відповідь на обхідні засоби, недавно були узагальнені (Berntorp, 2009).

Висновки. При ранньому гемартрозі, який лікується в домашніх умовах, одна доза rFVIIa 270 мкг/кг є настільки ж ефективною і безпечною, як три дози rFVIIa 90 мкг/кг. Порівняльні дослідження однієї дози rFVIIa 270 мкг/кг у порівнянні з однією або двома дозами rFVIIa 90 мкг/кг не проводилися. Одноразова доза FEIBA виявилася настільки ж ефективною, як дві стандартні дози rFVIIa, введені з інтервалом через 2 години. Одна висока доза rFVIIa може бути більш ефективною, ніж одноразова доза FEIBA 9 год після лікування.

Інші варіанти лікування. Методи лікування, такі, як плазмаферез з імуноадсорбцією і високі дози FVIII слід розглядати залежно від клінічної ситуації і особливо, якщо відповідь на обхідні засоби недостатня, хоча засоби для цього способу лікування не набули широкого застосування.

Транексамову кислоту слід розглядати при всіх кровотечах, які лікують з rFVIIa, але особливо вона важлива при кровотечах слизових оболонок. Існують побоювання з приводу супутнього використання транексамової кислоти з FEIBA, але повідомлення про ускладнення дуже рідкісні і багато лікарів застосовують транексамову кислоту з FEIBA (Tuyet Tran *et al*, 2011; Holmström *et al*, 2012).

Пацієнти, які отримують обхідні засоби, піддаються ризику тромбозу, особливо дорослі з відповідними супутніми захворюваннями, і повинні регулярно контролюватися клінічно щодо таких подій (Aledort, 2004; Summer *et al*, 2007; Baudo *et al*, 2012).

Послідовна або комбінована терапія. Комбіноване лікування з застосуванням rFVIIa і FEIBA може діяти синергічно у деяких пацієнтів і може розглядатися при небезпечних для життя і здоров'я кровотечах, які не відповідають на лікування або обхідні засоби як монотерапію. Обхідні засоби можна вводити послідовно або в комбінації (Schneiderman *et al*, 2007; Martinowitz *et al*, 2009; Gringeri *et al*, 2011). Ця стратегія лікування є неліцензованою, повідомлялася лише у невеликій кількості пацієнтів і має потенціал спричинення венозних і артеріальних тромбозів, особливо у літніх пацієнтів та у пацієнтів з набутим фактором ризику тромбозу. Автори знають про неопубліковані венозні тромбози, пов'язані з комбінованим лікуванням, і його слід розглядати тільки у виняткових обставинах (Ingerslev & Sørensen, 2011). Консенсусна заява обговорювала потенційну роль послідовної комбінованої терапії (Teitel *et al*, 2007).

Інгібітори FIX, пов'язані з алергічними реакціями. Пацієнти, які мали серйозні реакції, пов'язані з концентратами, що містять FIX, повинні отримувати лікування кровотеч rFVIIa (Warrier, 1998; Chitlur *et al*, 2009).

Лікування специфічних проблем кровотеч

Рекомендації стосуються конкретних клінічних ситуацій, але за відсутності клінічних випробувань вони обов'язково здійснюються на основі консенсусу.

Крововиливи в м'які тканини. Або rFVIIa 90 мкг/кг 2-3 щогодини з оцінки після кожної дози або FEIBA 50-100 од/кг з оглядом через 8 годин. Якщо є часткова відповідь після трьох доз rFVIIa або 8 год після FEIBA, необхідно розглянути питання про продовження такого ж режиму і провести повторну оцінку через 24 год або збільшення дози або частоти введення. Загальна доза FEIBA не повинна перевищувати 200 МО/кг/добу. Якщо відповідь не спостерігається, або кровотеча погіршується, необхідно перейти на альтернативний обхідний засіб. Лікування слід продовжувати до повного відновлення функцій м'язів зі зниженням дози і частоти при спостереженні поліпшення.

Крововиливи в суглоби. Слід розглянути іммобілізацію ураженого суглоба і використання пакетів з льодом. Неускладнений гемартроз необхідно лікувати за тим же протоколом лікування, що і кровотечі м'яких тканин і лікування повинно продовжуватися до повного відновлення суглобів, знову ж таки, знижуючи дози і частоту з поліпшенням в суглобі. Ранній гемартроз можна лікувати одноразовим введенням rFVIIa 270 мкг/кг і оцінити через 4-6 ч.

