

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»  
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

## **ГЕМОФІЛІЇ**

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,  
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

## Зміст

<b>Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови</b>	
<b>Список скорочень</b>	
<b>Передмова мультидисциплінарної робочої групи</b>	
<b>Анотація</b>	
<b>Вступ</b>	
<b>Розділ 1. Принципи лікування</b>	
1.1	Принцип 1: Координація на національному рівні та надання послуг з лікування гемофілії
	Комплексне лікування гемофілії
	Мережа центрів лікування гемофілії
	Національний реєстр пацієнтів
	Національні або регіональні закупівлі препаратів для лікування гемофілії
1.2	Принцип 2: Доступ до безпечних КФК, інших гемостатичних препаратів та методів лікування
	Безпечні та ефективні КФК
	Нові методи лікування та потенційне повне виліковування
1.3	Принцип 3: Лабораторні послуги та генетична діагностика гемофілії
	Лабораторна діагностика і аналізи
	Генетична діагностика гемофілії
1.4	Принцип 4: Навчання і тренінги з лікування гемофілії
	Залучення медичних спеціалістів
1.5	Принцип 5: Клініко-епідеміологічні дослідження
1.6	Принцип 6: Екстрена та невідкладна допомога при кровотечах
1.7	Принцип 7: Мультидисциплінарна допомога при гемофілії
	Самостійне лікування та розширення можливостей пацієнта
	Перехід від медичної допомоги дітям до лікування дорослих
1.8	Принцип 8: Регулярна замісна терапія (профілактика)
1.9	Принцип 9: Ведення пацієнтів з інгібіторами
1.10	Принцип 10: Лікування ускладнень з боку опорно-рухового апарату
1.11	Принцип 11: Лікування специфічних медичних станів та супутніх захворювань
	Носії гемофілії
	Хірургічні втручання та інші інвазивні процедури
	Лікування супутніх захворювань
	Медичні проблеми віку
	Лікування інфекцій, що передаються через переливання препаратів крові
1.12	Принцип 12: Оцінка результатів лікування
	Література
<b>Розділ 2. Комплексне лікування гемофілії</b>	
2.1	Вступ
	Гемофілія А і В
	Клінічний діагноз
	Прояви кровотеч
	Навчання пацієнтів/опікунів
2.2	Комплексна допомога
	Основні складові комплексної допомоги
	Команда комплексної допомоги
	Функції комплексної програми допомоги

2.3	Фізична культура і фізичні навантаження
2.4	Допоміжна терапія
2.5	Домашнє лікування
	Замісна терапія факторами коагуляції
	Нові методи лікування гемостазу
	Самостійне управління медичним станом
	Пристрої центрального венозного доступу
2.6	Управління болем
	Біль, спричинений венозним доступом
	Біль, спричинений внутрішньосуглобовим або внутрішньом'язовим крововиливом
	Післяопераційний біль
	Біль через хронічну гемофілічну артропатію
	Зубний біль
2.7	Стоматологічна допомога та лікування
	Догляд за ротовою порожниною
	Стоматологічна хірургія та інвазивні процедури
2.8	Перехід від педіатричної допомоги до лікування дорослих
	Література
<b>Розділ 3. Лабораторна діагностика і моніторинг</b>	
3.1	Вступ
3.2	Лабораторні дослідження коагуляції
	Принципи діагностики
	Технічні аспекти
	Моніторинг після інфузії FVIII/ FIX
	Підготовка персоналу
3.3	Використання належного обладнання та реактивів
	Обладнання
	Реактиви
3.4	Забезпечення якості
	Внутрішній контроль якості
	Зовнішня оцінка якості
	Література
<b>Розділ 4. Генетичні дослідження</b>	
4.1	Вступ
4.2	Показання до генетичного дослідження
4.3	Стратегія генетичного тестування пробандів
4.4	Методи генетичних досліджень
4.5	Класифікація та опис варіантів
4.6	Інтерпретаційні звіти
4.7	Подальші стратегії досліджень, якщо варіант, що спричиняє захворювання, не встановлений
4.8	Забезпечення якості
	Література
<b>Розділ 5. Гемостатичні засоби</b>	
5.1	Вступ
5.2	Вибір препарату
	Безпечність та якість
	Ефективність

5.3	Концентрати факторів коагуляції (КФК)
	КФК FVIII
	КФК FIX
	Препарати з продовженим періодом напіввиведення
5.4	Обхідні засоби
	Рекомбінантний активований фактор VIIa (rFVIIa)
	Концентрат активованого протромбінового комплексу (КАПК)
5.5	Інші плазмові препарати
	Свіжозаморожена плазма (СЗП)
	Кріопреципітат
5.6	Інші фармакологічні варіанти
	Десмопресин (ДДАВП)
	Транексамова кислота
	Епсилон-амінокапронова кислота
5.7	Нефакторна замісна терапія
	Обґрунтування та механізми дії
	Замісна терапія
	Засоби для ребалансування гемостазу
	Література
<b>Розділ 6. Профілактика при гемофілії</b>	
6.1	Вступ
	Замісна терапія факторами із стандартним періодом напіввиведення
	Замісна терапія факторами із подовженим періодом напіввиведення
	Нефакторна замісна терапія
	Основні визначення та поняття в профілактиці з використанням КФК
	Початок профілактики: час та підходи
	Інтенсивність профілактики
6.2	Переваги профілактики
	Профілактика з використанням концентратів факторів коагуляції
	Профілактика з використанням нефакторної замісної терапії
6.3	Профілактика факторами із стандартним періодом напіввиведення
	Час доби і дозування КФК із СПП
6.4	Профілактика факторами із подовженим періодом напіввиведення
	Період напіввиведення/кліренс
	Дозування
	Частота дозування
	Час доби і дозування КФК із ППН
6.5	Профілактика з використанням нефакторної замісної терапії
6.6	Схеми фіксованої/неоптимізованої профілактики фактором
	Схеми профілактики факторами з ППН за типом «Один розмір для всіх»
6.7	Схеми оптимізованої профілактики фактором
	Чинники, що впливають на фенотип схильності до кровотеч
6.8	Дотримання режиму введення та навчання пацієнтів/опікунів
6.9	Економічні аспекти профілактики
6.10	Низькодозова профілактика у пацієнтів з обмеженим доступом до КФК
6.11	Нові визначення профілактики
6.12	Питання, які потребують вирішення у подальших наукових дослідженнях
	Література
<b>Розділ 7. Лікування специфічних крововиливів</b>	

7.1	Вступ
	Навчання пацієнтів/опікунів
7.2	Внутрішньосуглобові крововиливи
	Замісна терапія факторами коагуляції
	Управління болем
	Допоміжні заходи
	Фізична терапія та реабілітація
	Пункція суглоба (артроцентез)
7.3	Крововиливи у центральну нервову систему та внутрішньочерепні геморагії
7.4	Крововилив у горло та шию
7.5	Шлунково-кишкові/абдомінальні крововиливи
7.6	Ниркові кровотечі
7.7	Очні крововиливи
7.8	Кровотечі в ротовій порожнині
7.9	Кровотеча з носа (епістаксис)
7.10	Розриви і садна
7.11	Крововилив у м'які тканини
7.12	Практичні схеми замісної терапії з використанням КФК
	Література
<b>Розділ 8.1 Інгібітори до факторів коагуляції</b>	
8.1	Вступ
	Навчання пацієнтів/опікунів
8.2	Скринінг на інгібітори
8.3	Гемофілія А та інгібітори до FVIII
	Генетичні та зовнішні фактори ризику
	Частота виникнення інгібіторів
	Тягар, який спричиняє хвороба
	Лікування кровотеч
	Хірургічні втручання та інвазивні процедури
	Індукція імунної толерантності
	Профілактика з використанням FVIII після індукції імунної толерантності
	Зміна препарату
8.4	Гемофілія В та інгібітори до FIX
	Генетичні та зовнішні фактори ризику
	Частота виникнення інгібіторів
	Тягар, який спричиняє хвороба
	Лікування кровотеч
	Індукція імунної толерантності
	Профілактика з використанням FIX після індукції імунної толерантності
	Хірургічні втручання та інвазивні процедури
	Зміна препарату
	Література
<b>Розділ 9. Специфічні питання лікування гемофілії</b>	
9.1	Вступ
9.2	Носії
	Спадкування гемофілії
	Рівні фактора у носіїв
	Діагностика рівня факторів у носіїв
	Симптоми кровотеч

	Генетичне консультування
	Соціально-психологічна підтримка
	Генетичне дослідження
	Пренатальна діагностика
	Планування вагітності та пренатальний період
	Пологи
	Догляд після пологів
	Діагностика новонароджених
	Допомога при перериванні вагітності
9.3	Обрізання
9.4	Вакцинація
9.5	Хірургічні втручання та інвазивні процедури
9.6	Сексуальність
9.7	Соціально-психологічні проблеми
9.8	Супутні захворювання
	Рак/злоякісні новоутворення
	Порушення мозкового кровообігу/інсульт
	Фібриляція передсердь
	Венозна тромбоемболія/тромбоз
	Метаболічний синдром
	Цукровий діабет
	Ниркові захворювання
	Остеопороз
	Дегенеративні захворювання суглобів
9.9	Медичні проблеми віку
	Гіпертонія
	Ішемічна хвороба серця
	Соціально-психологічні проблеми віку
	Література
<b>Розділ 10. Ускладнення опорно-рухового апарату</b>	
10.1	Вступ
	Навчання пацієнтів/опікунів
10.2	Синовіт
	Лікування хронічного синовіту
10.3	Гемофілічна артропатія
	Лікування хронічної гемофілічної артропатії
10.4	Внутрішньом'язовий крововилив
	Замісна терапія факторами коагуляції
	Клінічний моніторинг та ведення пацієнтів
	Компартмент-синдром
	Фізична терапія та реабілітація при внутрішньом'язових крововиливах
	Крововилив у клубово-поперековий м'яз
10.5	Псевдопухлини
10.6	Переломи
10.7	Ортопедична хірургія при гемофілії
10.8	Заміна суглоба
	Гемостаз у інтраопераційний період
	Додаткові аспекти хірургічних втручань
	Післяопераційна фізична терапія

	Ускладнення та довготермінові чинники
10.9	Соціально-психологічні наслідки при порушеннях опорно-рухового апарату
	Література
<b>Розділ 11. Оцінка результатів лікування</b>	
11.1	Вступ
	Мета оцінювання результатів лікування
11.2	Оцінка результатів при гемофілії
	Частота випадків кровотеч
	Оцінка болю при гемофілії
	Домени для оцінки впливу крововиливів на опорно-руховий апарат та інші
11.3	Структура та функції організму
	Рекомендовані методи оцінки структур і функцій організму при гемофілії
11.4	Діяльність і залученість
	Рекомендовані підходи для вимірювання активності та залученості
11.5	Зовнішні та особистісні чинники
11.6	Економічні чинники
11.7	Якість життя, обумовлена станом здоров'я
	Інструменти, які найчастіше використовують для вимірювання якості життя, обумовленої станом здоров'я
11.8	Результати лікування, які повідомляються пацієнтом
11.9	Базовий набір показників для застосування в клінічній практиці або дослідженнях..
	Література
<b>Розділ 12. Методологія</b>	
12.1	Загальна інформація
12.2	Методологія
	Склад експертних панелей: структура та опис
	Процес роботи експертної панелі та контроль
	Фінансування
12.3	Отримання доказових даних
	Критерії прийнятності досліджень
	Екстрагування даних та підготовка таблиць доказових даних
12.4	Досягнення формального консенсусу за методом Дельфі
	Апріорні правила та процеси
	Опитування Дельфі
	Відхилення від процесу
12.5	Остаточне узгодження рекомендацій та підготовка рукопису
12.6	Обмеження методології
12.7	Плани майбутніх оновлень
12.8	Висновки
	Література
<b>Подяки</b>	
<b>Перелік таблиць та рисунків</b>	
Таблиця 1-1.	Функції центрів комплексної допомоги при гемофілії та центрів лікування гемофілії
Таблиця 2-1.	Зв'язок між тяжкістю кровотечі та рівнем факторів коагуляції <sup>8</sup>
Таблиця 2-2.	Локалізація кровотеч при гемофілії
Таблиця 2-3.	Приблизна частота кровотеч з різними локалізаціями

Таблиця 2-4.	Стратегії управління болем для людей з гемофілією
Таблиця 3-1.	Інтерпретація скринінгових тестів
Таблиця 3-2.	Публікації, що містять дані стосовно різних аналізів на FVIII у присутності рекомбінантних і модифікованих концентратів фактора VIII
Таблиця 3-3.	Публікації, що містять дані стосовно різних аналізів на FIX у присутності рекомбінантних і модифікованих концентратів фактора FIX
Таблиця 6-1.	Класифікація типів звичайної профілактики гемофілії А і В концентратами факторів на основі моменту її початку
Таблиця 6-2.	Класифікація типів звичайної профілактики концентратами факторів із стандартним періодом напіввиведення на основі її інтенсивності
Таблиця 6-3.	Чинники, які впливають на рівень фактора (стосується як факторів згортання із СПН, так і з ППН) у людей з гемофілією
Таблиця 6-4.	Задokumentовані переваги КФК із ППН
Таблиця 6-5.	Переваги та недоліки фіксованих схем профілактики фактором із СПН за типом «Один розмір для всіх»
Таблиця 6-6.	Адаптація профілактики до потреб пацієнта
Таблиця 6-7.	Чинники, що впливають на фенотип схильності до кровотеч та сприяють фенотиповій мінливості між пацієнтами
Таблиця 6-8.	Основні вимоги до ефективної профілактики
Таблиця 7-1.	Класифікація відповіді на лікування
Таблиця 7-2.	Практичні схеми: пікові рівні фактора у плазмі та тривалість терапії
Таблиця 8-1.	Показання до тестування на інгібітори
Таблиця 8-2.	Потенційні фактори ризику виникнення інгібіторів
Таблиця 8-3.	Лікування гострих кровотеч у пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами
Таблиця 8-4.	Послідовна терапія обхідними засобами з чергуванням rFVIIa та КАПК
Таблиця 8-5.	Лікування гострих кровотеч у пацієнтів з гемофілією В та інгібіторами
Таблиця 9-1.	Визначення адекватності гемостазу для проведення хірургічних процедур
Рисунок 11-1.	Модель міжнародної класифікації функціонування та здоров'я (МКФ)
Рисунок 11-2.	Оцінка функціонального стану суглобів при гемофілії за шкалою HJHS 2.1 – Зведена таблиця балів
Таблиця 11-1.	Рентгенологічна шкала Петтерссона
Таблиця 11-2.	Шкала IPSPG для оцінки гемофілічної артропатії за допомогою MPT
Таблиця 11-3.	Шкала оцінювання HEAD-US
Таблиця 11-4.	Шкала оцінки виконання різних дій при гемофілії HAL 2005
Таблиця 11-5.	Шкала оцінки виконання різних дій при гемофілії у дітей PedHAL v.11.
Таблиця 11-6.	Оцінка функціональної незалежності при гемофілії FISH
Таблиця 11-7.	Опитувальник EQ-5D
Таблиця 11-8.	Стислий опитувальник для оцінки стану здоров'я з 36 пунктів SF-36



## Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Клименко Сергій Вікторович	керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Авер'янов Євген Валентинович	завідувач відділення хірургічної гематології Інституту гематології та трансфузіології державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Гартовська Ірина Радомирівна	завідувач центру гематології та трансплантації кісткового мозку комунального некомерційного підприємства «Київський обласний онкологічний диспансер Київської обласної ради», доцент кафедри терапії, сімейної медицини, гематології та трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України;
Красівська Валерія Валеріївна	старший науковий співробітник державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Сташишин Олександра Василівна	заступник директора з наукової роботи державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Глушко Наталія Любомирівна	завідувач відділення гематології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні;
Кались Андрій Степанович	керівник хірургічної групи для пацієнтів з гемофілією державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Вільчевська Катерина Вікторівна	завідувач Центру патології гемостазу НДСЛ "ОХМАТДИТ";
Королук Ольга Ярославівна	доцент кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

### Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
----------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом  
Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



### Рецензенти

Кучер Олена Володимирівна	професор кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, професор, д.м.н.;
------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Дягіль Ірина Сергіївна завідувач відділення онкогематології та трансплантації стовбурових клітин державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», професор, д.м.н.

**Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2029 рік**

**Список скорочень**

АВФ	Артеріовенозна фістула
АКШ	Аортокоронарне шунтування
АНЗН	Анестезія нижньощелепного зубного нерва
АЧТЧ	Активований частковий тромбопластиновий час
в/в	Внутрішньовенно
ВА	Вовчаковий антикоагулянт
ВГА	Вірус гепатиту А
ВГВ	Вірус гепатиту В
ВГС	Вірус гепатиту С
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВІТ	Відділення інтенсивної терапії
ВКЯ	Внутрішній контроль якості
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВТЕ	Венозна тромбоемболія
ВФГ	Всесвітня федерація гемодіалізу
ВЧК	Внутрішньочерепний крововилив; внутрішньоцеребральний крововилив
ВЧКГ	Варіація числа копій генів
ДДАВП	1-деаміно-8-D-аргінін вазопресин, інша назва — десмопресин
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ДПКР	Достовірне положення, прийняте на підставі консенсусного рішення
ЕАК	Епсилон амінокапронова кислота
ЗОЯ	Зовнішня оцінка якості
ЗТП	Збіднена на тромбоцити плазма
ЗЯ	Забезпечення якості
ІТ	Індукція імунної толерантності
ІМбеST	Інфаркт міокарда без підйому сегмента ST
ІМТ	Індекс маси тіла
ІХХ	Інактивація X-хромосоми
КАПК	Концентрат активованого протромбінового комплексу
КВ	Коефіцієнт варіації
КПАК	Кір, паротит, краснуха
КПК	Концентрат протромбінового комплексу
КТ	Комп'ютерна томографія
КТП	Короткий тандемний повтор
КФК	Концентрат фактора коагуляції
ЛПВЩ	Ліпопротеїн високої щільності
ЛПНЩ	Ліпопротеїн низької щільності
МКФ	Міжнародна класифікація функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я (ВООЗ)
МО	Міжнародна одиниця
МРТ	Магнітно-резонансна томографія
МЩКТ	Мінеральна щільність кісткової тканини
НПЗЗ	Нестероїдні протизапальні засоби
ОБ	Одиниця бетезда
ОРА	Опорно-руховий апарат
ПГД	Передімплантаційний генетичний аналіз
ПГС	Повногеномне секвенування
ПЕГ	Поліетиленгліколь
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
ПНД	Пренатальна діагностика

ППН	Подовжений період напіввиведення
ПЦВД	Пристрій для центрального венозного доступу
ПЧ	Протромбіновий час
РГРН	Робоча група з розробки настанов
РНК	Рибонуклеїнова кислота
РНП	Раніше не ліковані пацієнти
РПП	Результат лікування, повідомлений пацієнтом
РЧК	Середньорічна частота випадків кровотечі
РЧКС	Середньорічна частота внутрішньосуглобових крововиливів
СЗОЯ	Схема зовнішньої оцінки якості
СЗП	Свіжозаморожена плазма крові
СНП	Секвенування наступного покоління
СПН	Стандартний період напіввиведення
СШ	Співвідношення шансів
УЗД	Ультразвукове дослідження
УЗД ОРА	Ультразвукове дослідження опорно-рухового апарату
ФК	Фармакокінетика
ФП	Фібриляція передсердь
ХфВ	Хвороба фон Віллебранда
ЦКДГ	Центр комплексної допомоги при гемофілії
ЦЛГ	Центр лікування гемофілії
ЦНС	Центральна нервова система
ЦОГ-2	Циклооксигеназа-2
ЧК	Час кровотечі
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт
ЯЖ	Якість життя
ЯЖОЗ	Якість життя, обумовлена станом здоров'я
АСМГ	Американська колегія медичної генетики та геноміки
BDD	Видалений В-домен
ВРІ	Стислий опитувальник для оцінки болю
CDC	Центри контролю та профілактики захворювань (США)
CDSR	Кокранівська база даних систематичних оглядів
CENTRAL	Кокранівський центральний реєстр контрольованих досліджень
CHAMP	Проект CDC з дослідження мутацій при гемофілії А
CHVMP	Проект CDC з дослідження мутацій при гемофілії В
СНО- KLAT	Канадська шкала оцінки якості життя та результативності лікування у дітей із гемофілією
COPM	Канадська шкала продуктивності праці
CSGE	Конформаційно-чутливий гель-електрофорез
ЕАНAD	Європейська асоціація з дослідження гемофілії та супутніх станів
ЕМА	Європейська агенція з лікарських засобів
EQ	Шкала EuroQoL
EQ-5D	Шкала EuroQoL за 5 категоріями
EQ-VAS	Візуально-аналогова шкала EuroQoL
FDA	Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів (США)
FII, FIIa	Фактор II, активований фактор II
FISH	Шкала оцінки функціональної незалежності при гемофілії
FIX, FIXa	Фактор IX, активований фактор IX
FIX:C	Активність фактора IX
FV	Фактор V

FVII, FVIIa	Фактор VII, активований FVII
FVIII	Фактор VIII
FVIII:C	Активність фактора VIII
FX, FXa	Фактор X, активований фактор X
FXI	Фактор XI
FXIII	Фактор XIII
GenQA	Геномна оцінка якості
GMP	Належна виробнича практика
HAEMO-QoL-A	Специфічний для гемофілії опитувальник для оцінки якості життя у дорослих
HAL	Шкала оцінки виконання різних дій при гемофілії
HBsAg	Поверхневий антиген вірусу гепатиту B
HEAD-US	Шкала раннього виявлення гемофілічної артропатії методом ультразвукового дослідження
HGVS	Товариство з дослідження варіацій людського геному
HJHS	Шкала оцінки функціонального стану суглобів при гемофілії
IEQAS	Схема міжнародної зовнішньої оцінки якості
IgG	Імуноглобулін G (igg1, igg2, igg3, igg4)
Inv1	Інверсія 1-го інтрону
IPAQ	Міжнародний опитувальник для оцінки фізичної активності
IPSG	Міжнародна група з досліджень профілактики
ISTH	Міжнародне товариство вивчення тромбозу та гемостазу
MACTAR	Опитувальник макмастер Торонто для оцінки індексу інвалідазації
MLPA	Мультиплексна ампліфікація лігованих зондів
MPS	Масове паралельне секвенування
NAT	Аналіз нуклеїнових кислот
NGC	Національний центр нормативної документації
PedHAL	Шкала оцінки виконання різних дій при гемофілії у дітей
PICO	Популяція/Втручання/Порівняння/Кінцеві результати
POLICE	Захист, оптимальне навантаження, лід, компресія, піднімання
PRICE	Захист, спокій, лід, компресія, піднімання
PRISMA	Компоненти, яким віддається перевага при підготовці систематичних оглядів і мета-аналізів
PROBE	Шкала повідомлених пацієнтом результатів, труднощів та якості обслуговування
rFIX	Рекомбінантний фактор IX
rFIXFc	Рекомбінантний FIX-Fc
rFVIIa	Рекомбінантний активований фактор VII
rFVIII	Рекомбінантний фактор VIII
rFVIII-Fc	Рекомбінантний FVIII-Fc
RICE	Спокій, компресія, лід, піднімання
rIX-FP	Рекомбінантний гібридний білок FIX
rVIII-SingleChain	Одноланцюговий рекомбінантний FVIII
SF-36	Стислий опитувальник для оцінки стану здоров'я з 36 пунктів
SSC	Науковий комітет зі стандартизації ISTH
SV	Структурний варіант
TFPI	Інгібітор шляху тканинного фактора
UK	Національна служба Сполученого Королівства із зовнішньої оцінки якості
NEQAS	
VAS	Візуально-аналогова шкала

vCJD	Варіант хвороби Крейцфельда – Якоба
VWF	Фактор фон Віллебранда
WBDR	Всесвітній реєстр порушень гемостазу

### Символи та одиниці вимірювання

µг	Мікрограм
°C	Градус Цельсія
>	Більше
<	Менше
=	Дорівнює
≥	Більше або дорівнює
≤	Менше або дорівнює
±	Плюс-мінус
×	Множити
ОБ	Одиниця Бетезда
см	Сантиметр
дл	Децилітр
г	Грам
МО	Міжнародна одиниця
кДа	Кілодальтон
кг	Кілограм
м	Метр
мкг	Мікрограм (також µг)
мг	Міліграм
мл	Мілілітр

### **Передмова мультидисциплінарної робочої групи**

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України на основі Настанови з лікування гемофілії, 3-тє видання / А.Шривастава, Є. Сантагостіно, Е. Дугал, С. Кічен та інші. Всесвітня федерація гемофілії, 2020 р. Ця публікація початково була опублікована англійською мовою Всесвітньою федерацією гемофілії (ВФГ) і перекладена ГО «Український Центр Гемофілії» з офіційного дозволу ВФГ від 21.08.2020 р. за підписом Фіони Робінсон.

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. В усьому світі нараховується біля 350 000 хворих на гемофілію. Виходячи з цього, можна передбачити, що в Україні проживає біля 3 000 хворих на гемофілію. Виявлено, що сукупність пацієнтів з гемофілією в Україні складають: 87% діагностованих СЗСЗК, 12,1% - хвороба Віллебранда (ХВ), 0,9% - інші СЗСЗК; структура гемофілії А в Україні є наступною: легка форма – 15,2%, середньо тяжка – 25,8%, тяжка – 59%. Інгібіторну форму тяжкої гемофілії А мають 18% дітей. Такі дані, у порівнянні з середньопопуляційними, можуть свідчити про недостатнє виявлення рідкісних СЗСЗК та клінічно маловиражених форм захворювання.

Адаптація КН передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної Настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана КН – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики та не повинна розцінюватись, як стандарт медичної допомоги. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. КН не відмінняє індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

## **Настанови ВФГ з лікування гемофілії 3-тє видання**

### **Анотація**

Це нове видання настанов Всесвітньої федерації гемофілії (ВФГ) з лікування і менеджменту гемофілії виходить у захоплюючий час стрімкої еволюції підходів до діагностики та лікування цього медичного стану. З моменту публікації другого видання настанов ВФГ у 2012 р. у світі відбувався колосальний прогрес у всіх аспектах менеджменту гемофілії. Передусім слід відмітити генетичну діагностику, а також лікування багатьма інноваційними терапевтичними препаратами, включаючи препарати фактора VIII (FVIII) та фактора IX (FIX) з подовженим (продовженим) періодом напіввиведення, біспецифічні антитіла та препарати для ре-балансування гемостазу, які зараз перебувають у клінічній розробці. Все це дозволяє забезпечити більш ефективний гемостаз, ніж це було можливо в минулому. За цей час доведено і вже стало загальноприйнятним, що лабораторний моніторинг у процесі лікування є єдиним способом, який дозволяє кардинально підвищити ефективність лікування кровотеч. Створено надзвичайно ефективні методи лікування пацієнтів з інгібіторами. Широко пропагується і впроваджується кількісна оцінка результатів лікування (англ. *outcome assessment*) за допомогою надійних клініметричних інструментів. В даному третьому виданні настанов ВФГ відображено усі ці досягнення, причому ряд нових розділів повістю присвячено таким інноваційним галузям. Крім того, додано новий розділ щодо загальних принципів лікування і різноманітних аспектів медичної допомоги при гемофілії, яка має на меті забезпечити базис для розвитку комплексної високоспеціалізованої системи допомоги людям з гемофілією (ЛЗГ), включаючи адвокацію їхніх прав та всебічну підтримку і розширення можливостей пацієнтів. Рекомендації в цьому виданні були розроблені на основі офіційної методології, яка базувалася на доказових даних та консенсусних рішеннях за участі медичних працівників різної медичної спеціалізації та добре інформованих ЛЗГ. Хоча ці настанови орієнтовані переважно на медичних працівників, вони також будуть надзвичайно корисними для ЛЗГ, а також організацій, що займаються адвокацією їхніх прав та інтересів.

### **Ключові слова:**

порушення згортання крові, гемофілія, керівні принципи лікування і менеджменту, нові гемостатичні препарати, результати лікування, медична допомога.

**Дане третє видання настанов ВФГ з лікування гемофілії було схвалено Азійсько-Тихоокеанським товариством з питань тромбозу та гемостазу, Європейським консорціумом гемофілії та Національною фундацією гемофілії (США).**

### **Застереження щодо використання настанов ВФГ**

Всесвітня федерація гемофілії (ВФГ) не підтримує жодного конкретного лікарського препарату або виробника; будь-яке посилення на назву товару не є схваленням від ВФГ. ВФГ не займається медичною практикою і за жодних обставин не рекомендує конкретні методи лікування для конкретних осіб. Настанови призначені надавати лише загальну інформацію і базуються на дослідженнях популяційного рівня, а не для лікування конкретної особи. Ці настанови не замінюють професійну медичну допомогу та поради лікаря та/або інформацію в інструкціях з використання. Їх слід використовувати для навчання та прийняття спільних інформованих рішень між медичними працівниками, пацієнтами та їх опікунами. Крім того, ці настанови можуть не бути вичерпними або точними, оскільки можлива публікація нових досліджень та поява нових препаратів, медичних пристроїв або показань, затверджених після граничної дати для включення до цих настанов. Завдяки всебічному та систематичному огляду літератури, клінічні настанови ВФГ ґрунтуються на доказових даних наявної рецензованої наукової літератури. Хоча така література відповідала заздалегідь визначеним критеріям



включення до настанов, і ВФГ вважає цей науковий зміст найкращими доказовими даними, доступними у якості загальної клінічної інформації на момент розробки настанов, вказані дані мають різну якість та методологічну точність.

ВФГ та її посадові особи, комітети, члени, співробітники, автори та рецензенти («Сторони ВФГ») не несуть жодної відповідальності за точність або повноту та відмовляються від усіх гарантій, явних або прихованих. Сторони ВФГ також відмовляються від будь-якої відповідальності за будь-яку шкоду (включаючи, серед іншого, пряму, непряму, випадкову, штрафну або наслідкову шкоду), що виникає в результаті використання, неможливості використання або результатів використання цих настанов, будь-яких посилань, використаних в настановах, або матеріалів, інформації або процедур, що містяться в настановах, засновану на будь-якій правовій теорії, незалежно від того, чи існували інформація про можливість такої шкоди.

## Вступ

З моменту публікації у 2012 році 2-го видання «Настанов з лікування гемофілії», підготовлених Всесвітньою федерацією гемофілії (ВФГ), вони розійшлися тиражем понад мільйон друківаних та електронних примірників на шести мовах, і були процитовані понад 1000 разів у рецензованих статтях. Цей ресурс ВФГ з клінічної практики інтенсивно використовувався як спільнотою медичних фахівців, що працюють у галузі гемофілії, так і людьми з гемофілією. Настанови ВФГ були затверджені Міжнародним товариством з тромбозу та гемостазу (*ISTH*), і також вони були першими настановами щодо усіх аспектів лікування — ведення — гемофілії, які були прийняті Національною інформаційною службою з питань настанов (*NGC*), яка раніше підпорядковувалася Агентству з досліджень та якості охорони здоров'я (*AHRQ*) Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США (<https://www.ahrq.gov/gam/index.html>).

За останні п'ять років було досягнуто безпрецедентного прогресу не лише у розробці нових терапевтичних засобів для лікування гемофілії, а також відбулися суттєві зміни парадигми у багатьох принципах, які регулюють планування та філософію лікування гемофілії. Враховуючи прогрес у технологіях генетичних аналізів і зростаючу доступність, їхнє застосування при гемофілії перейшло з дослідницької області у практичну площину в діагностиці пацієнтів та членів їхніх родин. Поява нових концентратів факторів коагуляції (КФК) з подовженим періодом напіввиведення призвело не тільки до зменшення «тягаря» (англ. «*burden*») хвороби, який спричиняється необхідністю лікування і догляду за пацієнтами. Ще більш важливим є те, що подовжений період напіввиведення КФК дозволив підтримувати значно вищі рівні фактора при регулярній замісній терапії, ніж це було можливо при використанні КФК зі стандартним періодом напіввиведення. Планка можливостей забезпечення надійного гемостазу була піднята ще вище завдяки впровадженню гемостатичних засобів, що не містять КФК, таких як нові біспецифічні моноклональні антитіла. Цей засіб дозволяє досягти гемостазу, еквівалентного приблизно 15% рівня FVIII, за умов підшкірного введення та значно меншої частоти введень порівняно з КФК. Люди з гемофілією, які отримували цю нову терапію, тепер можуть займатися багатьма новими видами активності, ніж будь-коли раніше, не боячись кровотеч. Крім того, структурована оцінка результатів лікування раніше була відносно нерозвиненим аспектом у лікуванні гемофілії. Протягом останніх кількох років на її значенні у рутинному лікуванні гемофілії зроблено значний акцент, і в теперішній час для стандартизованої оцінки та документування результативності лікування як гемостатичного, так і опорно-рухового аспектів використовується декілька клініметричних інструментів.

Щоб відобразити всі ці досягнення та більш глибоко впровадити їх у клінічну практику, в третьому виданні цих настанов було внесено кілька змін. Було додано нові розділи, що містять необхідну інформацію щодо таких тем: генетична діагностика; профілактика та запобігання кровотечам гемостатичними засобами; клінічне застосування інгібіторів; а також оцінка результативності лікування. У додатковому розділі визначено такі принципи клінічного ведення гемофілії, які дозволяють забезпечити найвищі еталони клінічної практики, досягнуті під час еволюції цих медичних послуг у місцевому контексті кожної країни світу.

Слід відзначити деякі семантичні зміни, запроваджені в цьому виданні. Для опису будь-якої гемостатичної терапії після кровотечі використовується термін «епізодична», а не «на вимогу», оскільки цей термін краще відображає концепцію такої клінічної практики. Відповідно до визначення, наданого Комітетом з наукової стандартизації *ISTH*, термін «доба експозиції» («доба введення») замінено на «експозиція» («введення»), який охоплює всі дози замісного КФК, введені пацієнту впродовж 24 годин.

Щоб якомога краще уникнути будь-якої упередженості, для формулювання остаточних рекомендацій у цих настановах була прийнята сувора методологія, що заснована на консенсусі. Крім керівника за кожним напрямком було призначено незалежного експерта з методів та процесів, не пов'язаного з відповідною галуззю. Усі рекомендації були отримані

шляхом всебічного та систематичного огляду відповідної наукової літератури та розроблені шляхом анонімного модифікованого процесу Дельфі, що дало змогу створити рекомендації, засновані на інформованому консенсусі. Важливо, що окрім експертів з питань гемофілії та пов'язаних з нею клінічних дисциплін, до складу панелей Дельфі входили добре обізнані пацієнти, які також мали можливість переглядати рукописи та літературу і голосувати за рекомендації. Усі ці кроки докладно описані в розділі «Методологія».

Важливо також зазначити, що перед поданням до публікації остаточні проєкти розділів рецензувалися внутрішньо, як повним складом кожної панелі, так і всередині ВФГ, а також зовнішніми експертами з кожного питання. Імена усіх рецензентів із вдячністю перелічені в кінці даних настанов разом із багатьма іншими експертами, чий внесок був неоціненним для підготовки настанов. Крім того, останній раунд незалежного рецензування перед публікацією проводився редколегією журналу *Haemophilia*. Важливо також зазначити, що ці настанови були схвалені Азійсько-Тихоокеанським товариством з питань тромбозу та гемостазу, Європейським консорціумом гемофілії та Національною фундацією гемофілії (США).

В результаті усіх цих модифікацій ці настанови стали більш вичерпними, ніж попереднє видання. Однак, щоб зберегти їх легку читабельність, текст залишено структурованим із використанням коротких речень у вигляді маркованих списків. Детальні механістичні пояснення або описи вихідних даних, що лежать в основі рекомендацій, не ввійшли до цих настанов. Однак, усі відповідні посилання процитовано та перелічено в кінці кожного розділу.

Сподіваємось, спільнота клінічних фахівців, для якої в першу чергу призначені ці настанови, знайде їх ще більш корисними, ніж попередні видання. Ці настанови можна також використовувати, як ресурс для підтримки навчання, адвокації та прийняття рішень, що стосуються лікування та надання допомоги при гемофілії. Крім того, вони повинні допомогти виявити прогалини в доказових даних, на основі яких були сформульовані рекомендації, і таким чином скерувати подальші клінічні дослідження в цих областях. Як і раніше, електронна версія цих настанов доступна на веб-сайті ВФГ (<http://www.wfh.org>). Ці настанови будуть оновлюватися, доповнюватися і модифікуватися у міру появи значних нових даних або доказів, які будуть спричиняти необхідність відповідних змін. Це забезпечить актуальність змісту цих настанов та відображення в них прогресу, який очікується у найближчі роки, особливо у галузі генної терапії гемофілії, яка буде більш детально описана після закінчення клінічних досліджень та реєстрації лікарських засобів.

## Розділ 1. Принципи лікування

### Вступ

Ці принципи лікування мають на меті забезпечити в усьому світі відповідні клінічні настанови, засновані на сучасних наукових досягненнях і найкращих практиках діагностики та лікування гемофілії, як визначено комітетом з роботи над настановами Всесвітньої федерації гемофілії (ВФГ). Вони включають основні концепції, вимоги та пріоритети у забезпеченні допомоги при гемофілії та менеджменту усіх аспектів діагностики і лікування гемофілії, що разом становить основу для впровадження та вдосконалення програм лікування гемофілії.

Принципи ґрунтуються на оригінальних положеннях, викладених ВФГ та Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) у 1990 р.<sup>1</sup>, та оновлених керівних принципів та рекомендацій, розроблених спільно ВФГ, ВООЗ та Міжнародним товариством з тромбозу та гемостазу (*ISTH*) у 2002 р.<sup>2</sup>

Принципи поєднують в собі основні компоненти основної інтегрованої допомоги<sup>3</sup> та первинної медичної допомоги, включаючи: задоволення потреб людей у здоров'ї протягом всього життя за допомогою комплексних профілактичних, лікувальних та реабілітаційних послуг, а також паліативної допомоги; вирішення більш широких проблем, що визначають стан здоров'я, за допомогою багатогалузевої політики та дій, в які залучені відповідні зацікавлені сторони, та які дозволяють місцевим громадам посилити первинну медичну допомогу; та розширення можливостей для керування своїм здоров'ям для людей, родин та громад<sup>4</sup>.

Крім того, вони узгоджуються з акцентом на моделі допомоги при хронічних станах, в якій обґрунтовано необхідність переходу від невідкладної, епізодичної та реактивної допомоги до ведення захворювання — тобто, всеохоплюючої допомоги, яка включає безперервні, профілактичні, орієнтовані на громаду та інтегровані підходи<sup>5</sup>.

Крім керівництва клінічною практикою, принципи медичної допомоги також можуть слугувати спільною основою для порозуміння між пацієнтськими організаціями, медичними працівниками, медичними адміністраціями та органами, що напружують політику в галузі охорони здоров'я. Це, в свою чергу, дає змогу вести фахову дискусію та спільно розробляти рішення щодо розподілу ресурсів на програми з гемофілії, а також визначати пріоритети для досягнення найкращих можливих стандартів в межах наявних ресурсів.

Принципи медичної допомоги спрямовані на ідеальне лікування гемофілії, щоб забезпечити доступ пацієнтів до належних, стійких та якісних медичних послуг та комплексної медичної допомоги; однак слід також визнати, що пріоритети та можливості кожної країни визначають практичний рівень, який є досяжним у будь-який момент часу.

### 1.1 Принцип 1: Координація на національному рівні та надання послуг з лікування гемофілії

Скоординована програма допомоги при гемофілії, яка здійснюється через відповідну установу та інтегрована в існуючу систему охорони здоров'я, покращує результати лікування людей з гемофілією<sup>2,6-8</sup>.

Оптимальна допомога при гемофілії в рамках такої програми вимагає наступних ключових компонентів<sup>2</sup>:

- комплексне лікування гемофілії, яке надає мультидисциплінарна команда фахівців;
- національна або регіональна мережа центрів лікування гемофілії (ЦЛГ);
- національний реєстр пацієнтів з гемофілією;
- надійні та стійкі процеси для закупівлі та розподілу безпечних та ефективних лікарських засобів, зокрема концентратів факторів коагуляції (КФК) крові та інших препаратів для підтримки гемостазу, які використовуються для лікування гемофілії;
- рівний доступ до цих послуг та терапевтичних препаратів<sup>9</sup>; і

◦ визнання соціально-економічних та культурних відмінностей у межах кожної громади, регіону чи країни.

### **Комплексне лікування гемофілії**

Необхідно створювати лікувальні центри, які базуються на мультидисциплінарній моделі комплексної допомоги, щоб люди з гемофілією мали доступ до усіх необхідних клінічних фахівців та лабораторних послуг<sup>6</sup>.

Див. Принцип 7: «Мультидисциплінарна допомога при гемофілії» та Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії».

### **Мережа центрів лікування гемофілії**

Ведення пацієнтів з гемофілією найкращим чином можна забезпечити у спеціальних діагностичних та лікувальних центрах з чітко визначеними протоколами лікування, стандартами догляду, заходами для забезпечення якості та проведенням аудитів<sup>2</sup>.

Лікарням, що надають клінічну допомогу пацієнтам з гемофілією та супутніми порушеннями гемостазу, наполегливо рекомендується звертатися до офіційного органу місцевого самоврядування з питань охорони здоров'я для отримання офіційного статусу центру лікування гемофілії (ЦЛГ) або центру комплексної допомоги при гемофілії (ЦКДГ)<sup>6,9</sup> (див. Таблицю 1-1).

Такі центри можуть також надавати медичні послуги пацієнтам з іншими, не спадковими порушеннями гемостазу.

***Коментар робочої групи:** наразі в Україні відсутні центри лікування гемофілії. Допомога пацієнтам з гемофілією надається лікарями-гематологами у відділеннях/центрах гематології та мультидисциплінарними командами фахівців у багатопрофільних лікарнях, профільних наукових установах.*

### **Національний реєстр пацієнтів**

Кожна країна повинна мати національний реєстр пацієнтів з гемофілією, зі стандартизованим збором даних усіма центрами гемофілії та централізованим адмініструванням уповноваженою національною установою, або брати участь у багатонаціональному або міжнародному реєстрі<sup>10-13</sup>.

Всесвітній реєстр порушень гемостазу (WBDR) ВФГ надає онлайн-платформу для мережі ЦЛГ по всьому світу для збору уніфікованих та стандартизованих даних для відстеження лікування та ведення пацієнтів, моніторингу результативності лікування пацієнтів та керівництва клінічною практикою<sup>13</sup>. Реєстр WBDR може використовуватися як реєстр пацієнтів для окремих або усіх ЦЛГ в межах країни.

Реєстри пацієнтів використовуються для збору точних даних про людей з гемофілією з точки зору їх лікування та результативності медичної допомоги, включаючи тяжкість захворювання, методи лікування, епізоди кровотеч, побічні явища, стан суглобів, інгібіторний статус, супутні захворювання та якість життя.

Дані реєстру дозволяють аналізувати стандарти медичної допомоги та можуть бути використані як інструмент аудиту клінічних та лабораторних служб. Це, в свою чергу, може сприяти покращенню якості лікування та спростити планування та розподіл ресурсів<sup>6</sup>.

Реєстри пацієнтів допомагають глибше зрозуміти відмінності у лікуванні гемофілії; описати схеми догляду, у тому числі, їхню доцільність та розбіжності у наданні та якості догляду; виявити чинники, що впливають на прогноз та якість життя; та забезпечити докази використання ресурсів.<sup>14</sup>

Необхідно забезпечити усі заходи для належного збереження конфіденційної та персональної інформації та дотримання прав людини<sup>10</sup> відповідно до національного законодавства та найкращих етичних практик<sup>6</sup>.

Важливо забезпечити такі умови, щоб пацієнти та/або батьки або законні опікуни (у

випадку неповнолітніх) розуміли призначення реєстру та умови використання даних, які в ньому зберігаються, а також надавали письмову інформовану згоду на збір та обмін даними, що стосуються лікування пацієнта<sup>10,15</sup>.

Див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» та Розділ 11: «Оцінка результатів лікування».

*Коментар робочої групи: наразі в Україні відсутній повноцінний реєстр пацієнтів з гемофілією. Ведуться регіональні реєстри.*

### **Національні або регіональні закупівлі препаратів для лікування гемофілії**

Постійна доступність КФК у достатній кількості суттєво корелює з кращими результатами лікування у людей з гемофілією<sup>16</sup>. Щоб люди з гемофілією мали надійний доступ до безпечних та ефективних КФК та інших гемостатичних препаратів, країни повинні створити надійну національну або регіональну систему закупівель та постачання лікарських засобів для гемофілії<sup>2</sup>.

Лікування гемофілії залежить від життєво важливих лікарських засобів, які є відносно дорогими в порівнянні з ліками для інших медичних станів.

Створення національної тендерної системи, або співпраця у багатонаціональній системі закупівель КФК здатна забезпечити можливість вибору оптимальних препаратів за найкращою ціною<sup>17</sup>.

Процес прийняття рішень щодо таких тендерів за підрядним органом (як правило, Міністерство охорони здоров'я чи інший орган охорони здоров'я) повинен включати як добре обізнаних клініцистів з гемофілії, так і представників пацієнтів<sup>9</sup>.

У «Керівництві ВФГ щодо національних тендерів для закупівлі концентратів факторів коагуляції» описано тендерні системи та процедури закупівель у всьому світі, і наведено приклади створення національної системи закупівель та проведення тендерів<sup>17</sup>.

Див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» та Розділ 5: «Гемостатичні засоби».

## **1.2 Принцип 2: Доступ до безпечних КФК, інших гемостатичних препаратів та методів лікування**

### **Безпечні та ефективні КФК**

Люди з гемофілією повинні мати доступ до безпечного та ефективного лікування з оптимальною ефективністю для запобігання кровотечам та лікування будь-яких спонтанних, проривних або посттравматичних кровотеч. Для багатьох це передбачає лікування специфічними КФК або іншими гемостатичними препаратами.

Для лікування кровотеч та профілактики у людей з гемофілією можуть використовуватися і вірус-інактивовані плазмові, і рекомбінантні КФК, а також інші гемостатичні препарати, коли це доречно<sup>16</sup>.

Профілактика — це стандарт лікування для людей з тяжкою гемофілією, а також для деяких людей із помірною гемофілією або людей з іншим вродженим порушенням гемостазу, яке пов'язане із тяжким фенотипом кровотечі та/або високим ризиком спонтанних кровотеч, які загрожують життю.

**ТАБЛИЦЯ 1-1.** Функції центрів комплексної допомоги при гемофілії та центрів лікування гемофілії<sup>6</sup>

<b>Центр комплексної допомоги при гемофілії (ЦКДГ)</b>	<b>Центр лікування гемофілії (ЦЛГ)</b>
Забезпечує цілодобове обслуговування досвідченим персоналом	Забезпечує цілодобове відповідне гематологічне покриття

Надає послуги з менеджменту інгібіторів та терапії імунної толерантності	Здійснює менеджмент інгібіторів та терапію імунної толерантності у співпраці з ЦКДГ
Надає безпечні та ефективні КФК та інші гемостатичні препарати	Надає безпечні та ефективні КФК та інші гемостатичні препарати
Забезпечує зв'язок з громадою, включаючи відвідування школи та дому	Забезпечує доступ до послуг медсестри, фізичного терапевта, соціальних працівників та акушерсько-гінекологічних послуг
Надає лабораторні послуги з цілодобовою доступністю аналізів	Надає попереднє генетичне консультування з подальшим направленням до ЦКДГ для повного огляду
Забезпечує у лікарні доступ до послуг медсестри, фізичного терапевта, соціальних працівників, стоматолога, акушерсько-гінекологічних послуг та соціально-психологічної підтримки	Забезпечує доступ до лікування ВІЛ та гепатиту С за допомогою ЦКДГ, за необхідності
Забезпечує лікування ВІЛ та гепатиту С	Надає регулярні повторні огляди та домашнє лікування у співпраці з ЦКДГ
Забезпечує доступ до генетичної лабораторії та генетичного консультування	Надає профілактику у співпраці з ЦКДГ
Забезпечити домашнє лікування	Веде надійні записи
Веде надійну документацію	Проходить медичне навчання
Проходить медичне навчання	Співпрацює з іншими ЦЛГ у дослідженнях та обмінюється кращими практиками
Ініціює та бере участь у дослідженнях	

Скорочення: КФК — концентрат фактора згортання крові; ЦКДГ — центр комплексної допомоги при гемофілії; ВІЛ — вірус імунодефіциту людини; ЦЛГ — центр лікування гемофілії.

Епізодична замісна терапія з використанням КФК не може розглядатися, як варіант довгострокового лікування гемофілії, оскільки це не змінює природну історію спонтанних кровотеч та пов'язаних з ними ускладнень<sup>18,19</sup>.

В контексті системи охорони здоров'я в кожній країні слід прийняти до уваги видане ВФГ *«Керівництво з оцінки концентратів факторів згортання»*, та включити його у тендерні процеси для закупівлі препаратів для гемофілії<sup>16</sup>.

В *«Онлайн-реєстрі концентратів факторів коагуляції»* ВФГ перелічено всі наявні на даний момент плазмові та рекомбінантні КФК та детальний опис цих препаратів<sup>20</sup>.

Див. Розділ 5: «Гемостатичні засоби» і Розділ 6: «Профілактика при гемофілії».

### **Нові методи лікування та потенційне повне вилікування**

Нові методи лікування, що розробляються з використанням альтернативних методів введення (наприклад, підшкірна ін'єкція) та нових мішеней в системі гемостазу, можуть подолати наявні обмеження у використанні стандартної замісної терапії КФК (тобто необхідність внутрішньовенного введення, короткий період напіввиведення, ризик утворення інгібіторів). Ці нові методи терапії пропонують помітно вдосконалені фармакокінетичні (ФК) профілі з дуже низьким «тягарем» щодо частоти введення (наприклад, введення раз на місяць). Тому вони можуть допомогти зменшити «тягар хвороби», зумовлений необхідністю лікування, та покращити дотримання режиму лікування пацієнтом. Ці методи лікування обговорюються у Розділі 5: «Гемостатичні засоби», Розділі 6: «Профілактика при гемофілії» та Розділі 8: «Інгібітори до факторів коагуляції».

Розробка генної терапії гемофілії суттєво просунулася, і реєстрація цих препаратів, ймовірно, відбудеться вже найближчим часом. На сьогоднішній день у кількох клінічних дослідженнях у пацієнтів, що мають гемофілію типів А і В продемонстровано успішність цього підходу і сприятливий профіль безпеки<sup>21,22</sup>.

Генна терапія повинна дати можливість деяким людям з гемофілією прагнути і досягати набагато кращих результатів лікування та якості життя, ніж ті, яких можна досягти за допомогою наявних на сьогодні методів лікування гемофілії. Це потребуватиме оцінки шляхом тривалого спостереження в рамках клінічних досліджень та реєстрів пацієнтів.

Враховуючи постійні досягнення, що трансформують ландшафт лікування гемофілії, важливо створити системи постійного моніторингу розвитку інноваційних та генних методів лікування гемофілії та якомога швидше зробити їх загальнодоступними, після їхнього схвалення регуляторними органами.

Див. Розділ 5: «Гемостатичні засоби», Розділ 6: «Профілактика при гемофілії», і Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції».

### **1.3 | Принцип 3: Лабораторні послуги та генетична діагностика гемофілії**

#### **Лабораторна діагностика і аналізи**

Діагностика та лікування гемофілії вимагають доступу до лабораторних закладів, які мають відповідні ресурси та відповідний експертний рівень для точного визначення рівнів факторів коагуляції та проведення інших коагуляційних тестів.

Скринінг та аналізи на інгібітори, які в даний час є найсерйознішим ускладненням гемофілії, є життєво важливим для будь-якої комплексної програми лікування гемофілії, яка є основою медичного лікування та елімінації інгібіторів<sup>23</sup>. Однак, більшість центрів у всьому світі не мають можливостей виконувати аналізи на інгібітори.

У багатьох країнах з обмеженими ресурсами центри та лікарні не мають відповідних технологій та можливостей для діагностики гемофілії. Тому розвиток або вдосконалення існуючих лабораторій таким чином, щоб вони могли проводити аналізи коагуляції з гарантованою якістю, є важливим пріоритетом у цих країнах<sup>8</sup>.

Лабораторії коагуляції повинні мати добре навчений лабораторний персонал та відповідні ресурси, включаючи необхідні реактиви, які повинні бути у наявності.

В ідеалі лабораторія гемостазу повинна мати можливість надавати цілодобові послуги з дослідження коагулограми та аналізів на фактори, і мати можливість оперативно проводити аналізи на інгібітори<sup>6</sup>.

Важливо мати хороший зв'язок між лабораторією та клінічною командою, яка замовляє аналізи, щоб забезпечити своєчасне виконання аналізів, належну оцінку та розуміння отриманих результатів<sup>24</sup>.

Усі лабораторії гемостазу повинні мати програми забезпечення якості та підлягати зовнішній оцінці якості.

Див. Розділ 3: «Лабораторна діагностика і моніторинг» — «Забезпечення якості».

#### **Генетична діагностика гемофілії**

Генетична діагностика гемофілії важлива для визначення біології хвороби, встановлення діагнозу у важких випадках, прогнозування ризику розвитку інгібіторів та проведення пренатальної діагностики, якщо це необхідно. Там, де це можливо, слід пропонувати аналіз генотипу усім пацієнтам з гемофілією<sup>9</sup> (див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» та Розділ 3: «Лабораторна діагностика і моніторинг»).

Генетичне тестування не завжди дозволяє виявити варіант мутації, яка зумовлює певний фенотип. Під час генетичного консультування людини з гемофілією, направленої на генетичне тестування, необхідно завжди підкреслювати таку можливість.

Можливість обговорення результатів генетичного аналізу між клінічними та



лабораторними фахівцями є важливим аспектом служби генетичної діагностики.

Досягнення молекулярно-генетичних технологій зараз стають рутинними практиками у багатьох лабораторіях генетичної діагностики. Повний скринінг гена *F8* або *F9* проводиться за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та секвенування Сангера, або методів секвенування наступного покоління<sup>25-29</sup>.

Використання цих методів еволюціонує та поширюється на міжнародному рівні. Підхід та використання конкретної методики залежать від наявної технічної експертизи та ресурсів. Генетичне консультування повинно включати всебічне обговорення можливості випадкових знахідок у генах, відмінних від *F8* або *F9*, залежно від методів, які використовуються для діагностики.

Див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії», Розділ 3: «Лабораторна діагностика і моніторинг», Розділ 4: «Генетична діагностика», Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції», та Розділ 9: «Специфічні питання менеджменту гемофілії».

#### **1.4 Принцип 4: Навчання і тренінги з лікування гемофілії**

##### **Залучення медичних фахівців**

Оскільки гемофілія є рідкісним порушенням гемостазу, при якому доступність спеціалізованої допомоги є найважливішим фактором, який визначає тягар хвороби<sup>30</sup>, набір та підготовка медичних фахівців з лікування гемофілії є надзвичайно важливими для запровадження, підтримки та вдосконалення стандартів медичної допомоги, які дозволяють зменшити захворюваність та смертність людей з гемофілією, як в добре забезпечених країнах, так і в країнах з обмеженими ресурсами.

Залучення лікарів загальної практики, гематологів та науковців у галузі тромбозу і гемостазу у сферу гемофілії має важливе значення для забезпечення стійкої та якісної медичної допомоги, як і залучення лаборантів, медсестер, фізичних терапевтів, ерготерапевтів та інших фахівців з опорно-рухового апарату (наприклад, хірургів-ортопедів, ревматологів та фізіатрів, стоматологів та соціально-психологічних консультантів. Всі вони є невід'ємною частиною мультидисциплінарного комплексного лікування гемофілії і вимагають постійної професійної освіти та розвитку для практики в цій галузі.

Важливим є також навчання щодо специфіки гемофілії для суміжних фахівців, необхідних для вирішення конкретних лікувальних питань та проблем зі здоров'ям, які можуть виникати у деяких пацієнтів.

Можливості співпраці з авторитетними наставниками та отримання стипендій/грантів є важливими та ефективними засобами залучення та утримання нових медичних працівників у галузі гемофілії.

Координований підхід до розвитку клінічної експертизи в галузі гемофілії (зокрема, програми постійного навчання, тренінги та стипендії), який заснований на місцевих, регіональних та/або національних потребах та пріоритетах, може забезпечити основу для підтримки та вдосконалення стандартів медичної допомоги.

Співпраця між центрами гемофілії в країнах з обмеженими ресурсами та в добре забезпечених країнах та підтримка визнаних експертних органів є ефективними напрямками для вдосконалення знань, досвіду та стандартів лікування гемофілії<sup>8</sup>.

ВФГ працює у багатьох країнах по всьому світу і сприяє розвитку та зростанню місцевого, регіонального та національного потенціалу в галузі лабораторної діагностики та лікування гемофілії через програми міжнародного партнерства (медичних «твінінгів»), програми гуманітарної допомоги<sup>31</sup> та мультидисциплінарні навчальні та практичні семінари для медичних працівників<sup>32</sup>.

Див. Принцип 7: «Мультидисциплінарна допомога при гемофілії» та Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії».

#### **1.5 Принцип 5: Клініко-епідеміологічні дослідження**

Засновані на доказах дослідження гемофілії є надзвичайно важливими, але їхній розвиток значно ускладнений через малий об'єм популяції пацієнтів.

Оскільки більшість аспектів клінічного ведення гемофілії є емпіричними та їм не вистачає доказів високого рівня, для отримання необхідних доказових даних і оцінки сучасної практики необхідні добре сплановані подальші дослідження<sup>8</sup>. Використання спільної базової схеми, такої як Міжнародна класифікація функціонування, інвалідності та охорони здоров'я (МКФ) ВООЗ, забезпечує поєднання дисциплін в рамках однієї моделі.

Враховуючи відмінності в пріоритетах клінічної практики у світі, важливо сприяти локальним клінічним дослідженням.

Стандартизація оцінки результатів лікування забезпечує можливість адекватного порівняння між дослідженнями<sup>33</sup>.

Пріоритетними напрямками клінічних досліджень з гемофілії є оптимізація замісної терапії факторами згортання; більш глибоке розуміння причин виникнення інгібіторів та запобігання їхньому утворенню; та збір клінічних даних щодо існуючих методів лікування та клінічної практики при гемофілії, найновіших методів лікування, таких як КФК з подовженим періодом напіввиведення і нефакторні гемостатичні препарати, та в майбутньому — методів генної терапії.

Реєстри пацієнтів та національна та міжнародна співпраця між центрами та країнами є ефективним способом об'єднання даних для досягнення необхідного обсягу вибірки для проведення клінічних досліджень таких рідкісних станів, як гемофілія.

Всесвітній реєстр порушень гемостазу ВФГ дозволяє дослідникам вирішувати важливі питання щодо лікування пацієнтів, порівнювати якість допомоги в різних країнах та використовувати дані, засновані на доказах, для адвокації потреб з покращення допомоги при гемофілії<sup>13</sup>.

Див. Розділ 5: «Гемостатичні засоби», Розділ 6: «Профілактика при гемофілії», Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції», і Розділ 11: «Оцінка результатів лікування».

## **1.6 Принцип 6: Екстрена та невідкладна допомога при кровотечах**

У критичних ситуаціях люди з гемофілією потребують негайного доступу до лікарських засобів та невідкладного лікування, а також до спеціалізованої допомоги у відділеннях невідкладної допомоги лікарень<sup>6</sup>. Відсутність досвіду та знань щодо лікування гемофілії серед медичних працівників, особливо у відділеннях невідкладної допомоги, може призвести до серйозних ускладнень, пов'язаних з лікуванням<sup>8,34</sup>.

Тому дуже важливо створювати системи, які цілодобово доступні для лікування гострих ускладнень гемофілії, що становлять загрозу життю або функціям кінцівок<sup>8</sup>.

Лікувальні центри повинні розробити протоколи надання невідкладної допомоги людям з гемофілією, включаючи пацієнтів з інгібіторами, у яких необхідно передбачити стандарти лікування серйозних гострих ускладнень, таких як внутрішньочерепні крововиливи (ВЧК) та інші основні внутрішні крововиливи та травми<sup>8</sup> (див. Принцип 9: «Менеджмент пацієнтів з інгібіторами».)

Людей з гемофілією не слід тримати в очікуванні у відділеннях невідкладної допомоги, їх слід обстежувати негайно, навіть у випадку менш серйозних ускладнень, симптоми яких можуть погіршуватися під час очікування. Обов'язковим є оперативне здійснення втручань<sup>8</sup>.

Первинні лікарі та співробітники ЦЛГ повинні бути готовими негайно реагувати на надзвичайні ситуації та надавати консультації та спеціалізовану підтримку без затримок<sup>6</sup>.

Використання національних баз даних в режимі он-лайн (або реєстру *WBDR*) для збору даних щодо лікування та деталі медичного стану пацієнтів дозволяє покращити невідкладну допомогу та довгострокове ведення пацієнтів з гемофілією, а використання цифрових мобільних пристроїв дозволяє пацієнтам реєструвати свої кровотечі та передавати цю інформацію до свого ЦЛГ в режимі реального часу<sup>8</sup>.

Див. Принцип 7: «Мультидисциплінарна допомога при гемофілії» та Розділ 2:

«Комплексне лікування гемофілії».

### **1.7 Принцип 7: Мультидисциплінарна допомога при гемофілії**

Оптимальний догляд за пацієнтами з гемофілією, особливо за тими, хто має тяжку форму порушення гемостазу, вимагає лікування та комплексної медичної допомоги, яка надається мультидисциплінарною командою фахівців.

Пріоритети в лікуванні та догляді для забезпечення найкращих результатів для здоров'я та якості життя людей з гемофілією включають<sup>6,8</sup>:

- запобігання кровотечам та пошкодженню суглобів;
- оперативне лікування епізодів кровотеч, включаючи подальшу фізичну терапію та реабілітацію;
- відповідну невідкладну допомогу;
- належні заходи з управління болем;
- лікування опорно-рухового апарату та утворення інгібіторів;
- лікування супутніх захворювань;
- регулярна соціально-психологічна оцінка та підтримка, в разі необхідності; і
- постійне навчання людей, які живуть з гемофілією та їх родин, щодо лікування та самостійного надання допомоги.

### **Самостійне надання допомоги та розширення можливостей пацієнта**

Самостійне надання допомоги, тобто здатність пацієнтів здійснювати щоденне управління станом свого здоров'я та лікуванням<sup>5</sup>, є надзвичайно важливим чинником у системі ведення гемофілії. Люди з гемофілією повинні компетентно контролювати симптоми кровотеч, щоб зберегти своє здоров'я, цілісність суглобів та функціональну незалежність<sup>2</sup>. Самостійне керування станом здоров'я дозволяє їм мінімізувати короткострокові та довгострокові наслідки захворювання та може забезпечити відчуття нормального стану речей та контролю<sup>35</sup>.

Основними компонентами самопомоги при гемофілії є<sup>35</sup>:

- розпізнавання кровотеч;
- ведення обліку кровотеч та їхнього лікування;
- самостійне введення КФК або інших гемостатичних препаратів;
- самостійний контроль здоров'я (зокрема, харчування та фізичні вправи) і керування лікувальними заходами (зокрема, ведення обліку, дотримання процедур лікування, розрахунок адекватної дози препарату, належне зберігання, розведення та введення препаратів для лікування);
- управління болем;
- управління ризиками; і
- участь у звітуванні про результати лікування та ведення документації.

Адвокаційна робота пацієнтських організації зіграла важливу роль у розвитку допомоги при гемофілії у всьому світі. Тому слід заохочувати та підтримувати пацієнтські організації для висвітлення тих аспектів медичного догляду, які ще не охоплені системою охорони здоров'я, включаючи акцент на розширенні можливостей пацієнтів та співпраця з іншими установами для поліпшення допомоги.

Див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії», Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів», Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції», Розділ 9: «Специфічні питання менеджменту гемофілії» та Розділ 10: «Ускладнення опорно-рухового апарату».

### **Перехід від надання медичної допомоги дітям до лікування дорослих**

Перехід від надання медичної допомоги дітям до лікування дорослих, під час якої підлітки та молоді люди з гемофілією поступово приймають відповідальність за власне здоров'я та лікування, може нести певні виклики для пацієнтів та їхніх родин<sup>36</sup>.

Дотримання режиму лікування є ключовою проблемою у двох перехідних точках: коли молоді люди з гемофілією переходять на самостійне введення препаратів; і ще раз, коли вони переїжджають з батьківського дому та беруть на себе повну відповідальність за самостійне лікування<sup>37</sup>.

Таким чином, у комплексному лікуванні гемофілії слід приділяти увагу процесу переходу допомоги з віком, який починається в ранньому підлітковому віці<sup>38</sup>, коли молодим людям потрібно допомогти розвинути навички самостійного контролю ефективності та самостійного надання допомоги, включаючи подолання соціально-психологічних проблем<sup>37</sup>.

Медичні працівники, які ведуть як дітей, так і дорослих пацієнтів, повинні враховувати індивідуальні потреби пацієнтів та їхніх родин, щоб полегшити перехід та забезпечити найбільш якісний медичний догляд протягом перехідного періоду<sup>36</sup>.

Залучення підлітків та їхніх опікунів на ранніх етапах перехідного періоду дає час для прийняття та кращого розуміння переходу від моделі догляду за дітьми - до дорослої, а також пов'язаного з цим перерозподілу обов'язків з управління здоров'ям та прийняття рішень у сфері свого лікування<sup>39</sup>.

Див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» — «Перехід від педіатричної допомоги до лікування дорослих», та Розділ 9: «Специфічні питання менеджменту гемофілії» — «Соціально-психологічні проблеми»

### 1.8 | Принцип 8: Регулярна замісна терапія (профілактика)

Стандарт лікування усіх пацієнтів з тяжкою формою гемофілії — це регулярна замісна терапія (профілактика) з використанням КФК або інших гемостатичних препаратів для попередження кровотеч. Її починають на початку життя (до 3 років) для запобігання ускладнень опорно-рухового апарату через повторні суглобові та внутрішньом'язові кровотечі<sup>40</sup>.

Епізодичну замісну терапію («на вимогу») фактором згортання крові більше не слід розглядати, як ефективний довготривалий варіант лікування.

Впровадження програм домашньої профілактики підвищує ступінь дотримання протоколу лікування та дозволяє людям з гемофілією вести практично нормальний спосіб життя. Ці програми повинні супроводжуватися навчанням пацієнтів, родин та медичних працівників щодо переваг профілактики та важливості дотримання режимів лікування<sup>35,37,41</sup>.

Профілактика у дітей може бути найкращим способом для країни розпочати універсальну профілактику для всіх людей з гемофілією<sup>8</sup>.

Див. Розділ 6: «Профілактика при гемофілії», і Розділ 10: «Ускладнення опорно-рухового апарату».

### 1.9 Принцип 9: Ведення пацієнтів з інгібіторами

Слід проводити систематичний контроль інгібіторів та комплексне лікування інгібіторів для людей з гемофілією А<sup>23</sup>, особливо коли пацієнти перебувають у групі найвищого ризику протягом перших 20 експозицій КФК (під «однією експозицією» мають на увазі усі КФК, які вводяться протягом 24-годинного періоду<sup>8,42</sup>) і до досягнення 75 експозицій<sup>43</sup>.

Елімінації інгібіторів на даний час найкраще можна досягти за допомогою терапії індукції імунної толерантності (ІТ).

Пацієнтам, у яких розвиваються інгібітори, повинні бути доступна ІТ і належні гемостатичні засоби для контролю кровотечі, а також хірургічні втручання, які, у разі необхідності, слід проводити у спеціалізованих центрах з відповідним досвідом<sup>9,23</sup>.

Для пацієнтів, які не дають відповіді на підвищені дози фактора або ІТ, повинні бути доступними обхідні (шунтові) агенти та інші відповідні лікарські засоби<sup>23,40,44</sup>.

Враховуючи вартість та інші обмеження сучасних методів лікування, необхідні подальші дослідження та інновації в галузі запобігання та елімінації інгібіторів<sup>8</sup>.

Див. Розділ 5: «Гемостатичні засоби» і Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції».

### **1.10 Принцип 10: Лікування ускладнень з боку опорно-рухового апарату**

Профілактика та лікування ускладнень з боку опорно-рухового апарату у людей з гемофілією є важливими для їхнього здоров'я, автономності та якості життя.

В усіх випадках кровотеч в опорно-руховий апарат для адекватного лікування і досягнення повного функціонального відновлення потрібна, як правило, комбінація з амісної терапії фактором коагуляції та фізичної терапії під керівництвом досвідченого фізичного терапевта<sup>45</sup>.

Люди з гемофілією також повинні мати доступ до фахівців з лікування опорно-рухового апарату (тобто, лікарів фізичного терапевта, ерготерапевта, фізіатра, спеціаліста з фізичної терапії/реабілітації, ревматолога, ортопеда, ортопеда-хірурга) з досвідом роботи з гемофілією та проходити щорічний огляд і оцінювання стану опорно-рухового апарату, а також довготерміновий моніторинг показників опорно-рухового апарату та, за необхідності, вживати профілактичних або корекційних заходів.

Якщо нехірургічні заходи не забезпечують задовільного знеболення та поліпшення функції опорно-рухового апарату, може виникнути необхідність у хірургічних втручаннях. Ортопеди-хірурги повинні пройти спеціальну підготовку з хірургічного ведення пацієнтів з гемофілією.

Див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» та Розділ 10: «Ускладнення з боку опорно-рухового апарату».

### **1.11 Принцип 11: Лікування специфічних медичних станів та супутніх захворювань**

Специфічні ускладнення та проблеми лікування захворювання можуть впливати на людей з гемофілією та їхні сім'ї на різних етапах життя. Лікування та допомога при цих станах повинні бути передбачені, як частина національних програм з гемофілії.

#### **Носії гемофілії**

Деякі носії гемофілії мають проблеми через підвищену схильність до кровотеч, включаючи крововиливи в суглоби, аналогічно чоловікам; крім того, вони можуть мати проблеми, характерні для жінок, зокрема тривалі або сильні менструальні кровотечі<sup>46-49</sup>. Вважається, що носії, які демонструють симптоми гемофілії, мають легку або помірну гемофілію. Тому для контролю стану здоров'я носіїв до групи комплексної допомоги важливо включити гінеколога.

Носії можуть зазнавати значного впливу на різні аспекти свого життя і, отже, потребувати спеціалізованої допомоги, яка стосується репродуктивних питань, включаючи генетичне консультування, генетичне тестування, пренатальну діагностику та планування, тестування новонароджених та соціально-психологічне консультування.

Див. Розділ 9: «Специфічні питання менеджменту гемофілії» — «Носії».

#### **Хірургічні втручання та інші інвазивні процедури**

Операції та інші інвазивні процедури становлять особливий ризик для пацієнтів з гемофілією. Однак, ці процедури можна безпечно виконувати за умови забезпечення належної лабораторної підтримки, ретельного передопераційного планування, адекватного гемостазу з використанням достатньої кількості КФК та інших гемостатичних препаратів під час та після операції, і оптимального післяопераційного відновлення та реабілітації.

Таким чином, в лікувальних центрах та лікарнях слід запроваджувати відповідні протоколи з метою забезпечення людей з гемофілією, як з інгібіторами, так і без них, цими послугами, у випадках ургентних і планових хірургічних операцій.

Див. Розділ 9: «Специфічні питання лікування гемофілії» — «Хірургічні втручання та інвазивні процедури»

### **Лікування супутніх захворювань**

Збільшення тривалості життя при гемофілії привернуло увагу до ускладнень, пов'язаних з віком, оскільки з'являється все більше повідомлень про фактори ризику серцево-судинних хвороб, гіпертонії та інших серцево-судинних порушень у дорослих людей з гемофілією<sup>50-54</sup>.

Лікування супутніх захворювань, особливо серцево-судинних, є одним із найважливіших завдань<sup>50</sup>.

Хоча більшість даних свідчить про те, що гемофілія, принаймні, тяжка її форма, частково захищає від інфаркту міокарда, інсульту та венозної тромбоемболії, поширені фактори ризику серцево-судинних порушень все ж можуть бути наявними у пацієнтів та спричиняти ці захворювання, незважаючи на дефіцит системи згортання крові<sup>50,55</sup>.

Люди з гемофілією, як і загальна популяція, так само або навіть більше схильні до ожиріння, гіпертонії та діабету<sup>50</sup>.

Необхідні профілактичні стратегії для виявлення людей з гемофілією, які мають більш високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань у зрілому віці<sup>56</sup>.

Див. Розділ 9: «Специфічні питання лікування гемофілії» — «Супутні захворювання».

### **Медичні проблеми віку**

З віком люди з гемофілією потребують навчання та використання профілактичних стратегій, щоб зменшити ризики та наслідки вікових захворювань.

Команда фахівців з гемофілії повинна бути тісно залучена до планування та менеджменту спеціалізованої допомоги для людей з гемофілією та супутніми захворюваннями і будь-якими ускладненнями, пов'язаними зі старінням, залучатися до міждисциплінарних консультацій та узгодження планів лікування.

Лікування пацієнтів похилого віку з гемофілією повинно здійснюватися так само, як і для інших людей цієї вікової групи у загальній популяції, за винятком необхідної додаткової корекції порушень гемостазу за допомогою КФК<sup>50</sup>.

Спеціалізовані служби повинні добре знати питання лікування кровотеч та специфічних вимог до лікування пацієнтів з гемофілією<sup>8</sup>.

Див. Розділ 9: «Специфічні питання менеджменту гемофілії» — «Медичні проблеми віку».

### **Лікування інфекцій, що передаються через переливання препаратів крові**

Інфекції, які передаються через переливання препаратів крові, особливо віруси імунодефіциту людини та гепатиту С, в минулому були основними ускладненнями лікування гемофілії.

Вкрай важливо забезпечити ретельну перевірку і проходження вірусної інактивації сучасних засобів замісної терапії, щоб виключити можливість передачі таких інфекцій.

Хоча управління цими медичними станами у цій настанові детально не висвітлено, враховуючи ефективність сучасних антивірусних препаратів для лікування цих захворювань, важливо, щоб можливість проходження такої терапії була повністю доступною для усіх пацієнтів з гемофілією, які потребують такого лікування<sup>57</sup>.

#### **1.12 Принцип 12: Оцінка результатів лікування**

У випадку лікування гемофілії оцінка показників результатів лікування включає в себе використання конкретних інструментів, призначених для моніторингу перебігу захворювання, вимірювання його наслідків та оптимальності лікування (тобто ефективність гемостатичної терапії та лікування пов'язаних ускладнень)<sup>33</sup>.

Для забезпечення вимірювання усіх наслідків захворювання, оцінка результативності лікування повинна базуватися на моделі МКФ ВООЗ<sup>58,59</sup>.

Стандартизована і валідована оцінка результатів лікування необхідна для клінічного ведення кожного пацієнта, для оцінки якості наданої допомоги, а також для дослідницьких або адвокаційних цілей<sup>33</sup>.

Найважливішим показником ефективності гемостатичної терапії є частота кровотеч, особливо крововиливів у суглоби та м'язи. Частота кровотеч є основним параметром для прийняття рішень щодо лікування. Також вона використовується, як предиктор довгострокових наслідків для опорно-рухового апарату<sup>6</sup>.

У випадку лікування гемофілії вплив кровотеч на опорно-руховий апарат та інші системи вимірюють за кількома групами, включаючи структуру та функції тіла, активність та залученість. На усі ці групи показників можуть впливати контекстуальні чинники, включаючи зовнішні, особистісні та економічні фактори<sup>33</sup>.

Для оцінки стану суглобів та конкретних груп м'язів використовують різні клінічні та рентгенологічні інструменти. Активність та залученість вимірюються або пацієнтами самостійно, або в результаті спостережень<sup>6,60</sup>.

Постійний розвиток засобів вимірювання та оцінки, які використовують при гемофілії, надає можливість лікарям та пацієнтам краще зрозуміти та оцінити природу порушень та функціональних обмежень, пов'язаних з цим медичним станом<sup>8,60</sup>.

В останні роки все частіше органи охорони здоров'я, включаючи підрозділи з оцінки медичних технологій, для оцінки переваг тих або інших медичних втручань, використовують дані результатів лікування, які повідомляються пацієнтами<sup>61</sup>.

Незважаючи на наявність численних інструментів для такої оцінки, актуальною залишається необхідність визначення базового набору параметрів для оцінки результативності лікування гемофілії. Такий базовий набір в ідеалі повинен застосовуватися відповідно до клінічних та культурних реалій лікування гемофілії у всьому світі<sup>12,13</sup>.

Див. Розділ 11: «Оцінка результатів лікування».

## ЛІТЕРАТУРА

1. WHO Hereditary Diseases Programme. *Report of a Joint WHO/WFH Meeting on the Possibilities for the Prevention and Control of Haemophilia, Geneva, 26-28 March 1990*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1990. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/60986>. Accessed January 14, 2020.
2. WHO Human Genetics Programme. *Delivery of Treatment for Haemophilia: Report of a Joint WHO/WFH/ISTH Meeting, London, United Kingdom, 11–13 February 2002*. London, UK: World Health Organization; 2002. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67792>. Accessed January 14, 2020.
3. World Health Organization. *The World Health Report 2003: Shaping the Future*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003. [https://www.who.int/whr/2003/en/whr03\\_en.pdf?ua=1](https://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf?ua=1). Accessed January 14, 2020.
4. Global Conference on Primary Health Care. *Global Conference on Primary Health Care: Declaration of Astana*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/docs/default-source/primary-health/declaration/gcphc-declaration.pdf>. Accessed January 14, 2020.
5. WHO Regional Office for Europe, Health Services Delivery Programme. *Integrated Care Models: An Overview (Working Document)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. <https://web-prod.who.int/primary-health/conference-phc/declaration>. Accessed January 14, 2020.
6. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14(2):361-374.
7. Evatt BL, Robillard L. Establishing haemophilia care in developing countries: using data to overcome the barrier of pessimism. *Haemophilia*. 2000;6(3):131-134.
8. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective.

- Haemophilia*. 2018;24(3):366-375.
9. Council of Europe, Committee of Ministers. *Resolution CM/Res(2017)43 on Principles Concerning Haemophilia Therapies (Replacing Resolution CM/Res(2015)3)*. Council of Europe, Committee of Ministers: Strasbourg, France; 2017. [https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution\\_cm\\_res\\_2017\\_43\\_on\\_principles\\_concerning\\_haemophilia\\_therapies.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2017_43_on_principles_concerning_haemophilia_therapies.pdf). Accessed November 14, 2019.
  10. Evatt B. *Guide to Developing a National Patient Registry*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2005. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1288.pdf>. Accessed November 14, 2019.
  11. Keipert C, Hesse J, Haschberger B, et al. The growing number of hemophilia registries: quantity vs. quality. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(5):492-501.
  12. Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.
  13. World Federation of Hemophilia. *World Bleeding Disorders Registry*. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia website; 2019. <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry>. Accessed October 22, 2019.
  14. Stoffman J, Andersson NG, Branchford B, et al. Common themes and challenges in hemophilia care: a multinational perspective. *Hematology*. 2019;24(1):39-48.
  15. European Medicines Agency, Pharmacovigilance and Epidemiology and Regulatory and Science Management Departments. *Report on Haemophilia Registries—Workshop 8 June 2018*. London, UK: European Medicines Agency; 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-haemophilia-registries-workshop\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-haemophilia-registries-workshop_en.pdf). Accessed April 18, 2020.
  16. Farrugia A. *Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2017. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf>. Accessed November 14, 2019.
  17. O'Mahony B. *Guide to National Tenders for the Purchase of Clotting Factor Concentrates*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2015. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1294.pdf>. Accessed October 24, 2019.
  18. Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage—the MUSFIH study. *Haemophilia*. 2017;23(4):538-546.
  19. van den Berg HM. From treatment to prevention of bleeds: what more evidence do we need? *Haemophilia*. 2017;23(4):494-496.
  20. World Federation of Hemophilia. *WFH Online Registry of Clotting Factor Concentrates*. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2019. <https://elearning.wfh.org/resource/online-cfc-registry/>. Accessed September 25, 2019.
  21. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, et al. Multiyear follow-up of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020;382(1):29-40.
  22. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2215-2227.
  23. Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):66.
  24. Van den Bossche D, Peerlinck K, Jacquemin M. New challenges and best practices for the laboratory monitoring of factor VIII and factor IX replacement. *Int J Lab Hematol*. 2018;40(Suppl 1):21-29.
  25. Al-Allaf FA, Abduljaleel Z, Bogari NM, et al. Identification of six novel factor VIII gene variants using next generation sequencing and molecular dynamics simulation. *Acta Biochim Pol*. 2019;66(1):23-31.
  26. Al-Allaf FA, Taher MM, Abduljaleel Z, et al. Molecular analysis of factor VIII and factor IX genes in hemophilia patients: identification of novel mutations and molecular dynamics studies. *J Clin Med Res*. 2017;9(4):317-331.



27. Li T, Miller CH, Driggers J, Payne AB, Ellingsen D, Hooper WC. Mutation analysis of a cohort of US patients with hemophilia B. *Am J Hematol*. 2014;89(4):375-379.
28. Lyu C, Xue F, Liu X, et al. Identification of mutations in the F8 and F9 gene in families with haemophilia using targeted high-throughput sequencing. *Haemophilia*. 2016;22(5):e427-e434.
29. Manderstedt E, Nilsson R, Lind-Hallden C, Ljung R, Astermark J, Hallden C. Targeted re-sequencing of F8, F9 and VWF: characterization of Ion Torrent data and clinical implications for mutation screening. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0216179.
30. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med*. 2019;171(8):540-546.
31. Pierce GF, Haffar A, Ampartzidis G, et al. First-year results of an expanded humanitarian aid programme for haemophilia in resource-constrained countries. *Haemophilia*. 2018;24(2):229-235.
32. Giangrande PL, Black C. World Federation of Haemophilia programs in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):555-560.
33. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017;23(1):11-24.
34. Fowler H, Lacey R, Keaney J, Kay-Jones C, Martlew V, Thachil J. Emergency and out of hours care of patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(3):e126-e131.
35. Khair K, Meerabeau L, Gibson F. Self-management and skills acquisition in boys with haemophilia. *Health Expect*. 2015;18(5):1105-1113.
36. Breakey VR, Ignas DM, Warias AV, White M, Blanchette VS, Stinson JN. A pilot randomized control trial to evaluate the feasibility of an Internet-based self-management and transitional care program for youth with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(6):784-793.
37. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
38. Breakey VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PH. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(6):848-857.
39. Croteau SE, Padula M, Quint K, D'Angelo L, Neufeld EJ. Center-based quality initiative targets youth preparedness for medical independence: HEMO-Milestones tool in a comprehensive hemophilia clinic setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(3):499-503.
40. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood*. 2019;133(5):389-398.
41. Schrijvers LH, Schuurmans MJ, Fischer K. Promoting self-management and adherence during prophylaxis: evidence-based recommendations for haemophilia professionals. *Haemophilia*. 2016;22(4):499-506.
42. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
43. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134(3):317-320.
44. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
45. 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):136-145.
46. Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF Jr. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol*. 2015;170(2):223-228.
47. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):29-36.
48. Osooli M, Donfield SM, Carlsson KS, et al. Joint comorbidities among Swedish carriers of haemophilia: a register-based cohort study over 22 years. *Haemophilia*. 2019;25(5):845-850.
49. Radic CP, Rossetti LC, Abelleyro MM, et al. Phenotype-genotype correlations in hemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(4):530-539.

50. Zimmermann R, Staritz P, Huth-Kuhne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: a focus on cardiology. *Thromb Res.* 2014;134(Suppl 1):S48-S52.
51. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood.* 2009;114(26):5256-5263.
52. Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. *Semin Hematol.* 2016;53(1):35-39.
53. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:41-47.
54. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(5):402-406.
55. Sood SL, Cheng D, Ragni M, et al. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood Adv.* 2018;2(11):1325-1333.
56. Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, Palacio AM, Davis JA. Prevalence of hypertension (HTN) and cardiovascular risk factors in a hospitalized pediatric hemophilia population. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(3):196-199.
57. Makris M, Konkle BA. Hepatitis C in haemophilia: time for treatment for all. *Haemophilia.* 2017;23(2):180-181.
58. World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF).* World Health Organization; 2001. <https://www.who.int/classifications/icf/en/>. Accessed November 5, 2019.
59. Poonnoose PM, Srivastava A. Outcome assessment in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia.* 3rd ed. New York, United States: Blackwell Publishing Ltd; 2019:253-261.
60. Konkle BA, Skinner M, Iorio A. Hemophilia trials in the twenty-first century: defining patient important outcomes. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(2):184-192.
61. Porter I, Goncalves-Bradley D, Ricci-Cabello I, et al. Framework and guidance for implementing patient-reported outcomes in clinical practice: evidence, challenges and opportunities. *J Comp Eff Res.* 2016;5(5):507-519.

## Розділ 2. Комплексне лікування гемофілії

Усі положення, визначені як рекомендації, були розроблені на підставі консенсусних експертних оцінок, що позначено літерами (консенсусна рекомендація).

### 2.1 Вступ

Гемофілія — це рідкісне спадкове порушення згортання крові, пов'язане з мутацією в Х-хромосомі. Гемофілія А обумовлена дефіцитом фактора коагуляції VIII (FVIII), гемофілія В — дефіцитом фактора IX (FIX). Дефіцит факторів є результатом патогенних генетичних варіацій у генах факторів коагуляції *F8* та *F9*, відповідно.

Найточніші оцінки поширеності гемофілії, які ґрунтуються на достовірних даних національних реєстрів пацієнтів та щорічних міжнародних звітів Всесвітньої федерації гемофілії (ВФГ) свідчать, що розрахункова кількість чоловіків із гемофілією в усьому світі становить 1 125 000 осіб, у більшості з яких діагноз не встановлений, при цьому близько 418 000 чоловіків мають гемофілію тяжкої форми<sup>1</sup>.

### Гемофілія А та В

Гемофілія А зустрічається набагато частіше, ніж гемофілія В. За оцінками, частка гемофілії А становить 80–85 % усіх випадків гемофілії; на гемофілію В припадає 15–20% усіх випадків. За оцінками, поширеність гемофілії А усіх ступенів тяжкості становить 17,1 випадків

на 100 000 чоловічого населення (з них 6,0 випадків тяжкої гемофілії А), а поширеність усіх ступенів тяжкості гемофілії В складає 3,8 випадків на 100 000 чоловічого населення (з них 1,1 випадків тяжкої гемофілії В). Поширеність гемофілії А усіх ступенів тяжкості серед новонароджених дітей оцінюють на рівні 24,6 випадків на 100 000 хлопчиків (з них 9,5 випадків тяжкої гемофілії А), поширеність гемофілії В усіх ступенів тяжкості — 5,0 випадків на 100 000 хлопчиків (з них 1,5 випадки тяжкої гемофілії В)<sup>1</sup>.

Відомо, що гемофілія успадковується через Х-хромосому з мутацією гена *F8* або *F9*. Проте, гени *F8* та *F9* схильні до нових мутацій, тому близько 30 % усіх випадків є результатом спонтанних генетичних варіацій. Проспективні дослідження свідчать, що понад 50 % людей з уперше діагностованою гемофілією тяжкої форми не мають цього захворювання в сімейному анамнезі<sup>2,3</sup>.

Гемофілію, як правило, мають лише особи чоловічої статі, які спадкують змінену материнську Х-хромосому. У жінок гемофілія (рівень FVIII або FIX <40 МО/дл) зустрічається рідко; в таких випадках зміненими є обидві Х-хромосоми, або одна хромосома пошкоджена, а інша — неактивна. Жінка з однією зміненою Х-хромосомою вважається носієм гемофілії<sup>4</sup>.

Крововиливи, порушення роботи опорно-рухового апарату та інші наслідки захворювання зазвичай виникають у чоловіків з гемофілією, але можуть спостерігатися також у деяких жінок-носіїв. Оскільки у носіїв середні рівні факторів коагуляції можуть бути нормальними або різною мірою зниженими, симптоми та ускладнення гемофілії у жінок проявляються рідше, тому часто їх не помічають та не діагностують; внутрішньосуглобові крововиливи у носіїв часто залишаються нерозпізнаними, що призводить до гірших результатів лікування захворювань суглобів через несвоєчасне діагностування. Необхідно вдосконалювати діагностику та лікування порушень згортання крові у носіїв (див. Розділ 9: «Специфічні питання менеджменту гемофілії» – «Носії»).

### Клінічний діагноз

Гемофілію слід запідозрити у пацієнтів, в анамнезі яких є будь-який із перелічених симптомів:

- легке виникнення синців;
- «спонтанні» крововиливи (крововиливи без очевидної/відомої причини), зокрема, внутрішньосуглобові, внутрішньом'язові та крововиливи у м'які тканини;
- надмірна кровотеча після травми або хірургічного втручання.

Ранні симптоми внутрішньосуглобових крововиливів у маленьких дітей є основним індикатором тяжкої гемофілії<sup>5</sup> (див. нижче розділ «Прояви крововиливів»).

У разі підозри на гемофілію лікар повинен розглянути анамнез пацієнта на предмет випадків кровотечі, а також аномальних або нез'ясованих кровотеч у сімейному анамнезі, які виникали у рідних братів чи сестер або родичів чоловічої статі по материнській лінії (тобто двоюрідний брат, дядько або дід по материнській лінії), щоб оцінити схему успадкування та встановити діагноз.

Точна діагностика гемофілії є вкрай важливою для призначення відповідного лікування. Однозначний діагноз гемофілії ґрунтується на кількісному аналізі факторів коагуляції, за допомогою якого виявляють дефіцит FVIII або FIX.

Див. Розділ 3: «Лабораторна діагностика та моніторинг» і Розділ 4: «Генетичний аналіз».

### Прояви кровотеч

Характерним фенотиповим проявом гемофілії є схильність до кровотеч. Тяжкість проявів кровотеч при гемофілії загалом корелює зі ступенем дефіциту факторів коагуляції (див. Таблицю 2-1).

Особи з гемофілією легкого ступеня не обов'язково мають проблеми у вигляді аномальних або тривалих кровотеч, доки не перенесуть серйозну травму або хірургічне

втручання.

У людей із гемофілією тяжкої форми найчастіше відбуваються внутрішньосуглобові та внутрішньом'язові крововиливи, а також крововиливи у внутрішні органи (див. Таблиці 2-2 і 2-3).

У новонароджених і дітей молодше 2 років із тяжкою гемофілією поширеними типами кровотечі є<sup>6,7</sup>:

- крововиливи в м'які тканини та внутрішньом'язові крововиливи;
- кровотечі, пов'язані з медичними процедурами (наприклад, венепункція, встановлення центрального катетера, обрізання крайньої плоти, п'ятковий тест для новонароджених);
- крововиливи в шкіру та слизові оболонки (наприклад, ротової порожнини, порожнини носа);
- екстракраніальні крововиливи.

Деякі типи кровотеч можуть бути небезпечними для життя і вимагають негайної медичної допомоги та лікування.

Див. Таблицю 2-2 та Розділ 7: «Лікування специфічних кровотеч».

### **Навчання пацієнтів/опікунів**

Люди з гемофілією та члени їхніх родин/опікуни повинні отримувати належне навчання щодо усіх аспектів допомоги при гемофілії, зокрема, щодо профілактики та лікування кровотеч та порушення роботи опорно-рухового апарату, а також проходити тренінги для отримання основних навичок самостійного надання допомоги, в тому числі щодо розпізнавання кровотечі, самостійного лікування, ведення медичних записів, догляду за зубами та управління ризиками<sup>10,11</sup> (див. Розділ 2.5 «Домашнє лікування» — «Самостійне надання допомоги»).

## **2.2 Комплексна допомога**

Комплексне лікування гемофілії включає багатопрофільні медичні послуги, необхідні для діагностики, лікування і ведення захворювання та його ускладнень. Такі послуги, зазвичай, надаються центрами лікування гемофілії або центрами комплексної медичної допомоги при гемофілії, як зазначено у Розділ 1: «Принципи лікування» — Принцип 1: «Координація на національному рівні та надання послуг з лікування гемофілії». Комплексне лікування дозволяє досягнути фізичного і соціально-психологічного здоров'я та високої якості життя пацієнтів з гемофілією, а також знижує ризик ускладнень і смертності<sup>11-13</sup>. Воно має базуватися на охопленні послугами усіх членів родини, зокрема, діагностику та клінічне ведення носіїв<sup>11,14</sup>.

### **Основні складові комплексного лікування**

Гемофілія — рідкісне спадкове захворювання, яке є складним для діагностики та лікування. Оптимальна медична допомога, особливо для людей із тяжкими формами захворювання, полягає не лише в лікуванні гострої кровотечі.

Пріоритетними задачами лікування та догляду при гемофілії є<sup>10,11</sup>:

- профілактика крововиливів та ураження суглобів;
- швидкий менеджмент епізодів кровотечі, в тому числі фізична терапія та реабілітація після внутрішньосуглобових крововиливів;
- усунення болю;
- лікування ускладнень опорно-рухового апарату;
- профілактика та менеджмент інгібіторів;
- лікування супутніх захворювань;
- догляд за зубами;
- оцінка якості життя та соціально-психологічна допомога;
- генетичне консультування та діагностика;
- постійне навчання та підтримка пацієнтів і членів їхніх родин, які здійснюють догляд.

У будь-який момент має бути доступною екстрена медична допомога із забезпеченням таких основних послуг і ресурсів<sup>10,11</sup>:

- послуги лабораторії з дослідження гемостазу, здатної проводити точні та надійні кількісні аналізи на рівень фактора коагуляції та тестування на інгібітори;
- забезпечення наявності концентратів факторів коагуляції (КФК), або вірус-інактивованих плазмових, або рекомбінантних, а також інших гемостатичних засобів, таких як десмопресин (ДДАВП, 1-дезаміно-8D-аргінін-вазопресин), та антифібринолітичних засобів (транексамова кислота або епсилон-амінокапронова кислота [ЕАКК]), за наявності;
- наявність безпечних компонентів крові, таких як свіжозаморожена плазма (СЗП) і кріопреципітат, якщо вони належним чином перевірені, протестовані та/або вірус-інактивовані, у випадку, якщо КФК не доступні;
- допоміжні засоби для накладення гіпсу і/або лонгети, а також допоміжні пристосування для пересування та забезпечення опори, за необхідності.

**ТАБЛИЦЯ 2-1.** Зв'язок між тяжкістю кровотечі та рівнем факторів коагуляції<sup>8</sup>

Ступінь тяжкості	Рівень фактора коагуляції	Епізоди кровотечі
Тяжкий	<1 МО/дл (<0,01 МО/мл), або <1 % від нормального рівня	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спонтанні внутрішньосуглобові або внутрішньом'язові крововиливи, переважно за відсутності відомих причин, які впливають на гемостаз</li> </ul>
Середній	1–5 МО/дл (0,01–0,05 МО/мл), або 1–5 % від нормального рівня	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Періодичні спонтанні кровотечі; тривала кровотеча при легкій травмі або хірургічному втручанні</li> </ul>
Легкий	5–40 МО/дл (0,05–0,40 МО/мл), або 5–<40 % від нормального рівня	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сильна кровотеча при серйозній травмі або хірургічному втручанні; рідкісні спонтанні кровотечі</li> </ul>

Див. Розділ 5: «Гемостатичні засоби».

#### Команда комплексної допомоги

Широкий діапазон потреб людей з гемофілією та їхніх родин найкраще може задовольнити мультидисциплінарна команда медичних працівників, що мають знання й досвід в сфері гемофілії, відповідно до прийнятих протоколів та практики і національних стандартів медичної допомоги, якщо такі є<sup>10,15,16</sup>.

**ТАБЛИЦЯ 2-2.** Локалізація кровотеч при гемофілії<sup>9</sup>

Серйозні	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Суглоби (гемартроз)</li> <li>• М'язи, особливо глибокі відділи (клубово-поперековий відділ, литка, передпліччя)</li> <li>• Слизова оболонка рота, носа та сечостатевого шляхів</li> </ul>
Загрожують життю	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Внутрішньочерепна</li> <li>• Шия/горло</li> <li>• Шлунково-кишкова</li> </ul>

**ТАБЛИЦЯ 2-3.** Приблизна частота кровотеч з різними локалізаціями

Локалізація кровотечі	Приблизна частота
Суглоби	70–80%

Частіше зустрічається в одноосьових суглобах: гомілковостопних, колінних, ліктьових	
Рідше зустрічається в багатоосьових суглобах: плечах, зап'ястях, кульшових суглобах	
М'язи	10–20%
Інші локалізації (великі кровотечі)	5–10%
Центральна нервова система	<5%

*Партнерські відносини між пацієнтами і медичними фахівцями та спільне прийняття рішень*

Люди з гемофілією розглядаються як особливі, але повноправні члени команди з комплексної допомоги, які завдяки повсякденному самостійному управлінню своїм станом стають експертами і партнерами у своєму лікуванні.

Важливо залучати пацієнтів (та їхніх батьків/опікунів) до прийняття рішень; враховувати їхні особливі уподобання, цінності й особистий досвід<sup>17</sup>; та отримувати їхнє схвалення при розробці коротко- і довгострокових планів лікування та менеджменту. Усі сторони повинні брати участь у прийнятті дійсно спільних рішень шляхом виваженого обговорення наявних варіантів медичної допомоги та очікуваних результатів лікування, включаючи рекомендації клінічних настанов, засновані на даних наукових досліджень, переваги та ризику різних варіантів вибору, а також наявних занепокоєнь і бажаних результатів пацієнта і лікаря<sup>18</sup>. Вони повинні співпрацювати над розробкою і періодичним оновленням індивідуальних письмових рекомендацій щодо лікування, до яких пацієнт/опікун може за необхідності звертатися, а також повинні ділитися ними з усіма людьми, які беруть участь у догляді.

Все частіше пацієнти є не лише активними членами їхньої особистої команди медичних працівників; враховуючи цінність їхнього особливого розуміння й досвіду<sup>17</sup>, вони стають повноправними партнерами у складі медичної команди, яка бере також участь у наукових дослідженнях, медичній освіті та навчанні студентів.

*Мультидисциплінарна команда*

Основна частина команди, як правило, складається з медичного керівника, медичної сестри-координатора, фізичного терапевта, лікаря-лаборанта і консультанта із соціально-психологічних питань; усі вони повинні пройти спеціальну підготовку щодо специфіки гемофілії.

- Медичний керівник (як правило, гематолог, дитячий і/або дорослий, або терапевт, який має підготовку та досвід у менеджменті гемофілії та інших порушень гемостазу) контролює ведення пацієнта, включаючи замовлення лабораторно-діагностичних досліджень, призначення лікування і моніторинг стану здоров'я та медичних потреб пацієнта.
- Медсестра-координатор, яка повинна пройти навчання щодо ведення пацієнтів з порушеннями гемостазу, координує надання допомоги багатопрофільною командою, навчає пацієнтів і їхні родини, проводить тренінги з домашнього лікування та інших аспектів догляду і оцінює стан пацієнтів та розпочинає первинну допомогу, в разі необхідності.
- Фізичний терапевт відіграє важливу роль у навчанні людей з гемофілією і опікунів щодо профілактичних заходів, які сприяють повному відновленню функцій організму після кожної кровотечі та проводить консультації щодо збереження здорового стану опорно-рухового апарату<sup>19</sup>. Інші фахівці з опорно-рухового апарату (тобто ерготерапевт/медико-соціальний працівник, фізіатр, фахівець з фізичної медицини/реабілітації, ревматолог, ортопед, хірург-ортопед) забезпечують лікування конкретних патологій опорно-рухового апарату.
- Лаборант проводить спеціалізовані дослідження крові для встановлення діагнозу і контролю результатів лікування, у тому числі аналіз на згортання крові, дослідження факторів коагуляції та аналіз на інгібітори.
- Консультант із соціально-психологічних питань (бажано соціальний працівник або психолог) проводить соціально-психологічне оцінювання і надає консультації та/або дає

направлення до фахівців місцевих служб соціальної допомоги населенню.

Функції, що виконуються членами основної частини команди, можуть різнитися в різних центрах, залежно від наявності та досвіду підготовленого персоналу і організації надання послуг у центрі.

Команда комплексної допомоги повинна також включати або співпрацювати із стоматологами, обізнаними щодо специфіки гемофілії, та іншими фахівцями, які можуть бути необхідні для вирішення конкретних лікувально-профілактичних питань, з якими можуть зіткнутися деякі люди з гемофілією та носії, зокрема із такими фахівцями:

- фахівець з лікування хронічного болю;
- фармацевт;
- генетик;
- гепатолог;
- інфекціоніст;
- імунолог;
- гінеколог/акушер;
- радник з професійної орієнтації.

***Коментар робочої групи:** відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 жовтня 2002 року № 385 «ПЕРЕЛІК лікарських посад у закладах охорони здоров'я» (зі змінами) такі лікарські посади, як фахівець з лікування хронічного болю, гепатолог та радник з професійної орієнтації відсутні у переліку лікарських посад у закладах охорони здоров'я.*

Для вирішення проблем із супутніми захворюваннями, пов'язаних з віком, способом життя чи іншими обставинами, можуть знадобитися інші медичні фахівці (див. Розділ 9: «Специфічні проблеми лікування» — «Супутні захворювання»).

Детальні протоколи ведення пацієнта мають важливе значення для забезпечення безперервності надання допомоги у разі змін персоналу у складі команди комплексної допомоги<sup>10,15,16</sup>.

Для сприяння розвитку необхідних знань і досвіду в сфері гемофілії за рахунок співпраці з авторитетними наставниками та отримання стипендій/грантів можна створити можливості для стимулювання медичних працівників отримувати спеціалізацію в цій сфері та вдосконалювати професійні знання.

#### **Рекомендація 2.2.1:**

Людам з гемофілією ВФГ рекомендує координоване надання комплексної допомоги мультидисциплінарною командою медичних працівників, що мають знання та досвід у сфері гемофілії.

**ПРИМІТКА.** Основна частина команди комплексної допомоги повинна складатися з медичного керівника, медсестри-координатора, фахівців з опорно-рухового апарату, лаборанта, фахівця з соціально-психологічних питань, а також пацієнта і членів родини/опікунів. Функції, які виконують основні члени команди, можуть різнитися в різних центрах залежно від наявності й досвіду підготовленого персоналу та організації надання послуг у центрі.

#### **Рекомендація 2.2.2:**

Для людей з гемофілією ВФГ рекомендує наявність та доступ до:

- відповідної невідкладної допомоги в будь-який час;
- лабораторії з діагностики гемостазу, яка здатна проводити дослідження факторів коагуляції й тестування на інгібітори;
- відповідних концентратів факторів коагуляції (КФК), або плазмових, або

рекомбінантних, а також інших гемостатичних засобів, таких як десмопресин (ДДАВП), еміцизумаб та антифібринолітики;

- безпечних компонентів крові, таких як свіжозаморожена плазма (СЗП) і кріопреципітат, які були належним чином перевірені, протестовані та/або піддані вірусній інактивації, в разі, якщо КФК відсутні;
- накладення гіпсу і/або лонгети для іммобілізації та допоміжних пристосувань для пересування й забезпечення опори, за необхідності;
- інших фахівців для вирішення конкретних лікувально-профілактичних питань, з якими можуть стикатися деякі особи, за потреби.

### **Рекомендація 2.2.3:**

Для усіх пацієнтів з гемофілією ВФГ пропонує підготовку письмових протоколів клінічного ведення пацієнта, щоб забезпечити безперервність надання допомоги у разі змін персоналу клініки.

#### **Функції комплексної програми допомоги**

Програма надання комплексної допомоги повинна сприяти реалізації ключових принципів комплексної допомоги при гемофілії. В цьому підрозділі описані основні її функції.

#### *Координація та надання допомоги*

Програма надання комплексної допомоги дозволяє реалізувати централізовану координацію медичної допомоги від будь-яких фахівців, служб і закладів різного профілю, а також надання стаціонарної допомоги (з перебуванням у лікарні) та амбулаторної допомоги (огляди й інші відвідування клініки) для пацієнтів та їхніх родин.

Люди з гемофілією потребують періодичного спостереження і оцінювання свого стану та зовнішніх умов. Їхній стан слід оцінювати принаймні раз на рік; пацієнти з гемофілією легкої або помірною тяжкістю можуть потребувати менш частого моніторингу<sup>20</sup>.

Направлення до інших медичних послуг (наприклад, стоматологічних, хірургічних, гінекологічних), включаючи ознайомлення усіх додатково залучених фахівців і відділень із планом надання комплексної допомоги пацієнту, відбувається в межах цієї програми, що сприяє отриманню пацієнтами оптимальної допомоги фахівців, що мають відповідний досвід у сфері гемофілії. До планування і координації процедур слід залучати пацієнтів/опікунів, які повинні отримувати консультації усіх необхідних фахівців (наприклад, у випадку хірургічного втручання — анестезіолога, хірурга і хірургічного персоналу, включаючи медсестер)<sup>20-22</sup>.

Важливо постійне співробітництво з пацієнтами і членами їхньої родини/опікунами з метою розробки, аудиту та вдосконалення плану комплексної допомоги.

### **Рекомендація 2.2.4:**

Людам з гемофілією ВФГ рекомендує проведення мультидисциплінарного обстеження, яке включає оцінювання гематологічних, показників опорно-рухового апарату і якості життя, що виконується фахівцями основної частини команди комплексної допомоги принаймні раз на рік (кожні 6 місяців для дітей).

**ПРИМІТКА.** Невеликі центри і сімейні лікарі можуть забезпечити надання первинної медичної допомоги та при деяких ускладненнях гемофілії за рахунок частих консультацій із центром комплексної допомоги при гемофілії, особливо для пацієнтів, які мешкають на великій відстані від найближчого центру лікування гемофілії.

#### *Реєстр пацієнтів і збір даних*

Програма надання комплексної допомоги полегшує централізований збір даних про пацієнтів, систематизованих щодо локалізацій кровотеч, типів і доз введених препаратів, ускладнень лікування та оцінки довгострокових результатів щодо опорно-рухового апарату й інших захворювань, а також оцінок результатів лікування, повідомлених пацієнтом



(наприклад, заходи, прийняті при кровотечі, гострий та хронічний біль, дні, пропущені у навчанні чи на роботі, вплив гемофілії на активність у повсякденному житті). Всесвітній реєстр порушень гемостазу (англ. *World Bleeding Disorders Registry — WBDR*), розроблений ВФГ, — це онлайн-платформа для використання центрами лікування гемофілії по всьому світу для збору таких даних для моніторингу результатів пацієнтів та керівництва клінічною практикою<sup>23</sup>.

Записи з даними пацієнтів необхідно вести відповідно до законів про конфіденційність та інших національних нормативних актів, в ідеалі — у вигляді комп'ютерного реєстру пацієнтів, який регулярно оновлюється спеціально призначеним персоналом клініки із прямим або непрямым введенням даних пацієнта.

Систематичний збір даних також служить для полегшення аудиту послуг, що надаються центром лікування гемофілії з метою покращення надання медичної допомоги, і допомагає пацієнтові краще керувати своїм станом здоров'я.

Див. Розділ 9: «Специфічні проблеми лікування», Розділ 10: «Ускладнення стану опорно-рухового апарату» та Розділ 11: «Оцінка результатів лікування».

### **Рекомендація 2.2.5:**

**Для усіх пацієнтів з гемофілією ВФГ рекомендує систематичний збір даних до реєстрів пацієнтів, де це можливо, для оптимального розподілу ресурсів, залучення служб надання допомоги й сприяння співпраці між центрами в обміні даними та проведенні досліджень.**

### *Клінічні дослідження*

Слід проводити основні й клінічні дослідження з гемофілії там, де це можливо. Оскільки кількість пацієнтів з гемофілією в окремих центрах може бути обмеженою, клінічні дослідження найкраще проводити у співпраці з іншими центрами гемофілії та національними групами пацієнтів з гемофілією, такими як національні членські організації ВФГ.

### *Навчання і підтримка пацієнтів/опікунів*

Навчання та тренінги з домашнього лікування повинні проводитися там, де це можливо, і в ідеалі вони повинні включати моніторинг дотримання режиму лікування.

Родинам та опікунам слід надавати постійну підтримку, включаючи допомогу в пошуку ресурсів та/або розробку стратегій, що дозволяють їм адаптуватися до життя з гемофілією.

Потенційні виклики, з якими можуть зіткнутися пацієнти і члени родини у повсякденному житті, зокрема, пов'язані з менеджментом кровотеч, включають:

- зміни, пов'язані з різними стадіями росту й розвитку (особливо у підлітковому та похилому віці);
- дотримання складного медичного режиму, що потребує частого внутрішньовенного введення препаратів в умовах реалізації інших не менш важливих потреб родини<sup>24</sup>;
- проблеми з навчанням і/або працевлаштуванням;
- проблеми соціально-психологічного та психічного здоров'я;
- проблеми зі схильністю до кровотеч та репродуктивною функцією у носіїв.

У співпраці з організаціями пацієнтів з гемофілією комплексна програма допомоги повинна сприяти утворенню груп підтримки гемофілії, проведенню освітніх семінарів та рекреаційних заходів, таких як табори для людей з гемофілією.

Див. Підрозділи 2.5 «Домашнє лікування» та 2.8 «Перехід від педіатричної допомоги до лікування дорослих» нижче, та Розділ 9: «Специфічні проблеми лікування».

### **Рекомендація 2.2.6:**

**ВФГ рекомендує забезпечити адекватне навчання людям з гемофілією, членам**

їхніх родин та опікунам, щоб забезпечити самостійне управління своїм медичним станом і достатнє розуміння цього захворювання для профілактики кровотеч та пов'язаних з ними ускладнень і планування життя.

#### **Рекомендація 2.2.7:**

Людам з гемофілією та їхнім родинам ВФГ рекомендує сприяння і/або допомогу в проведенні навчальних та рекреаційних заходів у співпраці з пацієнтськими організаціями людей з гемофілією, щоб допомогти знайти нові зацікавлення та можливості і побудувати мережу підтримки за участю різноманітних членів спільноти гемофілії.

#### **2.3 Фізична культура і фізичні навантаження**

Фізична активність є надзвичайно важливою для забезпечення нормального розвитку нервово-м'язової системи та фізичної форми взагалі<sup>19</sup>.

У людей з гемофілією може бути підвищений ризик зниження мінеральної щільності кісткової тканини порівняно із загальною популяцією через певні фактори ризику, включаючи тяжкість гемофілії, а також гемофілічну артропатію і, як наслідок, малорухливість<sup>25</sup>. Способи зміцнення здорового стану кісток включають запобігання гемартрозу, регулярні фізичні навантаження й адекватний рівень споживання вітаміну D і кальцію<sup>26,27</sup>.

Осіб зі значною дисфункцією опорно-рухового апарату слід заохочувати до виконання фізичних вправ для зниження ваги — наскільки це дозволяє стан суглобів. Таке навантаження також сприяє розвитку кісткової тканини і підтримці її щільності на достатньому рівні<sup>26</sup>.

Вибір видів фізичної активності повинен відображати уподобання/інтереси людини, її фізичний стан і здібності, місцеві особливості та наявні ресурси.

Слід заохочувати людей з гемофілією займатися безконтактними видами спорту, такими як плавання, ходьба, біг підтюпцем, гольф, бадмінтон, стрільба з лука, їзда на велосипеді, веслування, вітрильний спорт і настільний теніс.

Види спорту з високою вірогідністю контактів і зіткнень, такі як футбол, хокей, регбі, бокс та боротьба, а також швидкісні види спорту, такі як гонки на мотоциклах і лижі, не рекомендуються через потенційну небезпеку для життя в разі пошкоджень; виключенням можуть бути випадки, коли людина отримує адекватну профілактику для підтримання стану здоров'я під час такої діяльності та добре обізнана щодо можливих ризиків.

Люди з гемофілією повинні застосовувати спортивні зубні шини (капи), виготовлені за спеціальними вимогами, для всіх контактних видів спорту, щоб запобігти травмам і пошкодженню зубів та м'яких тканин ротової порожнини<sup>28</sup>.

Слід сприяти реалізації організованих спортивних програм, а не неорганізованих спортивних заходів, коли захисні засоби та нагляд можуть бути недостатніми або відсутніми.

В ідеалі, людям з гемофілією (опікунам і членам їх родини) перед тим, як займатися новими видами спорту або фізичного навантаження, слід проконсультуватися з фізичним терапевтом для обговорення доцільності цих видів, необхідного захисного спорядження, профілактичних заходів (профілактика фактором та інші заходи) та фізичних навичок і вмінь необхідних перед початком цих занять. Це особливо важливо, якщо у людини є суглоб із рецидивною кровотечею (тобто суглоб-мішень, у який найчастіше відбуваються крововиливи)<sup>29</sup>.

Постійне навчання пацієнтів/їх опікунів щодо можливих наслідків їх діяльності у зв'язку з гемофілією (тобто гнучкість суглобів, травми суглобів або м'язів) є важливою справою, для того щоб робити обґрунтований вибір, відповідно адаптувати самостійне управління своїм станом та відповідально керувати своєю участю в спортивних та культурних заходах.

Під час фізичного навантаження суглоби-мішені можна захистити шинами або лонгетами, особливо за відсутності профілактичних заходів, що охоплюють головні фактори ризику<sup>30,31</sup>.

Див. Розділ 7: «Лікування специфічних кровотеч» і Розділ 10: «Ускладнення опорно-рухового апарату».

#### Рекомендація 2.3.1:

**ВФГ** рекомендує сприяти регулярним фізичним навантаженням і підтриманню фізичної форми людей з гемофілією, приділяючи особливу увагу підтримці здорового стану кісток, зміцненню м'язів, поліпшенню координації, фізичних функцій, стабілізації здорової ваги тіла і позитивної самооцінки.

#### Рекомендація 2.3.2:

**ВФГ** рекомендує сприяти заняттям людей з гемофілією безконтактними видами спорту. Слід уникати видів спорту з високою вірогідністю контактів і зіткнення, а також фізичної активності, пов'язаної з високою швидкістю, якщо людина не перебуває на профілактичному режимі, який забезпечує адекватну підтримку таких видів діяльності, і не проінформована належним чином щодо їх потенційних ризиків, а також щодо інших необхідних захисних заходів.

**ПРИМІТКА.** При виборі видів спорту і спортивних заходів слід враховувати фізичний стан та здібності людини, інтереси й уподобання, місцеві особливості та наявні ресурси.

#### Рекомендація 2.3.3:

Людам з гемофілією **ВФГ** рекомендує перед тим, як займатися спортом і фізичними вправами, проконсультуватися з фізичним терапевтом або іншим фахівцем з проблем опорно-рухового апарату для обговорення доцільності обраних видів фізичної активності, їх відповідності фізичному стану людини, а також вимог до певних фізичних навичок і вмінь та/або захисного спорядження.

### 2.4 Допоміжна терапія

Допоміжна терапія може бути важливою при лікуванні кровотеч, особливо там, де використання коагуляційної терапії й гемостатичних засобів є обмеженим (або недоступним), і може зменшити дози необхідного лікувально-профілактичного препарату.

Перша допомога є ключовою складовою допоміжного лікування. Для підвищення рівня факторів коагуляції (або ДДАВП при легкій формі гемофілії А) на додаток до КФК може бути використаний набір принципів *PRICE* (англ. *Protection, Rest, Ice, Compression, and Elevation*) — захист, спокій, лід, компресія, підняте положення кінцівки — на основі стандартного протоколу лікувально-профілактичних процедур при травмах *RICE* (англ. *Rest, Ice, Compression, and Elevation*) — спокій, лід, компресія, підняте положення кінцівки, — що застосовується при кровотечах із суглобів і м'язів. В іншому підході — *POLICE* (англ. *Protection, Optimum Loading, Ice, Compression, and Elevation*) — захист, оптимальне навантаження, лід, компресія (пов'язка, яка давить), підняте положення кінцівки) — «спокій» замінено на «оптимальне навантаження», щоб зосередити увагу на необхідності створити баланс між відпочинком і раннім початком рухливості з поступовим ростом навантаження на кінцівку або суглоб, щоб запобігти розвитку ускладнень з наступною іммобілізацією<sup>32</sup>. Важливо врахувати доцільність кожного з цих заходів у даній конкретній ситуації.

Останніми роками ведуться дискусії щодо застосування льоду, який, як вважають, допомагає полегшувати гострий біль від кровотечі в суглобах і зменшує приплив крові до пошкодженої тканини<sup>33</sup>. В одному дослідженні висловлено припущення, що охолоджуючий ефект льоду може заважати згортанню крові та уповільнювати процес формування згустку<sup>34</sup>. Однак, із протилежної точки зору, зазначається, що багато людей з гемофілією цінують лід як засіб для полегшення болю, і що для тих, хто не має доступу до потрібних медикаментів, у разі гострого та хронічного болю лід може бути єдиним варіантом «лікування»<sup>35–37</sup>.

Див. Розділ 7: «Лікування специфічних кровотеч» — «Внутрішньосуглобові кровотечі» — «Допоміжний догляд».

Фізична терапія і реабілітація є особливо важливими для відновлення та поліпшення функцій опорно-рухового апарату після кровотеч у м'язи і суглоби, а також для тих, у кого діагностована гемофілічна артропатія<sup>38,39</sup>.

Див. Розділ 7: «Лікування специфічних кровотеч» — «Внутрішньосуглобові кровотечі» — «Фізична терапія і реабілітація», та Розділ 10: «Ускладнення стану зі сторони опорно-рухового апарату» — «Гемофілічна артропатія і контрактури суглобів» — «Фізична терапія гемофілічної артропатії».

Антифібринолітичні препарати є ефективними засобами допоміжного лікування при кровотечах зі слизових оболонок та інвазивних стоматологічних процедурах (див. нижче 2.7 «Стоматологічна допомога і догляд за зубами», а також Розділ 5: «Гемостатичні засоби» — «Інші фармакологічні варіанти допомоги»).

Деякі селективні інгібітори ЦОГ-2 можуть застосовуватися при запаленні суглобів після гострої кровотечі і при хронічному артриті<sup>40</sup> (див. нижче Підрозділ 2.6 «Управління болем»).

Допоміжні методи управління болем (наприклад, медитація, відволікання уваги, ментальна практика усвідомленості або музична терапія) також можуть бути корисними для тих, хто страждає хронічною гемофілічною артропатією (див. нижче Підрозділ 2.6 «Управління болем»).

#### **Рекомендація 2.4.1:**

Людам з гемофілією, які мають внутрішньом'язові або внутрішньосуглобові кровотечі, ВФГ рекомендує дотримуватися принципів PRICE (захист, спокій, лід, компресія, підняте положення кінцівки) додатково до забезпечення підвищеного рівня факторів коагуляції.

#### **Рекомендація 2.4.2:**

Людам з гемофілією, що видужують після суглобової або внутрішньом'язової кровотечі, ВФГ рекомендує поступово відновлювати фізичні навантаження під наглядом фізичного терапевта з досвідом у сфері гемофілії для оцінки ним ступеня відновлення нормального руху і координації.

**ПРИМІТКА.** Щодо дітей з гемофілією, які відновлюються після суглобової або внутрішньом'язової кровотечі, фізичний терапевт і опікун або член родини повинні залишатися в тісному контакті для обговорення та прийняття рішення щодо застосування відповідних видів спорту та фізичної активності для послідовної реабілітації дитини.

#### **Рекомендація 2.4.3:**

Людам з гемофілією, в яких діагностовано гемофілічну артропатію, або які одужують після кровотечі, пов'язаної з опорно-руховим апаратом, ВФГ рекомендує брати участь у заходах з фізичної терапії та реабілітації.

#### **Рекомендація 2.4.4:**

Людам з гемофілією ВФГ рекомендує використовувати антифібринолітичні препарати (наприклад, транексамову кислоту, епсилон-амінокапронову кислоту — ЕАКК) окремо або як допоміжне лікування, особливо для контролю кровотеч із слизової оболонки та при інвазивних стоматологічних процедурах.

## **2.5 Домашнє лікування**

Домашнє лікування дає людям з гемофілією негайний доступ до КФК або до інших засобів коагуляційної терапії та гемостатичних засобів (наприклад, еміцизумаб, ДДАВП, антифібринолітики) і, отже, забезпечує оптимальне лікування ранніх симптомів, що зменшує біль, дисфункцію та тривалість непрацездатності та значно знижує частоту випадків госпіталізації з приводу ускладнень гемофілічних кровотеч, що особливо ефективно для тих, хто проходить профілактичне лікування порівняно з епізодичним лікуванням.

Домашнє лікування також забезпечує людям з гемофілією значно поліпшену якість життя, включаючи меншу кількість пропусків у школі/на роботі, здатність безпечно брати участь у більш різноманітних видах спорту і фізичних навантаженнях, більшу стабільність у працевлаштуванні та більшу свободу подорожей<sup>44</sup>.

Домашнє лікування має проходити під пильним наглядом медичної команди комплексної допомоги, і його слід розпочинати лише після комплексного навчання та підготовки пацієнта/опікуна<sup>41,42</sup>.

Навчання повинно бути зосереджено на просуванні основних знань з гемофілії та основ домашнього лікування, включаючи:

- розпізнавання кровотеч і загальних ускладнень;
- заходи першої допомоги;
- розрахунок дозування;
- зберігання, приготування і введення КФК та/або інших лікувально-профілактичних засобів;
- асептичні техніки й процедури;
- венопункцію (або доступ через центральний венозний катетер) і самостійні внутрішньовенні вливання/ін'єкції препаратів;
- ведення записів обліку;
- належне зберігання й утилізацію голок/гострих предметів;
- усунення розливів крові.

Програма атестації пацієнта/опікуна щодо домашнього лікування є корисною для підтвердження й забезпечення готовності розпочати домашнє лікування.

В клініці слід розглянути та оцінити разом із пацієнтами та опікунами або членами родини такі питання, як дотримання режиму лікування, рівень навчання й розуміння вибору — епізодичне або профілактичне лікування, техніки внутрішньовенного вливання/ін'єкцій та опис і облік кровотеч.

Див. також нижче розділ «Самостійне управління медичним станом».

### **Замісна терапія факторами коагуляції**

Домашнє лікування КФК в ідеалі повинне здійснюватися за допомогою безпечних і легкокорозчинних препаратів. КФК можна зберігати при кімнатній температурі або в побутовому холодильнику, залежно від препарату. Люди з гемофілією повинні мати навички самостійного введення препаратів, щоб мінімізувати час на отримання лікування та покращити результати щодо стану здоров'я своїх суглобів<sup>45</sup>.

Домашнє лікування маленьких дітей за допомогою КФК можна розпочати за наявності у них достатнього венозного доступу і мотивованих членів родини або опікунів, які пройшли комплексну підготовку. Діти старшого віку і підлітки можуть навчитися самостійного внутрішньовенного введення препаратів за умов проходження навчання й практичної підготовки у медсестри-координатора з допомоги при гемофілії (або домашньої медсестри-фахівця з внутрішньовенних ін'єкцій, якщо це можливо) та за наявності підтримки родини.

Див. нижче «Самостійне управління медичним станом» і Розділ 6: «Профілактика при гемофілії».

### **Нові методи лікування гемостазу**

Використання новітніх інноваційних методів лікування, препаратів, що вводяться різними способами, вимагає ретельно спланованого навчання пацієнтів/опікунів, підготовки й

нагляду, що включає спеціальну підготовку для тих, хто переходить до іншого виду лікування (наприклад, від замісної терапії за допомогою внутрішньовенних ін'єкцій факторів коагуляції до фактор-замінювальної підтримувальної терапії за допомогою підшкірного введення еміцизумабу).

Пацієнти та їх опікуни повинні розуміти особливості, переваги й усі ризики, пов'язані з певним препаратом. Дуже важливо, щоб вони були якісно навчені, як контролювати лікування і відповідь на нього, а також за яких обставин вони повинні зв'язуватися зі своїм лікарем та/або центром лікування гемофілії (наприклад, у разі проривної кровотечі чи при підготовці до операції).

### *Еміцизумаб*

Люди з гемофілією А, що проходять профілактичне лікування еміцизумабом, можуть розпочати домашнє лікування після належної підготовки з техніки підшкірних ін'єкцій<sup>46</sup>.

Еміцизумаб, а також ті препарати, що не є аналогами КФК та знаходяться на стадії розробки, відрізняються від звичайних видів профілактичного лікування, оскільки вони не заміщують відсутній фактор згортання крові; їх вводять підшкірно, і в деяких випадках їх можна вводити не частіше одного або двох разів на місяць<sup>47</sup>. Крім того, ці препарати не пов'язані з кривими захисту, які мають піки і спади, що характерно для наявних схем профілактичного лікування за допомогою факторів коагуляції.

Підшкірний шлях введення еміцизумабу вже полегшує введення профілактичного лікування педіатричних пацієнтів у дуже ранньому віці, без необхідності застосування пристроїв центрального венозного доступу (ПЦВД). Еміцизумаб робить можливим започаткування профілактичного лікування при народженні, щоб забезпечити захист новонароджених і немовлят, у яких вперше діагностовано тяжку форму гемофілії А; однак потрібні подальші дослідження у немовлят віком до 1 року<sup>48</sup>.

Еміцизумаб не призначений для лікування епізодів гострих кровотеч. Проривна кровотеча лікується дозованим введенням КФК (або препаратами обхідної дії у випадку пацієнтів з інгібіторами до факторів коагуляції) на рівні, достатньому для досягнення гемостазу. При лікуванні епізодів проривної кровотечі потрібна обережність під час прийому еміцизумабу, оскільки у деяких пацієнтів реєстрували розвиток венозної тромбоемболії або тромботичної мікроангіопатії при одночасному застосуванні концентрату активованого протромбінового комплексу (КАПК)<sup>49</sup>. Слід ознайомитися з інструкцією з медичного застосування кожного окремого медичного виробу для отримання застережень і рекомендацій з управління ризиками.

Див. Розділ 5: «Гемостатичні засоби», Розділ 6: «Профілактика при гемофілії» і Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції».

### **Самостійне управління медичним станом**

Самостійне управління своїм медичним станом націлено на розширення можливостей пацієнта і стосується здатності пацієнта здобути необхідні навички та знання, щоб стати компетентним у догляді за самим собою, і застосовувати їх у повсякденній діяльності з метою контролю свого стану та мінімізації його впливу на фізичне і психічне здоров'я<sup>45</sup>. Самостійне управління своїм медичним станом вимагає від людей з гемофілією спеціальних знань про механізми кровотечі та стратегії лікування (коли і як лікувати, та яку дозу використовувати)<sup>45</sup>.

Ключові навички самостійного управління своїм медичним станом, необхідні людям з гемофілією, включають<sup>45</sup>:

- розпізнавання кровотеч;
- уміння й навички самостійного внутрішньовенного введення препарату/самолікування;
- самостійне надання собі допомоги (тобто забезпечення харчування і підтримання фізичної форми) та управління призначеними лікарськими засобами (тобто ведення обліку,

проведення процедур лікування, підтримка адекватного запасу лікарських засобів, навички зберігання, розведення препаратів та введення лікувально-профілактичних засобів);

- управління болем;
- управління ризиками та розуміння концепції профілактичного лікування.

Для самостійного контролю за своїм медичним станом також важливими є знання відповідних додаткових методів лікування (таких, як антифібринолітики, знеболюючі препарати) і допоміжного лікування (наприклад, принципи PRICE).

Див. Підрозділи 2.3 «Фізична культура і фізичні навантаження», 2.4 «Допоміжне лікування», 2.5 «Домашнє лікування» вище та 2.6 «Управління болем» нижче.

### *Розпізнавання кровотеч*

Розпізнавання кровотеч, особливо в разі крововиливів у суглоби та м'язи, є суттєвою частиною самостійного контролю свого медичного стану, що дозволяє розпочати своєчасне лікування для мінімізації коротко- та довгострокового впливу кровотечі. При гемофілії вичікувальний підхід щодо можливих кровотеч або пропуски введення препаратів може призвести до появи і прогресування симптомів кровотечі, які не тільки є болючими, але в кінцевому підсумку призводять до пошкодження суглобів.

Членам родини/опікунам важливо бути здатними розпізнати слабковиражені ознаки кровотеч у маленьких дітей з гемофілією; у немовлят і дітей раннього віку про кровотечі у суглоби/м'язи може свідчити небажання користуватися кінцівкою<sup>50</sup>. Ознаки й симптоми поширених видів кровотеч при гемофілії<sup>50</sup> описані Розділі 7: «Лікування специфічних кровотеч» та Розділі 11: «Оцінка результатів лікування».

Для тих, хто перебуває на профілактичному лікуванні новими видами коагуляційної терапії, важливо контролювати й оцінювати здатність пацієнтів/опікунів розпізнавати проривні кровотечі та розпочинати вчасне лікування за допомогою КФК або відповідних гемостатичних засобів.

### *Самостійне введення препаратів/самолікування*

Маленьким дітям ін'єкції або внутрішньовенні вливання зазвичай роблять батьки та/або опікуни, поки дитина не досягне достатнього віку, щоб перейти на самостійне введення<sup>51</sup>.

Діти з гемофілією, як правило, вчать самостійно робити внутрішньовенні вливання або ін'єкції, коли досягають старшого віку або коли стають підлітками. Для самостійного внутрішньовенного введення препаратів потрібні навички й знання, що засвоюються методом спроб та помилок, а також навчання й підтримка<sup>45</sup>. Набуття достатнього досвіду зі самостійного внутрішньовенного введення препаратів є складною справою, оскільки для виконання всіх етапів потрібна техніка володіння однією рукою; однак більшість дітей після досягнення 12 років можуть самостійно виконувати внутрішньовенні вливання, принаймні періодично<sup>45</sup>.

Впровадження стандартних процедур, таких як самостійне внутрішньовенне введення препаратів щодня в один и той же час, може суттєво допомогти в дотриманні режиму лікування<sup>45</sup>.

### **Рекомендація 2.5.1:**

**Пацієнтів (або опікунів дітей) з гемофілією слід навчити самостійному домашньому лікуванню і вмінню розпізнавати кровотечі, а також виробити навички здійснення самостійних внутрішньовенних ін'єкцій, з контролем навичок отримання венозного доступу протягом усього життя пацієнта.**

### *Самостійне надання допомоги й поводження з лікарськими засобами*

Оскільки люди з гемофілією, в основному, самостійно здійснюють управління своїм

медичним станом вдома, медичні працівники залежать від пацієнта/опікуна у справі отримання від них повідомлень щодо виду кровотечі в кожному епізоді, частоту кровотеч і використання препаратів<sup>52</sup>.

Тому пацієнтам/опікунам важливо вести точні записи щодо лікування кровотеч (паперові чи електронні), що включають дату і локалізацію кровотечі, дозування та номер партії використаного препарату, будь-які небажані явища, пов'язані з кровотечею, вжиті заходи та інші результати, про які слід повідомляти належним чином.

Центри лікування гемофілії тепер мають можливість використовувати електронні щоденники (е-щоденники) у вигляді програм-додатків для смартфонів, а також портативні бездротові системи моніторингу й онлайн-платформи, які дозволяють здійснювати введення даних у режимі реального часу та їхній аналіз. За допомогою цих інструментів медичним працівникам більше не потрібно чекати на відвідування пацієнтами центру лікування гемофілії, щоб проаналізувати їхні паперові щоденники<sup>53-56</sup>.

Дослідження даних електронних щоденників продемонстрували, що їх використання збільшує обсяг наданої інформації, а також повноту передачі даних<sup>53</sup>. Віддалене управління записами пацієнтів може також покращити дотримання режиму лікування, підвищити якість життя пацієнтів, спростити зміну схеми лікування медичними працівниками і поліпшити комунікацію з командою медиків<sup>54-56</sup>.

#### **Рекомендація 2.5.2:**

**Для пацієнтів з гемофілією всі введені препарати (причина введення, номер партії, кількість одиниць тощо) слід детально реєструвати і використовувати для персоналізації планів лікування.**

#### *Управління ризиками і осмислення концепції профілактичного лікування*

Система управління ризиками вимагає здатності зважувати і балансувати шанси та ризики, що виникають у повсякденному житті, включаючи контроль та подолання ризиків, що виникають, а також розмежування між негативним прийняттям ризику та позитивним ризик-менеджментом<sup>45</sup>. Крім того, вона потребує навичок адвокації – захисту своїх прав і потреб в отриманні належної допомоги, що реалізується за підтримки центру лікування гемофілії — наприклад, у випадку необхідності невідкладної допомоги, хірургічного лікування або стоматологічної допомоги (див. підрозділи 2.3 «Фізична культура і фізичні навантаження» вище, 2.7 «Стоматологічна допомога і догляд за зубами» нижче, а також Розділ 9: «Специфічні питання менеджменту гемофілії»).

Крім того, медичні працівники можуть навчати людей з гемофілією й скеровувати їх у плануванні свого повсякденного життя для того, щоб зменшити ризик кровотеч. Стратегії можуть включати адаптацію схеми лікування з урахуванням інших пріоритетів (наприклад, школи і спорту), розкладу дня, заходів та подій в їхньому житті<sup>45</sup>.

#### **Пристрої центрального венозного доступу (ПЦВД)**

Імплантований ПЦВД може забезпечити стабільний, тривалий венозний доступ для полегшення внутрішньовенного введення препаратів. Він може знадобитися для проведення профілактичного лікування або терапії індукцією імунної толерантності (ІТ) у дітей раннього віку з проблемним венозним доступом<sup>57,58</sup>.

Ускладнення й ризики, пов'язані з хірургічною імплантацією ПЦВД (тобто, госпіталізація, кровотеча, катетер-асоційовані інфекції, тромбоз, поломка та/або збої в роботі), слід співставляти з перевагами раннього початку інтенсивного профілактичного лікування<sup>59-61</sup>. Багато педіатрів і фахівців з гемофілії, для раннього початку профілактичного лікування відходять від використання ПЦВД на користь використання периферичного венозного доступу, починаючи з режиму профілактики раз на тиждень, а потім поступово збільшувати частоту внутрішньовенного введення препаратів<sup>62</sup>, разом із більш ретельним навчанням опікуна.



Застосування еміцизумабу як альтернативного засобу усуває потребу в ПЦВД, і в багатьох країнах йому все частіше надають перевагу серед варіантів лікування людей з гемофілією А (див. Розділ 6: «Профілактика при гемофілії»).

Протокол, який використовується для догляду за пристроєм (з урахуванням асептичних запобіжних заходів), якість навчання пацієнтів/опікунів і дотримання користувачами цього протоколу можуть вплинути на частоту інфікувань. Тому для зменшення ризику ускладнень важливо ретельно виконувати рекомендації та протоколи<sup>59</sup>.

Батьків і опікунів потрібно навчити тримати ПЦВД абсолютно чистим та ретельно вимивати катетер після кожного введення препаратів, щоб запобігти інфікуванню ПЦВД і утворенню згустків<sup>59</sup>. Для запобігання згортанню та інфекціям можуть бути корисними фібринолітичні засоби<sup>60</sup>.

Важливо забезпечити добре розуміння батьками й опікунами усіх аспектів домашнього лікування та їхню підготовку та здатність вирішувати проблеми і долати виклики, які часто виникають на кожному з етапів розвитку дітей з гемофілією (див. нижче Підрозділ 2.8 «Перехід від педіатричної допомоги дітям з гемофілією до лікування дорослих»).

У разі проблем венозного доступу у пацієнтів слід розглянути нефакторну замісну терапію, препарати якої можна вводити підшкірно (тобто, еміцизумаб) (див. Розділ 6: «Профілактика при гемофілії» – «Нефакторна замісна терапія»).

### **Рекомендація 2.5.3:**

**Для полегшення раннього початку лікування й профілактики кровотеч у дітей з гемофілією можна розглянути пристосування для центрального венозного доступу.**

## **2.6 Управління болем**

Гострий і хронічний біль часто зустрічається у людей з гемофілією. При цьому правильна оцінка причини болю є дуже важливою<sup>63</sup>.

Див. також Розділ 7: «Лікування специфічних кровотеч».

### **Рекомендація 2.6.1:**

**Людам з гемофілією, що страждають від гострого або хронічного болю, ВФГ рекомендує використовувати відповідні віку засоби оцінки болю для визначення причини й розробки відповідного лікування.**

### **Біль, спричинений венозним доступом**

Як правило, знеболюючі препарати не потрібні. За необхідності в місці венозного доступу може бути корисним застосування місцевого знеболюючого спрею або крему<sup>64-66</sup>.

### **Рекомендація 2.6.2:**

**Людам з гемофілією, яких турбує біль у місці венозного доступу, або дискомфорт чи страх у зв'язку з цим, ВФГ рекомендує на місці венозного доступу застосовувати місцеві анестетики у вигляді спрею або крему.**

### **Біль, спричинений внутрішньосуглобовим або внутрішньом'язовим крововиливом**

Хоча лікування гемостатичними препаратами слід розпочинати якомога швидше, щоб зупинити кровотечу, для контролю болю часто потрібні додаткові засоби (див. Таблицю 2-4).

Можуть знадобитися інші допоміжні заходи<sup>40</sup>.

Див. також Розділ 10: «Ускладнення опорно-рухового апарату».

### **Рекомендація 2.6.3:**

**Людам з гемофілією, яких турбує гострий біль через внутрішньосуглобовий або**

внутрішньом'язовий крововилив, ВФГ рекомендує негайно вводити концентрати факторів коагуляції для зупинки кровотечі, використовувати, за необхідності, знеболювальні препарати й допоміжні заходи для мінімізації болю, такі як іммобілізація, компресія та шинування.

**ТАБЛИЦЯ 2-4.** Стратегії управління болем для людей з гемофілією

1	Парацетамол/ацетамінофен <i>Якщо не ефективно</i> ↓
2	Інгібітори ЦОГ-2 <sup>a</sup> (наприклад, целекоксиб, мелоксикам, німесулід та інші) або ацетамінофен/парацетамол плюс кодеїн (3–4 рази на день) або ацетамінофен плюс трамадол (3–4 рази на день)
3	Морфін: разом із препаратом з повільним вивільненням використовуйте препарат швидкої дії як додатковий безпечний засіб. Збільшуйте дозування препарату з уповільненим вивільненням, якщо препарат зі швидким вивільненням використовується частіше 4 разів на день.

*Примітка.* Якщо з будь-якої причини лікування припинено на певний час, особам, які приймають і толерантно переносять наркотичні препарати у високих дозах, слід відновлювати прийом цього препарату у нижчій дозі або використовувати менш потужний знеболюючий засіб під наглядом лікаря.

<sup>a</sup>Інгібітори ЦОГ-2 слід з обережністю застосовувати людям з гемофілією, які мають ускладнення у вигляді гіпертонії й ниркової дисфункції.

### Післяопераційний біль

Слід уникати внутрішньом'язових ін'єкцій знеболювальних препаратів.

Лікування післяопераційного болю слід узгоджувати з анестезіологом або іншим фахівцем з болю.

Спочатку можна призначати наркотичні анальгетики, а потім будь-який опіоїд перорально.

Коли біль зменшується, можна застосовувати парацетамол/ацетамінофен.

### Рекомендація 2.6.4:

Пацієнтам з гемофілією, що страждають від післяопераційного болю, ВФГ радить пропорційне ведення післяопераційного болю за погодженням з анестезіологом або іншим фахівцем з болю.

### Рекомендація 2.6.5:

Пацієнтам з гемофілією, що страждають від післяопераційного болю, ВФГ рекомендує анальгезію, подібну до тієї, що застосовується у пацієнтів без гемофілії, включаючи, за необхідності, внутрішньовенне введення морфіну або інших наркотичних анальгетиків з подальшим пероральним прийомом опіоїду (наприклад, трамадолу, кодеїну, гідрокодону та ін.), а також парацетамолу/ацетамінофену після послаблення болю.

**ПРИМІТКА.** НПЗЗ (нестероїдні протизапальні засоби) не слід застосовувати пацієнтам з гемофілією, за винятком селективних інгібіторів ЦОГ-2.

**ПРИМІТКА.** Не рекомендується внутрішньом'язовий шлях введення анальгетиків.

*Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови лікарський*

*засіб з міжнародною непатентованою назвою гідрокодон в Україні не зареєстрований.*

### **Біль через хронічну гемофілічну артропатію**

Хронічна гемофілічна артропатія розвивається в осіб, які не отримували необхідного лікування після крововиливів у суглоби і м'язи з подальшими курсами фізичної терапії та реабілітації.

Лікування болю при хронічній гемофілічній артропатії повинен включати функціональну підготовку й адаптацію, а також застосування відповідних знеболювальних засобів, як це детально викладено в Таблиці 2-4<sup>19,67-69</sup>.

Ліки від болю, які можуть використовувати люди з гемофілією при хронічній гемофілічній артропатії, включають парацетамол/ацетамінофен, селективні інгібітори ЦОГ-2, трамадол та опіоїдні анальгетики<sup>70,71</sup>. Людям з гемофілією слід уникати застосування інших видів НПЗЗ<sup>72</sup>. Кодеїн не можна призначати дітям віком до 12 років.

Особам, які страждають від хронічного болю, що обмежує рухливість, через гемофілічну артропатію, може бути показана ортопедична хірургія<sup>73</sup>.

Див. Розділ 10: «Ускладнення з боку опорно-рухового апарату» — «Гемофілічна артропатія».

#### **Рекомендація 2.6.6:**

**Людям з гемофілією та хронічною гемофілічною артропатією, яким необхідно налагодити управління болем, ВФГ рекомендує функціональні тренування на адаптацію на фоні відповідних анальгетиків.**

#### **Рекомендація 2.6.7:**

**Людям з гемофілією та хронічною гемофілічною артропатією ВФГ рекомендує проходити навчання з управління болем, включаючи використання допоміжних технік управління болем (наприклад, медитація, відволікання уваги, ментальна практика усвідомленості, музична терапія).**

#### **Рекомендація 2.6.8:**

**Для дітей і дорослих з гемофілією, ускладненою болем через хронічну гемофілічну артропатію, ВФГ рекомендує використання парацетамолу/ацетамінофену, селективних інгібіторів ЦОГ-2, трамадолу або морфіну, а також уникати інших НПЗЗ. Кодеїн можна застосовувати дітям старше 12 років, але він протипоказаний дітям молодшого віку.**

**ПРИМІТКА.** Тривале використання цих ліків може створювати ризик залежності або звикання, а також пошкодження органів. Тому слід ретельно стежити за їх застосуванням.

**ПРИМІТКА.** Людей із хронічним болем слід направляти до спеціалізованої команди з управління болем.

#### **Рекомендація 2.6.9:**

**Пацієнтам з гемофілією, які через хронічну гемофілічну артропатію страждають від інвалідизуючого болю, ВФГ рекомендує звертатися до фахівця-ортопеда для розгляду питання про ортопедичну хірургію.**

### **Зубний біль**

Людей з гемофілією, які страждають від зубного болю, завжди слід направляти на професійну стоматологічну консультацію. Слід також застосовувати відповідні заходи боротьби з болем (див. Таблицю 2-4).

#### **Рекомендація 2.6.10:**

Для дітей і дорослих з гемофілією ВФГ рекомендує тимчасове знеболення зубного або щелепно-лицьового болю відповідно до пропорційного підходу до полегшення болю, та звернення до стоматолога для огляду й оцінки.

### **2.7 Стоматологічна допомога і лікування**

Для людей з гемофілією збереження здоров'я порожнини рота в хорошому стані й запобігання проблемам із зубами має величезне значення для профілактики захворювань та патологічних станів порожнини рота, таких як гінгівіт, карієс зубів і захворювання тканин пародонту, які можуть спричинити серйозні кровотечі з ясен, особливо у осіб із тяжкою/помірною формою гемофілії<sup>74</sup>, а також для уникнення необхідності серйозних стоматологічних операцій<sup>75</sup>.

Оскільки тривала кровотеча після стоматологічного лікування може викликати тяжкі або навіть загрозові для життя ускладнення, люди з гемофілією є пріоритетною групою щодо лікування зубів і порожнини рота<sup>74</sup>.

Людям з гемофілією важливо забезпечити доступ до стоматологічного лікування й регулярної профілактичної стоматологічної допомоги у спеціально призначеному стоматологічному центрі, що має досвід у веденні пацієнтів з гемофілією відповідно до науково-обґрунтованих стоматологічних протоколів<sup>75-77</sup>.

Див. також Розділ 7: «Лікування специфічних кровотеч» — «Кровотечі в ротовій порожнині».

#### **Рекомендація 2.7.1:**

Для дітей і дорослих з гемофілією ВФГ рекомендує ввести принципи доступу до регулярної профілактичної стоматологічної допомоги та оздоровлення ротової порожнини, вважаючи це частиною комплексної допомоги при гемофілії.

#### **Рекомендація 2.7.2:**

Для дітей з гемофілією ВФГ рекомендує звернення до спеціального центру стоматологічної допомоги під час першого прорізування зуба (приблизно в 6 місяців) або до 1 року з метою зниження рівня ускладнень, захворюваності, витрат і впливу на стан здоров'я, а також соціально-психологічних наслідків, які в людей з гемофілією пов'язані з захворюваннями порожнини рота.

#### **Рекомендація 2.7.3:**

Для дорослих з гемофілією ВФГ рекомендує полегшити їм доступ до відповідних стоматологічних послуг і процедур для дорослих, із регулярним проведенням стоматологічних обстежень протягом усього життя для моніторингу та підтримки здорового стану порожнини рота, використовуючи науково-обґрунтовані й персоналізовані протоколи профілактики стоматологічних захворювань.

#### **Рекомендація 2.7.4:**

Людям з гемофілією ВФГ рекомендує профілактичний догляд за зубами й ротовою порожниною в якості пріоритету для забезпечення оптимального стану здоров'я та гігієни порожнини рота, що означає запобігання захворювань пародонту й карієсу зубів, які підвищують схильність до кровотечі з ясен, зубного болю, втрати зубів, ускладненого жування та обумовлюють певні соціальні наслідки.

#### **Догляд за ротовою порожниною**

Оптимальна гігієна порожнини рота є важливою для запобігання захворювань пародонту й карієсу зубів, які підвищують схильність до кровотечі з ясен, зубного болю, втрати зубів, ускладненого жування та обумовлюють певні соціальні наслідки (такі, як галітоз

і низька самооцінка)<sup>76,78</sup>. Вона передбачає використання засобів гігієни ротової порожнини й зубних щіток, які можна адаптувати відповідно до індивідуальних потреб<sup>79</sup>.

Зубний біль, що виникає спонтанно або у зв'язку з набряком обличчя, зазвичай вказує на наявність запущених стадій захворювання і/або інфекції ротової порожнини та є ознакою необхідності звернення за професійною стоматологічною консультацією. Короткочасний контроль болю слід здійснювати, як описано вище (див. підрозділ 2.6 «Управління болем»), при цьому для лікування зубного болю у дітей препаратом вибору є парацетамол/ацетамінофен<sup>77</sup>.

#### **Рекомендація 2.7.5:**

Для запобігання стоматологічним проблемам і ускладненням всім людям з гемофілією ВФГ рекомендує навчання щодо важливості належної гігієни порожнини рота, включаючи інструкції щодо чищення зубів двічі на день за допомогою зубної щітки м'якої чи середньої жорсткості та фторованої зубної пасти для видалення відкладів нальоту; зубну пасту після чищення зубів слід не змивати, а залишати на зубах («спльовувати, але не полоскати»), щоб максимізувати користь фтору.

**ПРИМІТКА.** Слід заохочувати людей з гемофілією до використання зубної нитки або міжзубних щіток для повного видалення нальоту.

**ПРИМІТКА.** Особи з обмеженою рухливістю ліктя або плеча можуть скористатися модифікованими чи електричними зубними щітками, а також зубними нитками.

#### **Рекомендація 2.7.6:**

**ВФГ рекомендує контроль з боку батьків/опікунів за чищенням зубів у дітей з гемофілією віком до 6 років.**

### **Стоматологічна хірургія та інвазивні процедури**

Перед будь-якою стоматологічною операцією чи іншою інвазивною процедурою в ротовій порожнині слід планувати індивідуальну підтримку гемостазу за консультацією гематолога<sup>80</sup>.

Системні або місцеві антифібринолітики (наприклад, транексамова кислота або ЕАКК) є ефективними засобами допоміжного лікування під час стоматологічного втручання до та після операції та потенційно здатні зменшити потребу у факторній замісній терапії<sup>76,81,82</sup>.

Антибіотики слід призначати лише за клінічними показаннями для лікування інфекції.

Слід за необхідності застосовувати місцеві засоби для підсилення гемостазу після видалення зубів, такі як зашивання рани, використання місцевих антифібринолітиків, оксидцелюлози й фібринових герметиків, за можливості<sup>82,83</sup>.

Пацієнти повинні негайно повідомляти гематологу/хірургу-стоматологу про будь-яку тривалу кровотечу і/або труднощі з розмовою, ковтанням або диханням після стоматологічних операцій, оскільки це може загрожувати життю. Ті, хто не перебуває в лікарні, повинні негайно звернутися до найближчого центру екстреної допомоги.

Для багатьох стоматологічних процедур є необхідною адекватна місцева анестезія, при цьому більшість стоматологічних ін'єкцій є безпечними<sup>84,85</sup>.

Внутрішньом'язові ін'єкції з підвищеним рівнем ризику, що проводяться в порожнині рота, можуть потребувати системних заходів для підсилення гемостазу. Ці заходи повинні бути призначені за консультацією гематолога перед операцією<sup>80</sup>.

Альтернативні шляхи введення анестетиків, які мають низький рівень ризику, такі як інтралігаментарна анестезія одиночного зуба (АОЗ, англ. *single-tooth anesthesia* — *STA*) або введення за допомогою щічної інфільтрації, є ефективною альтернативою анестезії нижнього зубного нерву (АНЗН)<sup>84,86</sup>.

Інші нехірургічні стоматологічні процедури обумовлюють різний рівень ризику

кровотечі. Більшість відновлювальних стоматологічних процедур, таких як пломбування зубів, мають низький ризик кровотеч і можуть проводитися без застосування замісної факторної терапії.

Слід застосовувати мінімально-інвазивні методи ін'єкцій за допомогою щічної інфільтрації або інтралігаментарних ін'єкцій і техніки захисту м'яких тканин, а також використовувати стандартні місцеві засоби для забезпечення оптимального гемостазу слизової оболонки.

Професійне чищення зубів може, за необхідності, виконуватися із застосуванням антифібринолітичних засобів<sup>82</sup>.

#### **Рекомендація 2.7.7:**

У випадку пацієнтів з гемофілією ВФГ рекомендує проводити екстракцію зубів або інші інвазивні процедури в ротовій порожнині (наприклад, імплантацію зубів, хірургічні втручання у пародонті або біопсію ясен) лише за індивідуальним планом підтримки гемостазу, розробленим за погодженням з гематологом.

#### **Рекомендація 2.7.8:**

Для пацієнтів з гемофілією ВФГ рекомендує використовувати транексамову кислоту або епсилон-амінокапронову кислоту (ЕАКК) у вигляді препаратів системної або місцевої дії як допоміжне лікування у веденні стоматологічного втручання до і після операції, щоб зменшити потребу в замісній терапії факторами згортання крові.

#### **Рекомендація 2.7.9:**

ВФГ рекомендує використовувати місцеві гемостатичні заходи пацієнтам з гемофілією, які потребують видалення зубів. Типові процедури включають зашивання рани, місцеве використання антифібринолітиків, окисленої целюлози й фібринових герметиків, що застосовуються належним чином і в залежності від конкретного випадку.

**ПРИМІТКА.** Пацієнтам слід рекомендувати дотримуватися м'якої дієти і з обережністю чистити щіткою зуби навколо рани протягом мінімум 3–5 днів після операції, щоб уникнути пошкодження згустку та порушення процесу загоєння рани в зубній ямці.

#### **Рекомендація 2.7.10:**

Для пацієнтів з гемофілією ВФГ рекомендує відповідну місцеву анестезію для лікування зубів як важливу частину лікування болю й тривоги. Більшість стоматологічних ін'єкцій у пацієнтів з гемофілією пов'язана з низьким ризиком ускладнень, якщо ін'єкції робить фахівець-стоматолог, використовуючи місцеву анестезію за допомогою судинозвужуючого засобу, і якщо цей засіб вводиться повільно одноразовою голкою тонкого калібру.

#### **Рекомендація 2.7.11:**

Для пацієнтів з гемофілією, які потребують проведення в ротовій порожнині внутрішньом'язових ін'єкцій підвищеного ризику, зазвичай, пов'язаних із наданням хірургічної стоматологічної допомоги (наприклад, у разі анестезії нижньощелепного зубного нерву (АНЗН), анестезії верхнього зубного нерву або ін'єкцій у дно порожнини рота або судинну тканину язика), ВФГ рекомендує перед операцією використовувати системні заходи для підвищення гемостазу, щоб уникнути ризику утворення гематоми. Ці заходи слід призначати за погодженням з гематологом.

**ПРИМІТКА.** Наявність і ефективність альтернативних низькоризикових шляхів введення місцевих анестетиків (таких, як інтралігаментарна анестезія одиночного зуба або ін'єкції 4% артикаїну через щічну інфільтрацію) є ефективними альтернативами АНЗН та надають можливість проводити стоматологічні процедури на молочних і постійних нижньощелепних молярах.

**Рекомендація 2.7.12:**

Пацієнтам з гемофілією ВФГ рекомендує призначати антифібринолітичні засоби як ефективне допоміжне лікування у проведенні лікувально-гігієнічних стоматологічних процедур, що полегшує доступ до регулярної стоматологічної допомоги, яку надає стоматолог.

**Рекомендація 2.7.13:**

ВФГ стверджує, що у пацієнтів з гемофілією наявність інфекцій, що передаються через кров, не впливає на безпечність лікування зубів, оскільки в даний час універсальні суворі процедури запобігання перехресному зараженню є обов'язковими для всіх стоматологічних маніпуляцій, та рекомендує надання пацієнту повного переліку й обсягу стоматологічних послуг незалежно від його інфекційного та імунологічного статусу.

**2.8 Перехід від педіатричної допомоги до лікування дорослих**

На різних життєвих етапах люди з гемофілією та їхні опікуни переживають перехідні періоди, що передбачають передачу відповідальності за догляд поза межами родини. Так, на початку життя людина з гемофілією починає навчання в школі або заняття новим видом спорту чи дозвілля, переходить у підлітковий вік, а потім — від медичної допомоги дітям до терапевтичної медичної допомоги дорослим, виїжджає з дому, заводить нові стосунки та обирає кар'єру.

Батьки та/або опікуни, зазвичай, беруть на себе основну відповідальність за догляд за дітьми та підлітками з гемофілією; зокрема, це важливо для підтримки режиму лікування та дотримання терапевтичних схем<sup>51</sup>.

Два перехідні періоди є особливо складними для дотримання режиму лікування: коли підлітки переходять на самостійне лікування, і коли молоді, але вже дорослі люди виїжджають з дому і беруть на себе повну відповідальність за самостійне надання собі допомоги<sup>51</sup>. Багато дітей та підлітків з гемофілією, які проходять профілактичне лікування, отримують високоякісну комплексну допомогу та не відчувають серйозних наслідків свого медичного стану, що в юнацький період, на початку зрілого віку, може викликати небажане самозаспокоєння<sup>87</sup>.

В ідеалі, молоді люди з гемофілією повинні отримувати необхідні знання й навички для самостійного контролю свого медичного стану, перш ніж перейти на дорослий рівень медичної допомоги та догляду; однак багато молодих людей з гемофілією навіть у пізньому підлітковому періоді все ще потребують допомоги батьків у догляді<sup>87</sup>.

Установлено, що прихильність до профілактичного лікування не є оптимальною в багатьох підлітків (13–17 років) і молодих людей (18–30 років) з гемофілією<sup>51</sup>.

Загалом, основними перешкодами для дотримання режиму профілактики є вельми відчутний «тягар» лікування, відсутність або незначні прояви кровотеч та інших симптомів, труднощі з венозним доступом і сприйняття профілактичного лікування як трудомісткого ускладнення життя<sup>51</sup>.

Бар'єри для дотримання схем лікування, особливо серед підлітків і молодих людей з гемофілією, включають<sup>51</sup>:

- незначні прояви симптомів;
- забудькуватість та відсутність базових навичок самостійного управління своїм медичним станом, таких як щоденні процедури лікування;
- недостатні знання про гемофілію, включаючи низьку оцінку переваг профілактики;
- неможливість виявлення кровотеч та відповідного реагування на них;
- заперечення хвороби;
- бажання бути «нормальним»;
- сприйняття гемофілії як негативного впливу на життя й соціальну активність;
- відсутність планування перехідних періодів;

- труднощі із самолікуванням; і
- проблеми контакту з центром лікування гемофілії для отримання оптимального догляду.

Перехід до дорослого періоду життя зі збільшенням незалежності в життєвих ситуаціях (наприклад, у зв'язку з проживанням самостійно або в гуртожитку коледжу/університету) і фінансової відповідальності, може бути особливо складним для молодих людей з гемофілією<sup>88</sup>.

Центри лікування гемофілії та медичні працівники можуть відіграти важливу роль у підтримці прихильності до лікування молодих людей з гемофілією, коли вони стають дорослими, забезпечуючи такі умови, щоб навчання пацієнтів охоплювало знання й технічні навички, а також розвиток впевненості у власних силах та навичок самостійного керування своїм медичним станом, включаючи соціально-психологічні навички подолання стресу, вміння справлятися з життєвими труднощами<sup>51</sup>.

Оскільки досі не визначений типовий системний алгоритм переходу від дитячої до дорослої терапевтичної медичної допомоги, медична команда комплексної допомоги повинна постійно оцінювати стан людей з гемофілією з урахуванням відповідного віку, індивідуалізованої підтримки, і повинна стежити за їхніми індивідуальними потребами, уподобаннями та перешкодами у дотриманні режиму лікування<sup>51, 89</sup>.

Ключові компоненти стратегії перехідного періоду включають<sup>51</sup>:

- розробка структурованого плану переходу;
- моніторинг із систематичною оцінкою стану готовності пацієнта;
- індивідуалізована підтримка; і
- додаткова підтримка при переході на самолікування або від'їзді з дому.

Крім того, інструменти самостійної оцінки готовності до переходу, такі як інструмент «*HEMO-Milestones*», можуть бути корисними для просування стандартизованого підходу до оцінки здатності до самостійного управління своїм медичним станом<sup>90</sup>.

Підсумкові показники, які використовуються для оцінки ефективності переходу від педіатричної до дорослої терапевтичної медичної допомоги при гемофілії, включають:

- оцінювання прихильності до профілактичного лікування;
- будь-які зміни частоти кровотеч;
- навички впевненості у власних силах;
- знання про гемофілію;
- задоволеність пацієнта і опікуна;
- розрив у часі між останнім відвідуванням дитячої клініки й першим відвідуванням клініки для дорослих;
- кількість випадків потрапляння до реанімації або госпіталізацій до лікарні<sup>91</sup>.

Програми самостійного керування своїм медичним станом, які доступні в Інтернеті, також можуть допомогти підтримати молодих людей з гемофілією в їхньому переході до дорослої терапевтичної медичної допомоги<sup>87</sup>.

Див. Розділ 6: «Профілактика при гемофілії» і Розділ 11: «Оцінка результатів лікування».

### **Рекомендація 2.8.1:**

**У дітей і підлітків з гемофілією слід підтримувати постійне навчання та розвиток навичок і вмінь, включаючи здатність до самостійного внутрішньовенного введення препаратів та інші навички, що обумовлюють впевненість у власних силах, — для отримання ними необхідних знань щодо гемофілії для самостійного управління своїм медичним станом, перш ніж вони здійснять перехід від педіатричної до дорослої терапевтичної медичної допомоги.**

**ПРИМІТКА.** Медична команда комплексної допомоги повинна підтримувати молодих пацієнтів та їхні родини протягом усього перехідного періоду. За можливості, перший огляд повинен здійснюватися спільно дитячим і дорослим гематологом.



**Рекомендація 2.8.2:**

Для підлітків з гемофілією, які знаходяться на профілактичному лікуванні, ВФГ рекомендує організувати індивідуальне навчання й підготовку, найкраще — медсестрою-координатором з гемофілії, щоб забезпечити належні знання щодо гемофілії та підтримати прихильність до профілактичного лікування й самостійним наданням допомоги. Це повинно включати оцінювання прихильності до лікування, а також факторів та ризиків, які можуть призвести до зміни частоти кровотеч.

**Рекомендація 2.8.3:**

Для підлітків з гемофілією віком 12–18 років ВФГ рекомендує проводити певний час у відповідних їхньому віку таборах для дітей з гемофілією, для того, щоб вони отримували підтримку однолітків і розвивали свої навички самостійного внутрішньовенного введення препаратів та розуміння важливості дотримання режиму лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med.* 2019;171(8):540-546.
2. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med.* 2013;368(3):231-239.
3. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood.* 2014;124(23):3398-3408.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *What is Hemophilia? Centers for Disease Control and Prevention.* U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html>. Updated June 3, 2019. Accessed February 18, 2020.
5. Clausen N, Petrini P, Claeysens-Donadel S, Gouw SC, Liesner R. PedNet and Research of Determinants of Inhibitor development (RODIN) Study Group. Similar bleeding phenotype in young children with haemophilia A or B: a cohort study. *Haemophilia.* 2014;20(6):747-755.
6. Ragni MV, Fogarty PJ, Josephson NC, Neff AT, Raffini LJ, Kessler CM. Survey of current prophylaxis practices and bleeding characteristics of children with severe haemophilia A in US haemophilia treatment centres. *Haemophilia.* 2012;18(1):63-68.
7. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia.* 2017;23(2):207-214.
8. White GC II, Rosendaal F, Aledort LM, et al. 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.
9. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J.* 1979;1(6161):469-470.
10. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia.* 2008;14(2):361-374.
11. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia.* 2018;24(3):366-375.
12. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health*

- Organ.* 1995;73(5):691-701.
13. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood.* 2000;96(2):437-442.
  14. Pai M, Key NS, Skinner M, et al. NHF-McMaster Guideline on Care Models for Haemophilia Management. *Haemophilia.* 2016;22(Suppl 3):6-16.
  15. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia.* 2006;12(Suppl 3):13-21.
  16. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia.* 2004;10(Suppl 4):9-13.
  17. Karazivan P, Dumez V, Flora L, et al. The patient-as-partner approach in health care: a conceptual framework for a necessary transition. *Acad Med.* 2015;90(4):437-441.
  18. Fried TR. Shared decision making—finding the sweet spot. *N Engl J Med.* 2016;374(2):104-106.
  19. 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.
  20. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2012;18(3):319-325.
  21. Canadian Hemophilia Standards Group. *Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders.* Toronto, ON: Canadian Hemophilia Standards Group; 2007. [https:// www.ahcdc.ca/storage/files/comprehensivecarestandards-en.pdf](https://www.ahcdc.ca/storage/files/comprehensivecarestandards-en.pdf). Accessed September 12, 2019
  22. Escobar MA, Brewer A, Caviglia H, et al. Recommendations on multidisciplinary management of elective surgery in people with haemophilia. *Haemophilia.* 2018;24(5):693-702.
  23. Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia.* 2018;24(3):e113-e116.
  24. Schrijvers LH, Uitslager N, Schuurmans MJ, Fischer K. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. *Haemophilia.* 2013;19(3):355-361.
  25. Sossa Melo CL, Wandurraga EA, Pena AM, et al. Low bone mineral density and associated factors in patients with haemophilia in Colombia. *Haemophilia.* 2018;24(4):e222-e229.
  26. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2010;103(3):596-603.
  27. Kempton CL, Antonucci DM, Rodriguez-Merchan EC. Bone health in persons with haemophilia. *Haemophilia.* 2015;21(5):568-577.
  28. American Dental Association Council on Access, Prevention and Interprofessional Relations, American Dental Association Council on Scientific Affairs. Using mouthguards to reduce the incidence and severity of sports-related oral injuries. *J Am Dent Assoc.* 2006;137(12):1712-1720. quiz 1731.
  29. 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.
  30. 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):213-225.
  31. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia.* 2002;8(3):407-412.
  32. Stephensen D, Bladen M, McLaughlin P. Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia. *Ther Adv Hematol.* 2018;9(8):227-237.
  33. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med.* 2014;5:207-218.
  34. Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, Rivard GE. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should “Ice” be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia.* 2012;18(6):843-850.
  35. Rajamanickam M, Michael R, Sampath V, John JA, Viswabandya A, Srivastava A. Should ice

- be used in the treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*. 2013;19(4):e267-e268.
36. Tilak M, Paul A, Samuel CS, David JA, Viswabandya A, Srivastava A. Cryotherapy for acute haemarthrosis in haemophilia—attempts to understand the ‘ice age’ practice. *Haemophilia*. 2015;21(1):e103-e105.
  37. Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinnen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012;18(3):e115-e119.
  38. 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):136-145.
  39. Mulder K. *Exercises for People with Hemophilia*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2006. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1302.pdf>. Accessed November 7, 2019.
  40. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011;17(3):383-392.
  41. Soucie JM, Symons JT, Evatt B, et al. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(2):198-206.
  42. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(2):118-133.
  43. Carcao M, Lambert T, Leissinger C, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, Aledort L. Prophylaxis re-visited: the potential impact of novel factor and non-factor therapies on prophylaxis. *Haemophilia*. 2018;24(6):845-848.
  44. Szucs TD, Offner A, Kroner B, Giangrande P, Berntorp E, Schramm W. Resource utilisation in haemophiliacs treated in Europe: results from the European Study on Socioeconomic Aspects of Haemophilia Care. The European Socioeconomic Study Group. *Haemophilia*. 1998;4(4):498-501.
  45. Khair K, Meerabeau L, Gibson F. Self-management and skills acquisition in boys with haemophilia. *Health Expect*. 2015;18(5):1105-1113.
  46. Genentech. HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; 2018; Revised 10/2018.
  47. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*. 2019;25(6):979-987.
  48. Pierce GF, Hart DP, Kaczmarek R. WFH Coagulation Product Safety, Supply, and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia (WFH). Safety and efficacy of emicizumab and other novel agents in newborns and infants [letter to the editor]. *Haemophilia*. 2019;25(5):e334-e335.
  49. European Medicines Agency. *European public assessment report: summary of risk management plan for Hemlibra (emicizumab)*. London, UK: European Medicines Agency; 2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf). Accessed February 13, 2020.
  50. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
  51. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
  52. Sholapur NS, Barty R, Wang G, Almonte T, Heddle NM. A survey of patients with haemophilia to understand how they track product used at home. *Haemophilia*. 2013;19(5):e289-e295.
  53. Banchev A, Goldmann G, Marquardt N, et al. Impact of telemedicine tools on record keeping and compliance in haemophilia care. *Hamostaseologie*. 2019;39(4):347-354.
  54. Mondorf W, Eichler H, Fischer R, et al. Smart Medication, an electronic diary for surveillance of

- haemophilia home care and optimization of resource distribution. *Hamostaseologie*. 2019;39(4):339-346.
55. Leone JR. Utility of a wireless, handheld monitoring system in the management of hemophilia patients. *Comput Inform Nurs*. 2011;29(9):521-522.
  56. Cuesta-Barriuso R, Lopez-Pina JA, Nieto-Munuera J, Sagarra-Valls G, Panisello-Royo JM, Torres-Ortuno A. Effectiveness of the Medtep Hemophilia online platform for adherence to prophylactic treatment in haemophilia patients: results from a 1-year observational study. *Haemophilia*. 2018;24(3):452-459.
  57. Neunert CE, Miller KL, Journeycake JM, Buchanan GR. Implantable central venous access device procedures in haemophilia patients without an inhibitor: systematic review of the literature and institutional experience. *Haemophilia*. 2008;14(2):260-270.
  58. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(2):134-146.
  59. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol*. 2007;138(5):580-586.
  60. 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):30-38.
  61. Khair K, Ranta S, Thomas A, Lindvall K. PedNet study group. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(4):e276-e281.
  62. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121(20):4046-4055.
  63. Roussel NA. Gaining insight into the complexity of pain in patients with haemophilia: state-of-the-art review on pain processing. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):3-8.
  64. Lander JA, Weltman BJ, So SS. EMLA and amethocaine for reduction of children's pain associated with needle insertion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004236.
  65. Rogers TL, Ostrow CL. The use of EMLA cream to decrease venipuncture pain in children. *J Pediatr Nurs*. 2004;19(1):33-39.
  66. Celik G, Ozbek O, Yilmaz M, Duman I, Ozbek S, Apiliogullari S. Vapocoolant spray vs lidocaine/prilocaine cream for reducing the pain of venipuncture in hemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Int J Med Sci*. 2011;8(7):623-627.
  67. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, Gallach JE, Perez S, Querol F. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16(1):155-161.
  68. Humphries TJ, Kessler CM. Managing chronic pain in adults with haemophilia: current status and call to action. *Haemophilia*. 2015;21(1):41-51.
  69. Holstein K, Klamroth R, Richards M, et al. Pain management in patients with haemophilia: a European survey. *Haemophilia*. 2012;18(5):743-752.
  70. 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):514-517.
  71. 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):1785-1790.
  72. 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):279-286.
  73. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ*. 2010;6(1):37-42.
  74. Scully C, Diz Dios P, Giangrande P. *Oral Care for People with Hemophilia or a Hereditary Bleeding Tendency*, 2nd ed.. Treatment of Hemophilia Monograph No. 27. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2008. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1164.pdf>. Accessed November 21, 2019.

75. Kalsi H, Nanayakkara L, Pasi KJ, Bowles L, Hart DP. Access to primary dental care for patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(4):510-515.
76. Friedman M, White B, Dougall AJ. An audit of the protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment. *J Disab Oral Health*. 2009;10(4):151-155
77. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on caries-risk assessment and management for infants, children, and adolescents. *Pediatr Dent* 2015;37(Special issue):132-139.
78. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: a call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017;44(5):456-462.
79. Nakagawa Y, Shimada Y, Kinai E, et al. Long-handle toothbrush for haemophiliacs with severe elbow arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(6):e481-e483.
80. 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):639-658.
81. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(4):443-444.
82. 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(5):504-509.
83. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, McCarthy P, Walsh M. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia*. 2011;17(1):e185-e188.
84. Dougall A, Pughe G. A multi centre prospective study audited the outcome of adverse events following buccal infiltration injections for patients with a range of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22:82.
85. Dougall A, Apperley O, Smith G, Madden L, Parkinson L, Daly B. Safety of buccal infiltration local anaesthesia for dental procedures. *Haemophilia*. 2019;25(2):270-275.
86. Dougall A, Hayes M, Daly B. A systematic review of the use of local analgesia in medically compromised children and adolescents. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017;18(5):331-343.
87. Breakey VR, Ignas DM, Warias AV, White M, Blanchette VS, Stinson JN. A pilot randomized control trial to evaluate the feasibility of an Internet-based self-management and transitional care program for youth with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(6):784-793.
88. Witkop M, Guelcher C, Forsyth A, et al. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18-30 years) with hemophilia. *Am J Hematol*. 2015;90(Suppl 2):S3-S10.
89. Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, et al. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD009794.
90. Croteau SE, Padula M, Quint K, D'Angelo L, Neufeld EJ. Center-based quality initiative targets youth preparedness for medical independence: HEMO-Milestones tool in a comprehensive hemophilia clinic setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(3):499-503.
91. Sun HL, Breakey VR, Straatman L, Wu JK, Jackson S. Outcomes indicators and processes in transitional care in adolescents with haemophilia: a Delphi survey of Canadian haemophilia care providers. *Haemophilia*. 2019;25(2):296-305.

## Розділ 3. Лабораторна діагностика і моніторинг

### 3.1 Вступ

Різні порушення гемостазу можуть мати дуже схожі симптоми. Таким чином, правильний діагноз має першочергове значення для того, щоб пацієнт отримував відповідне лікування.

Встановити точний діагноз можливо лише за умови якісної і надійної роботи лабораторної служби. Така робота залежить від суворого дотримання лабораторією протоколів і процедур, які вимагають:

- знань і досвіду в області лабораторних досліджень коагуляції;
- використання якісного обладнання та реактивів; і
- проведення заходів для забезпечення якості (ЗЯ).

Для отримання детальної інформації про технічні аспекти та конкретні інструкції щодо скринінгових тестів та аналізів на рівень фактора Ви можете звернутися до поточного видання настанов «Діагностика гемофілії та інших порушень гемостазу: лабораторне керівництво», виданого Всесвітньою федерацією гемофілії (ВФГ).

#### Рекомендація 3.1.1:

**ВФГ рекомендує, щоб аналізи для діагностики та моніторингу лікування гемофілії проводилося персоналом, який володіє знаннями і досвідом в області лабораторних досліджень коагуляції, з використанням обладнання та реактивів, які були валідовані для цього конкретного призначення.**

**ПРИМІТКА.** детальна інформація про лабораторні тести для діагностики та моніторингу гемофілії наведена в лабораторному керівництві ВФГ. **КР**

### 3.2 Лабораторні дослідження коагуляції

#### Принципи діагностики

Діагностика гемофілії ґрунтується на наступних трьох принципах:

- розуміння клінічних особливостей гемофілії та відповідності клінічного діагнозу;
- використання скринінгових тестів, таких як протромбіновий час (ПЧ) і активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), або аналізів функцій тромбоцитів для виявлення можливої причини кровотечі (з урахуванням того факту, що нормальні результати скринінгових тестів не виключають можливості наявності клінічно значущого порушення гемостазу);
- підтвердження діагнозу аналізами на концентрацію факторів коагуляції у плазмі крові та іншими необхідними специфічними дослідженнями.

#### Технічні аспекти

##### *Підготовка пацієнта перед відбором зразка крові*

Перед забором крові для дослідження можливого порушення гемостазу, голодування не є обов'язковим.

За можливості, пацієнтам слід уникати прийому препаратів, які можуть вплинути на результати тестів, таких як ацетилсаліцилова кислота, яка може безпосередньо впливати на функцію тромбоцитів протягом 7–10 днів.

Рівні фактора VIII (FVIII) та фактора фон Віллебранда (VWF) можуть тимчасово підвищуватися внаслідок інтенсивних фізичних навантажень, стресу або запалення, настільки, щоб вплинути на точність діагнозу. Під час вагітності рівні факторів FVIII/VWF зростають<sup>4</sup>.

**Рекомендація 3.2.1:**

При підготовці до забору зразка крові для визначення протромбінового часу (ПЧ), активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) або активності FVIII/FIX, ВФГ радить пацієнтам з гемофілією дотримуватися звичайної дієти — нічне голодування перед взяттям крові не потрібне.

**ПРИМІТКА.** високий рівень ліпідів у плазмі може впливати на визначення часу згортання крові при використанні коагулометрів з оптичними системами. **КР**

**Рекомендація 3.2.2:**

При підготовці до збору зразка крові для визначення активності АЧТЧ або FVIII/FIX, ВФГ рекомендує пацієнтам з гемофілією уникати інтенсивних фізичних навантажень перед взяттям крові.

**ПРИМІТКА.** інтенсивне фізичне навантаження або стрес можуть тимчасово підвищити активність FVIII у пацієнтів з легкою формою гемофілії А до діапазону нормальних референсних значень; тому перед венопункцією пацієнти повинні відпочити протягом декількох хвилин. **КР**

*Відбір зразків*

Зразок крові необхідно відбирати відповідно до стандартних клінічних настанов.

Зразок бажано збирати поблизу лабораторії для забезпечення швидкого транспортування, і під час транспортування він повинен залишатися закритим.

Результати аналізів можуть змінюватися в залежності від інтервалу між відбором і проведенням аналізу, і в залежності від умов зберігання зразків. Більш високі температури (>25°C) призводять до втрати активності FVIII з часом, тоді як зберігання на холоді (2–8°C) може призвести до холодової активації деяких протеолітичних систем. Зберігання зразків крові перед обробкою при температурі 2–8°C може призвести до зменшення рівня FVIII і VWF, достатніх для того, щоб у здорових пацієнтів була неправильно діагностована хвороба фон Віллебранда (ХфВ).

Відносно збору проб, існують конкретні вказівки<sup>10</sup>. Венопункція повинна проводитися в асептичних умовах, і зразок повинен відбирати протягом 1 хвилини після накладення джгута без тривалого венозного застою.

Кров слід збирати в пластиковий шприц або вакуумну систему збору. Голка повинна бути 19–21 калібру для дорослих і 22–23 калібру для маленьких дітей. Для багатьох аналізів гемостазу може бути успішним відбір через периферичні венозні катетери або негепаринізовані центральні венозні катетери<sup>10,12</sup>.

Для деяких тестів на коагуляцію не слід відбирати кров з порожнинних катетерів, особливо якщо проводиться аналіз агрегації тромбоцитів.

Слід також уникати спінювання зразка крові. Якщо кров відбирають через катетер<sup>10</sup>, необхідно тільки відкинути перші 2 мл зібраної крові.

Зразок слід відбирати в цитратні пробірки, що містять 0,105 М – 0,109 М (с3,2%) водного тринатрійцитрату дигідрату, підтримуючи співвідношення крові до цитрату в співвідношенні 9:1. Якщо пробірка містить менше 90% цільового об'єму, результати можуть мати відхилення, а якщо пробірка містить менше 80% цільового об'єму, можна очікувати пролонгації ПЧ і АЧТЧ<sup>10</sup>.

Пацієнти з підвищеним гематокритом, вище ніж 55%, мають знижений об'єм плазми, що призводить до експоненціального збільшення ПЧ і АЧТЧ зі збільшенням гематокриту, чого можна уникнути, регулюючи співвідношення крові до антикоагулянту<sup>13,14</sup>.

Результати деяких тестів ПЧ і АЧТЧ відрізняються, якщо зразки збираються в 3,8% тринатрійцитрат<sup>10</sup>. Зразок необхідно швидко і ретельно змішати з розчином цитрату, обережно перевертаючи пробірку 3 або 4 рази<sup>10</sup>.

Якщо збіднену на тромбоцити плазму (ЗТП) заморожують для майбутніх досліджень,

слід враховувати, що умови зберігання впливають на стабільність замороженого матеріалу<sup>7</sup>. Якщо зразок заморожений при температурі  $-70^{\circ}\text{C}$ , він може зберігатися до шести місяців<sup>7,15</sup>. Зберігання при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$  зазвичай є недостатнім.

Заморожені зразки необхідно швидко розморожувати на водяній бані протягом 4–5 хвилин при температурі  $37^{\circ}\text{C}$ , щоб уникнути утворення кріопреципітату.

#### *Отримання збідненої на тромбоцити плазми (ЗТП)*

Більшість аналізів на коагуляцію вимагають використання ЗТП.

ЗТП отримують відповідно до стандартних настанов<sup>5,7</sup>.

Залишкова кількість тромбоцитів в ЗТП залежить від умов центрифугування, включаючи несприятливий вплив на функцію тромбоцитів при використанні центрифуг з охолодженням, оскільки холод може активувати тромбоцити<sup>7,10</sup>.

Перед дослідженням ЗТП можна утримувати при кімнатній температурі ( $20\text{--}25^{\circ}\text{C}$ ).

Плазму, яка була гемолізована під час збору та обробки, не можна використовувати для аналізу функції тромбоцитів, аналізу АЧТЧ або пов'язаних з ними видів аналізів, незалежно від того, який метод та інструмент використовуються для аналізу<sup>7,16,17</sup>. ПЧ і фібриноген при цьому зазнають меншого впливу, на них може вплинути тільки сильний гемоліз *in vitro*<sup>10,16</sup>. Додавання гемолізату в плазму *in vitro* може дати хибні результати<sup>16,18</sup>.

Критерії прийнятності зразків повинні враховувати ризики, пов'язані з відхиленням зразка (а також затримкою або відсутністю результатів дослідження), в порівнянні з ризиками приймання і тестування (а також ступінь, в якій артефакти зразків можуть впливати або не впливати на клінічний менеджмент).

#### **Рекомендація 3.2.3:**

Для діагностики та моніторингу гемофілії А і В ВФГ рекомендує негайно маркувати зразки крові ім'ям і прізвищем пацієнта, ідентифікаційним номером або датою народження, а також датою і часом відбору зразків. Це слід робити у присутності пацієнта.

**ПРИМІТКА.** Немає єдиної думки про те, чи слід маркувати пробірку безпосередньо до, або відразу після взяття крові. **КР**

#### **Рекомендація 3.2.4:**

ВФГ рекомендує відбирати зразки крові для визначення активності ПЧ, АЧТЧ або FVIII/FIX в цитратних пробірках, що містять  $0,105\text{--}0,109\text{ M}$  (близько 3,2%) водного цитрату тринатрію дигідрату, закривати кришкою під час обробки і витримувати при температурі  $18\text{--}25^{\circ}\text{C}$  під час транспортування і зберігання. Зразки крові слід центрифугувати при температурі навколишнього середовища, за умов не менше 1700 g не менше 10 хвилин і або аналізувати протягом 8 годин після відбору (4 години для FVIII:C), або зберігати в глибокому заморожуванні при температурі  $35^{\circ}\text{C}$  або нижче.

**ПРИМІТКА.** Для зберігання цитратної цільної крові слід уникати температури  $2\text{--}8^{\circ}\text{C}$ , оскільки це може призвести до втрати активності FVIII.

**ПРИМІТКА.** Зразки збідненої на тромбоцити плазми (ЗТП) можна зберігати при температурі  $-35^{\circ}\text{C}$  протягом 3 місяців і при  $-70^{\circ}\text{C}$  протягом 6 місяців до визначення активності FVIII/FIX. Зберігання ЗТП при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$  зазвичай є неадекватним. Морозильні камери з автоматичним розморожуванням не слід використовувати для зберігання ЗТП для визначення ПЧ, АЧТЧ або активності FVIII/FIX. **КР**

#### **Рекомендація 3.2.5:**

ВФГ рекомендує відбракувати і відбирати повторно зразки крові для визначення ПЧ, АЧТЧ або активності FVIII/FIX, якщо пробірка для збору містить менше 80% цільового об'єму заповнення.



**ПРИМІТКА.** Якщо пробірка для відбору містить від 80% до 90% свого цільового об'єму заповнення, то результати, отримані з використанням певних методів, можуть мати незначне артефактне подовження ПЧ і АЧТЧ, і незначне артефактне зниження активності FVIII/FIX. **КР**

#### **Рекомендація 3.2.6:**

ВФГ рекомендує, щоб зразки крові для визначення активності АЧТЧ або FVIII/FIX були відбраковані і відібрані повторно, якщо під час відбору і обробки зразка у лабораторних умовах стався гемоліз або згортання крові.

**ПРИМІТКА.** У лабораторних умовах вплив гемолізу на ПЧ недостатньо для того, щоб вплинути на клінічне ведення пацієнтів.

**ПРИМІТКА.** зразки пацієнтів з гемолізом *in vivo*, відібрані у лабораторних умовах для визначення активності ПЧ, АЧТЧ або FVIII/FIX, можна приймати і досліджувати. **КР**

#### *Визначення кінцевої точки дослідження*

Багато лабораторій в даний час мають напівавтоматичні або повністю автоматичні аналізатори коагуляції. Точне визначення кінцевої точки згортання вручну вимагає значного досвіду, особливо, якщо час згортання збільшений або концентрація фібриногену низька, а згусток рідкий і тендітний.

При дослідженнях вручну під час спостереження пробірку слід нахилити 3 рази кожні 5 секунд на кут приблизно 90°. Між нахилами пробірка повинна бути занурена у водяну баню при температурі 37°C.

#### *Скринінгові аналізи*

Для скринінгу пацієнта, у якого підозрюють порушення згортання крові, можна використовувати кількість тромбоцитів, ПЧ і АЧТЧ<sup>19</sup>.

Чутливість як ПЧ<sup>20</sup>, так і АЧТЧ-тестів<sup>21,22</sup> до дефіциту факторів залежить від типу використовуваних реактивів.

#### **Рекомендація 3.2.7:**

Для лабораторного дослідження пацієнтів, у яких перевіряють клінічну підозру на гемофілію А, ВФГ рекомендує також використовувати аналіз на протромбіновий час з використанням реактиву, який містить тканинний фактор людини.

**ПРИМІТКА.** гемофілія А, іноді, виключається з списку, незважаючи на клінічну підозру на її наявність. У таких випадках можуть мати місце дефіцити інших факторів. Деякі пацієнти з певними дефектами FVII можуть мати симптоми, подібні до легкої форми гемофілії, але можуть проявляти нормальну активність ПЧ і FVII, якщо лабораторний реактив містить тканинний фактор, отриманий не від людини, так що можливо помилково пропустити діагноз. **КР**

#### **Рекомендація 3.2.8:**

Для лабораторного дослідження пацієнтів, які перевіряються у зв'язку з клінічною підозрою на гемофілію, ВФГ рекомендує не використовувати результати АЧТЧ в межах референтного діапазону для виключення наявності легкої форми гемофілії А або В.

**ПРИМІТКА.** У деяких випадках при легкій гемофілії А або В АЧТЧ може знаходитися в межах норми. **КР**

Вимірювання тривалості кровотечі не має необхідної чутливості та специфічності, а також схильне до помилок, пов'язаних з особливостями його виконання. Тому інші тести

тромбоцитарної функції, такі як агрегометрія тромбоцитів, є кращими, за доступності<sup>23,24</sup>.

Ґрунтуючись на результатах цих тестів, можна частково охарактеризувати категорію порушення гемостазу і спрямувати подальший аналіз (див. Таблицю 3-1).

Ці скринінгові тести можуть не виявити аномалій у пацієнтів з легкими порушеннями гемостазу, включаючи деякі варіанти ХфВ, деякі випадки генетично підтвердженої легкої форми гемофілії А або В, порушення функції тромбоцитів, дефіцит F XIII і ті рідкісні порушення фібринолізу, які можуть бути пов'язані зі схильністю до кровотеч.

#### Корекційні дослідження

Аномальні скринінгові тести можна додатково дослідити за допомогою корекційних, або змішувальних досліджень.

Корекційні, або змішувальні дослідження з використанням об'єднаної нормальної плазми (ОНП) можуть допомогти визначити, чи пов'язаний тривалий час згортання крові з дефіцитом факторів або циркулюючими антикоагулянтами чи інгібіторами.

АЧТЧ суміші плазми пацієнта і нормальної плазми може спочатку бути нормальним, а потім поступово збільшуватися при інкубації в присутності залежного від часу інгібітору (наприклад, у багатьох випадках набутих аутоімунних антитіл до F VIII), хоча така поведінка може змінюватися у випадках зі складною кінетикою.

**ТАБЛИЦЯ 3-1.** Інтерпретація скринінгових тестів

Можливий діагноз	ПЧ	АЧТЧ	Кількість тромбоцитів
Норма	Норма	Норма	Норма
Гемофілія А або В	Норма	Пролонгований <sup>a</sup>	Норма
ХфВ	Норма	Нормальний або пролонгований <sup>a</sup>	Нормальна або зменшена
Дефект тромбоцитів	Норма	Норма	Нормальна або зменшена

Скорочення: АЧТЧ — активований частковий тромбопластиновий час; ПЧ — протромбіновий час; ХфВ — хвороба фон Віллебранда.

<sup>a</sup>Така ж картина може спостерігатися за наявності дефіциту FXI, FXII, прекалікреїну або високомолекулярного кініногену.

Корекційні дослідження з F VIII/F IX-дефіцитною плазмою можна використовувати для конкретного дефіциту, якщо аналіз на рівень фактора недоступний.

#### Рекомендація 3.2.9:

Для виключення можливої присутності інгібітора до F VIII ВФГ не рекомендує використовувати отриманий результат АЧТЧ, якщо він знаходиться в межах норми, для зразка, який містить суміш рівних об'ємів плазми пацієнта і об'єднаної нормальної плазми, якщо цей результат отримано безпосередньо після приготування цієї суміші.

**ПРИМІТКА.** АЧТЧ суміші рівних об'ємів плазми пацієнта і об'єднаної нормальної плазми істотно збільшується протягом 1–2 годин інкубації при 37°C, якщо зразок пацієнта містить нейтралізуючий інгібітор до F VIII. **КР**

#### Аналізи на рівень фактора

Існує кілька типів аналізу на F VIII, включаючи хромогенний і флуорогенний аналізи згортання крові<sup>25-30</sup>. Найчастіше використовуваними методами в більшості регіонів є одностадійні аналізи згортання на основі АЧТЧ<sup>26,27</sup>.

Плазма, дефіцитна за F VIII і F IX, повинна бути повністю позбавленою F VIII і F IX, відповідно, тобто містити < 1 МО/дл і мати нормальний рівень інших факторів згортання<sup>1</sup>.

Рівень факторів згортання в об'єднаній нормальній плазмі істотно різниться між пулами крові<sup>31,32</sup>, тому для забезпечення можливості для співставності та відстеження аналізів була

створена система міжнародних одиниць (МО). Рівні факторів згортання наводять у міжнародних одиницях або на мл, або на децилітр (МО/дл). Якщо використовується МО/дл, то результати не взаємозамінні з відсотком (%) об'єднаної нормальної плазми<sup>34</sup>.

Розведення зразка плазми призводить до неточності аналізу за наявності деяких інгібіторів, включаючи вовчакові антикоагулянти (ВА)<sup>35</sup>, специфічних сильнореагуючих інгібіторів до факторів і деяких антикоагулянтних препаратів<sup>36</sup>, а також призводить до неточності аналізу.

Метод калібрування аналізу може вплинути на якість результатів<sup>37,38</sup>. При аналізі тестових зразків від пацієнтів з помірною або тяжкою гемофілією можуть знадобитися розширені або окремі калібрувальні криві. Неприпустимо просто розширювати калібрувальну криву шляхом екстраполяції без аналізу додаткових розведень калібрувальної плазми.

У деяких випадках генетично підтвердженої легкої форми гемофілії А встановлена нормальна активність FVIII, коли для діагностики використовувався одностадійний аналіз, але знижена активність при хромогенному і двостадійному коагулологічних аналізах<sup>39-46</sup>. Також може мати місце зворотній ефект<sup>40,47,48</sup>. Це означає, що для виявлення всіх форм легкої гемофілії А потрібно декілька типів аналізу на FVIII.

Всі пацієнти зі зниженою активністю FVIII і можливим діагнозом гемофілії А повинні пройти повне лабораторне обстеження, щоб виключити ХфВ. Це особливо важливо для диференціювання ХфВ типу Нормандія від легкої форми гемофілії А, оскільки вони обидві мають нормальний рівень антигену VWF, і зазвичай пов'язані зі зниженою активністю FVIII<sup>49</sup>.

Хромогенні аналізи на FIX стають все більш доступними<sup>50-54</sup>, і в одному дослідженні повідомлялося, що хромогенний аналіз FIX може краще корелювати з клінічною картиною, ніж одностадійний аналіз в деяких випадках гемофілії В<sup>53</sup>.

Тести на генерацію тромбіну використовувалися для характеристики гемофілії<sup>55-57</sup>, але не набули широкого поширення.

#### **Рекомендація 3.2.10:**

Для лабораторного дослідження пацієнтів, які роблять тест у зв'язку з клінічною підозрою на гемофілію типу А, ВФГ рекомендує використовувати як одностадійний аналіз FVIII, так і хромогенний аналіз FVIII:C при первинному діагностичному обстеженні.

**ПРИМІТКА.** Слід проводити обидва аналізи, навіть якщо результат одного з двох аналізів показує активність FVIII в межах норми.

**ПРИМІТКА.** Одностадійний аналіз FVIII вимагає використання FVIII-дефіцитної плазми, що містить менше 1 МО/дл (<1%) активності FVIII, і нормального рівня інших факторів коагуляції, які можуть впливати на АЧТЧ (фібриноген, FII, FV, FIX, FX, FXI, FXII, прекалікреїн і високомолекулярний кініноген). **КР**

#### **Рекомендація 3.2.11:**

Для лабораторного дослідження пацієнтів, які роблять тест у зв'язку з клінічною підозрою на гемофілію В, ВФГ рекомендує використовувати одностадійний аналіз FIX при первинному діагностичному обстеженні.

**ПРИМІТКА.** На сьогодні ще недостатньо даних для вироблення рекомендацій щодо важливості хромогенного FIX-аналізу у початковому діагностичному дослідженні гемофілії В.

**ПРИМІТКА.** Одностадійний аналіз FIX вимагає використання FIX-дефіцитної плазми, що містить менше 1 МО/дл (<1%) активності FIX, і нормальних рівнів інших факторів коагуляції, які можуть впливати на АЧТЧ (фібриноген, FII, FV, FVIII, FX, FXI, FXII, прекалікреїн і високомолекулярний кініноген). **КР**

#### **Рекомендація 3.2.12:**

Для одностадійних або хромогенних аналізів FVIII/FIX еталонна/стандартна плазма, яка використовується для калібрування, або комерційного походження, або підготовлена в лабораторії, повинна відповідати міжнародному стандарту ВООЗ, а результати необхідно представляти в міжнародних одиницях (МО).

**ПРИМІТКА.** Результати повинні бути представлені у вигляді МО/мл або МО/дл.

**ПРИМІТКА.** Загалом, відсоток є відповідною одиницею вимірювання активності тільки в тому випадку, якщо аналіз проводиться з використанням об'єднаної нормальної плазми в якості еталонної плазми, активність якої не співставна з міжнародним стандартом ВООЗ. **КР**

#### Рекомендація 3.2.13:

Для лабораторного дослідження у зв'язку з клінічною підозрою на гемофілію з використанням одностадійних аналізів FVIII/FIX, ВФГ рекомендує проводити аналіз з використанням 3 різних розведень досліджуваних зразків плазми.

**ПРИМІТКА.** Результати тесту і розведень стандартної плазми слід порівнювати методом паралельно-лінійного аналізу. Один із його способів — обчислити коефіцієнт варіації (КВ) 3 результатів, використовуючи рівняння  $KV = ([\text{середньоквадратичне відхилення/середнє значення}] \times 100)$ . Якщо КВ для 3 результатів становить менше 15%, слід повідомити середнє значення з цих трьох результатів. Якщо КВ перевищує 15%, результати слід ретельно перевірити. Наявність патологічних затримуючих чинників проти специфічних факторів коагуляції або вовчакового антикоагулянту можуть перешкоджати деяким одностадійним аналізам FVIII і FIX. Деякі терапевтичні антикоагулянти також можуть спричинити такий інтерференційний ефект. У цих умовах активність фактора в аналізі зростає в міру того, як плазма стає все більш розведеною. Активність фактора недооцінюється, коли плазма розбавляється менше, а більш точний результат активності отримують при більш високих розведеннях досліджуваної плазми. **КР**

#### Рекомендація 3.2.14:

У популяціях, де зустрічається вовчаковий антикоагулянт, для проведення одностадійних аналізів FVIII/FIX ВФГ рекомендує використовувати реактив АЧТЧ, який нечутливий до вовчакового антикоагулянту. **КР**

#### Рекомендація 3.2.15:

Для всіх одностадійних аналізів FVIII/FIX для розрахунку активності FVIII/FIX в досліджуваному зразку слід використовувати тільки значення часу згортання розчинів тестованого зразка, які знаходяться в межах діапазону, охопленого калібрувальною кривою.

**ПРИМІТКА.** При аналізі досліджуваних зразків від пацієнтів з помірною або тяжкою формою гемофілії А або В, може знадобитися розширена або додаткова калібрувальна крива. Розширення калібрувальної кривої шляхом екстраполяції без аналізу додаткових розведень еталонної/калібрувальної плазми є неприпустимим. **КР**

#### Рекомендація 3.2.16:

Для всіх типів аналізів FVIII і FIX в кожен партію аналізу досліджуваних зразків необхідно включати зразок внутрішнього контролю якості (ВКЯ). Результати аналізу для лікування пацієнта можна повідомляти лише після підтвердження того, що результат ВКЯ знаходиться в межах цільового діапазону цього контрольного зразка.

**ПРИМІТКА.** Опис того, як встановити цільові діапазони для матеріалів ВКЯ та як поводитися з результатами ВКЯ, які виходять за межі діапазону, наведено у лабораторному керівництві ВФГ. **КР**

**Рекомендація 3.2.17:**

Для зразків внутрішнього контролю якості з активністю FVIII/FIX в діапазоні 50–150 МО/дл коефіцієнт варіації між аналізами повинен бути менше 10%.

**ПРИМІТКА.** Деякі дослідження показали, що використання раніше збереженої калібрувальної кривої пов'язане з більш високим КВ між аналізами, ніж використання нової калібрувальної кривої, яку будують разом із зразками пацієнтів. **КР**

**Моніторинг після інфузії FVIII/FIX**

Більш низьке, ніж очікувалося, відновлення рівня фактора у плазмі та/або скорочений період напіввиведення введених концентратів факторів коагуляції (КФК) можуть бути раннім показником наявності інгібіторів.

Для зразків, що містять КФК FVIII або FIX, результати аналізу FVIII або FIX можуть варіювати в залежності від того, чи використовується для аналізу одностадійний або хромогенний аналіз, а іноді і від конкретних реактивів або наборів, що використовуються для аналізу.

Якщо аналізи на рівень фактора використовуються для підтвердження ефективності лікування або коригування дози, слід мати на увазі, що деякі аналізи не підходять для моніторингу окремих препаратів<sup>58</sup>.

Використання аналізу, який помітно завищує активність у порівнянні з очікуваними результатами на основі позначеної на етикетці активності концентрату фактора може призвести до недостатнього лікування та клінічного ризику.

На момент написання цих настанов не було встановлено повного консенсусу щодо допустимого ступеня відмінності результатів різних аналізів, які не мають негативного впливу на лікування пацієнта. Тим не менш слід уникати аналізів, які дають результати, що відрізняються більш ніж на 25–30% від наведеної на флаконі активності фактора або, у всякому разі, не слід їх використовувати без урахування цих відмінностей.

Рутинні внутрішні аналізи можна використовувати для постінфузійного моніторингу за умови, що наявна у лікарні система аналізу (метод і еталон/калібратор) включена до настанови виробника<sup>59</sup>. Будь-який місцевий аналіз необхідно верифікувати на предмет використання для конкретного КФК<sup>60</sup>.

У ряді статей було проведено огляд опублікованих даних, що стосуються використання спеціальних аналізів для моніторингу специфічних КФК із подовженим періодом напіввиведення (ППН) і немодифікованих КФК<sup>58,60,61</sup>.

Одностадійний аналіз, який використовували для моніторингу одноланцюгових рекомбінантних молекул FVIII лонноктокогу альфа (Afstyla®) знижував активність на 45%, тоді як хромогенний аналіз дозволяв отримати очікувані значення<sup>62</sup>. Це зумовило рекомендацію, що хромогенний аналіз є більш адекватним, і що результати одностадійного аналізу слід множити на коефіцієнт перетворення, рівний 2, щоб правильно визначити у пацієнта рівень активності FVIII<sup>63</sup>. Такий підхід не повністю враховує відмінності між реактивами<sup>64</sup>, і деякі експерти взагалі не рекомендують використовувати цей аналіз, який дає неправильні значення, і множити результат на коректувальний коефіцієнт в цьому випадку<sup>65</sup>. Оскільки існує варіабельність між партіями реактивів для аналізу на фактор, будь-який такий коректувальний коефіцієнт необхідно верифікувати для кожної використаної партії реактивів.

Існує безліч опублікованих досліджень різних аналітичних реактивів, в яких порівнюються результати для зразків, що містять КФК, включаючи концентрати FVIII і FIX з ППН. Незважаючи на це, існує ряд одностадійних і хромогенних наборів реактивів, які на момент написання цієї Наставови не були досліджені на предмет використання з певними КФК. Читач може звернутися до посилань у Таблиці 3-2 (FVIII) і Таблиці 3-3 (FIX), щоб ознайомитися з доказами, які підтверджують наведені нижче рекомендації.

*Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою лоноктоког альфа в Україні не зареєстрований. Afstyla® - це торгова назва, наведена в оригінальному тексті прототипа.*

#### **Рекомендація 3.2.18:**

Для моніторингу замісної терапії концентратами FVIII або FIX ВФГ рекомендує лабораторіям використовувати аналіз FVIII/FIX, який був затверджений для використання з конкретним концентратом, який використовують для лікування.

**ПРИМІТКА.** Ця рекомендація особливо важлива для модифікованих молекулярних форм FVIII і FIX. **КР**

#### **Рекомендація 3.2.19:**

Для моніторингу замісної терапії плазовими концентратами FVIII ВФГ рекомендує використовувати одностадійний або хромогенний аналіз на FVIII, калібрований за стандартом плазми, який можливо порівняти з міжнародним стандартом ВООЗ. **КР**

#### **Рекомендація 3.2.20:**

Для моніторингу замісної терапії концентратами факторів коагуляції, що містять повнорозмірний рекомбінантний FVIII, ВФГ рекомендує використовувати одностадійний або хромогенний аналіз на FVIII, калібрований за стандартом плазми, який можливо порівняти з міжнародним стандартом ВООЗ. **КР**

#### **Рекомендація 3.2.21:**

Для моніторингу замісної терапії ефмороктокогом альфа (рекомбінантний FVIII, злитий з імуноглобуліном людини G1 — rFVIII<sub>Fc</sub>, торгова назва — Elocta®/Eloctate®) ВФГ рекомендує використовувати одностадійний або хромогенний аналіз на FVIII, калібрований за стандартом плазми, який можливо порівняти з міжнародним стандартом ВООЗ. **КР**

*Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ефмороктоког альфа в Україні не зареєстрований. Elocta®/Eloctate®) – торгова назва, наведена в оригінальному тексті прототипа.*

#### **Рекомендація 3.2.22:**

Для моніторингу замісної терапії туроктокогом альфа пеголем (рекомбінантного FVIII з вилученим В-доменом і сайт-специфічно приєднаною поліетиленглікольною групою вагою 40 кДа — N8-GP, торгова назва — Esperoct®) ВФГ рекомендує використовувати хромогенний аналіз на фактор FVIII або одностадійний аналіз на FVIII на основі АЧТЧ з використанням валідованих реактивів, включаючи окремі реактиви-активатори на основі елагової кислоти (Actin®, Actin® FS, SynthAFax™, DG Synth™) та окремі реактиви-активатори на основі силікагелю (Pathromtin® SL, SynthASil™), калібровані за стандартом плазми, який можливо порівняти з міжнародним стандартом ВООЗ.

**ПРИМІТКА.** Одностадійні аналізи на FVIII з використанням реактивів АРТТ-SPT™, STA®-PTT Automate або TriniCLOT™ АРТТ HS значно недооцінюють дійсну активність FVIII N8-GP, і їх не слід використовувати. **КР**

*Коментар робочої групи: У Клінічній настанові наведено торгові назви та торгові марки реактивів-активаторів на основі елагової кислоти та силікагелю та торговельна назва*

лікарського засобу туроктоког альфа (Esperoct®), які наведено в оригінальному тексті прототипа.

### Рекомендація 3.2.23:

Для моніторингу замісної терапії дамоктокогом альфа пеголем (рекомбінантного FVIII з вилученим В-доменом і сайт-специфічно приєднаною розгалуженою поліетиленглікольною групою вагою 60 кДа — BDD-rFVIII; торгова назва — Jivi®) ВФГ рекомендує використовувати хромогенний аналіз на FVIII або одностадійний аналіз на FVIII на основі АЧТЧ з використанням валідованих реактивів, включаючи реактив-активатор на основі елагової кислоти Actin® FSL і окремі реактиви-активатори на основі силікагелю (Pathromtin® SL, SynthASil™), калібровані за стандартом плазми, який можливо порівняти з міжнародним стандартом ВООЗ.

**ПРИМІТКА.** Одностадійні аналізи на FVIII з реактивом-активатором на основі елагової кислоти Actin® FS або реактивом-активатором на основі каоліну С.К. Prest® значно завищують дійсну активність FVIII, і їх не слід використовувати. Одностадійні аналізи на FVIII з використанням реактивів АРТТ-SP™ і STA®-РТТ Automate значно занижують дійсну активність FVIII, і їх не слід використовувати. **КР**

*Коментар робочої групи:* на момент розробки даної Клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою дамоктоког альфа пеголь в Україні не зареєстрований. Jivi® – торгова назва, наведена в оригінальному тексті прототипа.