Внутрішньомозкові крововиливи. Лікування слід починати з rFVIIa або FEIBA, як тільки діагноз підозрюється (rFVIIa 90-120 мкг/кг кожні 2 години і оцінити відповідь після двох застосувань або FEIBA 100 МО/кг з оцінкою через 4 год). Якщо титр інгібітора низький, слід розглянути концентрат rFVII/ FIX з регулярним моніторингом FVIII/ FIX та перехід на обхідний засіб, якщо титр інгібітора зростає. Доза або частота повинні збільшуватися, якщо є часткова відповідь і лікування має бути переключено на альтернативний засіб, якщо немає відповіді або спостерігається погіршення. Максимальна доза 200 МО/кг/добу FEIBA, ймовірно, буде перевищена в цих обставинах і це розумно залежно від конкретного випадку. Якщо відповідь на альтернативний засіб не є адекватною, може бути розглянуте послідовне лікування цими двома засобами. Інтенсивне лікування слід продовжувати протягом не менше 5 днів з регулярною радіологічною оцінкою. Повільне зниження дози і частоти може бути, коли спостерігається поліпшення. Ефективність 100% для позамозкових крововиливів і 82% для внутрішньомозкових крововиливів з застосуванням "стандартних" доз rFVIIa недавно була повідомлена (Nakar *et al*, 2010).

Методи лікування, такі, як rFVIII/ FIX з плазмовою заміною слід розглядати залежно від клінічних обставин і відповіді. Профілактичне лікування з rFVIIa або FEIBA повинно розпочинатися, як тільки припинився крововилив і тривати протягом принаймні 6 місяців.

Рекомендації

- На місцях повинні бути облаштування для лікування кровотеч впродовж 2-х год вдома або в лікарні. Пацієнти повинні отримувати домашнє лікування за узгодженими початковими схемами, як тільки це практично можливо разом з налаштуваннями зі швидкого доступу до лікарні або консультації досвідченого клініциста (Рівень 2C).

- Крововиливи можна лікувати великими дозами FVIII/ FIX у пацієнтів з низькою відповіддю і FEIBA або rFVIIa у пацієнтів з високою відповіддю. FVIII може розглядатися при кровотечах у пацієнтів з високою відповіддю з низьким титром антитіл. У пацієнтів з низькою відповіддю з низьким титром інгібіторів краще збільшити частоту застосування FVIII/ FIX, а не збільшення дози (Рівень 2C).

- Пацієнти, які зазнали алергічну реакцію на FIX, повинні отримати лікування rFVIIa (Рівень 1C).

- Разова доза FEIBA (50-100 мкг/кг), разова висока доза (270 мкг/кг) rFVIIa або 1-3 стандартні дози (90 мкг/кг) rFVIIa є варіантами лікування ранніх гемартрозів (Рівень 1B).

- Лікування крововиливів поза суглобами повинно проводитися із застосуванням FVIII/ FIX або стандартних доз FEIBA або rFVIIa до появи подальших даних (Рівень 2C).

- Транексамова кислота повинна розглядатися у всіх пацієнтів, які не отримують високі дози FEIBA (> 200 МО/кг/день), але особливо важлива для лікування кровотеч слизових (Рівень 2C).

- Деякі кровотечі, які не відповідають на обхідні засоби, можна успішно лікувати шляхом видалення інгібітора з використанням плазмаферезу та іммуноадсорбції разом з високими дозами фактора концентрату VIII/ IX (Рівень 2B).

- Комбіноване лікування з rFVIIa і FEIBA повинно розглядатися тільки з приводу небезпечних для життя чи здоров'я кінцівки кровотеч, які не відповідають на будь-який засіб, використовуваний окремо (Рівень 2C).

- Пацієнти з легкою/помірною гемофілією A з високою поширеністю інгібіторних мутацій або сімейною історією інгібітора, повинні лікуватися з DDAVP, щоб уникнути впливу FVIII (Рівень 1C).

- Пацієнти з легкою/помірною гемофілією A та інгібіторами повинні лікуватися з DDAVP, включаючи 4 год без зниження FVIII рівнів, і цей засіб у поєднанні з транексамовою кислотою повинен застосовуватися по можливості, щоб уникнути впливу FVIII (Рівень 2C).