**Таблиця 3-2.** Публікації, що містять дані стосовно різних аналізів на FVIII у присутності рекомбінантних і модифікованих концентратів фактора VIII

Тип препарату	Торгова назва	Міжнародна непатентована назва	Посилання
Повнорозмірний рекомбінантний	Advate®, Kogenate® FS, Kovaltry®	Octocog alfa	Church (2018) <sup>66</sup> , Kitchen (2016) <sup>67</sup> , Kitchen (2016) <sup>68</sup> , Turecek (2016) <sup>69</sup>
FVIII з BDD	NovoEight®	Turoctocog alfa	Viuff (2011) <sup>70</sup>
FVIII з BDD	ReFacto AF®	Moroctocog alfa	Kitchen (2016) <sup>68</sup> , Jacquemin (2018) <sup>71</sup> , Cauchie (2013) <sup>72</sup> , Morfini (2003) <sup>73</sup> , Ingerslev (2004) <sup>74</sup> , Santoro (2009) <sup>75</sup>
FVIII з BDD, злитий з ділянкою Fc молекули IgG1	Elocta®/Eloctate®	Efmoroctocog alfa	Powell (2012) <sup>76</sup> , McCue (2015) <sup>77</sup> , Sommer (2014) <sup>78</sup> , Kitchen (2019) <sup>79</sup>
FVIII із вкороченим В-доменом і сайт-специфічно приєднаним 40 кДа фрагментом поліетиленгліколю	Esperoct®	Turoctocog alfa pegol	Hillarp (2017) <sup>80</sup> , Pickering (2016) <sup>81</sup> , Persson (2019) <sup>82</sup> , Ezban (2019) <sup>83</sup> , Hegemann (2019) <sup>84</sup> , Tiefenbacher (2019) <sup>85</sup>
FVIII з BDD із сайт-специфічно	Jivi®	Damococog alfa pegol	Church (2018) <sup>66</sup> , Gu (2014) <sup>86</sup>

приєднаним 40 кДа поліетиленгліколем			
Повнорозмірний рекомбінантний FVIII із сайт-неспецифічним 20 кДа пегілюванням	Adynovate®/Adynovi®	Rurioctocog alfa pegol	Turecek (2016) <sup>69</sup> , Bulla (2017) <sup>87</sup> , Weber (2017) <sup>88</sup>
Одноланцюговий рекомбінантний FVIII	Afstyla®	Lonoctocog alfa	St Ledger (2018) <sup>62</sup> , Bowyer (2017) <sup>64</sup>
Рекомбінантний FVIII свині з BDD	Obizur®	Susoctocog alfa	Turecek (2016) <sup>69</sup> , Vanguru (2018) <sup>89</sup>

Скорочення: BDD — видалений В-домен; FVIII — фактор VIII; кДа — кілодальтон.

*Примітка.* Терапевтичні препарати позначено як своїми міжнародними непатентованими назвами, так і торговими назвами через їхнє більш поширене використання та пізнаваність спільнотою.

**Таблиця 3-3.** Публікації, що містять дані стосовно різних аналізів на FIX у присутності рекомбінантних і модифікованих концентратів фактора FIX

Тип препарату	Торгова назва	Міжнародна непатентована назва	Посилання
Рекомбінантний	Не вказано	Не вказано	Wilmot (2014) <sup>90</sup>
Рекомбінантний FIX, злитий з ділянкою Fc молекули IgG1	Alprolix®	Eftrenonacog alfa	Kershaw (2018) <sup>54</sup> , Sommer (2014) <sup>91</sup> , Bowyer (2019) <sup>92</sup>
Рекомбінантний білок FIX, злитий з альбуміном	Idelvion®	Albutrepenonacog alfa	Horn (2019) <sup>51</sup> , Bowyer (2019) <sup>92</sup>
FIX із сайт-специфічним пегілюванням 40 кДа	Refixia®/Rebinyн®	Nonacog beta pegol	Bowyer (2016) <sup>52</sup> , Rosen (2016) <sup>93</sup> , Tiefenbacher (2017) <sup>94</sup> , Ezban (2019) <sup>95</sup>

Скорочення: FIX — фактор IX; IgG1 — імуноглобулін G1; кДа — кілодальтон.

*Примітка.* Терапевтичні препарати позначено як своїми міжнародними непатентованими назвами, так і торговими назвами через їхнє більш поширене використання та пізнаваність спільнотою.

**Коментар робочої групи:** на момент розробки даної Клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами, ефмороктоког альфа, руріоктоког альфа, лоноктоког альфа, сусоктоког альфа, ефтренонаког альфа, албутрепенонаког альфа, нонаког бета пегол в Україні не зареєстровані. В оригінальному тексті прототипа наведено їх торгові назви, а також інших лікарських засобів, які залишено в табл. 3-2, 3-3.

#### Рекомендація 3.2.24:

Для моніторингу замісної терапії руріоктоког альфа пеголем (повнорозмірний рекомбінантний FVIII з неспецифічно приєднаним поліетиленгліколем вагою 20 кДа; торгова назва — Adynovate®/Adynovi®) ВФГ рекомендує проводити декілька лабораторних аналізів для отримання обґрунтованих рекомендацій про лабораторний моніторинг.

**ПРИМІТКА.** У літературі наводяться суперечливі дані про використання одностадійних і хромогенних аналізів FVIII в зразках, що містять руріоктоког альфа пеголь. **КР**



**Рекомендація 3.2.25:**

Для моніторингу замісної терапії лоноктокогом альфа (рекомбінантний FVIII з одиночним ланцюгом [rVIII-SingleChain]; торгова назва — Afstyla®) ВФГ рекомендує використовувати хромогенний аналіз на FVIII, калібрований за стандартом плазми, який можливо порівняти з міжнародним стандартом ВООЗ.

**ПРИМІТКА.** У короткій інструкції до препарату рекомендуються хромогенні аналізи. Також там зазначено, що одностадійний аналіз на FVIII недооцінює рівень активності FVIII приблизно на 45% в порівнянні з результатом хромогенного аналізу, і пропонується при використанні одностадійного аналізу множити результат на 2. **КР**

**Рекомендація 3.2.26:**

Для моніторингу замісної терапії плазовими концентратами FIX ВФГ рекомендує використовувати одностадійний або хромогенний аналіз на FIX, калібрований за стандартом плазми, який можливо порівняти з міжнародним стандартом ВООЗ. **КР**

**Рекомендація 3.2.27:**

Для моніторингу замісної терапії препаратами фактора згортання крові, які містять немодифікований рекомбінантний FIX, ВФГ рекомендує використовувати одностадійний аналіз на FIX, калібрований за стандартом плазми, який можливо порівняти з міжнародним стандартом ВООЗ.

**ПРИМІТКА.** Повідомлялося, що хромогенні аналізи FIX знижують активність FIX рекомбінантного концентрату FIX. **КР**

**Рекомендація 3.2.28:**

Для моніторингу замісної терапії ефтренонакогом альфа (рекомбінантний FIX, злитий з імуноглобуліном людини G1 [rFIXFc]; торгова назва — Alprolix®) ВФГ рекомендує використовувати хромогенний аналіз на FIX або одностадійний аналіз на FIX на основі АЧТЧ з використанням валідованих реактивів, у тому числі реактив-активатор на основі елагової кислоти (Actin®, Actin® FS, Actin®, Actin® FSL), окремі реактиви-активатори на основі силікагелю (Pathromtin® SL, SynthASil™), і поліфенольний реактив-активатор (Cephascreen®), калібровані за стандартом плазми, який можливо порівняти з міжнародним стандартом ВООЗ.

**ПРИМІТКА.** Одностадійні аналізи на FIX з використанням реактивів STA®-РТТ Automate або каолінового активатора (С. К. Prest®) значно знижують дійсну активність rFIXFc (Alprolix®), і їх не слід використовувати. **КР**

**Рекомендація 3.2.29:**

Для моніторингу замісної терапії албутрепенонакогом альфа (рекомбінантний FIX, злитий з рекомбінантним людським альбуміном — rFIX-FP; торгова назва — Idelvion®) ВФГ рекомендує використовувати одностадійний аналіз FIX на основі АЧТЧ з валідованими реактивами, включаючи окремі реактиви-активатори на основі силікагелю (Pathromtin® SL, SynthASil™), калібрований за стандартом плазми, який можливо порівняти з міжнародним стандартом ВООЗ.

**ПРИМІТКА.** Одностадійні аналізи на FIX з використанням реактиву-активатора на основі елагової кислоти Actin® FS або каолінового реактиву-активатора С.К. Prest® значно знижують дійсну активність rFIX-FP (Idelvion®), і їх не слід використовувати. Одностадійні аналізи з використанням реактиву-активатора на основі елагової кислоти

SynthAFax™ або хромогенні аналізи на FIX значно завищують дійсну активність rFIX-FP (Idelvion®), і їх не слід використовувати. **КР**

**Рекомендація 3.2.30:**

Для моніторингу замісної терапії нонакогом бета пеголем (рекомбінантний FIX з поліетіленгліколевим фрагментом вагою 40 кДа — N9-GP; торгова назва — Refixia®/Rebinyn®) ВФГ рекомендує використовувати хромогенний аналіз на FIX або одностадійний аналіз на FIX на основі АЧТЧ з валідованими реактивами, включаючи реактив-активатор на основі елагової кислоти SynthAFax™ або поліфенольний активатор Sephascreen®, калібровані за стандартом плазми, який можливо порівняти з міжнародним стандартом ВООЗ.

**ПРИМІТКА.** більшість одностадійних аналізів на FIX значно переоцінюють або недооцінюють дійсну активність FIX N9-GP, і їх не слід використовувати. Одностадійні аналізи з використанням реактиву-активатора на основі елагової кислоти SynthAFax™ або поліфенольного реактиву-активатора Sephascreen® підходять для моніторингу препарату N9-GP. **КР**

*Еміцизумаб*

Еміцизумаб – це сконструйоване біспецифічне антитіло, яке зв'язує як людський FIX/FIXa, так і FX/FXa і яке не регулюється механізмами, що регулюють FVIII, але діє як міметик FVIII<sup>96,97</sup>.

Еміцизумаб значно скорочує АЧТЧ до границь нормального діапазону або нижче, незалежно від використовуваних реактивів, що означає, що еміцизумаб впливає на всі лабораторні тести й аналізи на основі АЧТЧ<sup>98-100</sup>.

Еміцизумаб значно впливає на хромогенні аналізи FVIII, що використовують людські FIXa і FX, але не на аналізи, в яких використовуються FIXa і FX бичачого походження. Для хромогенних наборів, що містять бичачий FX і людський FIXa, необхідна верифікація в конкретній лабораторії<sup>98,99</sup>.

Еміцизумаб можна виміряти і наводити його значення у мкг/мл з використанням модифікованого одностадійного аналізу з більш високим розведенням досліджуваного зразка (в буфері для аналізу) і відкалібрувати з використанням специфічних для еміцизумабу калібраторів<sup>99</sup>.

**Рекомендація 3.2.31:**

Для пацієнтів, які отримують еміцизумаб та які потребують підтвердження очікуваних рівнів еміцизумабу, ВФГ рекомендує використовувати модифікований одностадійний аналіз з додатковим етапом попереднього розведення досліджуваної плазми та калібрування аналізу за допомогою специфічних калібраторів еміцизумабу.

**ПРИМІТКА.** Навіть на субтерапевтичних рівнях еміцизумабу рівень АЧТЧ може бути нормальним або субнормальним у пацієнтів з тяжкою гемофілією А з інгібіторами або без них. **КР**

**Рекомендація 3.2.32:**

Для визначення активності FVIII у пацієнтів з гемофілією А, які отримують еміцизумаб, ВФГ рекомендує використовувати хромогенний аналіз FVIII, що містить бичачий FX.

**ПРИМІТКА.** На терапевтичному рівні еміцизумаб впливає на будь-який хромогенний аналіз FVIII, що містить FX людського походження. Еміцизумаб може також впливати на хромогенні аналізи FVIII, що містять FIXa людського і FX бичачого походження, але тільки якщо рівень еміцизумабу вище, ніж це очікується у пацієнтів, котрі отримують рекомендовані дози. **КР**

**Рекомендація 3.2.33:**

Для визначення рівня інгібітора до FVIII у пацієнтів, які отримують еміцизумаб, ВФГ рекомендує використовувати хромогенний аналіз на FVIII, що містить бичачий FX. **КР**

**Рекомендація 3.2.34:**

Для пацієнтів з підозрою на антитіла, які нейтралізують еміцизумаб, ВФГ рекомендує вимірювати рівні еміцизумабу за допомогою модифікованого одностадійного аналізу, що включає додаткову стадію попереднього розведення досліджуваної плазми і калібрування аналізу за допомогою спеціальних калібраторів еміцизумабу.

**ПРИМІТКА.** З цією метою також можна використовувати валідовані аналізи на антитіла до препарату, за наявності. **КР**

*Аналізи на інгібітори*

Серед функціональних інгібіторів гемостазу найчастіше зустрічаються вовчакові антикоагулянти, які не спрямовані проти специфічних факторів коагуляції, і присутність яких слід виключити перед тестуванням на інгібітори до специфічних факторів.

Результати аналізу АЧТЧ на сумішах досліджуваної та нормальної плазми може бути важко інтерпретувати, зокрема, через те, що при набуті інгібіторі спочатку можлива початкова повна корекція АЧТЧ, навіть за наявності потужного специфічного антитіла до FVIII. Якщо присутні антитіла до FVIII, то АЧТЧ цієї суміші буде збільшуватися при подальшій інкубації.

Більшість інгібіторів до FVIII, які розвиваються у відповідь на замісну терапію у пацієнтів з гемофілією А, демонструють характерну картину: АЧТЧ суміші плазми пацієнта і об'єднаної нормальної плазми (ОНП) є проміжним, тобто знаходяться між АЧТЧ цих двох зразків, причому АЧТЧ додатково продовжується протягом 1–2 годин при інкубації суміші за 37°C.

Щоб підтвердити той факт, що інгібітор спрямований проти специфічного фактора згортання крові, необхідно провести специфічний аналіз на інгібітор.

Кількісне визначення титру інгібітора проводять у лабораторії, переважно з використанням Неймеген-модифікованого аналізу Бетезда для визначення інгібітора до FVIII<sup>1</sup>, оскільки ця модифікація забезпечує поліпшену специфічність і чутливість в порівнянні з оригінальним аналізом Бетезда<sup>101-109</sup>.

На результати аналізу інгібіторів Бетезда може вплинути використання різних розведень досліджуваного зразка до того, як ці розведення будуть змішані з нормальною плазмою<sup>110</sup>.

Для пацієнтів, які проходять лікування FVIII або FIX, етап вимивання препарату не є необхідним, якщо використовується модифікація аналізу Неймеген-Бетезда з тепловою нейтралізацією, яка інактивує FVIII/FIX у зразку, що дозволяє виявити інгібітор<sup>109,111-113</sup>. Нейтралізація не потрібна, якщо FVIII/FIX в досліджуваному зразку становить < 5 МО/дл, оскільки такий низький рівень не матиме істотного впливу на розрахунок титру інгібітора.

Для визначення фактора FVIII можна використовувати різні типи аналізів на FVIII під час визначення інгібітора методом Неймеген-Бетезда<sup>114-118</sup>. Протокол національної програми виявлення інгібіторів у США вимагає використання хромогенного аналізу, якщо при тестуванні на інгібітор до FVIII отримано позитивний результат нижче 2,0 одиниць Бетезда (ОБ)<sup>108</sup>. Якщо є підозра на вовчаковий антикоагулянт, або якщо зразок містить терапевтичні антикоагулянти, такі як гепарин, або прямі інгібітори до FX або FIIa, може бути корисно підтвердити присутність інгібітора з використанням хромогенного аналізу для вимірювання залишкової активності фактора (а не одностадійного аналізу).

Титр інгібітора  $\geq 0,6$  ОБ/мл слід вважати клінічно значущим<sup>119,12</sup>.

Деякі не-нейтралізуючі антитіла до FVIII, які не визначаються аналізом Неймеген-

Бетезда, можуть бути клінічно релевантні, оскільки вони можуть підсилювати кліренс FVIII, і їх можна виміряти методом ІФА<sup>121-128</sup>.

#### Рекомендація 3.2.35:

Для визначення інгібіторів до FVIII у зразку, що містить більше 5 МО/дл активності FVIII, ВФГ рекомендує перед дослідженням нагрівати зразок до 56°C протягом 30 хвилин і центрифугувати при температурі навколишнього середовища мінімум при 1700 g не менше 5 хвилин.

**ПРИМІТКА.** Межа кількісного визначення інгібітора за методом Неймеген-Бетезда FVIII становить близько 0,6 ОБ/мл.

**ПРИМІТКА.** Аналіз на інгібітор до FVIII за Неймеген-Бетезда вимагає використання забуференої об'єднаної нормальної плазми як джерела FVIII, яку змішують з рівним об'ємом FVIII-дефіцитної плазми для приготування контрольної суміші. **КР**

#### Рекомендація 3.2.36:

Для визначення інгібіторів до FIX в зразку, що містить більше 5 МО/дл активності FIX, ВФГ рекомендує перед дослідженням нагрівати зразок при температурі 56°C протягом 30 хвилин і центрифугувати при температурі навколишнього середовища мінімум при 1700 g не менше 5 хвилин. **КР**

#### Рекомендація 3.2.37:

Для кількісного визначення інгібіторів до FVIII ВФГ рекомендує використовувати аналіз Неймеген-Бетезда.

**ПРИМІТКА.** Аналізи Бетезда виявляють нейтралізуючі антитіла. Невелика частка антитіл до FVIII не є нейтралізуючими, але вони скорочують період напіввиведення FVIII і не можуть бути виявлені в аналізі Бетезда.

**ПРИМІТКА.** У Неймеген-модифікації описано специфічний метод буферизації об'єднаної нормальної плазми; також можна використовувати інші методи буферизації. **КР**

#### Рекомендація 3.2.38:

Для кількісного визначення інгібіторів до FVIII і FIX ВФГ рекомендує використовувати для розрахунку концентрацій інгібіторів тільки залишкову активність FVIII/FIX в діапазоні від 25% до 75% від FVIII/FIX в контрольній суміші.

**ПРИМІТКА.** Найбільш точну концентрацію інгібітора можливо отримати, коли залишкова активність FVIII/FIX близька до 50% від рівня в контрольній суміші. **КР**

#### Рекомендація 3.2.39:

Для кількісного визначення інгібіторів до FVIII з низьким титром (<2 ОБ/мл) ВФГ рекомендує використовувати хромогенний аналіз на FVIII Неймеген-Бетезда для вимірювання залишкової активності FVIII.

**ПРИМІТКА.** Використання хромогенного аналізу на FVIII Неймеген-Бетезда замість одностадійного аналізу на FVIII забезпечує більшу специфічність і знижує можливу варіабельність вимірювання залишкового FVIII, яка може призводити до недостатньої оцінки у такій мірі, що повідомлялося про хибнопозитивний інгібітор, коли насправді інгібітор був відсутній.

#### Генна терапія

Повідомлялося про розбіжності між результатами одностадійного та хромогенного аналізів після генної терапії, спрямованої як на FVIII, так і на FIX.

Результати одностадійних аналізів на FVIII були приблизно в 1,65 рази вище<sup>129</sup> і в 1,5 рази вище<sup>130</sup>, ніж хромогенні аналізи для двох різних методів генної терапії молекулою FVIII з вилученим В-доменом (англ. *B-domain deleted, BDD*), що протилежне тенденції, характерної для КФК FVIII з BDD, де хромогенні аналізи дають завищені результати порівняно з одностадійним аналізом<sup>58,75</sup>.

Результати одностадійних аналізів на FIX варіювали залежно від використаних реактивів, але були вищими за результати, отримані в хромогенних аналізах на FIX у пацієнтів, які отримували генну терапію молекулою FIX з високою специфічною активністю FIX — варіантом Падуя<sup>131</sup>.

#### **Рекомендація 3.2.40:**

Для кількісної оцінки активності FVIII у реципієнтів переносу генів ВФГ рекомендує проводити додаткові дослідження для визначення відносної точності хромогенних і одностадійних аналізів для прогнозування гемостатичного захисту.

**ПРИМІТКА.** Виявилося, що одностадійний аналіз стабільно дає результати активності FVIII, які приблизно в 1,6 рази вищі за результати хромогенного аналізу для різних трансгенних препаратів FVIII. Для точного визначення активності FVIII у реципієнтів може знадобитися побудова кореляційної залежності з активністю FVIII, як плазмового, так і рекомбінантного, і моніторинг клінічної відповіді. **КР**

#### **Рекомендація 3.2.41:**

Для кількісної оцінки активності FIX у реципієнтів переносу генів ВФГ рекомендує проводити додаткові дослідження для визначення відносної точності хромогенних і одностадійних аналізів для прогнозування гемостатичного захисту.

**ПРИМІТКА.** Для генної терапії FIX був використаний варіант FIX Падуя (R338L), тому що він має більш високу специфічну активність, ніж нативний FIX. Виявилося, що одностадійний аналіз стабільно дає результати активності FIX Падуя, які приблизно в 1,6 рази перевищують результати хромогенного аналізу. Для точного визначення активності FIX Падуя у реципієнтів може знадобитися побудова кореляційної залежності з активністю FIX, як плазмового, так і рекомбінантного, і моніторинг клінічної відповіді. **КР**

#### **Підготовка персоналу**

Для отримання точних результатів лаборант або лікар-лаборант, який цікавиться аналізами коагуляції, повинен добре розуміти дані аналізи.

У деяких випадках може бути корисною додаткова підготовка лаборанта або лікаря-лаборанта в спеціалізованому центрі.

### **3.3 Використання спеціального обладнання та реактивів**

#### **Обладнання**

Основне лабораторне обладнання повинне включати водяну баню з температурою 37°C ± 0,5°C для швидкого відтавання заморожених зразків і проведення ручних досліджень будь-яких зразків, для яких автоматизований аналіз був невдалим, а також калібровані автоматизовані піпетки.

Витратні матеріали з пластику і скла, використовувані при коагуляційному тестуванні, не можна використовувати повторно.

Автоматизовані коагулометри мають значні переваги порівняно зі звичайними методами деяких напівавтоматів, зокрема, підвищену точність вимірювань, набір можливих аналізів і, в деяких випадках, автоматичне виявлення проблем на переданалітичному етапі.

*Вибір коагулометрів*

Важливі міркування при виборі коагулометрів включають в себе:

- набір можливих аналізів;
- експлуатаційні вимоги, включаючи обслуговування і реагування на поломки;
- пропускну здатність;
- порівнянність результатів на основному аналізаторі з будь-якими резервними методами;
- сумісність з пробірками для взяття проб крові і контейнерами для зберігання плазми при місцевому використанні; та
- безпечність.

Необхідна інформація щодо продуктивності системи. Її можна отримати з різних джерел, включаючи опубліковану літературу та дані виробників, але також може знадобитися певна міра оцінки фахівцем на місці. Існують докладні посібники з вибору та оцінки аналізаторів<sup>132,133</sup>.

### Реактиви

Правильною практикою є забезпечення безперервності поставок обраних реактивів, при цьому особлива увага приділяється безперервності партій і тривалому терміну зберігання. Цього можна досягти, звертаючись до постачальника з проханням про збереження певних партій для лабораторії, якщо це можливо.

Різні марки реактивів можуть мати різну чутливість і не повинні використовуватися в парі, якщо тільки це не робиться з певною метою.

Для всіх методів повинен бути визначений нормальний референтний діапазон. Опубліковане практичне керівництво з цього питання<sup>1</sup>, а для аналізів на основі АЧТЧ необхідно враховувати умови збору та обробки проб, що використовуються на місцевому рівні.

### 3.4 Забезпечення якості

Процедури забезпечення якості охоплюють всі аспекти процесу діагностики — від взяття проб, розділення фракцій крові та аналізу, а також здійснення внутрішнього контролю якості (ВКЯ) — до подання звіту про результат і забезпечення того, щоб він був доступний лікарю протягом відповідного часу.

#### Внутрішній контроль якості

Внутрішній контроль якості використовується для того, щоб встановити, чи дає серія методів і процедур стабільний результат протягом певного періоду часу.

Заходи ВКЯ вживаються для забезпечення того, щоб результати лабораторних досліджень були достатньо надійними для надання допомоги у прийнятті клінічних рішень, моніторингу терапії та діагностиці порушень гемостазу.

Графічне відображення результатів контролю якості, наприклад у вигляді діаграм Леві-Дженнінгса, може полегшити аналіз тенденцій у результатах ВКЯ.

#### Зовнішня оцінка якості

Зовнішня оцінка якості (ЗОЯ) допомагає визначити ступінь узгодженості між результатами місцевих лабораторій та результатами, отриманими іншими центрами.

Міжнародна система зовнішньої оцінки якості ВФГ (англ. *External Quality Assessment Scheme, IEQAS*) спеціально розроблена для задоволення потреб центрів лікування гемофілії по всьому світу. Ця система включає аналізи, що мають відношення до діагностики та лікування порушень гемостазу. Деталі цієї схеми, яка проводиться спільно з Національною службою зовнішньої оцінки якості Сполученого Королівства (UK NEQAS) з досліджень коагуляції у Шеффільді (Сполучене Королівство) можна дізнатися з ресурсів ВФГ<sup>134</sup>.

Для того щоб лабораторія досягла високого рівня надійності випробувань і успішно брала участь в програмі зовнішньої оцінки якості, вона повинна мати доступ до відповідних

реагентів і методів проведення, а також відповідну кількість належним чином підготовленого персоналу.

#### Рекомендація 3.4.1:

**ВФГ наполегливо рекомендує лабораторіям гемостазу впроваджувати програми забезпечення якості для всіх лабораторних систем, щоб забезпечити дотримання належних і надійних процедур лабораторного аналізу крові та звітності при діагностиці і лікуванні гемофілії. **КР****

#### Рекомендація 3.4.2:

**Для скринінгових тестів на гемостаз ВФГ рекомендує проводити внутрішній контроль якості з принаймні двома рівнями внутрішнього контролю якості зразків (нормальних і аномальних зразків плазми) для всіх тестових партій не рідше одного разу на день. **КР****

#### Рекомендація 3.4.3:

**ВФГ наполегливо рекомендує клінічним лабораторіям регулярно брати участь у зовнішній оцінці якості кожного аналізу, що використовується для діагностики та лікування гемофілії.**

**ПРИМІТКА. Участь у міжнародній системі зовнішньої оцінки якості ВФГ (IEQAS) дозволяє лабораторіям удосконалити і стандартизувати лабораторні дослідження на гемофілію. **КР****

## ЛІТЕРАТУРА

1. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. *Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual*, 2nd ed. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2010. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1283.pdf>. Accessed September 12, 2019.
2. Venema CL, Schutgens REG, Fischer K. Pathophysiological mechanisms of endogenous FVIII release following strenuous exercise in non-severe haemophilia: a review. *Thromb Haemost.* 2017;117(12):2237-2242.
3. Austin AW, Wirtz PH, Patterson SM, Stutz M, von Kanel R. Stress-induced alterations in coagulation: assessment of a new hemoconcentration correction technique. *Psychosom Med.* 2012;74(3):288-295.
4. Delbruck C, Miesbach W. The course of von Willebrand factor and factor VIII activity in patients with von Willebrand disease during pregnancy. *Acta Haematol.* 2019;142(2):71-78.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. *CLSI H21-A5 Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays*, 5th ed. Vol. 28, No. 5. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. [https://clsi.org/media/1399/h21a5\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1399/h21a5_sample.pdf). Accessed September 12, 2019.
6. Heil W, Grunewald R, Amend M, Heins M. Influence of time and temperature on coagulation analytes in stored plasma. *Clin Chem Lab Med.* 1998;36(7):459-462.
7. Adcock Funk DM, Lippi G, Favalaro EJ. Quality standards for sample processing, transportation, and storage in hemostasis testing. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(6):576-585.
8. Omidkhoda A, Tabatabaei MR, Atarodi K, Karimi K, Froushani AR, Pourfathollah AA. A comparative study of the effects of temperature, time and factor VIII assay type on factor VIII activity in cryoprecipitate in Iran. *Blood Transfus.* 2011;9(4):394-399.
9. Feng L, Zhao Y, Zhao H, Shao Z. Effects of storage time and temperature on coagulation tests and factors in fresh plasma. *Sci Rep.* 2014;4:3868.
10. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Lima-Oliveira G, Guidi GC, Favalaro EJ. Quality

- standards for sample collection in coagulation testing. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(6):565-575.
11. Favaloro EJ, Soltani S, McDonald J. Potential laboratory misdiagnosis of hemophilia and von Willebrand disorder owing to cold activation of blood samples for testing. *Am J Clin Pathol.* 2004;122(5):686-692.
  12. Espenhain Landgrebe L, Schlosser Mose L, Palarasah Y, Sidelmann JJ, Bladbjerg EM. The effects of sampling from a peripheral venous catheter compared to repeated venepunctures on markers of coagulation, inflammation, and endothelial function. *Scand J Clin Lab Invest.* 2019;79(8):584-589.
  13. Marlar RA, Potts RM, Marlar AA. Effect on routine and special coagulation testing values of citrate anticoagulant adjustment in patients with high hematocrit values. *Am J Clin Pathol.* 2006;126(3):400-405.
  14. Siegel JE, Swami VK, Glenn P, Peterson P. Effect (or lack of it) of severe anemia on PT and APTT results. *Am J Clin Pathol.* 1998;110(1):106-110.
  15. Woodhams B, Girardot O, Blanco MJ, Colesse G, Gourmelin Y. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001;12(4):229-236.
  16. Woolley A, Golmard JL, Kitchen S. Effects of haemolysis, icterus and lipaemia on coagulation tests as performed on Stago STA-Compact-Max analyser. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(4):375-388.
  17. Lippi G, Plebani M, Favaloro EJ. Interference in coagulation testing: focus on spurious hemolysis, icterus, and lipemia. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(3):258-266.
  18. Laga AC, Cheves TA, Sweeney JD. The effect of specimen hemolysis on coagulation test results. *Am J Clin Pathol.* 2006;126(5):748-755.
  19. Clinical and Laboratory Standards Institute. *CLSI H47-A2 One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test*, 2nd ed. Vol. 28, No. 20. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. [https://clsi.org/media/1394/h47a2\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1394/h47a2_sample.pdf). Accessed September 12, 2019.
  20. Girolami A, Scarparo P, Bonamigo E, Treleani M, Lombardi AM. Homozygous FVII deficiencies with different reactivity towards tissue thromboplastins of different origin. *Hematology.* 2012;17(6):350-354.
  21. Bowyer A, Smith J, Woolley AM, et al. The investigation of a prolonged APTT with specific clotting factor assays is unnecessary if an APTT with Actin FS is normal. *Int J Lab Hematol.* 2011;33(2):212-218.
  22. Jennings I, Kitchen DP, Kitchen S, Woods TA, Walker ID. Investigation of a prolonged APTT: different approaches taken by laboratories to achieve the same diagnosis. *Int J Lab Hematol.* 2013;35(2):177-182.
  23. Bick RL. Laboratory evaluation of platelet dysfunction. *Clin Lab Med.* 1995;15(1):1-38.
  24. Rodgers RP, Levin J. Bleeding time revisited. *Blood.* 1992;79(9):2495-2497.
  25. Kitchen S, Signer-Romero K, Key NS. Current laboratory practices in the diagnosis and management of haemophilia: a global assessment. *Haemophilia.* 2015;21(4):550-557.
  26. Gomez K, Chitlur M, GEHEP panel. Survey of laboratory tests used in the diagnosis and evaluation of haemophilia A. *Thromb Haemost* 2013;109(4):738-743.
  27. Kitchen S, Blakemore J, Friedman KD, et al. A computer-based model to assess costs associated with the use of factor VIII and factor IX one-stage and chromogenic activity assays. *J Thromb Haemost.* 2016;14(4):757-764.
  28. Al-Samkari H, Croteau SE. Shifting landscape of hemophilia therapy: implications for current clinical laboratory coagulation assays. *Am J Hematol.* 2018;93(8):1082-1090.
  29. Gouws W, Botha E, Visser A. Method validation and clinical utility of chromogenic factor VIII assay compared to one-stage assay. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;37(2):210-215.
  30. Kusch M, Grundmann C, Keitel S, Konig H. Factor VIII assay mimicking in vivo coagulation conditions. *Haemophilia.* 2014;20(2):e164-e170.
  31. Bangham DR, Biggs R, Brozovic M, Denson KW, Skegg JL. A biological standard for



- measurement of blood coagulation factor VIII activity. *Bull World Health Organ.* 1971;45(3):337-351.
32. Hubbard AR, Rigsby P, Barrowcliffe TW. Measuring factor IX activity of nonacog beta pegol with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study. *Thromb Haemost.* 2001;85(4):634-638.
  33. Hubbard AR, Heath AB. Standardization of factor VIII and von Willebrand factor in plasma: calibration of the WHO 5th International Standard (02/150). *J Thromb Haemost.* 2004;2(8):1380-1384.
  34. Hubbard AR, Rigsby P, Barrowcliffe TW. Standardisation of factor VIII and von Willebrand factor in plasma: calibration of the 4th International Standard (97/586). *Thromb Haemost.* 2001;85(4):634-638.
  35. Tang N, Yin S. An easy method to eliminate the effect of lupus anticoagulants in the coagulation factor assay. *Clin Lab.* 2016;62(7):1363-1365.
  36. Bonar R, Favalaro EJ, Mohammed S, et al. The effect of the direct factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban on haemostasis tests: a comprehensive assessment using in vitro and ex vivo samples. *Pathology.* 2016;48(1):60-71.
  37. Lattes S, Appert-Flory A, Fischer F, Jambou D, Toulon P. Measurement of factor VIII activity using one-stage clotting assay: a calibration curve has not to be systematically included in each run. *Haemophilia.* 2011;17(1):139-142.
  38. Guy S, Sermon-Cadd AM, Shepherd FM, Kitchen S, Bowyer AE. A cost-effective approach to factor assay calibration using a truncated live calibration curve. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(5):679-683.
  39. Duncan EM, Duncan BM, Tunbridge LJ, Lloyd JV. Familial discrepancy between the one-stage and two-stage factor VIII methods in a subgroup of patients with haemophilia A. *Br J Haematol.* 1994;87(4):846-848.
  40. Oldenburg J, Pavlova A. Discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assay results can lead to misdiagnosis of haemophilia A phenotype. *Hamostaseologie.* 2010;30(4):207-211.
  41. Duncan EM, Rodgers SE, McRae SJ. Diagnostic testing for mild hemophilia A in patients with discrepant one-stage, two-stage, and chromogenic factor VIII: C assays. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(3):272-282.
  42. Moser KA, Adcock Funk DM. Chromogenic factor VIII activity assay. *Am J Hematol.* 2014;89(7):781-784.
  43. Bowyer AE, Van Veen JJ, Goodeve AC, Kitchen S, Makris M. Specific and global coagulation assays in the diagnosis of discrepant mild hemophilia A. *Haematologica.* 2013;98(12):1980-1987.
  44. Pavlova A, Delev D, Pezeshkpoor B, Muller J, Oldenburg J. Haemophilia A mutations in patients with non-severe phenotype associated with a discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assays. *Thromb Haemost.* 2014;111(5):851-861.
  45. Trossaert M, Lienhart A, Nougier C, et al. Diagnosis and management challenges in patients with mild haemophilia A and discrepant FVIII measurements. *Haemophilia.* 2014;20(4):550-558.
  46. Trossaert M, Boisseau P, Quemener A, et al. Prevalence, biological phenotype and genotype in moderate/mild hemophilia A with discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity. *J Thromb Haemost.* 2011;9(3):524-530.
  47. Bowyer AE, Goodeve A, Liesner R, Mumford AD, Kitchen S, Makris M. p.Tyr365Cys change in factor VIII: haemophilia A, but not as we know it. *Br J Haematol.* 2011;154(5):618-625.
  48. Lyall H, Hill M, Westby J, Grimley C, Dolan G. Tyr346—>Cys mutation results in factor VIII: C assay discrepancy and a normal bleeding phenotype—is this mild haemophilia A? *Haemophilia.* 2008;14(1):78-80.
  49. Stufano F, Baronciani L, Peyvandi F. *Diagnosis of von Willebrand Disease: Phenotypic Characterization.* Treatment of Hemophilia Monograph No. 55. Montreal, Canada: World

- Federation of Hemophilia, 2017. <https://elearning.wfh.org/resource/diagnosis-von-willebrand-disease-phenotypic-characterization>. Accessed February 24, 2020.
50. Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, et al. Performance evaluation of Revohem<sup>TM</sup> FVIII chromogenic and Revohem<sup>TM</sup> FIX chromogenic in the CS-5100 autoanalyser. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(5):664-670.
  51. Horn C, Negrier C, Kalina U, Seifert W, Friedman KD. Performance of a recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin in one-stage clotting assays. *J Thromb Haemost*. 2019;17(1):138-148.
  52. Bowyer AE, Hillarp A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring factor IX activity of nonacog beta pegol with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-center study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1428-1435.
  53. Kihlberg K, Strandberg K, Rosen S, Ljung R, Astermark J. Discrepancies between the one-stage clotting assay and the chromogenic assay in haemophilia B. *Haemophilia*. 2017;23(4):620-627.
  54. Kershaw GW, Dissanayake K, Chen VM, Khoo TL. Evaluation of chromogenic factor IX assays by automated protocols. *Haemophilia*. 2018;24(3):492-501.
  55. Bakhtiari K, Kamphuisen PW, Mancuso ME, et al. Clot lysis phenotype and response to recombinant factor VIIa in plasma of haemophilia A inhibitor patients. *Br J Haematol*. 2013;162(6):827-835.
  56. Khanum F, Collins PW, Harris RL, Bowen DJ. Characterization of F8 defects in haemophilia A in Pakistan: investigation of correlation between mutation type and the in vitro thrombin generation assay. *Haemophilia*. 2014;20(2):287-293.
  57. Gilmore R, Harmon S, Gannon C, Byrne M, O'Donnell JS, Jenkins PV. Thrombin generation in haemophilia A patients with mutations causing factor VIII assay discrepancy. *Haemophilia*. 2010;16(4):671-674.
  58. Kitchen S, Tiefenbacher S, Gosselin R. Factor activity assays for monitoring extended half-life FVIII and factor IX replacement therapies. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(3):331-337.
  59. Hubbard AR, Dodt J, Lee T, et al. Recommendations on the potency labelling of factor VIII and factor IX concentrates. *J Thromb Haemost*. 2013;11(5):988-989.
  60. Gray E, Kitchen S, Bowyer A, et al. Laboratory measurement of factor replacement therapies in the treatment of congenital haemophilia: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia*. 2019;00:1-11.
  61. Pruthi RK. Laboratory monitoring of new hemostatic agents for hemophilia. *Semin Hematol*. 2016;53(1):28-34.
  62. St Ledger K, Feussner A, Kalina U, et al. International comparative field study evaluating the assay performance of AFSTYLA in plasma samples at clinical hemostasis laboratories. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):555-564.
  63. CSL Behring. AFSTYLA<sup>®</sup>, antihemophilic factor (recombinant), single chain lyophilized powder for solution for intravenous injection [U.S. prescribing information]. Lengnau, Switzerland: CSL Behring. Revised 12/2019.
  64. Bowyer A, Key N, Dalton D, Kitchen S, Makris M. The coagulation laboratory monitoring of Afstyla single-chain FVIII concentrate. *Haemophilia*. 2017;23(5):e469-e470.
  65. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia*. 2016;22(4):487-498.
  66. Church N, Leong L, Katterle Y, et al. Factor VIII activity of BAY 94-9027 is accurately measured with most commonly used assays: results from an international laboratory study. *Haemophilia*. 2018;24(5):823-832.
  67. Kitchen S, Beckmann H, Katterle Y, Bruns S, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M. BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from an international comparative laboratory field study. *Haemophilia*. 2016;22(3):e192-e199.

68. Kitchen S, Jennings I, Makris M, Kitchen DP, Woods TA, Walker ID. Factor VIII assay variability in postinfusion samples containing full length and B-domain deleted FVIII. *Haemophilia*. 2016;22(5):806-812.
69. Turecek PL, Romeder-Finger S, Apostol C, et al. A world-wide survey and field study in clinical haemostasis laboratories to evaluate FVIII:C activity assay variability of ADYNOVATE and OBIZUR in comparison with ADVATE. *Haemophilia*. 2016;22(6):957-965.
70. Viuff D, Barrowcliffe T, Saugstrup T, Ezban M, Lillicrap D. International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance. *Haemophilia*. 2011;17(4):695-702.
71. Jacquemin M, Vodolazkaia A, Toelen J, et al. Measurement of B-domain-deleted ReFacto AF activity with a product-specific standard is affected by choice of reagent and patient-specific factors. *Haemophilia*. 2018;24(4):675-682.
72. Cauchie M, Toelen J, Peerlinck K, Jacquemin M. Practical and cost-effective measurement of B-domain deleted and full-length recombinant FVIII in the routine haemostasis laboratory. *Haemophilia*. 2013;19(3):e133-e138.
73. Morfini M, Cinotti S, Bellatreccia A, et al. A multicenter pharmacokinetic study of the B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate using different assays and standards. *J Thromb Haemost*. 2003;1(11):2283-2289.
74. Ingerslev J, Jankowski MA, Weston SB, Charles LA, ReFacto Field Study Participants. Collaborative field study on the utility of a BDD factor VIII concentrate standard in the estimation of BDDr factor VIII: C activity in hemophilic plasma using one-stage clotting assays. *J Thromb Haemost*. 2004;2(4):623-628.
75. Santoro C, Iorio A, Ferrante F, et al. Performance of recalibrated ReFacto laboratory standard in the measurement of FVIII plasma concentration via the chromogenic and one-stage assays after infusion of recalibrated ReFacto (B-domain deleted recombinant factor VIII). *Haemophilia*. 2009;15(3):779-787.
76. Powell JS, Josephson NC, Quon D, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*. 2012;119(13):3031-3037.
77. McCue J, Kshirsagar R, Selvitelli K, et al. Manufacturing process used to produce long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Biologicals*. 2015;43(4):213-219.
78. Sommer JM, Moore N, McGuffie-Valentine B, et al. Comparative field study evaluating the activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in plasma samples at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia*. 2014;20(2):294-300.
79. Kitchen S, Jennings I, Makris M, Kitchen DP, Woods TAL, Walker ID. Clotting and chromogenic factor VIII assay variability in post-infusion and spiked samples containing full-length recombinant FVIII or recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII<sub>Fc</sub>). *Int J Lab Hematol*. 2019;41(2):176-183.
80. Hillarp A, Bowyer A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring FVIII activity of glycopegylated recombinant factor VIII, N8-GP, with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study. *Haemophilia*. 2017;23(3):458-465.
81. Pickering W, Hansen M, Kjalke M, Ezban M. Factor VIII chromogenic assays can be used for potency labeling and postadministration monitoring of N8-GP. *J Thromb Haemost*. 2016;14(8):1579-1587.
82. Persson E, Foscolo T, Hansen M. Reagent-specific underestimation of turoctocog alfa pegol (N8-GP) clotting activity owing to decelerated activation by thrombin. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(1):114-120.
83. Ezban M, Hansen M, Kjalke M. An overview of turoctocog alfa pegol (N8-GP; ESPEROCT<sup>®</sup>) assay performance: implications for postadministration monitoring. *Haemophilia*. 2020;26:156-163.
84. Hegemann I, Koch K, Clausen WHO, Ezban M, Brand-Staufer B. Evaluation of N8-GP activity using a one-stage clotting assay: a single-center experience. *Acta Haematol*. 2019;1-5.
85. Tiefenbacher S, Clausen WHO, Hansen M, Lutzhoft R, Ezban M. A field study evaluating the

- activity of N8-GP in spiked plasma samples at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia*. 2019;25(5):893-901.
86. Gu JM, Ramsey P, Evans V, et al. Evaluation of the activated partial thromboplastin time assay for clinical monitoring of PEGylated recombinant factor VIII (BAY 94-9027) for haemophilia A. *Haemophilia*. 2014;20(4):593-600.
  87. Bulla O, Poncet A, Alberio L, et al. Impact of a product-specific reference standard for the measurement of a PEGylated rFVIII activity: the Swiss Multicentre Field Study. *Haemophilia*. 2017;23(4):e3 35-e339.
  88. Weber A, Engelmaier A, Mohr G, Haindl S, Schwarz HP, Turecek PL. Selective functional activity measurement of a PEGylated protein with a modification-dependent activity assay. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;132:207-214.
  89. Vanguru VR, Kershaw G, Konda M, Chen VM. Laboratory monitoring issues in recombinant porcine FVIII replacement in acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;24(2):e70-e74.
  90. Wilmot HV, Hogwood J, Gray E. Recombinant factor IX: discrepancies between one-stage clotting and chromogenic assays. *Haemophilia*. 2014;20(6):891-897.
  91. Sommer JM, Buyue Y, Bardan S, et al. Comparative field study: impact of laboratory assay variability on the assessment of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) activity. *Thromb Haemost*. 2014;112(5):932-940.
  92. Bowyer AE, Shepherd MF, Kitchen S, Maclean RM, Makris M. Measurement of extended half-life recombinant factor IX products in clinical practice. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(2):e46-e49.
  93. Rosen P, Rosen S, Ezban M, Persson E. Overestimation of N-glyco-PEGylated factor IX activity in a one-stage factor IX clotting assay owing to silica-mediated premature conversion to activated factor IX. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1420-1427.
  94. Tiefenbacher S, Bohra R, Amiral J, et al. Qualification of a select one-stage activated partial thromboplastin time-based clotting assay and two chromogenic assays for the post-administration monitoring of nonacog beta pegol. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1901-1912.
  95. Ezban M, Hermit MB, Persson E. FIXing postinfusion monitoring: assay experiences with N9-GP (nonacog beta pegol; Refixia<sup>®</sup>; Rebiny<sup>®</sup>). *Haemophilia*. 2019;25(1):154-161.
  96. Blair HA. Emicizumab: a review in haemophilia A. *Drugs*. 2019;79(15):1697-1707.
  97. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017;130(23):2463-2468.
  98. Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and interferences of emicizumab, a humanised bispecific antibody mimicking activated factor VIII cofactor function, on coagulation assays. *Thromb Haemost*. 2019;119(7):1084-1093.
  99. Jenkins PV, Bowyer A, Burgess C, et al. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia*. 2020;26:151-155.
  100. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem*. 2019;65(2):254-262.
  101. 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):786-793.
  102. 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):752-759.
  103. Duncan E, Collecutt M, Street A. Nijmegen-Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors. *Methods Mol Biol*. 2013;992:321-333.
  104. Torita S, Suehisa E, Kawasaki T, et al. Development of a new modified Bethesda method for coagulation inhibitors: the Osaka modified Bethesda method. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(3):185-189.
  105. Favaloro EJ, Bonar R, Kershaw G, et al. Laboratory identification of factor VIII inhibitors in the

- real world: the experience from Australasia. *Haemophilia*. 2010;16(4):662-670.
106. Kershaw GW, Chen LS, Jayakodi D, Dunkley SM. Validation of 4% albumin as a diluent in the Bethesda Assay for FVIII inhibitors. *Thromb Res*. 2013;132(6):735-741.
  107. Kershaw G. Detection and measurement of factor inhibitors. *Methods Mol Biol*. 2017;1646:295-304.
  108. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: a review. *Haemophilia*. 2018;24(2):186-197.
  109. Miller CH, Platt SJ, Rice AS, Kelly F, Soucie JM. Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Validation of Nijmegen-Bethesda assay modifications to allow inhibitor measurement during replacement therapy and facilitate inhibitor surveillance. *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):1055-1061.
  110. Verbruggen B, Dardikh M, Polenewen R, van Duren C, Meijer P. The factor VIII inhibitor assays can be standardized: results of a workshop. *J Thromb Haemost*. 2011;9(10):2003-2008.
  111. Batty P, Hart DP, Platton S. Optimization of pre-analytical heat treatment for inhibitor detection in haemophilia A. *Int J Lab Hematol*. 2018; 40: 561-568.
  112. Boylan B, Miller CH. Effects of pre-analytical heat treatment in factor VIII (FVIII) inhibitor assays on FVIII antibody levels. *Haemophilia*. 2018;24(3):487-491.
  113. Millner AH, Tiefenbacher S, Robinson M, Boesen HT. A variation of the Nijmegen-Bethesda assay using heat or a novel heat/cold pretreatment for the detection of FIX inhibitors in the presence of residual FIX activity. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(6):639-647.
  114. Rampersad AG, Boylan B, Miller CH, Shapiro A. Distinguishing lupus anticoagulants from factor VIII inhibitors in haemophilic and non-haemophilic patients. *Haemophilia*. 2018;24(5):807-814.
  115. Miller CH, Boylan B, Shapiro AD, Lentz SR, Wicklund BM. Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Limit of detection and threshold for positivity of the Centers for Disease Control and Prevention assay for factor VIII inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1971-1976.
  116. de Lima Montalvao SA, Tucunduva AC, de Almeida Sambo AL, De Paula EV, de Souza Medina S, Ozelo MC. Heat treatment of samples improve the performance of the Nijmegen-Bethesda assay in hemophilia A patients undergoing immune tolerance induction. *Thromb Res*. 2015;136(6):1280-1284.
  117. Miller CH, Rice AS, Boylan B, et al. Comparison of clot-based, chromogenic and fluorescence assays for measurement of factor VIII inhibitors in the US Hemophilia Inhibitor Research Study. *J Thromb Haemost*. 2013;11(7):1300-1309.
  118. Lewis KB, Hughes RJ, Epstein MS, et al. Phenotypes of allo- and autoimmune antibody responses to FVIII characterized by surface plasmon resonance. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e61120.
  119. 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 Haemost*. 1995;73(2):247-251.
  120. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
  121. Klintman J, Hillarp A, Berntorp E, Astermark J. Long-term anti-FVIII antibody response in Bethesda-negative haemophilia A patients receiving continuous replacement therapy. *Br J Haematol*. 2013;163(3):385-392.
  122. Patil R, Chandrakala S, Parihar A, Mohite A, Shetty S. Role of lupus anticoagulants in immediate acting inhibitor positivity in congenital haemophilia A patients. *Thromb Res*. 2018;172:29-35.
  123. Batty P, Moore GW, Platton S, et al. Diagnostic accuracy study of a factor VIII ELISA for detection of factor VIII antibodies in congenital and acquired haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):804-811.
  124. Hofbauer CJ, Whelan SF, Hirschler M, et al. Affinity of FVIII-specific antibodies reveals major differences between neutralizing and non-neutralizing antibodies in humans. *Blood*.

- 2015;125(7):1180-1188.
125. Klintman J, Hillarp A, Donfield S, Berntorp E, Astermark J. Antibody formation and specificity in Bethesda-negative brother pairs with haemophilia A. *Haemophilia*. 2013;19(1):106-112.
  126. Sahud M, Zhukov O, Mo K, Popov J, Dlott J. False-positive results in ELISA-based anti FVIII antibody assay may occur with lupus anticoagulant and phospholipid antibodies. *Haemophilia*. 2012;18(5):777-781.
  127. Irigoyen MB, Primiani L, Felippo M, et al. A flow cytometry evaluation of anti-FVIII antibodies: correlation with ELISA and Bethesda assay. *Haemophilia*. 2011;17(2):267-274.
  128. Kim SY, Kang SY, Lee WI. Comparative measurement of FVIII inhibitors in hemophilia A patients using ELISA and the Bethesda assay. *Korean J Lab Med*. 2010;30(3):260-263.
  129. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, et al. AAV5-factor VIII gene transfer in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2519-2530.
  130. Konkle BA, Stine K, Visweshwar N, et al. Updated follow-up of the Alta study, a phase 1/2, open label, adaptive, dose-ranging study to assess the safety and tolerability of SB-525 gene therapy in adult patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134(Supplement 1):2060.
  131. Robinson M, George LA, Samelson-Jones BJ, et al. Activity of a FIX-Padua transgene product in commonly used FIX: C one-stage and chromogenic assay systems following PF-06838435 (SPK-9001) gene delivery. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):2198.
  132. Clinical and Laboratory Standards Institute. *CLSI H57-A Protocol for the Evaluation, Validation, and Implementation of Coagulometers*. Vol. 28, No. 4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. [https://clsi.org/media/1389/h57a\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1389/h57a_sample.pdf). Accessed September 12, 2019.
  133. Gardiner C, Kitchen S, Dauer RJ, Kottke-Marchant K, Adcock DM. Recommendations for evaluation of coagulation analyzers. *Lab Hematol*. 2006;12(1):32-38.
  134. Jennings I, Kitchen DP, Woods TA, Kitchen S, Walker ID, Preston FE. Laboratory performance in the World Federation of Hemophilia EQA programme, 2003-2008. *Haemophilia*. 2009;15(2):571-577.

## Розділ 4. Генетичні дослідження

### 4.1 Вступ

Генетична діагностика гемофілії має важливе значення для визначення біології захворювання, встановлення діагнозу у тяжких випадках, прогнозування ризику розвитку інгібіторів, виявлення жінок-носіїв і надання пренатальної діагностики за бажанням<sup>1</sup>.

Аналіз генотипу слід пропонувати всім людям із гемофілією та членам їхніх родин, які перебувають у «групі ризику».

Стратегії генетичного тестування визначаються параметрами фенотипу відповідно до результатів лабораторної діагностики коагуляції, а також сімейним родоводом. Тому дуже важливо, щоб такі дані були надані лабораторії генетичного тестування. Точне тлумачення основного виявленого варіанту (або декількох варіантів) залежить від підтверджуючих фенотипових даних і сімейного анамнезу пацієнта<sup>2-5</sup>.

Генетичне консультування для людей із гемофілією та їхніх родин є важливим етапом перед проведенням генетичного тестування. Воно включає отримання інформованої згоди від пацієнта, одного з батьків або законного опікуна, що вимагає як дозволу на проведення тестування, так і їхнього навчання, щоб вони повністю розуміли процедуру тестування, переваги й обмеження тесту та можливі наслідки результатів дослідження<sup>6,7</sup>.

Під час генетичного консультування пацієнти повинні також отримати інформацію та поради щодо пренатальної діагностики (ПНД), ведення вагітності та пологів у носіїв гемофілії, а також передімплантаційної генетичної діагностики (ПІГД). Важливо знати та дотримуватися

відповідних законів, що регулюють такі процедури у країні, де надається послуга.

Генетичне тестування не завжди дозволяє виявити основний варіант, пов'язаний із фенотипом гемофілії. Генетичне консультування повинне підкреслити цю можливість для людини, котру направили на генетичне тестування (див. Розділ 9: «Специфічні питання лікування гемофілії» — «Носії» — «Генетичне консультування» — «Соціально-психологічна підтримка»).

Лабораторії генетичної діагностики повинні дотримуватися суворих протоколів і процедур, які вимагають:

- знань та досвіду у сфері генетичного лабораторного тестування;
- використання відповідних дослідних платформ;
- знань та досвіду у тлумаченні генетичних варіантів, виявлених у зв'язку з гемофілією;
- використання відповідних інтерпретаційних платформ для дослідження варіантів;
- використання відповідної номенклатури для опису варіантів і відповідних систем класифікації для визначення патогенності варіантів;
- внутрішніх процедур контролю якості;
- участі у періодичній акредитації, де це можливо;
- участі у схемах зовнішньої оцінки якості (СЗОЯ), де це можливо.

Інтерпретація результатів генетичного тестування повинна проводитися вченими, які мають знання та досвід у генетиці гемофілії.

Можливість обговорення генетичних результатів між лікарем, котрий замовляє дослідження, і лаборантом, що надає результат, є важливим положенням служби генетичної діагностики.

#### **Рекомендація 4.1.1:**

**Для людей із гемофілією ВФГ рекомендує пропонувати генетичне тестування для виявлення конкретного основного генетичного варіанту, пов'язаного з їхнім порушенням коагуляції.**

#### **Рекомендація 4.1.2:**

**Для облігатних носіїв гемофілії та жінок, що перебувають «у групі ризику», родичів людей із гемофілією або потенційних носіїв гемофілії ВФГ рекомендує пропонувати генетичне тестування на попередньо ідентифікований генетичний варіант у гені *F8* або *F9*.**

#### **Рекомендація 4.1.3:**

**Для жінок із низьким рівнем фенотипової коагуляції FVIII або FIX ВФГ рекомендує пропонувати дослідження генетичної/епігенетичної основи фенотипу.**

#### **Рекомендація 4.1.4:**

**Для облігатних носіїв гемофілії та жінок, що перебувають «у групі ризику», родичів людей із гемофілією або потенційних носіїв гемофілії ВФГ рекомендує включити детальний сімейний родовід у документи для направлення на генетичне тестування.**

#### **Рекомендація 4.1.5:**

**Особам із підозрою на гемофілію та потенційним носіям гемофілії ВФГ наполегливо рекомендує проводити фенотиповий скринінг на рівень FVIII або FIX, антиген фактора фон Віллебранда (VWF) та визначення активності VWF перед направленням на генетичне тестування.**

#### **Рекомендація 4.1.6:**

**Людам із гемофілією, облігатним носіям гемофілії, родичам та жінкам, що**

перебувають «у групі ризику», або особам із низьким рівнем фактора згортання крові ВФГ рекомендує детальні генетичні консультації перед тим, як пропонувати генетичне тестування.

**ПРИМІТКА.** Генетичне консультування повинне включати обговорення експериментальних обмежень молекулярних результатів відповідно до практичних підходів.

**ПРИМІТКА.** Генетичне консультування повинне включати обговорення можливості випадкового виявлення інших варіантів у генах, відмінних від *F8* або *F9*, якщо методологія, що використовується дослідницькою лабораторією (наприклад, секвенування наступного покоління — СНП), здатне виявляти такі генетичні варіації.

**ПРИМІТКА.** Генетичне консультування повинен проводити генетичний консультант, за можливості. У випадку його відсутності генетичну консультацію може надавати медичний працівник, який обізнаний з генетикою гемофілії.

#### Рекомендація 4.1.7:

Для усіх пацієнтів, направлених на генетичне тестування, ВФГ рекомендує отримувати інформовану згоду пацієнта, батьків чи законного опікуна. Для цього потрібні як дозвіл на проведення тестування, так і їхнє навчання, щоб упевнитися, що вони повністю розуміють процедуру тестування, переваги й обмеження тесту, а також можливі наслідки результатів тестування.

**ПРИМІТКА.** Можливо, клініцисту або генетичному консультанту знадобиться отримати та задокументувати письмову інформовану згоду відповідно до місцевих нормативних актів та практики.

## 4.2 Показання до генетичного дослідження

Генетичне тестування зазвичай проводять у всіх людей з ознаками порушення гемостазу (пробандах), а також родичів жіночої статі, котрі перебувають «у групі ризику».

В ідеалі варіант захворювання, що викликає хворобу, спочатку слід ідентифікувати у пробанда або в обов'язкового (облігатного) носія. Усі інші потенційні носії можуть бути згодом перевірені на цей варіант для підтвердження або виключення статусу носія.

Якщо ні пробанд, ні обов'язковий носій не доступні для тестування, генетичну оцінку можна також провести у потенційного носія. Однак, якщо варіант, який спричиняє хворобу, не виявлено, у звіті слід чітко зазначити, що неможливість виявлення генетичних варіантів за допомогою існуючих методів не виключає статусу носія.

Носії гемофілії демонструють широкий діапазон рівнів факторів, приблизно 30% мають рівні <40 МО/дл<sup>8</sup>. Жінки та дівчата з низьким або пограничним рівнем можуть мати ряд симптомів підвищеної схильності до кровотеч, які зазвичай відповідають легкій гемофілії, але можуть виникнути й більш серйозні симптоми кровотеч<sup>9,10</sup>.

Окрім гетерозиготності варіанту, який спричиняє хворобу, низький рівень фактора у носіїв гемофілії може бути пов'язаний з іншими епігенетичними факторами, такими як інактивація X-хромосоми (ИХХ)<sup>11,12</sup> або система груп крові АВО<sup>13</sup>.

Вагітним жінкам, котрі є підтвердженими носіями варіанту *F8* або *F9*, може бути запропоновано неінвазивне тестування для визначення статі плода, який вони несуть, з метою інформування щодо подальших варіантів пренатальної діагностики у плода чоловічої статі. Це досягається аналізом позаклітинної ДНК плода в материнській плазмі<sup>14-16</sup>.

Пренатальна діагностика може бути запропонована всім підтвердженим носіям варіанта *F8* або *F9*, які виношують плід чоловічої статі, на ранніх термінах вагітності шляхом забору ворсин хоріона або на пізніх термінах вагітності шляхом амніоцентезу пізньої стадії вагітності з метою керівництва веденням пологів або перериванням вагітності у разі наявності у плода певного генетичного варіанту<sup>17-20</sup>. Генетичне консультування повинне включати обговорення ризику процедури ПНД для вагітності.



Підтвердженням носіям варіанту *F8* або *F9* може бути запропонований передімплантаційний генетичний діагноз з метою відбору ембріона, який не призведе до народження хлопчика з гемофілією<sup>21,22</sup>.

Важливо знати та дотримуватися відповідних законів, що регулюють генетичне консультування та передімплантаційну генетичну діагностику в країні, де надаються ці послуги.

Було показано, що серед усіх генетичних факторів ризику природа варіанту, який спричиняє хворобу, і для *F8*, і для *F9*, є найсильнішим фактором ризику розвитку інгібіторів. Нульові варіанти, тобто варіанти, які призводять до повної відсутності білка (великі делеції, дуплікації, вставки, інверсії, нонсенс-мутації та мутації сайту сплайсингу), показали найсильніший зв'язок з утворенням інгібіторів порівняно з іншими варіантами (невеликі делеції в рамці зчитування, дуплікації, інсерції, місенс-мутації)<sup>23–33</sup>. Також повідомляється, що відповідь на терапію ПТ пов'язана з типом варіанту, що викликає захворювання, причому остання група демонструє добру реакцію на ПТ порівняно з пацієнтами, які мають нульові варіанти<sup>34</sup>.

Деякі з методів маніпуляцій із генами (наприклад, супресія нонсенс-мутацій і редагування генів) можуть вимагати попередньої інформації про варіанти, що викликають захворювання.

Генетичне дослідження може бути запропоноване:

- в усіх випадках із клінічно підозрюваною гемофілією або випадках гемофілії з підтвердженим лабораторним діагнозом;
- всім облігатним носіям — для визначення молекулярного варіанту для можливої майбутньої пренатальної діагностики;
- всім жінкам родини, які входять до «групи ризику», для встановлення статусу носія, що є критично важливим для оптимального пренатального консультування та тестування, якщо це показано, або для передімплантаційної генетичної діагностики;
- всім жінкам із симптомами (з низьким рівнем FVIII або FIX) без родинної історії;
- для прогнозування ризику розвитку інгібіторів у осіб із гемофілією;
- для прогнозування відповіді на терапію ПТ;
- для з'ясування доцільності використання деяких методів маніпуляцій із генами.

Див. Розділ 3: «Лабораторна діагностика та моніторинг».

#### **Рекомендація 4.2.1:**

Людам із підозрою або встановленою гемофілією, які проходять генетичне тестування, ВФГ рекомендує генотипувати індексний випадок (пробанд, що має захворювання), щоб визначити його основний генетичний варіант.

#### **Рекомендація 4.2.2:**

Для облігатних носіїв гемофілії та жінок, що перебувають «у групі ризику», родичів ураженого пробанда або потенційного носія гемофілії ВФГ рекомендує генетичне консультування щодо ризику носійства.

#### **Рекомендація 4.2.3:**

Для всіх облігатних носіїв гемофілії та родичів жіночої статі людей, які страждають на гемофілію, або потенційних носіїв гемофілії ВФГ рекомендує вимірювати фенотипові рівні фактора згортання.

#### **Рекомендація 4.2.4:**

Для всіх облігатних носіїв гемофілії та родичів жіночої статі людей, які страждають на гемофілію, ВФГ рекомендує пропонувати генетичне тестування на наявність раніше визначеного генетичного варіанта у гені *F8* або *F9*.

**Рекомендація 4.2.5:**

Для жінок із низьким рівнем фенотипової коагуляції FVIII або FIX ВФГ рекомендує дослідження генетичної/епігенетичної основи фенотипу.

**Рекомендація 4.2.6:**

Вагітним жінкам, які є носіями варіанту *F8* або *F9* і виношують плід чоловічої статі, ВФГ рекомендує пропонувати пренатальну діагностику (ПНД) для визначення статусу гемофілії плода.

**ПРИМІТКА.** Генетичне консультування повинно включати обговорення ризику процедури ПНД для вагітності.

**ПРИМІТКА.** Важливо знати та дотримуватися відповідних законів, що регулюють такі процедури у країні, де надається послуга.

**Рекомендація 4.2.7:**

Для родин, які хочуть бути готовими до народження дитини з гемофілією, або які хочуть припинити вагітність у випадку наявності у плода гемофілії, ВФГ рекомендує пропонувати пренатальну діагностику (ПНД) шляхом забору ворсин хоріона або амніоцентезу.

**ПРИМІТКА.** Важливо знати та дотримуватися відповідних законів, що регулюють такі процедури у країні, де надається послуга.

**ПРИМІТКА.** ПНД може бути запропонований на ранніх термінах вагітності або на пізніх термінах вагітності шляхом амніоцентезу з на пізніх етапах з метою відповідної допомоги при народженні дитини з гемофілією.

**Рекомендація 4.2.8:**

Людам із підозрою на гемофілію або з встановленою гемофілією ВФГ рекомендує проводити генетичне тестування. Знання генетичного варіанту може допомогти передбачити ризик розвитку інгібітору, відповідь на індукцію імунної толерантності (ІТ) та глибину тяжкості фенотипу, а також визначити доступність методів маніпуляцій генами.

**4.3 Стратегія генетичного тестування пробандів**

В усьому світі приблизно 30–45% пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А демонструють незвичайний тип структурного варіанту (СВ), значну інверсію ДНК, що впливає на інтрон 22 гена *F8* (тобто інверсію інтрону 22, *Inv22*)<sup>35,36</sup>.

Інверсія 22 інтрону *F8* походить майже виключно із чоловічих статевих клітин<sup>37</sup> внаслідок гомологічної рекомбінації між великими інвертованими повторюваними послідовностями<sup>38</sup>. Наведені в літературі дані підтверджують той факт, що майже всі матері пацієнтів з *Inv22* є носіями<sup>39</sup>, і що *Inv22* є найбільш поширена причина тяжкої форми гемофілії А у всьому світі<sup>40–44</sup>.

Другою повторюваною подією інверсії, що спричиняє приблизно 2% фенотипів тяжкої форми гемофілії А у всьому світі, є інверсія інтрону 1 *F8* (*Inv1*)<sup>45</sup>.

Решта пацієнтів з тяжкою, помірною або легкою гемофілією А (тобто такі, що є неінформативними щодо поширених інверсій *F8*), а також усі пацієнти з гемофілією В зазвичай мають невеликі варіанти *F8* або *F9*, такі як заміщення одиничними нуклеотидами, невеликі інсерції, дуплікації або делеції, або, ще рідше, великі варіації числа копій генів (ВЧКГ).

Інформація про варіанти *F8* та *F9* зібрана у доступних міжнародних базах даних, таких, як розроблені Центрами Контролю та Профілактики Захворювань (ЦКЗ, англ., *Centers for Disease Control and Prevention — CDC*), зокрема, *CDC Hemophilia A Mutation Project (CHAMP)* та *CDC Hemophilia B Mutation Project (CHBMP)*

(<http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/champs.html>), а також проєкт Європейської асоціації гемофілії та супутніх станів (EAHAD) для *F8* та *F9*.

#### Рекомендація 4.3.1:

Для пробандів чоловічої статі ВФГ рекомендує проводити генетичне тестування, направлене на встановлення фенотипу базового рівня фактора коагуляції у пробанда, який вказує на тяжкість розладу.

- У пацієнтів із тяжкою формою гемофілії А (FVIII:C <1 МО/дл) або помірною гемофілією А з нижньою граничною активністю фактора (FVIII:C 1–3 МО/дл) спочатку слід виконати аналіз інверсії інтрона 22 *F8* та інтрона 1 *F8*.
- Пацієнти з тяжкою формою гемофілії А, у яких виявити рекурентні інверсії (тобто інверсії інтрона 22 *F8* та інтрона 1 *F8*), повинні пройти скринінг і характеристику малих варіантів, включаючи одонуклеотидні варіанти (ОНВ), та варіанти з невеликими інсерціями, дуплікаціями або делеціями, що охоплюють основні області *F8*, включаючи 26 екзонів, межі екзон/інтрон, а також нетрансльовані 5'- і 3'-області. Якщо ці тести залишаються неінформативними, пацієнтів слід перевіряти на наявність варіацій числа копій генів (ВЧКГ), включаючи великі делеції *F8*, дублювання або складні перестановки.
- У пацієнтів із помірною (FVIII:C 1–5 МО/дл) або легкою (FVIII:C 5–40 МО/дл) гемофілією А спочатку слід виконати скринінг і характеристику малих варіантів (тобто ОНВ і невеликих інсерцій, дуплікацій або делецій), що охоплюють основні області *F8*, включаючи 26 екзонів, межі екзон/інтрон, а також нетрансльовані 5'- і 3'-області. Якщо ці тести залишаються неінформативними, пацієнтам слід пройти обстеження на ВЧКГ *F8*.
- В усіх пацієнтів із гемофілією В (тобто у пацієнтів із тяжкою [FIX:C <1 МО/дл], помірною [FIX:C 1–5 МО/дл] та легкою [FIX:C 5–40 МО/дл] гемофілією В) у першу чергу необхідно виконати скринінг і характеристику малих варіантів (тобто ОНВ і невеликих інсерцій, дуплікацій або делецій), що охоплюють основні області *F9*, включаючи 8 екзонів, межі екзон/інтрон та нетрансльовані 5'- і 3'-області. Якщо ці тести залишаються неінформативними, пацієнтам слід пройти обстеження на ВЧКГ *F9*.

#### 4.4 Методи генетичних досліджень

Ген *F8* локалізований у довгому плечі X-хромосоми у положенні Xq28. *F8* включає 187 т.п.о. геномної ДНК і складається із 26 екзонів, що кодують мРНК розміром 9,0 т.п.о. Зрілий білок FVIII містить 2332 амінокислоти.

Ген *F9* локалізований у довгому плечі X-хромосоми в положенні Xq27. *F9* включає 33 т.п.о. ДНК і містить 8 екзонів. Матрична РНК *F9* має розмір 2,8 т.п.о. і кодує попередній протобілок із 461 амінокислоти, який після трансляції піддається процесингу, з отриманням зрілого білку із 415 амінокислот.

Для виявлення рекурентної інверсії інтрону 22 *F8* можна використовувати різні методи (наприклад, Саузерн-блот, полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) із зворотним зсувом)<sup>35,46-55</sup>. Рекурентну інверсію інтрона 1 *F8* можна виявити з використанням подвійної ПЛР<sup>56</sup> або ПЛР із зворотним зсувом<sup>50</sup>. Конкретний підхід і використання певної методики залежить від наявної технічної експертизи та ресурсів. Усі результати слід підтвердити повторним аналітичним тестуванням зразка ДНК.

Залежно від доступності ресурсів повний скринінг генів *F8* або *F9* виконується методом ПЛР і секвенуванням Сангера або секвенуванням наступного покоління (СНП) для виявлення місенс-, нонсенс-мутацій і мутацій місця сплайсингу, малих і великих делецій, дуплікацій та інсерцій<sup>46, 57-61</sup>. Там, де ресурси обмежені, лабораторії можуть обрати економічно ефективний підхід до скринінгу перед здійсненням секвенування Сангера<sup>62</sup>, наприклад, з використанням гетеродуплексного аналізу і конформаційно-чутливого гель-електрофорезу (CSGE).

Вибираючи аналітичну методику, слід пам'ятати про чутливість і специфіку використовуваного підходу та про час підготовки інтерпретаційного звіту. Усі результати слід підтвердити повторним аналітичним тестуванням зразка ДНК.

Наявність генетичного варіанту слід підтверджувати як у напрямках 5' (прямий), так і в напрямку 3' (зворотний), особливо у гетерозиготних носіїв під час аналізу варіантів, виявлених за допомогою секвенування Сангера.

У разі відсутності ампліфікації в конкретному екзоні або у видовжених ділянках під час ПЛР можна запідозрити велику делецію ДНК. Це необхідно підтверджувати стандартними методами, наприклад, геп-ПЛР, або методами, які можуть кількісно визначати ген, або ВЧКГ, такими як мультиплексна ампліфікація лігованих зондів (*MLPA*), або кількісна ПЛР у реальному часі для видаленої області<sup>63-71</sup>. Звичайні методи секвенування Сангера не чутливі для виявлення ВЧКГ у випадку носіїв.

Якщо варіант, який викликає хворобу, не виявлений, можна запідозрити великі дуплікації або інсерції. Їх можна виявити, застосовуючи ті самі методи, що й для ідентифікації великих делецій, як описано вище.

Технічний підхід до аналізу ВЧКГ може залежати від ресурсів, доступних лабораторії. Відповідно до практичних обмежень кожної методики, результати повинні супроводжуватися оцінкою похибки, якщо це можливо.

Високопродуктивні методи секвенування, наприклад, СНП, слід застосовувати лише після того, як буде встановлено, що ця техніка може виявити структурні варіанти<sup>72</sup>.

Усі результати генетичного тестування повинні бути підтверджені незалежним тестуванням зразка ДНК. Цього можна досягти або шляхом повторення оригінального аналізу, або за допомогою іншої методології, наприклад, використання секвенування Сангера для підтвердження результату СНП.

Під час технічного процесу взяття зразка для пренатальної діагностики зразки плоду можуть забруднитися материнською кров'ю, що може призвести до помилкової діагностики. Залежно від наявної технічної експертизи та ресурсів, тестування на забруднення материнських клітин можна проводити різними методами. Наприклад, можна застосовувати численні маркери аутосомних коротких тандемних повторів (КТП)<sup>73-76</sup>. Обираючи аналітичну техніку, працівники лабораторії повинні адекватно оцінювати чутливість і специфіку використовуваного підходу та час для підготовки інтерпретаційного звіту.

#### **Рекомендація 4.4.1:**

Людам із тяжкою гемофілією А або помірною гемофілією А з нижнім рівнем активності рівня фактора (FVIII:C 1–3 МО/дл) на першій лінії генетичного тестування ВФГ рекомендує проводити тестування на інверсію інтрона 22 *F8* та інверсію інтрона 1 *F8*.

**ПРИМІТКА.** Для виявлення інверсії інтрона 22 *F8* та інверсії інтрона 1 *F8* можуть використовуватися різні методи залежно від наявної технічної експертизи та ресурсів.

**ПРИМІТКА.** Усі результати повинні бути підтверджені незалежним аналітичним повторами тестування зразка ДНК.

#### **Рекомендація 4.4.2:**

Для людей із тяжкою формою гемофілії А, які негативні щодо поширених варіантів інверсії інтрона 22 *F8* та інтрона 1 *F8*, ВФГ рекомендує провести повний генний скринінг основних областей *F8*, включаючи 26 екзонів, межі сплайсингу, промотор, а також нетрансльовані області 5' і 3'.

**ПРИМІТКА.** Наприклад, залежно від доступних ресурсів, повний скринінг гена *F8* можна проводити у вигляді полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і секвенування Сангера, або секвенування наступного покоління (СНП). Там, де ресурси обмежені, лабораторії можуть вибрати економічно ефективний підхід з використанням

скринінгових тестів перед секвенуванням Сангера.

**ПРИМІТКА.** Вибираючи аналітичну техніку, працівники лабораторії повинні адекватно оцінювати чутливість і специфіку використовуваного підходу та тривалість підготовки інтерпретаційного звіту.

**ПРИМІТКА.** При аналізі варіантів, виявлених за допомогою секвенування Сангера, наявність варіанту має бути підтверджена як у напрямках 5' (прямий), так і в напрямку 3' (зворотній), особливо у гетерозиготних носіїв.

**ПРИМІТКА.** Усі результати повинні бути підтверджені незалежними аналітичними повторами тестування зразка ДНК.

#### Рекомендація 4.4.3:

Для людей із гемофілією В ВФГ рекомендує проводити повний генний скринінг основних областей *F9*, включаючи 8 екзонів, межі сплайсингу, промотор, а також нетрансльовані області 5' і 3'.

**ПРИМІТКА.** Наприклад, залежно від наявних ресурсів, повний скринінг гена *F9* можна поводити у вигляді полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та секвенування Сангера, або секвенування наступного покоління (СНП). Там, де ресурси обмежені, лабораторії можуть вибрати економічно ефективний підхід з використанням скринінгових тестів перед секвенуванням Сангера.

**ПРИМІТКА.** Вибираючи аналітичну техніку, працівники лабораторії повинні пам'ятати про чутливість і специфіку використовуваного підходу та тривалість підготовки інтерпретаційного звіту.

**ПРИМІТКА.** При аналізі варіантів, виявлених за допомогою секвенування Сангера, наявність варіанту має бути підтверджена як у напрямках 5' (прямий), так і в напрямку 3' (зворотній), особливо у гетерозиготних носіїв.

**ПРИМІТКА.** Усі результати повинні бути підтверджені незалежним аналітичним повторами тестування зразка ДНК.

#### Рекомендація 4.4.4:

Для людей з гемофілією А або В, у яких не виявлено жодного варіанта при інверсійному аналізі або повногеномному секвенуванні, ВФГ рекомендує дослідження на велику делецію або дуплікацію.

**ПРИМІТКА.** Можна виконати аналіз варіації числа копій генів (ВЧКГ) з використанням різних перевірених методів, які залежать від доступних для лабораторії ресурсів. Відповідно до практичних обмежень методу, результати повинні супроводжуватися оцінкою похибки, якщо це можливо.

**ПРИМІТКА.** Усі результати повинні бути підтверджені незалежними аналітичними повтореннями тестування зразка ДНК.

#### Рекомендація 4.4.5:

Для пренатального тестування ВФГ рекомендує проводити тестування на забруднення зразків плоду материнськими клітинами.

**ПРИМІТКА.** Залежно від наявного технічного досвіду та ресурсів для тестування на забруднення материнськими клітинами можна використовувати різні методи. Наприклад, можна використовувати численні маркери аутосомних коротких тандемних повторів (КТП).

**ПРИМІТКА.** Вибираючи аналітичну техніку, працівники лабораторії повинні адекватно оцінювати чутливість і специфіку використовуваного підходу та тривалість підготовки інтерпретаційного звіту.

## 4.5 Класифікація та опис варіантів

Американським коледжем медичної генетики та геноміки (ACMG) були розроблені настанови з метою забезпечення стандартизованого підходу та термінології для класифікації генетичних варіантів при менделівських розладах<sup>77</sup>. При застосуванні в лабораторіях вони надають клініцистам корисну інформацію про ймовірність того, що варіант впливає на функцію гена<sup>6</sup>.

Генетична діагностика сильно залежить від точних та стандартизованих описів та обміну генетичними варіантами. Для цього Товариство варіацій геному людини (англ. *Human Genome Variation Society — HGVS*) створило систему номенклатурних варіантів послідовностей (<http://www.HGVS.org/varnomen>)<sup>78</sup>. Відповідна номенклатура *F8* або *F9* може бути корисною для клініцистів при порівнянні з попередніми клінічними звітами пацієнтів або членів родини.

#### **Рекомендація 4.5.1:**

**ВФГ рекомендує класифікувати варіанти відповідно до рекомендацій Американського коледжу медичної генетики та геноміки (ACMG).**

**ПРИМІТКА.** Ресурс *ClinGen*, який фінансується Національним інститутом охорони здоров'я США і який має на меті побудову центрального ресурсу, який би визначав клінічну значимість генів і варіантів, зібрав міжнародний комітет експертів для застосування рекомендацій ACMG до варіантів *F8* та *F9*, які повинні дати більше конкретних рекомендацій щодо гемофілії.

#### **Рекомендація 4.5.2:**

**ВФГ рекомендує описувати варіанти за допомогою номенклатури Товариства варіацій геному людини (HGVS).**

### **4.6 Інтерпретаційні звіти**

Звіти клінічної лабораторії повинні містити інформацію, що дозволяє правильно ідентифікувати пацієнта та зразок, повідомляти про варіант за допомогою стандартизованої номенклатури із посиланням на геном, звертати увагу на обмеження методики та надавати інтерпретацію висновків таким чином, щоб це було корисним для лікаря, який замовив дослідження<sup>6,79,80</sup>.

#### **Рекомендація 4.6.1:**

**ВФГ рекомендує, щоб інтерпретаційні звіти про містили:**

- інформацію про пацієнта, включаючи ім'я пацієнта, дату народження, прізвище клініциста, який замовив дослідження, дату збору зразків, діагноз, базовий рівень фактора та сімейний родовід;
- опис аналізу (або аналізів), посилання на літературу (за необхідності), обмеження тесту й еталонні послідовності генома, що використовувалися для аналізу;
- результати, включаючи варіанти ДНК у номенклатурі Товариства варіацій геному людини (HGVS) та класифікацію варіантів Американського коледжу медичної генетики та геноміки (ACMG); і
- інтерпретацію результатів тесту у форматі, корисному для лікаря, який замовив дослідження, включаючи рекомендації щодо подальшого тестування, якщо це показано, наслідки результатів тестування для пацієнтів і членів родини та необхідність генетичного консультування.

#### **Рекомендація 4.6.2:**

**Для всіх інтерпретаційних звітів для всіх осіб, які проходять генетичне тестування на гемофілію, ВФГ рекомендує, щоб лікар і дослідник-лаборант мали змогу для обговорення потенційних фенотипових наслідків зазначеного генотипу, за необхідності.**

#### 4.7 Подальші стратегії досліджень, якщо варіант, що спричиняє захворювання, не встановлений

Приблизно 0,6% пацієнтів із тяжкою формою гемофілії А та 2,9% пацієнтів із помірною або легкою формою гемофілії А не матимуть ідентифікованого генетичного варіанту в ДНК гена *F8* при застосуванні сучасних діагностичних методів, які охоплюють всі кодуючі та регуляторні області *F8*, але не глибокі інтронні послідовності<sup>67</sup>.

Приблизно 1,1% пацієнтів із помірною або легкою формою гемофілії В не матимуть ідентифікованого генетичного варіанту в ДНК гену *F9* при застосуванні сучасних методів діагностики, які виключають скринінг глибоких інтронних послідовностей<sup>67</sup>.

У пацієнтів з чітким діагнозом гемофілії А і відсутністю виявленого варіанту, що спричиняє захворювання, в кодуючих послідовностях *F8*, аналіз інтронних областей шляхом секвенування або націленого масового паралельного секвенування (*MPS*, англ. *massively parallel sequencing*) для повної послідовності *F8* є варіантом виявлення й аналізу глибоких інтронних варіантів, що беруть участь у дефектах сплайсингу, які, як вважають, відповідають за більшість фенотипів у таких пацієнтів<sup>81–86</sup>. Глибокі інтронні варіанти слід інтерпретувати з обережністю, також бажаним є функціональний аналіз цих варіантів, щоб продемонструвати їхню патогенність.

Була розроблена велика кількість платформ СНП для різних потреб. Серед них платформа «Моє життя — наше майбутнє» (<https://www.Mylifeourfuture.org>) одночасно аналізує всі малі варіанти та поширені інверсії, що викликають гемофілію А та В<sup>72</sup>. Платформа *ThromboGenomics* (<http://thrombo.cambridgednadiagnosis.org.uk>) аналізує 63 гени, пов'язані з тромботичними, коагуляційними та тромбоцитарними порушеннями<sup>87</sup>. Панель СНП із 23 генів спадкових порушень згортання крові дозволяє аналізувати 23 гени, для яких встановлений зв'язок із спадковими порушеннями гемостазу<sup>88</sup>. Останні два підходи доповнюють скринінг варіантів окремим тестуванням інверсій *F8*. Через широкий спектр аналізованих генів, дві останні платформи особливо корисні для дослідження прихованої причини кровотечі у пацієнтів без встановленого діагнозу.

Доцільність повногеномного секвенування (ПГС) можна розглядати з урахуванням обмежень у виявленні структурних варіацій. Для досліджень у родинах можна використовувати аналіз зчеплених генів<sup>89</sup>.

У деяких осіб, які мають атиповий фенотип, слід розглянути складні геномні перебудови. Цих пацієнтів, у яких є підозра на велику геномну делецію, що включає частину або весь *F8* або *F9*, слід направляти до генетика для оцінки можливої доцільності повногеномного дослідження. Наявність синдрому генних послідовностей можна виявити за допомогою цитогенетичного мікроматричного аналізу<sup>90–93</sup>.

У пацієнтів із підтвердженим діагнозом гемофілії А, у яких не виявлено екзонних або інтронних патогенних варіантів *F8*, пригнічена експресія *F8* та виражена гемофілія А можуть бути зумовлені специфічними дисбалансами експресії мікро-РНК, які можна виявити або за допомогою мікроматриць *ncRNA*, або з використанням *RNA-seq* (транскриптом на основі МПС)<sup>94–96</sup>. Однак для вивчення фактичної ролі мікроРНК у патогенезі гемофілії А необхідні подальші дослідження.

Мозаїчність зародкових ліній та соматична мозаїчність можуть ускладнити будь-яку генетичну оцінку гемофілії<sup>97,98</sup>.

У деяких випадках при тестуванні на сімейний варіант у матері пацієнта з гемофілією варіант не виявляється. У цьому випадку слід розглянути можливість мозаїчності.

У пробандів з гемофілією А, коли спосіб успадкування не є однозначним, або у пробандів нижчого рівня серед жінок, необхідно дослідити інші можливі діагнози, які включають:

- тип 2N хвороби фон Віллебранда (ХФВ), якщо оцінено лише низький рівень FVIII: C на рівні фенотипового скринінгу;
- поєднаний дефіцит FV та FVIII, спричинений патогенними варіантами у генах *LMAN1* або

*MCFD2*<sup>99</sup>;

◦ інші типи ХфВ<sup>100</sup>.

Див. Розділ 3: «Лабораторна діагностика та моніторинг».

Оскільки гемофілія А і В є рецесивними порушеннями, пов'язаними з Х-хромосою, вона притаманна гомозиготним чоловікам, тоді як гетерозиготні жінки (носії) зазвичай не мають симптомів гемофілії. Однак у випадках симптоматичних носіїв численні дані вказують на те, що не випадкова і надзвичайно перекошена інактивація Х-хромосоми відіграє центральну роль у патогенезі гемофілії<sup>11,101</sup>. Більш того, прояви гемофілії у гетерозиготних носіїв жіночої статі визначаються фазою перекошу у бік інактивації Х-хромосоми, які, переважно, спричиняють сайленсинг нормального алелю *F8*.

#### **Рекомендація 4.7.1:**

Людам, у яких достовірний діагноз гемофілії є чітко встановленим, але за допомогою наявного діагностичного генетичного тестування не виявлено варіантів *F8* або *F9*, ВФГ рекомендує взяти до уваги інші генетичні причини (наприклад, глибокі інтронні варіанти).

**ПРИМІТКА.** Очікується, що найближчим часом нинішні методи тестування будуть розвиватися, включаючи секвенування наступного покоління (СНП) та повногеномного секвенування (ПГС).

**ПРИМІТКА.** Методи СНП та ПГС слід застосовувати лише після того, як буде встановлено, що структурні варіанти можуть бути виявлені даними методами.

#### **Рекомендація 4.7.2:**

Для жінок-родичів людей із гемофілією з «групи ризику», у яких сімейний варіант не виявлено за допомогою стандартних діагностичних генетичних тестів, особливо у жінок з однією дитиною з гемофілією, ВФГ рекомендує врахувати можливість наявності мозаїчності і обговорити її під час генетичного консультування.

#### **Рекомендація 4.7.3:**

Для людей з гемофілією А, у яких спосіб успадкування не є остаточно визначеним, і у яких за допомогою наявного діагностичного тестування не виявлено жодної інверсії або генного варіанту, ВФГ рекомендує дослідити можливість інших потенційних діагнозів, включаючи хворобу фон Віллебранда (ХфВ) типу 2N, поєднаний дефіцит FV та FVIII або інші типи ХфВ.

#### **Рекомендація 4.7.4:**

Для симптоматичних жінок із низьким фенотиповим рівнем фактора коагуляції FVIII або FIX, у яких виявлено лише один патогенний варіант, ВФГ рекомендує провести дослідницькі тести на характер інактивації Х-хромосоми, якщо вони доступні в конкретних умовах.

### **4.8 Забезпечення якості**

Забезпечення якості (ЗЯ), як описано у Розділі 3: «Лабораторна діагностика та моніторинг» — «Забезпечення якості», — це загальний термін, який використовують для опису всіх заходів, що вживаються для забезпечення надійності лабораторних досліджень і звітності. Під час генетичного тестування ЗЯ охоплює всі аспекти діагностичного процесу, починаючи від екстракції нуклеїнової кислоти та генетичного аналізу, до опису та класифікації виявлених варіантів і підготовки інтерпретаційного звіту для лікаря, що його замовив.

Внутрішній контроль якості (ВКЯ) генетичних тестів повинен проводитись регулярно,



щоб забезпечити достовірність будь-яких виявлених варіантів.

Генетичним лабораторіям наполегливо рекомендується брати участь у зовнішніх схемах оцінки якості (ЗСОЯ), щоб гарантувати, що якість виявлених, класифікованих та інтерпретованих результатів узгоджується з результатами, отриманими іншими лабораторіями. Цього можна досягнути шляхом участі в офіційних ЗСОЯ або неформального обміну зразками між лабораторіями. Офіційні ЗСОЯ для геноміки проводяться, наприклад, організацією з оцінки якості геномних аналізів (англ. *Genomics Quality Assessment — GenQA*), а специфічні для генетичної оцінки гемофілії — Національною службою зовнішньої оцінки якості Сполученого Королівства (англ. *U.K. National External Quality Assessment Service — UK NEQAS*) для порушень коагуляції.

Генетично-діагностичні лабораторії повинні періодично проходити акредитацію, за її наявності, у затвердженому органі. Під час акредитація лабораторію оцінюють на відповідність міжнародним стандартам, щоб забезпечити якісне надання послуг генетичної діагностики.

Створення мереж генетичних лабораторій для тих, хто проводить генетичну оцінку гемофілії, як у межах країн, так і між країнами у регіонах світу, надає можливість для обміну передовою практикою та досвідом.

#### **Рекомендація 4.8.1:**

**ВФГ рекомендує, щоб лабораторії генетичної діагностики проходили періодичну акредитацію, за її наявності, у затвердженому органі.**

#### **Рекомендація 4.8.2:**

**ВФГ рекомендує проводити та регулярно реєструвати внутрішній контроль якості (ВКЯ) генетичних тестів у лабораторії.**

#### **Рекомендація 4.8.3:**

**ВФГ рекомендує лабораторіям брати участь у зовнішніх системах оцінки якості (ЗСОЯ) для генетичних тестів, які вони надають.**

**ПРИМІТКА. Участь у ЗСОЯ забезпечує проведення повторюваних та надійних досліджень. Цього можна досягнути шляхом участі в офіційних ЗСОЯ або неформальному обміні зразками між лабораторіями.**

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia*. 2018;24(4):e243-e244.
2. Keeney S, Mitchell M, Goodeve A, UK Haemophilia Center Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. The molecular analysis of haemophilia A: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. *Haemophilia* 2005;11(4):387-397.
3. Mitchell M, Keeney S, Goodeve A, UK Haemophilia Centre Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. The molecular analysis of haemophilia B: a guideline from the UK haemophilia centre doctors' organization haemophilia genetics laboratory network. *Haemophilia* 2005;11(4):398-404.
4. Keeney S, Mitchell M, Goodeve A, UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), the Haemophilia Genetics Laboratory Network, and the Clinical Molecular Genetics Society. Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia
- A. UKHCDO and CMGS, 2010. <https://pdfs.semanticscholar.org/0abb/cfa3a7bdc1516b704131050ccd0d5e5e14dd.pdf>. Accessed February 8, 2020.
5. Mitchell M, Keeney S, Goodeve A, on behalf of the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), the Haemophilia Genetics Laboratory Network, and the Clinical Molecular Genetics Society, Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia B. UKHCDO and CMGS,

2010. [https://www.acgs.uk.com/media/10771/haemophilia\\_b\\_bpg\\_revision\\_sept\\_2011\\_approved.pdf](https://www.acgs.uk.com/media/10771/haemophilia_b_bpg_revision_sept_2011_approved.pdf). Accessed February 8, 2020.
6. Gomez K, Laffan M, Keeney S, Sutherland M, Curry N, Lunt P. Recommendations for the clinical interpretation of genetic variants and presentation of results to patients with inherited bleeding disorders: a UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Good Practice Paper. *Haemophilia*. 2019;25(1):116-126.
  7. Genetics Working Party, United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Clinical Genetics Services for Haemophilia. Review Date: May 2018. Genetics Working Party, 2015. [www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2015/12/Guidelines\\_on\\_genetics\\_services\\_for\\_haemophilia\\_v5-3\\_1\\_final.pdf](http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2015/12/Guidelines_on_genetics_services_for_haemophilia_v5-3_1_final.pdf). Accessed April 28, 2020.
  8. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-56.
  9. Sidonio RF, Mili FD, Li T, et al. Females with FVIII and FIX deficiency have reduced joint range of motion. *Am J Hematol*. 2014;89(8):831-836.
  10. James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al. Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. *Haemophilia*. 2016;22(6):912-918.
  11. Pavlova A, Brondke H, Musebeck J, Pollmann H, Srivastava A, Oldenburg J. Molecular mechanisms underlying hemophilia A phenotype in seven females. *J Thromb Haemost*. 2009;7(6):976-982.
  12. Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, et al. Phenotype-genotype correlations in hemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(4):530-539.
  13. Jeanne M, Piquet Y, Ivanovic Z, Vezon G, Salmi LR. Variations of factor VIII: C plasma levels with respect to the blood group ABO. *Transfus Med*. 2004;14(2):187-188.
  14. Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, Bianchi DW. Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;306(6):627-636.
  15. D'Aversa E, Breveglieri G, Pellegatti P, Guerra G, Gambari R, Borgatti M. Non-invasive fetal sex diagnosis in plasma of early weeks pregnant using droplet digital PCR. *Mol Med*. 2018;24(1):14.
  16. Mahdavi S, Karami F, Sabbaghi S. Non-invasive prenatal diagnosis of foetal gender through maternal circulation in first trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(8):1071-1074.
  17. Belvini D, Salviato R, Aquila M, et al. Prenatal diagnosis of haemophilia B: the Italian experience. *Haemophilia*. 2013;19(6):898-903.
  18. Chuansumrit A, Sasanakul W, Promsonthi P, et al. Prenatal diagnosis for haemophilia: the Thai experience. *Haemophilia*. 2016;22(6):880-885.
  19. Cutler J, Chappell LC, Kyle P, Madan B. Third trimester amniocentesis for diagnosis of inherited bleeding disorders prior to delivery. *Haemophilia*. 2013;19(6):904-907.
  20. Zarrilli F, Sanna V, Ingino R, et al. Prenatal diagnosis of haemophilia: our experience of 44 cases. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(12):2233-2238.
  21. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol*. 2009;144(3):303-307.
  22. Chen M, Chang SP, Ma GC, et al. Preimplantation genetic diagnosis of hemophilia A. *Thromb J*. 2016;14(Suppl 1):33.
  23. Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(12):2922-2934.
  24. Astermark J, Donfield SM, Gomperts ED, et al. The polygenic nature of inhibitors in hemophilia A: results from the Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) Combined Cohort. *Blood*. 2013;121(8):1446-1454.
  25. Bachelet D, Albert T, Mbogning C, et al. Risk stratification integrating genetic data for factor VIII inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *PLoS ONE*. 2019;14(6):e0218258.
  26. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood*. 2013;122(11):1954-1962.
  27. Lochan A, Macaulay S, Chen WC, Mahlangu JN, Krause A. Genetic factors influencing inhibitor development in a cohort of South African haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2014;20(5):687-

- 692.
28. Luna-Zaizar H, Gonzalez-Alcazar JA, Evangelista-Castro N, et al. F8 inversions of introns 22 and 1 confer a moderate risk of inhibitors in Mexican patients with severe hemophilia A: concordance analysis and literature review. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;71:45-52.
  29. Miller CH, Benson J, Ellingsen D, et al. F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: correlation with history of inhibitor and race/ethnicity. *Haemophilia.* 2012;18(3):375-382.
  30. Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, et al. Assessment of the F9 genotype-specific FIX inhibitor risks and characterisation of 10 novel severe F9 defects in the first molecular series of Argentinian patients with haemophilia B. *Thromb Haemost.* 2013;109(1):24-33.
  31. Rosset C, Gorziza RP, Botton MR, Salzano FM, Bandinelli E. Factor VIII mutations and inhibitor formation in a southern Brazilian population. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25(2):125-127.
  32. Saini S, Hamasaki-Katagiri N, Pandey GS, et al. Genetic determinants of immunogenicity to factor IX during the treatment of haemophilia B. *Haemophilia.* 2015;21(2):210-218.
  33. Schwaab R, Pavlova A, Albert T, Caspers M, Oldenburg J. Significance of F8 missense mutations with respect to inhibitor formation. *Thromb Haemost.* 2013;109(3):464-470.
  34. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, et al. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2009;7(11):1809-1815.
  35. Lakich D, Kazazian HH Jr, Antonarakis SE, Gitschier J. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nat Genet.* 1993;5(3):236-241.
  36. Naylor J, Brinke A, Hassock S, Green PM, Giannelli F. Characteristic mRNA abnormality found in half the patients with severe haemophilia A is due to large DNA inversions. *Hum Mol Genet.* 1993;2(11):1773-1778.
  37. Rossiter JP, Young M, Kimberland ML, et al. Factor VIII gene inversions causing severe hemophilia A originate almost exclusively in male germ cells. *Hum Mol Genet.* 1994;3(7):1035-1039.
  38. Naylor JA, Buck D, Green P, Williamson H, Bentley D, Giannelli F. Investigation of the factor VIII intron 22 repeated region (int22h) and the associated inversion junctions. *Hum Mol Genet.* 1995;4(7):1217-1224.
  39. Tizzano EF, Domenech M, Baiget M. Inversion of intron 22 in isolated cases of severe hemophilia A. *Thromb Haemost.* 1995;73(1):6-9.
  40. Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, et al. Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study. *Blood.* 1995;86(6):2206-2212.
  41. Albanes S, Ruiz-Saez A, Boadas A, de Bosch N, Porco A. Identification of factor VIII gene mutations in patients with severe haemophilia A in Venezuela: identification of seven novel mutations. *Haemophilia.* 2011;17(5):e913-e918.
  42. Dakhil AS, Al-Hajjiah NN, Shlash RF. Identification of factor VIII gene mutations in patients with haemophilia A. *Int J Res Pharm Sci.* 2018;9(2):274-283.
  43. Yunis LK, Linares A, Cabrera E, Yunis JJ. Systematic molecular analysis of hemophilia A patients from Colombia. *Genet Mol Biol.* 2018;41(4):750-757.
  44. Riccardi F, Tagliaferri A, Martorana D, et al. Spectrum of F8 gene mutations in haemophilia A patients from a region of Italy: identification of 23 new mutations. *Haemophilia.* 2010;16(5):791-800.
  45. Schroder J, El-Maarri O, Schwaab R, Muller CR, Oldenburg J. Factor VIII intron-1 inversion: frequency and inhibitor prevalence. *J Thromb Haemost.* 2006;4(5):1141-1143.
  46. Edison E, Konkle BA, Goodeve AC. Genetic analysis of bleeding disorders. *Haemophilia.* 2016;22(Suppl 5):79-83.
  47. Jenkins PV, Collins PW, Goldman E, et al. Analysis of intron 22 inversions of the factor VIII gene in severe hemophilia A: implications for genetic counseling. *Blood.* 1994;84(7):2197-2201.
  48. Liu Q, Nozari G, Sommer SS. Single-tube polymerase chain reaction for rapid diagnosis of the inversion hotspot of mutation in hemophilia A. *Blood.* 1998;92(4):1458-1459.
  49. Bagnall RD, Giannelli F, Green PM. Int22h-related inversions causing hemophilia A: a novel insight into their origin and a new more discriminant PCR test for their detection. *J Thromb Haemost.* 2006;4(3):591-598.

50. Rossetti LC, Radic CP, Larripa IB, De Brasi CD. Developing a new generation of tests for genotyping hemophilia-causative rearrangements involving int22h and int1h hotspots in the factor VIII gene. *J Thromb Haemost.* 2008;6(5):830-836.
51. Abelleyro MM, Rossetti LC, Curto Mde L, Radic CP, Marchione VD, De Brasi CD. F8 intron 22 inversions and SNP rs73563631 in unrelated families with severe haemophilia A: clinical features and gene testing implications. *Thromb Haemost.* 2016;115(3):678-681.
52. Ding Q, Wu X, Lu Y, et al. AccuCopy quantification combined with pre-amplification of long-distance PCR for fast analysis of intron 22 inversion in haemophilia A. *Clin Chim Acta.* 2016;458:78-83.
53. Hudecova I, Jiang P, Davies J, Lo YMD, Kadir RA, Chiu RWK. Noninvasive detection of F8 int22h-related inversions and sequence variants in maternal plasma of hemophilia carriers. *Blood.* 2017;130(3):340-347.
54. Pan TY, Chiou SS, Wang CC, Wu SM. Separation of intron 22 inversion type 1 and 2 of hemophilia A by modified inverse-shifting polymerase chain reaction and capillary gel electrophoresis. *Talanta.* 2014;130:328-335.
55. Kumar P, Husain N, Soni P, Faridi NJ, Goel SK. New protocol for detection of intron 22 inversion mutation from cases with hemophilia A. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015;21(3):255-259.
56. Bagnall RD, Waseem N, Green PM, Giannelli F. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood.* 2002;99(1):168-174.
57. Al-Allaf FA, Abduljaleel Z, Bogari NM, et al. Identification of six novel factor VIII gene variants using next generation sequencing and molecular dynamics simulation. *Acta Biochim Pol.* 2019;66(1):23-31.
58. Al-Allaf FA, Taher MM, Abduljaleel Z, et al. Molecular analysis of factor VIII and factor IX genes in hemophilia patients: identification of novel mutations and molecular dynamics studies. *J Clin Med Res.* 2017;9(4):317-331.
59. Li T, Miller CH, Driggers J, Payne AB, Ellingsen D, Hooper WC. Mutation analysis of a cohort of US patients with hemophilia B. *Am J Hematol.* 2014;89(4):375-379.
60. Lyu C, Xue F, Liu X, et al. Identification of mutations in the F8 and F9 gene in families with haemophilia using targeted high-throughput sequencing. *Haemophilia.* 2016;22(5):e427-e434.
61. Manderstedt E, Nilsson R, Lind-Hallden C, Ljung R, Astermark J, Hallden C. Targeted re-sequencing of F8, F9 and VWF: characterization of Ion Torrent data and clinical implications for mutation screening. *PLoS ONE.* 2019;14(4):e0216179.
62. Salviato R, Belvini D, Radossi P, Tagariello G. High resolution melting for F9 gene mutation analysis in patients with haemophilia B. *Blood Transfus.* 2019;17(1):72-82.
63. Rossetti LC, Goodeve A, Larripa IB, De Brasi CD. Homeologous recombination between AluSx-sequences as a cause of hemophilia. *Hum Mutat.* 2004;24(5):440.
64. Payne AB, Bean CJ, Hooper WC, Miller CH. Utility of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for hemophilia mutation screening. *J Thromb Haemost.* 2012;10(9):1951-1954.
65. Costa C, Jouannic JM, Stieltjes N, Costa JM, Girodon E, Goossens M. Quantitative real-time PCR assay for rapid identification of deletion carriers in hemophilia. *Clin Chem.* 2004;50(7):1269-1270.
66. Belvini D, Salviato R, Radossi P, Tagariello G. Multiplex ligation-dependent probe amplification as first mutation screening for large deletions and duplications in haemophilia. *Haemophilia.* 2017;23(2):e124-e132.
67. Konkle BA, Johnsen JM, Wheeler M, Watson C, Skinner M, Pierce GF. Genotypes, phenotypes and whole genome sequence: approaches from the My Life Our Future haemophilia project. *Haemophilia.* 2018;24(Suppl 6):87-94.
68. You GL, Ding QL, Lu YL, et al. Characterization of large deletions in the F8 gene using multiple competitive amplification and the genome walking technique. *J Thromb Haemost.* 2013;11(6):1103-1110.
69. Wu X, Lu Y, Ding Q, et al. Characterisation of large F9 deletions in seven unrelated patients with severe haemophilia B. *Thromb Haemost.* 2014;112(3):459-465.
70. Fernandez-Lopez O, Garcia-Lozano JR, Nunez-Vazquez R, Perez-Garrido R, Nunez-Roldan A. Characterization of sequence breakpoints in two haemophiliac patients with large FVIII gene deletions. *Haemophilia.* 2007;13(5):682-684.

71. Tizzano EF, Barcelo MJ, Baena M, et al. Rapid identification of female haemophilia A carriers with deletions in the factor VIII gene by quantitative real-time PCR analysis. *Thromb Haemost.* 2005;94(3):661-664.
72. Johnsen JM, Fletcher SN, Huston H, et al. Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative. *Blood Adv.* 2017;1(13):824-834.
73. Sharifi Z, Rahiminejad F, Joudaki A, et al. Development and validation of a novel panel of 16 STR markers for simultaneous diagnosis of beta-thalassemia, aneuploidy screening, maternal cell contamination detection and fetal sample authenticity in PND and PGD/PGS cases. *Sci Rep.* 2019;9(1):7452.
74. Allen S, Mountford R, Butler A, Mann K, Treacy B, Association for Clinical Genomic Science. Practice guidelines for the testing for maternal cell contamination (MCC) in prenatal samples for molecular studies. 2008. <https://www.acgs.uk.com/quality/best-practice-guidelines/>. Accessed February 12, 2020.
75. Schrijver I, Cherny SC, Zehnder JL. Testing for maternal cell contamination in prenatal samples: a comprehensive survey of current diagnostic practices in 35 molecular diagnostic laboratories. *J Mol Diagn.* 2007;9(3):394-400.
76. Nagan N, Faulkner NE, Curtis C, Schrijver I, MCC Guidelines Working Group of the Association for Molecular Pathology Clinical Practice Committee. Laboratory guidelines for detection, interpretation, and reporting of maternal cell contamination in prenatal analyses a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn.* 2011;13(1):7-11.
77. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424.
78. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat.* 2016;37(6):564-569.
79. Claustres M, Kozich V, Dequeker E, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet.* 2014;22(2):160-170.
80. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med.* 2013;15(9):733-747.
81. Jourdy Y, Janin A, Fretigny M, et al. Recurrent F8 intronic deletion found in mild hemophilia A causes Alu exonization. *Am J Hum Genet.* 2018;102(2):199-206.
82. Bach JE, Wolf B, Oldenburg J, Muller CR, Rost S. Identification of deep intronic variants in 15 haemophilia A patients by next generation sequencing of the whole factor VIII gene. *Thromb Haemost.* 2015;114(4):757-767.
83. Inaba H, Shinozawa K, Amano K, Fukutake K. Identification of deep intronic individual variants in patients with hemophilia A by next-generation sequencing of the whole factor VIII gene. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1(2):264-274.
84. Castaman G, Giacomelli SH, Mancuso ME, et al. Deep intronic variations may cause mild hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2011;9(8):1541-1548.
85. Chang CY, Perng CL, Cheng SN, et al. Deep intronic variant c.5999-277G>A of F8 gene may be a hot spot mutation for mild hemophilia A patients without mutation in exonic DNA. *Eur J Haematol.* 2019;103(1):47-55.
86. Jourdy Y, Fretigny M, Lassalle F, Lillicrap D, Negrier C, Vinciguerra C. The highly prevalent deletions in F8 intron 13 found in French mild hemophilia A patients result from both founder effect and recurrent de novo events. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1087-1093.
87. Simeoni I, Stephens JC, Hu F, et al. A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood.* 2016;127(23):2791-2803.
88. Bastida JM, Gonzalez-Porras JR, Jimenez C, et al. Application of a molecular diagnostic algorithm for haemophilia A and B using next-generation sequencing of entire F8, F9 and VWF genes. *Thromb Haemost.* 2017;117(1):66-74.
89. Sun P, Ma L, Diao G, Li CQ, Lin FZ. Application of indirect linkage analysis and direct genotyping to hemophilia A carrier detection in Sichuan, China. *Genet Mol Res.* 2015;14(3):8229-8235.
90. Jourdy Y, Chatron N, Carage ML, et al. Study of six patients with complete F9 deletion characterized

- by cytogenetic microarray: role of the SOX3 gene in intellectual disability. *J Thromb Haemost.* 2016;14(10):1988-1993.
91. Jourdy Y, Chatron N, Fretigny M, et al. Molecular cytogenetic characterization of five F8 complex rearrangements: utility for haemophilia A genetic counselling. *Haemophilia.* 2017;23(4):e316-e323.
  92. Janczar S, Kosinska J, Ploski R, et al. Haemophilia A and cardiovascular morbidity in a female SHAM syndrome carrier due to skewed X chromosome inactivation. *Eur J Med Genet.* 2016;59(1):43-47.
  93. Lannoy N, Hermans C. Review of molecular mechanisms at distal Xq28 leading to balanced or unbalanced genomic rearrangements and their phenotypic impacts on hemophilia. *Haemophilia.* 2018;24(5):711-719.
  94. Sarachana T, Dahiya N, Simhadri VL, et al. Small ncRNA expression-profiling of blood from hemophilia A patients identifies miR-1246 as a potential regulator of factor 8 gene. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0132433.
  95. Rosset C, Vieira IA, Salzano FM, Bandinelli E. A germline variant affects putative miRNA-binding sites at the F8 3'UTR and acts as a potential haemophilia A phenotype modifier in Southern Brazilian patients. *Haemophilia.* 2016;22(4):e327-e329.
  96. Jankowska KI, McGill J, Pezeshkpoor B, Oldenburg J, Atreya CD, Sauna ZE. Clinical manifestation of hemophilia A in the absence of mutations in the F8 gene that encodes FVIII: role of microRNAs. *Transfusion.* 2020;60:401-413.
  97. Leuer M, Oldenburg J, Lavergne JM, et al. Somatic mosaicism in hemophilia A: a fairly common event. *Am J Hum Genet.* 2001;69(1):75-87.
  98. Kasper CK, Buzin CH. Mosaics and haemophilia. *Haemophilia.* 2009;15(6):1181-1186.
  99. Spreafico M, Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia.* 2008;14(6):1201-1208.
  100. Boylan B, Rice AS, De Staercke C, et al. Evaluation of von Willebrand factor phenotypes and genotypes in Hemophilia A patients with and without identified F8 mutations. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):1036-1042.
  101. Nisen PD, Waber PG. Nonrandom X chromosome DNA methylation patterns in hemophiliac females. *J Clin Invest.* 1989;83(4):1400-1403.

## Розділ 5. Гемостатичні засоби

### 5.1 Вступ

Для лікування гемофілії доступні різні типи гемостатичних засобів та препаратів для коагуляції. Широкий асортимент класів і типів препаратів, що використовуються у всьому світі, відображає еволюцію засобів для лікування гемофілії та відмінності у місцевих ресурсах і можливостях систем охорони здоров'я.

Концентрати факторів коагуляції (КФК) є найкращим методом лікування для людей з гемофілією, оскільки вони є значною мірою безпечними та ефективними для лікування і профілактики кровотеч. Існує два основних типи КФК: вірусінактивовані препарати, отримані з плазми, яку здають люди-донори крові; і рекомбінантні препарати, виготовлені з використанням генно-інженерних клітин та рекомбінантних технологій.

Розробка методів лікування з використанням нефакторних замісних препаратів, таких як еміцизумаб, нещодавно забезпечила альтернативний підхід до лікування, оскільки такі препарати вже доступні у клінічній практиці.

Однак доступ до КФК та еміцизумабу обмежений у багатьох частинах світу. У деяких країнах медичні працівники при лікуванні гемофілії часто покладаються на препарати крові місцевого виробництва, такі як кріопреципітат та свіжозаморожена плазма (СЗП). Однак ці препарати крові менш ефективні, ніж КФК, і можуть містити вірусні та бактеріальні патогени<sup>1,2</sup>. З цієї причини, вірусінактивовані плазмові або рекомбінантні КФК, якщо вони доступні, є кращими порівняно з кріопреципітатом та СЗП.

Незважаючи на те, що були досягнуті успіхи у безпеці таких препаратів крові, позиція ВФГ полягає в тому, що препаратами вибору для лікування гемофілії є КФК промислового виробництва, якщо вони відповідають вимогам належної фармацевтичної виробничої

практики (GMP)<sup>2</sup>.

У комплексному «*Керівництві з оцінки концентратів факторів коагуляції*», виданому ВФГ, описані ключові елементи, що впливають на якість, безпечність, ефективність, ліцензування та регулювання препаратів факторів коагуляції, а також важливі принципи щодо вибору підходящих препаратів для лікування гемофілії<sup>2</sup>.

ВФГ також публікує та регулярно оновлює ВФГ «*Онлайн-реєстр концентратів факторів коагуляції*», в якому наведені всі наявні на даний момент препарати та деталі їх виробництва<sup>3</sup>.

#### **Рекомендація 5.1.1:**

**Для пацієнтів з гемофілією ВФГ не висловлює переваги щодо рекомбінантних препаратів перед отриманими з плазми концентратами факторів коагуляції.**

**ПРИМІТКА. Вибір між цими класами препаратів необхідно робити відповідно до місцевих критеріїв, зокрема, наявності, вартості та уподобань пацієнта.**

### **5.2 Вибір препарату**

При виборі препарату слід оцінювати ключові вимоги, включаючи його безпечність та якість, чистоту, вірусну інактивацію та ефективність<sup>2</sup>.

#### **Безпечність та якість**

КФК, які в даний час виготовляються з плазми у відповідності до стандартів GMP (належної виробничої практики), мають відмінні докази безпечності щодо вірусів, які мають ліпідну оболонку, таких як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) та вірус гепатиту С (ВГС).

Безпечність препарату є результатом комплексних заходів та удосконалень у кількох сферах, включаючи:

- відбір донорів (виключення донорів із груп ризику);
- скринінг донорів крові, включаючи аналіз нуклеїнових кислот (АНК);
- наявність ряду етапів інактивації та/або видалення вірусів у процесі, зокрема, сольвент-детергентним методом і тепловою обробкою, та нанофільтрацією для видалення деяких вірусів та пріонів, які не мають оболонок; і
- постмаркетинговий нагляд<sup>2</sup>.

У міру появи нової інформації в цій галузі особи, які приймають рішення, повинні завжди бути в курсі сучасних наукових рекомендацій щодо вибору КФК для людей з гемофілією.

При виборі плазмових КФК слід враховувати як якість плазми, так і виробничий процес. ВФГ підкреслює важливість оцінки офіційними відомствами, відповідальними за охорону та поліпшення здоров'я населення (тобто національними регуляторними органами, органами охорони здоров'я або міністерствами охорони здоров'я) з метою забезпечення якості, безпечності та ефективності плазмових препаратів для лікування гемофілії<sup>2</sup>.

Два питання потребують особливої уваги:

- чистота препарату; і
- інактивація/елімінація вірусів.

#### *Чистота*

Чистота КФК визначається як відсоток бажаного інгредієнта (тобто фактора VIII [FVIII] або фактора IX [FIX]) відносно інших інгредієнтів у препараті.

Не існує загальноприйнятої класифікації препаратів на основі чистоти, і КФК на ринку сильно відрізняються за своєю чистотою. Їхню «специфічну активність» можна виразити в міжнародних одиницях (МО) на міліграм (мг) і вона може знаходитися, наприклад, у діапазоні від 10 до > 100 МО/мг для FVIII<sup>4</sup>.

Деякі препарати мають високу або дуже високу чистоту на одній стадії виробничого

процесу, але згодом стабілізуються альбуміном, що знижує їхню кінцеву чистоту.

У рідкісних випадках КФК з невисокою чистотою можуть спричиняти побічні або алергічні реакції<sup>5,6</sup>. Пацієнтам, у яких повторюються алергічні реакції на певний препарат, можна вводити антигістамінні препарати безпосередньо перед інфузією, або використовувати КФК вищої чистоти.

Плазмові КФК FVIII можуть містити різну кількість фактора фон Віллебранда (VWF). Тому важливо встановити вміст VWF у препараті (який найчастіше вимірюють з використанням аналізу активності VWF), якщо він використовується для лікування хвороби фон Віллебранда (ХфВ), а не гемофілії А<sup>7</sup>.

Для лікування дефіциту FIX більш доцільним є препарат, що містить лише FIX, порівняно з концентратами протромбінового комплексу (КПК). КПК також містять інші фактори згортання крові, зокрема, фактори II, VII та X, і деякі з яких можуть активізуватися під час виробництва та створювати ризик тромбоемболії у пацієнта. Нинішні КПК вважаються безпечнішими, ніж більш ранні препарати, завдяки включенню інгібіторів коагуляції, таких як гепарин, антитромбін, і протеїни C, S та Z<sup>8,9</sup>. Однак при інтенсивному лікуванні (наприклад, під час інтраопераційних заходів) в плазмі можуть накопичуватися протромботичні фактори згортання, що збільшує ризик тромбоемболічних ускладнень.

Вірусна безпека КФК не пов'язана з їхньою чистотою, за умови вживання відповідних заходів для елімінації вірусів.

#### *Інактивація/елімінація вірусів*

Інактивація вірусів в процесі виробництва є найзначнішим чинником, який сприяє безпеці плазмових КФК<sup>10</sup>.

Як правило, у процес виробництва КФК включаються два комплементарних або ортогонально-специфічних етапи зниження вмісту вірусів. Ці заходи повинні відповідати нормам, встановленим офіційними регуляторними органами.

Сольвент-детергентна обробка має високу ефективність щодо знищення вірусів з ліпідними оболонками, таких як вірус гепатиту В (ВГВ), ВГС та ВІЛ, але така обробка не інактивує віруси без ліпідних оболонок, такі як вірус гепатиту А (ВГА) та парвовірус людини В19.

Теплова обробка, як правило, ефективна проти широкого кола вірусів як з ліпідною оболонкою, так і без неї, включаючи ВГА та парвовірус людини В19. Однак ступінь інактивації залежить від температури, часу та умов нагрівання — в сухому чи вологому стані.

Оскільки для елімінації вірусів під час виробничого процесу безоболонкові віруси в даний час становлять більшу проблему, ніж оболонкові віруси<sup>11</sup>, будь-який процес редукції/інактивації вірусів в ідеалі повинен інактивувати як віруси з ліпідними оболонками, так і безоболонкові віруси.

Інактивація пріонів у плазмових КФК неможлива, оскільки необхідні для цього методи денатурують фактори згортання крові. Також не існує надійного скринінгового тесту на варіант хвороби Кройцфельда – Якоба (vCJD). В даний час ризик передачі захворювань, які викликані пріонами, через продукти переробки плазми вирішується за допомогою виключення донорів, які перебувають у групі ризику, лейкоредукції донацій та додаткових етапів фракціонування плазми у процесі виробництва, включаючи преципітацію, хроматографію та фільтрацію<sup>10</sup>.

#### **Рекомендація 5.2.1:**

**Для людей з гемофілією ВФГ рекомендує використовувати препарати, які були затверджені офіційними регуляторними органами, відповідальними за охорону та поліпшення здоров'я населення, з урахуванням оцінки якості плазми (тобто чистоти препарату) та виробничого процесу (тобто інактивація/елімінація вірусів).**

**ПРИМІТКА.** Препарат, отриманий із плазми, вироблений за допомогою процесу, який включає два етапи редукції вірусу, не слід автоматично вважати кращим, ніж той,



який має лише один специфічний етап інактивації вірусу. Якщо використовується лише один етап, бажано, щоб цей етап був здатен інактивувати віруси з ліпідними оболонками та без них. Найчастіше при виробництві ліцензованих препаратів використовуються два ортогональних етапи інактивації/елімінації вірусів.

**ПРИМІТКА.** Наявні на сьогоднішній день концентрати протромбінового комплексу слід вважати безпечнішими, ніж більш ранні препарати, завдяки включенню інгібіторів коагуляції, таких як гепарин, антитромбін та білки C, S та Z.

### Ефективність

Активність препарату (біологічна активність, що визначається як концентрація або кількість лікарського засобу, необхідна для досягнення певного ефекту) та ефективність (здатність препарату спричиняти бажаний терапевтичний ефект у пацієнтів) також є важливими ознаками, які слід враховувати при виборі препарату<sup>2</sup>.

Було показано, що плазмові та звичайні рекомбінантні КФК FVIII та FIX зі стандартним періодом напіввиведення (СПН) мають подібну і високу клінічну ефективність<sup>2</sup>.

Рекомбінантні КФК з подовженим періодом напіввиведення (ППН) розроблені для забезпечення більш тривалого терапевтичного ефекту, ніж КФК із СПН (див. нижче розділ «Препарати з подовженим періодом напіввиведення».)

### 5.3 Концентрати факторів коагуляції (КФК)

Основним методом лікування тяжкої форми гемофілії є замісна терапія з використанням плазмових або рекомбінантних КФК, оскільки вони забезпечують зручні високі дози фактора згортання крові для лікування та профілактики кровотеч.

Див. також Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії», Розділ 6: «Профілактика при гемофілії», і Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів» і Розділ 9: «Специфічні питання лікування гемофілії».

#### КФК FVIII

Усі плазмові та рекомбінантні препарати FVIII, які на даний час представлені на ринку, наведені в «Онлайн-реєстрі концентратів факторів коагуляції» ВФГ<sup>3</sup>. Для отримання детальної інформації по кожному препарату зверніться до інструкції з використання.

#### Дозування/введення

КФК FVIII доступні у флаконах, на яких нанесена активність препарату, виражена в МО, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 250 до 3000 МО на флакон.

За відсутності інгібітора кожна МО плазмового або рекомбінантного FVIII із СПН на кілограм маси тіла, введена внутрішньовенно, підвищує рівень FVIII у плазмі приблизно на 2 МО/дл.

Таке зростання (яке також називають відновленням) залежить від кількох окремих чинників, передусім від індексу маси тіла (ІМТ). Воно є вищим у пацієнтів з високим ІМТ і нижчим у пацієнтів з низьким ІМТ<sup>13</sup>.

Період напіввиведення FVIII із СПН становить приблизно 12 годин у дорослих; період напіввиведення у дітей молодшого віку є коротшим і збільшується з віком.

Для розрахунку дозування слід помножити вагу пацієнта в кілограмах на бажаний рівень FVIII в МО/дл, а потім помножити на 0,5.

Приклад:  $50 \text{ кг} \times 40$  (бажаний рівень МО/дл)  $\times 0,5 = 1000 \text{ МО FVIII}$ .

Див. Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів», і див. Таблицю 7-2, де наведено рівні замісних КФК при різних типах крововиливів.

КФК FVIII слід вводити повільно упродовж декількох хвилин, як зазначено в інструкції з використання препарату<sup>14</sup>. Через 15–30 хвилин після інфузії слід виміряти піковий рівень фактора у пацієнта, щоб пересвідчитись, що введена доза забезпечує досягнення очікуваного

рівня активності FVIII<sup>12</sup>.

Для пацієнтів, яким проводять хірургічне втручання, або пацієнтів з тяжкими кровотечами, які потребують частих інфузій, необхідно здійснювати лабораторний моніторинг рівня FVIII, включаючи вимірювання найнижчого залишкового рівня («рівня просідання») FVIII для полегшення розрахунку наступних доз (див. Розділ 3: «Лабораторна діагностика і моніторинг» — «Аналізи на рівень фактора» і Розділ 4: «Специфічні питання менеджменту гемофілії» — «Хірургічні втручання та інвазивні процедури»).

Наступні дози в ідеалі необхідно розраховувати з урахуванням періоду напіввиведення FVIII та коефіцієнта відновлення у конкретного пацієнта у відповідь на конкретний препарат. Однак період напіввиведення у окремих пацієнтів не можна передбачити лише за такими характеристиками, як вік та маса тіла, і, як правило, вимагає емпіричного визначення.

Рекомендації щодо фармакокінетичних (ФК) досліджень нових КФК FVIII передбачають 10–11 заборів крові, відібраних протягом 32–48 годин (і додаткові забори протягом 96 годин або довше для FVIII із ППН). Однак для адаптації доз у рутинній практиці важливі параметри ФК можна оцінити на основі популяційних ФК-моделей, які дозволяють визначити ФК окремих осіб за байєсівськими оцінками на основі вибірок з обмеженою кількістю зразків<sup>15</sup>.

Див. Розділ 6: «Профілактика при гемофілії», і Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів».

### **Рекомендація 5.3.1:**

**Для людей з гемофілією, які отримують концентрати FVIII, і для яких оптимізація профілактики може надати переваги в лікуванні, ВФГ рекомендує індивідуалізований фармакокінетичний моніторинг.**

**ПРИМІТКА. Піковий рівень фактора слід вимірювати через 15–30 хвилин після інфузії, щоб перевірити правильність розрахованої дози. Період напіввиведення з плазми можна визначити за допомогою повного ФК-аналізу (10–11 зразків крові, відібраних протягом 32–96 годин), або за обмеженою кількістю проб у поєднанні з оцінками на основі популяційної ФК.**

Безперервна інфузія КФК дозволяє уникнути піків та просідань концентрації і може бути вигіднішою та зручнішою у певних клінічних ситуаціях (наприклад, великі оперативні втручання або епізоди тяжких кровотеч у пацієнтів із слабкореагуючими інгібіторами). Однак для цього необхідне використання спеціально призначених pomp та наявність інформації про стабільність конкретного КФК в інфузійному пристрої після розведення<sup>16</sup>.

Безперервна інфузія може забезпечити знижене виведення фактора, зменшене дозування та загальну кількість використаних КФК<sup>17</sup>. Потенційно вона може бути більш економічно вигідною для пацієнтів з тяжкою формою гемофілії, залежно від доз, які використовуються для безперервної та періодичної болусної інфузії<sup>18</sup>.

Однак слід бути обережними, якщо розглядається питання про безперервну інфузію для пацієнтів з легкою гемофілією, оскільки це пов'язано з підвищеним ризиком розвитку інгібіторів<sup>19,20</sup>, хоча внесок власне безперервної інфузії може маскуватися наявністю високоризикових генетичних варіантів при легкій гемофілії А.

Дози для безперервної інфузії слід коригувати на основі частих аналізів фактора (зазвичай один раз на день) та розрахунку виведення (кліренсу), з урахуванням того, що кліренс фактора може бути підвищеним безпосередньо після операції або при сильній кровотечі (наприклад, крововтрата > 500 мл), завдяки чому для підтримання ефективних рівнів фактора може знадобитися додатковий болус КФК. Для деяких КФК стабільність демонструється протягом 12 годин після приготування розчину; таким чином, можлива безперервна інфузія протягом декількох годин<sup>21</sup>.

**Рекомендація 5.3.2:**

Для пацієнтів з гемофілією, які отримують концентрати FVIII, за необхідності рівноважної гемостатичної корекції протягом тривалого періоду часу (наприклад, інтраопераційне лікування, або у випадку сильної кровотечі у пацієнта із слабкореагуючим інгібітором), ВФГ рекомендує розглянути можливість використання безперервної інфузії.

**ПРИМІТКА.** Безперервна інфузія може сприяти зменшенню загальної кількості використаних концентратів факторів коагуляції та може бути більш економічно ефективною у пацієнтів з тяжкою формою гемофілії. Однак, таке порівняння економічної ефективності може залежати від доз, які використовуються для безперервної та періодичної болюсної інфузії.

**ПРИМІТКА.** Безперервна інфузія вимагає використання спеціально призначених pomp та наявності інформації про стабільність конкретного концентрату фактора згортання крові в інфузійному пристрої після розведення, і необхідний моніторинг за станом пацієнтів і станом інфузомату.

**КФК FIX**

Усі плазмові та рекомбінантні препарати FIX, які на даний час представлені на ринку, наведені в «Онлайн-реєстрі концентратів факторів коагуляції» ВФГ<sup>3</sup>. Для отримання детальної інформації по кожному препарату зверніться до інструкції з використання.

Виділяють два класи КФК FIX:

- Чистий КФК FIX, який може бути плазмовим або рекомбінантним (див. нижче інформацію про КФК із ППН FIX);
- КФК, які також містять фактори II, VII, IX та X, відомі як концентрати протромбінового комплексу (КПК), які на сьогоднішній день застосовуються лише спорадично.

Використання чистих концентратів FIX, за можливості, є кращим для лікування гемофілії B<sup>8,9</sup>, оскільки вони несуть знижений ризик тромбозу та дисемінованого внутрішньосудинного згортання порівняно з КПК, особливо в таких випадках:

- хірургічне втручання;
- хвороба печінки;
- інтенсивна експозиція, тобто тривала терапія високими дозами;
- тромбоз в анамнезі або відома схильність до тромбозів;
- одночасне вживання препаратів, які відомі своїм тромбогенним потенціалом, включаючи антифібринолітичні засоби.

Див. Розділ 9: «Специфічні питання менеджменту гемофілії» — «Хірургічні втручання та інвазивні процедури».

**Рекомендація 5.3.3:**

Для лікування дефіциту FIX у пацієнтів з гемофілією B ВФГ рекомендує препарат, що містить лише FIX, а не концентрати протромбінового комплексу (КПК), які також містять інші фактори згортання крові, такі як фактори II, VII та X, деякі з яких можуть активізується під час виробництва та створювати ризик тромбоемболії у пацієнта.

**ПРИМІТКА.** Чисті препарати FIX мають знижений ризик тромбозу або дисемінованого внутрішньосудинного згортання, порівняно з тим, що спостерігалось при великих дозах КПК попереднього покоління.

**ПРИМІТКА.** Наявні на сьогоднішній день КПК вважаються більш безпечними, ніж більш ранні препарати, завдяки включенню інгібіторів коагуляції, таких як гепарин, антитромбін та білки C, S та Z. Проте, у випадках інтенсивного лікування (наприклад, інтраопераційне ведення), протромботичні фактори згортання можуть накопичуватися в плазмі і підвищувати ризик тромбоемболічних ускладнень. Якщо для нормалізації рівня FIX використовують КПК у високих дозах, слід розглянути необхідність

тромбопрофілактики.

**Рекомендація 5.3.4:**

Для пацієнтів з гемофілією В, які потребують тривалої терапії у високих дозах, рекомендується використовувати чисті концентрати FIX, а не концентрати протромбінового комплексу.

**Рекомендація 5.3.5:**

Для пацієнтів з гемофілією В, яким проводять хірургічне втручання, рекомендується використовувати чисті концентрати FIX, а не концентрати протромбінового комплексу.

**Рекомендація 5.3.6:**

Для пацієнтів з гемофілією В із захворюваннями печінки рекомендується використовувати чисті концентрати FIX, а не концентрати протромбінового комплексу.

**Рекомендація 5.3.7:**

Для пацієнтів з гемофілією В із тромбозом в анамнезі або відомою схильністю до тромбозів рекомендується використання чистих концентратів FIX порівняно з концентратами протромбінового комплексу.

**Рекомендація 5.3.8:**

Для пацієнтів з гемофілією В, які одночасно приймають препарати, відомі своїм тромбогенним потенціалом, включаючи антифібринолітичні засоби, рекомендується використовувати чисті концентрати FIX, а не концентрати протромбінового комплексу.

*Дозування/введення*

КФК FIX доступні у флаконах, на яких нанесена активність препарату, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 250 до 4000 МО на флакон.

За відсутності інгібітору кожна МО плазмового або рекомбінантного FIX із СПН на кілограм маси тіла, введена внутрішньовенно, підвищує рівень FIX у плазмі приблизно на 1 МО/дл<sup>12</sup>.

Період напіввиведення FIX із СПН становить приблизно 18–24 години. Рекомендації щодо ФК-досліджень КФК FIX включають щонайменше 8 заборів крові, відібраних протягом 72 годин (додаткові проби до 2 тижнів для FIX із ППН). Однак для адаптації доз у рутинній практиці важливі параметри ФК можна оцінити на основі популяційних ФК-моделей, які дозволяють визначати ФК окремих осіб за байєсівськими оцінками на основі вибірок з обмеженою кількістю зразків<sup>15</sup>.

**Рекомендація 5.3.9:**

Для пацієнтів з гемофілією, які отримують концентрати FIX, і для яких оптимізація профілактики може надати переваги в лікуванні, ВФГ рекомендує фармакокінетичний моніторинг.

**ПРИМІТКА.** Піковий рівень фактора слід вимірювати через 15–30 хвилин після інфузії, щоб перевірити правильність розрахованої дози. Період напіввиведення з плазми можна визначити за допомогою повного ФК-аналізу (10–11 проб крові, відібраних протягом 1–2 тижнів), або за обмеженою кількістю проб у поєднанні з оцінками на основі популяційної ФК.

Немодифіковані рекомбінантні КФК FIX (rFIX) характеризуються нижчим відновленням рівня фактора в плазмі, ніж плазмові КФК FIX, тому кожна одиниця FIX,

введена на кілограм ваги, підвищує активність FІХ приблизно на 0,8 МО/дл у дорослих та на 0,7 МО/дл у дітей віком до 15 років<sup>22</sup>.

Для розрахунку дозування слід помножити вагу пацієнта в кілограмах на бажаний рівень FІХ в МО/дл.

- Приклад: 50 кг маси тіла × 40 (необхідний рівень у МО/дл) = 2000 МО плазмового FІХ.
- 
- Для rFІХ доза розраховується як  $2000 \text{ МО} \div 0,8$  (або  $2000 \text{ МО} \times 1,25$ ) = 2500 МО для дорослих та  $2000 \text{ МО} \div 0,7$  (або  $2000 \text{ МО} \times 1,43$ ) = 2860 МО для дітей.

Див. Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів» і див. Таблицю 7-2, де наведено схеми практичного застосування КФК для різних типів крововиливів.

КФК FІХ слід вводити повільно упродовж декількох хвилин, як зазначено в інструкції з використання препарату<sup>14</sup>. Через 15–30 хвилин після інфузії слід виміряти піковий рівень фактора FІХ у пацієнта, щоб пересвідчитись, що введена доза забезпечує досягнення очікуваного рівня активності FІХ<sup>12</sup>.

Для пацієнтів, яким проводять хірургічне втручання, або пацієнтів з тяжкими кровотечами, які потребують частих інфузій, необхідно здійснювати лабораторний моніторинг рівня FІХ, включаючи вимірювання найнижчого рівня «просідання» FІХ для полегшення розрахунку наступних доз (див. Розділ 3: «Лабораторна діагностика і моніторинг» — «Аналізи на рівень фактора» і Розділ 9: «Специфічні питання менеджменту гемофілії» — «Хірургічні втручання та інвазивні процедури»).

Очищені КФК FІХ також можна вводити з використанням безперервної інфузії вливанням (як і КФК FVІІІ).

Алергічні реакції можуть виникати при переливанні як рекомбінантних, так і плазмових КФК FІХ (приблизно у 2%–4% випадків). Вони часто пов'язані з інгібіторами до FІХ.

### **Препарати з продовженим періодом напіввиведення**

#### *Необхідність розробки КФК з ППН*

Висока частота інфузій із використанням КФК із стандартним періодом напіввиведення (СПН) збільшує тягар лікування та часто призводить до поганого дотримання режимів профілактики<sup>23</sup> пацієнтами. Рівень середньої річної частоти кровотеч (РЧК, англ. *Annualized bleeding rate, ABR*) не завжди дорівнює нулю при профілактиці з використанням КФК із СПН, і у молодих людей все ще можуть розвиватися ураження суглобів<sup>24,25</sup>. Препарати з подовженим періодом напіввиведення (ППН) були розроблені для зменшення тягаря хвороби при профілактиці та підвищення рівнів просідання фактора для кращого запобігання кровотечам.

#### *Механізми подовження періоду напіввиведення*

Для збільшення періоду напіввиведення препаратів для лікування гемофілії успішними виявилися технології злиття молекул та ПЕГілювання<sup>26</sup>.

Технології злиття захищають білки, які надходять у клітину шляхом ендоцитозу, від внутрішньоклітинних механізмів деградації шляхом взаємодії з рецептором Fc новонароджених.

ПЕГілювання зменшує взаємодію з рецепторами кліренсу (виведення) екзогенних молекул.

Усі препарати із ППН, які на даний час представлені на ринку, наведені в «Онлайн-реєстрі концентратів факторів коагуляції» ВФГ<sup>3</sup>. Для отримання детальної інформації по кожному препарату зверніться до інструкції з використання.

Різні типи рекомбінантних та модифікованих форм FVІІІ та FІХ узагальнені у Розділі 3: «Лабораторна діагностика і моніторинг» — Таблиці 3-2 і 3-3.

Рекомендації ВФГ щодо препаратів з ППН структуровані згідно з такими принципами:

- Акцент зроблено на відсутності «проблем клінічної безпеки», а не на доклінічних спостереженнях на тваринних моделях з нечіткими наслідками.
- ВФГ визнає, що оцінка як клінічних, так і доклінічних обсерваційних досліджень препаратів з ППН призвела до розбіжностей у нормативних актах щодо реєстрації деяких ПЕГільзованих препаратів, що вплинуло на їх ліцензування для профілактики та застосування у дітей в деяких регіонах.
- Щодо алергічних реакцій, то вони, хоча і рідко, спостерігаються для усіх лікарських препаратів, які вводяться інфузійно, і також спостерігалися для препаратів на основі злиття білків<sup>27</sup>.
- Щодо антитіл до ПЕГ, опубліковані докази того, що клінічні наслідки для безпеки пацієнтів з гемофілією, відсутні<sup>28</sup>.

### Рекомендація 5.3.10:

**Для пацієнтів з гемофілією А або В немає доказових даних щодо будь-яких проблем з клінічною безпекою, достатніх для того, щоб рекомендувати перевагу певних механізмів дії (наприклад, ПЕГілювання, злиття з Fc, злиття з альбуміном), які застосовуються для збільшення періоду напіввиведення концентратів факторів коагуляції.**

#### *Фармакокінетичні властивості препаратів з ППН*

Для препаратів FVIII з ППН подовження періоду напіввиведення було обмеженим і перевищує відповідне значення для препаратів FVIII із СПН у 1,4–1,6 разів (складає приблизно 19 годин). Препарати FIX з ППН мають набагато довший період напіввиведення, який у 3–5 разів перевищує період напіввиведення препаратів FIX із СПН.

Пролонгований період напіввиведення препаратів з ППН для FVIII у більшості випадків означає можливість їхнього введення двічі на тиждень або кожні 3 дні, і один раз кожні 7–14 днів — для FIX.

Кліренс препаратів з ППН у підлітків та дорослих є подібним, як це спостерігалось для препаратів із СПН, а період напіввиведення у дітей є коротшим<sup>29</sup>.

Препарати FIX з ППН не демонструють нижчого відновлення рівня фактора, який спостерігається у стандартних препаратів rFIX. Деякі препарати FIX з ППН демонструють набагато більш високе відновлення, що дозволяє припустити наявність позасудинного розподілу меншої частки FIX з ППН<sup>30,31</sup>. Відповідно, оцінку вимірювань ФК у плазмі крові слід доповнювати клінічною оцінкою ефективності.

Модифікація цих молекул внесла зміни у вимірювання їхньої активності в рутинних аналізах коагулограми. Таким чином, лікарі повинні дотримуватись рекомендацій, що додаються до свідоцтва про державну реєстрацію препарату, де встановлюються оптимальні аналізи, які слід використовувати для лабораторного моніторингу (див. Розділ 3: «Лабораторна діагностика і моніторинг» — «Аналізи на рівень фактора»).

#### *Безпечність та ефективність препаратів з ППН*

Було показано, що всі зареєстровані препарати з ППН є ефективними у профілактиці та лікуванні кровотеч у дітей, підлітків та дорослих. Понад 90% кровотеч успішно лікуються єдиним введенням, а ефективність запобігання кровотечам була на рівні РЧК <4–5 для усіх препаратів з ППН. Гемостатична ефективність була продемонстрована для великої кількості невеликих та серйозних операцій<sup>32</sup>.

У дітей, підлітків та дорослих, які раніше отримували лікування препаратами FVIII або FIX з ППН, не було виявлено підвищеного ризику розвитку нових інгібіторів. Усі клінічні дослідження на попередньо лікованих пацієнтах (ПЛП) продемонстрували або відсутність розвитку інгібітору або дуже низькі показники його виникнення, які були в межах регуляторно визначеного безпечного діапазону.

Препарати з ППН вводили раніше нелікованим пацієнтам (РНП), або в рамках клінічних досліджень на РНП, або поза рамками досліджень. Хоча при цьому були повідомлення про розвиток інгібіторів, суттєвої різниці в рівнях розвитку інгібіторів для препаратів з ППН порівняно з препаратами із СПН не спостерігалось. Однак, на даний час не опубліковано жодного повністю завершеного дослідження в РНП.

#### *Підходи до дозування препаратів з ППН*

КФК з ППН продовжують час, коли у пацієнта не досягається мінімальний рівень просідання фактора в плазмі, що необхідно для уникнення спонтанних кровотеч. Однак, існує значна варіабельність між пацієнтами, зумовлена віком, масою тіла, групою крові, рівнем VWF, фенотипом кровотечі, рівнем фізичної активності, станом суглобів, та дотриманням режиму введення/дозування. Відповідно, консенсус щодо стандартизованого дозування КФК з ППН, а також щодо лікування пацієнтів, які отримують препарати з ППН, відсутній<sup>23,33</sup>.

Кожен із наступних підходів продемонстрував ефективність у клінічних дослідженнях КФК з ППН:

- фіксована програма профілактики (фіксована доза та інтервал, наприклад, раз на тиждень для FIX, двічі на тиждень для FVIII);
- профілактика, оптимізована за ФК (оптимізація дози з урахуванням цільового залишкового рівня фактора, яку вводять через фіксовані проміжки часу);
- профілактика, оптимізована за фенотипом (доза та інтервал оптимізуються з тяжкістю кровотеч та активності);
- профілактика, оптимізована за дозою/частотою (доза та/або частота оптимізуються з урахуванням цільового залишкового рівня фактора та інтервалу, наприклад, вища доза та довший інтервал).

Для переходу від замісної терапії препаратами із СПН на препарати з ППН частоту дози зазвичай знижують з 3 до 2 разів на тиждень для FVIII, та з двох разів на тиждень до одного разу на 7–10 днів для FIX.

Дозування на основі ФК забезпечує більш індивідуалізовану профілактику. Для впровадження індивідуалізованої профілактики в клінічній практиці розробляються популяційні ФК-інструменти. Як тільки отримано індивідуальний ФК-профіль ПК, стає можливим оцінити дозу та частоту лікування, необхідні для отримання бажаного залишкового рівня фактора. Цільовий залишковий рівень потрібно адаптувати до потреб конкретного пацієнта в межах можливості та гнучкості відповідної системи охорони здоров'я.

Див. Розділ 6: «Профілактика при гемофілії» — «Профілактика факторами із подовженим періодом напіввиведення».

#### **Рекомендація 5.3.11:**

**Пацієнтам із гемофілією, які переходять від концентратів факторів коагуляції із стандартним періодом напіввиведення до концентратів факторів коагуляції з подовженим періодом напіввиведення, як правило, потребують зменшення частоти введення, але препарати з ППН також можна використовувати для оптимізації профілактики шляхом підтримання вищих залишкових рівнів фактора.**

**ПРИМІТКА.** Дозування на основі фармакокінетичних даних відповідно до рекомендацій 5.3.1 та 5.3.9 забезпечує більш індивідуалізовану профілактику.

#### **5.4 Обхідні засоби**

Обхідні засоби використовуються для лікування та профілактики ускладнень кровотечі у пацієнтів з гемофілією А або В, у яких утворилися алоантитіла до FVIII або FIX (так звані інгібітори), які зазвичай нейтралізують функцію введених КФК<sup>34</sup>. Ці засоби засновані на різних механізмах дії для досягнення гемостазу, тим самим обходячи необхідність заміщення FVIII або FIX для лікування та попередження кровотеч<sup>35</sup>.

### **Рекомбінантний активований фактор VIIa (rFVIIa)**

Рекомбінантний активований фактор VIIa (rFVIIa) є обхідним засобом, який сприяє згортанню крові через шляхи, залежні і незалежні від тканинного фактора<sup>35</sup>. rFVIIa зв'язується з тканинним фактором для активації FX і FIX і дозволяє відновити каскад згортання крові<sup>36,37</sup>.

### **Концентрат активованого протромбінового комплексу (КАПК)**

Концентрат активованого протромбінового комплексу (КАПК) використовується для лікування пацієнтів з гемофілією А з інгібіторами. КАПК містить переважно неактивований фактор II (FII, протромбін), FIX, FX та переважно активований FVII<sup>38-40</sup>.

Див. Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції», в якій наведено більше інформації з клінічного ведення пацієнтів з інгібіторами.

#### **Рекомендація 5.4.1:**

.

#### **Рекомендація 5.4.2:**

**Пацієнтам з гемофілією В та інгібітором, що мають в анамнезі анафілактичну реакцію на FIX-вмісні концентрати факторів коагуляції, необхідно вводити рекомбінантний активований фактор VIIa, оскільки активований концентрат протромбінового комплексу використовувати не можна.**

#### **Рекомендація 5.4.3:**

**Для пацієнтів з гемофілією та інгібітором ВФГ рекомендує розглянути можливість регулярної профілактики для запобігання епізодам кровотеч.**

На додачу до обхідних засобів стають доступними препарати для нефакторної замісної терапії (наприклад, еміцизумаб), які привносять нові парадигми лікування, в тому числі і для лікування інгібіторів.

Див. Підрозділ 5.7 «Нефакторна замісна терапія» нижче та Розділ 6: «Профілактика при гемофільї» — «Профілактика з використанням нефакторної замісної терапії».

### **5.5 Інші плазмові препарати**

Кріопреципітат і СЗП, як правило, не піддаються процедурам вірусної інактивації (наприклад, тепловій або сольвент-детергентній обробці) і тому несуть підвищений ризик передачі вірусних патогенів, який значно зростає при повторних інфузіях<sup>1,41</sup>.

Однак ВФГ визнає необхідність подальшого використання кріопреципітату і СЗП в деяких частинах світу, де вони є єдиними можливими або доступними варіантами лікування<sup>1,2</sup>.

Можна вжити певних заходів для мінімізації ризику передачі вірусних патогенів. До них належать:

- карантин плазми до моменту, поки донора не протестують або навіть повторно протестують на антитіла до ВІЛ, ВГС та на поверхневі антигени вірусу гепатиту В (HBsAg) — однак, таку практику важко застосувати у країнах, де частка повторних донорів низька;
- тестування ПЛР для виявлення вірусів — ця технологія має набагато більше значення для виробництва кріопреципітату, ніж для КФК, оскільки останні піддають етапам вірусної інактивації<sup>42</sup>.

Алергічні реакції частіше спостерігаються після переливання кріопреципітату, ніж КФК<sup>41</sup>. (Інформація щодо використання антигістамінної профілактики наведена вище у розділі «Безпечність та якість»).

#### **Рекомендація 5.5.1:**

**Для лікування пацієнтів з гемофілією ВФГ наполегливо рекомендує застосовувати вірусінактивовані плазмові або рекомбінантні концентрати фактора**



згортання крові, а не кріопреципітат або свіжозаморожену плазму.

**ПРИМІТКА.** ВФГ підтримує використання КФК порівняно з кріопреципітатом або СЗП через застереження щодо якості, безпеки та ефективності. Однак ВФГ визнає реальність того, що вони все ще широко використовуються в країнах світу, де вони є єдиними можливими або доступними варіантами лікування.

#### Свіжозаморожена плазма (СЗП)

Оскільки свіжозаморожена плазма містить усі фактори згортання, її іноді використовують для лікування дефіциту факторів згортання.

Кріопреципітат є кращим, ніж СЗП, для лікування гемофілії А<sup>43</sup>. Однак, оскільки СЗП і кріозбіднена плазма містять FIX, хоча і в низьких концентраціях, їх можна використовувати для лікування гемофілії В у країнах, які не можуть дозволити собі похідні КФК FIX.

#### Рекомендація 5.5.2:

Для лікування пацієнтів з гемофілією свіжозаморожена плазма не рекомендується через застереження щодо безпеки та якості.

**ПРИМІТКА.** Однак ВФГ визнає неминучу реальність їхнього подальшого використання в деяких частинах світу, вона є єдиним можливим або доступним варіантом лікування.

Упаковки СЗП можна піддавати певним видам обробки віруцидними агентами (включаючи сольвент-детергентну обробку). Рекомендується використовувати оброблені упаковки; однак обробка віруцидами може певним чином впливати на фактори згортання крові. Також було показано, що широкомасштабне приготування об'єднаної плазми, обробленої сольвент-детергентним способом, зменшує частку найбільших мультимерів VWF<sup>44,45</sup>, що є важливим для лікування ХфВ, але не впливає на лікування гемофілії А.

#### Дозування/введення

Один мл СЗП містить 1 одиницю активності фактора.

За допомогою використання лише СЗП, як правило, важко досягти рівня FVIII, що перевищує 30 МО/дл.

Важко досягти рівнів FIX вище 25 МО/дл. Прийнятною є стартова доза СЗП 15–20 мл/кг<sup>43</sup>.

#### Кріопреципітат

Кріопреципітат — це нерозчинний концентрат високомолекулярних білків плазми, який осідає при повільному розморожуванні замороженої плазми при 1–60 °С.

Кріопреципітат містить значну кількість FVIII (близько 3–10 МО/мл), VWF, фібриноген та FXIII, але не FIX і FXI. Отриманий супернатант називається кріозбідненою плазмою і містить інші фактори згортання, такі як фактори VII, IX, X та XI.

Наполегливо рекомендується застосовувати процедури вірусної інактивації<sup>1,43,46,47</sup>.

Описано виготовлення вірусінактивованого (обробленого сольвент-детергентом) кріопреципітату з невеликих пулів плазми, хоча це забезпечує безпечність лише щодо вірусів з ліпідною оболонкою<sup>47</sup>.

#### Рекомендація 5.5.3:

Для лікування пацієнтів з гемофілією використання кріопреципітату не рекомендується через застереження щодо безпеки та якості.

**ПРИМІТКА.** Застосування кріопреципітату може бути виправданим лише в тих ситуаціях, коли концентрати факторів коагуляції відсутні, оскільки не існує доведеної переваги його використання порівняно з КФК. Наполегливо рекомендується застосовувати процедури вірусної інактивації, за можливості.

*Дозування/введення*

Порція кріопреципітату, виготовленого з 1 одиниці СЗП (200–250 мл), може містити 70–80 одиниць FVIII в обсязі 30–40 мл.

**5.6 Інші фармакологічні варіанти**

Крім КФК, у значній частині випадків може бути доцільним застосування інших засобів. До них належать:

- десмопресин (ДДАВП);
- транексамова кислота; і
- епсилон-амінокапронова кислота (ЕАКК).

Див. також Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії», Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів», Розділ 9: «Специфічні питання ведення гемофілії».

**Десмопресин (ДДАВП)**

Десмопресин (1-дезаміно-8-D-аргінін вазопресин, також відомий як ДДАВП) є синтетичним аналогом вазопресину, який підвищує рівні FVIII та VWF у плазмі<sup>48</sup>.

ДДАВП може бути лікуванням вибору для пацієнтів з легкою або помірною формою гемофілії А, коли FVIII можна підвищити до необхідного терапевтичного рівня, оскільки це дозволяє уникнути витрат та потенційних небезпек використання КФК, включаючи ризик розвитку інгібітора FVIII<sup>48-51</sup>.

ДДАВП не впливає на рівень FIX і не має корисного ефекту при гемофілії В.

Існують суттєві відмінності в індивідуальній реакції пацієнтів на ДДАВП. Реакція на інтраназальний ДДАВП є більш мінливою а, отже, менш передбачуваною<sup>48,49</sup>.

ДДАВП особливо корисний для лікування та профілактики кровотеч у носіїв гемофілії А<sup>52</sup>.

ДДАВП не ліцензований для використання під час вагітності, але з обережністю застосовувався у вагітних носіїв під час переймів та пологів. Слід уникати його використання під час прееклампсії та еклампсії через і без того високі рівні VWF<sup>53,54</sup> (див. Розділ 9: «Специфічні питання лікування гемофілії» — «Носії»).

Рішення щодо використання ДДАВП повинно ґрунтуватися на вихідному рівні активності FVIII у пацієнта і досягнутому його зростанні, а також на необхідній тривалості лікування.

*Дозування/введення*

Хоча ДДАВП можна вводити підшкірно, його в основному використовують за допомогою внутрішньовенної інфузії або у вигляді назального спрею. Важливо вибрати правильний препарат ДДАВП, оскільки деякі препарати з меншими дозами використовуються для інших медичних цілей.

Прийнятні препарати включають:

- 4 мкг/мл для внутрішньовенного введення;
- 15 мкг/мл для внутрішньовенного та підшкірного застосування;
- 150 мкг на фіксовану дозу у вигляді назального спрею.

Вважається, що одноразова доза 0,3 мкг/кг маси тіла, отримана шляхом внутрішньовенного або підшкірного введення, може збільшити рівень FVIII в 3–6 разів<sup>48,55</sup>.

Для внутрішньовенного вживання ДДАВП зазвичай розводять щонайменше у 50–100 мл фізіологічного розчину і вводять повільно протягом 20–30 хвилин.

Пік відповіді спостерігається приблизно через 60 хвилин після внутрішньовенного або підшкірного введення.

Дітям, як правило, не слід вводити ДДАВП частіше одного разу на день; у дорослих під пильним наглядом можна розглянути дозування двічі на день. З наступними дозами терапевтична відповідь зменшується (тахіфілаксія) і зростає ризик ускладнень; таким чином,

в загальному випадку ДДАВП не слід використовувати більше 3 діб поспіль.

Якщо протягом тривалого періоду потрібні більш високі рівні фактора, можуть знадобитися КФК<sup>56</sup>.

Швидке введення ДДАВП може призвести до тахікардії, припливів, тремору та дискомфорту в шлунково-кишковому тракті.

Для дорослого прийнятна одна фіксована доза інтраназального спрею ДДАВП 1,5 мг/мл у кожному ніздрю. Для пацієнтів з масою тіла менше 40 кг достатньо одноразової дози в одну ніздрю<sup>57,58</sup>.

Деяким пацієнтам може бути важко користуватися інтраназальним препаратом ДДАВП, і він може бути менш ефективним, ніж підшкірне введення ДДАВП.

Оскільки ДДАВП є антидіуретичним засобом, у пацієнтів, які отримують велику кількість гіпотонічної рідини, внутрішньовенно або перорально, можуть виникати затримка рідини, гіпонатріємія і навіть судоми, що вимагає обмежити вживання рідини під час лікування ДДАВП<sup>59</sup>. Це особливо важливо в контексті домашнього та періопераційного лікування незначних епізодів кровотеч, коли застосовується велика кількість інфузій — пацієнтів та опікунів слід поінформувати про необхідність обмеженого вживання рідини після використання ДДАВП<sup>59</sup>.

ДДАВП слід з обережністю застосовувати у маленьких дітей, і він протипоказаний дітям віком до 2 років. Для дітей шкільного віку в стаціонарі (наприклад, післяопераційно) слід уникати внутрішньовенного введення гіпотонічних рідин, а загальне споживання рідини слід зменшити до 75% від мінімальної потреби протягом 24 годин після застосування ДДАВП<sup>59</sup>. У дітей раннього віку слід визначати осмоляльність плазми та рівень натрію перед та після застосування ДДАВП, особливо якщо протягом 24 годин використовується більше однієї дози<sup>48,59-61</sup>.

У більшості дорослих, які отримують ДДАВП, гіпонатріємія є нехарактерною. Однак гіпотонія зазвичай спостерігається як у дітей, так і у дорослих, а у дітей віком до 2 років підвищується ризик нападів внаслідок набряку головного мозку, спричиненого затримкою води/гіпонатріємією<sup>61,62</sup>. Інші побічні ефекти ДДАВП включають головний біль, почервоніння, втому та тахікардію. Враховуючи вазоактивний ефект ДДАВП, слід дотримуватися обережності при його застосуванні у пацієнтів з гіпертонією, яка не повністю контролюється терапевтично. Ці побічні ефекти можуть виникати частіше після внутрішньовенного введення<sup>63,64</sup>.

Існують повідомлення про випадки тромбозу (включаючи інфаркт міокарда) після інфузії ДДАВП. Його слід застосовувати з обережністю пацієнтам з анамнезом або ризиком серцево-судинних захворювань<sup>55</sup>.

#### **Рекомендація 5.6.1:**

Для пацієнтів з легкою або помірною гемофілією А та носіїв гемофілії А ВФГ рекомендує розглядати десмопресин (ДДАВП) як варіант лікування.

**ПРИМІТКА.** ВФГ рекомендує перевірку ефекту ДДАВП для оцінки індивідуальної відповіді FVIII перед терапевтичним використанням. Рішення про використання ДДАВП повинно ґрунтуватися на вихідному рівні активності FVIII у пацієнта, досягнутому зростанні та необхідній тривалості лікування.

**ПРИМІТКА.** Загалом, найпоширенішими побічними явищами є тахікардія, припливи, тремор, дискомфорт в шлунково-кишковому тракті та головний біль, особливо під час швидкої інфузії, і вони є переважно легкими та транзиторними. Однак може також спостерігатися гіпотонія та/або тяжка гіпонатріємія.

**ПРИМІТКА.** Для вагітних жінок під час переймів та пологів ВФГ рекомендує обережне застосування ДДАВП, і його слід уникати при прееклампсії та еклампсії.

**ПРИМІТКА.** При застосуванні понад 3 діб поспіль терапевтична відповідь може зменшуватися (тахіфілаксія), і зростає ризик ускладнень; таким чином, можуть

знадобитися концентрати фактора згортання, якщо потрібні більш високі рівні фактора протягом тривалого періоду.

#### Рекомендація 5.6.2:

Для дорослих ВФГ рекомендує не застосовувати ДДАВП більше 3 днів поспіль і лише під пильним наглядом. Якщо ДДАВП вводять двічі протягом однієї доби, подальше дозування слід обмежити до одного разу на добу.

**ПРИМІТКА.** Загалом, найпоширенішими небажаними явищами є тахікардія, гіперемія, тремор, дискомфорт у шлунково-кишковому тракті та головний біль, особливо під час швидкої інфузії. Однак також можуть виникнути гіпотензія та/або гіпонатріємія.

**ПРИМІТКА.** При застосуванні понад 3 днів поспіль терапевтична відповідь може зменшуватися (тахіфілаксія) та зростає ризик ускладнень; таким чином, можуть знадобитися концентрати фактора згортання, якщо потрібні більш високі рівні фактора протягом тривалого періоду.

#### Рекомендація 5.6.3:

Для дітей ВФГ рекомендує використовувати не більше 1 дози ДДАВП на добу не більше 3 днів поспіль.

**ПРИМІТКА.** Загалом, найпоширенішими небажаними явищами є тахікардія, гіперемія, тремор, дискомфорт у шлунково-кишковому тракті та головний біль, особливо під час швидкої інфузії. Однак також можуть виникнути гіпотензія та/або гіпонатріємія.

**ПРИМІТКА.** При застосуванні понад 3 днів поспіль терапевтична відповідь може зменшуватися (тахіфілаксія), і зростає ризик ускладнень; таким чином, можуть знадобитися концентрати фактора згортання, якщо потрібні більш високі рівні фактора протягом тривалого періоду.

#### Рекомендація 5.6.4:

Для дітей віком до 2 років ВФГ застерігає, що ДДАВП протипоказаний через підвищений ризик нападів як наслідків затримки води та гіпонатріємії.

#### Рекомендація 5.6.5:

Пацієнтам із ризиком серцево-судинних захворювань або тромбозів ВФГ рекомендує застосовувати ДДАВП з обережністю через ризик тромбоемболії та інфаркту міокарда.

### Транексамова кислота

Транексамова кислота — це антифібринолітичний засіб, який конкурентно перешкоджає активації плазміногену до плазміну. Вона підвищує стабільність згустку і корисна як допоміжна терапія при деяких типах гемофілічних кровотеч<sup>65</sup>.

Лікування лише транексамовою кислотою не запобігає появі гемартрозів при гемофілії<sup>65</sup>.

Транексамова кислота корисна для лікування поверхневих кровотеч з м'яких тканин та слизової оболонки (наприклад, кровотеча у ротовій порожнині, носові кровотечі та менорагії)<sup>66-68</sup>.

Транексамова кислота особливо цінна в умовах стоматологічної хірургії і може використовуватися для контролю кровотеч у ротовій порожнині, пов'язаних з прорізуванням чи випаданням зубів<sup>67,69</sup>.

Див. також Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії», і Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів».

*Дозування/введення*

Транексамову кислоту зазвичай призначають у вигляді таблеток для перорального прийому (25 мг/кг/дозу) 3–4 рази на день. Її також можна вводити шляхом внутрішньовенної інфузії (10 мг/кг/дозу) 2–3 рази на день. Вона також доступна у вигляді засобу для полоскання порожнини рота.

Рідко можуть виникати шлунково-кишкові розлади (нудота, блювота або діарея) як побічний ефект застосування транексамової кислоти, але ці симптоми зазвичай зникають при зменшенні дози. При внутрішньовенному введенні транексамову кислоту слід вводити повільно, оскільки швидке введення може призвести до запаморочення та гіпотонії.

Для використання у дітей також доступна форма транексамової кислоти у вигляді сиропу. У разі недоступності таких лікарських форм таблетку транексамової кислоти можна ретельно подрібнити та розчинити у чистій воді для місцевого застосування при ураженнях слизової, що кровоточать.

Транексамову кислоту, зазвичай, призначають протягом 7 діб після екстракції зубів для запобігання післяопераційним кровотечам.

Транексамова кислота виводиться нирками, її дозу слід зменшувати, якщо є порушення функції нирок, щоб уникнути накопичення токсичних речовин.

Застосування транексамової кислоти протипоказано для лікування гематурії, оскільки вона може перешкоджати розчиненню згустків у сечоводі, що призводить до серйозної обструктивної уропатії та потенційно постійної втрати функції нирок.

Транексамова кислота також протипоказана при проведенні торакальної хірургії, де вона може призводити до розвитку нерозчинних гематом.

Транексамову кислоту можна призначати окремо або разом із стандартними дозами КФК, включаючи обхідні засоби, такі як КАПК та rFVIIa<sup>70-72</sup>.

Транексамова кислота протипоказана пацієнтам із гемофілією В, які отримують КПК, оскільки при цьому збільшується ризик тромбоемболії<sup>73</sup>.

**Рекомендація 5.6.6:**

Для пацієнтів з гемофілією ВФГ рекомендує, щоб антифібринолітики були цінною альтернативою для використання як самостійно, так і в якості допоміжного лікування, особливо для контролю кровотеч із слизових оболонок і шкірних покривів (наприклад, епістаксис, ротові та шлунково-кишкові кровотечі та менорагії), а також для стоматологічних операцій та при прорізуванні або випаданні зубів.

**ПРИМІТКА.** Антифібринолітики можна застосовувати зі стандартними дозами концентратів факторів згортання, включаючи обхідні засоби. Однак їх не слід застосовувати з концентратами протромбінового комплексу через підвищений ризик тромбоемболії.

**Рекомендація 5.6.7:**

Пацієнтам з гематурією ВФГ рекомендує не застосовувати антифібринолітики, оскільки це протипоказано для таких пацієнтів через підвищений ризик обструктивної уропатії.

**Рекомендація 5.6.8:**

Пацієнтам із нирковою недостатністю ВФГ рекомендує зменшувати дозування антифібринолітиків та проводити ретельний моніторинг.

**Епсилон-амінокапронова кислота**

Епсилон-амінокапронова кислота подібна до транексамової кислоти, але застосовується менше, оскільки вона має менший період напіввиведення з плазми, меншу

ефективність та вищу токсичність<sup>65</sup>.

Див. також Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії», і Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів».

#### *Дозування/введення*

У дорослих ЕАКК зазвичай вводять перорально (100 мг/кг/дозу до максимум 2 г/дозу) або внутрішньовенно (100 мг/кг/дозу до максимум 4 г/дозу) кожні 4–6 годин до максимум 24 г/добу.

Також доступний препарат у вигляді сиропу ЕАКК 250 мг/мл.

**Коментар робочої групи:** на момент розробки даної Клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою амінокапронова кислота у лікарській формі сиропу для перорального прийому в Україні не зареєстрований.

Розлад шлунково-кишкового тракту є частим ускладненням при застосуванні ЕАКК.

Зменшення дози часто полегшує цей побічний ефект.

Міопатія — це рідкісна побічна реакція, про яку повідомляють при терапії ЕАКК (але не транексамовою кислотою), яка зазвичай виникає після прийому високих доз протягом декількох тижнів.

Міопатія при вживанні ЕАКК часто є болісною, пов'язана з підвищеним рівнем креатинкінази, та інколи спричиняє міоглобінурію. Після припинення лікування ЕАКК можна очікувати повного зникнення симптомів.

### **5.7 Нефакторна замісна терапія**

Протягом останніх п'яти десятиліть основна увага при терапії гемофілії була спрямована на заміщення відсутнього білка фактора згортання крові; однак зараз рекомбінантні технології в поєднанні з кращим розумінням основ біохімії згортання крові змінюють парадигму лікування.

#### **Обґрунтування та механізми дії**

На даний час вже створені або знаходяться у розробці нові інноваційні терапевтичні засоби з альтернативними способами доставки (наприклад, підшкірним) з метою подолати обмеження поточної замісної терапії факторами згортання крові (такі як внутрішньовенне введення, короткий період напіввиведення, ризик утворення інгібіторів). Ці засоби мають значно покращені профілі ФК з дуже низьким тягарем щодо необхідності введення (наприклад, введення раз на місяць), що може збільшити відповідність.

#### **Заміщувальна терапія**

Заміщувальна терапія відрізняється від факторної замісної терапії тим, що вона базується на використанні альтернативного гемостатичного засобу для заміни фактора згортання крові. На момент цієї публікації міметик фактора еміцизумаб є першою та єдиною ліцензованою заміщувальною терапією.

Еміцизумаб — це гібридне біспецифічне антитіло, яке націлене на фермент FІХа та зимоген FХ, що імітує кофакторну функцію FVІІІ у пацієнтів з гемофілією А, з інгібіторами або без них. Еміцизумаб зв'язується з FІХ, FІХа, FХ та FХа; однак, саме його афінність до FІХа та FХ сприяє активації FХ, яка каталізується FІХа, та утворенню тенази<sup>74,75</sup>.

Ключовими перевагами еміцизумабу є його підшкірний шлях введення, тривалий період напіввиведення, висока ефективність у профілактиці кровотеч та зменшення частоти епізодів кровотеч у пацієнтів з інгібіторами FVІІІ або без них.

Оскільки еміцизумаб біохімічно відрізняється від FVІІІ, залишається багато питань щодо його довгострокового впливу на патологію суглобів та імуногенність у пацієнтів, які не мають інгібіторів.

Еміцизумаб не призначений для лікування епізодів гострих кровотеч. Потрібна обережність при лікуванні епізодів проривних кровотеч під час прийому еміцизумабу, оскільки у кількох пацієнтів розвинулась або венозна тромбоемболія, або тромботична мікроангіопатія при одночасному застосуванні з КАПК<sup>76</sup>. Слід звертатися до центру лікування гемофілії та слідувати керівництву з управління ризиками.

#### **Рекомендація 5.7.1:**

**Для пацієнтів з гемофілією А з інгібітором рекомендація ВФГ полягає у тому, що еміцизумаб слід застосовувати для регулярної профілактики.**

**ПРИМІТКА.** Для пацієнтів з гемофілією А без інгібітору рекомендація ВФГ полягає у тому, що еміцизумаб можна використовувати для регулярної профілактики.

#### **Засоби для ребалансування гемостазу**

В системі гемостазу регулюється баланс між прокоагулянтами (наприклад, факторами згортання крові) та природними антикоагулянтами (наприклад, антитромбіном, інгібітором шляху тканинного фактора (*TFPI*) та активованим білком С). Порушення згортання крові є наслідком дефіциту прокоагулянтів, тоді як дефіцит природних антикоагулянтів пов'язаний з підвищеним ризиком тромбоутворення.

Гемофілія, як правило, лікується шляхом замісного введення відсутнього прокоагулянтного білка або обхідних засобів (наприклад, коли присутні інгібітори). Однак інгібування природних антикоагулянтів також може відновити гемостаз. Це можна спостерігати в природних умовах, оскільки спільне успадкування тромбофілічних факторів ризику може пом'якшувати клінічний фенотип тяжкої гемофілії А. Крім того, утворення тромбіну збільшується при спільному успадкуванні гемофілії з деякими формами тромбофілії (наприклад, дефіцитом протеїну С).

Фітусіран — це терапія на основі РНК-інтерференції, яка специфічно націлена на матричну РНК антитромбіну для пригнічення утворення антитромбіну в печінці<sup>77</sup>. Переваги цієї терапії полягають у підшкірному введенні, тривалій дії та, завдяки механізму дії, її можна застосовувати у людей як з гемофілією А, так і В, з інгібіторами або без них.

Для профілактики кровотеч найбільш ефективним є пригнічення антитромбіну на 75%. У випадку проривної кровотечі можна використовувати замісну терапію факторами FVIII/FIX або обхідними засобами, однак слід застосовувати менші дози, щоб мінімізувати ризик надмірної активності прокоагулянтів.

Використання антитіл до інгібітору шляху тканинного фактора (*TFPI*) являє собою інший підхід, який тестується у клінічних дослідженнях. В даний час розробляються різні антитіла до *TFPI*, усі вони зв'язуються з доменом K2 або з доменами K1 і K2 молекули *TFPI*, таким чином захищаючи FXa та FVIIa від інгібування<sup>78</sup>. Ці препарати також можна вводити підшкірно та відновлювати гемостаз у людей з гемофілією як А, так і В, з інгібіторами або без них, але тривалість їхньої дії обмежена мішень-опосередкованим розподілом препарату. Застосування фітусірану вимагає ретельного контролю, щоб мінімізувати ризик тромбозу. Дві клінічні програми досліджень антитіл до *TFPI* зараз тривають, однак у двох інших спостерігалися ознаки тромботичних ускладнень. Через ці побічні явища одну клінічну програму було зупинено, а іншу повністю припинено.

Див. також Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії», Розділ 6: «Профілактика при гемофілії», Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції» і Розділ 9: «Специфічні питання лікування гемофілії».

**Коментар робочої групи:** на момент розробки даної Клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою фітусіран в Україні не зареєстрований.

## JIITEPATYPA

1. Di Minno G, Navarro D, Perno CF, et al. Pathogen reduction/inactivation of products for the treatment of bleeding disorders: what are the processes and what should we say to patients? *Ann Hematol.* 2017;96(8):1253-1270.
2. Farrugia A. *Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates*, 3rd ed. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2017. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf>. Accessed September 25, 2019.
3. World Federation of Hemophilia. *Online Registry of Clotting Factor Concentrates*. World Federation of Hemophilia website. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2020. <https://www1.wfh.org/custom/CFC/index.html>. Accessed September 25, 2019.
4. 6 factor VIII concentrates, factor VIII/von Willebrand factor concentrates, factor IX concentrates, activated prothrombin complex concentrates. *Transfus Med Hemother.* 2009;36(6):409-418.
5. Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM. Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia.* 2012;18(3):e164-e172.
6. 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;17(3):494-499.
7. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J, European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica.* 2013;98(5):667-674.
8. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet.* 2007;370(9585):439-448.
9. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: prothrombin complex concentrates—evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care.* 2011;15(1):201.
10. Klamroth R, Groner A, Simon TL. Pathogen inactivation and re-moval methods for plasma-derived clotting factor concentrates. *Transfusion.* 2014;54(5):1406-1417.
11. Farrugia A, Liumbruno GM, Candura F, Profili S, Cassar J. Factors affecting the quality, safety and marketing approval of clotting factor concentrates for haemophilia. *Blood Transfus.* 2018;16(6):525-534.
12. Bjorkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(11):815-832.
13. Tiede A, Cid AR, Goldmann G, et al. Body mass index best predicts recovery of recombinant factor VIII in underweight to obese patients with severe haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2020;120(2):277-288.
14. Hemophilia of Georgia. *Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease*. Hemophilia of Georgia website. Sandy Springs, GA: Hemophilia of Georgia. <https://www.hog.org/publications/page/protocols-for-the-treatment-of-hemophilia-and-von-willebrand-disease-2>. Accessed September 25, 2019.
15. Iorio A, Blanchette V, Blatny J, Collins P, Fischer K, Neufeld E. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2017;15(12):2461-2465.
16. 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):676-685.
17. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, Horozowski H, Heim M, Varon C. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol.* 1992;82(4):729-734.



18. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31(5):538-543.
19. von Auer C, Oldenburg J, von Depka M, et al. Inhibitor development in patients with hemophilia A after continuous infusion of FVIII concentrates. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:498-505.
20. Batorova A, Holme P, Gringeri A, et al. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. *Haemophilia.* 2012;18(5):753-759.
21. Batorova A, Martinowitz U. Continuous infusion of coagulation products in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*, 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2014:204-212.
22. Alamelu J, Bevan D, Sorensen B, Rangarajan S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of plasma-derived vs. recombinant factor IX in patients with hemophilia B: a prospective crossover study. *J Thromb Haemost.* 2014;12(12):2044-2048.
23. Ragni MV. New and emerging agents for the treatment of hemophilia: focus on extended half-life recombinant clotting proteins. *Drugs.* 2015;75(14):1587-1600.
24. Curtis R, Baker J, Riske B, et al. Young adults with hemophilia in the U.S.: demographics, comorbidities, and health status. *Am J Hematol.* 2015;90(Suppl 2):S11-S16.
25. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood.* 2015;125(13):2038-2044.
26. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(7):493-508.
27. Baldo BA. Chimeric fusion proteins used for therapy: indications, mechanisms, and safety. *Drug Saf.* 2015;38(5):455-479.
28. Lubich C, Allacher P, de la Rosa M, et al. The mystery of antibodies against polyethylene glycol (PEG)—what do we know? *Pharm Res.* 2016;33(9):2239-2249.
29. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia.* 2016;22(4):487-498.
30. Iorio A, Fischer K, Blanchette V, et al. Tailoring treatment of haemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates. *Thromb Haemost.* 2017;117(6):1023-1030.
31. Cooley B, Broze GJ Jr, Mann DM, Lin FC, Pedersen LG, Stafford DW. Dysfunctional endogenous FIX impairs prophylaxis in a mouse hemophilia B model. *Blood.* 2019;133(22):2445-2451.
32. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII—a critical review of the evidence. *Haemophilia.* 2018;24(3):348-358.
33. Ragni MV, Croteau SE, Morfini M, et al. Pharmacokinetics and the transition to extended half-life factor concentrates: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(7):1437-1441.
34. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
35. Negrier C, Dargaud Y, Bordet JC. Basic aspects of bypassing agents. *Haemophilia.* 2006;12(Suppl 6):48-52; discussion.
36. Giansily-Blaizot M, Schved JF. Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in hemophilia: mode of action and evidence to date. *Ther Adv Hematol.* 2017;8(12):345-352.
37. NovoSeven<sup>®</sup> RT (coagulation factor VIIa, recombinant) lyophilized powder for solution, for intravenous use [U.S. prescribing information]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; Revised 01/2019.
38. Negrier C, Voisin S, Baghaei F, et al. Global post-authorization safety surveillance study: real-world data on prophylaxis and on-demand treatment using FEIBA (an activated prothrombin complex concentrate). *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(5):551-556.
39. FEIBA (anti-inhibitor coagulant complex) for intravenous use, lyophilized powder for solution [U.S. prescribing information]. Lexington, MA: Baxalta US; Revised 02/2020.
40. Varadi K, Tangada S, Loeschberger M, et al. Pro- and anticoagulant factors facilitate thrombin

- generation and balance the haemostatic response to FEIBA<sup>®</sup> in prophylactic therapy. *Haemophilia*. 2016;22(4):615-624.
41. Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):507-512.
  42. Chamberland ME. Surveillance for transfusion-transmitted viral infections in the United States. *Biologicals*. 1998;26(2):85-88.
  43. 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;179-186.
  44. Budde U, Drewke E. Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and FVIII concentrates. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed*. 1994;32:408-414.
  45. Chin S, Williams B, Gottlieb P, et al. Virucidal short wavelength ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood*. 1995;86(11):4331-4336.
  46. 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-S73.
  47. 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(1):48-61.
  48. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*. 1997;90(7):2515-2521.
  49. 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(5):504-509.
  50. van Velzen AS, Eckhardt CL, Peters M, et al. Intensity of factor VIII treatment and the development of inhibitors in non-severe hemophilia A patients: results of the INSIGHT case-control study. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1422-1429.
  51. Loomans JI, Kruij M, Carcao M, et al. Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering. *Haematologica*. 2018;103(3):550-557.
  52. Leissing 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):258-266.
  53. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood*. 2005;105(8):3382.
  54. 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.
  55. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 1):15-20.
  56. 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.
  57. Khair K, Baker K, Mathias M, Burgess C, Liesner R. Intranasal desmopressin (Octim): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2007;13(5):548-551.
  58. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med*. 1991;114(7):563-568.
  59. Ozgonenel B, Rajpurkar M, Lusher JM. How do you treat bleeding disorders with desmopressin? *Postgrad Med J*. 2007;83(977):159-163.
  60. Sica DA, Gehr TW. Desmopressin: safety considerations in patients with chronic renal disease. *Drug Saf*. 2006;29(7):553-556.
  61. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol*

- Oncol.* 2005;27(6):330-332.
62. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol.* 1989;31(3):199-202.
  63. Stoof SC, Cnossen MH, de Maat MP, Leebeek FW, Kruip MJ. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. *Haemophilia.* 2016;22(1):39-45.
  64. Leissing C, Carcao M, Gill JC, Journeycake J, Singleton T, Valentino L. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders. *Haemophilia.* 2014;20(2):158-167.
  65. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *NEngl J Med.* 1998;339(4):245-253.
  66. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia.* 2007;13(4):443-444.
  67. 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):270-275.
  68. 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):212-220.
  69. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21(7):615-619.
  70. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, Christiansen K, Ingerslev J, Sorensen B. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2007;5(12):2408-2414.
  71. Tran HT, Sorensen B, Rea CJ, et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia.* 2014;20(3):369-375.
  72. Holmstrom M, Tran HT, Holme PA. Combined treatment with APCC (FEIBA<sup>®</sup>) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A—a two-centre experience. *Haemophilia.* 2012;18(4):544-549.
  73. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia.* 2004;10(Suppl 2):10-16.
  74. Franchini M, Marano G, Pati I, et al. Emicizumab for the treatment of haemophilia A: a narrative review. *Blood Transfus.* 2019;17(3):223-228.
  75. HEMLIBRA<sup>®</sup> (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; Revised 10/2018.
  76. European Medicines Agency. European public assessment report: summary of risk management plan for Hemlibra (emicizumab). Updated April 12, 2019. [http://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf). Accessed February 13, 2020.
  77. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of anti thrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(9):819-828.
  78. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2018;16(11):2184-2195.

## Розділ 6. Профілактика при гемофілії

У цьому Розділі розглядається профілактика у пацієнтів з гемофілією за відсутності інгібіторів до фактора VIII або IX. Щодо профілактики пацієнтів з інгібіторами, див. Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції».

### 2.4 Вступ

Профілактика при гемофілії полягає у регулярному введенні терапевтичних препаратів, спрямованих на підтримку гемостазу для запобігання кровотечам, особливо крововиливам у суглоби, які призводять до артропатії та інвалідності. Профілактика повинна дати можливість людям з гемофілією вести здоровий та активний спосіб життя, включаючи участь у більшості фізичних та соціальних видах діяльності (вдома, у школі, на роботі та в громаді), на рівні людей без гемофілії.

Профілактика концентратами факторів коагуляції (КФК) називається регулярною замісною терапією. Такий режим відрізняється від епізодичної замісної терапії (також відомої як «лікування на вимогу»), яка визначається як введення КФК лише під час кровотечі<sup>1</sup>. Епізодична терапія, незалежно від використовуваних доз, хоча і необхідна для зменшення болю та інвалідизуючого впливу окремих крововиливів, істотно не змінює профіль кровотеч, а отже, не змінює природний анамнез гемофілії, що призводить до ураження опорно-рухового апарату та інших ускладнень, зумовлених кровотечами.

Тому замість епізодичної терапії завжди рекомендується використання профілактики. У країнах з обмеженими можливостями в галузі охорони здоров'я та для пацієнтів з обмеженим доступом до КФК можуть застосовуватися менш інтенсивні схеми профілактики (див. розділ 6.9 «Економічні аспекти профілактики»). Тим не менше, у всіх країнах ідеалом є така ситуація, коли пацієнти не мають кровотеч (тобто, досягнення «нульової» кількості кровотеч).

З появою інноваційних нефакторних методів замісної терапії, які здебільшого можна вводити підшкірно, профілактика переосмислюється як регулярне введення (внутрішньовенно, підшкірно або іншим чином) гемостатичного засобу (засобів) для посилення гемостазу та ефективного запобігання кровотечам у людей з гемофілією<sup>2,3</sup>.

#### **Рекомендація 6.1.1:**

Для пацієнтів з гемофілією А або В з тяжким фенотипом (слід зауважити, що сюди можуть входити пацієнти з помірною гемофілією, але тяжким фенотипом), ВФГ наполегливо рекомендує знаходитися на профілактиці, достатній для запобігання кровотечам у будь-який час, але така профілактика повинна бути індивідуалізованою, з урахуванням фенотипу тяжкості кровотеч пацієнта, стану суглобів, індивідуальної фармакокінетики та самооцінки і побажань пацієнта.

**ПРИМІТКА.** Індивідуалізація профілактики означає, що якщо у пацієнта продовжують відбуватися кровотечі, його режим профілактики повинен бути посилений (за дозою/частотою, або за обома параметрами), щоб попередити кровотечі.

**ПРИМІТКА.** У країнах зі значними обмеженнями у галузі охорони здоров'я ВФГ також виступає за використання профілактики порівняно з епізодичною терапією, але визнає, що може застосовуватися менш інтенсивна профілактика.

Див. Підрозділи 6.9 «Економічні аспекти профілактики» та 6.10 «Низькодозова профілактика у пацієнтів з обмеженим доступом до КФК».

#### **Замісна терапія факторами із стандартним періодом напіввиведення**

Профілактику раніше визначали як регулярне внутрішньовенне (в/в) введення відсутнього фактора згортання крові VIII (FVIII) у людей з гемофілією А або фактора IX (FIX) у людей з гемофілією В, які вводять з метою підвищення рівня FVIII або FIX та запобігання кровотечам<sup>1</sup>. Наголос у такому загальноприйнятому визначенні профілактики було зроблено на запобіганні суглобових кровотеч та на підтримці здоров'я опорно-рухового апарату.

Мета профілактики полягала у тому, щоб людина з тяжкою формою гемофілії (базовий рівень FVIII або FIX <1 МО/дл, тобто <1%) отримала фенотип кровотеч, типовий для помірної або легкої гемофілії, шляхом підтримання рівня фактора вище 1 МО/дл (>1%) у будь-який час<sup>4</sup>.

Такий режим базувався на спостереженні, що у людей з помірною гемофілією рідко

відбуваються спонтанні кровотечі, і вони мають набагато краще збереження функції суглобів.

Однак через поступове накопичення нових даних стає дедалі більш загальноновизнаним той факт, що залишкові рівні фактора 1–3 МО/дл (1%–3%) є недостатніми для повного попередження кровотеч у всіх людей з гемофілією, і за таких рівнів періодично відбуваються клінічні та субклінічні кровотечі, що призводить до поступового прогресування захворювання суглобів протягом усього життя<sup>5</sup>.

Загалом, чим вищі рівні фактора в будь-який час, тим менше виникає кровотеч. На кожний 1% збільшення базового рівня фактора (у людей з гемофілією, які не знаходяться на профілактиці) спостерігається зменшення частоти кровотеч, а коли базовий рівень FVIII:C стає вищим за 15 МО/дл (15%), спонтанні кровотечі є нехарактерними<sup>6-8</sup>. Вважається, що те ж саме відноситься і до рівнів FIX:C, хоча це питання залишається менш вивченим. Аналогічно було показано, що чим більше часу пацієнт проводить з рівнем FVIII нижчим 1 МО/дл (1%), тим вища частота проривних кровотеч під час профілактики<sup>6</sup>.

### **Замісна терапія фактором із подовженим періодом напіввиведення**

Застосування КФК з подовженим періодом напіввиведення (ППН) вписується у визначення загальноприйнятої профілактики факторами, але дозволяє досягати більш амбітних цілей профілактики, ніж просто перетворення фенотипу пацієнта з важкого на помірний.

Це особливо стосується деяких препаратів FIX з ППН, які дозволяють людям мати рівень FIX у негемофілічному діапазоні (> 40 МО/дл [40%]) протягом значної частки часу, та на рівні діапазону помірної гемофілії (5–40 МО/дл [5%–40%]) безпосередньо перед наступною інфузією<sup>9</sup>.

Хоча профілактика з використанням КФК була фундаментальною основою лікування гемофілії протягом багатьох десятиліть, на даний час основна концепція лікування змінюється з розвитком нових типів терапії.

### **Нефакторна замісна терапія**

Нефакторна замісна терапія відрізняється від замісної терапії фактором згортання крові тим, що забезпечує гемостаз за допомогою іншого механізму, ніж заміщення FVIII або FIX. Першою і на час цієї публікації єдиною нефакторною замісною терапією гемофілії А, яка отримала ліцензування, є еміцизумаб<sup>10</sup>. Еміцизумаб мімітує кофакторну активність FVIII. Його вводять підшкірно один раз на тиждень, а в деяких випадках можна вводити ще рідше, наприклад один раз на 2 або 4 тижні (див. Підрозділ 6.5. «Профілактика з використанням нефакторної замісної терапії»).

### **Основні визначення та поняття в профілактиці з використанням КФК**

Профілактику характеризують залежно від часу, коли її розпочинають, та від її інтенсивності. Ці визначення відносяться і до гемофілії А, і до гемофілії В (див. Таблиці 6-1 та 6-2).

### **Початок профілактики: час та підходи**

Вік на початку профілактики виявився сильним предиктором довгострокових клінічних результатів.

Люди з гемофілією, у яких профілактика була розпочата рано (тобто, первинна або вторинна профілактика), показали найкращі довгострокові результати<sup>12</sup> (див. Таблицю 6-1 з визначеннями типу профілактики). Крім того, ранній початок профілактики також зменшує ризик та частоту внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК), які є найвищими у дуже маленьких дітей<sup>13</sup>.

Довгострокові когортні дослідження показали, що невелика кількість суглобових крововиливів, які відбуваються на ранніх етапах життя до початку профілактики, може (у деяких пацієнтів) в кінцевому підсумку призвести до гемофілічної артропатії<sup>14-16</sup>.

Тому регулярну профілактику, розпочату в молодому віці, та яку вводять у відповідних дозах, слід вважати стандартом лікування гемофілії, поки не буде доступна альтернативна довготермінова терапія, така як генна терапія.

Раніше існували різні підходи щодо того, як розпочати звичайну профілактику із застосуванням замісної в/в терапії фактором. Два основні способи (високодозна профілактика та низькодозна профілактика з підйомом дози) в основному відрізняються за частотою введення КФК, і у меншому ступені — за використовуваними дозами<sup>17</sup>.

Профілактика з підйомом частоти, яка починається з менш інтенсивної профілактики (наприклад, введення один раз на тиждень) з наступним збільшенням частоти, дозволяє маленьким дітям та їхнім родинам поступово адаптуватися до тягаря, спричиненою необхідністю введення профілактики (наприклад, потреба у регулярних периферичних венозних інфузіях)<sup>18,19</sup>. За станом маленьких дітей, у яких профілактику починають з низьких доз з наступним підйомом, необхідно ретельно наглядати, і за необхідності слід швидко збільшувати інтенсивність профілактики (або для всіх пацієнтів, або в залежності від симптомів кровотечі), щоб запобігати кровотечам та, як наслідок, розвитку ускладнень.

Якщо починати з менш інтенсивної профілактики, а потім поступово її підвищувати, це може полегшити для родини необхідність застосування профілактики на ранніх стадіях і покращити дотримання профілактичного режиму. Виявилося, що такий підхід також зменшує потребу у встановленні пристроїв центрального венозного доступу (ПЦВД). Однак пацієнти на менш інтенсивній профілактиці мають вищий ризик кровотеч до моменту підняття інтенсивності профілактики<sup>20,21</sup>.

**ТАБЛИЦЯ 6-1.** Класифікація типів звичайної профілактики гемофілії А і В концентратами факторів на основі моменту її початку<sup>1</sup>

<b>Первинна профілактика</b>	Регулярна безперервна профілактика, яку розпочинають за відсутності задокументованих ушкоджень суглобів, які визначаються фізичним оглядом та/або дослідженнями діагностичних зображень, і до виникнення другого клінічно очевидного крововиливу в суглоб та до досягнення трирічного віку
<b>Вторинна профілактика</b>	Регулярна безперервна профілактика, яку розпочинають після 2 і більше крововиливів у суглоби, але до початку розвитку ушкоджень суглобів; це зазвичай відбувається у віці 3 і більше років
<b>Третинна профілактика</b>	Регулярна безперервна профілактика, яку розпочинають після початку розвитку документально підтвердженого ушкодження суглобів. Третинною профілактикою як правило називають профілактику, яку розпочинають у зрілому віці

**ТАБЛИЦЯ 6-2.** Класифікація типів звичайної профілактики концентратами факторів із стандартним періодом напіввиведення на основі її інтенсивності

<b>Інтенсивність профілактики</b>	<b>Гемофілія А</b>	<b>Гемофілія В</b>
Профілактика високими дозами <sup>4</sup>	25–40 МО FVIII/кг кожні 2 дні (> 4000 МО/кг на рік)	40–60 МО FIX/кг двічі на тиждень (> 4000 МО/кг на рік)
Профілактика середніми дозами	15–25 МО FVIII/кг 3 дні на тиждень (1500–4000 МО/кг на рік)	20–40 МО FIX/кг двічі на тиждень (2000–4000 МО/кг на рік)
Профілактика низькими дозами (із збільшенням)	10–15 МО FVIII/кг 2–3 дні на тиждень (1000–1500 МО/кг на рік)	10–15 МО FIX/кг 2 дні на тиждень (1000–1500 МО/кг на рік)

інтенсивності дози, за потреби) <sup>a</sup>		
----------------------------------------------	--	--

Скорочення: FIX — фактор IX; FVIII — фактор VIII; МО — міжнародна одиниця; кг — кілограм.

<sup>a</sup>Слід сприймати лише як вихідну точку замісної терапії, яку слід адаптувати, наскільки це можливо, для запобігання кровотечі.

Для людей з гемофілією А, у яких профілактику починають з малих доз КФК FVIII, це може мати додаткову (недоведену) перевагу, яка полягає у зменшенні ризику інгібіторів, оскільки було показано, що великі та часті дози FVIII на ранніх стадіях пов'язані зі збільшенням частоти розвитку інгібітору<sup>22</sup>.

Для людей з тяжкою/помірною гемофілією, які в ранньому дитинстві перенесли кровотечі, що загрожували життю, не слід застосовувати профілактику із підйомом дози, а негайно починати профілактику високими дозами.

Як та коли розпочати профілактику КФК із СПН або з ППН, суттєво не відрізняється. В обох випадках профілактику слід розпочинати своєчасно, починаючи з або високої дози/високої частоти, або з низькою частотою, з наступним підйомом частоти.

При КФК з ППН для багатьох людей можуть бути достатніми менш часті інфузії (наприклад, один раз на тиждень), особливо для тих, хто має тяжку гемофілію В і отримує КФК FIX з ППН. Оскільки КФК з ППН все-таки потрібно вводити внутрішньовенно, їх як і раніше важко вводити дуже маленьким дітям з поганим периферичним венозним доступом<sup>17</sup>.

Питання початку профілактики нефакторними замісними засобами ще недостатньо добре досліджене. Оскільки еміцизумаб вводять підшкірно, вирішується проблема з венозним доступом. Його можна розпочати в той самий час, коли починають профілактику КФК, або, можливо, раніше, хоча дані все ще дуже обмежені<sup>23</sup>. Потрібні подальші дослідження щодо початку застосування еміцизумабу у новонароджених<sup>24</sup>.

Див. Таблиці 6-1 та 6-2, вище, та Розділ 3: «Лабораторна діагностика і моніторинг» — «Аналізи на інгібітори».

#### **Рекомендація 6.1.2:**

**Для дітей з тяжкою формою гемофілії А або В, ВФГ рекомендує ранній початок профілактики концентратами факторів коагуляції (FVIII/FIX із стандартним або подовженим періодом напіввиведення) або іншим гемостатичним засобом (засобами) до початку ураження суглобів та, в ідеалі, до 3 років, з метою запобігання спонтанним та проривним кровотечам, включаючи гемартрози, які можуть призвести до ураження суглобів.**

#### **Рекомендація 6.1.3:**

**Для підлітків та дорослих з гемофілією, у яких є ознаки ураження суглобів і які ще не були на профілактиці, ВФГ рекомендує розпочинати третинну профілактику з метою зменшення кількості гемартрозів, спонтанних та проривних кровотеч та уповільнення прогресування гемофілічної артропатії.**

#### **Інтенсивність профілактики**

Хоча інтенсивність профілактики, зазвичай, визначають в залежності від високої, середньої та низької дози, слід розуміти, що інтенсивність залежить як від дози, так і від частоти введення, і що висока доза зазвичай відноситься до комбінації як високих доз, так і високих частот введення, в той час як низька доза зазвичай відноситься до комбінації менших доз і менших частот, хоча і не завжди.

Див. нижче Підрозділи 6.6 «Схеми фіксованої/неоптимізованої профілактики фактором» та 6.7 «Схеми оптимізованої профілактики фактором».

## **6.2 Переваги профілактики**

### **Профілактика з використанням концентратів факторів коагуляції**

Усі режими профілактики (високо-/середньо-/низькодозові, з використанням КФК або профілактики нефакторними замісними засобами, наприклад, еміцизумабом) забезпечують значні переваги порівняно з епізодичною терапією. Звичайна профілактика високими та середніми дозами, розпочата на початку життя, була пов'язана із зниженням частоти суглобових кровотеч на 90%, показником середньої річної частоти крововиливів у суглоби (РЧКС, англ. «*annualized joint bleeding rates, AJBR*») нижче 3-х на рік, і значним зменшенням погіршення стану суглобів та дегенеративних уражень суглобів<sup>12,25</sup>.

Профілактика також забезпечує захист від інших типів крововиливів при гемофілії, у тому числі, запобігає або істотно зменшує ризик внутрішньочерепних крововиливів<sup>13</sup>.

Довгострокові переваги включають зниження хронічного болю опорно-рухового апарату, функціональних обмежень та інвалідності, зменшення потреби в ортопедичній хірургії, госпіталізаціях, невідкладній допомозі та зменшення тривалості перебування у стаціонарі. Все це призводить до більшої залученості (тобто регулярного відвідування) в освітніх, рекреаційних та професійних заходах і покращення якості життя<sup>26</sup>.

Через ці переваги Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), Всесвітня федерація гемофілії (ВФГ), а також багато національних та міжнародних організацій з гемофілії схвалюють ранню профілактику як стандарт догляду за дітьми з тяжким фенотипом гемофілії<sup>27</sup> і рекомендують продовжувати профілактику протягом усього життя. Крім того, дорослі з тяжким фенотипом гемофілії (якщо вони ще не перебувають на профілактиці) також повинні розпочати профілактику<sup>22</sup>.

### **Профілактика з використанням нефакторної замісної терапії**

Показано, що профілактика еміцизумабом в ряді клінічних досліджень пов'язана з дуже низьким рівнем кровотечі (середня річна частота кровотеч (РЧК) на рівні 1,5), при цьому значення РЧК є нижчими, ніж ті, які раніше були у пацієнтів під час профілактики КФК<sup>2</sup>.

Потрібні додаткові дослідження щодо довгострокових результатів лікування еміцизумабом. На даний момент дані щодо використання інших нефакторних препаратів для профілактики є набагато більш обмеженими.

#### **Рекомендація 6.2.1:**

**Пацієнтам із тяжким фенотипом гемофілії А або В, особливо дітям, ВФГ рекомендує регулярну довготривалу профілактику як стандарт лікування для попередження гемартрозів та інших спонтанних та проривних кровотеч, підтримання здоров'я опорно-рухового апарату та підвищення якості життя. Якщо профілактика неможлива, епізодична терапія є важливим методом лікування гострих крововиливів, але вона не попередить ураження суглобів у довгостроковій перспективі.**

**ПРИМІТКА.** У довгостроковій перспективі рання та регулярна профілактика у дітей зменшує гемартрози та інші гемофілічні кровотечі, покращує стан здоров'я та наслідки для суглобів, зменшує кількість відвідувань лікарні та перебування у стаціонарі та може допомогти уникнути необхідності в ортопедичних втручаннях, включаючи хірургічні, у майбутньому.

### **6.3 Профілактика факторами із стандартним періодом напіввиведення**

Усі КФК із СПН (тобто плазмові та рекомбінантні) мають, по суті, подібні фармакокінетичні властивості. Короткий період напіввиведення КФК із СПН призводить до необхідності частих проколів вен для профілактики (3–4 рази на тиждень для FVIII та 2–3 рази на тиждень для FIX). Це часто призводить до необхідності застосування ПЦВД у маленьких дітей та до зниження рівня дотримання режиму лікування у старших дітей і дорослих<sup>28</sup>.

З КФК із СПН важко досягти залишкового рівня фактора, який перевищує 1 МО/дл (1%). Для цього потрібні дуже часті інфузії (можливо, щодня), які більшість пацієнтів, швидше



за все, не хочуть або не можуть робити.

Індивідуальний рівень фактора у людей з гемофілією на профілактиці визначається:

- режимом профілактики (дозування та частота), який призначений цьому пацієнтові;
- параметрами його індивідуальної фармакокінетичної (ФК) метаболізації фактора (відновлення рівня фактора та період напіввиведення/кліренс); і
- ФК-характеристиками використовуваного препарату КФК (див. Таблицю 6-3).

#### **Рекомендація 6.3.1:**

**Пацієнтам із тяжким фенотипом гемофілії А або В рекомендується профілактика концентратами фактора згортання крові (або із стандартним або з подовженим періодом напіввиведення) у таких дозах та інтервалах дозування (залежно від фармакокінетичних (ФК) властивостей концентрату фактора згортання крові), які дозволяють їм завжди мати достатній рівень циркулюючого у крові фактора для запобігання гемартрозам та спонтанним і проривним кровотечам, виходячи з їхніх індивідуальних потреб, способу життя та збереження опорно-рухового апарату.**

**ПРИМІТКА.** У минулому залишковий рівень фактора 1 МО/дл (1%) вважався адекватним цільовим значенням. Тепер, усвідомлюючи, що при залишковому рівні 1% пацієнти залишаються під загрозою кровотечі, більшість лікарів вважають за краще встановлювати вищі цільові залишкові рівні (>3%–5% або вище). Недавні дослідження показують, що такі мінімальні рівні дозволяють зменшити частоту кровотеч. Однак при цьому для досягнення вищих залишкових рівнів можуть знадобитися більші дози або частіші введення концентратів факторів згортання. Отже, режим слід персоналізувати на основі активності людини, способу її життя та ФК метаболізації фактора.

#### **Час доби і дозування КФК із СПН**

Час введення профілактичних доз важливий, особливо для звичайних КФК з коротшими періодами напіввиведення (тобто, FVIII/FIX із СПН). Завдяки короткому періоду напіввиведення КФК із СПН звичайний профілактичний режим створює синусоїдальну криву піків та залишкових рівнів просідання фактора, тому в певні періоди часу пацієнти можуть безпечно проявляти більшу активність, а в інші періоди — ні.

Оскільки люди частіше проявляють активність протягом дня, для більшості КФК із СПН логічним є введення вранці, а не увечері.

#### **Рекомендація 6.3.2:**

**Пацієнтам, які дотримуються призначеного режиму профілактики, але все-таки мають проривні кровотечі, ВФГ рекомендує підйом рівня профілактики з вимірюванням залишкових рівнів фактора та, за необхідності, проведення відповідних ортопедичних втручань.**

**ПРИМІТКА.** Будь-який пацієнт, у якого відсутня відповідь на адекватну замісну терапію фактором, але який демонстрував відповідь у минулому, перед підйомом дози має пройти тест на інгібітор.

### **6.4 Профілактика факторами із подовженим періодом напіввиведення**

Наявні обмеження профілактики КФК із СПН призвели до розробки, впровадження та збільшення обсягів використання КФК з ППН, яке спостерігається останнім часом.

#### **Період напіввиведення/кліренс**

Наявні на сьогоднішній день КФК FVIII з ППН демонструють незначне подовження (в 1,4–1,6 разів) періоду напіввиведення (кліренсу) порівняно з КФК FVIII із СПН, без суттєвих відмінностей у ФК-властивостях між цими FVIII з ППН. (Слід зауважити, що на стадії клінічних досліджень перебуває ще один FVIII з ППН (BIVV001), який демонструє 3–4 кратне продовження періоду напіввиведення.) На противагу цьому, КФК FIX з ППН демонструє суттєво покращений період напіввиведення (в 3–5 разів довший) у порівнянні з FIX із СПН,

але на відміну від FVIII з ППН, між різними КФК з ППН FIX існують суттєві відмінності у властивостях<sup>9,30-32</sup>.

### Дозування

На даний час визначення профілактики високими, середніми та низькими дозами з використанням КФК з ППН ще не уточнені, тому неясно, чи слід переглядати ці тлумачення, враховуючи те, що за допомогою КФК з ППН можна отримати набагато вищі залишкові рівні фактора, особливо при використанні концентратів FIX з ППН. Здебільшого FVIII з ППН мають аналогічні рівні відновлення фактора, як із FVIII із СПН, а отже, дози, що використовуються для профілактики, мають бути подібними. Деякі препарати FIX з ППН демонструють вищі рівні відновлення фактора за рахунок меншого позасудинного розподілу, ніж FIX із СПН. Для цих препаратів можна застосовувати менші дози профілактики<sup>9,31</sup>. Було висловлено гіпотезу, що відмінності в позасудинному розподілі FIX між різними концентратами FIX з ППН та із СПН можуть мати важливе значення в захисному ефекті, який забезпечують ці КФК<sup>33,34</sup>. Потрібні подальші дослідження цього ефекту.

### Частота дозування

В цілому, КФК з ППН дозволяють людям з гемофілією зменшити кількість інфузій, необхідних для досягнення таких же захисних рівнів фактора, як і КФК із СПН, або дозволяють підвищувати залишкові рівні фактора та досягати кращого захисту від кровотеч за такої ж кількості інфузій, або досягати обох цілей. За допомогою концентратів FVIII з ППН можна досягнути або помірного зменшення частоти інфузій, або помірного збільшення залишкових рівнів фактора (але, ймовірно, не обох цілей).

Деякі (але не всі) концентрати FIX з ППН дозволяють пацієнтам проводити введення набагато рідше (наприклад, раз на 7–14 днів) і при цьому підтримувати залишкові рівні FIX 10%–20%<sup>9,31,32,35</sup>, або здійснювати введення щотижня або частіше і досягати залишкових рівнів 20%, 30% або навіть ще вищих рівнів. Єдиним застереженням при цьому є той факт, що важливе значення в захисному ефекті FIX можуть мати відмінності в його позасудинному розподілі<sup>36</sup>.

### Час доби і дозування КФК із ППН

Чим довший період напіввиведення препарату, тим менш критичними є терміни введення. Особливо це стосується деяких концентратів FIX з ППН<sup>37-39</sup> (див. Таблицю 6-4).

#### Рекомендація 6.4.1:

Для пацієнтів з тяжким фенотипом гемофілії А або В, що використовують концентрати FVIII або FIX з ППН, ВФГ рекомендує проводити профілактику концентратами факторів коагуляції з ППН у достатніх дозах та з інтервалами дозування для профілактики гемартрозів, спонтанних та проривних кровотеч і збереження функції суглобів.

**ТАБЛИЦЯ 6-3.** Чинники, які впливають на рівень фактора (стосується факторів згортання як з СПН, так і з ППН) у людей з гемофілією

Змінні	Вплив на рівні факторів
Найважливіші	
Частота введення <sup>a</sup>	Подвоєння частоти введень (без зміни дози на інфузію) забезпечує додаткове прикриття тривалістю в середньому 5 періодів напіввиведення
Період напіввиведення/кліренс <sup>b</sup>	Подвоєння періоду напіввиведення забезпечує додаткове прикриття тривалістю в середньому 5 періодів напіввиведення
Менш важливі	

Доза	Подвоєна доза забезпечує додаткове прикриття тривалістю 1 період напіввиведення
Відновлення	Подвоєне відновлення рівня фактора забезпечує додаткове прикриття тривалістю 1 період напіввиведення

*Примітка:* Ця таблиця адаптована за даними Carcao (2015)<sup>29</sup>.