- Лікування кровотечі залежить від її локалізації і тяжкості, відомостей про титр інгібітора і попередню відповідь на обхідні засоби і чи пацієнт має низьку або високу відповідь (Рівень 2C).

Хірургія

Хірургічні втручання у пацієнтів з інгібіторами – це процедури високого ризику, до яких не слід ставитися легковажно, оскільки немає жодного засобу, який би міг гарантувати гемостаз. У деяких випадках в інтересах пацієнта краще не вживати такі процедури. Гемостаз повинен бути адекватним у перити післяопераційних періодах для сприяння загоєнню ран і проведенню фізіотерапії та реабілітації після великих операцій на суглобах.

Якщо пацієнт має низький титр антитіл, високі і часті дози FVIII/FIX можуть бути застосовані. У пацієнтів слід ретельно контролювати рівні FVIII/FIX і спостерігати щодо розвитку анамнестичної відповіді, яка може швидко зробити FVIII/FIX неефективними. У хворих з легкою/помірною гемофілією і попереднім інгібітором слід розглядати rFVIIa, щоб уникнути анамнестичних відповідей. Малі процедури можуть бути підтримані DDAVP, якщо відповідь є адекватною.

rFVIIa і FEIBA і були успішно використані для підтримання хірургічного втручання і вважається, що вони можуть один одного взаємозамінювати, оскільки обидва пропонують ефективний гемостаз у 80-90% пацієнтів (Quintana-Molina *et al*, 2004; Tjønnfjord, 2004; Obergfell *et al*, 2008; Teitel *et al*, 2009; Rodri'guez-Merchan *et al*, 2010; Takedani *et al*, 2010; Rangarajan *et al*, 2011).

Доза і тривалість застосування цих засобів при різних видах хірургічного втручання не стандартизовані. Консенсусний протокол з застосування rFVIIa при планових ортопедичних хірургічних втручаннях має бути опублікованим (Giangrande *et al*, 2009). Повідомлялось про введення rFVIIa безперервною інфузією у клінічних дослідженнях, але дані про його ефективність є непослідовними і цей підхід не ліцензований (Smith *et al*, 2001; Ludlam *et al*, 2003; Pruthi *et al*, 2007). FEIBA, як правило, застосовується в дозі 75-100 одиниць кожні 8-12 год.

Вибір обхідного засобу для конкретного пацієнта, який потребує хірургічного втручання, залежить від відповіді пацієнта на обхідні засоби з приводу попереднього лікування кровотечі, досвіду Центру лікування, венозного доступу, історії з анамнезом FEIBA та вартості. При важкій формі гемофілії А анамнез не змінить фенотип кровотечі або відповідь на FEIBA, але виключає можливість застосування FVIII в якості короткотривалого заходу для лікування неконтрольованої кровотечі. Комплексні протоколи, які використовують rFVIIa в початковому періопераційному періоді з переведенням на FEIBA для тривалої післяопераційної реабілітації, успішно застосовувалися в декількох випадках (Тейтель та ін, 2009). Маленькі діти, які очікують ПТ, повинні мати хірургічні процедури з rFVIIa.

Обидва продукти є потенційно тромбогенними, і тромботичні події були зареєстровані у осіб з додатковими факторами ризику та/або коли доза має перевищити ліцензовані рекомендації (Aledort, 2004; Teitel & Poon, 2004). Антифібринолітичні засоби, такі як транексамова кислота, можуть застосовуватися з rFVIIa (Schulman *et al*, 1998). Застосування транексамової кислоти з FEIBA не рекомендується згідно з резюме характеристик продукту, але вона була застосована в цій ситуації без побічних ефектів (Holmström *et al*, 2012).

Рекомендації

- **Операції у пацієнтів з інгібіторами повинні проводитися в Центрах комплексної допомоги при гемофілії з досвідом роботи в хірургічному лікуванні пацієнтів з інгібіторами і цілодобовим доступом до консультації спеціалістів (Рівень 1С). Гемостаз не може бути гарантованим з будь-якими доступними гемостатичними засобами, таким чином, хірургічні процедури повинні проводитися тільки після ретельної оцінки потенційних ризиків і користі (Рівень 1В).**

- **FVIII/FIX може застосовуватися, якщо може бути досягнуто задовільного рівня в плазмі (Рівень 1С).**

- **rFVIIa або FEIBA можна застосовувати в рекомендованих ліцензією дозах (Рівень 2С). Якщо початкова обхідна терапія не вдається, може бути застосований альтернативний обхідний засіб.**

Профілактика у пацієнтів з інгібітором

Більшість пацієнтів з інгібіторами не можуть використовувати FVIII/FIX для профілактики, оскільки період напіврозпаду занадто короткий, хоча лікування один або два рази на день може бути ефективним у пацієнтів з інгібіторами з низькими титрами. Дослідження FEIBA і rFVIIa показали зниження частоти кровотеч, підтримку або поліпшення оцінок суглобів і поліпшення якості життя (табл. III). FEIBA асоціюється з анамнезом і не повинен застосовуватися у тих, у кого планується ПТ.