Скорочення: КФК — концентрат фактора коагуляції; ППН — подовжений період напіввиведення; FIX — фактор IX; СПН — стандартний період напіввиведення.

<sup>a</sup>Часті малі дози КФК, як правило, набагато ефективніші, ніж рідкісні великі дози. Щоденна профілактика була б найефективнішою схемою профілактики для КФК із СПН, оскільки вона дозволяла б застосовувати відносно невеликі дози КФК і при цьому підтримувати високі рівні фактора. Однак такого режиму було б дуже важко дотримуватися, особливо для пацієнтів молодшого віку.

<sup>b</sup>Відомі змінні, що впливають на період напіввиведення/кліренс FVIII, включають групу крові (група О порівняно з іншими) та рівні фактора фон Віллебранда. Менше відомо про чинники, які зумовлюють індивідуальні відмінності у фармакокінетичній метаболізації FIX. Здебільшого, відновлення рівня фактора та період напіввиведення збільшуються з віком індивіда. Це може зумовлювати той факт, що пацієнти літнього віку потребують меншої дози на одну інфузію для підтримки аналогічних залишкових рівнів фактора.

## 6.5 Профілактика з використанням нефакторної замісної терапії

*Примітка:* Еміцизумаб — єдиний ліцензований нефакторний замінний препарат, доступний на момент публікації.

Розвиток нових нефакторних гемостатичних методів лікування при гемофілії вимагає перегляду концепцій та визначень профілактики. Ці нові нефакторні види лікування включають еміцизумаб, міметик FVIII, який уже застосовується в лікуванні гемофілії А<sup>10</sup>, а також інші засоби, які ще перебувають у розробці, включаючи засоби, що інгібують природні ендогенні антикоагулянти (антитромбін, інгібітор шляху тканинного фактора (*TFPI*) та активований протеїн С).

**ТАБЛИЦЯ 6-4.** Задokumentовані переваги КФК з ППН

Переваги меншої частоти інфузій	Переваги вищих залишкових рівнів фактора
Менша кількість відвідувань лікарні або візитів медичної сестри додому на початку профілактики у пацієнта, що може призводити до більш раннього початку профілактики	Більш ефективна профілактика — вищий рівень попередження кровотеч (як клінічно очевидних, так і субклінічних мікрокровотеч) при збереженні подібних графіків введення
Менша потреба в ПЦВД, що призводить до певної економії коштів та зменшення ускладнень	Потенційно більший рівень залученості у спортивні види активності (з можливістю займатися видами спорту, які традиційно не рекомендуються), без істотного підвищення ризику кровотеч
Менш обтяжливі графіки інфузій (суворість дотримання доби та часу введення): <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ менше ранкових введень</li> <li>◦ менше введень у робочі/навчальні дні</li> </ul>	
Збільшення рівня профілактики серед пацієнтів, які зараз не перебувають на профілактиці	

*Примітка:* Ця таблиця адаптована за даними Carcao (2015)<sup>29</sup>.

Скорочення: КФК — концентрат фактора коагуляції; ПЦВД — пристрій центрального венозного доступу; ППН — подовжений період напіввиведення.

Еміцизумаб та інші нефакторні засоби, які знаходяться на етапі розробки, відрізняються

від звичайних типів профілактики, оскільки вони не заміщують відсутній фактор згортання крові, вводяться підшкірно, а в деяких випадках можуть вводитися дуже рідко, наприклад, один раз на 2 або 4 тижні<sup>11</sup>. Крім того, ці засоби мають криву захисту без максимумів та мінімумів залишкових рівнів, які характерні для режимів профілактики факторами.

Вже було проведено великі РКД еміцизумабу у пацієнтів з гемофілією А з інгібіторами та без них, які підтвердили безпечність та захист від кровотеч цим препаратом<sup>2,32,40</sup> (щодо застосування еміцизумабу у пацієнтів з інгібіторами див. Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції»).

Еміцизумаб вже полегшує початок профілактики у пацієнтів у більш ранньому віці та без необхідності встановлення ПЦВД. Це може спричинити переосмислення того, що являє собою первинна профілактика (див. Таблицю 6-1), оскільки, можливо, профілактику можна розпочинати набагато раніше, ніж зазвичай. Це може зменшити ризик кровотеч, які зараз трапляються у дуже маленьких дітей (у віці 6–12 місяців) до звичайного терміну початку профілактики<sup>12,30,41</sup>. Потрібні подальші дослідження безпечності еміцизумабу у цієї групи пацієнтів<sup>24</sup>.

Нефакторні препарати повинні передбачати менш обтяжливу профілактику, що може покращити дотримання режиму лікування та може сприяти розповсюдженню профілактики серед пацієнтів, які зараз не перебувають на профілактиці (включаючи пацієнтів із помірною гемофілією), що дозволить їм активніше брати участь у соціальних та спортивних заходах. Вищесказане вже підтверджується збільшенням споживання та використання еміцизумабу.

Усі ці розробки трансформують концепцію інтенсивності профілактики. Більше не можна назвати профілактику високодозовою, якщо вона призводить до залишкових рівнів фактора 1%–3%<sup>3</sup>.

#### **Рекомендація 6.5.1:**

**Для пацієнтів з тяжким фенотипом гемофілії А без інгібіторів профілактика еміцизумабом запобігає гемартрозам, спонтанним та проривним кровотечам.**

**ПРИМІТКА. Однак ВФГ зазначає, що довгострокових даних про результати лікування пацієнтів при такому підході дуже мало і рекомендує отримувати такі дані.**

Див. також Розділ 5: «Гемостатичні засоби» і Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції».

#### **6.6 Схеми фіксованої/неоптимізованої профілактики фактором**

Різними групами клініцистів були розроблені та розповсюджені багато схем профілактики факторами. Ці схеми, як правило, можна класифікувати або як неоптимізовані/які базуються на фіксованих дозах («один розмір для всіх»), або з оптимізованою/індивідуально підбраною схемою профілактики.

#### **Схеми профілактики факторами з СПН за типом «Один розмір для всіх»**

##### *Профілактика високими та середніми дозами*

Високодозовий підхід до профілактики передбачає введення, як правило, 25–40 МО/кг на дозу через день або 3 рази на тиждень (для концентратів FVIII із СПН), або двічі на тиждень (для концентратів FIX із СПН) з метою забезпечення захисту від спонтанних і проривних кровотеч. Профілактика проміжними дозами відрізняється від профілактики високими дозами головним чином тим, що застосовуються менші дози (15–25 МО/кг), але, як правило, за подібної або майже подібної частоти введень (див. Таблиці 6-2 та 6-5).

**ТАБЛИЦЯ 6-5.** Переваги та недоліки схем профілактики фіксованими дозами фактора із СПН за типом «Один розмір для всіх»

Режим	Переваги	Недоліки
Висока доза/висока частота	<p>Забезпечує, що пацієнти з гемофілією в середньому постійно мають вимірювані рівні FVIII/FIX; тобто рівні, які перевищують 1 МО/дл (1%)</p> <p>Забезпечує достатнє лікування практично усіх пацієнтів, дозволяє попередити практично усі кровотечі</p> <p>Досягає найнижчих показників РЧКС та найкращих довгострокових результатів для суглобів</p> <p>Пропонує переваги для дуже активних людей</p>	<p>Може бути пов'язана з проблемами із дотриманням режиму та зручністю внаслідок збільшення вимог від пацієнтів щодо введень</p> <p>Пов'язано з найбільшим використанням фактора та, як наслідок, найвищою вартістю</p> <p>Спричиняє значну потребу в ПЦВД або АВФ</p> <p>Може спричинити надмірне навантаження на деяких осіб, які мають більш помірний фенотип, що може негативно вплинути на дотримання режиму введення</p> <p>Не ідеально підходить для країн з обмеженими ресурсами</p>
Середня доза/ середня частота	<p>Зменшує показники РЧКС приблизно на 90%, до рівня &lt;1 на рік Є дешевшою, ніж профілактика високими дозами, а отже, доступна у більшій кількості країн</p> <p>Забезпечує показники якості життя та активності, співставні з профілактикою високими дозами</p> <p>Може бути найкращим варіантом для підлітків та дорослих</p>	<p>Призводить до недостатнього лікувального ефекту в деяких пацієнтів</p> <p>Призводить до дещо гірших довгострокових наслідків для ОРА</p>
Низька доза/низька частота	<p>Є найменш дорогою із фіксованих режимів профілактики, а отже, доступною в більшій кількості країн</p> <p>Знижує частоту кровотеч на ~ 80% або більше порівняно з епізодичною терапією і може досягати показника РЧКС на рівні приблизно &lt;3 на рік<sup>20</sup></p>	<p>Характеризується невизначеним довгостроковим впливом на наслідки для ОРА, які, вірогідно, гірші, ніж ті, які досягаються при режимах проміжних або високих доз</p>

*Примітка:* Ця таблиця адаптована за даними Carcao (2015)<sup>29</sup>.

Скорочення: РЧКС — річна частота крововиливів у суглоби; АВФ — артеріовенозна фістула; ПЦВД — пристрій центрального венозного доступу; FIX — фактор IX; FVIII — фактор VIII; ОРА — опорно-руховий апарат; СПН — стандартний період напіввиведення.

Схеми високодозової профілактики частіше потребують встановлення ПЦВД у дітей. Вони можуть надати батькам можливість лікування гемофілії у своїй дитини вдома, і таким чином більше не залежати від регулярних поїздок до лікарні. Вони також роблять лікування менш стресовим для молодих пацієнтів, що потенційно покращує прихильність до лікування. Однак, встановлення пристроїв для ЦВД пов'язане з витратами та дискомфортом, також вони

характеризуються високою частотою ускладнень (зокрема, інфекції, тромбоз та відмови механічного пристрою), які часто призводять до госпіталізації та заміни ПЦВД<sup>28,42</sup>. Отже, ПЦВД слід розглядати, як тимчасову допомогу і використовувати його протягом якнайкоротшого часу, необхідного для переходу на використання периферичних вен.

В результаті очікування ускладнень від ПЦВД відбувається відкладення негайного початку профілактики високими дозами у маленьких дітей. Все більше і більше дітей раннього віку з тяжким фенотипом гемофілії розпочинають профілактику зі схем з підйомом дози, у яких профілактику починають із введення дози раз на тиждень, а потім частота інфузій поступово нарощується незалежно від фенотипу кровотечі<sup>22</sup>.

У пацієнтів, які перенесли небезпечну для життя кровотечу, дози КФК або нефакторних препаратів, які використовуються для профілактики, повинні бути адекватними для запобігання подальшим кровотечам. Водночас, ще необхідно визначити оптимальні дози для досягнення цієї мети.

#### **Рекомендація 6.6.1:**

**Пацієнтам із помірною/тяжкою формою гемофілії А або В, особливо тим, хто переніс небезпечну для життя кровотечу (наприклад, внутрішньочерепний крововилив (ВЧК), ВФГ рекомендує проводити профілактику концентратами FVIII або FIX або нефакторними препаратами (наприклад, еміцизумабом при гемофілії А) з метою запобігання повторним кровотечам, що загрожують життю. Це особливо важливо протягом перших 3–6 місяців після ВЧК, оскільки у цей період ризик рецидиву найвищий.**

**ПРИМІТКА.** Оскільки розвиток інгібіторів пов'язаний з інтенсивною експозицією фактором, як це відбувається при ВЧК, таким пацієнтам потрібне належне клінічне спостереження за відповіддю на лікування та часте проведення лабораторних тестів на виявлення інгібіторів.

#### **Рекомендація 6.6.2:**

**Пацієнтам із гемофілією та утрудненим венозним доступом, який перешкоджає регулярним ін'єкціям концентрату фактора згортання крові, ВФГ рекомендує встановлювати пристрій центрального венозного доступу (ПЦВД) для полегшення профілактичних ін'єкцій концентрату фактора згортання крові. Інший доступний на даний момент варіант — це використання еміцизумабу, причому в майбутньому можуть з'явитися інші підшкірні нефакторні препарати.**

#### **Коментар робочої групи:**

*Для формалізованої оцінки утруднення венозного доступу у дорослих може бути використана модифікована шкала A-DIVA [van Loon FHJ, van HooffLWE, de Boer HD, Koortman SSHA, Buise MP, Korsten HHM, Dierick-van Daele ATM, Bouwman ARA. The Modified A-DIVA Scale as a Predictive Tool for Prospective Identification of Adult Patients at Risk of a Difficult Intravenous Access: A Multicenter Validation Study. Journal of Clinical Medicine. 2019; 8(2):144. <https://doi.org/10.3390/jcm8020144>]. Модифікована шкала A-DIVA базується на оцінці таких факторів, як відомий анамнез утрудненого внутрішньовенного доступу, очікуваний практикуючим лікарем утруднений внутрішньовенний доступ, неможливість виявити розширену вену за допомогою пальпації та/або візуалізації кінцівки та діаметр цільової вени менше 3 міліметрів.*

*Модифікована шкала A-DIVA представлена як адитивна система оцінки для розрахунку прогнозованого ризику для окремого пацієнта; бали для кожного з факторів ризику додаються, щоб дати приблизну оцінку утрудненого внутрішньовенного доступу. Оцінки нараховуються після відповіді «так» на окремі запитання - по 1 балу за кожну відповідь «так». На основі оцінки за адитивною шкалою ризику утрудненого венозного доступу,*

пацієнтів можна класифікувати в групу низького (бал за модифікованою шкалою A-DIVA 0 або 1), середнього (бал за модифікованою шкалою A-DIVA 2 або 3) або високого ризику (бал за модифікованою шкалою A-DIVA 4 або 5).

Процедура оцінки включає в себе надання лікарем відповідей на наступні запитання з підрахунком балів, відповідно до наданих відповідей:

	Так	Ні
Чи є в анамнезі дані про ускладнений внутрішньовенний доступ?	1 бал	0 балів
Ви очікуєте невдалої першої спроби чи важкого внутрішньовенного доступу?	1 бал	0 балів
Чи є неможливим визначити розширену вену при пальпації верхньої кінцівки?	1 бал	0 балів
Чи є неможливим ідентифікувати розширену вену шляхом візуалізації верхньої кінцівки?	1 бал	0 балів
Чи має найбільша розширена вена діаметр менше 3 міліметрів?	1 бал	0 балів

При оцінці за цією шкалою, якщо сума балів  $\geq 4$ , то такий випадок, трактується як утруднений венозний доступ

Для формалізованої оцінки утруднення венозного доступу у дітей, може бути використана шкала DIVA, за допомогою якої можна прогнозувати успіх чи невдачу периферичного внутрішньовенного введення. Сумарний бал, отриманий за шкалою DIVA дозволяє прогнозувати, у яких дітей буде важко отримати внутрішньовенний доступ [1. <https://pathways.chop.edu/clinical-pathway/vascular-access-emergency-department-clinical-pathway> 2. Yen, Kenneth MD, MS; Riegert, Anne RN; Gorelick, Marc H. MD, MSCE, Derivation of the DIVA Score A Clinical Prediction Rule for the Identification of Children With Difficult Intravenous Access, *Pediatric Emergency Care* 24(3):p 143-147, March 2008. | DOI: 10.1097/PEC.0b013e3181666f32; 3. Clinical Practice Guidelines, [https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline\\_index/intravenous\\_access\\_peripheral/](https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/intravenous_access_peripheral/) ]

Шкала DIVA базується на оцінці 3 змінних: вік, можливість пальпації периферичних вен та можливість візуалізації периферичних вен, при цьому бали нараховуються наступним чином: 2 бали для дітей молодше 1 року, 1 бал - для 1-2 років, 2 бали - для вени, що не пальпується, і 2 бали для вени, що не візуалізується.

**Шкала визначення чинників ризику розвитку утрудненого венозного доступу у дітей - DIVA**

Предиктор	0 Балів	1 Бал	2 Бали
Візуалізація вен	Видимі	-	Не видимі
Пальпація вен	Пальпуються	-	Не пальпуються
Вік	$\geq 36$ міс.	12-35 міс.	<12 міс.

При оцінці за цією шкалою, якщо сума балів  $\geq 4$ , то такий випадок трактується як утруднений венозний доступ.

*Профілактика низькими дозами*

Профілактика низькими дозами передбачає введення замісних препаратів факторів з менш частими інтервалами (зазвичай один раз на тиждень або два рази на тиждень), або з використанням менших доз, або комбінації обох підходів.

У країнах з достатніми ресурсами профілактика низькими дозами, як правило, є низькочастотною профілактикою із звичайними дозами. Вона часто використовується як спосіб початку профілактики, а потім проводиться підйом частоти до більш високого ступеня захисту.

В деяких центрах проводиться підйом інтенсивності профілактики лише у тих пацієнтів, які демонструють проривні кровотечі при менш інтенсивній профілактиці (підйом з урахуванням фенотипу кровотечі). В інших центрах швидко проводять підйом інтенсивності профілактики у всіх пацієнтів, незалежно від фенотипу кровотечі (підйом незалежно від фенотипу кровотечі), щоб забезпечити кращий захист.

У країнах з обмеженими ресурсами профілактика низькими дозами, як правило, передбачає використання менших доз. Це спосіб для пацієнтів цих країн розпочати профілактику, але з меншими витратами. Щоб мінімізувати витрати, основна увага приділяється мінімізації використовуваних доз при збереженні частоти введення на рівні високодозової профілактики<sup>20,43-46</sup>.

Це робить можливим заміну терапію з річним споживанням препаратів, подібним до епізодичного лікування, але із значно нижчим рівнем спонтанних кровотеч.

Переваги та недоліки фіксованих схем профілактики фактором із СПН за типом «Один розмір для всіх» наведені в Таблиці 6-5.

### **6.7 Схеми оптимізованої профілактики фактором**

Оптимізовані схеми профілактики індивідуально підібрані для потреб кожного пацієнта. Це означає, що індивіди отримують режими профілактики з урахуванням їхніх потреб, а не загального режиму, розробленого для всіх пацієнтів. В ідеалі це дозволить розробити належну профілактику для кожного пацієнта. Така профілактика дасть змогу ефективніше розподіляти КФК так, що вони не будуть «витрачатися» на пацієнтів, яким може не знадобитися велика кількість препаратів, і при цьому не буде обмежень для пацієнтів, які мають вищу потребу в препаратах (див. Підрозділ 6.9 «Економічні аспекти профілактики» нижче).

Профілактику можна оптимізувати різними способами. Це стосується як гемофілії А, так і В (див. Таблиці 6-2 та 6-6).

Оптимізація профілактики до потреб пацієнта ґрунтується на відмінностях у фенотипі хвороби, а також відмінностях в індивідуальній ФК-метаболізації фактора.

Переваги та недоліки режимів фіксованої профілактики, як і схем оптимізованої профілактики наведені в Таблиці 6-5 (схеми з фіксованою дозою) та Таблиці 6-6 (оптимізовані схеми). Очевидно, не існує жодної схеми, яка найкраще підходить для всіх пацієнтів та для всіх країн.

Кінцева мета всієї профілактичної терапії повинна бути однаковою — не мати жодної спонтанної кровотечі.

Див. Розділ 11: «Оцінка результатів лікування».

### **Чинники, що впливають на фенотип схильності до кровотеч**

Люди з гемофілією демонструють значну фенотипову гетерогенність схильності до кровотеч. Ця міжіндивідуальна варіабельність помітна навіть серед людей з тяжкою формою гемофілії із співставним базовим рівнем фактора<sup>6,17,30</sup>.

Фенотип схильності до кровотеч є результатом сукупного впливу генотипового профілю окремого пацієнта (включаючи генотип гемофілії, генетичні профілі всіх інших гемостатичних факторів та інші генетичні ознаки), стан здоров'я суглобів та поведінкові особливості (див. Таблицю 6-7).

Було встановлено, що люди з гемофілією, які страждають від повторних кровотеч у молодому віці і мають пошкоджені суглоби (суглоби-мішені), як правило, будуть потребувати підтримки набагато вищих залишкових рівнів фактора, щоб запобігти кровотечам у



майбутньому.

Міжіндивідуальні відмінності в балансі між позитивними та негативними регуляторами гемостазу також призводять до різного ризику кровотеч<sup>49</sup>.

Крім того, рівень активності фактора може сильно змінюватися протягом життя людини. Наприклад, маленькі діти постійно і непередбачувано проявляють активність, тоді як старші діти та дорослі можуть бути набагато менш активними, однак під час активності вони можуть займатися запланованими фізичними навантаженнями з меншою ймовірністю викликати кровотечу.

**ТАБЛИЦЯ 6-6.** Адаптація профілактики до потреб пацієнта

Підхід до оптимізації	Переваги	Недоліки
<p><b>Фармакокінетика</b></p> <p>Передбачає проведення принаймні мінімальної оцінки ФК у пацієнтів, з наступним коригування дози/частоти введень фактора для того, щоб досягти у кожного пацієнта заздалегідь визначеного залишкового рівня фактора.</p> <p>Можна оцінити за допомогою популяційних ФК-моделей (наприклад, WAPPS-Нето) за допомогою байєсівського аналізу</p>	<p>Визнає той факт, що пацієнти з гемофілією мають відмінну ФК-метаболізацію фактора, що впливає на потребу в профілактиці.</p> <p>Приводить у відповідність кількість КФК, що видаються пацієнту, з його потребами на основі ФК, гарантуючи отримання кожним пацієнтом достатньої кількості препарату для досягнення однакових рівнів фактора.</p> <p>Відсутня необхідність для пацієнта переносити кровотечі, щоб констатувати його підвищену потребу в профілактиці.</p> <p>Може призвести до значної економії у споживанні факторів, оскільки пацієнти отримуватимуть точну кількість, необхідну для досягнення певних залишкових рівнів фактора.</p> <p>Дозволяє індивідуалізувати профілактику з віком, оскільки ФК змінюються з віком пацієнта. Оцінки ФК необхідно повторювати з віком<sup>48</sup></p>	<p>Вимагає від пацієнтів проходження принаймні мінімальної оцінки ФК.</p> <p>Потребує досвіду в інтерпретації результатів ФК.</p> <p>Зосереджується лише на одному атрибуті, який сприяє кровотечі (ФК-метаболізація фактора) та ігнорує інші відмінності між пацієнтами, включаючи рівень фізичної активності. Участь у спорті може бути краще забезпечена дослідженням рівня фактора</p> <p>Під час змагань, а не лише залишкових рівнів фактора.</p> <p>Це може призводити до завищеного дозування у деяких пацієнтів, які могли б легко переносити менші залишкові рівні фактора, а з іншого боку, до заниженого дозування у інших пацієнтів (наприклад, дуже активних), яким може знадобитися вищий залишковий рівень фактора</p>

<p><b>Клінічні фактори (фенотип схильності до кровотеч та тип фізичної активності)</b></p> <p>Передбачає вибір початкового режиму, який може мати будь-яку частоту введення, і за пацієнтами ретельно спостерігають на предмет кровотечі. За необхідності дозу та частоту коригують (піднімають або знижують) для елімінації значних клінічних кровотеч за допомогою мінімально інтенсивної профілактики</p>	<p>Визнає, що пацієнти з гемофілією неоднорідні, не тільки щодо ФК метаболізації фактора, але і в багатьох інших аспектах (деякі з яких невідомі), які сприяють розвитку кровотеч та наслідків для ОРА.</p> <p>Краще приводить у відповідність обсяг профілактики з потребами пацієнта, що дозволяє заощаджувати на популяційному рівні певну кількість КФК.</p> <p>Підходить для перехідних етапів життя, наприклад, підйом інтенсивності профілактики в ранньому дитинстві та зниження — у зрілому віці.</p> <p>Дозволяє дуже маленьким дітям звикнути до внутрішньовенних введень під час підйому інтенсивності профілактики та може дозволити уникати ПЦВД.</p>	<p>Є необхідність для пацієнта переносити кровотечі, щоб можна було встановити його фенотип кровотеч та потребу в профілактиці</p> <p>В значній мірі залежить від критеріїв кровотечі, які використовуються для корекції лікування. Хоча деякі пацієнти можуть переносити деякі кровотечі без пошкодження суглобів у довгостроковій перспективі, інші пацієнти (особливо маленькі діти) набагато більш вразливі. У таких пацієнтів навіть одна або кілька кровотеч можуть спричинити пошкодження суглобів у довгостроковій перспективі.</p> <p>Під час підйому інтенсивності профілактики пацієнти піддаються ризику серйозної кровотечі (наприклад, ВЧК).</p> <p>Потребує постійної адаптації профілактики до режимів фізичної активності, що може бути проблематичним, якщо типи фізичної активності часто змінюються.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Примітка:* Ця таблиця адаптована за даними Cascao (2015)<sup>29</sup>.

Скорочення: КФК — концентрат фактора коагуляції; ПЦВД — прилад центрального венозного доступу; ВЧК — внутрішньочерепний крововилив; в/в — внутрішньовенне введення; ОРА — опорно-руховий апарат; ФК — фармакокінетика.

<sup>a</sup>Доступно за адресою: <http://www.wapps-hemo.org><sup>47</sup>

Тому режим профілактики пацієнта може потребувати змін з часом, особливо зі зміною рівня активності. Отже, профілактику можна індивідуалізувати протягом життя людини.

Частково така індивідуалізація може бути пов'язана з індивідуальним способом життя: деякі люди, які ведуть більш сидячий спосіб життя, можуть обрати меншу кількість інфузій, що призведе до нижчого ступеня захисту, тоді як більш активні особи можуть обрати частіші інфузії та вищий рівень захисту. Це обумовлює необхідність оптимізації профілактики між пацієнтами, а також для одного і того ж пацієнта з віком.

Усі вищеописані чинники обумовлюють значну варіативність клінічного фенотипу серед людей із гемофілією. Таку мінливість успадкованого фенотипу схильності до кровотеч

можна продемонструвати значними відмінностями віку, в якому у дітей спостерігається перший крововилив у суглоб. Цей вік може змінюватися від <1 року до приблизно 6 років, причому середній вік становить приблизно 2 роки<sup>50</sup>. У кількох дослідженнях було показано, що вік першого крововиливу в суглоб дає змогу прогнозувати фенотип кровотеч в наступні роки, який спричиняє відмінності у щорічному використанні фактора та частоті виникнення артропатії. При цьому пацієнти, у яких перший крововилив у суглоб виникає пізніше, потребують меншої кількості препарату і у них розвивається менш виражена артропатія<sup>50-53</sup>.

### 6.8 Дотримання режиму введення та навчання пацієнтів/опікунів

Незважаючи на переваги профілактики, прихильність до лікування і дотримання режиму введення традиційно залишаються значною проблемою. Існує багато причин для недостатнього дотримання режиму профілактики. Основною причиною є, вірогідно, тягар необхідності введення КФК, причому внутрішньовенно і часто. Це призводить до ускладнень венозного доступу (особливо у дітей молодшого віку, а також у дорослих людей зі значною артропатією та проблемними венами) та несприйняття дитини або родини необхідності витратити багато часу на стандартну профілактику.

Інша причина зменшення прихильності до профілактики обумовлена тим, що профілактика призначена переважно для запобігання довгостроковим ускладненням гемофілії. Пацієнт/опікун можуть не розуміти довгострокових ускладнень гемофілії, які виникають, якщо профілактика не розпочата в молодому віці, а також недостатньо розуміти переваги профілактики<sup>54</sup> (див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» — «Перехід від лікування дітей до лікування дорослих»).

Наслідком недостатнього дотримання режиму лікування є зниження ефективності профілактики. В крайніх випадках недотримання лікування призводить до припинення профілактики та піддає пацієнта значному ризику кровотечі. Така проблема зменшення прихильності до лікування спостерігається як у країнах, що мають достатні ресурси, так і в країнах з обмеженими ресурсами.

При використанні КФК із СПН пропущені або відстрочені профілактичні введення негайно збільшують ризик кровотечі. Тому пропущені/відстрочені введення зумовлюють значну частку проривних кровотеч<sup>6</sup>. У випадку КФК з ППН наслідки пропущеної дози можуть бути ще більш значними. Однак існує набагато більший запас, якщо введення просто відстрочене, а не пропущене.

Препарати КФК з ППН можуть покращувати прихильність, оскільки дозволяють проводити введення рідше та в менш навантажений час (увечері, а не вранці; на вихідні, а не в будні). Особливо це стосується деяких КФК FIX з ППН.

Еміцизумаб, який можна вводити раз на тиждень, раз на два тижня або кожні 4 тижні, повинен ще більше покращити прихильність до лікування. Така можливість потребує додаткового вивчення. Вплив інших нефакторних препаратів, якщо вони виявляться ефективними та безпечними та стануть клінічно доступними, також потребуватиме додаткового вивчення.

Профілактика — це колективна робота, яка спирається на постійне навчання та консультування пацієнтів/опікунів. Команда фахівців центру лікування гемофілії відіграє ключову роль у навчанні пацієнта і його родини щодо профілактики, важливості ведення паперового або електронного щоденника епізодів кровотечі та кількості використаних КФК або інших препаратів, а також щодо важливості дотримання плану лікування.

**ТАБЛИЦЯ 6-7.** Чинники, що впливають на фенотип схильності до кровотеч та сприяють фенотиповій мінливості між пацієнтами

Генетичні відмінності	Негенетичні відмінності
Варіант гемофілії	Рівні та типи активності

Рівні інших прокоагулянтних та антикоагулянтних білків	Функціональна здатність та фізична координація (зокрема, сила, гнучкість, рівновага, стабільність, рухливість)
Запальні реакції, які можуть впливати на сприйнятливості людини до пошкодження суглобів від кровотеч	Ризикова поведінка
	Будова тіла (зокрема, стан м'язів)
	Наявність або відсутність існуючих суглобово-мішеної або встановленої гемофілічної артропатії
	Виникнення травми

Ключовою складовою профілактики є навчання пацієнтів/родин внутрішньовенному введенню препаратів в домашніх умовах, що називається домашнім лікуванням (див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» — «Домашнє лікування»).

Регулярні огляди протягом усього життя в центрі лікування гемофілії важливі для перегляду спільного плану профілактики, включаючи тип препарату, дозування та частоту введення, які повинні коригуватися відповідно до маси тіла пацієнта, схильності до кровотеч та інших факторів.

Усе вищевикладене є основними вимогами для ефективної профілактики. Інші вимоги для ефективної профілактики наведені в Таблиці 6-8.

**ТАБЛИЦЯ 6-8.** Основні вимоги до ефективної профілактики

Надійне, безперебійне постачання препаратів для профілактики (концентратів факторів коагуляції та/або нефакторні препарати)
Безперервний фаховий моніторинг (клінічний та лабораторний) профілактики та її ефективності
Домашнє лікування, яке, бажано, здійснюється пацієнтом/опікуном
Добре усвідомлення пацієнтом необхідності профілактики
Належне дотримання пацієнтом режиму профілактики

#### Рекомендація 6.8.1:

**Для пацієнтів з тяжким фенотипом гемофілії А або В, які перебувають на профілактиці, ВФГ рекомендує навчати пацієнтів/опікунів своєчасно та точно вести облік епізодів кровотеч та використаних препаратів, а також проводити регулярні моніторингові візити пацієнтів в центрах лікування гемофілії.**

#### 6.9 Економічні аспекти профілактики

КФК, як правило, є дуже дорогими і зазвичай складають понад 90% вартості лікування гемофілії. Це історично призвело до того, що профілактика у короткостроковій перспективі була значно дорожчою, ніж епізодична замісна терапія концентратами фактора.

Вартість профілактики дуже залежить від вартості КФК та від інтенсивності профілактики (частоти введення та дози). У довгостроковій перспективі певні витрати на ранню та планову профілактику можуть компенсуватися зменшенням витрат на лікування у зрілому віці через кращий стан здоров'я суглобів, що може зменшувати кількість гемартрозів та інші гемофілічних кровотеч, а отже, зменшувати кількість відвідувань клініки та госпіталізацій протягом багатьох років, а також зменшити або усунути необхідність дорогих ортопедичних хірургічних втручань у майбутньому.

Навпаки, прямі витрати на епізодичну терапію з часом зростають, оскільки численні

крововиливи призводять до пошкодження суглобів та більшої уразливості від кровотеч, що часто призводить до потреби у частіших епізодичних введеннях КФК та необхідності ортопедичних операцій через декілька років.

Існують значні довгострокові непрямі особисті та суспільні витрати, якщо люди з гемофілією не перебувають на профілактиці, включаючи пропуски навчання або на роботі та обмеження професійних можливостей для дорослих з гемофілічною артропатією.

Розробка нових препаратів для гемофілії, ймовірно, матиме значні економічні наслідки. Історично, коли вводяться нові препарати, вони, як правило, дорожчі, ніж існуючі «старіші».

Однак, вони часто призводять до падіння ціни на «старіші» препарати. Це може призвести до більшого розповсюдження профілактики (і, можливо, профілактики високими дозами) з використанням КФК попереднього покоління, оскільки зниження цін може зробити традиційну профілактику набагато дешевшою та більш доступною.

Крім того, багато країн досягли значного зниження цін на КФК завдяки закупівлям через національні та регіональні тендери<sup>55</sup>.

### **6.10 Низькодозова профілактика у пацієнтів з обмеженим доступом до КФК**

Протягом більш ніж двох десятиліть профілактика була стандартом медичної допомоги в більшості країн, які мають достатні ресурси, але вона рідко проводилась у країнах з обмеженими ресурсами, оскільки вважалася недоступною в дозах, які зазвичай використовувались<sup>56</sup>. На початку 2000-х років, у ряді обсерваційних досліджень було показано переваги низькодозової профілактики концентратами факторів (а саме, зменшення кровотеч та краще збереження здоров'я суглобів) порівняно із епізодичною замісною терапією факторами, якого можна досягти без різкого збільшення вартості<sup>20,57</sup>. Тому було визнано, що профілактика концентратами фактора у низьких дозах також повинна бути переважним способом ведення пацієнтів навіть у країнах з обмеженими ресурсами.

Демонстрація переваг схем низькодозової профілактики над епізодичною терапією може бути важливим кроком для переконання зацікавлених сторін у країнах з обмеженими ресурсами у доцільності поступового переходу пацієнтів з гемофілією з епізодичної терапії на профілактику<sup>20,43-46,58,59</sup>.

Позиція ВФГ полягає в тому, що у тих країнах з обмеженими ресурсами в галузі охорони здоров'я, де є можливість поступового запровадження профілактики, найважливішим є започаткування профілактики у дітей раннього віку, оскільки запобігання розвитку суглобів-мішеней може мати значні довгострокові переваги для здоров'я суглобів.

#### **Рекомендація 6.10.1:**

**Пацієнтам із тяжким фенотипом гемофілії А або В у країнах з обмеженими ресурсами в системі охорони здоров'я ВФГ все ж наполегливо рекомендує використовувати профілактику (навіть тоді, коли єдиним варіантом є використання менших доз фактора), а не епізодичну терапію концентратами факторів для зменшення гемартрозів та інших спонтанних і проривних кровотеч та кращого збереження функцій суглобів.**

### **6.11 Нові визначення профілактики**

При застосуванні еміцизумабу та, можливо, інших нефакторних методів лікування в майбутньому, а також КФК з ВЛ (зокрема, FIX з ППН) потрібні нові визначення для профілактики. Сучасні визначення профілактики повинні містити широкий спектр гемостатичних засобів з різними механізмами дії та способами введення.

ВФГ пропонує наступне нове визначення профілактики, засноване на результативності, а не на дозах терапевтичних препаратів або часі початку схеми лікування: регулярне введення гемостатичного засобу/засобів з метою попередження кровотеч у людей з гемофілією, що дозволяє їм вести активний спосіб життя та досягти якості життя, співставної з людьми без гемофілії.

### **6.12 Питання, які потребують вирішення у подальших наукових дослідженнях**

Профілактика в майбутньому створить нові виклики та потребу в наукових дослідженнях, включаючи такі питання:

- як оцінювати фармакодинамічні ефекти та фармакокінетику нових методів препаратів, враховуючи, що моніторинг є більш складним, ніж просто вимірювання рівнів FVIII або FIX;
- як оцінювати інтенсивність профілактики еміцизумабом та іншими потенційними нефакторними препаратами, особливо з огляду на сучасні проблеми моніторингу таких видів лікування;
- як здійснювати клінічний лікування проривних кровотеч та хірургічних процедур у пацієнтів, які перебувають на профілактиці еміцизумабом та іншими потенційними нефакторними препаратами;
- як найкраще проводити моніторинг коротко- та довгострокових клінічних наслідків та побічних явищ при застосуванні цих нових препаратів, оскільки вони можуть бути пов'язані з такими клінічними результатами та несприятливими явищами, які раніше не зустрічалися;
- як діяти при розвитку інгібіторів (традиційно це — найбільша загроза при лікуванні гемофілії) та проводити елімінацію інгібіторів на фоні еміцизумабу та інших потенційних нефакторних препаратів;
- як найкраще підбирати гемостатичну терапію або комбінацію методів лікування з урахуванням необхідності оптимізації для кожного пацієнта.

**ЖИТЕПАТҮПА**

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
2. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379(9):811-822.
3. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia.* 2019;25(4):676-684.
4. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992;232(1):25-32.
5. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood.* 2015;125(13):2038-2044.
6. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):413-420.
7. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia.* 2011;17(1):41-44.
8. Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R, Konkle BA, Mazepa MA. The frequency of joint hemorrhages and procedures in nonsevere hemophilia A vs B. *Blood Adv.* 2018;2(16):2136-2144.
9. Collins PW, Young G, Knobe K, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood.* 2014;124(26):3880-3886.
10. Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia.* 2019;25(2):213-220.
11. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia.* 2019;25(6):979-987.
12. 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(6):535-544.
13. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B—the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol.* 2017;179(2):298-307.
14. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood.* 2002;99(7):2337-2341.
15. 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;105(4):1109-1113.
16. Oldenburg J, Zimmermann R, Katsarou O, et al. Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand. *Haemophilia.* 2015;21(2):171-179.
17. Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, Srivastava A, Young G, Blanchette VS. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):1105-1109.
18. Feldman BM, Rivard GE, Babyn P, et al. Tailored frequency-escalated primary prophylaxis for severe haemophilia A: results of the 16-year Canadian Hemophilia Prophylaxis Study longitudinal cohort. *Lancet Haematol.* 2018;5(6):e252-e260.
19. Nijdam A, Kurnik K, Liesner R, et al. How to achieve full prophylaxis in young boys with severe haemophilia A: different regimens and their effect on early bleeding and venous access. *Haemophilia.* 2015;21(4):444-450.

20. Gouider E, Jouini L, Achour M, et al. Low dose prophylaxis in Tunisian children with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(1):77-81.
21. Ljung R, Gretenkort Andersson N. The current status of prophylactic replacement therapy in children and adults with haemophilia. *Br J Haematol*. 2015;169(6):777-786.
22. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121(20):4046-4055.
23. Barg AA, Avishai E, Budnik I, et al. Emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors—a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(11):e27886.
24. Pierce GF, Hart DP, Kaczmarek R, WFH Coagulation Product Safety, Supply, and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia (WFH). Safety and efficacy of emicizumab and other novel agents in newborns and infants. *Haemophilia*. 2019;25(5):e334-e335.
25. Fischer K, Steen Carlsson K, Petrini P, et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood*. 2013;122(7):1129-1136.
26. Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood*. 2017;129(17):2368-2374.
27. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ*. 1995;73(5):691-701.
28. Khair K, Ranta S, Thomas A, Lindvall K. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(4):e276-e281.
29. Carcao MD, Iorio A. Individualizing factor replacement therapy in severe hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(8):864-871.
30. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *New Engl J Med*. 2013;369(24):2313-2323.
31. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein(rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*. 2016;127(14):1761-1769.
32. Oldenburg J, Carcao M, Lentz SR, et al. Once-weekly prophylaxis with 40 IU/kg nonacog beta pegol (N9-GP) achieves trough levels of > 15% in patients with haemophilia B: pooled data from the paradigm trials. *Haemophilia*. 2018;24(6):911-920.
33. Cooley B, Broze GJ Jr, Mann DM, Lin FC, Pedersen LG, Stafford DW. Dysfunctional endogenous FIX impairs prophylaxis in a mouse hemophilia B model. *Blood*. 2019;133(22):2445-2451.
34. Malec LM, Croteau SE, Callaghan MU, Sidonio RF Jr. Spontaneous bleeding and poor bleeding response with extended half-life factor IX products: a survey of select US haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2020. [published online ahead of print, March 6, 2020] <https://doi.org/10.1111/hae.13943>
35. Chowdary P, Kearney S, Regnault A, Hoxer CS, Yee DL. Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product. *Haemophilia*. 2016;22(4):e267-e274.
36. Stafford DW. Extravascular FIX and coagulation. *Thromb J*. 2016;14(Suppl 1):35.
37. Carcao M. Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia*. 2014;20:99-105.
38. Rath T, Baker K, Dumont JA, et al. Fc-fusion proteins and FcRn: structural insights for longer-lasting and more effective therapeutics. *Crit Rev Biotechnol*. 2013;35(2):235-254.
39. Metzner HJ, Pipe SW, Weimer T, Schulte S. Extending the pharmacokinetic half-life of coagulation factors by fusion to recombinant albumin. *Thromb Haemost*. 2013;110(5):931-939.
40. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(6):e295-e305.
41. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion



- protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123(3):317-325.
42. Komvilaisak P, Connolly B, Naqvi A, Blanchette V. Overview of the use of implantable venous access devices in the management of children with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2006;12:87-93.
  43. Chozie NA, Primacakti F, Tulaar A, Setiabudy R, Prasetyo M, Gatot D. Low-dose prophylaxis versus on-demand treatment in Indonesian children with severe hemophilia A: an interim report [M-P-100 (95) abstract]. *Haemophilia*. 2018;24(S5).
  44. Chozie NA, Primacakti F, Gatot D, Setiabudhy RD, Tulaar ABM, Prasetyo M. Comparison of the efficacy and safety of 12-month low-dose factor VIII tertiary prophylaxis vs on-demand treatment in severe haemophilia A children. *Haemophilia*. 2019;25(4):633-639.
  45. Tang L, Wu R, Sun J, et al. Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improved daily activity, but there are obstacle in its execution: a multi-centre pilot study in China. *Haemophilia*. 2013;19(1):27-34.
  46. Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, et al. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia—a success story from a resource limited country. *Haemophilia*. 2016;22(3):342-348.
  47. WAPPS-Hemo Research Network. *WAPPS-Hemo. Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service—Hemophilia (WAPPS-Hemo)*. WAPPS-Hemo website. Hamilton, ON: McMaster University. <https://www.wapps-hemo.org>. Accessed April 24, 2020.
  48. Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. Novel coagulation factor concentrates: issues relating to their clinical implementation and pharmacokinetic assessment for optimal prophylaxis in haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(4):481-486.
  49. Brummel-Ziedins KE, Wolberg AS. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(5):395-403.
  50. van Dijk K, van der Bom J, Lenting P, et al. Factor VIII half-life and clinical phenotype of severe hemophilia A. *Haematologica*. 2005;90(4):494-498.
  51. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia*. 2005;11(5):438-443.
  52. Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jurgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. *Eur J Pediatr*. 1999;158(Suppl 3):S166-S170.
  53. Carcao M, Chambost H, Ljung R. Devising a best practice approach to prophylaxis in boys with severe haemophilia: evaluation of current treatment strategies. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 2):4-9.
  54. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
  55. O'Mahony B, Noone D, Prihodova L. Survey of coagulation factor concentrates tender and procurement procedures in 38 European Countries. *Haemophilia*. 2015;21(4):436-443.
  56. Srivastava A, Chuansumrit A, Chandy M, Duraiswamy G, Karagus C. Management of haemophilia in the developing world. *Haemophilia*. 1998;4(4):474-480.
  57. Srivastava A. Factor replacement therapy in haemophilia—are there models for developing countries? *Haemophilia*. 2003;9(4):391-396
  58. Gouider E, Rauchensteiner S, Andreeva T, et al. Real-life evidence in evaluating effectiveness of treatment in haemophilia A with a recombinant FVIII concentrate: a non-interventional study in emerging countries. *Haemophilia*. 2015;21(3):e167-e175.
  59. Tang L, Xu W, Li CG, et al. Describing the quality of life of boys with haemophilia in China: results of a multicentre study using the CHOKLAT. *Haemophilia*. 2018;24(1):113-119.

## Розділ 7. Лікування специфічних крововиливів

### 7.1 Вступ

Основними клінічними ознаками гемофілії є тривалі спонтанні та/або травматичні крововиливи, найчастіше в опорно-руховий апарат, переважно внутрішньосуглобові крововиливи у великі синовіальні суглоби — в гомілковостопні, колінні та ліктьові, і часто в плечові, променево-зап'ясткові та кульшові суглоби. Гемофілічні кровотечі також часто трапляються в м'язах і слизових оболонках, рідше — в інших м'яких тканинах, головному мозку та внутрішніх органах. Без належного лікування такі внутрішні кровотечі можуть призводити до серйозних ускладнень і навіть становити загрозу для життя.

Схильність до кровотеч та їхні симптоми залежать від тяжкості гемофілії пацієнта та рівня фактора згортання крові.

Люди з легкою гемофілією можуть не мати проблем з аномальними або тривалими кровотечами, які вимагали б замісної терапії фактором згортання, поки не зазнають серйозної травми або не перенесуть операцію. У осіб із помірною гемофілією можуть виникати випадкові спонтанні кровотечі та/або тривалі кровотечі при незначних травмах або хірургічних втручаннях (див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» — Таблиця 2-1: «Зв'язок тяжкості кровотечі з рівнем фактора згортання крові»).

У загальному випадку основним методом лікування епізодів кровотеч у пацієнтів з тяжкою формою гемофілії є негайна замісна терапія фактором згортання крові та реабілітація. Однак, різні типи кровотеч та кровотеч у певних анатомічних місцях можуть вимагати більш специфічного лікування і додаткових заходів. Для лікування кровотеч, пов'язаних з конкретними місцями, важливо проконсультуватися з відповідними фахівцями (більш детальна інформація та рекомендації щодо внутрішньом'язових крововиливів та гострих і хронічних ускладнень опорно-рухового апарату наведено у Розділі 10: «Ускладнення опорно-рухового апарату» — «Внутрішньом'язові крововиливи»).

Метою лікування специфічних крововиливів є не тільки лікування кровотечі, але і запобігання рецидиву кровотечі, зменшення ускладнень та відновлення функції тканин та/або органів до стану, який передував кровотечі.

Першим кроком є правильне діагностування специфічної кровотечі, для чого може знадобитися поєднання клінічної оцінки, лабораторних аналізів та методів діагностичної візуалізації (рентгенівські знімки, КТ, МРТ).

У більшості випадків лікування гемофілії терапевтичні втручання можуть передувати повній діагностиці пацієнта. Завдання раннього втручання — зменшити ступінь кровотечі та її ускладнення.

Кількість гемостатичного засобу, який використовується для лікування кровотечі, а також тривалості лікування залежать від місця та тяжкості кровотечі.

Все більше пацієнтів з гемофілією А лікуються за допомогою профілактики еміцизумабом. Ця терапія не призначена для лікування гострих епізодів кровотеч та проривних кровотеч (кровотеча, що виникає між введенням профілактичних доз).

При проривній кровотечі у пацієнтів без інгібіторів, які приймають еміцизумаб, слід застосовувати введення фактора VIII (FVIII) у дозах, які здатні забезпечити гемостаз. На сьогоднішній день у такій клінічній ситуації не зафіксовано жодних випадків тромбозу або тромботичної мікроангіопатії<sup>1</sup>.

Пацієнтам з інгібіторами, які приймають еміцизумаб, у випадку гострих кровотеч, слід вводити рекомбінантний активований фактор VIIa (rFVIIa) у дозах, які здатні забезпечити гемостаз. Слід уникати використання концентрату активованого протромбінового комплексу (КАПК) у пацієнтів, які отримують еміцизумаб, у яких виникають проривні кровотечі. Якщо використання КАПК не уникнути, можна застосовувати менші дози КАПК при ретельному спостереженні за пацієнтом на предмет розвитку тромбозу та/або тромботичної мікроангіопатії<sup>2</sup>.

Для пацієнтів з інгібіторами, які не отримують еміцизумаб, слід використовувати стандартні дози rFVIIa або КАПК.

### **Навчання пацієнтів/опікунів**

Оскільки більшість кровотеч при гемофілії виникають поза межами центрів лікування гемофілії, постійне навчання пацієнтів/опікунів є важливим компонентом лікування кровотеч.

Для медичних працівників важливо навчити пацієнтів та опікунів основам розпізнавання та лікування кровотеч, самостійного надання допомоги та самостійного управління своїм станом, а також повідомити про потенційні ризики кровотечі та ускладнень, пов'язаних з різними обставинами та на різних етапах розвитку (див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» — «Домашнє лікування» — «Самостійне керування станом»).

Навчання пацієнтів та опікунів повинне включати інформацію щодо обмежень та можливих побічних ефектів гемостатичних засобів та про необхідність консультацій з медичними працівниками для отримання інструкцій та подальших втручань.

## **7.2 Внутрішньосуглобові крововиливи**

Початок кровотечі в суглоб пацієнти часто сприймають як відчуття «аури»<sup>3</sup>, яке описується як відчуття поколювання та стискання в суглобі і передуює появі клінічних ознак. Суглобовий крововилив (гемартроз) визначається як епізод, що характеризується поєднанням будь-яких з наступних ознак<sup>3</sup>:

- посилення набряку або нагрівання шкіри над суглобом;
- посилення болю; або
- поступова втрата обсягу рухливості або труднощі з використанням кінцівки порівняно з основним рівнем.

Втрата обсягу рухливості, пов'язана із крововиливами в суглоби, обмежує як згинання, так і розгинання.

### **Замісна терапія факторами коагуляції**

Метою лікування гострого гемартрозу є якнайшвидша зупинка кровотечі. В ідеалі лікування слід проводити, як тільки пацієнт запідозрив кровотечу, до появи явного набряку, втрати функції суглоба та появи болю<sup>4</sup>.

Концентрат фактора згортання крові (КФК) слід вводити негайно у дозі, достатній для того, щоб підвищити рівень фактора у пацієнта настільки, щоб зупинити кровотечу<sup>5-8</sup> (див. Таблицю 7-2).

У невідкладних умовах оцінка кровотечі повинна включати дослідження анамнезу кровотеч, фізичний огляд та оцінку болю. УЗД може бути корисним інструментом для оцінки раннього гемартрозу<sup>5</sup>.

Відповідь на лікування проявляється зменшенням болю та набряку і збільшенням обсягу рухливості суглоба. Для оцінки відповіді на лікування гострого гемартрозу рекомендується визначення, наведені в Таблиці 7-1.

#### **Рекомендація 7.2.1:**

**Пацієнтів з гемофілією з тяжким гемартрозом слід лікувати негайно за допомогою внутрішньовенного ведення (введень) замісного концентрату фактора згортання крові до зупинки кровотечі.**

#### **Рекомендація 7.2.2:**

**Пацієнтам з гемофілією з помірною або легкою суглобовою кровотечею слід ввести 1 внутрішньовенну інфузію концентрату фактора згортання крові, яку повторюють за наявності клінічних показань, в залежності від того, чи зупинена**

**кровотеча.**

Якщо кровотеча триває протягом наступних 6–12 годин, слід переглянути план клінічної оцінки, який включає подальшу діагностичну оцінку (тобто аналізи на рівень фактора) та/або посилення замісної терапії фактором.

Залежно від відповіді на першу дозу лікування, може знадобитися подальше введення доз через 12 годин після початкової навантажувальної дози для гемофілії А (якщо використовується FVIII із стандартним періодом напіввиведення) або через 24 години для гемофілії В (якщо використовується фактор IX (FIX) із стандартним періодом напіввиведення) для повної зупинки кровотечі<sup>7</sup> (див. Таблицю 7-2).

Потреба у введенні додаткової дози концентрату FVIII або FIX з подовженим періодом напіввиведення буде також залежати від періоду напіввиведення препарату.

Якщо відповідь на гемостатичну терапію класифікується як помірної або відмінна, тоді кровотеча, яка почалася через більш ніж 72 години після припинення лікування початкової кровотечі, називається новою кровотечею<sup>3</sup>.

**ТАБЛИЦЯ 7-1.** Класифікація відповіді на лікування

Відмінна	Повне зняття болю та/або повне зникнення ознак продовження кровотечі після початкового введення протягом 8 годин, і яке не вимагає подальшої замісної терапії фактором протягом 72 годин після початку кровотечі
Добра	Значне полегшення болю та/або пом'якшення ознак кровотечі протягом приблизно 8 годин після одноразового введення, але яке вимагає більше 1 дози замісної терапії фактором протягом 72 годин для повного припинення
Помірна	Помірне полегшення болю та/або пом'якшення ознак кровотечі протягом приблизно 8 годин після первинного введення, та яке потребує більше 1 введення протягом 72 годин, але без повного припинення
Відсутність відповіді	Відсутність або мінімальне поліпшення, або стан погіршується приблизно протягом 8 годин після початкового введення

*Примітки:* Наведені вище визначення відповіді на лікування гострого гемартрозу стосуються лікування препаратами із стандартними періодами напіввиведення у осіб з гемофілією, які негативні щодо інгібітору. Ці визначення можуть потребувати модифікації для пацієнтів з інгібіторами, які у якості гемостатичного прикриття отримують обхідні засоби, а також у пацієнтів, які отримують концентрати фактора згортання крові з подовженим періодом напіввиведення. Уточнення визначень може знадобитися для досліджень, в яких пацієнти *априорі* отримують багато введень фактора згортання для лікування гострих суглобових/м'язових кровотеч в рамках посиленої програми епізодичного лікування. Адаптовано за Blanchette et al. (2014)<sup>3</sup>.

Суглоб-мішень — це одиночний суглоб, у якому протягом 6 місяців поспіль відбулося три або більше спонтанних кровотеч<sup>3</sup>.

Якщо симптоми та ознаки кровотечі зберігаються, незважаючи на зазвичай правильні та адекватні втручання, слід розглянути наявність інгібіторів або альтернативних діагнозів, таких як септичний артрит або перелом (див. Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції»).

**Управління болем**

Гострий гемартроз може бути надзвичайно болючим, і оперативне введення фактора згортання та ефективне знеболювання є основними підходами для лікування болю.

Знеболюючі засоби для людей з гемофілією включають парацетамол/ацетамінофен, селективні інгібітори ЦОГ-2 (але не інші НПЗЗ), трамадол або опіоїди<sup>9-11</sup> (див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» — «Управління болем»).

Багатьом пацієнтам може знадобитися знеболення опіоїдами. Будь-яке вживання опіоїдів повинно проходити під керівництвом фахівця із знеболення, оскільки такі дії навіть з найкращими намірами можуть призвести до залежності від препаратів.

Тривалий прийом опіоїдних знеболюючих слід ретельно контролювати, але бажано

його уникати через хронічну природу епізодів кровотеч у людей з тяжкою гемофілією та ризику медикаментозної залежності.

Див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» — «Управління болем».

#### Рекомендація 7.2.3:

**У пацієнтів з гемофілією ступінь вираженості болю при гемартрозі слід кількісно оцінювати та контролювати за шкалою болю Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).**

#### Рекомендація 7.2.4:

**Пацієнтам з гемофілією, які мають біль, спричинений гемартрозом, слід призначати знеболювальні препарати відповідно до сили болю.**

#### Рекомендація 7.2.5:

**У пацієнтів з гемофілією, які мають сильний біль, лікування такого болю повинно включати опіоїди, які призначають в залежності від клінічних симптомів у тій мірі, у якій пацієнт зможе максимально навантажувати або використовувати суглоб без болю.**

#### Допоміжні заходи

Загальним підходом до управління симптомами гемартрозу є чотири компоненти: спокій, лід, стискання, піднімання («*RICE*», від англ. «*Rest, Ice, Compression, Elevation*»). У лікування гемофілії цей підхід доповнюється іммобілізацією. Тому часто цей набір заходів рекомендують доповнювати «захистом» (англ. *protection*) пошкодженої ділянки («*PRICE*», *Protection + RICE*). Стискання може сприяти зменшенню ризику повторної кровотечі. Водночас, оскільки тривале перебування у спокої може негативно вплинути на функцію суглобів через зменшення м'язової сили, було запропоновано концепцію, в якій «спокій» замінено на «оптимальне навантаження» (*POLICE — Protection + Optimal Loading + RICE*), щоб заохотити медпрацівників встановлювати баланс між відпочинком та ранньою мобілізацією і вправами з обтяженнями. Це дозволить запобігти небажаним ускладненням, пов'язаним з іммобілізацією, водночас мінімізуючи повторні кровотечі, які призводять до синовіту та пошкодження хряща<sup>12</sup>.

Показано, що застосування льоду зменшує гострий біль, пов'язаний із гемартрозом. Однак припускають, що зниження внутрішньосуглобової температури може перешкоджати згортанню крові при наявності гострих уразень тканин<sup>13,14</sup>. Вважається прийнятним короткочасне використання льоду протягом 15–20 хвилин відразу після початку кровотечі, без прямого контакту із шкірою, який не повинен перевищувати 6 годин<sup>13</sup> (див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» — «Допоміжна терапія»).

Під час крововиливу у суглоб напівзігнуте положення, як правило, є найбільш зручним, і будь-яка спроба змінити це положення часто посилює біль<sup>15</sup>.

Залежно від місця крововиливу в суглоб, підняття ураженого суглоба, якщо воно добре переноситься і є комфортним, може сприяти зменшенню набряку, викликаного гемартрозом<sup>13</sup>.

Для іммобілізації суглоба з гострим крововиливом до зникнення болю рекомендується спокій у випадку крововиливу в кульшовий, колінний або гомілковостопний суглоби, або використання лонгети при крововиливі в ліктьовий, плечовий або променево-зап'ястковий суглоби.

Як тільки біль і набряк починають стихати, пацієнт може змінити положення ураженого суглоба з положення спокою на положення функції, обережно і поступово збільшуючи мобілізацію суглоба.

Пацієнтам із крововиливами у тазостегновий, колінний або гомілковостопний суглоби слід обмежити навантаження, поки не відновиться повний об'єм рухів та функцій суглоба до

крововиливу, і зникнуть симптоми гострого болю та запалення. Бажано уникати силового навантаження протягом 1 тижня, використовуючи пристосування для ходьби (наприклад, милиці, ходунки) для поступового відновлення навантаження під керівництвом члена команди комплексної допомоги з досвідом реабілітації опорно-рухового апарату після крововиливів<sup>13</sup>. Для керування процесом відновлення навантаження також можна використовувати больові відчуття.

Ці допоміжні заходи не зупиняють суглобові кровотечі, але можуть допомогти контролювати і зменшити симптоми болю та запалення<sup>7</sup>.

Див. також Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» — «Допоміжна терапія».

#### **Рекомендація 7.2.6:**

**Лікування гемартрозів у пацієнтів з гемофілією, крім замісної терапії концентратами фактора згортання крові, необхідно проводити за допомогою підходу «спокій–лід–стиснення–піднімання» («RICE» в англійській літературі).**

**ПРИМІТКА.** ВФГ визнає, що в деяких регіонах світу метод «відпочинок–лід–стиснення–піднімання» може бути єдиним доступним початковим способом лікування, або найкращим доступним лікуванням за відсутності достатньої кількості КФК чи інших гемостатичних засобів.

#### **Рекомендація 7.2.7:**

**У пацієнтів з гемофілією при гемартрозі слід уникати навантаження до тих пір, поки симптоми не покращаться до такої міри, щоб пацієнту було можливо навантажувати кінцівку без значного болю.**

#### **Рекомендація 7.2.8:**

**У пацієнтів з гемофілією використання опіоїдних знеболюючих для контролю болю має бути максимально обмеженим.**

#### **Фізична терапія та реабілітація**

Фізична терапія та реабілітація для лікування пацієнтів з гемофілією включає тренування на гнучкість та силу, відновлення пропріоцептивної/сенсомоторної функції та вправи на рівновагу і функціональність для відновлення або збереження функцій суглобів та м'язів<sup>16</sup>.

Ретельна оцінка гострого крововиливу в суглоб з подальшою фізичною терапією, адаптованою до клінічної ситуації кожного пацієнта є запорукою успішного лікування епізодів кровотечі і управління станом опорно-рухового апарату при гемофілії.

В ідеалі фізичну терапію слід проводити під достатніми прикриттями факторами або іншими гемостатичними засобами. Якщо гемостатичне прикриття недоступне, фізичну терапію слід застосовувати обережно, а вправи розпочинати зважено.

Важливо ретельно спостерігати за ураженням суглобом протягом всієї фізичної терапії та оцінювати, чи потрібно гемостатичне лікування для запобігання рецидиву кровотечі<sup>7,17</sup>. Реабілітація повинна включати як активні, так і пасивні рухові вправи для відновлення діапазону рухливості.

Пацієнту необхідно продовжувати активні фізичні вправи та пропріоцептивні тренування, поки не відновиться повний об'єм рухів та функціонування суглобів на рівні, який був перед кровотечею, та не зникнуть ознаки гострого синовіту<sup>18</sup>.

#### **Рекомендація 7.2.9:**

**При гемартрозі у пацієнтів з гемофілією необхідно починати фізичні вправи під прикриттям фактора згортання крові, відразу, як тільки припиняються больові симптоми.**

**Рекомендація 7.2.10:**

**При гемартрозі у пацієнтів з гемофілією метою фізичної терапії має бути повернення функції суглобів до стану перед кровотечею.**

**Пункція суглоба (артроцентез)**

Проведення артроцентезу (пункції суглоба, видалення крові з суглобової сумки) слід розглядати, як варіант лікування пацієнтів з гемофілією, які мають тривалі симптоми або симптоми, що погіршуються кровотечі, зокрема:

- напружений, болісний гемартроз, який не демонструє позитивної динаміки протягом 24 годин після первинного введення (це особливо стосується крововиливу в кульшовий суглоб через його особливу анатомію); або
- існує клінічна підозра на інфекцію/септичний артрит<sup>7,19,20</sup>.

Як можливу причину стійких кровотеч, всупереч адекватній замісній терапії факторами, слід розглядати інгібітори. Перед проведенням артроцентезу необхідно визначити наявність інгібіторів.

Для пацієнтів з гемофілією з інгібіторами слід застосовувати інші адекватні гемостатичні засоби для забезпечення гемостатичного прикриття процедури, якщо вона необхідна<sup>7</sup> (див. розділ «Ведення кровотеч» у Розділі 8: «Інгібітори до факторів коагуляції»).

Артроцентез слід завжди робити в суворих асептичних умовах, щоб уникнути інфікування суглоба.

У разі необхідності артроцентезу його слід проводити лише під факторним прикриттям з рівнем активності фактора щонайменше 30–50 МО/дл, який слід підтримувати протягом 48–72 годин. Артроцентез не слід робити в тих випадках, коли таке прикриття фактором (або еквівалентне прикриття іншими гемостатичними засобами) недоступне<sup>21</sup>.

Слід використовувати голку із великим просвітом, щонайменше 16 G. Після проведення артроцентезу суглоб слід іммобілізувати з використанням легкого стискання, а навантаження необхідно обмежувати до тих пір, поки в суглобі не розсмокчеться залишкова кров, або коли біль зникне і можна буде починати мобілізацію кінцівки.

Після артроцентезу необхідно починати ретельно контрольовану фізичну терапію та реабілітацію.

Див. також Розділ 10: «Ускладнення з боку опорно-рухового апарату».

**Рекомендація 7.2.11:**

**У пацієнтів з гемофілією без інгібіторів, які знаходяться на замісній терапії фактором, при виникненні крововиливу в суглоб, що характеризується постійним болем, артроцентез рекомендується лише у випадках напруженого болючого гемартрозу або підозри на інфекцію. Рутинно проводити артроцентез не рекомендується.**

**ПРИМІТКА.** У багатьох закладах охорони здоров'я артроцентез не є звичайною практикою через побоювання занести внутрішньосуглобову інфекцію.

**7.3 Крововиливи у центральну нервову систему та внутрішньочерепні геморагії**

Усі травми голови, підтвержені або підозрювані, значні головні болі, у тому числі головні болі, які тривають протягом декількох годин, та в деяких випадках сонливість повинні розглядатися, як можливі ознаки внутрішньочерепного крововиливу. Раптовий сильний біль у спині може бути симптомом кровотечі навколо спинного мозку.

У разі значної травми голови або клінічної підозри на крововилив у центральну нервову систему та/або внутрішньочерепну кровотечу потрібне невідкладне лікування введенням КФК, не чекаючи розвитку подальших симптомів або для лабораторного чи рентгенологічного підтвердження.

**Рекомендація 7.3.1:**

**У пацієнтів з гемофілією із підозрою на крововилив у центральну нервову систему або які мають симптоми, пов'язані з крововиливом, слід негайно вводити препарат фактора згортання, до проведення досліджень.**

У випадку виникнення значних травм або симптомів слід негайно ввести потрібний замісний фактор згортання крові до проведення будь-яких інших втручань, і підтримувати рівень фактора, поки не буде визначена етіологія кровотечі. Якщо кровотечу підтверджено, підтримуйте відповідний рівень фактора протягом 10–14 днів<sup>22,23</sup> (див. Таблицю 7-2).

Потрібні негайні медичні обстеження та ія, включаючи комп'ютерну томографію (КТ) або магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку та неврологічну консультацію, які слід проводити якомога швидше<sup>24,25</sup>. УЗД може бути доцільним у дітей.

#### **Рекомендація 7.3.2:**

**Пацієнтам з гемофілією із підозрою на кровотечу в центральну нервову систему, яка може загрожувати життю, слід негайно проводити замісну терапію фактором згортання крові до проведення досліджень, і продовжувати її, поки кровотеча не припиниться.**

**ПРИМІТКА.** Пацієнтам з гемофілією, яких лікували на предмет кровотечі в центральну нервову систему, рекомендується проводити вторинну профілактику для запобігання рецидиву кровотечі

Внутрішньочерепний крововилив може бути показанням для вторинної профілактики (короткочасна профілактика протягом 3–6 місяців або навіть протягом усього життя), особливо в тих випадках, коли наявний відносно високий ризик рецидиву кровотечі (наприклад, у присутності ВІЛ — вірусу імунодефіциту людини)<sup>22,26,27</sup>.

#### **7.4 Крововилив у горло та шию**

Кровотеча в горло або шию може бути наслідком місцевої патології, травми або сильного кашлю, і може характеризуватися набряком або болем. Така кровотеча є невідкладною медичною ситуацією, оскільки вона може призвести до обструкції дихальних шляхів. Якщо показано, обережно підніміть голову, щоб зменшити обструкцію дихальних шляхів через крововилив.

Якщо в області горла або шиї виникають значні травми або симптоми кровотечі, пацієнту слід негайно ввести КФК, щоб підвищити рівень фактора у пацієнта, без жодних затримок, які можуть виникнути під час очікування повного медичного обстеження (див. Таблицю 7-2).

Потрібна негайна госпіталізація і медичне обстеження у фахівця-отоларинголога<sup>28</sup>.

Необхідно підтримувати захисні рівні фактора до повного зникнення симптомів<sup>28–30</sup> (див. Таблицю 7-2).

#### **Рекомендація 7.4.1:**

**При кровотечах у горлі та шиї у пацієнтів з гемофілією слід негайно ввести замісну терапію фактором згортання крові та надавати консультації та допомогу невідкладно.**

#### **Рекомендація 7.4.2:**

**При кровотечах у горлі та шиї, включаючи пошкодження язика, замісну терапію фактором згортання необхідно продовжувати до повного зникнення симптомів кровотечі.**

Для запобігання крововиливу в ротову порожнину у хворих на тяжкий тонзиліт, крім бактеріального посіву та антибіотиків, рекомендується проводити профілактику КФК,



десмопресином (ДДАВП — для осіб з легкою або помірною гемофілією А) або антифібринолітиками (епсилон-амінокапроною кислотою (ЕАКК) і транексамовою кислотою).

#### **Рекомендація 7.4.3:**

**У пацієнтів з гемофілією з кровотечами у горлі та шиї та місцевою інфекцією слід розпочати прийом антифібринолітиків для лікування кровотечі та антибіотиків для лікування інфекції.**

### **7.5 Шлунково-кишкові/абдомінальні крововиливи**

Гострі крововиливи у шлунково-кишковий тракт (ШКТ) можуть проявлятися, як гематемезис (блювота кров'ю), гематохезія (ректальне відходження свіжої крові) або мелена.

У пацієнта із захворюваннями печінки першою ознакою кровотечі в ШКТ може бути печінкова енцефалопатія, оскільки печінка, яка не працює належним чином, не може переробити велике білкове навантаження при кровотечі в ШКТ.

Будь-які ознаки кровотечі в ШКТ та/або гострого крововиливу в область живота вимагають негайного медичного обстеження. Всіх пацієнтів із кровотечами в ШКТ необхідно госпіталізувати.

#### **Рекомендація 7.5.1:**

**При кровотечі у ШКТ у пацієнтів з гемофілією слід негайно підвищувати рівень фактора та визначати етіологію та лікувати основну причину кровотечі.**

Кровотечі у ШКТ необхідно лікувати якомога швидше після отримання травми та/або виникнення найперших симптомів з використанням замісної терапії фактором згортання, щоб підвищити рівень фактора у пацієнта, і підтримувати рівень фактора до припинення крововиливу та встановлення етіології крововиливу<sup>31,32</sup> (див. Таблицю 7-2).

#### **Рекомендація 7.5.2:**

**Пацієнтам з гемофілією у разі шлунково-кишкових кровотеч необхідно призначати антифібринолітики.**

Антифібринолітики часто є ефективною допоміжною терапією як для пацієнтів з гемофілією А, так і з гемофілією В. У деяких пацієнтів можна з обережністю одночасно застосовувати КАПК або концентрат протромбінового комплексу (КПК).

Як вказано, необхідно лікувати першоджерело крововиливу.

Регулярно контролюйте рівень гемоглобіну та за потреби лікуйте анемію або шок. У будь-якого пацієнта із зниженням рівня гемоглобіну слід виконувати ендоскопію, якщо є клінічні показання. При кровотечах у ШКТ дослідженням вибору є ендоскопія.

У пацієнтів з розвиненою хворобою печінки слід контролювати рівень аміаку та розпочинати лікування лактулозою або подібним засобом для запобігання клінічній енцефалопатії.

#### **Рекомендація 7.5.3:**

**При шлунково-кишковими кровотечах у пацієнтів з гемофілією необхідно проводити ендоскопічну та рентгенологічну візуалізацію для виявлення усіх місць локалізації кровотечі.**

#### **Рекомендація 7.5.4:**

**При шлунково-кишкових кровотечах у пацієнтів з гемофілією слід регулярно контролювати рівень гемоглобіну.**

Гострий абдомінальний крововилив (включаючи заочеревинний крововилив) може

спричиняти біль у животі та здуття, і його можна прийняти за ряд інфекційних або хірургічних станів. Він також може проявлятися як паралітична непрохідність кишківника.

Кровотечі в області живота необхідно лікувати повинні негайно, щоб підвищити та підтримувати рівень фактора у пацієнта, поки не буде визначена етіологія.

Проведіть клінічну оцінку пацієнта з фізичним обстеженням, оцінкою болю та анамнезом, включаючи анамнез кровотеч. УЗД та/або КТ дозволяє визначити місце та тяжкість черевної кровотечі.

Відповідне лікування слід визначати під час консультації з фахівцем<sup>28-30</sup> (див. Таблицю 7-2).

## 7.6 Ниркові кровотечі

Ниркові кровотечі (крововиливи у сечовивідну систему) можуть виникати спонтанно або після травми.

Кровотеча з сечовивідних шляхів може бути першою ознакою злякисного утворення сечового міхура, особливо у пацієнтів старшого віку.

Симптомами можуть включати біль у животі, набряки, сильний біль у боці та спині та гематурія.

Пацієнтів з помірною безболісною гематурією можна лікувати за допомогою повного постільного режиму та енергійної гідратації (3 л/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла на добу), з використанням замісної терапії фактором згортання або без неї, упродовж 48 годин, якщо відсутні супутні порушення функцій нирок або серця. Уникайте ДДАВП при інтенсивному гідратуванні<sup>33</sup>.

Усі ниркові кровотечі слід розглядати як невідкладний стан.

### Рекомендація 7.6.1:

**У пацієнтів з гемофілією з крововиливами в сечовивідні шляхи слід визначити місце кровотечі та негайно призначити замісну терапію фактором згортання крові.**

### Рекомендація 7.6.2:

**При нирковій кровотечі пацієнти з гемофілією з нирковою кровотечею повинні приймати достатню кількість рідини і знаходитися на постільному режимі до припинення кровотечі.**

Якщо присутній біль або стійка рясна гематурія, важливо стежити за згустками та непрохідністю сечовивідних шляхів<sup>33,34</sup>. Уникайте використання антифібринолітичних засобів<sup>33</sup>.

### Рекомендація 7.6.3:

**Пацієнтам з гемофілією з нирковою кровотечею не слід вводити антифібринолітики.**

### Рекомендація 7.6.4:

**У пацієнтів з гемофілією з нирковою кровотечею замісну терапію факторами згортання слід продовжувати до тих пір, поки кровотеча не буде зупинена.**

Пацієнта слід направити до уролога для оцінки місцевої причини, якщо гематурія (рясна/макроскопічна або мікроскопічна гематурія) зберігається або виникають повторні епізоди (див. Таблицю 7-2).

## 7.2 Очні крововиливи

Кровотеча в око (офтальмологічний крововилив) є рідкістю, якщо відсутня травма або

інфекція ока.

Очні кровотечі слід лікувати негайно для підвищення рівня фактора у пацієнта, і його підтримання доти, доки не буде визначена етіологія кровотечі, після чого слід провести відповідне лікування за консультації з фахівцем<sup>28-30</sup>.

**Рекомендація 7.7.1:**

**У пацієнтів з гемофілією з офтальмологічними кровотечами слід негайно підвищувати рівень фактора згортання крові та проводити обстеження пацієнта офтальмологом.**

**Рекомендація 7.7.2:**

**У пацієнтів з гемофілією з офтальмологічними кровотечами слід регулярно проводити фізичний огляд кожні 6–8 годин для визначення тривалості офтальмологічної кровотечі.**

**ПРИМІТКА.** За клінічними показаннями можна підключати візуалізацію. .

**Рекомендація 7.7.3:**

**У пацієнтів з гемофілією з офтальмологічними кровотечами лікування та моніторинг слід продовжувати, доки кровотеча не зупиниться.**

Пацієнта слід якнайшвидше направити на консультацію до офтальмолога (див. Таблицю 7-2).

## **7.8 Кровотечі в ротовій порожнині**

Найпоширенішими причинами кровотеч (крововиливів) у ротовій порожнині є видалення зубів, кровотечі з ясен (часто через недостатню гігієну порожнини рота) та травми.

Кровоточивість ясен є ознакою запального захворювання ясен (гінгівіт), яке піддається лікуванню у людей з гемофілією, і йому можна запобігти. Кровоточивість ясен не викликається власне наявністю вродженого порушення гемостазу.

Раннє звернення до стоматолога для огляду та відповідного лікування пародонтиту дозволяє зменшити кровоточивість ясен після чищення зубів, запобігти прогресуванню захворювань ясен та зменшити ймовірність ранньої втрати зубів і ризик пов'язаних системних ускладнень.

Інші менш поширені причини кровотеч у ротовій порожнині можуть включати: пошкодження самим пацієнтом, випадінням молочних зубів (у дітей) та недавно проведене стоматологічне хірургічне втручання без відповідних гемостатичних заходів.

Кровотечі після втрати молочних зубів зазвичай не затягуються, якщо вони вчасно виявлені та проліковані. зубну ямку слід притиснути накладанням стискаючого вологого марлевого тампона, який слід залишити принаймні на 15–30 хвилин. Батьків/опікунів необхідно попередити, що у разі коли кровотеча триває довше 6 годин, їм слід звернутися до свого центру лікування гемофілії для отримання додаткової допомоги.

Для уникнення післяопераційних кровотеч у пацієнтів з гемофілією, яким планується проведення інвазивних стоматологічних процедур або операцій у ротовій порожнині, необхідний ретельно спланований передопераційний план гемостатичної підтримки.

**Рекомендація 7.8.1:**

**У пацієнтів з гемофілією з кровотечею в ротовій порожнині слід визначити місце кровотечі та, якщо це можливо, накласти стискаючий тампон та/або шви.**

**Рекомендація 7.8.2:**

**Пацієнтам з гемофілією з оральною кровотечею слід призначати антифібринолітики та застосовувати їх у відповідних дозах.**

Антифібринолітичні засоби слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з гемофілією В, які отримують великі дози КПК, або у пацієнтам з інгібіторами, які отримують КАПК<sup>35,36</sup>.

### Рекомендація 7.8.3:

**В разі персистуючої кровотечі в ротовій порожнині у пацієнтів з гемофілією, замісну терапію фактором згортання крові слід поєднувати із місцевими засобами, такими як накладання швів та місцеве застосування адреналіну для зупинки кровотечі.**

*Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу адреналін – епінефрин.*

Пацієнтам, у яких спостерігається тривала кровотеча з рота, слід якомога швидше звернутися за консультацією до своєї команди лікування гемофілії із залученням стоматолога або щелепно-лицевого хірурга для визначення першопричини та тяжкості кровотечі.

Якщо після ретельно спланованої інвазивної стоматологічної процедури виникла несподівана кровотеча, паралельно із лікуванням кровотечі ротової порожнини слід провести лабораторні дослідження для виявлення можливих причин, наприклад, наявності інгібітору або спричиненого ліками дефекту функції тромбоцитів.

Персистуючі кровотечі в ротовій порожнині необхідно контролювати за допомогою поетапних місцевих та/або системних засобів, зокрема:

- безпосереднє стискання ділянки за допомогою вологого марлевого тампона, який залишають щонайменше на 15–30 хвилин;
- місцева анестезія адреналіном/епінефрином для сприяння місцевому звуженню судин;
- накладання швів для закриття ран;
- застосування місцевих гемостатичних засобів, наприклад, оксигелюлози, тромбіну, фібринового герметика або подібних;
- використання пероральних або місцевих антифібринолітиків у вигляді рідини для полоскання рота або пасти<sup>29,30</sup>;
- системне лікування вибору, наприклад, замісна терапія КФК, ДДАВП або антифібринолітична терапія, яке підбирає команда лікування гемофілії; і
- моніторинг життєво важливих показників та лікування анемії, за необхідності.

Після досягнення гемостазу суворе дотримання післяопераційного режиму лікування зменшує ризик повторної кровотечі.

Пацієнтам з гемофілією слід рекомендувати:

- використовувати системні та/або місцеві антифібринолітичні засоби протягом 5–7 днів;
- утримуватися від занять спортом та інтенсивних вправ протягом 3–5 днів;
- вживати м'які продукти харчування, уникати енергійного полоскання рота протягом 3–5 днів;
- утримуватися від куріння або зменшити його протягом принаймні 24 годин; і
- розглянути можливість використання м'якої шини для захисту рани на довший термін, за необхідності.

Див. також Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» — «Стоматологічна допомога та догляд».

## 7.9 Кровотеча з носа (епістаксис)

Кровотеча з носа (епістаксис) може виникати при пошкодженні або подразненні слизової оболонки носа.

Люди з гемофілією можуть мати часті та тривалі носові кровотечі, які можуть бути або дуже незначними, або серйозними, які вимагають медичної допомоги в стаціонарі або лікарні швидкої допомоги.

Замісна терапія фактором згортання крові часто не потрібна, якщо кровотеча не є серйозною або повторюваною<sup>28,29</sup>.

#### **Рекомендація 7.9.1:**

**При носовій кровотечі у пацієнтів з гемофілією слід підняти голову та накладити холодний компрес на перенісся (а саме, область Кисельбаха-Літла) .**

#### **Рекомендація 7.9.2:**

**При носовій кровотечі у пацієнтів з гемофілією слід уникати тампонади носа, оскільки вона може спричинити кровотечу при видаленні тампона. Однак на практиці тампонада носа широко використовується.**

#### **Рекомендація 7.9.3:**

**При носовій кровотечі у пацієнтів з гемофілією крім замісної терапії фактором згортання можна застосовувати серветку, змочена антифібринолітичним засобом.**

Пацієнтам з гострим епістаксисом необхідно надавати першу медичну допомогу наступним чином:

- Нахилити голову пацієнта вперед, щоб уникнути ковтання крові і дозволити пацієнту обережно видувати слабкі згустки.
- Постійно і міцно притискати змочену крижаною водою марлю до передньої носової перегородки, тобто до області Літла, протягом 5–10 хвилин.
- Корисним буде місцеве застосування з використанням змоченої серветки.

Назальна тампонада протипоказана, оскільки ендотеліальна судинна оболонка руйнується після видалення тампону, і гемостаз буде утруднений. Ефективною альтернативою є припікання.

Для епістаксису, пов'язаного з алергією, інфекціями верхніх дихальних шляхів або сезонними змінами, застосовуйте антигістамінні та протинабрякові препарати, за наявності показань.

При епістаксисі, спричиненому інфекцією, застосовуйте антибіотики, за наявності показань.

Якщо епістаксис тривалий або трапляється часто, оцініть наявність анемії та лікуйте її належним чином.

Пацієнтам з тяжкими та рецидивуючими носовими кровотечами рекомендуються консультації фахівця та профілактичні заходи. Консультація отоларинголога доцільна, якщо носові кровотечі є персистуючими або рецидивуючими.

У тяжких або стійких випадках може бути показана терапевтична оклюзія артеріальних судин носа.

Профілактичні заходи для зменшення ризику епістаксису включають:

- підвищення вологості навколишнього середовища;
- нанесення гелів (наприклад, вазеліну або сольових крапель/гелів) на слизову оболонку носа для збереження зволоження, або використання сольового спрею;
- дотримання прийому призначених ліків, таких як антигістамінні препарати, протинабрякові ліки та антибіотики відповідно до вказівок лікаря.

#### **Рекомендація 7.9.4:**

**У пацієнтів з гемофілією з персистуючим епістаксисом слід контролювати основні показники життєдіяльності та рівень гемоглобіну до припинення кровотечі (як правило, протягом 24–48 годин).**

#### **Рекомендація 7.9.5:**

**У пацієнтів з гемофілією з рецидивуючими епістаксисами слід негайно виявити та**

лікувати основну патологію. Протинабрякові засоби та антигістамінні препарати показані, якщо кровотеча пов'язана з алергією, а антибіотики слід вводити, якщо кровотеча пов'язана з інфекцією.

#### 7.10 Розриви та садна

Розриви та садна — це зовнішні кровотечі, спричинені поверхневими або глибокими порізами або подряпинами на поверхні шкіри.

Поверхневі розриви слід лікувати засобами першої допомоги.

При глибоких розривах підніміть рівень фактора у пацієнта, а потім зашійте рану, якщо це необхідно<sup>28-30</sup> (див. Таблицю 7-2).

##### Рекомендація 7.10.1:

**При розривах та саднах у пацієнтів з гемофілією слід негайно ввести замісну терапію фактором згортання крові та зашити рану, якщо це необхідно, консультуючись з відповідними хірургами.**

Для зняття швів слід розглянути можливість гемостатичного покриття, якщо ризик кровотечі вважається високим.

#### 7.11 Крововилив у м'які тканини

Крововилив у м'які тканини (гематома) виникає у м'язах, зв'язках, сухожилках та підшкірних просторах.

Поширені пошкодження м'яких тканин часто спричинюються вивихом або розтягненням, ударом, що призводить до забою, або надмірного перенапруження певного органу. Симптоми залежать від місця крововиливу.

При більшості поверхневих кровотеч у м'які тканини замісна терапія фактором згортання може не знадобитися. Може бути корисним застосування міцного стискання та льоду.

Відкрита порожнинна кровотеча, наприклад, в заочеревинний простір, мошонку, сідниці або стегно, може призвести до значної крововтрати. Якщо підозрюється така ситуація, необхідна негайна замісна терапія фактором згортання крові, щоб зменшити кровотечу, а також лід та допоміжне лікування, щоб зменшити біль, тканинний метаболізм, набряк та запалення.

Оцініть пацієнта на предмет тяжкості крововиливу та можливого ураження дистальної нервово-судинної системи. Слід виключити можливі травми в місцях, що містять життєво важливі органи, такі як голова або черевна порожнина.

Необхідно продовжувати клінічне спостереження, щоб уникнути компартмент-синдрому<sup>28,29</sup>.

Регулярно контролюйте рівень гемоглобіну та життєво важливі показники, доки кровотеча не зупиниться та/або не відновиться функція.

Див. також Розділ 10: «Ускладнення з боку опорно-рухового апарату».

#### 7.12 Практичні схеми замісної терапії з використанням КФК

Бажані пікові рівні фактора у плазмі, наведені в Таблиці 7-2, відображають широкий спектр практичних підходів і є частиною настанов ВФГ з 2005 року. Протягом цього тривалого періоду вони допомагали надавати клінічну допомогу, а також використовувалися в дослідженнях, зокрема, щодо гемостазу при хірургічних втручаннях, без будь-яких повідомлень про проблеми з безпекою. Потрібні додаткові дослідження для критичної оцінки цих практик.

**ТАБЛИЦЯ 7-2.** Практичні схеми. Пікові рівні фактора у плазмі та тривалість терапії

Тип крововиливу	Гемофілія А				Гемофілія В			
	Зразок низькодозової		Зразок високодозової		Зразок низькодозової		Зразок високодозової	
	Піковий рівень фактора (МО/дл)	Тривалість лікування (дн)	Піковий рівень фактора (МО/дл)	Тривалість лікування (дн)	Піковий рівень фактора (МО/дл)	Тривалість лікування (дн)	Піковий рівень фактора (МО/дл)	Тривалість лікування (дн)
Суглоб	10–20	1–2 <sup>a</sup>	40–60	1–2 <sup>a</sup>	10–20	1–2 <sup>a</sup>	40–60	1–2 <sup>a</sup>
Поверхневий м'яз/відсутність НС–ускладнень (крім клубово–поперековий м'язу)								
	10–20	2–3 <sup>ab</sup>	40–60	2–3 <sup>a</sup>	10–20	2–3 <sup>a</sup>	40–60	2–3 <sup>a</sup>
Клубово–поперековий м'яз або глибокі м'язи з НВ–пошкодженнями або значною втратою крові								
Початкова	20–40	1–2	80–100	1–2	15–30	1–2	60–80	1–2
Підтримуюча	10–20	3–5 <sup>b</sup>	30–60	3–5 <sup>b</sup>	10–20	3–5 <sup>b</sup>	30–60	3–5 <sup>b</sup>
Внутрішньочерепна								
Початкова	50–80	1–3	80–100	1–7	50–80	1–3	60–80	1–7
Підтримуюча	20–40	8–14	50	8–21	20–40	8–14	30	8–21
	30–50	4–7	–	–	30–50	4–7	–	–
Горло і шия								
Початкова	30–50	1–3	80–100	1–7	30–50	1–3	60–80	1–7
Підтримуюча	10–20	4–7	50	8–14	10–20	4–7	30	8–14
Шлунково–кишковий тракт								
Початкова	30–50	1–3	80–100	7–14	30–50	1–3	60–80	7–14
Підтримуюча	10–20	4–7	50		10–20	4–7	30	
Ниркова	20–40	3–5	50	3–5	15–30	3–5	40	3–5
Глибокий розрив	20–40	5–7	50	5–7	15–30	5–7	40	5–7
Операція (велика)								
Передопераційно	60–80		80–100		50–70		60–80	
Постопераційно	30–40	1–3	60–80	1–3	30–40	1–3	40–60	1–3
	20–30	4–6	40–60	4–6	20–30	4–6	30–50	4–6
	10–20	7–14	30–50	7–14	10–20	7–14	20–40	7–14
Операція (незначна)								
Передопераційно	40–80		50–80		40–80		50–80	
Постопераційно	20–50	1–5 <sup>c</sup>	30–80	1–5 <sup>c</sup>	20–50	1–5 <sup>c</sup>	30–80	1–5 <sup>c</sup>

*Примітки:* У цій таблиці наведені бажані пікові рівні фактора при замісній терапії КФК для лікування крововиливів у різних анатомічних ділянках, які являють собою діапазони значень, що використовуються в різних країнах світу, в залежності від наявних ресурсів. Важливо зазначити, що метою такого лікування є ефективна контроль кровотечі, і воно повинне бути однаковим в усьому світі. Нижчі рівні замісної терапії КФК вимагають набагато пильнішого спостереження на предмет ефективності контролю кровотечі, при цьому є висока вірогідність того, що знадобляться додаткові введення КФК для досягнення цільового рівня фактора у плазмі, а також для отримання належних результатів щодо гемостазу та наслідків для опорно-рухового апарату.

Скорочення: КФК — концентрат фактора згортання крові; НВ — нейроваскулярний.

<sup>a</sup>Може бути довшим, якщо відповідь неадекватна.

<sup>b</sup>Іноді довше, наприклад, вторинна профілактика під час фізичної терапії.

<sup>c</sup>Залежить від процедури; кількість введень буде залежати від періоду напіввиведення використовуваного КФК.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379(9):811-822.
2. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(9):809-818.
3. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
4. Berntorp E. Importance of rapid bleeding control in haemophilia complicated by inhibitors. *Haemophilia.* 2011;17(1):11-16.
5. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, Carlidge 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):157-163.
6. 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;1(8161):169-171.
7. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia.* 2011;17(3):383-392.
8. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31(5):538-543.
9. 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):514-517.
10. 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):1785-1790.
11. 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):279-286.
12. Stephensen D, Bladen M, McLaughlin P. Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia. *Ther Adv Hematol.* 2018;9(8):227-237.
13. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med.* 2014;5:207-218.
14. Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, Rivard GE. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should “Ice” be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia.* 2012;18(6):843-850.
15. Gilbert MS. Musculoskeletal complications of haemophilia: the joint. *Haemophilia.* 2000;6(Suppl 1):34-37.
16. 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):136-145.
17. 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.
18. 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):513-517.
19. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1972;31(5):423.



20. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(1):8-16.
21. 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: 383– 92.
22. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol*. 2008;140(4):378-384.
23. 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):625-631.
24. 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):406-410.
25. Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, Floros G, Stain AM, Carcao MD. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period—the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia*. 2007;13(5):552-559.
26. Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E, et al. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(11):1963-1966.
27. Zanon E, Iorio A, Rocino A, et al. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia*. 2012;18(1):39-45.
28. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med*. 2010;39(2):158-165.
29. Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs*. 1995;21(6):531-538; quiz 538-540.
30. Guthrie TH Jr, Sacra JC. Emergency care of the hemophiliac patient. *Ann Emerg Med*. 1980;9(9):476-479.
31. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat: upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(2):360-362.
32. Mittal R, Spero JA, Lewis JH, et al. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology*. 1985;88(2):515-522.
33. Quon DV, Konkle BA. How we treat: haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(4):683-685.
34. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol*. 2003;70(6):410-412.
35. Kane MJ, Silverman LR, Rand JH, Paciucci PA, Holland JF. Myonecrosis as a complication of the use of epsilon aminocaproic acid: a case report and review of the literature. *Am J Med*. 1988;85(6):861-863.
36. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *NEngl JMed*.1998;339(4):245-253.

## **Розділ 8. Інгібітори до факторів коагуляції консенсусних експертних оцінок, що позначено літерами (консенсусна рекомендація).**

*У цьому Розділі описується проблема утворення інгібіторів — одне з найсерйозніших ускладнень при лікуванні гемофілії, а також надаються ключові визначення та вказівки щодо скринінгу, тестування та лікування інгібіторів. Лікування інгібіторів при гемофілії А та при гемофілії В обговорюється окремо, враховуючи різницю в частоті утворення та лікуванні інгібіторів.*

*Усі рекомендації щодо використання лікарських засобів у цьому Розділі даються з припущенням, що конкретний препарат є доступним у певній країні, регіоні чи в системі охорони здоров'я.*

### **8.1 Вступ**

«Інгібіторами» при гемофілії називають антитіла класу IgG до екзогенного фактора згортання крові VIII (FVIII) або фактора IX (FIX), які нейтралізують функцію введених концентратів фактора згортання крові (КФК)<sup>1</sup>. Інгібітори виявляють та кількісно визначають за допомогою Неймеген-модифікованого аналізу Бетезда.

Можливість утворення інгібіторів слід запідозрити у будь-якого пацієнта з гемофілією, який клінічно не відповідає на замісну терапію КФК, особливо у пацієнтів, які раніше відповідали на неї (див. нижче розділ 8.2 «Скринінг на інгібітори».)

Інгібітори частіше зустрічаються у пацієнтів з тяжкою формою захворювання, ніж при помірній або легкій гемофілії, і частіше у пацієнтів з гемофілією А, ніж з гемофілією В. Контроль над кровотечами є значно більшою проблемою у пацієнтів з гемофілією з інгібіторами, ніж у пацієнтів без інгібіторів. Інгібітори до FVIII або FIX пов'язані з підвищеним тягарем захворювання, включаючи підвищений ризик ускладнень з боку опорно-рухового апарату, болю, фізичних обмежень та проблем із лікуванням, які можуть впливати на фізичне функціонування пацієнта, здатність до фізичних навантажень та якість життя.

Крім того, імунна відповідь на препарати FVIII та FIX недостатньо зрозуміла, і, за відсутності доказових даних, залишається багато областей, де інформація щодо лікування станів з інгібіторами є неоднозначною або суперечливою.

Більш того, хоча з'являються нові препарати та стратегії лікування й елімінації інгібіторів, які потенційно можуть бути успішними, їхні довгострокові клінічні результати залишаються невідомими.

Існують суттєві відмінності між гемофілією А та гемофілією В щодо частоти виникнення інгібіторів, лікування та відповіді на ПТ, а також ефективності альтернативних гемостатичних засобів. Тому у цьому Розділі інгібітори при гемофілії А та інгібітори при гемофілії В обговорюються окремо.

### **Навчання пацієнтів/опікунів**

Постійне навчання пацієнтів та членів їхніх родин/опікунів та соціально-психологічна підтримка є важливими компонентами лікування пацієнтів з гемофілією та інгібіторами, враховуючи багатогранність та складність цього серйозного ускладнення. Медичним працівникам, пацієнтам, вихователям та команді центру лікування гемофілії вкрай необхідно підтримувати хороший зв'язок з використанням скоординованого плану надання допомоги.

### **8.2 Скринінг на інгібітори**

Інгібітори вимірюються за допомогою аналізу Бетезда або Неймеген-модифікованого аналізу Бетезда<sup>2,3</sup>.

За визначенням, позитивний аналіз на інгібітор — це титр > 0,6 одиниць Бетезда (ОБ)

для FVIII та  $\geq 0,3$  ОБ для FIX<sup>1,4</sup>.

Вимірювання інгібітору може проводитися під час замісної терапії шляхом аналізів із застосуванням методів попередньої термообробки зразка<sup>5</sup> (див. Розділ 3: «Лабораторна діагностика і моніторинг» — «Лабораторне дослідження коагуляції» — «Аналізи на інгібітор»).

Слабкореагуючий інгібітор — це інгібітор з титром  $< 5,0$  ОБ, а сильнореагуючий інгібітор — інгібітор з титром  $\geq 5,0$  ОБ.

Слабкореагуючі інгібітори, як правило, є тимчасовими (транзиторними). Транзиторний інгібітор визначається як позитивний інгібітор, який опускається нижче зазначеного граничного рівня протягом 6 місяців від початкової встановлення без будь-яких змін у схемі лікування та, незважаючи на продовження антигенного навантаження КФК. Підозру на інгібітор слід підтверджувати повторним лабораторним аналізом, або документуванням факту слабого відновлення рівня фактора в крові після введення, та/або зменшеного періоду напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) — менше 6 годин при гемофілії А (у випадку концентрату FVIII із стандартним періодом напіввиведення<sup>6</sup>), та менше 9 годин — при гемофілії В (у випадку КФК FIX із стандартним періодом напіввиведення)<sup>7</sup>.

Сильнореагуючі інгібітори зазвичай є стійкими (персистуючими). Їхній титр може знижуватися або переставати визначатися після тривалого періоду за відсутності впливу КФК. Однак вони збільшуються через 3–5 днів після повторного навантаження КФК (анамнестична відповідь)<sup>8</sup>.

Дуже важливо якомога раніше виявити інгібітори, щоб забезпечити належне лікування пацієнта. Щонайменше половину випадків виникнення інгібіторів виявляють шляхом рутинного скринінгу в амбулаторії після первинного експозиції КФК, тоді як решту виявляють при отриманні слабкої клінічної відповіді на замісну терапію КФК (тобто, коли відновлення рівня фактора та/або період напіввиведення не є такими, як очікують) при лікуванні або профілактиці кровотечі<sup>9</sup>.

Аналізи на інгібітори слід проводити перед серйозними хірургічними операціями та якщо спостерігається неоптимальна відповідь на замісну терапію КФК у післяопераційному періоді<sup>7,10,11</sup>, а також у будь-якого пацієнта, який не відповідає на адекватну замісну терапію КФК, якщо така відповідь спостерігалася у минулому<sup>7,12-14</sup> (див. Таблицю 8-1).

**ТАБЛИЦЯ 8-1.** Показання для аналізу на інгібітори

Після першого введення (експозиції) фактора
Після інтенсивної експозиції фактора, наприклад, щоденного введення більше ніж 5 днів поспіль <sup>7,15</sup>
У випадку повторюваних кровотеч або крововиливів у суглоб-мішень, незважаючи на адекватну замісну терапію КФК <sup>7,12-14</sup>
У разі відсутності реакції на адекватну замісну терапію КФК <sup>7,12,14</sup>
При нижчому за очікуваний відновленні рівня фактора у плазмі, або коротшому періоді напіввиведення фактора після замісної терапії КФК <sup>7,12-14</sup>
При неоптимальній клінічній або лабораторній відповіді на замісну терапію КФК <sup>9</sup>
Перед операцією <sup>1,7,11</sup>
При неоптимальній післяопераційній відповіді на замісну терапію КФК <sup>7,12-14</sup>

Скорочення: КФК — концентрат фактора коагуляції.

Особливо важливо проводити рутинний скринінг на інгібітори під час найбільшого ризику їхнього розвитку, принаймні кожні 6–12 місяців після початку замісної терапії КФК, а потім щорічно. Хоча деякі автори виступають за частіше проведення скринінгів<sup>8</sup>, така точка зору залишається суперечливою, оскільки існує невелика кількість даних, які підтверджують користь такого підходу.

Скринінг слід проводити у будь-якого пацієнта, незалежно від віку чи тяжкості захворювання, який приймає інтенсивне лікування (тобто більше 5 днів поспіль)<sup>7,15</sup> та протягом 4 тижнів після останньої інфузії.

Див. також нижче Підрозділи 8.3 «Інгібітори до FVIII при гемофілії А» — «Частота виникнення інгібіторів», та 8.4 «Інгібітори до FIX при гемофілії В» — «Частота виникнення інгібіторів»; та Розділ 3: «Лабораторна діагностика і моніторинг» — «Лабораторні дослідження коагуляції» — «Аналізи на інгібітори».

#### **Рекомендація 8.2.1:**

Для пацієнтів з нещодавно діагностованою гемофілією А ВФГ рекомендує регулярний скринінг на інгібітори принаймні кожні 6–12 місяців, а потім щорічно.

**ПРИМІТКА.** Як правило, слід розглянути можливість більш частого скринінгу у випадку повторюваних кровотеч або крововиливів у суглоб-мішені, які трапляються, незважаючи на стандартну замісну терапію фактором.

**ПРИМІТКА.** В цій рекомендації надається більше значення ранньому діагностуванню у пацієнтів з тяжкою формою гемофілії, а також у випадку пізнього діагностування у зрілому віці у пацієнтів з менш тяжким захворюванням, зокрема, після інтенсивного впливу концентрату фактора згортання крові, наприклад, після операції.

**ПРИМІТКА.** Вимога до частого забору крові для аналізів пов'язана з можливістю виникнення неконтрольованих або небезпечних для життя кровотеч.

#### **Рекомендація 8.2.2:**

Для пацієнтів з гемофілією А, які отримують концентрат фактора згортання крові більше 5 днів поспіль, ВФГ пропонує проводити скринінг на інгібітори упродовж 4 тижнів після останнього введення.

#### **Рекомендація 8.3.2:**

Для пацієнтів з гемофілією А, які демонструють слабку відповідь на адекватну замісну терапію фактором коагуляції, або не реагують на неї, або які мають нижчі від очікуваного відновлення фактора або період напіввиведення, ВФГ пропонує проведення скринінгу на інгібітори.

#### **Рекомендація 8.4.2:**

У пацієнтів з гемофілією А, які готуються до операції, ВФГ пропонує проводити скринінг на інгібітори перед операцією, щоб визначити, чи присутній інгібітор, оскільки в разі його присутності можуть знадобитися препарати, які не містить FVIII.

#### **Рекомендація 8.5.2:**

Для пацієнтів з нещодавно діагностованою гемофілією В ВФГ рекомендує проводити регулярний скринінг на інгібітори не рідше принаймні 6–12 місяців, а потім щороку.

**ПРИМІТКА.** В загальному випадку, слід розглянути можливість більш частого скринінгу інгібіторів у випадку повторюваних кровотеч або крововиливів у суглоб-мішені, які трапляються, незважаючи на адекватну замісну терапію фактором.

**ПРИМІТКА.:** Оскільки частота інгібіторів набагато нижча при гемофілії В, ніж при гемофілії А, в цьому випадку досвід та доказові дані обмежені.

**ПРИМІТКА.** В цій рекомендації надається більше значення ранньому діагностуванню інгібіторів, щоб уникнути неконтрольованих кровотеч та їхніх ускладнень. Вимога до частого забору крові для аналізів пов'язана з можливістю виникнення неконтрольованих або небезпечних для життя кровотеч.

**Рекомендація 8.6.2:**

У пацієнтів з гемофілією В, які лікуються концентратом фактора згортання крові більше 5 днів поспіль, ВФГ пропонує проводити скринінг на інгібітори протягом 4 тижнів після останнього введення.

**Рекомендація 8.7.2:**

У пацієнтів з гемофілією В, які не відповідають на адекватну замісну терапію фактором згортання крові або у яких рівень відновлення фактора або період напіввиведення є нижчим за очікуваний, ВФГ рекомендує проводити скринінг на інгібітори.

**Рекомендація 8.8.2:**

У пацієнтів з гемофілією В, у яких розвивається алергічна реакція на терапію F1X, включаючи анафілаксію або нефротичний синдром, ВФГ пропонує проводити скринінг на інгібітори, щоб визначити, чи присутній інгібітор.

**Рекомендація 9.8.2:**

Для пацієнтів з тяжкою формою гемофілії В, які готуються до серйозної операції, ВФГ пропонує проводити передопераційний скринінг на інгібітори.

**8.3 Гемофілія А та інгібітори до FVIII****Генетичні та зовнішні фактори ризику**

Інгібітори частіше зустрічаються у осіб з тяжкою формою гемофілії А, ніж у осіб із помірною та легкою формами захворювання.

Інші фактори ризику утворення інгібіторів при гемофілії А включають наявність інгібіторів у сімейному анамнезі, належність до чорношкірої африканської або латиноамериканської етнічної групи, генетичні варіанти, такі як тип мутації гемофілії та поліморфні імунорегуляторні гени, та інтенсивна експозиція концентратами фактора (наприклад, інтенсивна замісна терапія КФК при тяжкій кровотечі у ранньому віці, кровотечі в центральну нервову систему, при хірургічному втручанні або травмі)<sup>6,9,10,12,14-20</sup> (див. Таблицю 8-2).

Тип препарату (тобто, плазмові КФК FVIII з фактором фон Віллебранда або без нього, або рекомбінантні КФК FVIII) може впливати на ризик інгібіторів у пацієнтів з гемофілією А. Однак це питання є недостатньо дослідженим і залишається суперечливим<sup>6,16,21</sup>.

**Частота виникнення інгібіторів**

Інгібітори (нейтралізуючі антитіла) розвиваються із кумулятивною частотою приблизно 30% у раніше нелікованих пацієнтів з гемофілією А<sup>16,22</sup>, з яких 79% виникають протягом перших 20 експозицій, а решта (21%) протягом перших 75 експозицій<sup>22</sup>. Експозиція визначається як будь-який 24-годинний період, протягом якого вводиться препарат, що містить FVIII або F1X<sup>1,22</sup>.

Частота інгібіторів різниться залежно в залежності від дослідження, і може бути заниженою в дослідженнях, у яких не всі суб'єкти є раніше нелікованими пацієнтами (РНП), і у яких подальше спостереження за пацієнтами є неповним<sup>6</sup>.

Частота інгібіторів у пацієнтів з гемофілією А легкої та помірної форми становить 5%–10%, що нижче, ніж у пацієнтів з тяжкою формою гемофілії. В цьому випадку інгібітори зазвичай виникають у старшому віці та часто після інтенсивної експозиції FVIII, наприклад, при хірургічному втручанні або сильних кровотечах<sup>12,23</sup>. У більшості випадків ці інгібітори є слабкореагуючими. Інгібітори з сильною реакцією у таких пацієнтів зустрічаються рідше<sup>24</sup>.

Більшість випадків легкої та помірної гемофілії А спричинені місенс-мутаціями, які

зазвичай пов'язані з низькою частотою розвитку інгібіторів, хоча відомо і декілька винятків<sup>25</sup>.

### **Тягар, який спричиняє хвороба**

Діти та дорослі із стійкими інгібіторами FVIII зазвичай характеризуються вищою частотою госпіталізацій<sup>25</sup>, більшими витратами на лікування<sup>19</sup> та вищими показниками смертності, ніж пацієнти без інгібіторів<sup>26</sup>.

Розробка нових нефакторних замісних препаратів може допомогти зменшити цей тягар у майбутньому.

Кровотечі у пацієнтів з легкою та помірною гемофілією А з інгібіторами переважно проявляються як слизово-шкірні, сечостатеві та шлунково-кишкові кровотечі, що нагадує симптоми кровотеч у пацієнтів із набутою гемофілією А (викликану аутоантитілами до FVIII)<sup>19</sup>. Тому ризик серйозних ускладнень або навіть смерті від серйозних кровотеч у цих пацієнтів є досить значним. Існують дані, що рівень смертності серед пацієнтів з легкою та помірною гемофілією з інгібіторами у п'ять разів вищий, ніж серед таких пацієнтів без інгібіторів<sup>26</sup>.

Незважаючи на наявність нефакторної замісної терапії для пацієнтів з гемофілією, у яких розвинулися інгібітори, існує консенсус фахівців, що у пацієнтів з інгібіторами необхідно, за можливості, спробувати терапію ІТ, щоб елімінувати інгібітор<sup>27</sup>.

**ТАБЛИЦЯ 8-2.** Потенційні фактори ризику виникнення інгібіторів

Раса <sup>9,10,15</sup>
Сімейний анамнез <sup>9,10,15</sup>
Генотип, імунорегуляторні гени <sup>9,16,17,20,25</sup>
Тяжкість гемофілії <sup>9,10,12,14,19,25</sup>
Інтенсивність замісної терапії КФК <sup>9,12,14-16,18,20</sup>
Тип КФК <sup>6,16,21</sup>

Скорочення: КФК — концентрат фактора згортання.

Наявність нефакторних замісних препаратів (наприклад, еміцизумабу), які ефективні у профілактиці кровотеч у пацієнтів з інгібіторами FVIII, породила питання щодо того, чи слід застосовувати такі засоби до, під час, після або замість ІТ. Однак це питання залишається суперечливим, оскільки даних для його вирішення недостатньо.

### **Лікування кровотеч**

Лікування кровотеч у пацієнтів з гемофілією та інгібіторами необхідно проводити за консультування з центром лікування гемофілії та персоналом, який має досвід лікування інгібіторів<sup>7,28</sup> (див. Таблицю 8-3).

Вибір препарату для лікування повинен ґрунтуватися на титрі інгібіторів, клінічній реакції на препарат, місці та характері кровотечі<sup>7,29</sup> та наявності препарату в країні.

#### **Рекомендація 8.3.1:**

**Для пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами до FVIII, у яких виникла гостра кровотеча, ВФГ рекомендує проводити лікування з урахуванням того, чи є інгібітор сильнореагуючим чи слабкореагуючим.**

### **Варіанти лікування для пацієнтів з інгібіторами до FVIII**

#### *Замісна терапія КФК*

Для слабкореагуючих інгібіторів замісна терапія КФК FVIII при гострих кровотечах є оптимальною, якщо досягаються вимірювані рівні фактора<sup>7,29,30</sup>. Необхідний ретельний моніторинг клінічної ефективності, оскільки для досягнення гемостазу можуть знадобитися більш високі дози.

За відсутності обґрунтованого та перевіреного алгоритму дозування, використовується наступна формула для оцінки кількості FVIII, необхідної у якості навантажувальної дози для нейтралізації інгібітора<sup>31</sup>:

$$[\text{маса тіла (кг)} \times 80 \times [(1 - \text{гематокрит}) \times \text{титр антитіл (ОБ)}]$$

Для досягнення вимірюваної активності FVIII додають додаткові 50 МО/кг понад розрахункову навантажувальну дозу<sup>31</sup>.

Рівні FVIII слід вимірювати через 15 хвилин після завершення болюсу, також необхідне коригування для досягнення цільових рівнів, оскільки існують значні індивідуальні відмінності<sup>31</sup>.

При сильнореагуючих інгібіторах для лікування кровотеч слід застосовувати терапію обхідними (шунтовими) засобами (рекомбінантний активований фактор VIIa (rFVIIa), або концентрат активованого протромбінового комплексу — КАПК), або свинячий FVIII.

### Рекомендація 8.3.2:

**Для пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами, які мають гострі кровотечі, ВФГ рекомендує використання концентрату FVIII для пацієнтів, які мають слабкореагуючі інгібітори, та обхідний засіб (рекомбінантний фактор VIIa (rFVIIa) або концентрат активованого протромбінового комплексу — КАПК) для пацієнтів з гемофілією А та сильнореагуючими інгібіторами.**

**ПРИМІТКА.** У пацієнтів, які отримують нефакторну терапію для профілактики (наприклад, еміцизумаб), ВФГ надає перевагу rFVIIa перед КАПК через ризик тромботичної мікроангіопатії, коли КАПК застосовується з еміцизумабом.

**ПРИМІТКА.** У пацієнтів, які отримують еміцизумаб, і яким вводять концентрат FVIII, для вимірювання активності FVIII:C у плазмі крові та рівня титру інгібіторів ВФГ рекомендує проведення хромогенних аналізів FVIII з використанням бичачого реактиву (бичачий FX у наборі реактивів).

**ПРИМІТКА.** Необхідна обережність при застосуванні rFVIIa у пацієнтів, які отримують еміцизумаб і мають фактори ризику тромбозу (наприклад, перенесена венозна тромбоемболія, ожиріння, куріння, хронічна інфекція, запалення) через ризик гострого інфаркту міокарда без підйому елемента ST ( ) та емболії легеневої артерії.

Для пацієнтів з сильнореагуючими інгібіторами, титри яких впали до невимірюваних або низьких рівнів, стандартну замісну терапію КФК FVIII можна застосовувати в екстрених ситуаціях до 3–5 днів (за більш частого введення завдяки коротшому періоду напіввиведення) до виникнення анамнестичної відповіді. За її настання подальше лікування КФК FVIII, як правило, вже не ефективне<sup>7,29</sup> і необхідна терапія обхідними (шунтовими) засобами. Це підкреслює необхідність ретельного моніторингу FVIII.

Фактор-заміщувальна терапія — еміцизумаб — все частіше застосовується для запобігання крововиливів у пацієнтів з інгібітором до FVIII<sup>32,33</sup>. Цей засіб ефективно *запобігає* кровотечам (забезпечує профілактику) у пацієнтів з гемофілією А та інгібітором, але не призначений для *лікування* кровотеч. Таким чином, проривні кровотечі вимагають лікування КФК FVIII (у випадку слабкореагуючого інгібітору), як описано вище, або гемостатичними обхідними засобами (для сильнореагуючого інгібітору), як описано нижче. Поширені обхідні засоби — це rFVIIa та КАПК, які продемонстрували свою ефективність і для профілактики<sup>34,35</sup>, і для лікування кровотеч.

**ТАБЛИЦЯ 8-3.** Лікування гострих кровотеч у пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами

Гемофілія А	Слабкореагуючі інгібітори	Сильнореагуючі інгібітори
-------------	---------------------------	---------------------------

Засіб	FVIII <sup>31,a</sup>	rFVIIa або КАПК <sup>33,40,47,b</sup> або FVIII <sup>39,c</sup>
Моніторинг	Активність FVIII Аналіз (FVIII:C)	Тромбоеластографія або аналіз утворення тромбіну <sup>46,d</sup>

Скорочення: КАПК — концентрат активованого протромбінового комплексу;

FVIII — фактор VIII; FVIII:C — активність FVIII; rFVIIa — рекомбінантний активований фактор VIIa.

<sup>a</sup>Необхідне підвищене, частіше дозування, якщо період напіввиведення скорочений.

<sup>b</sup>У пацієнтів, які перебувають на профілактиці еміцизумабом, слід уникати КАПК або застосовувати його з обережністю у менших дозах через

ризик тромботичної мікроангіопатії (попередження у чорній рамці). Обережність також необхідна при застосуванні rFVIIa у пацієнтів на еміцизумабі, які мають фактори ризику тромбозу через ризик інфаркту міокарда або емболії легеневої артерії.

<sup>c</sup>У пацієнтів із сильнореагуючими інгібіторами, у яких титр інгібіторів на даний момент є низьким, можна розглядати використання FVIII, з ретельним моніторингом анамнестичної відповіді.

<sup>d</sup>Аналіз утворення тромбіну не є сучасним тестом для моніторингу і недоступний у більшості лабораторій, але його все частіше використовують для оцінки відповіді.

### *Поширені гемостатичні обхідні засоби*

Лікування обхідними препаратами, як правило, складається з однієї дози КАПК або двох доз rFVIIa. Ефективність двох доз rFVIIa (90–270 мкг/кг) або однієї дози КАПК (75–85 одиниць/кг) є співставною при лікуванні суглобового крововиливу<sup>36</sup>. При цьому, однак, деякі пацієнти можуть мати кращу відповідь на один засіб, ніж на інший, що підкреслює важливість індивідуалізації терапії<sup>30,36</sup> (див. Таблицю 8-3).

Однак, якщо гемостаз залишається незадовільним при окремому використанні rFVIIa або КАПК, кожен з них можна чергувати кожні 6 годин<sup>37,38</sup>.

Комбіноване/послідовне лікування обхідними засобами можна застосовувати лише в лікувальних центрах, що мають значний досвід ведення пацієнтів з гемофілією та інгібіторами. Необхідний ретельний моніторинг щодо можливості тромбозу та дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

За оцінками, КАПК призводить до анамнестичної відповіді приблизно у 30% пацієнтів з інгібіторами FVIII через наявність у КАПК FVIII<sup>39</sup>.

Хоча rFVIIa або КАПК можна використовувати для лікування кровотеч як у пацієнтів з гемофілією А, так і В з інгібіторами, існує застереження щодо використання КАПК, який містить FIX, у пацієнтів з інгібіторами до FIX, у яких проявляється анафілактична реакція на FIX. Однак, це не є проблемою для пацієнтів з інгібіторами до FVIII.

**Застереження:** У пацієнтів, які отримують еміцизумаб, і одночасно отримують КАПК, може виникнути тромбоз або тромботична мікроангіопатія<sup>33,40</sup>. Таким чином, слід уникати КАПК у пацієнтів, які отримують еміцизумаб, за винятком пацієнтів, які не відповідають на rFVIIa, або коли rFVIIa недоступний, і при дозуванні КАПК не вище 50 МО/кг і не більше 100 МО/кг сумарно на день загалом.

### **Рекомендація 8.3.3:**

Для пацієнтів з гемофілією А та слабкореагуючими інгібіторами, у яких розвивається гостра кровотеча, ВФГ рекомендує препарат, що містить FVIII, або, якщо гемостатична відповідь недостатня, ВФГ рекомендує rFVIIa або КАПК. Для тих, хто отримує профілактику еміцизумабом при гострій кровотечі, ВФГ надає перевагу використанню rFVIIa перед КАПК для уникнення ризику тромботичної мікроангіопатії.

**ПРИМІТКА.** Необхідна виявляти обережність при застосуванні rFVIIa у пацієнтів, які отримують еміцизумаб і мають фактори ризику тромбозу (наприклад, перенесена венозна тромбоемболія, ожиріння, куріння, хронічна інфекція, запалення) через ризик гострого інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (ІМбеST) та емболії легеневої артерії.



**ПРИМІТКА.** Для вимірювання активності FVIII:C у плазмі крові та рівня титру інгібіторів ВФГ рекомендує проведення хромогенних аналізів FVIII з використанням бичачого реактиву (бичачий FX у наборі реактивів).

**ТАБЛИЦЯ 8-4.** Послідовна терапія обхідними засобами, з чергуванням rFVIIa та КАПК<sup>37</sup>

6:00 ранку	90 мкг/кг rFVIIa
9:00 ранку	50 ОД/кг КАПК
12:00 дня	90 мкг/кг rFVIIa
15:00	50 ОД/кг КАПК
18:00	90 мкг/кг rFVIIa
21:00	50 ОД/кг КАПК
00:00 ночі	90 мкг/кг rFVIIa
3:00 ранку	50 ОД/кг КАПК
6:00 ранку	90 мкг/кг rFVIIa

Скорочення: КАПК — концентрат активованого протромбінового комплексу; rFVIIa — рекомбінантний фактор VIIa.

#### **Рекомендація 8.3.4:**

У випадку розвитку гострої кровотечі у пацієнтів з гемофілією А та сильнореагуючими інгібіторами до FVIII, які отримують еміцизумаб, ВФГ надає перевагу rFVIIa перед КАПК для уникнення ризику тромботичної мікроангіопатії.

**ПРИМІТКА.** Необхідно виявляти обережність при застосуванні rFVIIa у пацієнтів, які отримують еміцизумаб і мають фактори ризику тромбозу (наприклад, перенесена венозна тромбоемболія, ожиріння, куріння, хронічна інфекція, запалення) через ризик артеріальної тромбоемболії, наприклад гострого ІМбеСТ та емболії легеневої артерії.

**ПРИМІТКА.** Для вимірювання у плазмі крові активності FVIII:C та рівня титру інгібіторів ВФГ рекомендує проведення хромогенних аналізів FVIII з використанням бичачого реактиву (бичачий FX у наборі реактивів).

#### *Еміцизумаб*

Фактор-замінювальний препарат — еміцизумаб — це біспецифічне моноклональне антитіло і міметик FVIII, ліцензований для клінічного використання для профілактики кровотеч у пацієнтів з гемофілією А з інгібіторами та без них. При проривних кровотечах у пацієнтів, які отримують еміцизумаб, їм потрібне епізодичне лікування КФК FVIII або обхідними гемостатичними засобами, як описано вище.

У кількох клінічних випробуваннях фази 3 та постмаркетингових спостереженнях було показано, що еміцизумаб є ефективним профілактичним засобом у дорослих та дітей з інгібіторами<sup>33,41-43</sup>. Оскільки еміцизумаб вводять підшкірно кожні 1, 2 або 4 тижні, тягар профілактики є набагато меншим, ніж при використанні обхідних засобів. Еміцизумаб зменшує захворюваність, кількість ускладнень та число госпіталізацій, та є економічно ефективним

Профілактичне дозування еміцизумабом складається з періоду індукції у дозах 3,0 мг/кг/тиждень протягом 4 тижнів, які вводять підшкірно. Потім починається режим дозування 1,5 мг/кг/тиждень, або альтернативні схеми введення, наприклад, 3 мг/кг кожні 2 тижні або 6 мг/кг кожні 4 тижні<sup>41-44</sup>.

Оскільки еміцизумаб заважає проведенню аналізів FVIII:C та визначенню інгібіторів до FVIII за допомогою одностадійного аналізу FVIII, для виявлення інгібіторів до FVIII використовують спеціальний хромогенний аналіз із використанням бичачих реактивів<sup>45,46</sup>.

#### **Рекомендація 8.3.5:**

Для пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами, які отримують еміцизумаб, ВФГ рекомендує хромогенні аналізи з використанням бичачого реактиву (бичачий FX у наборі реактивів) для моніторингу рівня інгібіторів.

Рекомендується ретельний моніторинг клінічної відповіді на еміцизумаб та лабораторний моніторинг рівня титру інгібіторів за допомогою хромогенного аналізу Бетезда з використанням бичачих реактивів.

Пацієнтам, які отримують еміцизумаб і мають фактори ризику тромбозу, наприклад, перенесену венозну тромбоемболію, ожиріння, куріння, хронічну інфекцію або запалення, слід з обережністю застосовувати rFVIIa через потенційний ризик гострого ІМбеST та емболії легеневої артерії<sup>47</sup>.

#### **Рекомендація 8.3.6:**

Для пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами, які отримують еміцизумаб, ВФГ рекомендує проводити ретельний клінічний моніторинг на предмет тромбозів, побічних реакцій та тромботичної мікроангіопатії.

**ПРИМІТКА.** Необхідно виявляти обережність при застосуванні rFVIIa у пацієнтів, які отримують еміцизумаб і мають фактори ризику тромбозу (наприклад, перенесена венозна тромбоемболія, ожиріння, куріння, хронічна інфекція, запалення) через ризик гострого ІМбеST та емболії легеневої артерії.

#### **Рекомендація 8.3.7:**

Оскільки еміцизумаб використовується для профілактики, але не для лікування гострих кровотеч у пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами, при гострих кровотечах ВФГ рекомендує замісну терапію фактором згортання крові.

#### **Рекомендація 8.3.8:**

Пацієнтам з гемофілією А та інгібіторами, які отримують еміцизумаб, при гострій кровотечі ВФГ рекомендує замісну терапію фактором згортання крові, включаючи FVIII, для тих, хто має слабкореагуючі інгібітори. ВФГ надає перевагу rFVIIa перед КАПК у пацієнтів, які мають сильнореагуючі інгібітори до FVIII через ризик розвитку тромботичної мікроангіопатії.

**ПРИМІТКА.** Необхідно виявляти обережність при застосуванні rFVIIa у пацієнтів, які отримують еміцизумаб і мають фактори ризику тромбозу (наприклад, перенесена венозна тромбоемболія, ожиріння, куріння, хронічна інфекція, запалення) через ризик гострого ІМбеST та емболії легеневої артерії.

#### **Рекомендація 8.3.9:**

Для пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами, які отримують еміцизумаб, при гострій кровотечі ВФГ надає перевагу rFVIIa перед КАПК через ризик тромботичної мікроангіопатії.

**ПРИМІТКА.** ВФГ наполягає на дотриманні попереджень у чорній рамці в інструкції лікарського засобу еміцизумабу та необхідності слідкувати за появою нових доказових даних.

**ПРИМІТКА.** Необхідно виявляти обережність при застосуванні rFVIIa у пацієнтів, які отримують еміцизумаб і мають фактори ризику тромбозу (наприклад, перенесена венозна тромбоемболія, ожиріння, куріння, хронічна інфекція, запалення) через ризик гострого ІМбеST та емболії легеневої артерії. Тромботичні ризики можуть тривати до 6 місяців, протягом яких рівень еміцизумабу в плазмі може зберігатися.

Концентрати rFVIIa з подовженим періодом напіввиведення можуть відіграти певну роль у лікуванні кровотеч у пацієнтів з гемофілією та інгібіторами, хоча такі дослідження проводились *in vitro* та на ранніх стадіях клінічних досліджень<sup>48,49</sup>.

У даний час для профілактики кровотеч у пацієнтів з інгібіторами проходять клінічні дослідження нефакторних препаратів, таких як фітусіран, досліджуваний засіб на основі РНК-інтерференції, націлений на антитромбін (siРНК-АТ)<sup>50</sup>, а також інгібітори шляху тканинного фактора (анти-*TFPI*)<sup>51</sup>. Очікується, що вони не будуть ефективними при епізодичному лікуванні кровотеч.

### **Хірургічні втручання та інвазивні процедури**

Перед хірургічним втручанням та інвазивними процедурами рекомендується проводити тестування пацієнтів з гемофілією усіх форм тяжкості на інгібітори. Слід вжити особливих запобіжних заходів у пацієнтів з гемофілією з інгібіторами, які готуються до хірургічного втручання: необхідно заздалегідь визначити і спланувати прикриття фактором, лікування обхідними засобами та подальше спостереження.

Потрібний ретельний моніторинг клінічної відповіді на терапію обхідними засобами, зокрема, контроль за їхньою безпечністю — тромбозом або коагулопатією споживання.

Як тільки гемостаз досягається і підтримується у обраному режимі протягом 3–5 днів, дозування цих засобів можна зменшувати протягом 1–3 тижнів. Однак, визнано, що графік дозування і зменшення дози повинні бути індивідуальним для кожного пацієнта, оскільки існують відмінності в індивідуальній реакції на терапію обхідними засобами.

Безперервна інфузія з підбраною дозою — ще один варіант для хірургічних та інвазивних процедур, причому щодня слід розраховувати кліренс, із відповідною корекцією дози.

У пацієнтів, які погано реагують на терапію одним обхідним засобом, слід розглянути комбіноване/послідовне лікування обхідними засобами. Показано, що послідовне їх використання (тобто чергування rFVIIa та КАПК кожні 3 години) покращує ефективність порівняно з терапією одним обхідним засобом і дозволяє знизити загальну добову дозу КАПК<sup>37,38</sup>, зменшуючи потенційний тромботичний ризик. Послідовні схеми слід застосовувати лише в лікувальних центрах, які мають великий досвід лікування пацієнтів з гемофілією та інгібіторами, з ретельним контролем на предмет тромбозу та дисемінованого внутрішньосудинного згортання (див. Таблицю 8-4).

#### **Рекомендація 8.3.10:**

Для пацієнтів з гемофілією А та слабкореагуючими інгібіторами до FVIII, які готуються до хірургічного втручання або інвазивної процедури, ВФГ пропонує використовувати більш високі та частіші дози препарату FVIII, ніж зазвичай, через короткий період напіввиведення FVIII.

**ПРИМІТКА.** ВФГ також визнає, як можливий варіант, безперервну інфузію з коригуванням дози FVIII.

#### **Рекомендація 8.3.11:**

Для пацієнтів з гемофілією А та сильнореагуючими інгібіторами до FVIII, які готуються до хірургічного втручання або інвазивної процедури, ВФГ рекомендує терапію обхідними засобами (rFVIIa або КАПК), на вибір лікаря. Якщо терапія одним обхідним засобом не спрацьовує, іншим терапевтичним підходом є послідовне введення різних обхідних засобів, тобто чергування rFVIIa з КАПК. ВФГ також рекомендує проводити ретельний клінічний моніторинг щодо ризику тромбозу.

#### **Рекомендація 8.3.12:**

Для пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами, які отримують еміцизумаб, і які готуються до серйозної операції або інвазивної процедури, ВФГ рекомендує препарат, що містить FVIII, у пацієнтів, які мають слабкореагуючі інгібітори. ВФГ надає перевагу rFVIIa перед КАПК у пацієнтів, які мають сильнореагуючі інгібітори, через ризик тромботичної мікроангіопатії. ВФГ не дає рекомендацій щодо конкретної дози, частоти введення або тривалості лікування, оскільки даних недостатньо.

**ПРИМІТКА.** Необхідно виявляти обережність при застосуванні rFVIIa у пацієнтів, які отримують еміцизумаб і мають фактори ризику тромбозу (наприклад, перенесена венозна тромбоемболія, ожиріння, куріння, хронічна інфекція, запалення) через ризик гострого ІМбеST та емболії легеневої артерії.

#### Рекомендація 8.3.13:

Пацієнтам з гемофілією А та інгібіторами, які отримують еміцизумаб, і які готуються до незначної операції або інвазивної процедури, ВФГ рекомендує або низькодозову замісну терапію фактором, або її відсутність.

**ПРИМІТКА.** Необхідно виявляти обережність при застосуванні rFVIIa у пацієнтів, які отримують еміцизумаб і мають фактори ризику тромбозу (наприклад, перенесена венозна тромбоемболія, ожиріння, куріння, хронічна інфекція, запалення) через ризик гострого ІМбеST та емболії легеневої артерії.

#### Рекомендація 8.3.14:

У пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами, які отримують еміцизумаб, і які готуються до серйозної операції або інвазивної процедури, ВФГ рекомендує проводити ретельний клінічний моніторинг на предмет тромбозів, коагулопатії споживання або тромботичної мікроангіопатії.

#### Рекомендація 8.3.15:

Для пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами, які використовують терапію обхідними засобами, ВФГ рекомендує проводити клінічний моніторинг та розглянути необхідність лабораторного моніторингу з використанням аналізу утворення тромбіну та інших тестів коагулограми, проте для рекомендації останніх потрібні додаткові дані.

### Індукція імунної толерантності

Елімінація інгібітору шляхом індукції імунної толерантності успішна у 70%–80% пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А<sup>53-55</sup>.

Відповідь на ІТ може бути менш сприятливою у пацієнтів з помірною/легкою гемофілією А<sup>7,17</sup>.

#### Рекомендація 8.3.16:

Для пацієнтів з гемофілією А, у яких розвиваються стійкі слабкореагуючі інгібітори, ВФГ пропонує розглянути доцільність індукції імунної толерантності (ІТ).

Успішність ІТ визначається за стійким негативним титром Бетезда, що супроводжується нормальною фармакокінетикою, включаючи відновлення рівня фактора >66% та період напіввиведення >6 годин для стандартних КФК FVIII. Після досягнення успішної ІТ можна розпочати або відновити профілактику з використанням FVIII.

Існує загальний консенсус щодо того, що невдача ІТ — це нездатність досягти успішної толерантності протягом 2–3 років з моменту початку режиму ІТ<sup>27</sup>.

**Рекомендація 8.3.17:**

**Пацієнтам з гемофілією А та стійкими інгібіторами, у яких індукція імунної толерантності (ІТ) не була успішною, або які ніколи не проходили ІТ, ВФГ рекомендує профілактику еміцизумабом порівняно з профілактикою обхідними засобами (rFVIIa або КАПК), оскільки еміцизумаб є більш ефективним у профілактиці кровотеч та простішим у введенні завдяки підшкірному введенню раз на тиждень.**

Доцільність та умови початку ІТ залишаються дискусійними. Дані реєстрів за 1990-ті та 2000-ні роки показали, що успіх ІТ був найвищим, якщо її розпочинали у пацієнтів з низькими титрами інгібіторів (<10 ОБ). Тому лікарі прийняли політику очікування початку ІТ, поки титри інгібіторів не впадуть до <10 ОБ. Однак нещодавно лікарі почали ініціювати ІТ відразу після виявлення інгібітору, без урахування титру, з хорошою відповіддю<sup>56</sup>.

Оптимальний режим для ІТ (препарат або дозування) потребують уточнення. У міжнародному дослідженні ІТ не було виявлено різниці в ефективності між режимом з низькою дозою/низькою частотою (50 МО/кг FVIII 3 рази на тиждень) та схемою з високою дозою/високою частотою (200 МО/кг на день), однак режим низької дози/низької частоти вимагав більш тривалого часу для досягнення толерантності та у цей період виникала більша кількість кровотеч, особливо у перші 3–6 місяців ІТ. З цієї причини це дослідження було припинено достроково<sup>57</sup>, з подальшим вибором лікарями режиму з високими дозами/високою частотою.

Під час ІТ, якщо у пацієнтів спостерігаються часті кровотечі, їм можна призначати профілактику обхідними засобами (rFVIIa, КАПК) або профілактику еміцизумабом. Профілактика еміцизумабом була пов'язана із більш вираженим зниженням частоти кровотеч, ніж профілактика обхідними засобами.

Можливо, завдяки профілактиці еміцизумабом ІТ можна затримати або уникнути, враховуючи дуже низьку частоту кровотеч, які виникають при застосуванні цього препарату, але дискусії щодо цього тривають, а даних недостатньо (див. вище «Варіанти лікування для пацієнтів з інгібіторами до FVIII» — «Еміцизумаб»).

Існує недостатньо даних про використання факторів з подовженим періодом напіввиведення або допоміжних нефакторних методів лікування під час ІТ. За попередніми даними для невеликої кількості випадків та обсерваційних досліджень показано, що подовжений період напіввиведення КФК ефективний у деяких пацієнтів з інгібіторами, включаючи пацієнтів із сильнореагуючими інгібіторами та тих пацієнтів, у кого раніше терапія ІТ була невдалою при використанні КФК із стандартними періодами напіввиведення, або у яких не вдалося викликати імунну толерантність, і це може скоротити тривалість ІТ<sup>17,59,60</sup>. Дані досліджень на невеликій кількості пацієнтів показують, що режим введення FVIII у дозі 100 МО/кг тричі на тиждень плюс профілактика еміцизумабом є безпечним та пов'язаний зі зниженням титру інгібіторів<sup>61</sup>. Для підтвердження цих результатів необхідні більш масштабні, рандомізовані дослідження.

Оскільки ІТ вимагає частих інфузій (інколи щоденних), як правило, вона вимагає хорошого венозного доступу. У маленьких дітей з малими венами та/або поганим центральним венозним доступом, для проведення ІТ зазвичай потрібен пристрій центрального венозного доступу (ПЦВД). Однак використання ПЦВД пов'язане з такими ускладненнями, як інфекції та/або тромбози. З цієї причини еміцизумаб, який вводять підшкірно і який не вимагає в/в доступу, вважається більш простим варіантом, ніж стандартна ІТ. Також його використання може дозволити введення менших доз/нижчих частот інфузій КФК FVIII при застосуванні разом із ІТ або замість ІТ, хоча це остаточно не доведено. Це залишається суперечливим, оскільки відсутні дані щодо ризику розвитку інгібіторів, якщо для лікування проривних кровотеч під час профілактики еміцизумабом потрібна епізодична замісна терапія КФК.

Чи слід застосовувати еміцизумаб до, під час, після або замість терапії ІТ, не встановлено<sup>62</sup>, і для відповіді на це питання потрібні клінічні дослідження. Оскільки

еміцизумаб біохімічно відрізняється від FVIII, залишається багато питань щодо його довгострокового впливу на патологію суглобів, імуногенності та економічної ефективності у пацієнтів, які не мають інгібіторів.

Хоча існує інтерес до застосування імунодепресивної та імуномодулюючої терапії у пацієнтів з гемофілією та інгібіторами, роль цих препаратів ще не визначена. Оскільки немає узгодженої думки щодо цих засобів у лікуванні пацієнтів з інгібіторами, необхідні додаткові клінічні дослідження.

### **Профілактика з використанням FVIII після індукції імунної толерантності**

Після успішного проведення ПТ у пацієнтів з гемофілією А з інгібіторами слід розпочати профілактику FVIII із ретельним моніторингом клінічної відповіді.

Принаймні один КФК з подовженим періодом напіввиведення — rFVIII<sub>Fc</sub> — досліджували на предмет його толерогенного потенціалу у запобіганні утворенню інгібіторів та індукції імунної толерантності. На даний момент дані про вплив препаратів з подовженим періодом напіввиведення є обмеженими<sup>58,60,63</sup>.

### **Зміна препарату**

Хоча існують суперечливі думки щодо розвитку інгібіторів у пацієнтів, які змінюють різні препарати КФК, включаючи існування таких повідомлень на основі невеликої кількості випадків, дані великих досліджень вказують на відсутність доказів, які б підтверджували підвищений ризик інгібіторів у разі зміни препарату<sup>64–66</sup>.

### **Рекомендація 8.3.18:**

**Для пацієнтів з гемофілією А, які переходять на інший тип або марку препарату фактора, ВФГ не надає жодної переваги вибору конкретного виду терапії, оскільки наявні дані свідчать, що зміна препарату не збільшує ризик розвитку інгібіторів.**

**ПРИМІТКА. ВФГ заохочує вибір препарату на основі потенційних переваг, таких як простіше введення, безпечність, ефективність та особисті уподобання.**

**ПРИМІТКА. ВФГ підтримує збір проспективних даних про утворення інгібіторів при використанні різних препаратів, особливо до та після зміни препарату.**

### **Рекомендація 8.3.19:**

**Для пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А та інгібіторами для зменшення епізодів кровотеч ВФГ рекомендує еміцизумаб порівняно з профілактикою обхідними засобами, оскільки за наявними даними еміцизумаб перевершує профілактику обхідними засобами.**

## **8.4 Гемофілія В та інгібітори до FIX**

### **Генетичні та зовнішні фактори ризику**

Інгібітори FIX майже виключно спостерігаються у пацієнтів з тяжкою формою гемофілії В, і дуже рідко — при більш легких формах<sup>67</sup>.

Інгібітори у пацієнтів з тяжкою формою гемофілії В рідкісні і найчастіше трапляються у пацієнтів з нульовими варіантами мутацій гену, при яких ендегенний фактор згортання не виробляється, в більшості випадків через великі делеції, зміщення рамки та нонсенс-варіанти<sup>67,68</sup>. Дані щодо спадкової схильності до розвитку інгібіторів при гемофілії В відсутні.

Вважається, що утворення інгібіторів при гемофілії В не пов'язане з типом КФК FIX. Існують повідомлення про розвиток інгібіторів як у пацієнтів, які отримували плазмові, так і рекомбінантні КФК FIX.

### Частота виникнення інгібіторів

Формування інгібіторів у пацієнтів з гемофілією В відбувається нечасто, з кумулятивною частотою до 5%<sup>69,70</sup>.

Розвиток інгібітору до FIX вважається найсерйознішим ускладненням у пацієнтів з гемофілією В<sup>9</sup>, не тільки через втрату відповіді на замісну терапію FIX, але й пов'язані з цим ризики анафілаксії та нефротичного синдрому<sup>67</sup>.

Виявлення інгібіторів при гемофільії В подібне до їхнього виявлення при гемофільії А, причому більшість інгібіторів відбувається після медіанного значення у 9–11 експозицій та до 20 експозицій, і як правило, до 2 років<sup>18</sup>.

Стратегії лікування інгібіторів до FIX подібні до стратегій лікування інгібіторів до FVIII. Зокрема, вони зосереджені на контролі гемостазу та елімінації інгібітору.

Через тяжкість ускладнень рекомендується ретельно спостерігати за пацієнтами з гемофілією В та обстежувати їх на наявність інгібіторів кожні 6–12 місяців після початку замісної терапії КФК, а потім щорічно.

### Тягар, який спричиняє хвороба

#### *Анафілактична реакція на FIX*

Утворення інгібіторів у пацієнтів з гемофілією В у цілому характеризується подібним тягарем хвороби, як і при гемофільії А, але може також включати алергічні реакції на КФК FIX. Анафілаксія зустрічається у 50% пацієнтів з гемофілією В з інгібіторами<sup>20</sup>, і частіше у хворих з нуль-мутаціями. Такі реакції можуть бути першим симптомом розвитку інгібітору до FIX<sup>67</sup>.

Нещодавно діагностовані пацієнти з тяжкою формою гемофільії В, особливо ті, у яких у сімейному анамнезі зафіксована тяжка форма гемофільії В з інгібіторами та/або з генетичними варіантами, які зумовлюють схильність до розвитку інгібіторів, повинні отримувати початкові 10–20 експозицій КФК FIX у клініці або лікарні, де можливо надавати допомогу при тяжких алергічних реакціях, оснащених обладнанням для екстреної допомоги і лікування анафілаксії<sup>67</sup>.

Реакції можуть також відбуватися пізніше, але бути менш тяжкими<sup>20,71</sup>.

#### **Рекомендація 8.4.1:**

**Для пацієнтів з гемофілією В, у яких розвивається анафілаксія на введення FIX, ВФГ рекомендує проводити скринінг на наявність інгібітору до FIX, оскільки алергічна реакція може бути першою ознакою розвитку інгібітору.**

#### **Рекомендація 8.4.2:**

**У пацієнтів з гемофілією В з інгібіторами у сімейному анамнезі, або тим, які мають фактори ризику розвитку інгібіторів, ВФГ рекомендує проведення і моніторинг початкових введень у клініці або лікарні, в яких є можливість надання допомоги при тяжких алергічних реакціях.**

#### **Рекомендація 8.4.3:**

**У пацієнтів з гемофілією В, у яких розвивається анафілаксія на введення FIX, ВФГ рекомендує проводити скринінг на нефротичний синдром, оскільки він частіше зустрічається у пацієнтів з інгібіторами до FIX і з алергічними реакціями на FIX.**

#### **Рекомендація 8.4.4:**

**Для пацієнтів з гемофілією В та інгібіторами, у яких виникає алергічна реакція/анафілаксія на введення FIX, ВФГ рекомендує для лікування гострих кровотеч використовувати rFVIIa, але виступає проти використання КАПК, оскільки він містить**

**FIX і може спричинити або посилити алергічну реакцію.**

**ПРИМІТКА.** Щодо пацієнтів з гемофілією В та інгібіторами, у яких виникає алергічна реакція на терапію FIX, ВФГ звертає увагу на недостатність даних, які б дозволили рекомендувати десенсибілізацію малими повторними дозами FIX, внутрішньовенно або підшкірно, і констатує, що в деяких випадках цей підхід може погіршити алергічну реакцію або викликати анафілаксію. У разі проведення такої десенсибілізації до FIX, її слід проводити з обережністю та лише під пильним наглядом фахівців.

**Рекомендація 8.4.5:**

**Пацієнтам з гемофілією В та інгібіторами, у яких розвивається анафілаксія на введення FIX, ВФГ рекомендує лікування rFVIIa, а не КАПК, оскільки КАПК містить FIX і може спричинити або посилити алергічну реакцію.**

#### **Лікування кровотеч**

Лікування кровотеч у пацієнтів з гемофілією та інгібіторами повинно проводитися за консультацій з центром лікування гемофілії та персоналом, який має досвід лікування інгібіторів<sup>7,28</sup>.

Лікування кровотеч у пацієнтів з гемофілією В з інгібіторами повинно бути індивідуалізованим<sup>67</sup>. Вибір препарату повинен ґрунтуватися на титрі інгібітору, клінічній реакції на препарат, попередніх реакціях на введення, локалізації та характері кровотечі<sup>7,29</sup> та доступності препарату у певній країні.

**Рекомендація 8.4.6:**

**Пацієнтам з гемофілією В та інгібіторами, у яких розвивається гостра кровотеча, ВФГ рекомендує надавати лікування в залежності від того, чи є інгібітор слабо- або сильнореагуючим, та чи присутні в анамнезі алергічні реакції.**

#### ***Варіанти лікування для пацієнтів з інгібіторами до FIX***

##### *Замісна терапія КФК*

Для пацієнтів, які мають слабкореагуючі інгібітори, може застосовуватися специфічна замісна терапія КФК FIX, якщо має місце адекватна нейтралізація інгібітору і надійний контроль кровотечі. Оскільки алергічні реакції та анафілаксія можуть виникати у майже 50% пацієнтів з гемофілією В, у яких є інгібітори, необхідний ретельний контроль такої терапії.

**Рекомендація 8.4.7:**

**Пацієнтам з гемофілією В та слабкореагуючими інгібіторами до FIX для лікування гострих кровотеч ВФГ рекомендує використовувати препарат, що містить FIX, якщо відсутні алергічні реакції на FIX.**

Для пацієнтів з гемофілією В із сильнореагуючими інгібіторами, або із слабкореагуючими інгібіторами, але у яких розвиваються алергічні реакції або анафілаксія, для контролю кровотечі можна використовувати обхідний засіб rFVIIa. Оскільки КАПК містить FIX, це може спровокувати або посилити алергічну або анафілактичну відповідь. З цієї причини слід уникати КАПК у пацієнтів з гемофілією В. Однак, за відсутності такої реакції, КАПК демонстрував співставну ефективність при контролі гострої кровотечі<sup>27</sup>.

**Рекомендація 8.4.8:**

**Для лікування гострих кровотеч у пацієнтів з гемофілією В та сильнореагуючими інгібіторами до FIX ВФГ надає перевагу rFVIIa перед КАПК, оскільки КАПК містить**



## **FIX і може спричинити або посилити алергічну реакцію.**

### *Поширені гемостатичні обхідні засоби*

Альтернативні гемостатичні засоби для попередження спонтанних або травматичних кровотеч (профілактики) у пацієнтів з гемофілією В та інгібіторами включають rFVIIa або, за відсутності алергічної/анафілактичної реакції на FIX, КАПК<sup>34,47,60,72,73</sup>.

Профілактика обхідними засобами у пацієнтів з інгібіторами не є настільки ефективною і настільки зручною, як стандартна профілактика фактором у пацієнтів без інгібіторів<sup>72</sup>.

Що стосується гемостазу, стандартним підходом є терапія обхідним засобом rFVIIa. Загалом, КАПК може збільшувати ризик розвитку анафілаксії через вміст FIX, і його слід уникати у пацієнтів з гемофілією В з інгібіторами (див. вище). Обидва засоби ефективні у лікуванні 90% кровотеч в опорно-руховому апараті та можуть застосовуватися при високодозовій та низькодозовій профілактиці<sup>34,72</sup> (див. Таблицю 8-5).

Оскільки не існує надійних лабораторних досліджень для моніторингу терапії обхідними засобами, рекомендується ретельний моніторинг рівня гемоглобіну, крововтрати, загоєння ран та клінічної відповіді на лікування, включаючи результативність, про яку повідомляють пацієнти, та суб'єктивні відгуки пацієнтів.

### **Рекомендація 8.4.9:**

**Для пацієнтів з гемофілією В та інгібіторами, які використовують терапію обхідними засобами, ВФГ рекомендує проводити клінічний моніторинг та розглянути необхідність лабораторного моніторингу з використанням аналізу утворення тромбіну та інших тестів коагулограми, хоча для рекомендації останніх потрібні додаткові дані.**

### *Лікарські засоби на стадії клінічних випробувань*

На стадії клінічних випробувань знаходиться декілька нових нефакторних препаратів для профілактики кровотеч у пацієнтів з гемофілією В з інгібіторами, включаючи фітусіран (siRNA-AT3)<sup>50</sup> та анти-TFPI<sup>51,74</sup>. Ці препарати можуть забезпечити менш інвазивний шлях та/або зниження частоти введення та, якщо підтвердяться безпечність та ефективність, можуть бути дозволені для клінічного використання.

Концентрат rFVIIa з подовженим періодом напіввиведення, який продемонстровано при дослідженні гемостазу *in vitro*<sup>48</sup> на ранніх етапах клінічних досліджень для профілактики кровотеч у пацієнтів з гемофілією В та інгібіторами<sup>49</sup>. Цей препарат може зменшувати частоту введення і, якщо підтвердиться його безпечність та ефективність, може бути дозволений для клінічного використання<sup>49</sup>.

## **Індукція імунної толерантності**

Оскільки поширеність інгібіторів у гемофілії В низька, досвід використання ІТ є обмеженим. Принципи такого лікування подібні до принципів лікування гемофілії А, але рівень успіху є нижчим, особливо у пацієнтів з алергічною реакцією на FIX. В останньому випадку може знадобитися десенсибілізація FIX перед спробою ІТ, однак дані про ефективність та безпечність такого підходу є недостатніми.

Роль імунодепресантів у пацієнтів з гемофілією В з інгібіторами досліджена недостатньо, оскільки такі дані обмежені. Таким чином, узгодженої думки щодо їх використання у цих пацієнтів немає.

### **Рекомендація 8.4.10:**

Для пацієнтів з гемофілією В та інгібіторами ВФГ не може надати рекомендації щодо використання терапії індукції імунної толерантності, оскільки досвід застосування ПТ при гемофілії В є обмеженим.

**ПРИМІТКА.** У пацієнтів з гемофілією В та інгібіторами, у яких здійснюють спробу ПТ, слід дотримуватися високодозових протоколів заміщення фактора, подібних до тих, які рекомендуються при гемофілії А, з ретельним розглядом можливості застосування імуносупресії. Слід зазначити, що при застосуванні високих доз ПТ може зростати ризик розвитку нефротичного синдрому.

#### Профілактика з використанням FIX після ПТ

Після успішної ПТ у пацієнтів з гемофілією В з інгібіторами (що визначається як повернення до стійкого негативного титру інгібіторів) слід розпочати профілактику FIX із ретельним контролем клінічної відповіді<sup>7</sup>.

#### Хірургічні втручання та інвазивні процедури

Перед операціями та інвазивними процедурами пацієнтам з гемофілією В рекомендується проводити тестування на інгібітори. У пацієнтів з гемофілією В з інгібіторами необхідно приймати спеціальні запобіжні заходи, як зазначено вище у розділі «Лікування кровотеч», включаючи моніторинг алергічних реакцій та нефротичного синдрому.

У пацієнтів з гемофілією В з інгібітором, які в анамнезі мали тяжкі алергічні реакції на FIX, може розвинути нефротичний синдром, який може бути незворотнім. У деяких пацієнтів, які проходять терапію ПТ, може розвинути нефротичний синдром. Необхідний пильний моніторинг навіть після завершення ПТ, оскільки нефротичний синдром може зберігатися.

Існує недостатньо даних щодо того, чи слід ініціювати ПТ у пацієнтів з гемофілією В після виявлення інгібітору, і коли це необхідно робити. Однак деякі лікарі розпочинають режим ПТ із введення FIX з високою дозою/високою частотою до досягнення толерантності, тобто коли титр інгібітора стає стабільно негативним, а рівень відновлення фактора та період його напіввиведення повертаються до нормальних значень. Однак підтверджуючих доказів немає, і цей підхід базується на досвіді лікування інгібіторів при гемофілії А. Надзвичайно важливим є клінічний та лабораторний моніторинг, особливо на предмет розвитку алергічних реакцій або нефротичного синдрому.

**ТАБЛИЦЯ 8-5.** Лікування гострих кровотеч у пацієнтів з гемофілією В та інгібіторами

Гемофілія В	Слабкореагуючі інгібітори	Сильнореагуючі інгібітори
Засіб	FIX <sup>20,a</sup>	rFVIIa або КАПК <sup>27,b</sup>
Моніторинг	Активність FIX Аналіз (FIX:C)	Тромбоеластографія або аналіз утворення тромбіну <sup>46,c</sup>

Скорочення: КАПК — концентрат активованого протромбінового комплексу;

FIX — фактор IX; FVIII — фактор VIII; rFVIIa — рекомбінантний активований фактор VIIa.

<sup>a</sup>Необхідне підвищене, частіше дозування, якщо період напіввиведення скорочений.

<sup>b</sup>У пацієнтів з інгібіторами до FIX існує високий ризик розвитку алергічної реакції та нефротичного синдрому при використанні препаратів, що містять FIX, наприклад, КАПК, і слід попереджати пацієнта про них. Однак, у пацієнтів з алергічною реакцією або нефротичним синдромом на препарати, що містять FIX, слід уникати КАПК, оскільки він містить FIX.

<sup>c</sup>Тест утворення тромбіну не є сучасним тестом для моніторингу і недоступний у більшості лабораторій, але його все частіше використовують для оцінки відповіді.

У пацієнтів, які мають слабкореагуючі інгібітори, можна розглянути можливість

стандартного прикриття КФК FIX, якщо вони дозволяють досягнути достатньо високих рівнів фактора. У пацієнтів із сильнореагуючими інгібіторами або у яких в анамнезі були алергічні реакції на КФК FIX, рекомендується лікування обхідним засобом rFVIIa, що обумовлено ризиком алергічної реакції або погіршення такої реакції у тих, хто має алергічні реакції на FIX при лікуванні КАПК через вміст у ньому FIX.

Якщо гемостаз є незадовільним при окремому використанні rFVIIa або КАПК, ці засоби можна чергувати<sup>37</sup>, однак з урахуванням того, що цей підхід базується на невеликому спостережному дослідженні, а також розуміючи ризик алергічної реакції або погіршення алергічної реакції при використанні КАПК за рахунок вмісту FIX.

Потрібен ретельний інтраопераційний моніторинг клінічної реакції на терапію обхідними засобами, особливо на предмет тромбозу і/або коагулопатії споживання (див. вище Рекомендацію 8.4.9 щодо клінічного моніторингу терапії обхідними засобами).

Як тільки гемостаз досягається і підтримується на режимі з обхідним засобом протягом 3–5 днів, використання цих засобів можна зменшувати протягом тижня або більше.

#### **Рекомендація 8.4.11:**

**Для пацієнтів з гемофілією В та слабкореагуючими інгібіторами до FIX, які готуються до операції, ВФГ не надає переваги типу препаратів FIX, але рекомендує частіше введення через короткий період напіввиведення FIX.**

#### **Рекомендація 8.12.4:**

**Для пацієнтів з гемофілією В та інгібіторами до FIX, які готуються до операції, ВФГ рекомендує rFVIIa, а не КАПК, оскільки КАПК містить FIX і може спричинити або посилити алергічну реакцію.**

#### **Рекомендація 8.4.13:**

**Для пацієнтів з гемофілією В та інгібіторами, які мають алергічну реакцію на FIX, і які готуються до операції, ВФГ надає перевагу rFVIIa перед КАПК, оскільки КАПК містить FIX і може спричинити або посилити алергічну реакцію.**

#### **Рекомендація 8.14.4:**

**Пацієнтам із гемофілією В та інгібіторами, які готуються до операції або інвазивної процедури, ВФГ рекомендує ретельний клінічний моніторинг на предмет тромбозів або коагулопатії споживання.**

#### **Зміна препарату**

Хоча існують суперечки щодо ризику розвитку інгібіторів у пацієнтів з гемофілією В, які переходять на інші препарати КФК FIX, включаючи нечисленні повідомлення про клінічні випадки, доказ, які підтверджують такий ризик, залишаються недостатніми<sup>64</sup>.

#### **Рекомендація 8.4.15:**

**Для пацієнтів з гемофілією В, які переходять на інший тип або марку препарату фактора, ВФГ не надає жодної переваги вибору конкретного виду терапії, оскільки наявні дані свідчать про те, що зміна препарату не збільшує ризик розвитку інгібіторів, але для підтвердження цього бракує РКД із суворим контролем.**

**ЖИТЕПАТЫПА**

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
2. 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):786-793.
3. 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):752-759.
4. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: a review. *Haemophilia.* 2018;24(2):186-197.
5. Miller CH, Platt SJ, Rice AS, Kelly F, Soucie JM, Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Validation of Nijmegen-Bethesda assay modifications to allow inhibitor measurement during replacement therapy and facilitate inhibitor surveillance. *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1055-1061.
6. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2054-2064.
7. 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(6):591-605.
8. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2012;18(3):319-325.
9. Ragni MV, Ojeifo O, Feng J, et al. Risk factors for inhibitor formation in haemophilia: a prevalent case-control study. *Haemophilia.* 2009;15(5):1074-1082.
10. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia.* 2010;16(5):747-766.
11. 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):227-239.
12. 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):2224-2231.
13. 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-e210.
14. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, Hoyer LW, Rao AV, Lazerson J. 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):344-348.
15. 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):1228-1236.
16. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood.* 2013;121(20):4046-4055.
17. Castaman G, Fijnvandraat K. Molecular and clinical predictors of inhibitor risk and its prevention and treatment in mild hemophilia A. *Blood.* 2014;124(15):2333-2336.
18. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate: four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):968-975.
19. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia.* 1998;4(4):558-563.
20. Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia.* 2009;15(5):1027-1031.

21. Carcao M, Re W, Ewenstein B. The role of previously untreated patient studies in understanding the development of FVIII inhibitors. *Haemophilia*. 2016;22(1):22-31.
22. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134(3):317-320.
23. Eckhardt CL, Menke LA, van Ommen CH, et al. Intensive perioperative use of factor VIII and the Arg593→Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2009;7(6):930-937.
24. Hashemi SM, Fischer K, Moons KG, van den Berg HM. Improved prediction of inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2015;21(2):227-233.
25. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood*. 2013;122(11):1954-1962.
26. Eckhardt CL, Loomans JI, van Velzen AS, et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1217-1225.
27. Ljung RCR. How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors. *Br J Haematol*. 2018;180(4):501-510.
28. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14(2):361-374.
29. Teitel J, 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(3):256-263.
30. 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.
31. Kempton CL, White GC 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood*. 2009;113(1):11-17.
32. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019;134(24):2127-2138.
33. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
34. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtson E, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2007;5(9):1904-1913.
35. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1684-1692.
36. 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):546-551.
37. Seaman CD, Ragni MV. Sequential bypassing agents during major orthopedic surgery: a new approach to hemostasis. *Blood Adv*. 2017;1(17):1309-1311.
38. Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab use in major orthopedic surgery. *Blood Adv*. 2019;3(11):1722-1724.
39. Dimichele D. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. *Haemophilia*. 2002;8(3):280-287.
40. HEMLIBRA<sup>®</sup> (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; Revised 10/2018.
41. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811-822.
42. Young G. Implementing emicizumab in hemophilia inhibitor management: emicizumab should be prescribed after tolerance. *Blood Adv*. 2018;2(20):2780-2782.
43. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-

- label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2019;6(6):e295-e305.
44. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia.* 2019;25(1):33-44.
  45. Nogami K, Soeda T, Matsumoto T, Kawabe Y, Kitazawa T, Shima M. Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti-idiotypic monoclonal antibodies. *J Thromb Haemost.* 2018;16(7):1383-1390.
  46. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem.* 2019;65(2):254-262.
  47. Gundabolu K, Goldsweig A, Bhatt VR, Koepsell SA, Harper JL. ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and pulmonary embolism in a hemophilia A patient receiving emicizumab and recombinant activated factor VII. *Haemophilia.* 2020;26:e5-e8.
  48. Bar-Ilan A, Livnat T, Hoffmann M, et al. In vitro characterization of MOD-5014, a novel long-acting carboxy-terminal peptide (CTP)-modified activated FVII. *Haemophilia.* 2018;24(3):477-486.
  49. Gruppo RA, Malan D, Kapocsi J, et al. Phase 1, single-dose escalating study of marzeptacog alfa (activated), a recombinant factor VIIa variant, in patients with severe hemophilia. *J Thromb Haemost.* 2018;16(10):1984-1993.
  50. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(9):819-828.
  51. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2018;16(11):2184-2195.
  52. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD009961.
  53. 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):515-528.
  54. 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.
  55. Nakar C, Manco-Johnson MJ, Lail A, et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two U.S. centres. *Haemophilia.* 2015;21(3):365-373.
  56. Collins P, Chalmers E, Alamelu J, et al. First-line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: a protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties. *Haemophilia.* 2017;23(5):654-659.
  57. Hay CR, DiMichele DM, International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood.* 2012;119(6):1335-1344.
  58. Malec LM, Journeycake J, Ragni MV. Extended half-life factor VIII for immune tolerance induction in haemophilia. *Haemophilia.* 2016;22(6):e552-e554.
  59. Carcao M, Shapiro A, Staber JM, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors—a retrospective analysis. *Haemophilia.* 2018;24(2):245-252.
  60. Ragni MV, Malec LM. Design of the INHIBIT trial: preventing inhibitors by avoiding 'danger', prolonging half-life and promoting tolerance. *Expert Rev Hematol.* 2014;7(6):747-755.
  61. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, Meeks SL, Sidonio RF Jr. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia.* 2019;25(5):789-796.
  62. Le Quellec S, Negrier C. Emicizumab should be prescribed independent of immune tolerance

- induction. *Blood Adv.* 2018;2(20):2783-2786.
63. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia.* 2019;25(4):676-684.
  64. Matino D, Lillcrap D, Astermark J, et al. Switching clotting factor concentrates: considerations in estimating the risk of immunogenicity. *Haemophilia.* 2014;20(2):200-206.
  65. Dube E, Bonnefoy A, Merlen C, et al. A prospective surveillance study of inhibitor development in haemophilia A patients following a population switch to a third-generation B-domain-deleted recombinant factor VIII. *Haemophilia.* 2018;24(2):236-244.
  66. Coppola A, Marrone E, Conca P, et al. Safety of switching factor VIII products in the era of evolving concentrates: myths and facts. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(5):563-576.
  67. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, et al. Inhibitors in hemophilia B. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(6):578-589.
  68. Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, et al. Assessment of the *F9* genotype-specific FIX inhibitor risks and characterisation of 10 novel severe *F9* defects in the first molecular series of Argentinian patients with haemophilia B. *Thromb Haemost.* 2013;109(1):24-33.
  69. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet.* 2003;361(9371):1801-1809.
  70. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica.* 2020. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.239160>
  71. 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;17(3):494-499.
  72. Leissing CA, Singleton T, Kruse-Jarres R. How I use bypassing therapy for prophylaxis in patients with hemophilia A and inhibitors. *Blood.* 2015;126(2):153-159.
  73. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia.* 2014;20(1):65-72.
  74. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13(5):743-754.

## Розділ 9: Специфічні питання лікування гемофілії

### 9.1 Вступ

У людей із гемофілією та членів їхніх родин протягом життя можуть виникати різні ситуації, пов'язані із загальним станом здоров'я та, зокрема, з гемофілією, або проблеми щодо управління медичним станом. До них належать кровотечі або ускладнення з боку репродуктивної системи у носіїв, особливі вимоги до проведення хірургічних та інших інвазивних процедур, соціально-психологічні проблеми, супутні захворювання, обумовлені способом життя і старінням, та інші проблеми.

Оскільки лікування таких станів іноді може викликати труднощі, навчання щодо профілактики та/або лікування станів, які розглядаються у цьому Розділі, має бути основним і постійним предметом співпраці між людьми з гемофілією та членами їхніх родин з одного боку та мультидисциплінарною командою лікарів, — з іншого боку.

### 9.2 Носії

Найважчі форми гемофілії, як правило, спостерігаються у чоловіків; жінки традиційно класифікуються як «носії».

Носії в багатьох випадках не мають симптомів гемофілії, оскільки, незважаючи на наявність аномального гену *F8* або *F9* в одній X-хромосомі, інша хромосома містить ген *F8*

або *F9*, який загалом функціонує як нормальний, виробляючи фактори коагуляції на рівні нижньої межі діапазону норми.

У деяких носіїв низька активність фактора VIII (FVIII) або фактора IX (FIX) обумовлена лайонізацією (довільна супресія однієї з двох X-хромосом, яку також називають X-інактивацією), що в рідкісних випадках може спричинити легку, помірну або навіть тяжку форму гемофілії. Жінок, у яких є відповідні симптоми, слід вважати особами з гемофілією певної форми, так само як і чоловіків із гемофілією.

### **Спадкування гемофілії**

Жінок, які мають патогенну варіацію *F8* або *F9*, вважають облігатними носіями гемофілії. Облігатних носіїв можна ідентифікувати як таких, що мають ген гемофілії, ґрунтуючись на наявності гемофілії в сімейному анамнезі.

До облігатних носіїв належать:

- усі біологічні дочки батька з гемофілією;
- біологічна мати дитини з гемофілією, у якої ще хоча б один член родини має гемофілію (наприклад, її брат, дід по материнській лінії, дядько, племінник або двоюрідний брат) або є підтвердженим носієм гемофілії (наприклад, її мати, сестра, бабуся по материнській лінії, тітка, племінниця або двоюрідна сестра);
- біологічна мати двох або більше дітей із гемофілією.

До потенційних носіїв належать:

- біологічна дочка, сестра, мати, бабуся по материнській лінії, тітка, племінниця або двоюрідна сестра носія гемофілії;
- біологічна мати дитини з гемофілією, у якої наявність гемофілії або носіїв гемофілії в сімейному анамнезі не встановлена.

### **Рівні фактора у носіїв**

Носіям, у яких рівні FVIII/FIX лежать у діапазоні норми, замісна терапія концентратами факторів коагуляції може ніколи не знадобитися. Проте деякі носії, у яких рівні факторів нижчі від діапазону норми (тобто нижче 50 МО/дл), мають такі самі проблеми з виникненням кровотеч, що й чоловіки з гемофілією (наприклад, сильна кровотеча після видалення зуба, хірургічного втручання або травми), а також проблеми, специфічні для жінок, наприклад тривалі або рясні менструальні кровотечі<sup>1</sup>.

Якщо у носіїв проявляється більш висока схильність до кровотеч, ніж це можна припустити на підставі рівня факторів (як і чоловіки), можливо, вони мають додаткове порушення коагуляції, як-от варіація гену фактора фон Віллебранда (VWF) або вроджений дефект тромбоцитів.

#### **Рекомендація 9.2.1:**

**Носії гемофілії, незалежно від рівня факторів коагуляції, мають бути зареєстровані в центрі лікування гемофілії.**

#### **Рекомендація 9.2.2:**

**Лікування та управління медичним станом у носіїв гемофілії слід здійснювати так само, як у чоловіків із гемофілією.**

### **Діагностика рівня фактора коагуляції у носіїв**

В усіх найближчих родичок пацієнта з гемофілією (матері, сестри або дочки) слід визначати рівні факторів коагуляції, зокрема перед будь-якою інвазивною процедурою, пологами, та якомога швидше — після появи будь-яких симптомів аномальної кровотечі<sup>1,2</sup>.

У потенційних носіїв діагноз, за можливості, слід підтвердити за допомогою генетичного аналізу, оскільки рівні факторів у носіїв можуть перевищувати 50 МО/дл<sup>3,4</sup>.



У деяких носіїв в результаті інактивації X-хромосоми можуть визначатися рівні факторів, характерні для помірної або навіть тяжкої форми гемофілії<sup>5</sup> (див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» – Таблиця 2-1).

### **Рекомендація 9.2.3:**

**В усіх потенційних та облігатних носіїв гемофілії слід визначати початкові рівні FVIII/FIX перед серйозними процедурами, хірургічними втручаннями та при плануванні вагітності.**

#### **Симптоми кровотеч**

До найбільш поширених проявів кровотечі у симптоматичних носіїв належать<sup>1</sup>:

- менорагія (рясна менструальна кровотеча);
- дисменорея (біль під час менструальної кровотечі);
- післяпологова кровотеча;
- кровотеча в перименопаузальний період (аномальна кровотеча в період менопаузального переходу);
- аномальна кровотеча після травми або медичних втручань (наприклад, після видалення зуба або хірургічної операції).

Гормональна терапія є ефективною для лікування тяжких менструальних кровотеч<sup>6,7</sup>. Можливими варіантами є:

- препарати для перорального, підшкірного або трансдермального застосування, які містять естроген/прогестерон/прогестин;
- внутрішньоматкова система, що містить левоноргестрел.

Для лікування тяжкої менструальної кровотечі може бути доцільним також застосування пероральних антифібринолітиків, наприклад, транексамової кислоти (15–25 мг/кг кожні 6–8 годин)<sup>8</sup>.

#### **Генетичне консультування**

Генетичне консультування є надзвичайно важливим, але складним компонентом комплексного надання допомоги людям із гемофілією та членам їхніх родин, а також особам із групи ризику<sup>9</sup>.

Хоча масштаб і доступність таких послуг варіюють залежно від країни<sup>10</sup> та конкретного центру лікування гемофілії<sup>11</sup>, зазвичай комплексне генетичне консультування включає<sup>9</sup>:

- збір та аналіз сімейного і медичного анамнезу пацієнта для оцінки ймовірності розвитку захворювання;
- навчання щодо спадковості, генетичного аналізу, лікування, профілактики та наявних ресурсів;
- консультування з метою прийняття обґрунтованих рішень та адаптації до наявного ризику або медичного стану.

При генетичному консультуванні необхідно враховувати життєвий досвід та суб'єктивні уявлення людини, а також соціальні, культурні, релігійні чинники та умови, які можуть впливати на рішення та думки, пов'язані з генетичним статусом.

Фахівці з генетичного консультування можуть допомогти як облігатним, так і потенційним носіям гемофілії усвідомити наявні геморагічні та генетичні ризики, а також адаптуватися до медичних, психологічних, сімейних і репродуктивних ускладнень і наслідків свого генетичного статусу<sup>9</sup>.

Основна роль фахівців із генетичного консультування полягає в тому, щоб розказати пацієнтам про природний перебіг гемофілії, встановити їхнє родинне дерево/генеалогію, провести оцінку ризиків, пов'язаних зі спадковістю гемофілії, роз'яснити результати генетичного аналізу, допомогти пацієнтам обробити та систематизувати генетичну інформацію, а також обговорити відповідні варіанти, пов'язані з питаннями репродукції<sup>9</sup>.

Якщо доступ до послуг кваліфікованих фахівців з генетичного консультування є

обмеженим, відповідальність за надання пацієнтам важливої генетичної інформації<sup>2</sup> часто беруть на себе працівники центрів лікування гемофілії та центрів комплексного надання допомоги при гемофілії, зокрема терапевти, медсестри та/або соціальні психологи<sup>9</sup>.

### **Соціально-психологічна підтримка**

Регулярна соціально-психологічна оцінка та консультування мають бути складовою частиною менеджменту медичного стану та комплексного надання допомоги носіям гемофілії. Може бути необхідним направлення носія до фахівця із соціально-психологічної підтримки (психолога) для допомоги у вирішенні психоемоційних проблем, які можуть виникати в процесі генетичного консультування або на різних етапах життя.

Співпраця соціальних психологів та фахівців із генетичного консультування може покращити загальну якість надання допомоги пацієнту.

У жінок-носіїв можуть виникати різні емоції та соціально-психологічні наслідки, в тому числі відчуття провини, шкодування та самозвинувачення у зв'язку з рішенням народити дитину та його наслідками, як-от передача дитині своєї генетичної варіації<sup>12</sup>. Такі почуття можуть виникати в усіх членів родини, в тому числі у бабусі, яка могла бути носієм, та у батька з гемофілією<sup>12</sup>.

Працівники центрів лікування гемофілії та інші медпрацівники (зокрема фахівці з генетичного консультування та клінічні генетики), члени родини пацієнта, а також організації пацієнтів мають усвідомлювати, що почуття носіїв гемофілії можуть змінюватися на різних етапах життя, отже, генетичне та/або соціально-психологічне консультування може бути потрібне носіям більше ніж один раз у житті<sup>12</sup>.

Необхідно запровадити комплексну систему генетичного консультування, яка включає організоване навчання, ведення медичного стану, подальше спостереження та довгострокову медичну і соціально-психологічну підтримку носіїв<sup>10</sup>.

### **Генетичне дослідження**

Генетичне дослідження полегшує виявлення носіїв та пренатальну діагностику. За можливості слід пропонувати проведення генетичного аналізу потенційним носіям, коли вони вже досить дорослі, щоб зрозуміти наслідки постановки діагнозу та дати згоду на проведення аналізу<sup>13</sup>.

Важливо знати і дотримуватися відповідних законів щодо процедур генетичного тестування та пренатальної діагностики в країні, де надається така послуга.

Див. також Розділ 4, розділ «Генетичне дослідження».

### **Рекомендація 9.2.4:**

**Носіям гемофілії слід пропонувати консультування, яке включає розгляд питань, пов'язаних з рішенням народити дитину, та можливих ускладнень.**

### **Пренатальна діагностика**

Пренатальну діагностику, зазвичай, пропонують з метою допомогти в плануванні сім'ї, а також оцінити ризики. Виявлення гемофілії у плода чоловічої статі допомагає батькам і медпрацівникам прийняти рішення щодо ведення вагітності, наприклад, у разі тяжкої форми захворювання у плода провести кесарів розтин, щоб зменшити ризик внутрішньочерепного крововиливу (ВЧК) та правильного застосування жінці анестезії під час пологів (див. Розділ 4, розділ «Генетичне дослідження»).

### **Планування вагітності та пренатальний період**

В усіх вагітних носіїв, управління їхнім медичним станом має включати тісну співпрацю між фахівцями з гемофілії та акушерами. Важливо мати чіткий план пологів, який повідомляється жінці-носію та записується в її медичній карті.

### *Рівні факторів коагуляції протягом вагітності*

Рівень FVIII у носіїв може суттєво підвищитися в період вагітності та повністю нормалізуватися в подальшому. Однак рівень FIX, як правило, не змінюється значною мірою<sup>14</sup>.

Навіть якщо в третьому триместрі рівні факторів перевищують 50 МО/дл, у носіїв може виникнути аномальна кровотеча під час пологів. Тому надзвичайно важливо до пологів, а також за можливості до настання вагітності отримати інформацію щодо наявності та ступеня тяжкості кровотеч в анамнезі носія, випадків кровотеч в сімейному анамнезі, а також про кровотечі під час попередніх пологів<sup>15</sup>.

### **Рекомендація 9.2.5:**

**Вагітним носіям гемофілії необхідно визначити рівень FVIII/FIX у третьому триместрі, щоб оцінити ризик кровотечі під час пологів та в післяпологовий період. КР**

### **Пологи**

Регіонарна (епідуральна) анестезія не протипоказана носіям, якщо показники їхньої коагулограми знаходяться в межах норми, а рівень відповідного фактора коагуляції перевищує 50 МО/дл або збільшується до понад 50 МО/дл у результаті профілактичної терапії<sup>16</sup>. Анестезію має виконувати досвідчений анестезіолог, враховуючи показники коагуляції та рівні факторів у носія, а також, за потреби, вживаючи заходів для своєчасного лікування.

За необхідності слід застосовувати замісну терапію концентратом факторів коагуляції, щоб забезпечити рівні факторів вище 50 МО/дл під час пологів та підтримувати їх у діапазоні норми протягом щонайменше 3 днів після вагінальних пологів та щонайменше 5 днів після кесаревого розтину<sup>16,17</sup>. Спосіб пологів у носіїв із плодом без гемофілії слід визначати залежно від показань до акушерських операцій. Деякі показання можуть вимагати проведення пологів шляхом кесаревого розтину, щоб запобігти внутрішньочерепному крововиливу у новонародженої дитини, яка, за прогнозами, може мати тяжку форму гемофілії<sup>18</sup>.

Незалежно від того, відбуваються вагінальні пологи чи проводиться кесарів розтин, акт народження дитини з підтвердженою або підозрюваною гемофілією має бути атравматичним, щоб зменшити ризик геморагічних ускладнень<sup>14</sup>.

У разі вагінальних пологів слід уникати застосування щипців та вакуум-екстракції, а також проведення інвазивних процедур, як наприклад забір крові зі шкіри голови плода та накладання електродів на його голову<sup>19</sup>.

Див. Розділ 7: «Лікування специфічних кровотеч» – Таблиця 7-2 щодо замісної терапії концентратами факторів коагуляції (КФК) у разі великих або малих хірургічних втручань.

### **Рекомендація 9.2.6:**

**В цілях безпеки матері та дитини пологи у носіїв гемофілії мають проходити в лікарні, де є фахівці з гемофілії та існує можливість своєчасного усунення ускладнень під час пологів. КР**

### **Рекомендація 9.2.7:**

**Вагітним носіям гемофілії ВФГ не рекомендує інструментальні пологи.**

### **Післяпологовий догляд**

У носіїв зниження рівнів FVIII та VWF після пологів відбувається досить швидко<sup>5</sup>. Зазвичай вони повертаються до початкових значень через 7–10 днів, але іноді це трапляється раніше<sup>20</sup>.

Важливо контролювати та підтримувати рівні факторів коагуляції після пологів, оскільки у носіїв ризик первинної та вторинної післяпологової кровотечі є підвищеним<sup>21</sup>. У разі виникнення післяпологової кровотечі терапією першої лінії є замісна терапія

концентратами факторів коагуляції, застосування антифібринолітиків (транексамової кислоти) та гормональна терапія<sup>5</sup>.

У деяких випадках носіям із більш високим ризиком кровотечі профілактичну гормональну терапію можна розпочинати одразу після пологів та продовжувати протягом місяця<sup>5</sup>.

Іноді при гемофілії А в післяпологовий період застосовують десмопресин (ДДАВП)<sup>5</sup> (див. Розділ 5: «Гемостатичні препарати» – «Інші фармакологічні варіанти» – «Десмопресин (ДДАВП)»).

Перед випискою з лікарні у носіїв із ризиком пізньої післяпологової кровотечі необхідно визначити рівень гемоглобіну<sup>22</sup>.

Кровотеча може виникнути із затримкою до 35 днів після пологів; носії обов'язково мають бути проінформовані щодо такого ризику і перебувати під спостереженням протягом 2 тижнів після пологів. Може бути доцільним подальше спостереження протягом 1–2 місяців для контролю післяпологової кровотечі<sup>22</sup>.

### **Рекомендація 9.2.8:**

**У носіїв гемофілії слід контролювати як первинну, так і вторинну післяпологову кровотечу, яку необхідно лікувати із застосування відповідних гемостатичних заходів.**

### **Діагностика новонароджених**

В усіх новонароджених хлопчиків, матері яких є носіями гемофілії, слід взяти пуповинну кров, щоб визначити рівні факторів коагуляції з метою раннього виявлення та лікування гемофілії. Фахівець із лікування гемофілії має повідомити результати тесту батькам.

В нормі у народжених в належний термін і передчасно народжених дітей без гемофілії рівні FVIII на момент народження лежать у діапазоні норми для дорослої людини або є дещо підвищеними. Отже, у більшості випадків гемофілію А можна діагностувати при народженні. Виключення становить легка форма гемофілії А, для підтвердження якої слід повторно провести дитині аналіз у віці близько 6 місяців, якщо при першому аналізі показник FVIII знаходився в нижній межі діапазону норми<sup>23</sup>.

На відміну від FVIII, рівні FIX у новонароджених без гемофілії суттєво нижчі за норму, а у передчасно народжених вони є ще нижчими<sup>23</sup>. Хоча зазвичай тяжку або помірну форму гемофілії В можна діагностувати в неонатальний період, немовлятам із легкою формою може знадобитися повторний скринінг у віці 3–6 місяців.

### **Рекомендація 9.2.9:**

**У хлопчиків, матері яких є підтвердженими або потенційними носіями гемофілії, слід взяти пуповинну кров для визначення активованого часткового тромбoplastинного часу (APTT) або рівнів факторів коагуляції.**

### **Допомога при перериванні вагітності**

- Викиднем вважається спонтанний аборт або переривання вагітності в період до 20 тижнів<sup>24,25</sup> у вигляді повного або часткового виштовхування продуктів запліднення з матки, нездатності плода до розвитку або смерті плода в утробі<sup>25</sup>.
- Як тільки підтверджується переривання вагітності через загибель плода або викидень, акушер хірургічним шляхом вичищає матку або чекає спонтанного виштовхування продуктів запліднення.
- При спонтанному аборті у жінок зі вже існуючою гемостатичною аномалією, як-от спадкове порушення гемостазу<sup>24</sup>, віддається перевага хірургічному втручанню. У таких випадках вимагається адекватне лікування гемостатичними препаратами згідно з рекомендованими інтраопераційними протоколами ведення пацієнтів (див. нижче Підрозділ 9.5 «Хірургічні

втручання та інвазивні процедури» і Розділ 7: «Лікування специфічних кровотеч» – Таблиця 7-2 щодо замісної терапії концентратами факторів коагуляції (КФК) у разі великих або малих хірургічних втручань.

- Оскільки кровотечі під час вагітності майже завжди зумовлені акушерськими кровотечами, необхідне адекватне акушерське ведення. У разі виникнення кровотечі у вагітної жінки-носія, може також бути необхідним відповідне гемостатичне лікування.
- Гемостатичне лікування полягає в заміщенні недостатнього фактора коагуляції або в застосуванні інших варіантів лікування згідно з протоколами менеджменту геморагічних ускладнень у пацієнтів із гемофілією.

### 9.3 Обрізання

Обрізання — це хірургічна процедура, що широко практикується: її проходили до 30 % чоловічого населення світу<sup>26,27</sup>.

Користь обрізання з медичної точки зору полягає у зменшенні ризику захворювань, що передаються статевим шляхом, зменшенні ризику карциноми статевого члена та зменшенні ризику раку шийки матки у статевих партнерок обрізаних чоловіків<sup>28</sup>.

До визнаних медичних показань належать фімоз, парафімоз, рецидивуючий баланіт та рецидивуючий баланопостит<sup>27,29</sup>. Немедичними причинами та показаннями можуть бути соціальні, культурні, особисті та релігійні чинники.

При гемофільії обрізання пов'язане з різними ускладненнями, до яких належать тривала кровотеча, інфекція, довге загоєння шкіри/підвищена захворюваність, гангрена; вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) та гепатит, набуті через контаміновані препарати крові для лікування кровотечі; ризик розвитку інгібіторів у неонатальний період, соціально-психологічні травми та підвищений ризик летальних випадків<sup>29,30</sup>.

Основними чинниками, які слід враховувати при проведенні обрізання пацієнтам із гемофілією, є індивідуальні характеристики пацієнта, зокрема, розвиток інгібіторів, венозний доступ та догляд за раною, а також професійний досвід медпрацівників і наявність ресурсів у лікарні/центрі лікування. Під час видалення швів у пацієнтів неминуче починається кровотеча, яку слід лікувати шляхом замісної терапії концентратами факторів коагуляції (див. Розділ 7: «Лікування специфічних кровотеч» – Таблиця 7-2 щодо замісної терапії КФК у разі великих або малих хірургічних втручань).

Необхідно оцінити співвідношення користі-ризиків та обговорити це питання з членами родини та іншими опікунами.

#### Рекомендація 9.3.1:

У пацієнтів із гемофілією процедура обрізання має проводитися в плановому порядку досвідченими хірургами та гематологами в гематологічному центрі, забезпеченому ресурсами, з доступом до концентратів факторів коагуляції.

#### Рекомендація 9.3.2:

У пацієнтів із гемофілією безпосередньо перед процедурою необхідно підвищити рівень факторів коагуляції в плазмі крові до 80–100 МО/дл.

#### Рекомендація 9.3.3:

Пацієнти з гемофілією, яким виконується обрізання, під час процедури мають перебувати під наглядом лікаря, щоб можна було каутеризувати всі судини, що кровоточать.

#### Рекомендація 9.3.4:

Для пацієнтів із гемофілією, яким проводиться обрізання, ВФГ рекомендує застосовувати топічні фібринові герметики як допоміжну терапію, використовуючи

засоби, виготовлені, за можливості, із застосуванням надійних процесів зниження вірусного навантаження/інактивації, щоб мінімізувати ризик передачі патогенних організмів через кров.

#### **Рекомендація 9.3.5:**

Для пацієнтів із гемофілією, яким проводиться обрізання, ВФГ рекомендує коригувати замісну терапію концентратами факторів коагуляції залежно від клінічного перебігу процедури. Якщо вимагається тривала замісна терапія концентратами факторів коагуляції, метою має бути підтримання концентрації факторів на рівні понад 50 МО/дл протягом перших 3 днів та понад 30 МО/дл протягом наступних 4–8 днів.

#### **Рекомендація 9.3.6:**

У пацієнтів із гемофілією, які пройшли процедуру обрізання, слід повторно визначити концентрацію інгібіторів, якщо спостерігається кровотеча, яка не зупиняється і погано відповідає на замісну терапію та локальні гемостатичні заходи.

#### **Рекомендація 9.3.7:**

У пацієнтів із гемофілією, які пройшли процедуру обрізання, шовний матеріал, який не розсмоктується (якщо такий використовується) необхідно видалити через 10–14 днів після процедури; для лікування неминучої кровотечі необхідно застосовувати замісну терапію концентратами факторів коагуляції.

#### **Рекомендація 9.3.8:**

У пацієнтів із гемофілією, у яких після обрізання виникає неконтрольована кровотеча, слід розглянути всі можливі варіанти, в тому числі порушення цілісності кровоносних судин, дефіцит факторів коагуляції та аномалії тромбоцитів.

#### **Рекомендація 9.3.9:**

Пацієнтам із гемофілією, у яких після обрізання виникає неконтрольована кровотеча, слід застосовувати допоміжну та підтримувальну терапію; така терапія включає переливання крові та локальні гемостатичні заходи, як-от нанесення топічних препаратів.

### **9.4 Вакцинація**

Щеплення проти інфекційних захворювань мають вирішальне значення для профілактики захворювання. Люди з гемофілією повинні отримати всі щеплення, рекомендовані для відповідної вікової групи.

До проблемних питань, пов'язаних із вакцинацією, належать:

- шлях введення вакцини;
- вакцинація пацієнтів із ослабленим імунітетом (наприклад, з ВІЛ-інфекцією).

Пацієнтам із ослабленим імунітетом введення живих вірусних вакцин може бути протипоказане.

Доказів того, що щеплення спричиняють розвиток інгібіторів, немає<sup>31</sup>.

#### **Рекомендація 9.4.1:**

Дітям і дорослим із гемофілією слід проводити такі самі планові вакцинації, як і в загальній популяції; однак перевагу слід віддавати підшкірному введенню вакцин, а не внутрішньом'язовому або внутрішньодермальному, оскільки воно однаково безпечно та ефективно і не вимагає інфузії факторів коагуляції.

**ПРИМІТКА.** Якщо шляхом введення вакцини обов'язково має бути

внутрішньом'язова ін'єкція, слід ввести дозу концентрату факторів коагуляції та користуватися голкою найменшого калібру (25–27).

**ПРИМІТКА.** Крім того, перед введенням вакцини слід на 5 хвилин прикласти до місця ін'єкції пакет із льодом, а потім притискати місце ін'єкції протягом щонайменше 10 хвилин, щоб зменшити кровотечу та набряк.

#### Рекомендація 9.4.2:

Для дітей і дорослих із гемофілією та вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), ВФГ рекомендує стандартну імунізацію, в тому числі введення вакцин проти пневмококу та грипу, а також щеплення для профілактики гепатиту А і В.

#### Рекомендація 9.4.3:

Для дітей і дорослих із гемофілією та ВІЛ-інфекцією ВФГ рекомендує уникати введення живих вірусних вакцин (наприклад, проти вітряної віспи, жовтої лихоманки, ротавірусу, а також застосування пероральної поліомієлітної вакцини та комбінованих вакцин для профілактики кору, паротиту і краснухи (КПАК)).

### 9.5 Хірургічні втручання та інвазивні процедури

Може виникати необхідність хірургічних втручань з приводу ускладнень гемофілії або хвороб, не пов'язаних із гемофілією. Питання, які обговорюються в цьому Розділі, мають першочергове значення при проведенні хірургічних втручань пацієнтам із гемофілією.

Хірургічні втручання для пацієнтів із гемофілією вимагають додаткового планування та взаємодії з фахівцями різних спеціалізацій, що не є необхідним для інших пацієнтів.

Анестезіолог повинен мати досвід роботи з пацієнтами, які мають порушення гемостазу.

Для нейроаксіальної анестезії рівні факторів коагуляції мають перевищувати 50 МО/дл, щоб уникнути кровотечі та подальших неврологічних ускладнень<sup>32</sup>.

Операцію слід планувати на ранкові години перших днів тижня, щоб у разі потреби була забезпечена оптимальна підтримка з боку лабораторії та банку крові.

Мають бути наявні адекватні кількості КФК (або препаратів обхідної дії для пацієнтів із інгібіторами), необхідні для проведення операції та для післяопераційного застосування протягом часу, потрібного для загоєння та/або реабілітації. (Що стосується пацієнтів із інгібіторами, див. Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції» – «Хірургічні втручання та інвазивні процедури»).

У разі відсутності КФК або препаратів обхідної дії необхідною є адекватна допомога банку крові для постачання компонентів плазми.

Дозування та тривалість застосування КФК або інших гемостатичних препаратів залежать від типу операції, що проводиться (див. Розділ 7: «Лікування специфічних кровотеч» – Таблиця 7-2 щодо замісної терапії концентратами факторів коагуляції (КФК) у разі великих або малих хірургічних втручань.

**Коментар робочої групи:** Для визначення хірургічних втручань (великі або малі), можна використовувати визначення хірургічних втручань за Santagostino [Santagostino, et al. Haemophilia 2015;21:34–40]

	Великі хірургічні втручання	Малі хірургічні втручання
--	-----------------------------	---------------------------

<i>Визначення</i>	<i>Інвазивна хірургічна процедура, яка відповідає наступним ознакам:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Проникнення в порожнини тіла</li> <li>- Подолання мезенхімального бар'єру</li> <li>- Пошкодження фасції</li> <li>- Видалення органів</li> <li>- Будь-яка зміна нормальної анатомії</li> </ul>	<i>Інвазивна оперативна процедура, при якій задіяні тільки шкіра, мукозні мембрани або поверхнева сполучна тканина.</i>
-------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Відповідно, до визначеного хірургічного втручання залежить дозування та тривалість застосування КФК*

	<i>Великі хірургічні втручання</i>	<i>Малі хірургічні втручання</i>
<i>Очікувана тривалість введення FVIII, для зупинки кровотеч, що виникли в результаті операції</i>	<i>Не менше 7 днів, включно з днем операції</i>	<i>Менше 7 днів, включно з днем операції</i>
<i>Лікування</i>	<i>Болюсне введення або тривала інфузія</i>	<i>Болюсне введення</i>
<i>Доза</i>	<i>Доза визначається відповідно до локальної практики. Протоколи рекомендують цільовий рівень FVIII в плазмі 50 МО/дл починаючи з дня втручання до 7 дня після операції</i>	<i>Доза визначається відповідно до локальної практики.</i>

Ефективність гемостазу для проведення хірургічних процедур можна оцінити за критеріями, встановленими Науковим комітетом зі стандартизації Міжнародного товариства з вивчення тромбозів і гемостазу (див. Таблицю 9-1)<sup>33</sup>.

Доцільність застосування КФК або інших гемостатичних препаратів слід розглядати перед проведенням інвазивних діагностичних процедур, наприклад люмбальна пункція, аналіз газового складу артеріальної крові або будь-яка ендоскопічна біопсія.

ДДАВП може бути ефективним гемостатичним препаратом при проведенні хірургічного втручання та інших інвазивних процедур пацієнтам із легкою формою гемофілії А, які відповідають на лікування (та не мають медичних протипоказань), у разі незначної кровотечі або проведення малої операції<sup>34</sup>. До обмежень застосування ДДАВП належать затримка рідини, гіпонатріємія та тахіфілаксія. Тахіфілаксія виникає у випадках, коли повторні дози ДДАВП застосовуються з короткими часовими інтервалами (12–24 години), при цьому спостерігається зниження активності реагування FVIII приблизно на 30 %, починаючи з другої дози та надалі, якщо інтервал становить 24 години. З огляду на можливу тахіфілаксію, ДДАВП може не підходити пацієнтам, які потребують адекватного гемостазу протягом довших періодів часу, наприклад, після великого хірургічного втручання<sup>35</sup>.

При комбінованому застосуванні ДДАВП та концентрату FVIII можна подолати деякі недоліки окремого застосування цих препаратів; проте досвід застосування та дані щодо ефективності та безпечності комбінованої терапії відсутні<sup>35</sup>.

У разі необхідності або за відсутності КФК терапевтичними варіантами гемостатичної підтримки є застосування ДДАВП та антифібринолітиків (транексамової кислоти або епсилон-амінокапронової кислоти) на додаток до початкової замісної терапії<sup>36</sup>. Серед антифібринолітиків транексамова кислота чинить сильнішу дію та краще переноситься. Вона є особливо ефективною та корисною у випадках крововиливу в слизові оболонки.



Див. Розділ 5: «Гемостатичні препарати» – «Інші фармакологічні варіанти» – «Десмопресин (ДДАВП)».

Наявність інгібіторів слід визначати перед хірургічним втручанням та у випадку субоптимальної відповіді на лікування в післяопераційний період (див. Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції» – «Хірургічні втручання та інвазивні процедури»).

#### Рекомендація 9.5.1:

**Пацієнти з гемофілією А або В повинні мати безперешкодний доступ до екстрених і планових хірургічних процедур з попередніми обстеженнями, що може покращити загальне самопочуття та якість життя.**

#### Рекомендація 9.5.2:

**За рекомендацією ВФГ, ведення пацієнтів із гемофілією, які потребують хірургічного втручання, має здійснюватися в центрі комплексної допомоги при гемофілії або після консультації з його фахівцями.**

**ТАБЛИЦЯ 9-1** Визначення адекватності гемостазу для проведення хірургічних процедур<sup>33</sup>

<b>Відмінний</b>	Інтраопераційна та післяопераційна крововтрата (у межах 10 %) аналогічна тій, що спостерігається у пацієнтів без гемофілії. <ul style="list-style-type: none"> <li>Відсутність потреби у введенні додаткових (незапланованих) доз FVIII/FIX/препаратів обхідної дії <b>та</b></li> <li>Необхідність переливання компонентів крові аналогічна тій, що відзначається у пацієнтів без гемофілії</li> </ul>
<b>Хороший</b>	Інтраопераційна та/або післяопераційна крововтрата дещо вища, ніж очікується у пацієнта без гемофілії (10–25 % від очікуваного рівня), але за оцінкою залученого хірурга/анестезіолога різниця є клінічно незначущою. <ul style="list-style-type: none"> <li>Відсутність потреби у введенні додаткових (незапланованих) доз FVIII/FIX/препаратів обхідної дії <b>та</b></li> <li>Необхідність переливання компонентів крові аналогічна тій, що відзначається у пацієнтів без гемофілії</li> </ul>
<b>Задовільний</b>	Інтраопераційна та/або післяопераційна крововтрата дещо вища, ніж очікується у пацієнта без гемофілії (25–50 %), і вимагає додаткового лікування. <ul style="list-style-type: none"> <li>Є потреба у введенні додаткових (незапланованих) доз FVIII/FIX/препаратів обхідної дії <b>або</b></li> <li>Потреба у переливанні компонентів крові вища (не більше як удвічі), ніж очікувалося</li> </ul>
<b>Поганий/Відсутній</b>	Суттєва інтраопераційна та/або післяопераційна крововтрата, яка є значно вищою, ніж очікується у пацієнта без гемофілії (>50 %), вимагає втручання та не може бути пояснена іншою хірургічною/медичною причиною, окрім гемофілії. <ul style="list-style-type: none"> <li>Неочікувана гіпотензія або неочікуване переведення до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) у зв'язку з кровотечею <b>або</b></li> <li>Суттєво підвищений об'єм переливання компонентів крові (більше як удвічі), ніж очікувалося</li> </ul>

*Примітки:* Окрім оцінювання втрати крові під час операції, для оцінки хірургічної крововтрати можна, за необхідності, застосовувати рівні гемоглобіну до та після операції та кількість одиниць перелитої еритроцитарної маси. Хірургічний гемостаз повинен оцінювати хірург та/або анестезіолог, який брав участь у проведенні

операції, а медичні записи слід вести протягом 72 годин після хірургічного втручання. Хірургічні процедури можуть бути класифіковані як великі або малі. Великою хірургічною процедурою вважається така, що вимагає гемостатичної підтримки протягом періоду, що перевищує 5 послідовних днів.  
Скорочення: FIX — фактор IX; FVIII — фактор VIII; BIT — відділення інтенсивної терапії.

#### **Рекомендація 9.5.3:**

Для пацієнтів із гемофілією, яким необхідне хірургічне втручання, мають бути наявні концентрати факторів коагуляції в кількості, достатній для проведення операції та для післяопераційного застосування протягом часу, необхідного для відновлення та/або реабілітації.

#### **Рекомендація 9.5.4:**

ВФГ рекомендує, щоб у центрах, де проводяться хірургічні операції пацієнтам із гемофілією, було забезпечено адекватну лабораторну підтримку для надійного моніторингу рівнів факторів коагуляції в інтраопераційний період.

#### **Рекомендація 9.5.5:**

Для пацієнтів із легкою формою гемофілії А, яким проводиться хірургічне втручання, ВФГ рекомендує застосування ДДАВП для підтримки гемостазу, якщо у пацієнта спостерігається хороша терапевтична відповідь на ДДАВП при проведенні проби перед операцією.

**ПРИМІТКА.** ДДАВП не рекомендується для підтримки хірургічного гемостазу в пацієнтів із легкою формою гемофілії А, у яких відповідь на ДДАВП (підвищення рівнів активності FVIII у плазмі) є незадовільною, або яким ДДАВП протипоказаний (наприклад, пацієнтам із серйозним серцево-судинним захворюванням).

**ПРИМІТКА.** Враховуючи ризик тахіфілаксії, ДДАВП не слід застосовувати довше 3–5 днів, за винятком випадків, коли пацієнту може бути забезпечено ретельний нагляд та перехід на застосування концентрату факторів коагуляції у разі виникнення тахіфілаксії. Отже, якщо очікувана тривалість лікування перевищує 3–5 днів (наприклад, після великого хірургічного втручання) медпрацівники можуть взагалі уникати застосування ДДАВП.

**ПРИМІТКА.** ДДАВП є препаратом першого вибору для пацієнтів із легкою формою гемофілії А, щоб уникнути витрат на КФК, застосування концентратів FVIII та потенційного ризику розвитку інгібіторів, який підвищується зі збільшенням кількості введень.

**ПРИМІТКА.** З огляду на необхідність ретельного моніторингу, ведення таких пацієнтів мають здійснювати досвідчені гематологи.

#### **Рекомендація 9.5.6:**

У пацієнтів із гемофілією, яким проводиться хірургічне втручання, слід розглянути застосування антифібринолітиків і топічних гемостатичних препаратів, якщо потрібна допоміжна терапія додатково до замісної терапії концентратами факторів коагуляції.

#### **Рекомендація 9.5.7:**

Перед- і післяопераційне обстеження всіх пацієнтів із гемофілією А або В має включати скринінг на наявність інгібіторів та їх кількісне визначення.

#### **Рекомендація 9.5.8:**

Для пацієнтів із гемофілією, яким проводиться хірургічне втручання, ВФГ не рекомендує нейроаксіальну анестезію. Якщо вимагається нейроаксіальна анестезія, її слід проводити лише за наявності факторів коагуляції в достатній кількості, оскільки безпека нейроаксіальних процедур у пацієнтів із гемофілією не встановлено.

**ПРИМІТКА.** Визнається, що в деяких центрах нейроаксіальна анестезія є прийнятною для пацієнтів із гемофілією після відновлення гемостазу, тоді як в інших центрах ця процедура не вітається, і перевага віддається загальній анестезії.

#### Рекомендація 9.5.9:

Пацієнти з легкою формою гемофілії А та всі пацієнти з гемофілією, які вперше отримують інтенсивну замісну терапію концентратами факторів коагуляції, мають досить високий ризик розвитку інгібіторів, тому повинні пройти повторний скринінг на наявність інгібіторів через 4–12 тижнів після операції.

#### Рекомендація 9.5.10:

Для хірургічних пацієнтів із гемофілією В, яким необхідна інтенсивна замісна терапія, ВФГ не рекомендує застосування концентратів протромбінового комплексу (КПК) з огляду на ризик накопичення факторів коагуляції II, VII і X, що може супроводжуватися підвищенням ризику тромботичних ускладнень.

#### Рекомендація 9.5.11:

ВФГ рекомендує замісну терапію протягом щонайменше 3 днів при малих хірургічних процедурах і щонайменше 7–10 днів при великих хірургічних процедурах.

#### Рекомендація 9.5.12:

Для пацієнтів із гемофілією А або В, яким проводиться велике хірургічне втручання, ВФГ не рекомендує фармакологічну тромбoproфілактику.

### 9.6 Сексуальність

Люди з гемофілією можуть вести цілком нормальне статеве життя<sup>37</sup>. Хоча статеве здоров'я, як правило, недостатньо оцінюється при рутинному наданні допомоги людям із гемофілією, нещодавні дослідження показали, що поширеність проблем зі статевою активністю є суттєво вищою, ніж у загальній популяції<sup>38</sup>.

Ускладнення гемофілії можуть супроводжуватися порушенням статевої функції (відсутність лібідо або імпотенція). Біль, страх болю або аналгезія можуть впливати на сексуальне бажання, а гемофілічна артропатія може обумовлювати фізичні обмеження під час статевого акту.

Літній вік, внутрішньосуглобові крововиливи та функціональний стан суглобів призводять до погіршення статевого здоров'я; крім того, погане статеве здоров'я значною мірою пов'язане з погіршенням загального стану здоров'я<sup>38</sup>.

Люди з гемофілією повідомляють про скутість суглобів, яка впливає на їхнє статеве життя (53 %), біль у суглобах, пов'язаний зі статевою активністю (53 %) та відсутність адекватної інформації щодо статевої активності<sup>39</sup>.

Іноді статеві активність може спричинити внутрішньом'язові крововиливи (наприклад, у клубово-поперековий м'яз), що може вимагати активного лікування або спеціального консультування для зменшення ризику повторних випадків<sup>40</sup> (див. Розділ 10: «Ускладнення з боку опорно-рухового апарату»).

На статеве життя можуть впливати також ускладнення вірусних захворювань, наприклад, хронічного гепатиту С (ВГС) та ВІЛ-інфекції<sup>40</sup>.

Крім того, проблеми в статевому житті можуть бути спричинені хворобами, пов'язаними з віком (гіпертензія та цукровий діабет), а також прийомом деяких препаратів для лікування супутніх захворювань.

У деяких випадках ефективними можуть бути пероральні інгібітори фосфодіестерази-5 (силденафіл, тадалафіл). Слід зазначити, що ці препарати дещо пригнічують агрегацію

тромбоцитів *in vitro* та можуть спричинити носову кровотечу внаслідок закладеності носа.

Окрім фізичного впливу на статеве життя, у людей із гемофілією можуть виникати соціальні та психологічні проблеми, пов'язані зі статевим здоров'ям. Повідомлялося що на статеве життя людей із гемофілією впливають побоювання щодо виникнення крововиливу під час статевого акту, відсутність бажання, проблеми, пов'язані з відчуттям свого тіла, страх бути відторгненим, побічні ефекти лікарських засобів, біль та втома<sup>40</sup>.

Особливості культури в деяких країнах можуть впливати на рішення людини щодо того, чи обговорювати проблеми статевого здоров'я зі своїм лікарем. Оскільки люди можуть неохоче обговорювати подібні питання, усі фахівці з комплексного надання допомоги повинні вміти ініціювати такі розмови та заохочувати пацієнтів до обговорення свого статевого здоров'я та якості життя, і такий підхід слід застосовувати в рутинному процесі надання допомоги<sup>40</sup>.

Гематоспермія (помітна неозброєним оком наявність крові в спермі) часто зустрічається при гемофілії та може викликати суттєве занепокоєння у деяких людей та їхніх партнерів.

Гематоспермія рідко пов'язана із серйозними дисфункціями; тим не менше, глибинною причиною може бути більш серйозна патологія, що вимагає подальших обстежень.

#### **Рекомендація 9.6.1:**

**У дорослих пацієнтів із гемофілією слід виявляти проблеми статевого здоров'я в межах рутинного надання допомоги, щоб визначити можливі ефекти, пов'язані з віком, внутрішньосуглобовими крововиливами, болем і скутістю в суглобах, внутрішньом'язовими крововиливами (наприклад, у клубово-поперековий м'яз), які можуть іноді виникати при статевій активності.**

#### **Рекомендація 9.6.2:**

**Що стосується пацієнтів із гемофілією та супутніми захворюваннями, у яких можуть виникати ускладнення гемофілії, що супроводжуються порушенням статевої функції, ВФГ рекомендує працівникам центрів лікування гемофілії забезпечити всебічну соціально-психологічну підтримку, яка включає регулярне та комплексне обговорення статевої активності та якості життя.**

### **9.7 Соціально-психологічні проблеми**

Тяжка форма гемофілії асоційована із суттєвими соціально-психологічними та економічними проблемами у людей із гемофілією та їхніх опікунів<sup>41</sup>. Оскільки гемофілія може впливати на різні аспекти повсякденної діяльності та сімейного життя, психологічна та соціальна підтримка є важливими компонентами комплексного надання допомоги при гемофілії<sup>42</sup>.

Соціально-психологічна підтримка є важливим аспектом медичного обслуговування людей та родин, які живуть із гемофілією та пов'язаними з нею ускладненнями.

Зазвичай, цю функцію виконують соціальні працівники та/або інші працівники центрів комплексного надання допомоги. Основні функції:

- Забезпечити якомога більше інформації зрозумілою для пацієнта/членів родини мовою, яка б охоплювала всі аспекти надання допомоги, в тому числі фізичні, психологічні, емоційні та економічні чинники життя з гемофілією.
- Забезпечити соціально-психологічну підтримку та консультування для пацієнтів, їхніх батьків та інших членів родини (в тому числі здорових братів і сестер).
- Взаємодіяти та обговорювати лікування безпосередньо з дітьми з гемофілією, а не лише з їхніми батьками.
- Оцінювати та вирішувати проблеми, пов'язані з дотриманням режиму лікування.
- Допомогати пацієнтам розуміти та вирішувати питання та проблеми, пов'язані з навчанням

- у школі або з працевлаштуванням.
- Заохочувати пацієнтів та членів їхніх родин до утворення кола підтримки (наприклад, шляхом формування груп підтримки, приєднання до таких груп у центрі лікування гемофілії та до організацій пацієнтів).
  - Працювати в партнерстві з організацією пацієнтів, щоб навчати пацієнтів, членів їхніх родин і медпрацівників, та консультувати щодо надання допомоги при гемофілії.
  - У разі відсутності соціальних працівників, заручитися підтримкою місцевих організацій охорони здоров'я.
  - Заохочувати пацієнтів, членів їхніх родин та опікунів до обговорення питань або проблем, пов'язаних із психічним здоров'ям, як-от депресія або тривожність.
  - Розпізнавати попереджувальні ознаки хронічної втоми та депресії, які часто виникають при хронічних захворюваннях, та надавати рекомендації та ресурси для їх подолання.
  - Заохочувати пацієнтів до продуктивної та плідної діяльності вдома та на роботі.  
Див. нижче Підрозділ 9.9 «Медичні проблеми, пов'язані зі старінням» – «Соціально-психологічні проблеми, пов'язані зі старінням».