Були опубліковані два перспективні дослідження. Дослідження ProFEIBA порівнювало профілактику FEIBA 85 МО/кг 3 дні на тиждень з лікуванням за вимогою, і показало зниження загальної кількості кровотеч з 13 до 5 протягом 6-місячного періоду. Дослідження було рандомізованим перехресним за дизайном. Середня кількість гемартрозів під час 6 місячної профілактики була 4,2 і 6/26 оцінюваних пацієнтів не мали кровотеч під час профілактики (Leissinger *et al*, 2011). Проспективне дослідження rFVIIa показало зниження крововиливів у суглоби в середньому з 14 впродовж 3-місячного періоду лікування на вимогу до в середньому приблизно 8 і 4 протягом 3 місяців на дозах 90 або 270 мкг/кг/день відповідно. Не було статистично значущої різниці між дозами 90 і 270 мкг/кг (Konkle *et al*, 2007). Це дослідження не було рандомізованим перехресним за дизайном. Дані, отже, менш надійні і той факт, що зниження показників кровотеч, як тривало і після rFVIIa профілактики, припинилося, можливо, це було випадковим. Жоден обхідний засіб повністю не запобігав кровотечі у більшості пацієнтів, хоча обидва показали значне зниження частоти, але результати не можна порівнювати. Не відомо також, чи зниження кровотеч впливає на користь з точки зору патології суглоба, але, враховуючи кількість гемартрозів, які спостерігалися, запобігання прогресії артропатії навряд чи відбудеться. Крім того, не відомо, чи показники кровотеч будуть зменшуватися далі з тривалим періодом профілактики або, чи нижчі дози препаратів настільки ж ефективні.

Таблиця III. Дослідження, що вивчають профілактику обхідними засобами

Дослідження	Пацієнти	Схеми	Результат
Leissinger та ін (2011)	26 дорослих і дітей	FEIBA 85 МО/кг \pm 15%3 не послідовних дні на тиждень	62% зниження всіх кровотеч, 61% зниження крововиливів у суглоби порівняно з лікуванням на вимогу
Konkle та ін (2007)	22 випадки 5·1-50·5 років	rFVIIa 90 проти 270 мкг/кг/день 3 місяці лікування та 3 місяці спостереження	45% і 59%-ве зниження кровотеч
Kreuz та ін (2000)	22 дітей 0·1-6 років	FEIBA під час ПТ 50-100 МО/кг/добу	Медіана річної захворюваності на гемартроз 1 (0-6)
Valentino (2004)	9 дітей 6 на ПТ	FEIBA 75-100 МО/кг	Зниження гемартроза під час лікування FEIBA
Hilgartner та ін (2003)	7 дітей	FEIBA 50-100 МО/кг Через день або х 3/тижні	5/7 прогресування артропатії 4/7 нових уражених цільових суглобів
DiMichele і Ne'grier (2006)	14 пацієнтів	FEIBA 15-100 МО/кг Щодня – х 1/ тиждень	Крововиливи у суглоби зменшилися у 83%. У 8/13 підтримувався стан суглоба, у 3/13 стан суглоба покращився
Leissinger та ін (2007)	5 пацієнтів 3-16 років	FEIBA 5-75 МО/кг/тиж або 100 МО/кг/добу	Зниження крововиливів у суглоби підтримання або поліпшення оцінок суглобів
Valentino (2009)	6 пацієнтів 3-7-24 роки	FEIBA 100 МО/кг/добу або 50-75 МО/кг кожен 3 день	Зниження крововиливи Поліпшення ортопедичного стану Поліпшення якості життя
Morfini та ін (2007)	13 дорослих і дітей	rFVIIa 200 мкг/кг/тиждень	Зниження частоти кровотеч

Не дивно, що два проспективних дослідження мають нижчі результати порівняно з результатами більшості опублікованої літератури, хоча обидва дослідження включали тільки пацієнтів з високою частотою кровотеч. Доступні дані переконливо підтверджують думку, що профілактика шунтуванням не так ефективна, як FVIII/IX, і це підсилює рекомендацію позбавляти імунотенності інгібітора якомога раніше. Як і у пацієнтів без інгібіторів, кращий шанс запобігти артропатії – це початок первинної профілактики у дітей з раннього віку без істотного пошкодження суглобів. Багато з опублікованих досліджень з профілактики інгібітора були проведені у літніх пацієнтів зі значною артропатією, де користь важко продемонструвати. Дослідження у дітей з хорошою базовою функцією суглобів потрібні для вирішення цього питання.

Існують різні профілактичні схеми терапії щодо дози і частота інфузій. Оптимальні схеми для обох засобів необхідно встановити і прийняти рішення щодо факторів з потенціалом ПТ, частоти інфузій, попередньої відповіді на обхідні засоби і вартості лікування. Довший період напіврозпаду FEIBA може зробити це більш практичним для багатьох пацієнтів.

Пацієнтів, у яких ведеться ПТ, або якщо ПТ була невдалою, можуть бути використані rFVIIa або FEIBA. Зазвичай використовуювані схеми лікування rFVIIa 90 мкг/кг на день або на FEIBA 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 невдалим, то збільшення частоти інфузій FEIBA при збереженні тієї ж загальної дози буде більш економічно ефективним варіантом, ніж збільшення дози. Аналогічно з rFVIIa, якщо кровотечі тривають, незважаючи на 90 мкг/кг rFVIIa, щоденне збільшення дози було неефективним (Konkle *et al*, 2007), а також збільшення частоти дози є більш логічним підходом.

Рекомендації

- Профілактика обхідним засобом повинна розглядатися у маленьких дітей після першого гемартрозу, щоб зменшити ризик артропатії (Рівень 2C).
- Якщо потрібна профілактика у пацієнтів, які очікують ПТ, необхідно застосовувати rFVIIa (Рівень 2C).
- Профілактика обхідними засобами у хворих на ПТ повинна пройти пробне зниження, коли відновлення FVIII є вимірюваним, і припинитися, коли титр Бетезди негативний, припускаючи, що в результаті значних кровотеч в період між інфузіями фактора згортання не буде (Рівень 2C).
- Профілактика може розглядатися у літніх пацієнтів з рецидивуючими кровотечами або прогресивною артропатією (Рівень 2C).
- Вибір продукту для профілактики слід розглядати на індивідуальній основі, з урахуванням попередньої відповіді на лікування, шляху введення і вартості (Рівень 2C).
- Якщо первинний режим є невдалим, збільшення частоти інфузій, швидше за все, буде більш ефективним, ніж збільшені дози (Рівень 2C).

Моніторинг обхідних засобів

Немає підтверджених лабораторних тестів для контролю обхідних засобів в умовах кровотечі або під час операції у пацієнтів з інгібіторами. Тести, такі як аналіз утворення тромбіну (TGA), автоматизована калібрована тромбографія і тромбеластографія (CAT)/тромбеластометрія (ROTEM) усі були використані в якості інструментів дослідження (Dargaud *et al*, 2010). Ці тести не стандартизовані щодо реагентів і техніки, тому результати не можна порівнювати (Dargaud *et al*, 2007; Lewis *et al*, 2007; Van Veen *et al*, 2008). SSC FVIII/IX ISTH створила робочі групи для полегшення стандартизації. У разі TGA і CAT, rFVIIa FEIBA не може порівнюватися безпосередньо (Van Veen *et al*, 2008) і тромбіну з rFVIIa не може бути оцінена в бідній на тромбоцити плазмі (Dargaud *et al*, 2008; Van Veen *et al*, 2008).

Рекомендація

- Лабораторні тести для контролю та визначення дози обхідного засобу терапії у пацієнтів з інгібіторами не рекомендується поза клінічних випробувань (Рівень 2C).

Заява про обмежену відповідальність

У той час, як рекомендації та інформація в цій настанові вважаються правдивими і точними на момент друку, ані автори, ані UKHCDO, ані Британське товариство гематології, ані видавець не несуть юридичної відповідальності за зміст цієї настанови.

Настанова буде переглянута через 5 років або раніше, якщо відбудуться значні зміни.