#### **Рекомендація 9.7.1:**

**Для пацієнтів із тяжкою формою гемофілії ВФГ рекомендує забезпечити соціально-психологічну підтримку, як складову частину комплексного надання допомоги при гемофілії, із залученням місцевих організацій охорони здоров'я у разі відсутності психологів або соціальних працівників.**

#### **Рекомендація 9.7.2:**

**ВФГ рекомендує, щоб центри лікування гемофілії допомагали пацієнтам із гемофілією та їхнім родинам утворювати групи або мережі підтримки та приєднуватися до них, а також заохочувати участь в організаціях пацієнтів.**

#### **Рекомендація 9.7.3:**

**ВФГ рекомендує запроваджувати в центрах лікування гемофілії та організаціях пацієнтів відповідні програми для допомоги літнім пацієнтам із гемофілією шляхом оцінки їхнього переходу на наступний віковий етап, оцінки та профілактики супутніх захворювань і функціональних порушень, оцінки когнітивної та емоційної функції, виявлення депресії та направлення на лікування, а також шляхом посилення соціальних зв'язків.**

### **9.8 Супутні захворювання**

Збільшення прогнозованої тривалості життя у людей із гемофілією (завдяки значному вдосконаленню надання допомоги при гемофілії, в тому числі наявності безпечних та ефективних КФК) супроводжується низкою нових проблем. У все більшій кількості людей із гемофілією розвиваються серйозні супутні хвороби, наприклад серцево-судинні, метаболічні та ниркові захворювання, а також рак/злоякісні новоутворення<sup>43</sup>.

У результаті центри лікування гемофілії все більше потребують експертної оцінки фахівців, яка раніше рідко була потрібною, наприклад, кардіологів, ендокринологів та онкологів<sup>44</sup>.

Загалом, супутні захворювання, які виникають у літніх пацієнтів із гемофілією, слід лікувати після консультації з відповідними фахівцями так само, як і в популяції пацієнтів такого самого віку без гемофілії, але лікування необхідно коригувати у випадках, коли ризик кровотечі підвищується внаслідок проведення інвазивних процедур або прийому лікарських засобів, які можуть спричинити кровотечу<sup>44</sup>.

#### **Рак/злоякісні новоутворення**

Ризик розвитку раку підвищується з віком, і це так само стосується літніх пацієнтів із

гемофілією<sup>45</sup>.

Є багато документальних підтверджень того, що у пацієнтів літнього віку з гемофілією вища інцидентність злоякісних новоутворень вірусного походження, спричинених ВІЛ (наприклад, неходжкінська лімфома, базальноклітинна карцинома, саркома Капоші) та ВГС (наприклад, гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК))<sup>46-48</sup>.

Не встановлено, чи впливає наявність гемофілії на поширеність інших типів раку у людей із гемофілією. Також невідомо, чи впливає гемофілія на клінічний перебіг злоякісного захворювання<sup>49-51</sup>.

Нещодавно проведені аналізи свідчать, що за винятком ГЦК внаслідок хронічного гепатиту, показники смертності від раку в цілому аналогічні у людей із гемофілією та в загальній популяції<sup>52</sup>.

Ризик кровотечі у людей із гемофілією та онкологічним захворюванням підвищується у разі наявності таких факторів<sup>44</sup>:

- проведення інвазивних діагностичних і терапевтичних процедур;
- тромбоцитопенія, індукована хіміотерапією та/або радіотерапією.

Отже, гемостатичну терапію слід застосовувати не лише епізодично під час інвазивних процедур, але також у вигляді тривалої профілактики у випадках тяжкої тромбоцитопенії внаслідок хіміотерапії та/або радіотерапії<sup>44</sup>.

Невідомо, яка кількість тромбоцитів є безпечною у пацієнтів із гемофілією та злоякісним захворюванням. Деякі експерти радять розглянути можливість профілактики шляхом замісної терапії концентратом недостатнього фактора коагуляції додатково до лікування тромбоцитопенії, якщо кількість тромбоцитів становить менше 30 г/л<sup>44</sup>, хоча попередні дослідження показали, що профілактику слід застосовувати у випадках, коли рівень тромбоцитів знижується до менше 50, враховуючи ризик кровотечі в центральну нервову систему (ЦНС) та інших серйозних кровотеч<sup>53</sup> (див. Розділ 7: «Лікування специфічних кровотеч» – Таблиця 7-2).

Оскільки власне тромбоцитопенія не чинить антитромботичного ефекту, доцільність антитромботичної профілактики слід розглянути при таких типах злоякісних захворювань, які асоційовані з високим ризиком тромбозу<sup>44</sup>.

Для пацієнтів із гемофілією, у яких діагностовано онкологічне захворювання, яке в загальній популяції супроводжується підвищеним ризиком розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), профілактика тромбоемболії може не бути необхідною, оскільки пацієнти з дефіцитом факторів коагуляції є відносно захищеними від розвитку ВТЕ<sup>53,54</sup>.

#### **Рекомендація 9.8.1:**

**Для пацієнтів із гемофілією ВФГ рекомендує скринінг на онкологічні захворювання відповідно до віку.**

#### **Рекомендація 9.8.2:**

**Для діагностики та лікування злоякісних захворювань у пацієнтів із гемофілією ВФГ рекомендує застосовувати адекватну замісну терапію концентратами факторів коагуляції тією мірою, як це необхідно для мінімізації ризику кровотечі.**

#### **Рекомендація 9.8.3:**

**Для пацієнтів із гемофілією, у яких хіміотерапія або радіотерапія супроводжується тяжкою тривалою тромбоцитопенією, ВФГ рекомендує безперервну профілактичну замісну терапію.**

#### **Рекомендація 9.8.4:**

**Пацієнтам із гемофілією, у яких діагностовано онкологічне захворювання, слід застосовувати такі самі протипухлинні препарати, які рекомендовані для загальної**

популяції.

#### **Рекомендація 9.8.5:**

Що стосується пацієнтів із гемофілією без інгібіторів, у яких діагностовано онкологічне захворювання, ВФГ рекомендує при прийнятті рішення щодо профілактики венозної тромбоемболії враховувати геморагічний і тромботичний ризик у кожного окремого пацієнта. Якщо така профілактика застосовується у пацієнтів, які отримують концентрати факторів коагуляції, її слід ретельно контролювати, щоб підтримувати концентрації факторів коагуляції на рівні, нижчому від діапазону ризику ВТЕ.

**ПРИМІТКА.** Якщо пацієнти з гемофілією без інгібіторів, у яких діагностовано рак, отримують фармакологічну профілактику, вона має бути такою самою, яка рекомендується для загальної популяції, за умови що застосовується відповідна замісна терапія концентратами факторів коагуляції та беручи до уваги, що заміщення факторів до рівнів, що перевищують норму, є потенційним фактором ризику ВТЕ.

#### **Порушення мозкового кровообігу/інсульт**

Пацієнти з гемофілією схильні до геморагічного інсульту, який є найбільш серйозним типом крововиливу в цій популяції; однак повідомлялося також про випадки ішемічного/тромботичного інсульту<sup>55,56</sup> (див. Розділ 7: «Лікування специфічних кровотеч» – Таблиця 7-2).

#### **Фібриляція передсердь**

Неклапанна фібриляція передсердь (ФП) є найбільш поширеним типом аритмії, вона пов'язана із суттєвим підвищенням ризику емболічного інсульту. Її поширеність у загальній популяції збільшується з віком, варіюючи від <0,1 % у пацієнтів молодше 55 років, до 3 % у пацієнтів віком 65–69 років та до 9 % у пацієнтів старше 80 років<sup>57-59</sup>.

Результати останніх досліджень свідчать, що поширеність фібриляції передсердь серед пацієнтів із гемофілією аналогічна тій, що реєструється у людей такого самого віку в загальній популяції<sup>60</sup>.

Немає даних, які свідчать про те, що пацієнти з гемофілією та фібриляцією передсердь захищені від тромбоемболічних ускладнень.

Лікування неклапанної фібриляції передсердь полягає в застосуванні стратегій контролю серцевого ритму, як кардіоверсія або абляція; проте ці стратегії не завжди виключають необхідність терапевтичної антикоагуляції<sup>54</sup>.

Відбір пацієнтів із гемофілією, які мають високі шанси на успішну кардіоверсію, має відбуватися в центрі лікування гемофілії за участю кардіолога<sup>44</sup>.

Оклюзія вушка лівого передсердя може бути варіантом для пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь, які мають високий ризик кровотечі та кардіоемболії<sup>61</sup>.

У пацієнтів без геморагічного діатезу терапевтичні рішення щодо антикоагуляції за наявності фібриляції передсердь приймаються на підставі зваженої оцінки індивідуального ризику інсульту за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc та ризику кровотечі, яка виникає внаслідок антикоагуляційної терапії (ризик кровотечі, асоційованої з антикоагуляцією при фібриляції передсердь в загальній популяції, розраховується за шкалою HAS-BLED)<sup>54</sup>.

Немає даних, які дозволяють підтвердити або відкинути гіпотезу, що у пацієнтів із гемофілією показники за шкалами CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc або HAS-BLED є однаково інформативними<sup>54,60</sup>.

Не існує науково обґрунтованих рекомендацій щодо лікування фібриляції передсердь у пацієнтів із гемофілією.

#### **Рекомендація 9.8.6:**

**Лікування пацієнтів із гемофілією та неклапанною фібриляцією передсердь мають**

здійснювати медичні бригади, до складу яких входять досвідчені гематологи та кардіологи.

#### **Рекомендація 9.8.7:**

**ВФГ** рекомендує, щоб при веденні пацієнтів із тяжкою або помірною формою гемофілії та фібриляцією передсердь враховувалися базальні рівні FVIII/FIX, ризик інсульту, визначений шляхом зваженої оцінки ризику інсульту, розрахованого за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, та прогнозованого ризику кровотечі, яка виникає внаслідок антикоагулянтної терапії, а також розглядалася доцільність припинення антикоагуляції у випадках, коли ризик інсульту нижчий, ніж ризик кровотечі.

#### **Рекомендація 9.8.8:**

Для пацієнтів із гемофілією та фібриляцією передсердь, які мають високий ризик кровотечі та тромбоемболії, **ВФГ** рекомендує оклюзію вушка лівого передсердя, особливо у разі неможливості застосування тривалої замісної терапії концентратом недостатнього фактора коагуляції.

**ПРИМІТКА.** Перед виконанням оклюзії вушка лівого передсердя у пацієнтів із гемофілією та фібриляцією передсердь необхідно в кожному окремому випадку провести оцінку ризику кровотечі та виконувати процедуру під наглядом кардіолога.

#### **Рекомендація 9.8.9:**

Для пацієнтів із гемофілією, у яких ризик неклапанної фібриляції передсердь є високим або перевищує ризик геморагічних ускладнень, **ВФГ** рекомендує ретельно розглянути доцільність застосування антикоагулянтів.

**ПРИМІТКА.** Вибір між пероральними антикоагулянтами прямої дії та антагоністами вітаміну К залежить від місцевих протоколів, наявності антидотів для нейтралізації дії антикоагулянтів, а також від можливості підтримувати адекватні залишкові рівні недостатнього фактора коагуляції.

**ПРИМІТКА.** Незважаючи на відсутність науково обґрунтованих даних щодо цього показання у пацієнтів із гемофілією, більшість експертів вважають, що у пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію з приводу фібриляції передсердь, залишкові концентрації недостатнього фактора коагуляції слід підтримувати на рівні  $\geq 15$ –30 МО/дл.

**ПРИМІТКА.** Оскільки відповіді на застосування перорального антикоагулянта прямої дії та антагоніста вітаміну К можуть варіюватися, рішення щодо застосування антикоагулянтної терапії слід приймати індивідуально для кожного пацієнта після консультації з кардіологом.

#### **Рекомендація 9.8.10:**

Пацієнтам із гемофілією, ускладненою інгібіторами, антитромботична терапія, як правило, протипоказана.

Необхідні подальші дослідження для оцінки безпечності антитромботичної терапії у пацієнтів із гемофілією А, ускладненою інгібіторами FVIII, які отримують еміцизумаб.

#### **Венозна тромбоемболія/тромбоз**

Вважається, що пацієнти з гемофілією захищені від венозної тромбоемболії (ВТЕ) завдяки дефіциту факторів коагуляції.

Спонтанна ВТЕ нечасто зустрічається у пацієнтів із гемофілією, в тому числі у пацієнтів зі спадковою тромбофілією; проте повідомлялося, що ВТЕ асоційована з хірургічними втручаннями (наприклад, із повною заміною колінного або стегнового суглоба



або з великими порожнинними операціями з приводу раку). Теоретично припускається, що в такій клінічній ситуації природний захист від ВТЕ ослаблюється при введенні високих доз концентратів недостатніх факторів коагуляції<sup>62-64</sup>.

Інтенсивна замісна терапія концентратом протромбінового комплексу (КПК) у пацієнтів із гемофілією В може призвести до накопичення факторів коагуляції II, VII і X, що може супроводжуватися підвищеним ризиком розвитку ВТЕ<sup>65</sup>.

Інтенсивна терапія препаратами обхідної дії також може бути асоційована з більш високим ризиком розвитку ВТЕ<sup>54,65</sup>.

Крім того, одночасне застосування еміцизумабу та активованого концентрату протромбінового комплексу (КАПК) може спричинити тромботичні ускладнення, в тому числі ВТЕ та тромботичну мікроангіопатію<sup>66</sup> (див. Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції»).

На цей час немає науково обґрунтованого консенсусу щодо менеджменту ВТЕ у пацієнтів із гемофілією. Висувається припущення, що можна застосовувати терапевтичні дози антикоагулянтів, якщо концентрація недостатнього фактора коагуляції підтримується на рівні, що перевищує 30 МО/дл<sup>44</sup> або 15 МО/дл<sup>54</sup>.

Гемостатична відповідь на препарати обхідної дії часто є непередбачуваною; отже, антитромботичні засоби слід застосовувати лише у пацієнтів із гемофілією та інгібіторами з високою відповіддю, які належать до групи найвищого ризику розвитку тромбозів. У рідкісних випадках, коли ризик невилікуваного тромбозу може перевищувати ризик геморагічних ускладнень, застосування антитромботичних препаратів є виправданим. (Що стосується пацієнтів із інгібіторами, див. Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції»).

#### **Рекомендація 9.8.11:**

**У пацієнтів із гемофілією, яким проводяться хірургічні процедури та які мають високий ризик розвитку венозної тромбоемболії (наприклад, при проведенні великих ортопедичних хірургічних операцій, великих порожнинних операцій з приводу раку або при тривалій іммобілізації після хірургічного втручання), ВФГ рекомендує в кожному окремому випадку оцінювати ризик ВТЕ.**

#### **Рекомендація 9.8.12:**

**У пацієнтів із гемофілією, яким проводиться хірургічне втручання, асоційоване з високим ризиком венозної тромбоемболії та геморагічних ускладнень, ВФГ рекомендує розглянути можливість застосування механічних методів тромбoproфілактики.**

**ПРИМІТКА.** На відміну від фармакологічної тромбoproфілактики, механічні методи не асоційовані з ризиком геморагічних ускладнень.

#### **Рекомендація 9.8.13:**

**У пацієнтів із гемофілією, у яких співвідношення ризику кровотечі та ризику розвитку венозної тромбоемболії свідчить на користь фармакологічної тромбoproфілактики, ВФГ рекомендує застосовувати таку саму практику, як і в загальній популяції, за умови отримання адекватної замісної терапії.**

**ПРИМІТКА.** Перед прийняттям рішення щодо антикоагулянтної терапії у пацієнтів із гемофілією завжди слід в кожному окремому випадку оцінювати геморагічний і тромботичний ризики. У деяких пацієнтів із гемофілією ризик неконтрольованої кровотечі може перевищувати користь антикоагуляції.

#### **Рекомендація 9.8.14:**

**Пацієнтам із гемофілією без інгібіторів ВФГ рекомендує застосовувати профілактичні дози антикоагулянтів лише після забезпечення контролю гемостазу шляхом адекватної замісної терапії.**

**ПРИМІТКА.** Якщо ризик неконтрольованої кровотечі перевищує користь антикоагуляції, застосовувати антикоагулянти не можна.

**ПРИМІТКА.** Ця рекомендація не стосується пацієнтів із гемофілією, ускладненою інгібіторами, яким антикоагулянти взагалі протипоказані.

**Рекомендація 9.8.15:**

У пацієнтів із гемофілією без інгібіторів, у яких виникає гострий епізод венозної тромбоемболії, ВФГ рекомендує застосовувати високоінтенсивну антикоагуляцію мінімальної тривалості, із забезпеченням заміщення фактора коагуляції та під ретельним клінічним і лабораторним контролем.

**ПРИМІТКА.** Ця рекомендація не стосується пацієнтів із гемофілією, ускладненою інгібіторами, яким антикоагулянти взагалі протипоказані.

Необхідні подальші дослідження для оцінки безпечності антитромботичної терапії у пацієнтів із гемофілією А, ускладненою інгібіторами FVIII, які отримують еміцизумаб.

**Метаболічний синдром**

Метаболічний синдром пов'язаний із ожирінням та відсутністю фізичної активності, що часто буває у літніх людей із гемофілією внаслідок тяжкої гемофілічної артропатії<sup>43</sup>.

Ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) є серйозною проблемою зі здоров'ям у розвинених країнах як у загальній популяції, так і серед людей із гемофілією<sup>67</sup>. Кількість пацієнтів із гемофілією, які мають надлишкову вагу, також зростає<sup>68</sup>.

Ожиріння впливає на фізичну активність як у дітей<sup>69</sup>, так і в дорослих<sup>70</sup>. Хоча було проведено лише кілька досліджень з оцінки впливу ожиріння на кінцеві результати, специфічні для гемофілії, є дані, що надмірна маса тіла чинить суттєвий вплив на діапазон руху та функціональний стан суглобів нижніх кінцівок, а також на біль у суглобах, що може сильно впливати на загальну якість життя<sup>71,72</sup>.

Надмірна вага та ожиріння можуть впливати на частоту крововиливів різним чином: у деяких пацієнтів із надмірною вагою/ожирінням спостерігається менша частота випадків крововиливу, але це може пояснюватися нижчими рівнями фізичної активності; з іншого боку, у огрядних пацієнтів із гемофілією відзначається більша частота внутрішньосуглобових крововиливів, ніж у пацієнтів із гемофілією, які не мають ожиріння<sup>70</sup>.

У пацієнтів із гемофілією, які мають ожиріння, венозний доступ ускладнений, що може обмежувати їхню здатність до самостійної інфузії та, відповідно, супроводжуватися нижчою прихильністю до профілактичної терапії<sup>73</sup>. Нижча прихильність до профілактики у пацієнтів із гемофілією, які мають ожиріння, може призвести до збільшення частоти внутрішньосуглобових крововиливів та врешті-решт погіршити перебіг гемофілічної артропатії та остеоартриту<sup>70</sup>.

У пацієнтів із гемофілією, які мають надмірну вагу або ожиріння, відновлення факторів коагуляції відрізняється. У дітей із ожирінням медіана коефіцієнта відновлення рівня FVIII становила 2,65, а у дітей із нормальною масою тіла — 1,9474,<sup>75</sup>.

У деяких пацієнтів із ожирінням може бути ефективною доза, розрахована на масу тіла без урахування жиру, що зменшує вартість лікування препаратами, дози яких розраховуються залежно від ваги. Однак, щоб визначити ідеальну дозу, у кожного пацієнта необхідно дослідити фармакокінетику, в тому числі визначити залишкові та пікові рівні препарату, а також рівні факторів коагуляції в додаткові моменти часу.

Контроль маси тіла слід рекомендувати усім пацієнтам у центрах лікування гемофілії як складову частину програми зміцнення здоров'я. Програма має включати такі компоненти:

- навчання з раціонального харчування для батьків дітей із гемофілією та для дорослих із гемофілією;
- програми контролю маси тіла;
- психологічна підтримка;
- комплекси фізичних вправ (бажано під контролем фахівця з фізичної терапії в центрі);

- фармакологічна терапія;
- бариатрична хірургія;
- співпраця з фахівцями з медико-хірургічного лікування ожиріння або направлення до них на консультацію.

Застосування бариатричної хірургії можливе у людей із гемофілією, які мають морбідне ожиріння<sup>76</sup>.

#### **Рекомендація 9.8.16:**

**У пацієнтів із гемофілією слід регулярно вимірювати зріст і вагу, щоб контролювати індекс маси тіла.**

#### **Рекомендація 9.8.17:**

**Пацієнтів із гемофілією, які мають надмірну вагу або ожиріння, слід направляти на консультацію щодо правильного харчування та/або контролю ваги.**

#### **Рекомендація 9.8.18:**

**Пацієнти з гемофілією, які мають ожиріння, повинні отримувати замісну терапію концентратами FVIII/ FIX на основі маси тіла без урахування жиру після індивідуальної оцінки фармакокінетики.**

### **Цукровий діабет**

Поширеність цукрового діабету у людей із гемофілією вивчена недостатньо, однак було встановлено, що вона є вищою серед людей із гемофілією, ніж у загальній популяції<sup>43</sup>.

Якщо показане лікування інсуліном, можна виконувати підшкірні ін'єкції без ризику кровотечі та необхідності заміщення факторів коагуляції<sup>37</sup>.

Більша маса тіла/ІМТ є основним фактором ризику розвитку не лише цукрового діабету, а й атеросклерозу, серцево-судинних захворювань та подальшого ураження артропатичних суглобів. Отже, рекомендується регулярна фізична активність та фізична терапія, спрямована на профілактику подальшого погіршення стану суглобів<sup>43</sup>.

#### **Рекомендація 9.8.19:**

**Пацієнтам із гемофілією слід проводити такий самий скринінг на діабет, як і в загальній популяції.**

#### **Рекомендація 9.8.20:**

**Для лікування пацієнтів із гемофілією та діабетом слід застосовувати такі самі стратегії менеджменту для контролю діабету, як і в загальній популяції; якщо показане лікування інсуліном, можна виконувати підшкірні ін'єкції без ризику кровотечі та необхідності заміщення факторів коагуляції.**

### **Ниркові захворювання**

У пацієнтів із гемофілією ниркові захворювання виникають із вищою частотою, ніж у загальній популяції. Крім того, у пацієнтів із гемофілією імовірність смерті від ниркового захворювання приблизно в 50 разів вища, ніж у загальній популяції<sup>45</sup>.

Вища частота ниркових захворювань у літніх людей із гемофілією, імовірно, обумовлена низкою супутніх факторів ризику, у тому числі таких<sup>44,45</sup>:

- літній вік;
- належність до іншої популяції, ніж європейці зі світлою шкірою;
- гіпертензія;
- наявність в анамнезі ниркових крововиливів і гематурії, що потенційно може спричинити пошкодження структури нирок;
- ВІЛ-інфекція та комбінована антиретровірусна терапія;

◦ застосування антифібринолітичних амінокислот.

Таким чином, у пацієнтів із гемофілією може підвищуватися необхідність діалізу<sup>44</sup>.

У пацієнтів, які потребують замісної ниркової терапії, вибір між перитонеальним діалізом і гемодіалізом залежить від специфічних для пацієнта факторів, таких як підвищений ризик інфекцій у пацієнтів із цирозом та/або асцитом<sup>45</sup>.

Теоретично перевагу слід віддавати перитонеальному діалізу, оскільки він вимагає застосування факторів коагуляції лише під час введення катетера; проте процедура асоційована з високим ризиком перитонеальних інфекцій, особливо у пацієнтів, інфікованих ВГС та ВІЛ. Тому перевагу часто віддають гемодіалізу із застосуванням гепарину та однієї дози КФК до та після кожної процедури<sup>44</sup>.

Якщо обирається гемодіаліз, центральний венозний доступ є обов'язковим. Перед розташуванням пристрою концентрація факторів коагуляції має становити 80–100 МО/дл, а надалі підтримуватися на рівні 50–70 МО/дл протягом 3 днів після процедури<sup>45,77</sup>.

### **Остеопороз**

Було встановлено, що у людей із гемофілією мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) є нижчою. З нижчою МЩКТ пов'язана більша кількість артропатичних суглобів, втрата рухливості суглобів та атрофія м'язів, що призводить до відсутності активності<sup>78,79</sup>.

Не з'ясовано, чи потребують пацієнти з гемофілією рутинного моніторингу кісткової маси. Такий моніторинг можна рекомендувати пацієнтам із високим ризиком або декількома факторами ризику.

У молодих пацієнтів слід заохочувати вправи з ваговим навантаженням та відповідні види спорту, які стимулюють розвиток і підтримання належної щільності кісткової тканини (якщо це дозволяє здоров'я суглобів), щоб нарощувати кісткову масу та зменшувати ризик остеопорозу в зрілому віці.

У пацієнтів із вираженою остеопенією слід розглянути необхідність додаткового прийому кальцію та вітаміну D або біфосфонатів, а перед початком довгострокової терапії біфосфонатами слід провести оцінку стану зубів<sup>80,81</sup>.

*Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу вітамін D - ергокальциферол*

### **Дегенеративні захворювання суглобів**

З віком ураження суглобів прогресує майже лінійним чином у пацієнтів не лише з тяжкою, а і з помірною формою гемофілії<sup>44</sup>.

До супутніх факторів належать остеопороз та остеопенія, сидячий спосіб життя, надмірна маса тіла та ожиріння<sup>44</sup>.

Враховуючи підвищену частоту морбідності суглобів, необхідними є стратегії профілактики. Хоча вторинна профілактика зменшує частоту випадків кровотечі, її ефективність для покращення ортопедичної функції чітко не встановлена<sup>45</sup>.

Див. також Розділ 10: «Ускладнення з боку опорно-рухового апарату».

#### **Рекомендація 9.8.21:**

**Усіх пацієнтів із гемофілією слід заохочувати до регулярної фізичної активності та адекватного споживання кальцію та вітаміну D.**

**ПРИМІТКА.** Пацієнти з гемофілією, які мають порушення опорно-рухового апарату та травми, повинні отримувати фізичну терапію та проходити реабілітацію під наглядом фахівця з фізичної терапії, який має досвід роботи з людьми з гемофілією.

#### **Рекомендація 9.8.22:**

**Пацієнти з гемофілією, які мають остеопороз, остеопоротичний перелом або у яких**

**підвищений ризик переломів, мають отримувати індивідуально підібрані антиостеопоротичні препарати.**

### **9.9 Медичні проблеми віку**

Див. також Підрозділ 9.8 «Супутні захворювання», де обговорюються рак і злоякісні новоутворення, порушення мозкового кровообігу, інсульт, фібриляція передсердь, венозна тромбоемболія, тромбоз, метаболічний синдром, цукровий діабет, захворювання нирок та дегенеративне захворювання суглобів.

Велике значення має регулярне навчання та консультиування літніх людей щодо важливості повідомляти фахівцям з лікування гемофілії про проблеми зі здоров'ям, щоб отримати належне лікування.

Літнім пацієнтам із гемофілією необхідний такий самий, доступ до навчання щодо усвідомленого ставлення до здоров'я, як і пацієнтам без гемофілії, а також застосування превентивних стратегій для зменшення ризику захворюваності, пов'язаної з віком.

Фахівці з лікування гемофілії повинні брати активну участь в усуненні проблем та ускладнень, пов'язаних із наданням допомоги літнім людям, та забезпечувати ретельне обговорення та узгодження планів лікування.

Пацієнтам із легкою формою гемофілії може бути необхідним спеціальне навчання з фокусом уваги на потенційні проблеми, пов'язані з гемофілією та іншими хворобами.

#### **Рекомендація 9.9.1:**

**За рекомендацією ВФГ літні пацієнти з гемофілією повинні мати такий самий доступ до навчання з питань здоров'я та превентивних стратегій для зменшення ризику супутніх захворювань, пов'язаних із віком, як і в загальній популяції.**

#### **Рекомендація 9.9.2:**

**За рекомендацією ВФГ фахівці з лікування гемофілії повинні брати активну участь в усуненні проблем та ускладнень, пов'язаних із наданням допомоги літнім людям, та забезпечувати ретельне обговорення та узгодження планів лікування.**

### **Гіпертонія**

Дослідження показали, що люди з гемофілією мають вищий середній артеріальний тиск, удвічі більшу ймовірність розвитку гіпертензії та використовують більше антигіпертензивних препаратів порівняно з загальною популяцією<sup>82,83</sup>.

Гіпертензія асоційована зі стандартними факторами ризику такими, як літній вік, цукровий діабет, дисліпідемія, високий ІМТ та ожиріння; проте причини вищої поширеності гіпертензії серед пацієнтів із гемофілією залишаються невстановленими<sup>84,85</sup>.

Гіпертензія є добре відомим фактором ризику серцево-судинних захворювань, ниркових захворювань і внутрішньочерепного крововиливу. Все це може становити суттєву проблему при наданні допомоги пацієнтам із гемофілією<sup>84</sup>.

З огляду на підвищений ризик кровотечі у пацієнти з гіпертензією та гемофілією повинні отримувати відповідне лікування та регулярно перевіряти артеріальний тиск.

За відсутності інших факторів серцево-судинного ризику систолічний артеріальний тиск слід підтримувати на рівні  $\leq 130$  мм рт. ст., а діастолічний — на рівні  $\leq 80$  мм рт. ст.

#### **Рекомендація 9.9.3:**

**ВФГ рекомендує в усіх пацієнтів із гемофілією регулярно вимірювати артеріальний тиск у межах стандартного надання допомоги.**

**ПРИМІТКА.** Ця рекомендація ґрунтується на даних, які свідчать про вищу поширеність артеріальної гіпертензії серед пацієнтів із гемофілією незалежно від віку,

ніж у чоловіків у загальній популяції.

#### **Рекомендація 9.9.4:**

Для пацієнтів із гемофілією ВФГ рекомендує такий самий менеджмент артеріальної гіпертензії, як і в загальній популяції.

**ПРИМІТКА.** Пацієнтів із гемофілією, у яких було діагностовано гіпертензію, можна лікувати в центрі лікування гемофілії або направляти до закладів первинної медичної допомоги, залежно від місцевої системи охорони здоров'я та прийнятої практики.

#### **Ішемічна хвороба серця**

Наявні дані свідчать, що частота розвитку атеросклерозу серед людей із гемофілією є такою самою, як і в загальній популяції<sup>86,87</sup>.

З іншого боку, серед пацієнтів із гемофілією нижчі показники серцево-судинної смертності, ніж у загальній популяції (імовірно за все, це пояснюється нижчим виробленням тромбіну в точці розриву бляшки)<sup>87,88</sup>.

Не встановлено, чи може все більш поширене застосування профілактики у літніх людей із гемофілією призвести до підвищення серцево-судинної смертності<sup>89</sup>.

У людей із тяжкою, помірною та легкою формою гемофілії може розвинути виражена ішемічна хвороба серця. Лікування таких випадків слід визначати в кожному випадку індивідуально та забезпечити тісну співпрацю фахівців з лікування гемофілії та кардіологів.

Прийняття рішення щодо антитромботичної терапії у пацієнтів зі вродженою тенденцією до кровотеч є особливо складним; нещодавнє дослідження показало, що антитромбоцитарні та антикоагулянтні препарати збільшують частоту випадків тяжкої кровотечі у пацієнтів із гемофілією (співвідношення шансів (СШ) = 3,5)<sup>90</sup>.

Розглядаючи можливість антитромботичної терапії у пацієнтів із гемофілією, слід оцінювати такі аспекти<sup>54</sup>:

- фенотип кровотечі у пацієнта;
- інтенсивність антитромботичної терапії;
- тривалість запланованої терапії;
- властивості антитромботичного препарату.

Медпрацівники, які працюють із пацієнтами з гемофілією, повинні проводити з ними навчання щодо серцево-судинного ризику та заохочувати до зменшення ризиків (паління, ожиріння, фізичні вправи) або оптимізації (гіпертензія, гіперліпідемія)<sup>89</sup>.

#### **Рекомендація 9.9.5:**

Пацієнтам із гемофілією слід проводити такий самий скринінг та лікування окремих факторів ризику серцево-судинних захворювань, як і в загальній популяції.

#### **Рекомендація 9.9.6:**

Пацієнти з гемофілією, які мають серцево-судинні захворювання, повинні отримувати рутинну медичну допомогу, адаптовану саме до їхньої ситуації, після консультації з кардіологом.

#### **Рекомендація 9.9.7:**

Для пацієнтів із гемофілією без інгібіторів, у яких діагностовано серцево-судинне захворювання, ВФГ рекомендує таке саме лікування, яке застосовується в загальній популяції, за винятком необхідності додаткового коригування порушеного гемостазу за допомогою концентратів факторів коагуляції.

**ПРИМІТКА.** Перед тим, як приймати рішення щодо стратегії лікування пацієнтів із гемофілією, слід у кожному конкретному випадку оцінити геморагічний і

тромботичний ризику і тяжкість серцевого захворювання та отримати консультацію кардіолога.

#### Рекомендація 9.9.8:

Серед пацієнтів із гемофілією та інгібіторами з високою відповіддю ВФГ рекомендує обмежити застосування антитромботичних препаратів тим пацієнтам, у яких ризик невилікуваного тромбозу перевищує ризик геморагічних ускладнень.

**ПРИМІТКА.** Ця рекомендація ґрунтується на спостереженні, що гемостатична відповідь на препарати обхідної дії часто є непередбачуваною.

**ПРИМІТКА.** Необхідні подальші дослідження для оцінки безпечності антитромботичної терапії у пацієнтів, які отримують еміцизумаб.

#### Рекомендація 9.9.9:

З огляду на відсутність опублікованих даних щодо антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із гемофілією, ВФГ рекомендує ретельно оцінювати геморагічний і тромботичний ризику у кожного окремого пацієнта.

**ПРИМІТКА.** Пропонується підтримувати залишкові концентрації недостатнього фактора коагуляції на рівні  $\geq 15\text{--}30$  МО/дл протягом двокомпонентної антитромбоцитарної терапії та  $\geq 1\text{--}5$  МО/дл протягом однокомпонентної антитромбоцитарної терапії; однак стратегію лікування необхідно підбирати індивідуально для кожного пацієнта.

**ПРИМІТКА.** Рішення щодо застосування антитромбоцитарної терапії пацієнтам із гемофілією завжди слід приймати після консультації з кардіологом.

#### Рекомендація 9.9.10:

З огляду на відсутність опублікованих даних щодо пацієнтів із гемофілією, яким проводиться черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), ВФГ рекомендує ретельно оцінювати геморагічний і тромботичний ризику у кожного окремого пацієнта.

**ПРИМІТКА.** У пацієнтів із гемофілією без інгібіторів, яким проводиться ЧКВ, пропонується підтримувати концентрацію недостатнього фактора коагуляції на максимальному рівні 80–100 МО/дл протягом періоду застосування терапевтичних доз антитромботичних препаратів; однак стратегію лікування необхідно підбирати індивідуально для кожного пацієнта.

**ПРИМІТКА.** Рішення щодо застосування антитромботичної терапії за цим показанням завжди слід приймати після консультації з кардіологом.

#### Рекомендація 9.9.11:

З огляду на відсутність опублікованих даних щодо пацієнтів із гемофілією, яким проводилося аортокоронарне шунтування (АКШ), ВФГ рекомендує ретельно оцінювати геморагічний і тромботичний ризику у кожного окремого пацієнта.

**ПРИМІТКА.** У пацієнтів із гемофілією без інгібіторів, яким проводиться АКШ, як і при інших серйозних хірургічних процедурах, пропонується підтримувати концентрацію недостатнього фактора коагуляції на максимальному рівні 80–100 МО/дл перед, під час та після АКШ, доки не буде досягнуте достатнє загоснення рани; однак стратегію лікування слід підбирати індивідуально для кожного пацієнта.

**ПРИМІТКА.** Рішення щодо застосування антитромботичної терапії за цим показанням завжди слід приймати після консультації з кардіологом.

#### Рекомендація 9.9.12:

З огляду на відсутність опублікованих даних щодо пацієнтів із гемофілією та інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, яким не підходить раннє черезшкірне

коронарне втручання, ВФГ рекомендує ретельно оцінювати ризик кровотечі та ступінь тяжкості серцевого захворювання індивідуально у кожного пацієнта.

**ПРИМІТКА.** Застосування фібринолітичної терапії можна розглядати лише після повної корекції гемостазу шляхом заміщення недостатнього фактора коагуляції.

**ПРИМІТКА.** Рішення щодо застосування фібринолітичної терапії за цим показанням завжди слід приймати після консультації з кардіологом.

#### **Рекомендація 9.9.13:**

**У випадках, коли пацієнтам із гемофілією показана заміна серцевого клапана, оптимальним варіантом має бути біологічний штучний клапан, щоб уникнути необхідності безстрокової антикоагуляції.**

#### *Гіперхолестеринемія*

Повідомляється, що середні рівні холестерину в пацієнтів із гемофілією нижчі, ніж у загальній популяції<sup>91</sup>. Рівні холестерину (загальний холестерин, фракції ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ)) необхідно вимірювати у літніх пацієнтів із гемофілією, які мають ризик серцево-судинних захворювань.

Якщо рівні холестерину високі, призначається лікування. Як правило, співвідношення загального холестерину та ЛПВЩ не має перевищувати 8.

#### **Рекомендація 9.9.14:**

**У пацієнтів із гемофілією лікування гіперхолестеринемії має бути таким самим, як у загальній популяції.**

#### **Соціально-психологічні проблеми віку**

У літніх пацієнтів із гемофілією інвалідизація та болісна артропатія можуть вплинути на якість життя та призвести до втрати самостійності<sup>92</sup>.

У літніх пацієнтів можуть виникати неочікувані емоційні сплески, пов'язані зі спогадами про негативний досвід у зв'язку з гемофілією в юності (наприклад, про госпіталізацію)<sup>89</sup>.

Щоб покращити якість життя та зберегти самостійність, показані заходи для адаптації вдома або на роботі та відповідне лікування болю.

Активну соціально-психологічну підтримку має надавати соціальний працівник, медсестра з досвідом роботи з пацієнтами з гемофілією, лікар та/або психолог.

Щорічне обстеження пацієнта в центрі лікування гемофілії є слушною нагодою оцінити та задовольнити потреби, які з віком змінюються. За потреби та за взаємною згодою слід розглянути надання пацієнту відповідних послуг і ресурсів.

#### **Рекомендація 9.9.15:**

**Оскільки у дорослих людей із гемофілією в процесі старіння виникає багато змін в особистому та соціальному житті, ВФГ рекомендує забезпечити активну соціально-психологічну оцінку та підтримку в зв'язку зі зміною їхніх потреб.**

#### *Оцінка якості життя*

У людей із гемофілією можуть виникати різні соціально-психологічні проблеми, які впливають на загальне самопочуття. Оцінка якості життя може:

- допомогти визначити сприйняття пацієнтом стану свого здоров'я та своїх потреб;
- допомогти отримати дані щодо клінічних результатів, які можуть покращити якість надання допомоги;
- слугувати методом швидкого скринінгу для виявлення окремих пацієнтів або цілих



популяцій, які можуть потребувати більш детальної оцінки стану здоров'я та потреб, пов'язаних із якістю життя;

- ° виявити індивідуальні та загальні потреби пацієнтів в отриманні знань та/або навчанні, щоб покращити самостійне управління медичним станом.

Див. також Розділ 11: «Оцінка результатів лікування».

## ЛІТЕРАТУРА

1. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-56.
2. Ljung R, Tedgard U. Genetic counseling of hemophilia carriers. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(1):31-36.
3. Lee CA, Chi C, Pavord SR, et al. 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;12(4):301-336.
4. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol*. 1975;30(4):447-456.
5. Mauser-Bunschoten EP. *Symptomatic Carriers of Hemophilia. Treatment of Hemophilia Monograph No. 46*. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2008. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1202.pdf>. Accessed September 18, 2019.
6. Byams VR, Kouides PA, Kulkarni R, et al. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States Haemophilia Treatment Centres. *Haemophilia*. 2011;17(Suppl 1):6-13.
7. Pai M, Chan A, Barr R. How I manage heavy menstrual bleeding. *Br J Haematol*. 2013;162(6):721-729.
8. Lambert C, Meite ND, Sanogo I, et al. Hemophilia carrier's awareness, diagnosis, and management in emerging countries: a cross-sectional study in Cote d'Ivoire (Ivory Coast). *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):26.
9. Alabek M, Mohan R, Raia M. *Genetic Counselling for Hemophilia. Treatment of Hemophilia Monograph No. 25*. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2015. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1160.pdf>. Accessed February 12, 2020.
10. Gillham A, Greyling B, Wessels TM, et al. Uptake of genetic counseling, knowledge of bleeding risks and psychosocial impact in a South African cohort of female relatives of people with hemophilia. *J Genet Couns*. 2015;24(6):978-986.
11. Genetics Working Party on behalf of the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Clinical Genetics Services for Haemophilia*; 2018. [http://www.ukhcd.org/wp-content/uploads/2015/12/Guidelines\\_on\\_genetics\\_services\\_for\\_haemophilia\\_v5-3\\_1\\_final.pdf](http://www.ukhcd.org/wp-content/uploads/2015/12/Guidelines_on_genetics_services_for_haemophilia_v5-3_1_final.pdf). Accessed May 4, 2020.
12. von der Lippe C, Frich JC, Harris A, Solbraekke KN. "It was a lot tougher than I thought it would be": a qualitative study on the changing nature of being a hemophilia carrier. *J Genet Couns*. 2017;26(6):1324-1332.
13. 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):584-592.
14. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(1):56-64.
15. James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al. Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. *Haemophilia*. 2016;22(6):912-918.
16. Dunkley S, Curtin JA, Marren AJ, Heavener RP, McRae S, Curnow JL. Updated Australian consensus statement on management of inherited bleeding disorders in pregnancy. *Med J Aust*. 2019;210(7):326-332.

17. James AH, Konkle BA, Kouides P, et al. Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. *Haemophilia*. 2015;21(1):81-87.
18. Kadir RA, Davies J, Winikoff R, et al. Pregnancy complications and obstetric care in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2013;19(Suppl 4):1-10.
19. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, Chadduck WM, Elser JM. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates: causes and management. *Am J Dis Child*. 1989;143(9):1107-1110.
20. Girgis MR, Gusba L, Kuriakose P. Management of haemophilia carriers around the time of their delivery: phenotypic variation requiring customization of management. *Haemophilia*. 2018;24(3):e128-e129.
21. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):29-36.
22. Canadian Hemophilia Society. *All About Carriers: A Guide for Carriers of Hemophilia A and B*. Montreal, QC: Canadian Hemophilia Society; 2007. <https://www.hemophilia.ca/files/All%20About%20Carriers.pdf>. Accessed September 18, 2019.
23. Chalmers E, Williams M, Brennan J, et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol*. 2011;154(2):208-215.
24. James AH. Bleeding and the management of hemorrhagic disorders in pregnancy. In: Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA, eds. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013:616-626.
25. Saraiya M, Green CA, Berg CJ, Hopkins FW, Koonin LM, Atrash HK. Spontaneous abortion-related deaths among women in the United States—1981-1991. *Obstet Gynecol*. 1999;94(2):172-176.
26. Kearney S, Sharathkumar A, Rodriguez V, et al. Neonatal circumcision in severe haemophilia: a survey of paediatric haematologists at United States Hemophilia Treatment Centers. *Haemophilia*. 2015;21(1):52-57.
27. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia*. 2017;23(2):207-214.
28. Haghpanah S, Ardeshiri R, Zahedi Z, Golzadeh MH, Silavizadeh S, Karimi M. Attitudes and practices with regard to circumcision in haemophilia patients in Southern Iran. *Haemophilia*. 2013;19(3):e177-e178.
29. Seck M, Sagna A, Gueye MS, et al. Circumcision in hemophilia using low quantity of factor concentrates: experience from Dakar, Senegal. *BMC Hematol*. 2017;17:8.
30. Elalfy MS, Elbarbary NS, Eldebeiky MS, El Danasoury AS. Risk of bleeding and inhibitor development after circumcision of previously untreated or minimally treated severe hemophilia A children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(5):485-493.
31. Platokouki H, Fischer K, Gouw SC, et al. Vaccinations are not associated with inhibitor development in boys with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;24(2):283-290.
32. Englbrecht JS, Pogatzki-Zahn EM, Zahn P. [Spinal and epidural anesthesia in patients with hemorrhagic diathesis: decisions on the brink of minimum evidence?] *Anaesthesist*. 2011;60(12):1126-1134.
33. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
34. Batty P, Austin SK, Khair K, et al. Treatment burden, haemostatic strategies and real world inhibitor screening practice in non-severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2017;176(5):796-804.
35. Schütte LM, Cnossen MH, van Hest RM, et al. Desmopressin treatment combined with clotting factor VIII concentrates in patients with non-severe haemophilia A: protocol for a multicentre single-armed trial, the DAVID study. *BMJ Open*. 2019;9(4):e022719.
36. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD009961.

37. 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;15(4):853-863.
38. Chai-Adisaksopha C, Skinner M, Curtis R, et al. Sexual health in patients with hemophilia: the insights from the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) study. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):2141.
39. Tobase P, Mahajan A, Francis D, Leavitt AD, Giermasz A. A gap in comprehensive care: sexual health in men with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(4):e389-e391.
40. Blamey G, Buranahirun C, Buzzi A, et al. Hemophilia and sexual health: results from the HERO and B-HERO-S studies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2019;10:243-255.
41. O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego DG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHEMA study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):106.
42. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia*. 1999;5(2):77-83.
43. Zimmermann R, Staritz P, Huth-Kuhne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: a focus on cardiology. *Thromb Res*. 2014;134(Suppl 1):S48-S52.
44. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256-5263.
45. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:41-47.
46. Franchini M, Lippi G, Montagnana M, et al. Hemophilia and cancer: a new challenge for hemophilia centers. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(4):374-377.
47. Tradati F, Colombo M, Mannucci PM, et al. A prospective multi-center study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C: the Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood*. 1998;91(4):1173-1177.
48. Thalappillil A, Ragni MV, Comer DM, Yabes JG. Incidence and risk factors for hepatocellular cancer in individuals with haemophilia: a National Inpatient Sample study. *Haemophilia*. 2019;25(2):221-228.
49. Miesbach W, Alesci S, Krekeler S, Seifried E. Comorbidities and bleeding pattern in elderly haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2009;15(4):894-899.
50. Walker IR, Julian JA. Causes of death in Canadians with haemophilia 1980-1995: Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. *Haemophilia*. 1998;4(5):714-720.
51. Hermans C, de Moerloose P, Dolan G. Clinical management of older persons with haemophilia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;89(2):197-206.
52. Dunn AL, Austin H, Soucie JM. Prevalence of malignancies among U.S. male patients with haemophilia: a review of the Haemophilia Surveillance System. *Haemophilia*. 2012;18(4):532-539.
53. Ragni MV, Bontempo FA, Myers DJ, Kiss JE, Oral A. Hemorrhagic sequelae of immune thrombocytopenic purpura in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs. *Blood*. 1990;75(6):1267-1272.
54. Martin K, Key NS. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood*. 2016;128(2):178-184.
55. Girolami A, Silvia F, Elisabetta C, Edoardo P, Bruno G. Ischemic strokes in congenital bleeding disorders: comparison with myocardial infarction and other acute coronary syndromes. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2016;16(1):6-12.
56. Chu WM, Ho HE, Wang JD, et al. Risk of major comorbidities among workers with hemophilia: a 14-year population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(6):e9803.
57. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-2375.
58. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013;15(4):486-493.

59. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429.
60. Schutgens RE, Klamroth R, Pabinger I, Malerba M, Dolan G, ADVANCE Working Group. Atrial fibrillation in patients with haemophilia: a cross-sectional evaluation in Europe. *Haemophilia*. 2014;20(5):682-686.
61. Schutgens RE, Tuinenburg A, Roosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia*. 2009;15(4):952-958.
62. Hermans C. Venous thromboembolic disease in patients with haemophilia. *Thromb Res*. 2012;130(Suppl 1):S50-S52.
63. Dargaud Y, Meunier S, Negrier C. Haemophilia and thrombophilia: an unexpected association! *Haemophilia*. 2004;10(4):319-326.
64. Franchini M. Thrombotic complications in patients with hereditary bleeding disorders. *Thromb Haemost*. 2004;92(2):298-304.
65. Girolami A, Scandellari R, Zanon E, Sartori R, Girolami B. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B: a critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(3):279-284.
66. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
67. Majumdar S, Morris A, Gordon C, et al. Alarming high prevalence of obesity in haemophilia in the state of Mississippi. *Haemophilia*. 2010;16(3):455-459.
68. 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):1035-1038.
69. Khair K, Holland M, Bladen M, et al. Study of physical function in adolescents with haemophilia: the SO-FIT study. *Haemophilia*. 2017;23(6):918-925.
70. Biere-Rafi S, Haak BW, Peters M, Gerdes VE, Buller HR, Kamphuisen PW. The impairment in daily life of obese haemophiliacs. *Haemophilia*. 2011;17(2):204-208.
71. Kahan S, Cuker A, Kushner RF, et al. Prevalence and impact of obesity in people with haemophilia: review of literature and expert discussion around implementing weight management guidelines. *Haemophilia*. 2017;23(6):812-820.
72. Witkop M, Neff A, Buckner TW, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2017;23(4):556-565.
73. Ullman M, Zhang QC, Brown D, Grant A, Soucie JM, Hemophilia Treatment Center Network Investigators. Association of overweight and obesity with the use of self and home-based infusion therapy among haemophilic men. *Haemophilia*. 2014;20(3):340-348.
74. Henrard S, Hermans C. Impact of being overweight on factor VIII dosing in children with haemophilia A. *Haemophilia*. 2016;22(3):361-367.
75. Graham A, Jaworski K. Pharmacokinetic analysis of anti-hemophilic factor in the obese patient. *Haemophilia*. 2014;20(2):226-229.
76. Yerrabothala S, McKernan L, Ornstein DL. Bariatric surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2016;22(3):e232-e234.
77. Ewenstein BM, Valentino LA, Journeycake JM, et al. Consensus recommendations for use of central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(5):629-648.
78. 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.
79. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia—an underestimated comorbidity? *Haemophilia*. 2007;13(1):79-84.
80. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfus Apher Sci*.

- 2008;38(1):33-40.
81. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. *Oral Health Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Dental Clinical Guidance*. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme; 2017. <https://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2017/04/SDCEP-Oral-Health-Management-of-Patients-at-Risk-of-MRONJ-Guidance-full.pdf>. Accessed September 18, 2019.
  82. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, et al. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost*. 2011;105(2):274-278.
  83. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(5):402-406.
  84. Sun HL, Yang M, Sait AS, von Drygalski A, Jackson S. Haematuria is not a risk factor of hypertension or renal impairment in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2016;22(4):549-555.
  85. Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, Palacio AM, Davis JA. Prevalence of hypertension (HTN) and cardiovascular risk factors in a hospitalized pediatric hemophilia population. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(3):196-199.
  86. Biere-Rafi S, Tuinenburg A, Haak BW, et al. Factor VIII deficiency does not protect against atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2012;10(1):30-37.
  87. Biere-Rafi S, Zwiers M, Peters M, et al. The effect of haemophilia and von Willebrand disease on arterial thrombosis: a systematic review. *Neth J Med*. 2010;68(5):207-214.
  88. Makris M, Van Veen JJ. Reduced cardiovascular mortality in hemophilia despite normal atherosclerotic load. *J Thromb Haemost*. 2012;10(1):20-22.
  89. Shapiro S, Makris M. Haemophilia and ageing. *Br J Haematol*. 2019;184(5):712-720.
  90. Desjonqueres A, Guillet B, Beurrier P, et al. Bleeding risk for patients with haemophilia under antithrombotic therapy: results of the French multicentric study ERHEA. *Br J Haematol*. 2019;185(4):764-767.
  91. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, et al. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol*. 1990;75(4):525-530.
  92. Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and ageing. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):8-12.

## Розділ 10. Ускладнення з боку опорно-рухового апарату

### 10.1 Вступ

Гемофілія характеризується гострими крововиливами, понад 80 % з яких виникають у певних суглобах (найчастіше гомілковостопних, колінних і ліктьових, а часто і кульшових, плечових і зап'яткових) і в певних м'язах (клубово-поперековому та литковому)<sup>1,2</sup>. Залежно від тяжкості захворювання можуть виникати спонтанні кровотечі (див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» – Таблиця 2-1), крім того, на фоні профілактичного режиму можуть виникати проривні кровотечі (кровотечі, які трапляються у період між профілактичними інфузіями КФК).

Перші внутрішньосуглобові та внутрішньом'язові кровотечі, зазвичай, виникають у дітей із тяжкою формою гемофілії, коли вони починають повзати та ходити, як правило, між 1 та 2 роками життя, але іноді у більш старшому переддошкільному віці<sup>3</sup>.

Рецидивуючі внутрішньосуглобові крововиливи спричиняють прогресуюче пошкодження суглобів в результаті накопичення крові в порожнині суглоба та запалення синовіальної оболонки. Це призводить до таких ускладнень, як хронічний синовіт та гемофілічна артропатія<sup>1,2</sup>. Коментарі та рекомендації щодо внутрішньосуглобових крововиливів див. Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів» і Таблицю 7-2.

Неадекватне лікування внутрішньом'язових крововиливів може призводити до утворення м'язових контрактур, особливо в білясуглобових м'язах (наприклад, литковому та поперековому), що часто відбувається в перші десятиліття життя<sup>1,2</sup>. Крім того, можуть розвинути інші, більш серйозні ускладнення, зокрема, компартмент-синдром та псевдопухлини (див. нижче «Замісна терапія концентратами факторів коагуляції» та Підрозділ 10.5 «Псевдопухлини»).

Профілактичне лікування для запобігання епізодів кровотеч вважається стандартом, в тій мірі, в якій дозволяють наявні ресурси<sup>4</sup>.

Загалом, успішне лікування для досягнення повного функціонального відновлення вимагає комбінованого застосування замісної терапії концентратами факторів коагуляції (КФК) або інших засобів забезпечення гемостазу (наприклад, препаратів обхідної дії для пацієнтів з інгібіторами) з фізичною терапією.

### Навчання пацієнтів/опікунів

Навчання пацієнтів щодо проблем опорно-рухового апарату при гемофілії є надзвичайно важливим, воно має охоплювати питання здоров'я суглобів і м'язів, розпізнавання та лікування крововиливів у суглоби, усунення болю, ускладнень з боку опорно-рухового апарату, а також важливість застосування фізичної терапії та реабілітації. Величезне значення має мультидисциплінарний підхід до лікування кровотеч та їх наслідків<sup>5</sup> (див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії»).

### 10.2 Синовіт

Після гострого гемартрозу відбувається запалення синовіальної оболонки, яке супроводжується гіперемією і збільшенням об'єму, що сприяє легкому її пошкодженню. Щоб вилікувати гострий синовіт, може знадобитися кілька тижнів<sup>2,6,7</sup>.

Результатом недостатнього лікування при гострому синовіті є розвиток рецидивуючого гемартрозу та субклінічних крововиливів в суглоб<sup>1,2</sup>. Розвивається хронічне запалення та гіпертрофія синовіальної оболонки, а суглоб стає схильним до повторних крововиливів. Виникає замкнуте коло «крововилив — обмеження рухливості суглоба — запалення», що врешті-решт призводить до незворотного пошкодження хрящів<sup>7,8</sup> та кісток і втратою функції суглобів.<sup>6</sup>

Якщо цей процес триває понад 3 місяці, його класифікують, як хронічний синовіт.

Необхідними є регулярні обстеження до повного відновлення суглоба та синовіальної оболонки, відсутності залишків крові та/або пов'язаного з крововиливом синовіту<sup>9</sup>. Під час

усіх подальших планових обстежень слід досліджувати фізичний стан пацієнта на предмет змін у суглобах (наприклад, об'єм суглоба, м'язова сила, наявність випоту в порожнині суглобу, амплітуда рухів у суглобі, ступінь больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою) (див. Розділ 11: «Оцінка результатів лікування»). Проте в багатьох випадках синовіальна оболонка ніколи не повертається до свого первинного стану.

Оскільки клінічні ознаки не завжди адекватно відображають фактичну ситуацію, рекомендується проводити ультразвукове дослідження<sup>9,10</sup>. Магнітно-резонансна томографія (МРТ), хоча і вважається наразі золотим стандартом візуалізаційних досліджень, є високоартісною та довготривалою технологією, крім того, неприйнятною для маленьких дітей<sup>6</sup>.

#### **Рекомендація 10.2.1:**

**Пацієнтам з гемофілією ВФГ рекомендує проводити регулярну фізичну оцінку стану синовіальної оболонки після кожного крововиливу, переважно із застосуванням відповідних методів діагностичної візуалізації, таких як ультразвукове дослідження (за можливості), доки ситуація не стане контрольованою, оскільки проведення лише клінічної оцінки не дає можливості виявити синовіт на ранньому етапі.**

#### **Лікування хронічного синовіту**

Мета лікування хронічного синовіту — пригнічення синовіальної активності та зменшення запалення для збереження цілісності та функції суглоба<sup>11,12</sup>.

Консервативні варіанти терапії включають профілактику протягом 6–8 тижнів (для тих, хто не отримує регулярне профілактичне лікування), фізичну терапію та прийом селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) для зменшення запалення<sup>13,14</sup>.

#### **Рекомендація 10.2.2:**

**Для пацієнтів з гемофілією, які мають хронічний синовіт, але не мають можливості отримувати регулярну профілактичну терапію, ВФГ рекомендує нехірургічне лікування, в тому числі короткочасну профілактику протягом 6–8 тижнів для контролю кровотеч, фізичну терапію для покращення м'язової сили та функціонування суглобів та прийом селективних інгібіторів ЦОГ-2 для зменшення болю та запалення.**

**ПРИМІТКА.** Залежно від функціонального стану пацієнта, фізичну терапію слід починати поступово, індивідуально визначати цілі та комплекси вправ, поступово збільшуючи вагові навантаження.

**ПРИМІТКА.** У пацієнтів із гострим болем та рецидивуючими крововиливами фіксація з використанням лонгетів може стабілізувати уражений суглоб та обмежити рухливість. При цьому необхідно проявляти обережність, оскільки тривала іммобілізація призводить до атрофії м'язів, тому навіть у разі фіксації суглоба лонгетою рекомендуються ізометричні вправи.

**ПРИМІТКА.** У разі відсутності відповіді на нехірургічні втручання інтенсивність терапії слід посилити, спрямовуючи її безпосередньо на синовіт, шляхом спеціалізованого лікування за участю відповідного фахівця.

#### **Рекомендація 10.2.3:**

**Для пацієнтів із гемофілією, які страждають на хронічний синовіт (що характеризується лише незначним болем та обмеженням діапазону рухливості) ВФГ рекомендує консультацію досвідченого спеціаліста із захворювань опорно-рухового апарату в центрі лікування гемофілії.**

### *Фізична терапія при синовіті*

Фізична терапія<sup>15,16</sup> під наглядом фахівців центру лікування гемофілії рекомендується протягом усього періоду реабілітації, з поступовим нарощуванням навантаження для повного відновлення м'язової сили та функціонування. Вона може включати щоденні вправи для збільшення м'язової сили та відновлення діапазону руху суглоба<sup>17</sup>.

Функціональні тренування можна розпочинати з урахуванням практичних цілей для кожного пацієнта<sup>18</sup>.

Для стабілізації ураженого суглоба та обмеження його рухливості може бути доцільною фіксація лонгетами з метою запобігання повторним крововиливам та травмування (стиснення) синовіальної оболонки під час руху<sup>19</sup> (див. Розділ 7: «Лікування специфічних кровотеч» — «Внутрішньосуглобовий крововилив» — «Фізична терапія та реабілітація»).

У хронічних випадках, коли реакція на консервативні методи лікування відсутня, може бути показана синовектомія/синовіортез.

### *Синовектомія/синовіортез*

Доцільність синовектомії слід розглядати у випадках, коли хронічний синовіт персистує та супроводжується частими рецидивуючими крововиливами, і який не контролюється іншими методами лікування.

Процедуру можна проводити різними способами: внутрішньосуглобова ін'єкція хімічної речовини або радіоізоотопу (синовіортез), артроскопічна синовектомія, або відкрита хірургічна синовектомія<sup>20,21</sup>.

Для усіх пацієнтів процедурою першого вибору завжди має бути нехірургічна синовектомія.

Радіосиновектомія показана при синовіті (підтверженому клінічно або шляхом ультразвукового дослідження за місцем лікування), що спричинив 2 або більше крововиливи в один і той самий суглоб за останні 6 місяців, незважаючи на адекватне лікування<sup>9</sup>.

Радіоізоотопна синовектомія із застосуванням чистого ізотопу, який випромінює бета-промені (фосфор-32, ітрій-90, реній-186 або реній-188) є високоефективною, має мало побічних ефектів та може бути здійснена під час однієї процедури в амбулаторних умовах.<sup>9,22-30</sup>

***Коментар робочої групи:*** на момент розробки даної клінічної настанови радіоізоотопна синовектомія в Україні не проводиться у зв'язку з відсутністю реєстрації ізотопів: ітрій-90, реній-186, реній-188. Проте слід зазначити, що у разі неефективності хімічної синовектомії рекомендовано проведення оперативного втручання, а саме артроскопічної синовектомії до моменту запровадження радіоізоотопної синовектомії у пацієнтів з гемофілією.

Вибір і доза радіоізоотопу залежать від суглоба, в який здійснюється ін'єкція, стану синовіальної оболонки та доступності радіоізоотопів.

Перед радіосиновектомією необхідно провести профілактику; однієї дози КФК зазвичай достатньо для однієї ін'єкції радіоізоотопу.

За можливості рекомендується одночасне внутрішньосуглобове введення стероїдів<sup>31</sup>.

Далі суглоб має перебувати у стані спокою протягом щонайменше 24–48 годин<sup>31,32</sup> у лонгеті або іншому іммобілізаційному пристрої, після чого можна розпочинати реабілітацію.

Реабілітація після радіосиновектомії є менш інтенсивною, ніж після хірургічної синовектомії, але пацієнту однаково необхідно допомогти відновити силу, пропріоцепцію та функцію суглоба<sup>15</sup>. Доцільною може бути індивідуальна програма реабілітації протягом щонайменше 3 тижнів<sup>26</sup>. Одразу після радіосиновектомії слід уникати інтенсивних вправ та вагових навантажень<sup>33</sup>.

Мета лікування — зменшити прояви синовіту та частоту крововиливів, отже, опосередковано полегшити біль. Радіоізоотопна синовектомія не впливає на дегенерацію



суглоба. Після полегшення болю та зменшення крововиливів пацієнт може відновити функції суглоба за допомогою відповідної реабілітації. Зменшення болю зазвичай відбувається через 1–3 тижні після ін'єкції<sup>31,32</sup>.

Мінімальний інтервал між повторними курсами синовіортезу одного й того самого суглоба становить 6 місяців<sup>31</sup>.

У разі відсутності радіоізоотопів можна розглянути можливість проведення синовіортезу із застосуванням рифампіцину або окситетрацикліну хлоргідрату. Хімічний синовіортез може бути болісним, тому за потреби ін'єкцію склерозанту слід поєднувати із внутрішньосуглобовим введенням анестетика місцевої дії для мінімізації болю з додатковим прийомом пероральних анальгетиків (комбінація ацетамінофену/парацетамолу з опіоїдом, в разі необхідності)<sup>34-36</sup>.

Можуть знадобитися повторні ін'єкції; зазвичай необхідно 5–6 щотижневих ін'єкцій, щоб досягнути контролю над проявами синовіту<sup>34-36</sup>.

***Коментар робочої групи:** на момент розробки даної Клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою окситетрациклін зареєстрований в Україні тільки у складі комбінованих лікарських засобів з гідрокортизоном у лікарських формах (мазь, суспензія) для зовнішнього застосування. У інструкції для медичного застосування лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою рифампіцин відсутні показання для внутрішньосуглобового введення.*

#### **Рекомендація 10.2.4:**

Для пацієнтів з гемофілією, які мають тривалий невирішений хронічний синовіт, ВФГ рекомендує нехірургічну синовектомію, як варіант терапії першої лінії, а саме, радіоізоотопну синовектомію із застосуванням чистого ізотопу, який випромінює бета-промені (фосфор-32, ітрій-90, реній-186 або реній-188). Слід застосовувати одну дозу КФК на одну процедуру синовіортезу.

**ПРИМІТКА.** Вибір радіоізоотопу залежить від суглоба, в яке здійснюється ін'єкція, та доступності радіоізоотопів.

**ПРИМІТКА.** Суглоб необхідно іммобілізувати щонайменше на 24 години, після чого розпочати поступову реабілітацію для відновлення сили та функцій суглоба.

**ПРИМІТКА.** У разі недоступності радіоізоотопів альтернативою є хімічний синовіортез із використанням рифампіцину або окситетрацикліну хлоргідрату (одна ін'єкція на тиждень протягом 5–6 тижнів) у комбінації з однією дозою КФК на одну процедуру, анестетиком місцевої дії та пероральними анальгетиками.

У випадках резистентності хронічного синовіту до терапії із застосуванням радіосиновектомії можна виконати селективну емболізацію кровоносних судин, які забезпечують кровопостачання синовіальної оболонки. Процедуру можна проводити лише в спеціалізованих центрах медичної візуалізації<sup>37</sup>.

Доцільність хірургічної синовектомії можна розглянути у випадку неефективності інших, менш інвазивних процедур, або в разі наявності додаткових показів, які слід виконувати за допомогою артроскопії<sup>38</sup>, наприклад для видалення великогомілкових остеофітів по передній поверхні гомілковостопного суглоба.

Артроскопічній синовектомії віддається перевага перед відкритою синовектомією<sup>39</sup>.

У разі необхідності хірургічної синовектомії (відкритої або артроскопічної) слід забезпечити довшу замісну терапію із застосуванням КФК або інших гемостатичних препаратів, достатню для проведення хірургічного втручання та післяопераційної реабілітації. Процедуру повинна проводити досвідчена команда фахівців в спеціалізованому центрі лікування гемофілії.

**Рекомендація 10.2.5:**

Для пацієнтів з гемофілією, у яких хронічний синовіт більше не відповідає на консервативне лікування, ВФГ рекомендує хірургічну синовектомію (бажано артроскопічну, а не відкриту), яка проводиться лише досвідченою командою фахівців в центрі лікування гемофілії.

Див. також Розділ 7: «Лікування специфічних кровотеч» — Таблиця 7-2; Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції» — «Гемофілія А/Гемофілія В» — «Хірургічні та інвазивні процедури»; Розділ 9: «Специфічні питання лікування гемофілії» — «Хірургічні та інвазивні процедури».

**10.3 Гемофілічна артропатія**

Гемофілічна артропатія може бути результатом однократного крововиливу або рецидивуючих гемартрозів. Зазвичай, вона розвивається поступово від гемартрозу до хронічного синовіту та значних ерозій суглобової поверхні, а на останній стадії досягає кульмінації у вигляді руйнування суглоба, хронічної гемофілічної артропатії<sup>40</sup>, що часто проявляється на другому десятилітті життя, особливо у випадках, коли профілактична терапія недоступна або є недостатньою.

Внутрішньом'язові крововиливи можуть призвести до деформації та контрактури суглоба з вимушеним патологічним положенням кінцівки, особливо в разі крововиливів у поперековий або литковий м'яз. Фіксовані згинальні контрактури призводять до втрати рухливості та суттєвого порушення функції суглоба, тому необхідно запобігати їх утворенню.

По мірі погіршення перебігу артропатії діапазон рухів часто зменшується і набряк суглоба зростає внаслідок прогресуючого фіброзу синовіальної оболонки та капсули суглоба. Оскільки суглоб анкілозується (знерухомлюється), суглобовий біль може зменшитися або зникнути.

Відповідний радіографічний метод для оцінки хронічної гемофілічної артропатії залежить від стадії прогресування.

МРТ є інформативним методом оцінки артропатії на ранній стадії, оскільки виявляє початкові зміни у м'яких тканинах, кістках і хрящах<sup>41-43</sup>.

Ультразвукове дослідження допомагає оцінити патології м'яких тканин і периферичних хрящів на ранній стадії гемофілічної артропатії<sup>44</sup>.

Проста рентгенографія нечутлива до початкових проявів артропатії і застосовується для оцінки артропатичних змін на пізніх етапах<sup>45,46</sup>.

Див. Розділ 11: «Оцінка результатів лікування».

**Лікування хронічної гемофілічної артропатії**

Мета лікування — зменшити частоту розвитку гемартрозів, покращити функції суглобу, полегшити біль і продовжити або відновити нормальну активність пацієнта у повсякденному житті.

Варіанти лікування хронічної гемофілічної артропатії залежать від багатьох чинників, до яких належать:

- стадія захворювання;
- Клінічні симптоми, наявні в пацієнта;
- вік пацієнта;
- вплив на спосіб життя та функціональні можливості пацієнта;
- доступні ресурси.

Біль потрібно контролювати за допомогою відповідних анальгетиків.

Див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» — «Управління болем».

*Фізична терапія при гемофілічній артропатії*

Фізична терапія, спрямована на збереження м'язової сили та функціональних можливостей, є надзвичайно важливим компонентом лікування хронічної гемофілічної артропатії.

Інтенсивність фізичної терапії слід збільшувати поступово та адаптувати відповідно до профілактичного прикриття. Фізична терапія має бути менш інтенсивною у пацієнтів з обмеженим доступом до замісної терапії КФК.

При обмежених ресурсах та відсутності концентрату фактора фізичну терапію можна проводити без введення фактора, якщо вона погоджена з досвідченою мультидисциплінарною командою, яка має досвід роботи з пацієнтами, що мають ураження опорно-рухового апарату<sup>47</sup>.

Якщо в результаті фізичної терапії виникають кровотечі, може знадобитися тимчасове профілактичне лікування<sup>16</sup>. Існує досвід використання інших видів терапії, таких як лікувальна фізкультура, мануальна терапія, електротерапія та гідротерапія, як доповнення до фізичної терапії<sup>48</sup>.

### Рекомендація 10.3.1:

**Для попередження та лікування хронічної гемофілічної артропатії у пацієнтів з гемофілією ВФГ рекомендує комбінацію регулярної замісної терапії для зменшення частоти кровотеч та фізичної терапії, яка спрямована на збереження м'язової сили та функціональних властивостей. Фізична терапія надається під прикриттям фактором або без нього, в залежності від його доступності та відповіді пацієнта на терапію.**

Інші консервативні методи лікування включають:

- послідовне накладання гіпсових шин для коректування деформацій<sup>49</sup>;
- прилади для розтягування;
- використання лонгет та ортопедичних пристроїв для підтримки нестабільних суглобів та суглобів, в яких рухи супроводжуються болем<sup>19</sup>;
- допоміжні засоби для ходьби та мобільності, для зменшення навантаження на уражені суглоби;
- адаптація середовища вдома, у школі або на роботі для можливості приймати участь у громадській діяльності та працевлаштуванні, а також полегшення повсякденного життя<sup>50</sup>.

### Рекомендація 10.3.2:

**Для попередження та лікування наслідків суглобової артропатії у людей з гемофілією ВФГ рекомендує нехірургічні методи, такі як лонгети та ортопедичні пристрої, засоби для пересування, послідовне накладання гіпсових шин та апарати для розтягування для корекції згинальних контрактур. Ці заходи здійснюються на фоні прикриття фактором або без нього.**

#### *Хірургічні втручання*

Якщо консервативні заходи не призводять до полегшення болю та покращення функції суглоба, може знадобитися хірургічне втручання.

Хірургічні заходи в залежності від конкретних умов можуть включати:

- синовектомію та чищення суглоба (артроскопічний дебрідмент), за необхідності<sup>38</sup>;
- артроскопію для вивільнення внутрішньо-суглобових спайок та видалення елементів, які блокують рух, особливо у гомілково-стопному і ліктьовому суглобах<sup>51</sup>;
- вивільнення м'яких тканин поза суглобом для лікування контрактур<sup>52</sup>;
- остеотомію для виправлення кутової деформації;
- зовнішні фіксатори, які використовуються для виправлення деформації<sup>53</sup>;
- заміна суглоба протезом — ендопротезування (колінний, кульшовий, плечовий, ліктьовий або гомілковостопний суглоб)<sup>54</sup>;

- резекція радіальної голівки променевої кістки у деяких пацієнтів при анкілозуванні променево-ліктьового суглобу;
- артрорез при вираженій, болючій артропатії гомілковостопного суглоба.

Для підтримки та збільшення вірогідності успіху будь-якої хірургічної процедури повинні бути доступні належні ресурси, включаючи профілактичне лікування (наприклад достатнє забезпечення КФК) та післяопераційна реабілітація<sup>56-58</sup>.

### **Рекомендація 10.3.3:**

**Для пацієнтів з гемофілією та хронічною гемофілічною артропатією, у яких консервативні заходи не призводять до зменшення болю та покращення функції, ВФГ рекомендує проходження консультації у спеціаліста-ортопеда щодо можливості хірургічного втручання, яке може включати в себе:**

- синовектомію та чищення суглоба;
- артроскопію для вивільнення внутрішньо-суглобових спайок та видалення елементів, які блокують рух;
- вивільнення м'яких тканин поза суглобом для лікування контрактур;
- остеотомію для виправлення кутової деформації;
- артрорез (для гомілковостопного суглоба);
- заміну суглоба на кінцевій стадії артриту.

**ПРИМІТКА.** Для підвищення вірогідності успіху будь-якої хірургічної процедури необхідна доступність адекватних ресурсів, зокрема, наявність КФК або інших придатних гемостатичних засобів (тобто, обхідних засобів для пацієнтів з інгібіторами) та післяопераційні реабілітаційні заходи.

Див. також Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів» — «Крововилив у суглоб» і таблицю 7-2; Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції» — «Гемофілія А/Гемофілія В» — «Хірургічні та інвазивні процедури»; та Розділ 9: «Специфічні питання лікування гемофілії» — «Хірургічні втручання та інвазивні процедури».

## **10.4 Внутрішньом'язовий крововилив**

Кровотеча може виникнути у будь-якому м'язі тіла, часто як результат ушкодження або раптового розтягнення.

М'язову кровотечу визначають, як епізод крововиливу у м'яз, який проявляється клінічно та/або при візуальному дослідженні. Як правило, внутрішньом'язовий крововилив супроводжується болем та/або набряком і погіршенням функції, наприклад, накульгуванням внаслідок крововиливу в литку<sup>59</sup>.

Раннє виявлення та правильна лікувальна тактика клінічного ведення м'язових кровотеч є важливим для запобігання утворенню стійкої контрактури, рецидивуючої кровотечі та можливості наступного формування псевдопухлин<sup>60</sup>.

Симптоми м'язової кровотечі можуть включати:

- дискомфорт у м'язі та намагання тримати кінцівку в комфортному положенні;
- сильний біль, коли м'яз активно скорочується або розтягується;
- напруженість або болючість при пальпації;
- набряк.

Крововиливи у м'язи в місцях, які пов'язані із загрозою нервово-судинної компресії, наприклад, глибокі групи м'язів кінцівок, потребують невідкладного втручання, щоб запобігти погіршенню і втраті функції. Такі групи включають:

- клубово-поперековий м'яз (ризик паралічу стегнового нерва);
- поверхневі та глибокі задні відділи нижньої частини ноги (ризик ураження заднього великогомілкового та глибокого малогомілкового нервів);
- групу згиначів м'язів передпліччя (ризик ішемічної контрактури Фолькмана).

Кровотеча також може виникати у більш поверхневих м'язах, таких як біцепс, підколінні сухожилля, квадрицепс та сідничні м'язи.

З'являється все більше свідчень, що ультразвукове дослідження опорно-рухового апарату (УЗД ОРА) може бути корисним для розрізнення між м'язовими кровотечами та іншими місцевими больовими синдромами<sup>61,62</sup>. Однак, якщо пацієнт або лікар підозрюють м'язовий крововилив або мають складності у визначенні місця розвитку кровотечі, рекомендується негайне гемостатичне лікування перед здійсненням досліджень для уточнення локалізації кровотечі або під час очікування їхніх результатів.

#### **Замісна терапія факторами коагуляції**

Нелікована внутрішньом'язова кровотеча може призвести до компартмент-синдрому (глибока м'язова кровотеча у закритому просторі) разом із вторинним ушкодженням у вигляді компресії нервово-судинних волокон та сухожилів, м'язовою контрактурою та некрозом. Більше того, пошкоджений м'яз, функцію якого повноцінно не відновлено, може давати вторинний патологічний ефект на прилеглий суглоб<sup>63</sup>.

Найбільш успішною є практика швидкого лікування внутрішньом'язових кровотеч за допомогою негайного введення КФК, в ідеалі, коли пацієнт почав відчувати перші ознаки дискомфорту або відразу ж після травми, щоб збільшити рівень фактора у пацієнта і зупинити кровотечу. Замісна терапія фактором повинна продовжуватися, поки тривають ознаки та симптоми кровотечі, загалом 5–7 днів або довше, якщо симптоми вказують на триваючу кровотечу або погіршення ендovasкулярних симптомів<sup>64-66</sup> (див. Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів» — Таблиця 7-2).

Часто потрібні повторні введення фактора, особливо, якщо існує потенційний ризик виникнення компартмент-синдрому та/або потрібна інтенсивна реабілітація<sup>2,67</sup>.

Див. Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції», в якій детально описано лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторами.

#### **Рекомендація 10.4.1:**

**При внутрішньом'язовій кровотечі в усіх пацієнтів з гемофілією потрібно негайно застосовувати замісну терапію факторами коагуляції та, за необхідності, спостерігати на предмет розвитку ускладнень з боку нервово-судинної системи, спричинених крововиливом.**

#### **Клінічний моніторинг та ведення**

Важливо постійно контролювати стан пацієнта щодо можливості виникнення компартмент-синдрому. Симптоми можливого розвитку компартмент-синдрому включають: посилення болю, втрату чутливості, втрату функції та зменшення постачання крові до дистальної ділянки кінцівки. Для впевненості слід виміряти тиск в анатомічній зоні, де виник компартмент-синдром.

Біль необхідно оцінювати часто та регулярно, оскільки він є непрямом оцінкою тиску в компартменті.

Гострі внутрішньом'язові кровотечі можуть потребувати застосування протоколу зростаючого знеболення, щоб досягти полегшення стану пацієнта (див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» — «Управління болем»).

На доповнення до замісної терапії фактором коагуляції або іншої прийнятної гемостатичної терапії лікарі можуть застосовувати наступні заходи, як допоміжне лікування при гострих внутрішньом'язових кровотечах:

- Надати спокій для ураженого м'яза.
- За можливості підняти ушкоджену ділянку, це допоможе зменшити набряк, який виникає при кровотечі<sup>68</sup>.
- За необхідності накласти шину на пошкоджену кінцівку в комфортному положенні та регулювати можливість положення так, щоб уникати болю.
- Прикладати лід/холод на область ураженого м'яза на 15–20 хвилин кожні 4–6 годин для зменшення болю. Не слід накладати лід безпосередньо на шкіру.

Див. також нижче розділ «Фізична терапія та реабілітація при внутрішньом'язових кровотечах».

#### **Рекомендація 10.4.2:**

**ПРИМІТКА.** Оскільки існує багато шкал оцінювання болю, перевагу слід надавати використанню шкали болю ВООЗ, оскільки вона є простим та універсальним інструментом, який дозволяє порівнювати виміри болю у людей з гемофілією із загальною популяцією, що важливо для розвитку лікування та досліджень в галузі гемофілії.

#### **Компартмент-синдром**

Нейроваскулярні ускладнення є надзвичайно загрозливим станом опорно-рухового апарату, який потребує безпосереднього, постійного спостереження та моніторингу на предмет необхідності фасціотомії. При цьому необхідна замісна терапія, яка повинна бути спрямована на збільшення та підтримку рівнів фактора протягом 5–7 днів або довше, згідно наявних симптомів, а також фізична терапія та реабілітація для відновлення початкової функції м'яза<sup>69-71</sup> (див. Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів» – Таблиця 7-2).

Якщо на основі клінічних даних підозрюють компартмент-синдром, слід виміряти тиск у компартменті. При підтвердженні компартмент-синдрому, необхідно виконати фасціотомію не пізніше 12 годин з моменту його виявлення<sup>72-74</sup>. Більш пізня фасціотомія має дуже велику вірогідність розвитку ускладнень та протипоказань<sup>75</sup>.

Рання фасціотомія забезпечує кращі результати лікування пацієнта, включаючи зменшення ушкодження м'язів та нервів. Якщо вже відбулося ішемічне пошкодження нервів, пацієнт рідко повністю відновлюється після фасціотомії.

У пацієнтів з гемофілією, при відсутності впевненості в досягненні адекватної гемостатичної відповіді, як це буває у пацієнтів із сильнореагуючим інгібітором, можна подовжити період спостереження, що може допомогти уникнути фасціотомії та ризику неконтрольованої кровотечі після процедури. Однак, будь-яке відтермінування у проведенні фасціотомії при встановленому компартмент-синдромі може призвести до незворотних процесів у м'язах та наступної втрати функції<sup>76</sup>.

#### **Рекомендація 10.4.3:**

**У пацієнтів з гемофілією при внутрішньом'язових кровотечах з ознаками компартмент-синдрому та нейроваскулярними пошкодженнями показана фасціотомія протягом 12 годин з моменту встановлення діагнозу, до того, як виникнуть незворотні процеси ураження тканини внаслідок некрозу.**

#### **Фізична терапія та реабілітація при внутрішньом'язових крововиливах**

Фізичну терапію необхідно починати якнайшвидше, коли біль зменшується, та поступово збільшувати її інтенсивність для повного відновлення довжини, сили та функції м'язів<sup>15,73</sup>. Фізичну терапію та реабілітацію слід проводити під наглядом фахівця, який має досвід у лікуванні гемофілії, з урахуванням наступних чинників:

- Здійснення адекватного профілактичного прикриття протягом фізичної терапії та реабілітації. При обмеженому доступі до ресурсів та відсутності фактора можна проводити фізичну терапію без введення фактора під час реабілітаційного періоду, якщо вона погоджена з досвідченою мультидисциплінарною командою з досвідом роботи з ураженнями опорно-рухового апарату<sup>47</sup>.
- Послідовного розтягнення і накладання гіпсових лонгет або шин за необхідності коригування будь-яких контрактур.

- Використання підтримуючих ортопедичних засобів, якщо мало місце ураження нерва.
- Регулярно перевіряйте наявність болю у пацієнта протягом фізичної терапії, оскільки він може бути ознакою повторної кровотечі<sup>77</sup>.

### **Крововилив у клубово-поперековий м'яз**

Крововилив у клубово-поперековий м'яз потенційно може призвести до тяжкого ураження опорно-рухового апарату, тому в цьому випадку необхідна рання та адекватна замісна терапія фактором або іншими відповідними гемостатичними засобами, що є важливим для мінімізації та запобігання розвитку ускладнень<sup>65</sup>.

Крововилив у клубово-поперековий м'яз має особливі прояви, які іноді можуть вводити в оману<sup>68</sup>. Симптоми можуть включати: біль у нижній частині живота, у паху та/або у нижній частині спини, разом з неможливістю випрямитися або піднятися із сидячої пози. При цьому біль виникає при розгинанні, але не при обертанні кульшового суглоба<sup>64</sup>. Симптоми крововиливу у клубово-поперековий м'яз можуть симулювати клініку гострого апендициту, включаючи позитивний симптом Блюмберга (посилення болю при різкому послабленні тиску)<sup>9</sup>. Останній також можна сплутати з крововиливом у кульшовий суглоб.

Може мати місце парестезія в медіальних ділянках стегна або інші ознаки здавлювання стегового нерва, такі як втрата сухожилкового рефлексу надколінника, слабкість чотириголового м'яза та врешті-решт — втрата м'язової маси<sup>9</sup>.

Пацієнтам з крововиливом у клубово-поперековий м'яз може знадобитися госпіталізація для спостереження та контролю больового синдрому.

Показаний суворий постільний режим. Слід уникати пересування на милицях, тому що скорочення м'язів можуть загострювати біль та кровотечу<sup>64-66</sup>.

Доцільно підтвердити діагноз та регулярно моніторити одужання пацієнта з використанням візуалізаційних досліджень (ультразвук, КТ-сканування<sup>59</sup>, або МРТ<sup>78</sup>)<sup>64-66</sup>.

Фізична активність повинна бути обмежена, поки не вгамується біль та не покращиться розгинання стегна. Програма фізичної терапії, яку слід виконувати з обережністю, є надзвичайно важливою для відновлення повного розгинання стегна та повного об'єму функціонування і активності, а також для запобігання повторній кровотечі<sup>64-66</sup>.

Якщо залишаються нервово-м'язові прояви пошкодження, може знадобитися подальша ортопедична підтримка, зокрема для запобігання згинанню коліна через слабкість квадрицепсу.

Див. також Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів» — Таблиця 7-2; Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції».

## **10.5 Псевдопухлини**

Псевдопухлина — це стан потенційної загрози втрати кінцівки та життя, який є специфічним ускладненням для гемофілії.

Вона розвивається як результат неадекватного лікування кровотеч в м'якій тканині, зазвичай у м'яз, прилеглий до кістки, яка також може розвинути на більш пізніх етапах.

Якщо псевдопухлину не лікувати належним чином, вона може збільшуватися, чинити тиск на прилеглі нейроваскулярні структури та навіть спричиняти патологічні переломи.

Може виникнути свищ через прилеглі шкірні покриви.

Псевдопухлини можна діагностувати та потім послідовно відстежувати за допомогою ультразвукового дослідження.

Більш детальну та чітку оцінку псевдопухлини можна отримати за допомогою КТ-сканування та МРТ.

### **Рекомендація 10.5.1:**

Для пацієнтів з гемофілією з крововиливами у м'якій тканині та ознаками можливого утворення псевдопухлини ВФГ рекомендує клінічне оцінювання та радіологічне підтвердження з використанням рентгену, ультразвуку та методів

магнітного резонансу.

**ПРИМІТКА.** Хоча ультразвук є корисним для послідовного оцінювання псевдопухлини м'яких тканин, МРТ дає більш детальну інформацію перед хірургічним втручанням.

**ПРИМІТКА.** Можуть бути показані КТ-сканування або КТ-ангіограма, особливо при великій псевдопухлині та/або передопераційному плануванні.

Лікування псевдопухлини залежить від місця її розташування, розміру та впливу на прилеглі структури. Можливі варіанти лікування включають у себе замісну терапію фактором, аспірацію, опромінення, хірургічне висічення та хірургічну абляцію.

Для невеликих псевдопухлин на ранніх стадіях застосовують короткий курс замісної терапії фактором (6–8 тижнів), при цьому лікування псевдопухлини контролюється з використанням послідовних ультразвукових досліджень. Якщо встановлено, що псевдопухлина зменшується, продовжують замісну терапію фактором у комбінації з повторним ультразвуковим скануванням протягом 4–6 місяців<sup>79,80</sup> (див. Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів» — Таблиця 7-2).

#### **Рекомендація 10.5.2:**

**Для пацієнтів з гемофілією, які мають псевдопухлину на ранній стадії (до моменту утворення псевдокапсули) та які не мають доступу до регулярної профілактики, ВФГ рекомендує короткий курс (6–8 тижнів) замісної терапії фактором коагуляції з можливістю продовження терапії, якщо послідовні ультразвукові дослідження показують, що псевдопухлина зменшується, з повторенням обстеження через 4–6 місяців.**

Лікування псевдопухлин є комплексним і пов'язане з високим ризиком розвитку потенційних ускладнень. Альтернативні терапевтичні методи включають у себе емболізацію, опромінення, черезшкірне лікування, хірургічне видалення та заповнення закритої порожнини<sup>9</sup>.

Аспірація псевдопухлини, яка супроводжується ін'єкціями фібринового герметика, артеріальною емболізацією або радіотерапією, можевилікувати деякі менш значні ураження<sup>81,82</sup>.

Для великих псевдопухлин може знадобитися хірургічне висічення. Необхідно здійснити видалення псевдопухлини разом із псевдокапсулою, а не лише евакуацію гематоми.

Хірургічне видалення великих черевних/тазових псевдопухлин, яке несе у собі особливі ризики в хірургічному лікуванні гемофілії, повинно проводитися командою хірургів з досвідом у галузі гемофілії. При видаленні такої великої пухлини вважають корисною передопераційну емболізацію судин, які її живлять.

#### **Рекомендація 10.5.3:**

**Для пацієнтів з гемофілією, у яких розвинулися великі псевдопухлини, ВФГ рекомендує хірургічне видалення псевдопухлини разом з псевдокапсулою, яке здійснюється лише командою хірургів з досвідом у галузі гемофілії, за можливості, у центрі лікування гемофілії, з наступним ретельним моніторингом та довготривалою профілактикою для запобігання повторного крововиливу.**

**ПРИМІТКА.** Коливання рівнів дефіцитного фактора протягом першого післяопераційного року можуть збільшувати вірогідність повторної кровотечі. Тому першочергове значення мають ретельний моніторинг та оптимальна корекція рівнів фактора.

Див. також Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів» — Таблиця 7-2; Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції» — «Гемофілія А/Гемофілія В» — «Хірургічні та



інвазивні процедури»; та Розділ 9: «Специфічні питання лікування гемофілії» — «Хірургічні втручання та інвазивні процедури».

### **10.6 Переломи**

У пацієнтів з гемофілією переломи не є поширеними, незважаючи на високу частоту остеопенії та остеопорозу, можливо, завдяки низькій руховій активності<sup>83</sup>.

Однак, пацієнт з гемофілічною артропатією має ризик білясуглобового перелому, який значно втратив рухову активність, та у кістках з остеопорозом.

Лікування перелому вимагає негайної замісної терапії фактором<sup>83-85</sup>. В ідеалі, пацієнт повинен отримувати довготривалу профілактику (тобто високі дози КФК), і рівні фактора повинні бути принаймні 50 МО/дл, та підтримуватися такими не менше тижня<sup>11,83-85</sup>. Згодом, можна підтримувати нижчі рівні фактора протягом 10–14 днів, поки перелом стабілізується, для запобігання крововиливу у м'які тканини (див. Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів» — Таблиця 7-2).

#### **Рекомендація 10.6.1:**

**Для людей з гемофілією, у яких стався перелом, ВФГ рекомендує розпочинати негайне лікування концентратами фактора згортання крові або іншими гемостатичними засобами, та тривале лікування для підтримки достатньо високих рівнів фактора для контролю кровотеч протягом тижня або довше, залежно від вірогідності крововиливу, місця перелому або його стабільності. Згодом, можна підтримувати нижчі рівні фактора протягом 10–14 днів для запобігання крововиливу у м'які тканини поки перелом стабілізується. Клінічний моніторинг є надзвичайно важливим через ризик виникнення компартмент-синдрому.**

Для кожного конкретного перелому необхідно розробити свій план лікування, який повинен містити у собі відповідне профілактичне прикриття, якщо потрібні хірургічні процедури.

Слід уникати застосування суцільної або роз'ємної гіпсової пов'язки, якщо це можливо, особливо на ранніх етапах; ортопедичний бандаж є кращим варіантом<sup>83</sup>. Моніторинг, особливо у випадку перелому кісток передпліччя, є вкрай важливим для запобігання розвитку ускладнень, таких як компартмент-синдром.

Необхідно розглянути застосування зовнішніх фіксаторів для відкритих або інфікованих переломів<sup>86</sup>.

За можливості, слід уникати довготривалої іммобілізації, оскільки це може призвести до значної втрати об'єму рухливості у прилеглих суглобах<sup>83,84</sup>.

Фізичну терапію необхідно починати якомога раніше, як тільки перелом стабілізується, для відновлення об'єму рухливості, сили м'язів та функції кінцівки<sup>33</sup>.

#### **Рекомендація 10.6.2:**

**Для людей з гемофілією, у яких стався перелом, ВФГ рекомендує накладання ортопедичних бандажів, а не суцільної гіпсової пов'язки, для уникнення компартмент-синдрому (особливо на ранніх етапах) та застосування зовнішніх фіксаторів для відкритих або інфікованих переломів.**

#### **Рекомендація 10.6.3:**

**Для людей з гемофілією, у яких стався перелом, ВФГ рекомендує уникати довготривалої іммобілізації та радить починати фізичну терапію і реабілітацію під наглядом фахівця якомога раніше, як тільки перелом стабілізується, для відновлення об'єму рухливості, сили м'язів та функції кінцівки.**

Див. також Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів» — Таблиця 7-2; Розділ 8:

«Інгібітори до факторів коагуляції» — «Гемофілія А/Гемофілія В» — «Хірургічні та інвазивні процедури»; та Розділ 9: «Специфічні питання лікування гемофілії» — «Хірургічні втручання та інвазивні процедури».

### **10.7 Ортопедична хірургія при гемофілії**

Для пацієнтів з гемофілією, які готуються до ортопедичної хірургічної операції, найкращі результати отримують у спеціалізованих центрах лікування гемофілії, де досвідчені мультидисциплінарні команди підготовлені до ведення таких пацієнтів з використанням індивідуальних підходів<sup>5,11</sup>.

Планові хірургічні операції одночасно на декількох ділянках з одночасними або поетапними процедурами можуть забезпечити більш швидке відновлення рухової і загальної функції, і при цьому більш раціональне використання замісної терапії фактором<sup>87</sup> або іншими гемостатичними засобами (див. Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів» — Таблиця 7-2).

Доцільним є використання локальних підсилювачів коагуляції. Для контролю кровотечі під час операційного втручання на великих хірургічних полях є корисною інфільтрація рани локальними знеболюючими засобами (лігнокаїном/лідокаїном та/або бупівакаїном) разом з адреналіном та фібриновим герметиком/спреєм<sup>56,88,89</sup>.

Післяопераційний догляд пацієнтів з гемофілією вимагає, окрім замісної терапії фактором (найкращим варіантом є безперервна інфузія) або іншої профілактики, ретельного контролю болю, та часто — підвищених доз знеболювальних протягом раннього післяопераційного періоду<sup>56</sup>.

*Коментар робочої групи: лігнокаїн - торгівельна назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою лідокаїн.*

Дуже важливе тісне спілкування з командою післяопераційної реабілітації<sup>33</sup>. Знання деталей хірургічного втручання та стану суглоба, дослідженого під час операції, полегшує планування відповідної програми реабілітації.

Важливою частиною комплексного лікування є як передопераційна, так і післяопераційна фізична терапія і реабілітація для отримання оптимального функціонального результату<sup>33</sup>.

#### **Рекомендація 10.7.1:**

Для пацієнтів з гемофілією, які потребують ортопедичної хірургічної операції, особливо якщо наявні виділення з рани, або закриті лакуни чи порожнини, ВФГ рекомендує використання локальних підсилювачів коагуляції та інфільтрацію рани місцевими знеболювальними засобами (лігнокаїном/лідокаїном та/або бупівакаїном) разом з адреналіном та фібриновим герметиком або спреєм для контролю кров'яних виділень під час операційних втручань на великих хірургічних полях.

#### **Рекомендація 10.7.2**

Для пацієнтів з гемофілією, які потребують ортопедичної хірургії, ВФГ рекомендує замісну терапію фактором і ретельний контроль та усунення болю підвищеними дозами знеболювальних протягом раннього післяопераційного періоду.

#### **Рекомендація 10.7.3:**

Для пацієнтів з гемофілією в післяопераційному періоді після ортопедичної хірургічної операції ВФГ рекомендує поступову реабілітацію з фізичним терапевтом, досвідченим у лікуванні гемофілії.

Дивись також Розділ 7: «Лікування специфічних крововиливів» — Таблиця 7-2; Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції» — «Гемофілія А/Гемофілія В» — «Хірургічні та інвазивні процедури»; та Розділ 9: «Специфічні питання лікування гемофілії» — «Хірургічні втручання та інвазивні процедури».

### **10.8 Заміна суглоба**

Заміна суглоба показана у випадках, коли розвинулась тяжка гемофілічна артропатія, яка супроводжується болем та втратою функції, і яка не відповідає на консервативне лікування або інші види хірургічного лікування.

Заміна суглоба повинна здійснюватися тільки у визначених центрах лікування гемофілії досвідченими хірургами-ортопедами за необхідної гематологічної та лабораторної підтримки.

Такі центри повинні мати мультидисциплінарну команду, включаючи медсестру, соціального робітника та фізичного терапевта, які мають досвід роботи з пацієнтами з гемофілією після проведення артропластики<sup>90</sup>.

### **Гемостаз у інтраопераційний період**

Для успіху хірургічного втручання вкрай важливим є адекватний гемостаз. Конкретні рівні фактора у плазмі, які необхідні протягом різних фаз хірургічної операції, наведені у Розділі 7: «Лікування специфічних крововиливів» — Таблиця 7-2. У деяких центрах застосовують безперервну інфузію препаратів замісної факторної терапії, особливо протягом перших 72 годин, що підтримує більш однорідний захисний рівень фактора<sup>91</sup>.

Було показано, що інтраопераційне використання антифібринолітичних засобів та фібринових герметиків зменшує крововтрату. Однак, консенсус щодо тривалості післяопераційного лікування відсутній<sup>92</sup>.

Зазвичай, немає потреби у профілактиці глибокого тромбозу вен у пацієнтів з гемофілією, яким проводять артропластику під прикриттям фактора, якщо тільки високі рівні фактора в плазмі не будуть підтримуватися протягом всього післяопераційного періоду<sup>93</sup>. (Щодо питань венозної тромбоемболії та тромбoproфілактики при хірургічних операціях див. Розділ 9: «Специфічні питання лікування гемофілії» — «Хірургічні втручання та інвазивні процедури».)

### **Додаткові аспекти хірургічних втручань**

В коліні часто присутнє передньозаднє/середньо-бокове неспівпадіння, можливість якого потрібно завчасно прийняти до уваги. В деяких випадках може знадобитися індивідуальний імплант. Часто зустрічаються значна кутова деформація, підвивих надколінка та задній підвивих великогомілкової кістки, що може зумовити необхідність значного вивільнення м'яких тканин.

В деяких випадках рекомендована одночасна двостороння заміна колінних суглобів, також слід розглянути необхідність додаткових процедур, за необхідності<sup>87</sup>.

Принципи заміни колінного суглобу подібні тим, що застосовуються для загальної популяції. Найчастіше використовуються задньо-стабілізовані імпланти або імпланти із стрижнем та посилюючими елементами за наявності супутніх кісткових дефектів.

В усіх випадках, де необхідна фіксація цементом, потрібно застосовувати цемент із вмістом антибіотиків.

Рану слід зашивати ретельно.

Консенсус щодо використання дренажів відсутній.

Консенсус щодо найкращого типу фіксації для заміни кульшового суглоба відсутній<sup>94</sup>.

### Післяопераційна фізична терапія

Фізична терапія повинна починатися якнайскоріше, в ідеалі — у день хірургічної операції. Сеанси терапії потрібно спрямовувати на відновлення функцій організму, таких як об'єм рухливості та м'язова сила, а потім поступово підвищувати інтенсивність тренувань на функціональність та витривалість.

Щоб запобігти формуванню суглобових спайок, дуже важливо застосовувати ранню мобілізацію та ретельно працювати над відновленням рухливості<sup>95</sup>. Протягом цієї фази також потрібна увага у разі повільного загоювання рани і тканин з урахуванням ризику повтору крововиливу. Функціональне відновлення може бути кінцевою метою реабілітації, але за умови, що відновлені усі можливі функції організму.

Фізичні терапевти з центру лікування гемофілії зазвичай є найкращими фахівцями для розробки безпечної та комплексної амбулаторної програми реабілітації, яку виконують в умовах денного стаціонару. В якості альтернативи фізичний терапевт з центру гемофілії може зв'язатися з фізичним терапевтом за місцем проживання пацієнта для напрацювання програми післяопераційного лікування<sup>57</sup>.

#### Рекомендація 10.8.1:

**Для пацієнтів з гемофілією ВФГ рекомендує заміну суглоба лише у випадках вираженої гемофілічної артропатії, яка не відповідає на консервативне лікування або хірургічне втручання іншого типу, і яка супроводжується болем, прогресуючим погіршенням функціонального стану суглоба і втратою можливості виконувати побутові дії.**

**ПРИМІТКА.** Для зменшення втрати крові можна інтраопераційно застосовувати транексамову кислоту та фібриновий герметик.

**ПРИМІТКА.** Фізичну терапію слід починати в ідеалі в день хірургічної операції разом з ранньою мобілізацією та індивідуально підібраними вправами для відновлення об'єму рухливості та м'язової сили.

#### Ускладнення та довготермінові наслідки

Пацієнти з гемофілією мають тенденцію до менш сприятливого прогнозу відновлення функції коліна та більшої кількості післяопераційних ускладнень після заміни колінного суглоба у порівнянні із загальною популяцією. В основному, це зумовлено наявністю ускладнюючих факторів та ушкодженням декількох суглобів<sup>96-98</sup>.

Операцію на колінному суглобі не слід відтерміновувати надто довго, тому що передопераційна згинальна контрактура має значний вплив на післяопераційні результати. Колінні суглоби зі згинальною контрактурою більш ніж 25 градусів мають високий ризик незадовільних результатів операції та розвитку післяопераційної згинальної контрактури<sup>99</sup>.

Раніше рівень інфекційних ускладнень після тотальної артропластики у пацієнтів з гемофілією був вищий за той, що спостерігається у загальній популяції. Однак, частота таких інфекційних ускладнень значно знизилася за останнє десятиліття. Зараз цей показник є майже таким самим, як і в загальній популяції<sup>54</sup>.

Пацієнти з гемофілією мають більший ризик приєднання відтермінованої вторинної інфекції<sup>100</sup>.

Пацієнти з інфекцією ВГС або ВІЛ мають більший ризик інфікування протезованого суглоба.

Тривалість повноцінного функціонування імплантів заміненних суглобів може бути такою самою, як і в загальній популяції, що напряму залежить від рівня професіоналізму команди лікування гемофілії, типу використаного імпланту, а також ступеня ураження суглобу<sup>54,101</sup>.

Див. також Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції» — «Гемофілія А/Гемофілія В» — «Хірургічні та інвазивні процедури»; та Розділ 9: «Специфічні питання лікування гемофілії» — «Хірургічні втручання та інвазивні процедури».

### 10.9 Соціально-психологічні наслідки при порушеннях опорно-рухового апарату

Попри значні успіхи у лікуванні гемофілії в останні роки, пацієнти з гемофілією продовжують наражатись на соціально-психологічні проблеми, які виникають внаслідок ускладнень з боку опорно-рухового апарату пов'язаних з гемофілією. Зокрема, це стосується тих, хто зростав без профілактики, і хто не має доступу до профілактики зараз<sup>102</sup>.

Дослідження пацієнтів з помірною та тяжкою формою гемофілії показали, що ті з них, які мають більш виражену артропатію, мають значно нижчу якість життя, особливо у фізичному аспекті<sup>103</sup>.

Соціально-психологічні обмеження при гемофілічній артропатії можуть складатися із<sup>104</sup>:

- зміни ходи;
- наявності багатьох уражених суглобів;
- хронічного болю.

Соціально-психологічний вплив цих складників може призводити до<sup>104</sup>:

- втрати шкільного або робочого часу;
- неможливості займатися спортом;
- зменшеної соціалізації та/або збільшеної ізоляції;
- негативного самосприйняття щодо власного тіла, мужності та/або самооцінки;
- відсутність почуття нормальності;
- обмежень фізичної гнучкості у позах під час сексу;
- проблеми в особистих відносинах;
- втрати життєвої ролі та/або зміни ролі;
- підвищеної втомлюваності;
- недостатньої здатності долати перешкоди.

У людей з гемофілією внаслідок захворювання суглобів інвалідність часто виникає у більш ранньому віці, ніж у загальній популяції, з відповідним зниженням їхньої можливості виконувати свої професійні обов'язки. Це може бути причиною більш раннього, ніж планувалося, виходу на пенсію, призводити до небажаної втрати своєї ролі або до змін в усіх аспектах життя, та негативно позначатися на фінансовому положенні<sup>104</sup>.

Соціально-психологічна допомога повинна бути індивідуальною в залежності від конкретних обставин та потреб кожної людини, включаючи її фізичні, емоціональні, соціальні, освітні та культурні потреби<sup>105</sup>.

Індивідуальні стратегії соціально-психологічної допомоги можуть бути спрямовані на те, щоб допомогти людині адаптуватися до болю та функціонального погіршення<sup>105</sup> та розвинути такі стратегії подолання проблем, як:

- виявлення/розпізнання стресових факторів та своїх сильних сторін;
- відокремлення проблем (тобто встановлення цілей і пріоритетів та розробка стратегій по їхньому поетапному досягненню);
- вивчення можливостей;
- пошук інформації;
- зміцнення систем підтримки;
- ефективне спілкування;
- переформатування ситуації;
- використання прийомів відволікання;
- використання установок на подолання проблем<sup>106</sup>.

Соціально-психологічна допомога зміцнює стійкість пацієнта, сприяє покращенню здоров'я та ефективності, збільшує когнітивну гнучкість, витривалість, оптимізм та навички самостійного захисту.

Можливість індивідуального менторства за принципом «рівний-рівному», і групових занять допомагають отримати підтримку, зменшити ізоляцію, покращити сприйняття

інформації та зміцнити стійкість<sup>107</sup>.

#### **Рекомендація 10.9.1:**

Для пацієнтів з гемофілією, які мають хронічний больовий синдром з боку опорно-рухового апарату або функціональні обмеження, ВФГ рекомендує соціально-психологічну допомогу з урахуванням конкретних потреб кожної людини, на основі її фізичних, емоційних, соціальних, освітніх та культурних обставин.

#### **Рекомендація 10.9.2:**

Для пацієнтів з гемофілією, які мають хронічний больовий синдром або функціональні обмеження опорно-рухового апарату, ВФГ рекомендує використання спеціальних індивідуалізованих стратегій соціально-психологічної оцінки та допомоги, які спрямовані на отримання кращої якості життя, включаючи соціально-психологічні консультації, рекомендації щодо отримання освіти і працевлаштування та фінансового планування.

#### **Рекомендація 10.9.3:**

Для пацієнтів з гемофілією, які мають хронічний больовий синдром або функціональні обмеження опорно-рухового апарату, ВФГ рекомендує розвиток системи підтримки, особисте консультування ментором за принципом «рівний-рівному», групові навчальні заходи для підтримки їхньої здатності переносити ускладнення з боку опорно-рухового апарату, зменшення соціальної ізоляції та зміцнення стійкості.

## **ЛІТЕРАТУРА**

1. Llinas A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):121.
2. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J*. 2010;6(1):37-42.
3. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002;99(7):2337-2341.
4. Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage—the MUSFIH study. *Haemophilia*. 2017;23(4):538-546.
5. Escobar MA, Brewer A, Caviglia H, et al. Recommendations on multidisciplinary management of elective surgery in people with haemophilia. *Haemophilia*. 2018;24(5):693-702.
6. Seuser A, Djambas Khayat C, Negrier C, Sabbour A, Heijnen L. Evaluation of early musculoskeletal disease in patients with haemophilia: results from an expert consensus. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(6):509-520.
7. Rodriguez-Merchan EC. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;343:6-11.
8. Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol*. 2008;143(5):632-640.
9. Rodriguez-Merchan EC. The role of orthopaedic surgery in haemophilia: current rationale, indications and results. *EFORT Open Rev*. 2019;4(5):165-173.
10. Timmer MA, Foppen W, Schutgens RE, Pisters MF, Fischer K. Comparing findings of routine Haemophilia Joint Health Score and Haemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound assessments in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(2):e141-e143.
11. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(1):8-16.
12. Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 3):26-31.

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):514-517.
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):1785-1790.
15. 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):136-145.
16. 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.
17. Watson T. Current concepts in electrotherapy. *Haemophilia*. 2002;8(3):413-418.
18. De Kleijn P, Gilbert M, Roosendaal G, Poonnose PM, Narayan PM, Tahir N. Functional recovery after bleeding episodes in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 4):157-160.
19. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia*. 2002;8(3):407-412.
20. Llinas A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 3):177-180.
21. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop*. 2005;29(5):296-300.
22. van Kasteren ME, Novakova IR, Boerbooms AM, Lemmens JA. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(7):548-550.
23. McGuinn C, Cheng D, Aschman D, et al. Radionuclide synovectomy/synoviorthesis (RS) in patients with bleeding disorders: a review of patient and procedure demographics and functional outcomes in the ATHNdataset. *Haemophilia*. 2017;23(6):926-933.
24. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia*. 2011;17(1):e211-e216.
25. Zulfikar B, Turkmen C, Kilicoglu O, et al. Long-term outcomes in haemophilic synovitis after radiosynovectomy using rhenium-186: a single-centre experience. *Haemophilia*. 2013;19(2):275-280.
26. Teyssler P, Taborska K, Kolostova K, Bobek V. Radiosynoviorthesis in hemophilic joints with yttrium-90 citrate and rhenium-186 sulfide and long term results. *Hell J Nucl Med*. 2013;16(1):44-49.
27. Martinez-Esteve A, Alvarez-Perez RM, Nunez-Vazquez R, et al. Radioisotope synoviorthesis in paediatric and adolescent patients with haemophilia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;35(1):12-16.
28. Chew EM, Tien SL, Sundram FX, Ho YK, Howe TS. Radionuclide synovectomy and chronic haemophilic synovitis in Asians: a retrospective study. *Haemophilia*. 2003;9(5):632-637.
29. Li P, Chen G, Zhang H, Shen Z. Radiation synovectomy by 188Re-sulfide in haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2004;10(5):422-427.
30. Kachooei AR, Heidari A, Divband G, et al. Rhenium-188 radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis: evaluation of its safety and efficacy in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2020;26(1):142-150.
31. European Association of Nuclear Medicine. *EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy*. European Association of Nuclear Medicine; 2002. [http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl\\_radio\\_synovectomy.pdf](http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radio_synovectomy.pdf). Accessed May 3, 2020.
32. Williams PL, Crawley JC, Freeman AM, Lloyd DC, Gumpel JM. Feasibility of outpatient management after intra-articular yttrium-90: comparison of two regimens. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6257):13-14.
33. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):108-112.
34. 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;17(2):296-299.

35. Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(Suppl 2):26-30.
36. Suh HC, Kim DK, Kang SH, et al. Clinical and radiological evaluation after chemical synovectomy with rifampicin in hemophilic arthropathy: Korean experience with a 2-week interval protocol. *Ann Rehabil Med*. 2018;42(3):449-456.
37. Shanmugasundaram S, Chandra V, Kolber M, Kumar A, Contractor S, Shukla PA. Endovascular management of hemarthrosis in patients with bleeding diatheses: systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43:362-368.
38. Silva M, Luck JV Jr. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia: surgical technique. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(Suppl 2 Pt 2):254-261.
39. Verma N, Valentino LA, Chawla A. Arthroscopic synovectomy in haemophilia: indications, technique and results. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 3):38-44.
40. Poenaru DV, Patrascu JM, Andor BC, Popa I. Orthopaedic and surgical features in the management of patients with haemophilia. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24(5):685-692.
41. Doria AS, Lundin B, Miller S, et al. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia*. 2008;14(2):303-314.
42. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, Doria AS. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2009;15(5):1168-1171.
43. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, et al. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia*. 2007;13(3):293-304.
44. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170-1179.
45. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy: current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am*. 1977;59(3):287-305.
46. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;149:153-159.
47. John JA. Low-cost treatment for haemophilic knee contractures [rapid response]. *BMJ*. 1997;315:962.
48. Strike K, Mulder K, Michael R. Exercise for haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(12):CD011180.
49. Fernandez-Palazzi F, Battistella LR. Non-operative treatment of flexion contracture of the knee in haemophilia. *Haemophilia*. 1999;5(Suppl 1):20-24.
50. Spilsbury M. Models for psychosocial services in the developed and developing world. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 4):25-29.
51. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia*. 2002;8(3):372-374.
52. Rodriguez-Merchan EC. Therapeutic options in the management of articular contractures in haemophiliacs. *Haemophilia*. 1999;5(Suppl 1):5-9.
53. Balci HI, Kocaoglu M, Eralp L, Bilen FE. Knee flexion contracture in haemophilia: treatment with circular external fixator. *Haemophilia*. 2014;20(6):879-883.
54. 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;92(8):1085-1089.
55. Atalar AC, Koc B, Birisik F, Ersen A, Zulfikar B. Benefits of radial head excision in patients with haemophilia: mid-term functional results. *Haemophilia*. 2016;22(1):e25-e29.
56. 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):639-658.
57. Lobet S, Pendeville E, Dalzell R, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(5):989-998.
58. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries.



- Semin Thromb Hemost.* 2005;31(5):538-543. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
59. Caviglia HA, Landro ME, Salgado P, Douglas Price AL, Daffunchio C, Neme D. Epidemiology of iliopsoas haematoma in patients with haemophilia. *J Epidemiol Res.* 2016;2(2):18-21.
  60. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia.* 2013;19(5):790-798.
  61. Kidder W, Nguyen S, Larios J, Bergstrom J, Ceponis A, von Drygalski A. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2015;21(4):530-537.
  62. Stephensen D, Drechsler WI, Scott OM. Influence of ankle plantar flexor muscle architecture and strength on gait in boys with haemophilia in comparison to typically developing children. *Haemophilia.* 2014;20(3):413-420.
  63. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders—experience from one centre. *Haemophilia.* 2003;9(6):721-726.
  64. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia.* 2005;11(5):463-467.
  65. 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.
  66. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med.* 2010;39(2):158-165.
  67. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med.* 2014;5:207-218.
  68. 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 Surg Br.* 1983;65(1):19-23.
  69. Beyer R, Ingerslev J, Sorensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16(6):926-931.
  70. Railton GT, Aronstam A. Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia: clinical features and treatment. *J Bone Joint Surg Br.* 1987;69(1):100-102.
  71. Llinas A, Silva M, Pasta G, et al. Controversial subjects in musculoskeletal care of haemophilia: cross fire. *Haemophilia.* 2010;16(Suppl 5):132-135.
  72. Donaldson J, Goddard N. Compartment syndrome in patients with haemophilia. *J Orthop.* 2015;12(4):237-241.
  73. Rodriguez-Merchan EC. Orthopedic management in hemophilia: a Spanish outlook. *Semin Hematol.* 2008;45(2 Suppl 1):S58-S63.
  74. Sheridan GW, Matsen FA 3rd. Fasciotomy in the treatment of the acute compartment syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58(1):112-115.
  75. Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and management of acute compartment syndrome in the emergency department. *J Emerg Med.* 2019;56(4):386-397.
  76. Beeton KE, Rodríguez-Merchan C, Alltree J, Cornwall J. *Rehabilitation of Muscle Dysfunction in Hemophilia*, Revised ed. Treatment of Hemophilia Monograph No. 24. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2012. <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1158.pdf>. Accessed February 13, 2020.
  77. 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-S73.
  78. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematomata and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. *Haemophilia.* 2009;15(1):253-260.
  79. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop.* 1995;19(4):255-260.

80. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia, part II: muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine*. 2002;69(6):556-559.
81. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia*. 2009;15(2):448-457.
82. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilic patient. *Haemophilia*. 2002;8(2):104-111.
83. Lee VN, Srivastava A, Nithyananth M, 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):391-394.
84. Mortazavi SM, Heidari P. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2008;14(3):661-664.
85. Lee V, Srivastava A, PalaniKumar C, et al. External fixators in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(1):52-57.
86. 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):1741-1743.
87. Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia*. 1999;5(6):392-396.
88. Serban M, Poenaru D, Pop L, et al. Surgery—a challenge in haemophiliacs with inhibitors. *Hamostaseologie*. 2009;29(Suppl 1):S39-S41.
89. Alhaosawi MM. Guidelines of management of musculoskeletal complications of hemophilia. *J Appl Hematol*. 2014;5(3):75-85.
90. Wong JM, Mann HA, Goddard NJ. Perioperative clotting factor replacement and infection in total knee arthroplasty. *Haemophilia*. 2012;18(4):607-612.
91. Huang ZY, Huang Q, Zeng HJ, et al. Tranexamic acid may benefit patients undergoing total hip/knee arthroplasty because of haemophilia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):402.
92. Lieberman JR, Pensak MJ. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(19):1801-1811.
93. Parsa A, Azizbaig Mohajer M, Mirzaie M. Hip arthroplasty in haemophilia: a systematic review. *Hip Int*. 2018;28(5):459-467.
94. Strauss AC, Schmolders J, Friedrich MJ, et al. Outcome after total knee arthroplasty in haemophilic patients with stiff knees. *Haemophilia*. 2015;21(4):e300-e305.
95. Rodriguez-Merchan EC. Correction of fixed contractures during total knee arthroplasty in haemophiliacs. *Haemophilia*. 1999;5(Suppl 1):33-38.
96. Bae DK, Yoon KH, Kim HS, Song SJ. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy of the knee. *J Arthroplasty*. 2005;20(5):664-668.
97. Silva M, Luck JV Jr. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(1):85-91.
98. Atilla B, Caglar O, Pekmezci M, Buyukasik Y, Tokgozoglu AM, Alpaslan M. Pre-operative flexion contracture determines the functional outcome of haemophilic arthropathy treated with total knee arthroplasty. *Haemophilia*. 2012;18(3):358-363.
99. Rodriguez-Merchan EC, Gomez-Cardero P, Jimenez-Yuste V. Infection after total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy with special emphasis on late infection. *Haemophilia*. 2011;17(5):e8 31-e832.
100. Song SJ, Bae JK, Park CH, Yoo MC, Bae DK, Kim KI. Mid-term outcomes and complications of total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy: a review of consecutive 131 knees between 2006 and 2015 in a single institute. *Haemophilia*. 2018;24(2):299-306.
101. Carneiro JDA, Blanchette V, Ozelo MC, et al. Comparing the burden of illness of haemophilia between resource-constrained and unconstrained countries: the Sao Paulo-Toronto Hemophilia Study. *Haemophilia*. 2017;23(5):682-688.
102. Fischer K, Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Berg HM. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia*. 2005;11(1):43-48.

103. Poon JL, Zhou ZY, Doctor JN, et al. Quality of life in haemophilia A: Hemophilia Utilization Group Study Va (HUGS-Va). *Haemophilia*. 2012;18(5):699-707.
104. Forsyth AL, Gregory M, Nugent D, et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) study: survey methodology and population demographics. *Haemophilia*. 2014;20(1):44-51.
105. Santavirta N, Bjorvell H, Solovieva S, Alaranta H, Hurskainen K, Kontinen YT. Coping strategies, pain, and disability in patients with hemophilia and related disorders. *Arthritis Rheum*. 2001;45(1):48-55.
106. Breakey VR, Bouskill V, Nguyen C, Luca S, Stinson JN, Ahola Kohut S. Online peer-to-peer mentoring support for youth with hemophilia: qualitative needs assessment. *JMIR Pediatr Parent*. 2018;1(2):e10958.

## **Розділ 11: Оцінка результатів лікування**

### **11.1 Вступ**

Щоб оптимізувати лікування та приймати економічно обґрунтовані клінічні рішення, необхідно мати об'єктивні дані щодо коротко- та довгострокових кінцевих результатів лікування<sup>1</sup>.

Кінцевий результат означає стан пацієнта після захворювання або медичного втручання. Його визначають шляхом клінічної оцінки із застосуванням стандартних та адаптованих до конкретного захворювання шкал оцінки якості життя, обумовленої станом здоров'я (ЯЖОЗ), шкал оцінки результатів, повідомлених пацієнтами (РПП), а також лабораторних аналізів, у тому числі візуалізаційних досліджень<sup>2-7</sup>. За допомогою цих інструментів визначають різні параметри, в тому числі діяльність і залученість, структуру та функції організму, тягар хвороби та суб'єктивний стан здоров'я, як описано далі в цій главі.

Як стандартні, так і специфічні для гемофілії інструменти оцінки дозволяють оцінити характер фізичних порушень і функціональних обмежень, а також їх вплив на життя людей з гемофілією та членів їхніх родин<sup>1</sup>.

Все більш поширене застосування цих інструментів дасть можливість стандартизувати оцінку та проводити порівняння даних між окремими пацієнтами та когортами<sup>8-10</sup>.

### **Мета оцінювання результатів лікування**

Оцінку кінцевих результатів можна застосовувати для того, щоб відстежувати перебіг захворювання у пацієнта, отримувати інформацію для проведення рутинної лікувальної роботи, визначати відповідь на лікування та необхідність модифікації терапії. Оцінку кінцевих результатів можна застосовувати також для кількісної оцінки стану здоров'я в групі пацієнтів, визначення якості надання допомоги та обґрунтування використання ресурсів.

Крім того, оцінку кінцевих результатів можна застосовувати в дослідницьких цілях, наприклад, для того, щоб документувати природну динаміку захворювання, тестувати нові методи лікування або порівнювати різні методи терапії.

Дослідження результатів медичного втручання можна застосовувати для прийняття обґрунтованих рішень щодо витрат на лікування.

### **11.2 Оцінка результатів лікування при гемофілії**

Оцінка результатів лікування має охоплювати два аспекти: кінцеві результати, пов'язані з медичним станом, та кінцеві результати, пов'язані з лікуванням.

Кінцеві результати, пов'язані з медичним станом, стосуються ефективності гемостатичної терапії та відображаються в таких показниках:

- частота випадків кровотечі;

◦ вплив кровотечі на опорно-руховий апарат та інші системи в коротко- та довгостроковій перспективі, в тому числі соціально-психологічні наслідки гемофілії.

Кінцеві результати, пов'язані з лікуванням, необхідно контролювати, користуючись проспективним і систематичним планом, що має включати скринінг і тестування людей із гемофілією, яким застосовують концентрати факторів коагуляції (КФК) в зв'язку з розвитком інгібіторів (див. Розділ 8: «Інгібітори до факторів коагуляції»).

До інших, менш поширених ускладнень замісної терапії КФК належать тромбоз та алергічні/анафілактичні реакції. (див. Розділ 9: «Специфічні питання лікування гемофілії»).

### **Частота випадків кровотеч**

Частота випадків кровотечі (зокрема внутрішньосуглобових і внутрішньом'язових крововиливів) та відповідь на лікування є найбільш важливими показниками ефективності гемостатичної терапії та найкращими спрощеними прогностичними факторами кінцевих результатів з боку опорно-рухового апарату в довгостроковій перспективі.

Пацієнти/опікуни повинні документувати всі випадки крововиливів у реальному часі, користуючись паперовими чи електронними щоденниками або іншими системами реєстрації, які періодично (принаймні раз на рік) має аналізувати фахівець з лікування гемофілії за стандартним протоколом (див. Розділ 2: «Комплексне лікування гемофілії» – «Домашнє лікування» – «Самостійне управління медичним станом»).

Зокрема, крововилив у центральну нервову систему (ЦНС) вимагає документування, оскільки може чинити вплив на неврологічні та опорно-рухові функції.

Враховуючи можливі труднощі в клінічному визначенні внутрішньосуглобових і внутрішньом'язових крововиливів, а також для забезпечення узгодженості при документуванні цього важливого параметру, слід дотримуватися критеріїв, встановлених Науковим комітетом зі стандартизації Міжнародного товариства з вивчення тромбозу та гемостазу<sup>11</sup>.

Внутрішньосуглобовий крововилив визначається, як незвичне відчуття «аури» в суглобі, що супроводжується будь-якою з наступних ознак<sup>11</sup>:

- прогресуючий набряк або відчуття жару в шкірі над суглобом;
- біль, що посилюється;
- прогресуюче обмеження діапазону руху або труднощі в користуванні кінцівкою порівняно з вихідним рівнем.

Внутрішньом'язовий крововилив визначається, як епізод крововиливу в м'яз, що виявляється клінічно та/або шляхом візуалізаційних досліджень, як правило, супроводжується болем та/або набряком, а також обмеженням рухливості порівняно з вихідним рівнем<sup>11</sup>.

У немовлят і дітей молодшого віку відмова користуватися кінцівкою може свідчити про внутрішньосуглобовий або внутрішньом'язовий крововилив<sup>11</sup>.

Розроблено критерії визначення ефективності гемостатичної терапії внутрішньосуглобових і внутрішньом'язових крововиливів, якими слід користуватися при документуванні результатів лікування (див. Розділ 7: «Лікування специфічних кровотеч» – Таблиця 7-1).

### **Рекомендація 11.2.1:**

**Тим, хто надає допомогу людям із гемофілією, ВФГ рекомендує забезпечити, щоб усі крововиливи документувалися в реальному часі пацієнтами/опікунами та спільно аналізувалися командою фахівців з лікування гемофілії принаймні раз на рік. Особливу увагу слід приділяти внутрішньосуглобовим, внутрішньом'язовим крововиливам і крововиливам у центральну нервову систему, в тому числі зазначати ступінь відновлення. Слід користуватися стандартними критеріями, встановленими Науковим комітетом зі стандартизації Міжнародного товариства тромбозу та гемостазу.**

### Оцінка болю при гемофілії

Біль при гемофілії може бути гострим (як при гострому крововиливі) або хронічним (як результат артропатії), або обидва види болю можуть виникати одночасно.

Біль, пов'язаний із гемофілією, можна оцінювати за допомогою одновимірних числових або візуальних шкал<sup>12</sup>, наприклад, «Шкала Вонга-Бейкера для оцінки болю за зображенням обличчя»<sup>13,14</sup>; багатовимірних анкет для оцінки болю, наприклад, «Стандартний опитувальник МакГілла для оцінки болю»<sup>15</sup> або «Стислий опитувальник для оцінки болю» (*BPI*)<sup>16,17</sup>, або ж опитувальників, специфічних для захворювання, зокрема «Багатоаспектний опитувальник для оцінки болю при гемофілії» (*MHPQ*).

Крім того, біль можна оцінювати за допомогою спеціальних шкал в опитувальниках для оцінки якості життя (як стандартних<sup>18</sup>, так і адаптованих до конкретного захворювання<sup>19</sup>), а також за допомогою спеціальних інструментів для оцінки стану суглобів, наприклад, «Шкала Джілберта»<sup>20</sup> та «Шкала оцінки функціонального стану суглобів при гемофілії (*HJHS*)»<sup>21</sup>.

Найбільш ефективно оцінювати та лікувати біль можливо за умов комплексного надання допомоги<sup>16</sup>.

### Домени для оцінки впливу крововиливів на опорно-руховий апарат та інші системи

При таких медичних станах, як гемофілія рекомендується оцінювати кінцеві результати згідно з доменами Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я (МКФ), яка є стандартом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ)<sup>22,23</sup>.

Згідно з МКФ, при оцінці обмежень життєдіяльності та стану здоров'я<sup>4,24</sup> слід приділяти особливу увагу впливу захворювання на структури та функції організму, діяльність та залученість.

На ці домени можуть впливати індивідуальні ситуативні чинники, які відображають обставини та вихідні дані конкретної людини і включають, як зовнішні, так і особисті фактори.

Зовнішні фактори стосуються фізичних і соціальних умов та установок, у яких людина живе та здійснює повсякденну діяльність.

До особистих факторів належать аспекти, які не обов'язково стосуються захворювань або стану здоров'я людини, зокрема вік, стать та індивідуальні характеристики.

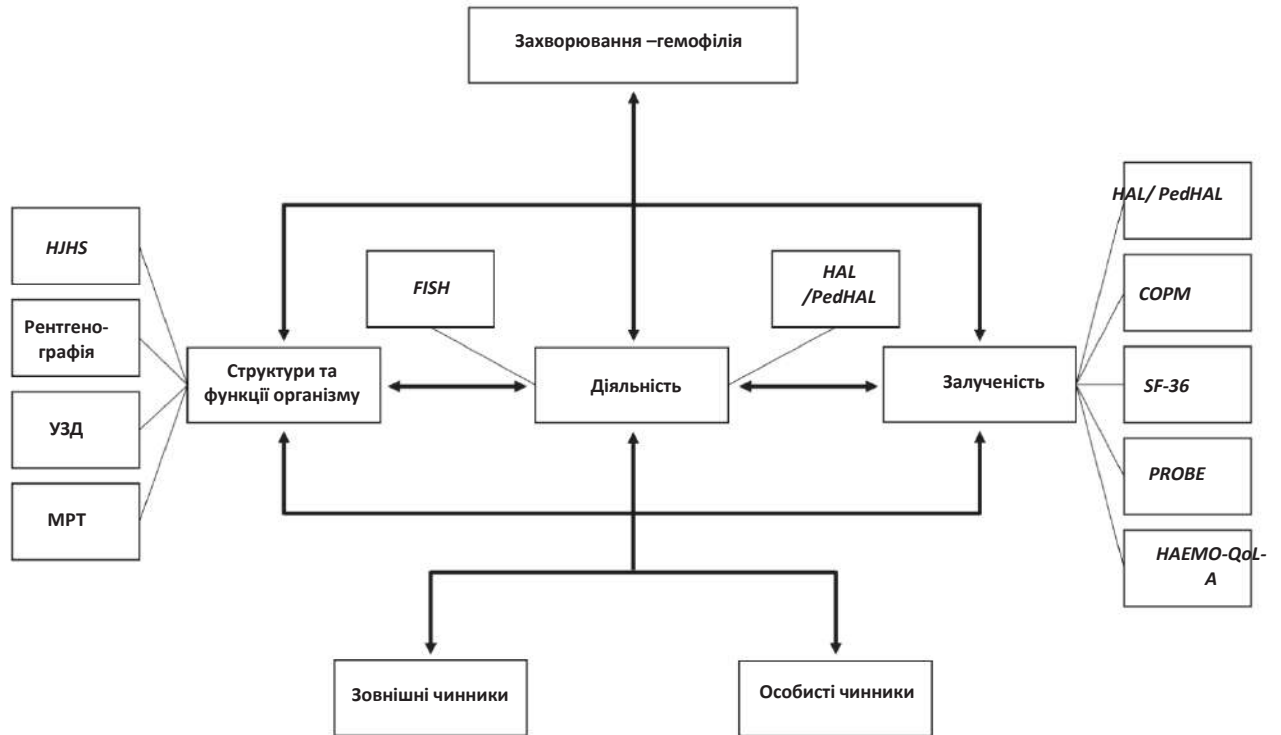
На Рисунку 11-1 наведено огляд моделі МКФ та інструментів оцінки кінцевих результатів з розподілом за доменами.

Поняття «якості життя» (ЯЖ, англ. *QoL* — *Quality of Life*) є комплексним та охоплює численні характеристики соціальних, культурних, економічних і фізичних умов, в яких знаходиться людина, а також стан фізичного та психічного здоров'я<sup>4,22</sup>.

«Якість життя, обумовлена станом здоров'я» (ЯЖОЗ), — це поняття, синонімічне самостійній оцінці пацієнтом стану свого здоров'я; оцінка ЯЖОЗ, як правило, включає кілька аспектів моделі МКФ<sup>25</sup>. Щоб така оцінка була інформативною, її краще за все проводити не окремо, а в комбінації з оцінкою структур і функцій організму, а також повсякденної діяльності.

Більшість інструментів для оцінки кінцевих результатів валідовані для застосування у дітей більш старшого віку, але є декілька валідованих інструментів для оцінки результатів у маленьких дітей (молодше 4 років) із тяжкою формою гемофілії в той період, коли вони, як правило, починають тривалу профілактичну терапію та мають найвищі ризики розвитку інгібіторів.

Здатність інструментів виявляти незначні зміни після терапевтичних втручань у дітей із хорошим станом суглобів та низькою частотою випадків кровотечі є невисокою та вимагає подальшої уваги<sup>26</sup>.



**РИСУНОК 11-1** Модель Міжнародної класифікації функціонування та здоров'я (МКФ) із зазначенням інструментів для оцінки кінцевих результатів за доменами.

*COPM* — Канадська шкала продуктивності праці; *FISH* — Шкала оцінка функціональної незалежності при гемофілії; *HAEMO-QoL-A* — Опитувальник для дорослих щодо якості життя при гемофілії; *HAL* — Шкала оцінки виконання різних дій при гемофілії; *HJHS* — Шкала оцінки функціонального стану суглобів при гемофілії; *MPT* — магнітно-резонансна томографія; *PaedHAL* — Шкала оцінки виконання різних дій при гемофілії у дітей; *PROBE* — Повідомлені пацієнтом результати лікування, труднощі та якість обслуговування; *SF-36* — Стислий опитувальник для оцінки стану здоров'я з 36 пунктів; *УЗД* — ультразвукове дослідження.

### 11.3 Структури та функції організму

Структури організму — це анатомічні структури та частини тіла, такі як органи, кінцівки та їхні компоненти<sup>22,24</sup>.

Функції організму — це фізіологічні функції відповідних систем, наприклад, діапазон руху, сила м'язів і стабільність суглобів.

При гемофілії це стосується, наприклад, функціонального стану суглобів і окремих груп м'язів, які оцінюються клінічно та рентгенологічно.

#### Рекомендовані методи оцінки структур і функцій організму при гемофілії

Шкала оцінки функціонального стану суглобів при гемофілії (*HJHS*) є найкраще дослідженим інструментом для визначення фізичного стану як у дітей, так і у дорослих<sup>21,27,28</sup> (див. Рисунок 11-2).

Рентгенологічна шкала Петтерссона<sup>29</sup> є найбільш поширеним методом візуальної оцінки структури суглобів. Ця шкала не є чутливою до ранніх змін; тому для оцінки артропатії розроблено більш чутливі інструменти (див. Таблицю 11-1).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є, імовірно, найбільш чутливим методом оцінки структури суглобів. Існує кілька шкал, якими можна користуватися для кількісної оцінки артропатії за допомогою МРТ<sup>30,31</sup>; проте цей метод є високовартісним та довготривалим, і його важко застосовувати у маленьких дітей (див. Таблицю 11-2).

Наразі існують ультразвукові (УЗ) шкали для оцінки гемофілічної артропатії<sup>32-35</sup>, за допомогою яких можна виявити суглобовий випіт<sup>36</sup>, ранні патологічні зміни в суглобах<sup>37</sup> та

субклінічні прояви захворювання суглобів<sup>38</sup>, а також стимулювати прихильність пацієнтів до лікування<sup>39</sup> (див. Таблицю 11-3).

Алгоритми оцінки за допомогою УЗД можуть бути досить суб'єктивними, але їхня надійність підвищується, якщо оцінювання здійснює фахівець з лікування гемофілії, який має досвід у проведенні УЗД опорно-рухового апарату<sup>35</sup>.

На цей час отримано дані, які свідчать, що УЗД опорно-рухового апарату (ОРА) можуть бути корисними для клінічної оцінки та лікування болісної гемофілічної артропатії, оскільки вони допомагають відрізнити внутрішньосуглобові крововиливи від запалення суглобів, а також внутрішньом'язові крововиливи від інших регіонарних больових синдромів<sup>40,41</sup>. Тим не менше, у будь-якій ситуації, коли пацієнт або лікар підозрює гострий внутрішньосуглобовий або внутрішньом'язовий крововилив, або коли складно визначити, чи відбувається крововилив, рекомендується негайно застосувати гемостатичний препарат, перш ніж проводити підтверджувальні дослідження та очікувати на їхні результати.

#### 11.4 Діяльність і залученість

Діяльність означає виконання людиною певної задачі або дії<sup>4</sup>. У контексті гемофілії діяльність, як правило, стосується функціональної активності в повсякденному житті (наприклад, ходьба, піднімання сходами, чищення зубів, користування туалетом).

Залученість означає участь у життєвих ситуаціях у контексті соціальної взаємодії.

У багатьох випадках буває складно чітко визначити приналежність параметрів та інструментів оцінки результатів до одного з цих двох доменів; тому при оцінюванні кінцевих результатів обидва домени часто об'єднуються.

Оцінка діяльності при гемофілії може бути самостійно визначена пацієнтом або встановлена на підставі отриманих результатів спостереження<sup>22</sup>.

#### Рекомендовані методи для визначення діяльності та залученості

Специфічним для захворювання інструментом оцінки є «Шкала оцінки виконання різних дій при гемофілії» (*HAL*)<sup>15,44</sup>. Це найкраще досліджений метод оцінки виконання дорослими пацієнтами різних дій<sup>45</sup>, перекладений багатьма мовами. Інформативність трьох показників (оцінка верхніх кінцівок, базова оцінка нижніх кінцівок та комплексна оцінка нижніх кінцівок) було доведено в США та у Сполученому Королівстві<sup>15,16,46</sup> (див. Таблицю 11-4).

«Шкалу оцінки виконання різних дій при гемофілії у дітей» (*PedHAL*)<sup>47</sup> було розроблено на основі *HAL*. Це опитувальник для самостійної оцінки свого стану дітьми з гемофілією<sup>45</sup> (див. Таблицю 11-5).

Як *HAL*, так і *PedHAL* було розроблено нідерландськими фахівцями з лікування гемофілії. Таким чином, ці інструменти можуть бути недостатньо ефективними у разі застосування в умовах іншої культури<sup>48,49</sup>.

«Шкала оцінки функціональної незалежності при гемофілії» (*FISH*)<sup>48,50</sup> є найкраще дослідженим методом оцінки показників функціональності, які спостерігаються у людей з гемофілією<sup>45</sup>. Існує багато повідомлень про її застосування в різних країнах і вікових групах (див. Таблицю 11-6).

«Опитувальник для самостійної оцінки результатів лікування пацієнтом, труднощів та якості обслуговування» (*PROBE*) також включає показники, які дозволяють оцінити діяльність та залученість за такими критеріями як школа/навчання, працевлаштування, сімейне життя та вплив гемофілії на активність у повсякденному житті<sup>6,7</sup> (див. нижче розділ 11.8 «Результати, повідомлені пацієнтами»).

«Канадська шкала продуктивності праці» (*COPM*)<sup>51</sup> та «Опитувальник МакМастер Торонто» (*MASTAR*) для оцінки індексу інвалідизації<sup>52</sup> є стандартними інструментами, які застосовуються для повсякденного оцінювання людиною змін у доменах діяльності та залученості. Їх можна використовувати як шкали для оцінки досягнення індивідуальних цілей.

Ідентифікаційний № пацієнта: \_\_\_\_\_

П.І.Б. фізичного терапевта: \_\_\_\_\_

№ обстеження \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_

Час: \_\_\_\_\_

дд/мм/рррр

**Оцінка функціонального стану суглобів при гемофілії НЖНС 2.1 – Зведена таблиця балів**

	Лівий лікоть		Правий лікоть		Ліве коліно		Праве коліно		Лівий гомілковостопний суглоб		Правий гомілковостопний суглоб	
Набряки	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ
Тривалість (набряку)	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ
Атрофія м'язів	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ
Крепітація під час руху	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ
Різка обмеження згинання	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ
Різка обмеження розгинання	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ
Біль у суглобі	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ
Сила	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ	<input type="checkbox"/>	НПВ
<b>Загальний бал оцінки суглоба</b>												

Сума загальних балів

+

Загальна оцінка ходи

(  НПВ включено в показники оцінки ходи)

Загальний бал НЖНС

НПВ = Не піддається визначенню

**Набряки**

0 = Набряк відсутній

1 =

Незначний

2 =

Помірний

3 = Сильний

**Тривалість**

0 = Набряк відсутній

1 =

2 =

3 =

**Крепітація під час руху**

0 = Відсутня

1 = Легка

2 = Тяжка

**Дефіцит згинання****Контралате Нормативні таблиці:**

0 = &lt;5°

1 = 5–10°

2 = 11–20°

3 = &gt; 20°

**Сила** (за шкалою Деніелса та Вортінгема)

У межах доступного діапазону руху

**(ДР)**

0 = Долає силу тяжіння в оцінюваному положенні з

максимальним спротивом

(ступінь 5)

1 = Долає силу тяжіння в оцінюваному положенні з

помірним спротивом (але виходить

із цього положення з

2 =

3 = &gt; 10°



або < 6 місяців	<b>Дефіцит розгинання</b> (від перерозгинання)		максимальним спротивом) (ступінь 4)
1 = ≥ 6 місяців	<b>Контралате</b>	<b>Нормативні</b>	2 = Утримує оцінюване положення з мінімальним спротивом (ступінь 3+)
<b>Атрофія</b>	<b>ральне:</b>	<b>таблиці:</b>	3+ = долає силу тяжіння в оцінюваному положенні (ступінь 3)
<b>м'язів</b>	0 = <5°	0 = у межах діапазону	3 = Може долати силу тяжіння в частково повному ДР (ступінь 3- /2+), або може здійснювати рух у ДР за умови усунення сили тяжіння (ступінь 2), або може здійснювати рух у частковому ДР за умови усунення сили тяжіння (ступінь 2-)
0 = Відсутня	2 = 11–20°	1 = 1–4°	4 = Мінімальне (ступінь 1) або відсутнє скорочення м'язів (ступінь 0)
1 = Незначна	3 = > 20°	2 = 5–10°	НПВ = Не піддається визначенню
2 = Сильна		3 = > 10°	<b>Загальна оцінка ходи</b> (ходьба, піднімання сходами, біг, стрибки на одній нозі)
<b>Біль у суглобі</b>			0 = Усі навички у межах норми
0 = Відсутність болю під час активних рухів			1 = Одна навичка виходить за межі норми
1 = Відсутність болю під час активних рухів; біль лише при легкому натисканні або пальпації			2 = Дві навички виходять за межі норми
2 = Біль під час активних рухів			3 = Три навички виходять за межі норми
			4 = Усі навички виходять за межі норми
			НПВ = Не піддається визначенню

**ПРИМІТКА:** При застосуванні шкали **HJHS** необхідно користуватися інструкцією та робочими листками, які додаються

**Загальні коментарі:**

---



---



---



---

**Оцінка функціонального стану суглобів при гемофілії за шкалою HJHS 2.1**, © The Hospital for Sick Children, Centre Hospitalier Universitaire Sainte Justine, the Regents of the University of Colorado, Karolinska Hospital, University Medical Center Utrecht, 2009. Використано за ліцензією дитячої лікарні The Hospital for Sick Children

**РИСУНОК 11-2** Оцінка функціонального стану суглобів при гемофілії за шкалою HJHS 2.1 – Зведена таблиця балів<sup>42</sup>. Доступно за адресою: [http://www1.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment\\_Tools/HJHS\\_Summary\\_Score.pdf](http://www1.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment_Tools/HJHS_Summary_Score.pdf)

ТАБЛИЦЯ 11-1 Рентгенологічна шкала Петтерссона<sup>29</sup>

Рентгенологічна зміна	Результат	Показник <sup>a</sup> (бали)
• Остеопороз	Відсутній	0
	Наявний	1
• Збільшення епіфізу	Відсутнє	0
	Наявне	1
• Нерівність субхондральної поверхні кістки	Відсутня	0
	Незначна	1
	Виражена	2
• Звуження суглобової щілини	Відсутнє	0
	<50%	1
	>50%	2
• Утворення субхондральної кісти	Відсутнє	0
	1 кіста	1
	>1 кісти	2
• Крайові ерозії суглобу	Відсутні	0
	Наявні	1
• Неконгруентність суглобових поверхонь	Відсутня	0
	Незначна	1
	Виражена	2
• Деформація (ангуляція та/або зміщення кісток, що утворюють суглоб)	Відсутня	0
	Незначна	1
	Виражена	2

<sup>a</sup>Можливий загальний бал: 0–13 балів для кожного суглоба (максимальний загальний бал: 6 × 13 = 78).

## 11.5 Зовнішні та особистісні чинники

### Зовнішні чинники

Хоча зовнішні чинники є частиною моделі МКФ, вони не завжди розглядаються як власне «результати», але можуть суттєво впливати на процес реабілітації<sup>4</sup>.

До зовнішніх чинників, які впливають на кінцевий результат, належать чинники, які полегшують лікування або перешкоджають йому. Вони можуть включати доступ до центру комплексного надання допомоги при гемофілії, наявність КФК, усвідомлення медичного стану, покриття витрат на лікування медичним страхуванням<sup>53</sup> та відстань до центру лікування гемофілії<sup>54</sup>.

Що стосується дітей із гемофілією, важливим чинником, що полегшує лікування, може бути підтримка родини та, за необхідності, додаткова соціально-психологічна допомога з боку фахівців з лікування гемофілії.

### Особистісні чинники

Сильні та слабкі сторони особистості людини можуть суттєво впливати на результати лікування.

Для контрольованого та обґрунтованого надання допомоги або обстеження конкретного пацієнта можна застосовувати оцінку таких чинників, як локус контролю, та психологічних характеристик, наприклад, гніву, депресії та оптимізму<sup>55</sup>.

Ще одним важливим та вимірюваним чинником, що впливає на кінцеві результати, є прихильність пацієнта/родини до лікування<sup>56,57</sup>.

### 11.6 Економічні чинники

Витрати на лікування та пов'язані з ним економічні переваги можна визначити кількісно та застосовувати для розробки та обґрунтування програм адвокації прав пацієнтів на належне лікування.

**ТАБЛИЦЯ 11-2** Шкала IPFG для оцінки гемофілічної артропатії за допомогою МРТ<sup>43</sup>

<b>Зміни у м'яких тканинах</b>	Випіт/гемартроз	Незначний	(1)___
		Помірний	(2)___
		Значний	(3)___
	Гіпертрофія синовіальної оболонки	Незначна	(1)___
		Помірна	(2)___
		Значна	(3)___
	Наявність гемосидерину	Незначна	(1)___
		Помірна	(2)___
		Значна	(3)___
<b>Підшкала оцінки змін у м'яких тканинах</b>		Максимум 9 балів	—
<b>Остеохондральні зміни</b>	Поверхневі ерозії з ураженням кортикального шару субхондральної кістки або країв суглобу	Будь-яка поверхнева ерозія	(1)___
		Ерозія половини або більше суглобової поверхні принаймні на одній кістці	(1)___
	Субхондральні кісти	Принаймні одна субхондральна кіста	(1)___
		Субхондральні кісти принаймні на двох кістках або кістозні зміни, які поширюються на третину або більше суглобової поверхні принаймні на одній кістці	(1)___
	Деградація хряща	Будь-яке зменшення товщини суглобового хряща	(1)___
		Втрата половини або більше від загального об'єму суглобового хряща принаймні на одній кістці	(1)___
		Повна втрата суглобового хряща хоча б в одній ділянці однієї кістки	(1)___
		Повна втрата суглобового хряща, що поширюється хоча б на половину суглобової поверхні принаймні на одній кістці	(1)___

<b>Підшкала оцінки остеохондральних змін</b>		Максимум 8 балів	—
------------------------------------------------------	--	------------------	---

Абревіатури: *IPSG* — Міжнародна група з дослідження профілактики; *MPT* — магнітно-резонансна томографія.

### Прямі витрати

Прямі витрати включають вартість лікарських препаратів, медичних послуг, хірургічних і медичних витратних матеріалів.

У пацієнтів із тяжкою формою гемофілії вартість КФК, як правило, становить понад 90 % усіх витрат, пов'язаних із лікуванням<sup>58</sup>.

### Непрямі витрати

Непрямі витрати виникають внаслідок втрати продуктивності праці у дорослих пацієнтів та у батьків пацієнтів дитячого віку, враховуючи час, який вони витрачають на догляд за дитиною з гемофілією.

Витрати, пов'язані з хворобою або отриманням медичної допомоги, приблизно однакові, але часто різняться між країнами залежно від їхнього економічного стану<sup>59</sup>.

## 11.7 Якість життя, обумовлена станом здоров'я

Якість життя, обумовлена станом здоров'я (ЯЖОЗ), — це поняття, синонімічне суб'єктивній оцінці стану здоров'я (за результатами самостійної оцінки пацієнтом або членами його родини)<sup>25</sup>.

Для визначення ЯЖОЗ зазвичай використовують опитувальники, метою яких є кількісна оцінка загального стану здоров'я пацієнта.

Враховуючи їх загальний характер, методи оцінки ЯЖОЗ часто є більш поверхневими за своїм масштабом, ніж індивідуальні показники в різних доменах, зазначені вище. Тому краще застосовувати їх не окремо, а в поєднанні зі спеціальними шкалами оцінки у доменах МКФ<sup>60</sup>.

Додатковою проблемою застосування таких методів є те, що вони мають бути валідовані мовою тієї країни та в тому соціальному і культурному контексті, де вони застосовуються.

### Інструменти, які найчастіше застосовуються для оцінки якості життя, обумовленої здоров'ям

Опитувальники *EQ-5D*<sup>2,3</sup> та *SF-36*<sup>61,62</sup> — це стандартні інструменти, які широко застосовуються для оцінки якості життя при гемофілії (див. Таблиці 11-7 та 11-8).

Опитувальник *PROBE* дозволяє оцінити якість життя та тягар хвороби у людей з гемофілією<sup>6,63-65</sup>.

У дітей з гемофілією широко застосовується «Канадська шкала оцінки якості життя та результативності лікування у дітей із гемофілією» (*CHO-KLAT*)<sup>4,66</sup>.

Для дорослих із гемофілією часто застосовують «Індекс стану здоров'я при гемофілії»<sup>67</sup> та спеціальний опитувальник для оцінки якості життя у дорослих із гемофілією (*HAEMO-QoL-A*)<sup>4,5</sup>.

**ТАБЛИЦЯ 11-3** Шкала оцінки *HEAD-US*<sup>32</sup>

Активність захворювання (синовіт)	Бали
Гіпертрофія синовіальної оболонки	
0. Відсутня/мінімальна	0
1. Незначна/помірна	1

2. Виражена	2
<b>Ураження хворобою (суглобові поверхні)</b>	
<b>Хрящі</b>	
0. Норма	0
1. Порушення ехоструктури, фокальне зменшення товщини/повна втрата суглобового хряща, що охоплює <25% досліджуваної поверхні <sup>a</sup>	1
2. Зменшення товщини/повна втрата суглобового хряща, що охоплює <50% досліджуваної поверхні <sup>a</sup>	2
3. Зменшення товщини/повна втрата суглобового хряща, що охоплює >50% досліджуваної поверхні <sup>a</sup>	3
4. Повне руйнування хряща або відсутня візуалізація суглобового хряща на досліджуваної поверхні кістки <sup>a</sup>	4
<b>Кістки</b>	
1. Норма	0
2. Незначні нерівності субхондральної кістки з наявністю/відсутністю початкових остеофітів навколо суглоба	1
3. Ураження субхондральної кістки з ерозіями або без них та з наявністю виражених остеофітів навколо суглоба	2

Абревіатури: *HEAD-US* — Виявлення ранньої гемофілічної артропатії методом ультразвуку.

<sup>a</sup>Лікоть, передня частина дистального відділу епіфізу плечової кістки; коліно, суглобова поверхня головки стегнової кістки; гомілковостопний суглоб, передня частина головки таранної кістки.

**ТАБЛИЦЯ 11-4** Шкала оцінки виконання різних дій при гемофілії *HAL* 2005<sup>15</sup>

	Показники (n)
Загальний показник <i>HAL</i>	42
<b>Домени <i>HAL</i></b>	
Лежання/сидіння/стояння на колінах/стояння на ногах	8
Функції ніг	9
Функції рук	4
Користування засобами для пересування	3
Самостійний догляд за собою	5
Побутові функції	6
Дозвілля та спорт	7
<b>Компоненти <i>HAL</i></b>	
Верхня кінцівка ( <i>HAL<sub>upper</sub></i> )	9
Базова оцінка нижньої кінцівки ( <i>HAL<sub>lowbas</sub></i> )	6
Комплексна оцінка нижньої кінцівки ( <i>HAL<sub>lowcom</sub></i> )	9

Примітка: Доступно різними мовами за адресою: <http://elearning.wfh.org/resource/hemophilia-activities-list-hal/>

**ТАБЛИЦЯ 11-5** Шкала оцінки виконання різних дій при гемофілії у дітей *PedHAL* v.11<sup>47</sup>

	Показники (n)
Загальний показник <i>PedHAL</i>	53

Домени <i>PedHAL</i>	
Лежання/сидіння/стояння на колінах/стояння на ногах	10
Функції ніг	11
Функції рук	6
Користування засобами для пересування	3
Самостійний догляд за собою	9
Побутові функції	3
Дозвілля та спорт	11

Примітка: Доступно на сайті: <http://elearning.wfh.org/resource/haemophilia-activities-list-pediatric-pedhal/>

**ТАБЛИЦЯ 11-6** Оцінка функціональної незалежності при гемофілії *FISH*<sup>48</sup>

Оцінювані види діяльності		
Самостійний догляд за собою	Пересування	Самостійна ходьба
Прийняття їжі	Пересування у візку	Ходьба
Умивання, гігієнічний догляд	Пересування навпочіпки	Піднімання сходами
Приймання ванни		Біг
Одягання		

Примітки: Кожен вид діяльності оцінюється за шкалою від 1 до 4 балів залежно від ступеня незалежності: 1 — нездатність виконати; 2 — необхідна допомога іншої людини/використання допоміжних засобів; 3 — здатність виконати дію без допомоги, але не так, як здорова людина; 4 — здатність виконати дію, як здорові люди. Доступно за адресою: <http://elearning.wfh.org/resource/functional-independence-score-in-hemophilia-fish/>.

**ТАБЛИЦЯ 11-7** Опитувальник *EQ-5D*<sup>68</sup>

Опис категорій опитувальника <i>EQ-5D</i>	<i>EQ-VAS</i>
Рухливість Самостійний догляд за собою Звичайні дії Біль/дискомфорт Тривожність/депресія	<ul style="list-style-type: none"> <li>Самостійно оцінювані респондентом показники стану здоров'я зазначаються на вертикальній візуальній аналоговій шкалі та оцінюються за балами від 0 (найгірший стан здоров'я, який можна уявити) до 100 (найкращий стан здоров'я, який можна уявити)</li> </ul>

Абревіатури: *EQ* — показник якості життя *EuroQoL*; *VAS* — візуальна аналогова шкала.

<sup>a</sup>Є версії з 3 показниками, 5 показниками та версії для молоді.

### Рекомендація 11.7.1:

**ВФГ** рекомендує оцінювати та документувати стан опорно-рухового апарату та загальний стан здоров'я у кожного пацієнта принаймні раз на рік. Згідно з Міжнародною класифікацією функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я (МКФ), ухваленою всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), сюди включається максимально можлива оцінка структур і функцій організму, рівнів активності, залученості та якості життя, обумовленої станом здоров'я, в правильному клінічному контексті.

**ПРИМІТКА.** За можливості слід застосовувати стандартні визначення та валідовані інструменти, в тому числі зазначені нижче.

- Що стосується структур і функцій організму, клінічну оцінку суглобів як у дітей, так і у дорослих найчастіше проводять за допомогою «Шкали оцінки функціонального стану суглобів при гемофілії» (*HJHS*).
- У тому самому домені ранні структурні зміни в суглобах краще за все оцінювати за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) або магнітно-резонансної томографії

(МРТ). Пізні остеохондральні зміни можна оцінювати за допомогою стандартної рентгенографії.

- Рівні функціональної активності слід оцінювати методом, який найбільше підходить конкретному пацієнту, в тому числі із застосуванням «Шкали оцінки виконання різних дій при гемофілії» (*HAL*), «Шкали оцінки виконання різних дій при гемофілії у дітей» (*PedHAL*) або «Шкали оцінки функціональної незалежності при гемофілії» (*FISH*).
- Якість життя, обумовлена станом здоров'я (ЯЖОЗ) є важливим аспектом оцінки кінцевих результатів. Для її визначення можна користуватися стандартними або специфічними для захворювання інструментами, але лише в комбінації з іншими доменами МКФ ВООЗ.

### 11.8 Результати лікування, які повідомляються пацієнтом

Результати, повідомлені пацієнтом (РПП), являють собою звіт про стан здоров'я, отриманий безпосередньо від пацієнта, без інтерпретації відповіді пацієнта на лікування лікарем або будь-ким іншим<sup>70</sup>.

Такий звіт охоплює як одноаспектні, так і багатоаспектні оцінки симптомів, ЯЖОЗ, стану здоров'я, прихильності до лікування, задоволеності лікуванням та інших показників<sup>71</sup>.

РПП включаються у стандартні інструменти, зокрема, *EQ-5D-5L*, «Стислий опитувальник для оцінки болю v2» (*BPI*), «Міжнародний опитувальник для оцінки фізичної активності» (*IPAQ*), «Стислий опитувальник для оцінки стану здоров'я з 36 пунктів v2» (*SF-36v2*), «Інформаційну систему для оцінки результатів, повідомлених пацієнтами» (*PROMIS*)<sup>71,72</sup>, а також специфічні для захворювання інструменти, зокрема *HAL*,<sup>73</sup> шкали для оцінки ЯЖОЗ, наприклад *CHO-KLAT*<sup>66</sup>, *HAEMO-QoL-A*<sup>5</sup>, і опитувальники для оцінки тягара захворювання, наприклад, *PROBE*<sup>6</sup>.

**ТАБЛИЦЯ 11-8** Стислий опитувальник для оцінки стану здоров'я з 36 пунктів SF-36<sup>69</sup>

	Показники (n)
Загальний показник SF-36	36
Домени SF-36	
• Фізичне функціонування	10
• Обмеження ролі внаслідок проблем із фізичним здоров'ям	4
• Обмеження ролі внаслідок особистих проблем або емоційного стану	3
• Енергія/втомлюваність	4
• Емоційний стан	5
• Соціальне функціонування	2
• Біль	2
• Загальний стан здоров'я	5

Хоча дані, отримані за допомогою РПП, можуть надати інформацію щодо користі лікування з точки зору пацієнта, при виборі інструменту для оцінки конкретних результатів слід враховувати не лише його психометричні властивості, але й дизайн дослідження та клінічні потреби<sup>74</sup>.

### 11.9 Базовий набір показників для застосування в клінічній практиці або дослідженнях

При наданні медичної допомоги фокус уваги все частіше переноситься з об'єму наданих послуг на їхню цінність для пацієнтів. У цьому контексті цінність означає співвідношення досягнутих результатів і витрат на лікування<sup>75</sup>.

Хоча у цьому Розділі зазначено багато варіантів оцінки результатів лікування, на практиці центри лікування гемофілії та клініцисти можуть обрати інструменти, які найбільше підходять їхнім пацієнтам. Алгоритми для оцінки результатів лікування можна поділити на обов'язкові, рекомендовані та опціональні<sup>1</sup>.

Щоб визначити потенціал надання медичної допомоги на основі цінності, необхідно заохочувати застосування стандартизованих опитувальників для оцінки результатів лікування.

Це означає обов'язкове визначення мінімально достатнього набору кінцевих результатів для кожного серйозного медичного стану із застосуванням чітко визначених методів отримання даних, які в подальшому необхідно буде застосовувати універсально.

Всесвітній реєстр порушень гемостазу (*WBDR*), започаткований ВФГ, забезпечує центрам лікування гемофілії платформу для отримання однорідних і стандартизованих даних пацієнтів і результатів їхнього лікування у світовому масштабі, і дає змогу керуватися ними в клінічній практиці (<http://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry>)<sup>8,9</sup>.

Визначення стандартизованого набору показників для оцінки результатів лікування в специфічних клінічних ситуаціях, у яких здійснюється ведення гемофілії в усьому світі, є основною умовою для вдосконалення надання допомоги людям із гемофілією та проведення подальших досліджень варіантів лікування<sup>1</sup>. Деякі інструменти для визначення результатів лікування розміщені на сайті ВФГ у розділі «Перелік інструментів для оцінки» (<http://elearning.wfh.org/resource/compendium-of-assessment-tools/>)<sup>10</sup>.



## ЖИТЕПАТҮПА

1. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017;23(1):11-24.
2. Wille N, Badia X, Bonsel G, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2010;19(6):875-886.
3. Ravens-Sieberer U, Wille N, Badia X, et al. Feasibility, reliability, and validity of the EQ-5D-Y: results from a multinational study. *Qual Life Res*. 2010;19(6):887-897.
4. Limperg PF, Terwee CB, Young NL, et al. Health-related quality of life questionnaires in individuals with haemophilia: a systematic review of their measurement properties. *Haemophilia*. 2017;23(4):497-510.
5. Rentz A, Flood E, Altisent C, et al. Cross-cultural development and psychometric evaluation of a patient-reported health-related quality of life questionnaire for adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(5):1023-1034.
6. Skinner MW, Chai-Adisaksopha C, Curtis R, et al. The Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) project: development and evaluation of a questionnaire assessing patient reported outcomes in people with haemophilia. *Pilot Feasibility Stud*. 2018;4:58.
7. Patient Outcomes Research Group. Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences (PROBE) study. PROBE website. <https://probestudy.org/>. Accessed November 6, 2019.
8. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry. World Federation of Hemophilia website. <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry>. Accessed January 15, 2020.
9. Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.
10. World Federation of Hemophilia. Compendium of Assessment Tools. World Federation of Hemophilia website. <https://elearning.wfh.org/resource/compendium-of-assessment-tools/>. Accessed January 16, 2020.
11. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
12. Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinnen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012;18(3):e115-e119.
13. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Funk S, Murphy J. Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2000;6(6):649-657.
14. Rambod M, Forsyth K, Sharif F, Khair K. Assessment and management of pain in children and adolescents with bleeding disorders: a cross-sectional study from three haemophilia centres. *Haemophilia*. 2016;22(1):65-71.
15. van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, et al. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2006;12(1):36-46.
16. Kempton CL, Recht M, Neff A, et al. Impact of pain and functional impairment in US adults with haemophilia: patient-reported outcomes and musculoskeletal evaluation in the pain, functional impairment and quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2018;24(2):261-270.
17. Witkop M, Neff A, Buckner TW, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2017;23(4):556-565.
18. Witkop M, Lambing A, Kachalsky E, Divine G, Rushlow D, Dinnen J. Assessment of acute and persistent pain management in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(4):612-619.
19. Remor E, Arranz P, Quintana M, et al. Psychometric field study of the new haemophilia quality of life questionnaire for adults: the 'Hemofilia-QoL'. *Haemophilia*. 2005;11(6):603-610.
20. Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol*. 1993;30(3 Suppl 2):3-6.
21. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006;12(5):518-525.
22. Poonnoose PM, Srivastava A. Outcome assessment in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots

- WK, eds. *Textbook of Hemophilia*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Blackwell Publishing Ltd; 2019:253-261.
23. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). World Health Organization website. <https://www.who.int/classifications/icf/en/>. Accessed November 5, 2019.
  24. World Health Organization. Towards a Common Language for Functioning, Disability and Health: ICF. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002. <https://www.who.int/classifications/icf/icfbeginnersguide.pdf>. Accessed January 15, 2020.
  25. Centers for Disease Control and Prevention. Health-Related Quality of Life (HRQOL). Centers for Disease Control and Prevention website. <https://www.cdc.gov/hrqol/index.htm>. Accessed November 18, 2019.
  26. Carcao M, Zunino L, Young NL, et al. Measuring the impact of changing from standard half-life (SHL) to extended half-life (EHL) FVIII prophylaxis on health-related quality of life (HRQoL) in boys with moderate/severe haemophilia A: lessons learned with the CHO-KLAT tool. *Haemophilia*. 2020;26(1):73-78.
  27. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):223-230.
  28. Gouw SC, Timmer MA, Srivastava A, et al. Measurement of joint health in persons with haemophilia: a systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. *Haemophilia*. 2019;25(1):e1-e10.
  29. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;149:153-159.
  30. Doria AS. State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):107-114.
  31. Chan MW, Leckie A, Xavier F, et al. A systematic review of MR imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia*. 2013;19(6):e324-e334.
  32. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170-1179.
  33. Keshava SN, Gibikote SV, Mohanta A, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging of healthy paediatric ankles and knees: a baseline for comparison with haemophilic joints. *Haemophilia*. 2015;21(3):e210-e222.
  34. Kandagaddala M, Sundaramoorthy M, Keshava SN, et al. A new and simplified comprehensive ultrasound protocol of haemophilic joints: the Universal Simplified Ultrasound (US-US) protocol. *Clin Radiol*. 2019;74(11):897 e899-897 e816.
  35. Volland LM, Zhou JY, Barnes RFW, et al. Development and reliability of the joint tissue activity and damage examination for quantitation of structural abnormalities by musculoskeletal ultrasound in hemophilic joints. *J Ultrasound Med*. 2019;38(6):1569-1581.
  36. Nguyen S, Lu X, Ma Y, Du J, Chang EY, von Drygalski A. Musculoskeletal ultrasound for intra-articular bleed detection: a highly sensitive imaging modality compared with conventional magnetic resonance imaging. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):490-499.
  37. Foppen W, van der Schaaf IC, Beek FJA, Mali W, Fischer K. Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for evaluation of early blood-induced joint changes: comparison with MRI. *Haemophilia*. 2018;24(6):971-979.
  38. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT, Martin-Salces M, Martinoli C, Jimenez-Yuste V. The value of HEAD-US system in detecting subclinical abnormalities in joints of patients with hemophilia. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(3):253-261.
  39. Di Minno A, Spadarella G, Nardone A, et al. Attempting to remedy sub-optimal medication adherence in haemophilia: the rationale for repeated ultrasound visualisations of the patient's joint status. *Blood Rev*. 2019;33:106-116.
  40. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for

- painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(5):790-798.
41. Kidder W, Nguyen S, Larios J, Bergstrom J, Ceponis A, von Drygalski. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(4):530-537.
  42. International Prophylaxis Study Group. Hemophilia Joint Health Score (HJHS). World Federation of Hemophilia website. [https://www1.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment\\_Tools/HJHS\\_Summary\\_Score.pdf](https://www1.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment_Tools/HJHS_Summary_Score.pdf). Accessed January 15, 2020.
  43. Lundin B, Manco-Johnson ML, Ignas DM, et al. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia*. 2012;18(6):962-970.
  44. van Genderen FR, van Meeteren NL, van der Bom JG, et al. Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2004;10(5):565-571.
  45. Timmer MA, Gouw SC, Feldman BM, et al. Measuring activities and participation in persons with haemophilia: a systematic review of commonly used instruments. *Haemophilia*. 2018;24(2):e33-e49.
  46. McLaughlin P, Morris R, Chowdary P. Investigating the relationship between the HJHS and HAL in routine clinical practice: a retrospective review. *Haemophilia*. 2018;24(6):988-994.
  47. Groen WG, van der Net J, Helders PJ, Fischer K. Development and preliminary testing of a Paediatric Version of the Haemophilia Activities List (pedhal). *Haemophilia*. 2010;16(2):281-289.
  48. Poonnoose PM, Thomas R, Keshava SN, et al. Psychometric analysis of the Functional Independence Score in Haemophilia (FISH). *Haemophilia*. 2007;13(5):620-626.
  49. Wharfe G, Buchner-Daley L, Gibson T, et al. The Jamaican Haemophilia Registry: describing the burden of disease. *Haemophilia*. 2018;24(4):e179-e186.
  50. Poonnoose PM, Manigandan C, Thomas R, et al. Functional Independence Score in Haemophilia: a new performance-based instrument to measure disability. *Haemophilia*. 2005;11(6):598-602.
  51. Padankatti SM, Macaden AS, Cherian SM, et al. A patient-prioritized ability assessment in haemophilia: the Canadian Occupational Performance Measure. *Haemophilia*. 2011;17(4):605-611.
  52. Tugwell P, Bombardier C, Buchanan WW, Goldsmith CH, Grace E, Hanna B. The MACTAR Patient Preference Disability Questionnaire—an individualized functional priority approach for assessing improvement in physical disability in clinical trials in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1987;14(3):446-451.
  53. Zhou ZY, Wu J, Baker J, et al. Haemophilia utilization group study, Part Va (HUGS Va): design, methods and baseline data. *Haemophilia*. 2011;17(5):729-736.
  54. Eichler H, Schleicher C, Heine S, Graf N, von Mackensen S. Feasibility and results of a mobile haemophilia outpatient care pilot project. *Hamostaseologie*. 2018;38(3):129-140.
  55. Triemstra AH, Van der Ploeg HM, Smit C, Briet E, Ader HJ, Rosendaal FR. Well-being of haemophilia patients: a model for direct and indirect effects of medical parameters on the physical and psychosocial functioning. *Soc Sci Med*. 1998;47(5):581-593.
  56. Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, Shapiro A. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(2):247-255.
  57. Witkop ML, McLaughlin JM, Anderson TL, Munn JE, Lambing A, Tortella B. Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder. *Haemophilia*. 2016;22(4):e245-e250.
  58. Globe DR, Curtis RG, Koerper MA. HUGS Steering Committee. Utilization of care in haemophilia: a resource-based method for cost analysis from the Haemophilia Utilization Group Study (HUGS). *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 1):63-70.
  59. Cutter S, Molter D, Dunn S, et al. Impact of mild to severe hemophilia on education and work by US men, women, and caregivers of children with hemophilia B: the Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities into Solutions (B-HERO-S) study. *Eur J Haematol*.

- 2017;98(Suppl 86):18-24.
60. van den Berg HM, Feldman BM, Fischer K, Blanchette V, Poonnoose P, Srivastava A. Assessments of outcome in haemophilia—what is the added value of QoL tools? *Haemophilia*. 2015;21(4):430-435.
  61. Ware JE. The SF36 Health Survey. In: Spilker B, ed. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1996:337-345.
  62. Brazier J, Usherwood T, Harper R, Thomas K. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):1115-1128.
  63. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Exploring regional variations in the cross-cultural, international implementation of the Patient Reported Outcomes Burdens and Experience (PROBE) study. *Haemophilia*. 2019;25(3):365-372.
  64. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Test-retest properties of the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) questionnaire and its constituent domains. *Haemophilia*. 2019;25(1):75-83.
  65. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Psychometric properties of the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) questionnaire. *BMJ Open*. 2018;8(8):e021900.
  66. Young NL, Bradley CS, Blanchette V, et al. Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: the Canadian Haemophilia Outcomes-Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT). *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 1):34-43.
  67. Remor E. Development and psychometric testing of the Hemophilia Well-being Index. *Int J Behav Med*. 2013;20(4):609-617.
  68. EuroQol Research Foundation. EQ-5D. EQ-5D website. <https://euroqol.org/>. Accessed November 7, 2019.
  69. RAND Health Care. 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36). RAND Health Care website. [https://www.rand.org/health-care/surveys\\_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html](https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html). Accessed November 7, 2019.
  70. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER, CBER, CDRH. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Silver Spring, MD, United States: U.S. Department of Health and Human Services, 2009. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>. Accessed March 9, 2020.
  71. European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: the use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 2016. [http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf). Accessed May 20, 2020.
  72. HealthMeasures. PROMIS<sup>®</sup> (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System). HealthMeasures website. <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis>. Accessed April 22, 2020.
  73. Recht M, Konkle BA, Jackson S, Neufeld EJ, Rockwood K, Pipe S. Recognizing the need for personalization of haemophilia patient-reported outcomes in the prophylaxis era. *Haemophilia*. 2016;22(6):825-832.
  74. Beeton K, De Kleijn P, Hilliard P, et al. Recent developments in clinimetric instruments. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):102-107.
  75. Kempton CL, Wang M, Recht M, et al. Reliability of patient-reported outcome instruments in US adults with hemophilia: the Pain, Functional Impairment and Quality of life (P-FiQ) study. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1603-1612.
  76. Porter ME, Larsson S, Lee TH. Standardizing patient outcomes measurement. *N Engl J Med*. 2016;374(6):504-506.

## ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ

Додаткова інформація наведена на Інтернет-сторінці видання в розділі «Додаткова інформація».

## Розділ 12: Методологія

### 12.1 Загальна інформація

Перше видання настанов з лікування і ведення гемофілії було розроблено Всесвітньою федерацією гемофілії (ВФГ) в 2005 році<sup>1</sup>. З часу їх оновлення в 2012 році<sup>2</sup> понад мільйон примірників було опубліковано в усіх країнах світу та поширено он-лайн (включно із завантаженнями з онлайн-журналу Haemophilia та з сайту ВФГ, друкowanими виданнями ВФГ та перекладами ВФГ та її національних організацій). При розробці цього третього видання ВФГ вирішила застосувати інший метод розробки, який включає як підхід на основі доказових даних, так і використання «достовірних положень, прийнятих на підставі консенсусних рішень» (ДПКР)<sup>3</sup> згідно із встановленими міжнародними стандартами щодо практичних клінічних рекомендацій<sup>4,5</sup>.

При розробці рекомендацій, що базуються на доказах, для таких рідкісних захворювань, яким є гемофілія<sup>6</sup>, існують обмеження, обумовлені недостатністю бази даних у зв'язку з малим розміром вибірки та відсутністю методологічно коректних даних, отриманих під час контрольованих рандомізованих досліджень. Широкий спектр методів та практичних рекомендацій для лікування гемофілії, що застосовується у всьому світі, також є причиною того, що дані різних досліджень з гемофілії є неспівставними. Якісний та достовірний порівняльний аналіз даних для різних аспектів менеджменту захворювання (зокрема, прямі мета-аналізи або мережеві мета-аналізи) за цих обставин не можливі.

У разі нестачі даних для проведення кількісних аналізів та розробки науково-обґрунтованих рекомендацій важливо представити лікарям та іншим медпрацівникам, пацієнтам із гемофілією та консультантам такі поради, яким вони можуть довіряти<sup>4,7</sup>. Підхід ДПКР<sup>3</sup> дає можливість розробити об'єктивні, науково валідні та достовірні рекомендації шляхом прозорого процесу, в якому враховуються як наявні дані, отримані із застосуванням систематичного підходу до зменшення похибок, так і фахові клінічні поради експертів.

У цьому Розділі описано методологію, яка застосовувалася при розробці третього видання Настанов ВФГ з лікування і ведення гемофілії.

### 12.2 Методологія

Процес ДПКР дає можливість розробити рекомендації на підставі даних клінічних досліджень, які підтверджуються всебічним систематичним пошуком у відповідній науковій літературі. При цьому спочатку проводили відбір за попередньо встановленими критеріями включення/невключення, а потім екстрагували дані проведених досліджень за відповідною тематикою. Метод Делфі широко застосовується та являє собою загальновизнаний процес опитування та досягнення консенсусу<sup>8</sup>. Існує кілька варіацій<sup>9-12</sup>, але модифікований метод Делфі для розробки клінічних настанов дозволяє розглядати доказову базу і думки експертів, одночасно уникаючи похибок групової взаємодії. ВФГ застосовувала підхід ДПКР, яким уже користуються кілька медичних професійних товариств<sup>13,14</sup>, оскільки він забезпечує ретельність і прозорість процесу розробки науково підтверджених рекомендацій на основі консенсусної думки групи експертів<sup>7</sup>. Як і при розробці рекомендацій, які є повною мірою науково обґрунтованими, підхід ДПКР включає ретельний аналіз як методів, так і вмісту внутрішніми та зовнішніми зацікавленими сторонами всіх типів. Такий підхід ґрунтується на 5 основних принципах:

- упевненість у складі експертної панелі та процедурах відбору;
- систематичний та комплексний пошук даних;
- досягнення офіційного консенсусу;

- прозорість даних і методів на всіх етапах;
- ретельний процес експертної оцінки.

### **Склад експертних панелей: структура та опис**

ВФГ призначила відповідального за загальний зміст (Алок Шривастава) та його заступника (Гленн Ф. Пірс), які мають великий досвід у галузі гемофілії, а також методиста-консультанта (Сандра Зельман Льюїс), яка має великий досвід у розробці настанов та спеціальні знання щодо підходу ДПКР. Для забезпечення об'єктивного контролю за процесом було створено Робочу групу ВФГ з розробки настанов (РГРН). До складу РГРН входили члени освітнього комітету ВФГ, а також пацієнти і гематолог, який не брав участі в розробці рекомендацій.

Відповідальний за зміст і попередній віце-президент ВФГ з медичних питань надіслали початкові запрошення експертам і потенційним членам експертної панелі, які мали відповідати критеріям, зазначеним нижче. Важливою метою, яка не завжди досягається організаціями з розробки настанов та проведення досліджень<sup>15</sup>, було забезпечення відсутності суттєвого конфлікту інтересів у зазначеній галузі та мінімізація частки членів експертної панелі, які можуть мати суттєві конфлікти інтересів.

До третього видання настанов ВФГ увійшли переглянуті та оновлені сім Розділів видання 2012 року, а також кілька нових Розділів. Кожен Розділ готувала експертна група з 7–10 членів, у тому числі відповідальний за підготовку Розділу, медпрацівники з досвідом клінічної роботи та пацієнти/опікуни, причому останні склали щонайменше 25 % складу кожної групи з підготовки Розділу. Загалом 50 експертів підготували 11 Розділів, причому деякі з них працювали більше ніж в одній експертній групі. ВФГ залучила волонтерів із багатьох країн та широку мережу зацікавлених сторін, щоб набрати експертів у різних медичних галузях (гематологів, хірургів-ортопедів та інших фахівців з лікування порушень опорно-рухового апарату, фізіотерапевтів і реабілітологів, працівників лабораторій, медсестер, стоматологів і фахівців із надання соціально-психологічної допомоги). В експертній панелі були також широко представлені люди з гемофілією (в тому числі пацієнти з інгібіторами), з порушеннями функції опорно-рухового апарату та різними супутніми захворюваннями, а також батьки дітей із подібними медичними станами. Членів експертних груп набирали з різних демографічних, географічних та соціально-економічних категорій, щоб забезпечити універсальну значущість цих рекомендацій.

### **Процес роботи експертної панелі та контроль**

Відповідальні за зміст та підготовку Розділів здійснювали контроль за експертними групами в процесі розробки відповідного Розділу та забезпечували експертну оцінку вмісту. В обов'язки відповідальних за підготовку Розділів (за допомогою інших медпрацівників з відповідних експертних груп) входило визначення повного набору важливих питань для його наповнення, консультації з працівниками медичних бібліотек щодо належного пошуку термінів, написання початкового проекту рекомендацій та підготовка публікацій із посиланнями на основні дослідження. Відповідальні за підготовку Розділів мали також забезпечити розгляд і врахування думки пацієнтів/опікунів, які входили до складу експертної групи. Хоча переважна більшість рекомендацій стосуються радше надання допомоги та оцінки медичного стану пацієнтів, ніж методів лікування, відповідальні за загальний зміст та за наповнення Розділів також слідували, щоб не зазначалися конкретні препарати або торгові назви. Виключення було зроблено для глави «Лабораторна діагностика та моніторинг», де лікарські засоби не можна розпізнати за міжнародною непатентованою назвою (МНН), тому було зазначено торгові назви всіх засобів, інакше неминуче виникали б лікарські помилки. Щодо діагностичних реактивів, зазначали конкретні торгові назви для кожної категорії реактивів, щодо яких є опубліковані докази валідації аналізу.

Усі члени експертної панелі були залучені до роботи протягом усього процесу визначення предмету обговорення, отримання даних, досягнення консенсусу щодо

рекомендацій, підготовки проєкту публікації та його експертної оцінки. Наради, обговорення та тренінги проводилися за допомогою відеоконференцій, електронної пошти та електронних опитувань. Для усіх членів групи були доступні матеріали проведених тренінгів та записи дзвінків. Усі члени експертної панелі мали можливість переглянути усі Розділи перед остаточним узгодженням та зовнішнім оцінюванням.

Під час тренінгів підкреслювалися рівний статус усіх членів експертної панелі (медпрацівників і пацієнтів/опікунів), важливість думки кожного члена панелі та обов'язок усіх членів експертної панелі ефективно співпрацювати, щоб розглянути та обґрунтувати всі точки зору. Під керівництвом РГРН було запрошено куратора для пацієнтів, який мав брати участь у тренінгах щодо додаткової цінності застосованого підходу до розробки рекомендацій та його практичних переваг, а також допомагати в запровадженні такої філософії. Куратор пацієнтів протягом усього процесу розробки рекомендацій допомагав пацієнтам/опікунам, які входили до складу експертних груп, раз на місяць проводячи з ними телефонні розмови та, за необхідності, надаючи поради і нефінансову підтримку.

## **Фінансування**

Єдиним джерелом фінансування при розробці цих рекомендацій була Всесвітня федерація гемофілії.

### **12.3 Отримання доказових даних**

З метою оновлення доказової бази було зібрано команду кваліфікованих і досвідчених працівників медичних бібліотек, скринерів, методистів та екстракторів даних. Для наповнення 10 з 11 Розділів було здійснено окремі систематичні огляди опублікованої літератури. Було визнано, що огляд літератури не є необхідним для наповнення Розділу «Принципи надання допомоги», в якому увага фокусується на ідеальних цілях і прагненнях з урахуванням наявних знань про гемофілію та сучасного рівня науки і технологій. Додатковий пошук спеціально здійснювали щодо цільових стоматологічних процедур, планових та екстрених хірургічних та інвазивних втручань, а також щодо генетичних аналізів, в результаті чого загалом було здійснено 11 оглядів. Докладна інформація щодо стратегій пошуку, компонентів, яким віддається перевага при підготовці систематичних оглядів і мета-аналізів (*PRISMA*), та отримані дані містяться в додаткових матеріалах, доступних он-лайн.

## **Критерії відбору досліджень**

### *Популяція, втручання, порівняння та кінцеві результати*

При підготовці усіх Розділів відбиралися дослідження, в яких брали участь пацієнти з гемофілією А або В. Для кожного Розділу встановлювалися додаткові критерії щодо популяції. Не робилося виключень на підставі статі або віку. Критерії відбору досліджень не обмежувалися втручаннями, порівняннями або кінцевими результатами.

### *Стратегії пошуку та джерела інформації*

Усі стратегії пошуку розроблялися працівником медичної бібліотеки у співпраці з експертами щодо вмісту кожного Розділу та відповідальним за загальний вміст. Пошук проводився лише серед англійськомовних матеріалів та лише серед клінічних досліджень. Не робилося виключень на підставі географічного регіону або умов надання медичної допомоги. Пошук було здійснено в інформаційно-пошуковій системі *PubMed*, Кокранівській базі даних систематичних оглядів (*CDSR*), Кокранівському центральному реєстрі контрольованих досліджень (*CENTRAL*) та базі даних *EMBASE*, з охопленням періоду від 01 січня 2000 року до дати здійснення пошуку (з травня по листопад 2019 року). Повний опис стратегій пошуку міститься в додаткових матеріалах он-лайн.

Автоматичний збір даних пошуковим роботом або пошук у переліках використаної літератури, зазначених у знайдених систематичних оглядах, не проводився. Одне виключення

було зроблено для перегляду Розділу «Оцінка результатів лікування», яке полягало в автоматичному зборі даних пошуковим роботом у переліку використаної літератури, зазначеному в одній авторитетній фундаментальній роботі. Відповідальних за підготовку розділів та членів експертної панелі заохочували пропонувати для розгляду будь-яку відповідну літературу, яку не було виявлено під час організованого пошуку, для перевірки на предмет її включення.

#### *Умови проведення та дизайн досліджень*

Враховуючи об'єм знайденої літератури, встановлювали обмеження щодо виявлених досліджень (наприклад, за роком публікації та дизайном дослідження) без ознайомлення із вмістом. Більшість досліджень, обраних для екстрагування даних, були опубліковані після 01 січня 2010 року (тобто раніше, ніж гранична дата пошуку для попереднього видання рекомендацій), за винятком нового Розділу «Оцінка результатів лікування», для якої граничною датою включення було 01 січня 2005 року. За необхідності наводили посилання на додаткові матеріали та якісні огляди, але екстрагування даних з них не проводили. Відбирали рандомізовані контрольовані дослідження, квазірандомізовані контрольовані дослідження та проспективні порівняльні дослідження. У деяких випадках за запитом відповідальних за підготовку окремих Розділів до розгляду включалися ретроспективні дослідження. Надалі, в процесі екстрагування даних деякі включені дослідження виявилися ретроспективними. Їх вносили в таблиці даних та позначали як ретроспективні в графі «дизайн дослідження». Крос-секційні дослідження включали в доказову базу для Розділу «Лабораторний діагноз і моніторинг». Систематичні огляди було включено лише для інформації.

#### *Відбір досліджень*

Для кожної з 11 стратегій пошуку розроблялися правила скринінгу на підставі попередньо встановлених критеріїв, які визначалися під час телефонних розмов щодо підготовки пошуку даних для відповідних Розділів у співпраці з відповідальними за їхню підготовку. Скринінг знайдених довідкових матеріалів на відповідність критеріям відбору для наповнення Розділу здійснювали за допомогою програмного забезпечення *Distiller SR*<sup>®</sup>.

Команда з семи досвідчених рецензентів проглядала назви та анотації. Перед скринінгом для кожноо Розділу проводилося пілотне тестування, при якому всі рецензенти переглядали одні й ті самі 50 джерел, після чого проводилося обговорення та внесення змін у форми скринінгу, якщо це було необхідно для кращого розуміння. Остаточний скринінг назв та анотацій проводили шляхом одного огляду для усіх Розділів. Подвійних скринінгів не проводили. Для 8 з 11 Розділів було проведено додатковий скринінг назв та анотацій тих досліджень, які потенційно могли відповідати критеріям відбору. Це було зроблено з двох причин. По-перше, у міру того як команда рецензентів ставала все більш обізнаною з літературою, знайденою під час пошуків та подальших обговорень із відповідальними за підготовку Розділів, встановлювалися додаткові критерії скринінгу для подальших раундів перегляду. Рішення щодо скринінгу приймалися без ознайомлення членів експертної панелі зі знайденою літературою, щоб уникнути впливу на результати. По-друге, додатковий скринінг назв та анотацій дозволив відкинути невідповідні матеріали, що зберегло час і кошти. Довідкові матеріали, які не були відкинуті під час скринінгу назв та анотацій, підлягали повнотекстовому скринінгу для визначення відповідності критеріям відбору.

Докладна інформація щодо порядку дій із джерелами інформації згідно з принципами PRISMA міститься в додаткових матеріалах он-лайн.

#### **Екстрагування даних та підготовка таблиць доказових даних**

Для кожного Розділу розроблялися таблиці доказових даних. Відповідальні за підготовку Розділів визначали відповідні кінцеві результати.

Старший методист (Томас Дж. Шофілд) забезпечував огляд і підготовку таблиць доказових даних. Команда з 15 методистів та аналітиків екстрагувала відповідні дані з усіх



включених досліджень. Подвійне екстрагування не проводили. Таблиці доказових даних та відповідні наукові публікації для кожного Розділу надавалися всім членам експертних груп та використовувалися відповідальними за підготовку Розділів та медпрацівниками для обґрунтування рекомендацій. Таблиці даних містяться в додаткових матеріалах он-лайн.

#### *Ризик систематичних похибок в окремих дослідженнях*

Формальні кількісні аналізи та критичні оцінки якості окремих досліджень не проводили. Слід зазначити, що гемофілія класифікується,<sup>6</sup> як рідкісне захворювання, що обумовлює відповідні обмеження при проведенні досліджень. Таким чином, у більшості випадків оцінки виявили б низький або дуже низький рівень доказовості. Окрім обмежень щодо дизайну досліджень, які встановлювали при пошуку літератури та скринінгу, додаткових виключень на підставі методологічної якості досліджень не робили.

Класифікацію рекомендацій на основі дизайну досліджень не проводили, оскільки, враховуючи труднощі в проведенні клінічних досліджень та зборі даних щодо рідкісних захворювань, переважна більшість даних у цій галузі є недостатньо доказовою для підтвердження мета-аналізів. Класифікація ґрунтується на двох компонентах: якість доказів та співвідношення користі до шкоди та/або ризиків. У першому випадку оцінюється якість доказів для обґрунтування рекомендацій, специфічних для кожного кінцевого результату. Якщо дані з низьким рівнем доказовості розподілити за кінцевими результатами, решта даних виявляться непридатними для підтвердження кількісних аналізів. Спроби класифікувати такі рекомендації можуть призвести до того, що в цільовій аудиторії, яку становлять медпрацівники, будуть робитися хибні висновки<sup>16</sup>. Другий компонент не можна чітко визначити за відсутності оцінок якості, тому рекомендації не класифікували за рівнем надійності. Таким чином, з метою прозорості рекомендації ВФГ не класифікували за ступенем доказовості, але їх чітко позначали літерами «КР» («консенсусна рекомендація») для підкреслення консенсусу експертів.

## **12.4 Досягнення формального консенсусу за методом Делфі**

### **Апріорні правила та процеси**

Після розробки проєкту рекомендацій медпрацівниками кожен набір рекомендацій підлягав узгодженню за модифікованим методом Делфі.

РГРН прийняла кілька апріорних рішень для здійснення процесу за методом Дельфі:

- Для досягнення консенсусу допускалося проведення не більше трьох раундів опитувань за методом Дельфі.
- Мінімальний коефіцієнт відповіді для кожного раунду опитування було встановлено на рівні 75 % членів експертної панелі, які брали участь у голосуванні.
- Граничне значення для досягнення консенсусу становило 80 % респондентів, що означало домовленість або повну домовленість.
- Положення, за якими консенсус був досягнутий у першому або другому раунді, не підлягали голосуванню в подальших раундах.
- Особлива думка меншості не допускалася.

Проєкти рекомендацій, за якими не було досягнуто консенсусу після трьох раундів, не увійшли до остаточної версії рекомендацій. Однак обговорювані теми могли бути включені до тексту відповідного Розділу, часто із зазначенням необхідності проведення додаткових досліджень з метою вирішення деяких суперечливих питань.

### **Опитування за методом Дельфі**

Опитування за модифікованим методом Дельфі проводилися за допомогою програми *SurveyMonkey*. Відповіді залишалися анонімними для всіх, за винятком незалежного адміністратора (Мелані Голоб), яка розпочала процес та керувала ним. Усі експерти пройшли

два тренінги щодо підходу ДПКР, отримали письмові пам'ятки та правила проведення процесу за методом Дельфі, а також інструкції, зазначені на першій сторінці опитувань.

Початкові проєкти рекомендацій розробляли медпрацівники, яких призначали відповідальні за підготовку Розділів. Рекомендації ґрунтувалися на даних, наведених у таблицях доказових даних і статтях, а також на досвіді роботи та професійних знаннях членів експертної панелі. Експерти пройшли тренінг щодо написання рекомендацій. Консультант та редактори давали поради та редагували рекомендації, щоб вони були конкретними та їх можна було застосовувати на практиці.

Перед початком процесу за модифікованим методом Дельфі експертну групу з підготовки Розділу в повному складі, включно з пацієнтами/опікунами, скликали на телеконференцію для групового обговорення даних та отримання інструкцій щодо проведення процесу за методом Дельфі. Їм не дозволялося обговорювати проєкти рекомендацій, щоб не допустити виникнення або навіть можливості похибки від групової взаємодії. Членам експертної панелі дозволялося пропонувати теми, яких не було в переліку, для розробки додаткових рекомендацій. Якщо пропонувалися нові теми, медпрацівникам, які працювали над відповідним Розділом, ставили задачу розробити проєкт нової рекомендації, щоб заповнити виявлені прогалини.

Членів експертної панелі заохочували давати відгуки щодо всіх рекомендацій у кожному раунді опитувань. Медпрацівникам радили визначати рівень своєї згоди або незгоди на підставі наявних доказових даних та свого досвіду в лікуванні пацієнтів із гемофілією. Пацієнтів/опікунів, які входили до складу експертної панелі, також просили висловлювати свої думки, враховуючи наявні дані та їхній досвід, як пацієнтів із гемофілією/членів родини та опікунів у системі охорони здоров'я. Ці рекомендації багато виграли від урахування досвіду пацієнтів/опікунів, які входили до складу експертних груп. Проте деякі з них виявляли нерішучість, коли мали голосувати за або проти рекомендацій, щодо яких вони не мали ні знань, ні досвіду. Отже, якщо рекомендація стосувалася питання, з яким пацієнти/опікуни, які входили до складу експертних груп, не були знайомі, вони могли виключити себе з числа голосуючих, проголосувавши нейтрально та додавши фразу «Не маю досвіду в цьому питанні» у полі для коментарів. Це означало, що при підрахунку голосів нейтральний голос не буде врахований. Серед усіх Розділів для 53 з 344 рекомендацій (15 %) консенсус був досягнутий за умови, коли принаймні один пацієнт/опікун з експертної групи скористався можливістю нейтрального голосування. Такий вибір окремі пацієнти/опікуни з групи експертів робили для кожної рекомендації окремо, отже, це не впливало на голосування інших експертів.

Що стосується рекомендацій, за якими консенсус не був досягнутий у першому або другому раунді, відповідальні за підготовку Розділів вносили виправлення до проєктів з урахуванням коментарів респондентів. Виправлені рекомендації виносили на голосування в наступному раунді. Теми будь-яких рекомендацій, за якими консенсус не був досягнутий до завершення третього раунду, могли бути зазначені в рекомендаціях із зазначенням необхідності проведення подальших досліджень у відповідних галузях. Після завершення всіх раундів опитування за методом Дельфі не було досягнуто консенсусу за 13 (<4 %) рекомендаціями. Ми звертаємось до агенцій із фінансування наукових досліджень з проханням надати пріоритетність цим галузям для заповнення прогалин у даних.

Результати опитувань із зазначенням ступеня консенсусу для кожної рекомендації доступні за запитом ([research@wfh.org](mailto:research@wfh.org)).

### **Відхилення від процесу**

Було кілька відхилень від описаного процесу, які вимагали проведення додаткових опитувань після третього раунду. Одну рекомендацію щодо внутрішньом'язових крововиливів у Розділі «Лікування специфічних кровотеч» повторно виносили на голосування в зв'язку з появою нових даних (хоча й низького рівня), які викликали сумніви щодо часових меж, зазначених у рекомендації. Виникло спонтанне групове обговорення цієї рекомендації, тому відповідний підрозділ з усіма трьома рекомендаціями було перенесено до Розділу

«Ускладнення опорно-рухового апарату», розроблений за участю інших експертів, щоб уникнути похибки від групової взаємодії. Експертам було повідомлено повний набір доказів, надано відповідні матеріали та екстраговані дані, після чого відбулося голосування щодо оновленої рекомендації. Під час перевірок на узгодженість та відсутність прогалин три інші рекомендації (одна з Розділу «Лікування специфічних кровотеч» і дві з Розділу «Інгібітори до факторів коагуляції») вимагали додаткової перевірки або внесення приміток.

Одну рекомендацію було випадково виключено з первинних опитувань щодо Розділу «Профілактика при гемофілії». Усі відхилення було виправлено шляхом проведення додаткових раундів опитування.

## **12.5 Остаточне узгодження рекомендацій та підготовка рукопису**

По завершенні останнього раунду опитувань за методом Дельфі відповідальні за підготовку Розділів здійснювали остаточне узгодження доручених їм Розділів для публікації. Усі рекомендації, щодо яких було досягнуто консенсусу, були внесені до відповідного Розділу документа, виділені жирним шрифтом та відповідним чином пронумеровані. Усі примітки є невід'ємними від рекомендацій, отже, їх зазначено, як складову частину відповідних рекомендацій. ВФГ радить у випадках, коли рекомендації завантажують на цифрові платформи, вносять в окремі списки або іншим чином вилучають з повного тексту документа, завжди наводити примітки разом із рекомендацією, як єдине ціле.

Ця Настанова має внутрішню систему навігації за Розділами, підрозділами, рекомендаціями та додатковими матеріалами. У системі нумерації спочатку зазначається номер Розділу, а далі — номер підрозділу. Рекомендації пронумеровані згідно з Розділом та підрозділом, в якому вони містяться. Це допоможе читачам знайти довідкову інформацію, яка лежить в основі самих рекомендацій. Наприклад, рекомендація під номером 4.2.3 означає третю рекомендацію у Розділі 4, підрозділі 2.

## **Рецензування та остаточне оформлення**

Кожен Розділ документа пройшов ретельне експертне рецензування. Остаточну версію документа перевіряли: відповідальні за підготовку Розділів та члени експертної панелі; відповідальний за загальний зміст і його заступник; представники РГРН; ключові представники команди вищого керівництва ВФГ; зовнішня команда висококваліфікованих медпрацівників із досвідом роботи з людьми з гемофілією, а також добре обізнані експерти-люди з гемофілією з усього світу, щоб забезпечити глобальну репрезентативність даних Настанови. Після цього повний текст Настанови було подано в кілька організацій для рецензування та схвалення. На кожному етапі рецензування відповідальні за підготовку Розділів розглядали коментарі та за необхідності вносили правки. Редагування та внесення змін у рекомендації або примітки не допускалося. Також було здійснено остаточне незалежне рецензування в журналі *Haemophilia*, де було отримано та враховано докладні коментарі.

## **12.6 Обмеження методології**

Як це прийнято при розробці будь-яких Настанов, з практичних міркувань було необхідно адаптувати методологічні процеси таким чином, щоб врахувати проблеми у наявних доказових даних, організаційних питаннях та інші обмеження. При розробці цієї Настанови також були необхідні компромісні рішення, щоб забезпечити якомога чіткіші настанови в певній клінічній галузі з урахуванням обмеженої доказової бази.

Склад панельних робочих груп організували шляхом запрошення потенційних учасників та без повного розгляду їхнього конфлікту інтересів (хоча до цієї публікації додається розголошення інформації, відомої на цей час). Усіх експертів запрошували взяти участь у процесі пошуку даних для підготовки Розділів за попередньо встановленим принципом *PICO* (Популяція/Втручання/Порівняння/Кінцеві результати).

Далі досвідчені працівники медичних бібліотек розробляли стратегії пошуку після обговорення сфери застосування початкових проєктів Розділів, хоча вони не піддавалися

експертній оцінці. Оскільки останні настанови було опубліковано в 2012 році, для Розділів, які підлягали перегляду з часу попереднього видання, пошуки було обмежено періодом з 2010 по 2019 рік. Тим не менше, оскільки більш раннє видання настанов не містило формального систематичний огляду літератури, подальші пошуки можуть охоплювати більш ранні періоди.

Дослідження, які визначалися оглядачами, як ретроспективні, виключалися з вибірки, за винятком деяких, зазначених вище. Однак, стосовно рідкісних захворювань, зокрема певних суб'єктивних питань, ці оглядові статті можуть бути включені до наступних оглядів для створення більш повної та надійної доказової бази.

Через високу кількість матеріалів, отриманих при пошуку даних для Розділу «Профілактика при гемофілії», враховували тільки дослідження з розміром вибірки не менше 40 учасників. Розмір вибірки не є показником якості, але альтернативні варіанти для обмеження кількості досліджень і дотримання часових рамок відсутні.

Необхідні компроміси полягали в проведенні одинарних скринінгів, а не подвійних скринінгів з експертним висновком, а також в одинарних екстрагуваннях даних, а не в подвійних екстрагуваннях з експертним висновком.

Не проводилася критична оцінка якості доказових даних або оцінка доцільності проведення кількісних аналізів, оскільки це було завчасно виключено, враховуючи попередні спроби провести систематичні огляди щодо цього рідкісного захворювання.

Надавалася суттєва допомога для зменшення навантаження на експертів-добровольців, які брали участь у пошуку літератури, скринінгу, екстрагуванні даних та написанні проєкту документа. Як і в усіх документах із багатьма Розділами, формулювання в різних Розділах не завжди узгоджувалися між собою, але медичні редактори зробили все можливе, щоб уникнути дублювання та забезпечити стандартизацію. Завдяки цьому в остаточному варіанті цієї важливої Настанови було досягнуто оптимального формату для всіх користувачів.

## **12.7 Плани майбутніх оновлень**

Третє видання Настанови ВФГ з лікування і менеджменту гемофілії є суттєво вдосконаленим та відповідає чинним стандартам розробки рекомендацій із застосуванням підходу ДПКР<sup>3</sup>. За умови проведення додаткових досліджень в галузі гемофілії, стандартизації методик та поглиблення знань опубліковані дані будуть ставати більш однорідними та кількісно вимірюваними, що дозволить ВФГ вносити науково обґрунтовані оновлення до предметного вмісту рекомендацій. Це також збільшить надійність методології та дозволить отримати нові дані для розробки рекомендацій у майбутньому, особливо в галузях, де проводиться все більше досліджень, як наприклад методи діагностики, гемостатичні препарати, стратегії регулярної замісної терапії та лікування інгібіторів, не кажучи вже про загальні методи лікування. Додатково будуть докладатися зусилля з метою залучення до роботи кількох міжнародних ініціатив, що дасть змогу поширювати ці настанови на цифрових платформах та в централізованих базах даних, а також підвищить рівень їх дотримання, особливо в місцях надання медичної допомоги.

## **12.8 Висновки**

Хоча третє видання Настанови ВФГ з лікування і менеджменту гемофілії призначене в першу чергу для медичних працівників, вона буде корисною також для людей із гемофілією, закладів охорони здоров'я та консультантів в усіх країнах світу. Ця Настанова є достовірними, надійними, підкріпленими доказами та думками експертів рекомендаціями, які дозволяють медпрацівникам, пацієнтам та опікунам бути краще інформованими та брати активну участь у прийнятті рішень щодо менеджменту гемофілії та подальших планів лікування.

ВФГ, члени експертних груп, штатні працівники і консультанти не отримували жодного зовнішнього фінансування при підготовці цих рекомендацій.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Srivastava A, Giangrande P, Poon MC, Chua M, McCraw A, Wiedel J. *Guidelines for the Management of Hemophilia*. Montreal, QC, Canada: World Federation of Hemophilia; 2005.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. *Guidelines for the Management of Hemophilia*. Montreal, QC, Canada: World Federation of Hemophilia; 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>. Accessed January 8, 2020.
3. Lewis SZ, Diekemper R, Ornelas J, Casey KR. Methodologies for the development of CHEST guidelines and expert panel reports. *Chest*. 2014;146(1):182-192.
4. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Board on Health Care Services, Institute of Medicine of the National Academies. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academy of Sciences; 2011. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/pdf/Bookshelf\\_NBK209539.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/pdf/Bookshelf_NBK209539.pdf). Accessed January 8, 2020.
5. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):525-531.
6. WHO Human Genetics Programme. Delivery of treatment for haemophilia: report of a Joint WHO/WFH/ISTH Meeting, London, United Kingdom, 11-13 February 2002. World Health Organization. London, United Kingdom: World Health Organization, 2002. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67792>. Accessed February 28, 2020.
7. Neumann I, Schunemann HJ. Guideline groups should make recommendations even if the evidence is considered insufficient. *CMAJ*. 2020;192(2):E23-E24.
8. Whitman NI. The Delphi technique as an alternative for committee meetings. *J Nurs Educ*. 1990;29(8):377-379.
9. Hsu CC, Sandford BA. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Assess Res Eval*. 2007;12(10):1-8.
10. Kwong JS, Chen H, Sun X. Development of evidence-based recommendations: implications for preparing expert consensus statements. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(24):2998-3000.
11. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health*. 1984;74(9):979-983.
12. Djulbegovic B, Guyatt G. Evidence vs Consensus in Clinical Practice Guidelines. *JAMA*. 2019;322(8):725-726.
13. Miller R, Chrissian A. American Association for Bronchoscopy and Interventional Pulmonology. Personal communication. 2019.
14. Diekemper RL, Patel S, Mette SA, Ornelas J, Ouellette DR, Casey KR. Making the GRADE: CHEST updates its methodology. *Chest*. 2018;153(3):756-759.
15. Califf RM. A beginning to principles of ethical and regulatory oversight of patient-centered research. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):579-580.
16. Deterbeck FC, Gould MK, Lewis SZ, Patel S. Extending the reach of evidence-based medicine: a proposed categorization of lower-level evidence. *Chest*. 2018;153(2):498-506.

## ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ

Додаткова інформація наведена на Інтернет-сторінці видання в розділі «Додаткова інформація».

**Правильне посилання на цей документ:** Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;00:1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>

Переклад на українську мову:

© **Шемет С. А.**, ГО «Українська асоціація з питань гемофілії і гемостазу Фактор Д», 2021 р.

Редактори медичної адаптації української версії публікації:

**Вільчевська К. В.**, зав. Центру патології гемостазу НДСЛ "ОХМАТДИТ", зав. відділом гематології ДУ "Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К.Гусака НАМН України" (м. Київ), кандидат медичних наук.

**Авер'янов Є. В.**, зав. відділенням хірургічної гематології ДУ "Інститут гематології та трансфузіології НАМН України" (м. Київ), кандидат медичних наук, старший науковий співробітник.

**Сташишин О. В.**, заступник директора з наукової роботи ДУ "Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України" (м. Львів), доктор медичних наук, старший науковий співробітник.

**Кались А. С.**, керівник хірургічної групи для пацієнтів з гемофілією ДУ "Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України" (м. Львів); заслужений лікар України.