

## 第五章：止血剂

Steven W. Pipe, Manuel Carcao, Kim Chew, Radoslaw Kaczmarek, Steve Kitchen, Johnny Mahlangu, Margareth C. Ozelo, Ekawat Suwantaraj, Jerzy Windyga, Glenn F. Pierce, Alok Srivastava

### 建议

#### 5.1 | 介绍

##### 建议 5.1.1

对于血友病患者，WFH 并不倾向于重组血浆来源的凝血因子浓缩物。

- **备注：**在这些类别的产品中选择时，必须根据当地标准，包括可用性、成本和患者的偏好。CB

#### 5.2 | 产品选择

##### 建议 5.2.1

对于血友病患者，WFH 建议使用由负责保护和促进公共卫生的官方监管机构所接受的产品，同时考虑血浆质量（即产品纯度）和生产工艺（即病毒灭活/消除）。

- **备注：**不应将由两个病毒灭活步骤合成的血浆衍生产品默认为比只有一个特定病毒灭活步骤的产品更好。如果只使用一个步骤，这一步最好灭活脂包膜病毒和非脂包膜病毒。最近，许可产品使用两个正交病毒灭活/消除步骤。
- **备注：**由于包含了凝血抑制物，如肝素、抗凝血酶和蛋白质 C、S 和 Z，目前的凝血酶原复合物浓缩物应该被认为比早期产品更安全。CB

#### 5.3 | 凝血因子浓缩物 (CFC)

##### 建议 5.3.1

如果接受 FVIII 浓缩物的血友病患者从预防治疗的优化中获益，WFH 建议进行个体化的药代动力学监测。

- **备注：**应在注射后 15-30 分钟测量峰值因子水平，以验证计算剂量。可以通过完整 PK（在 32-96 小时内采集 10-11 次血液样本），或者有限的样本结合群体 PK 估计来确定血浆半衰期。CB

##### 建议 5.3.2

对于接受 FVIII 浓缩物，需要长期稳定的止血纠正（例如，围手术期管理或有低反应抑制物的患者发生严重出血事件）的血友病患者，WFH 建议考虑使用持续输注。

- **备注：**持续输注可能导致凝血因子总量的减少，用于严重血友病患者更具成本效益。然而，这种成本效益的比较可能取决于连续和间歇性大剂量注射使用的剂量。
- **备注：**持续输注需要使用专门指定的泵，并了解在输注装置内重组后特定凝血因子的稳定性，必须经常监测患者的泵故障。血友病患者术前血浆因子水平应提高至 80-100 IU/dL。CB

##### 建议 5.3.3

对于 B 型血友病患者的 FIX 缺陷治疗，WFH 建议使用只包含 FIX，没有凝血酶原复合物浓缩物 (PCC) 的产品，它还包含其他凝血因子，如因子 II、VII 和 X，其中一些可能在生产期间激活，可能导致患者血栓栓塞。

- **备注：**与大剂量的上一代 PCC 相比，纯 FIX 产品降低了血栓或弥散性血管内凝血的风险。CB

## 第五章：止血剂

• 备注：由于包含了凝血抑制物，如肝素、抗凝血酶和蛋白 C、S 和 Z，目前的 PCC 被认为比以前的产品更安全。然而，在强化治疗的情况下（例如，围手术期管理），血栓前凝血因子可能在血浆中积累，并可能增加血栓栓塞并发症的风险。当为了使 FIX 水平正常化而大剂量使用 PCC 时，应考虑血栓预防。**CB**

### 建议 5.3.4

对于需要长时间高剂量治疗的 B 型血友病患者，建议使用纯 FIX 浓缩物，而不是凝血酶原复合物浓缩物。**CB**

### 建议 5.3.5

对于进行手术的 B 型血友病患者，建议使用纯 FIX 浓缩物，而不是凝血酶原复合物浓缩物。**CB**

### 建议 5.3.6：

对于肝脏疾病的 B 型血友病患者，建议使用纯 FIX 浓缩物，而不是凝血酶原复合物浓缩物。**CB**

### 建议 5.3.7

对于既往血栓形成或已知血栓形成倾向的 B 型血友病患者，建议使用纯 FIX 浓缩物，而不是凝血酶原复合物浓缩物。**CB**

### 建议 5.3.8

对于 B 型血友病患者，同时使用已知具有血栓形成潜力的药物，包括抗纤溶药物，建议使用纯 FIX 浓缩物，而不是凝血酶原复合物浓缩物。**CB**

### 建议 5.3.9

如果接受 FIX 浓缩物的血友病患者从预防治疗的优化中获益，WFH 建议进行药代动力学监测。

• 备注：应在注射后 15-30 分钟测量峰值因子水平，以验证计算剂量。可以通过完整 PK（在 1-2 小时内采集 10-11 次血液样本），或者有限的样本结合群体 PK 估计来确定血浆半衰期。**CB**

### 建议 5.3.10

对于 A 型或 B 型血友病患者，没有证据表明在血友病患者中存在任何临床安全问题，建议在各种作用机制（如聚乙二醇化、Fc-融合、白蛋白融合）中选择一种用于延长凝血因子浓缩物半衰期的首选机制。**CB**

### 建议 5.3.11

从标准的半衰期凝血因子浓缩物过渡到延长半衰期凝血因子浓缩物的血友病患者通常需要减少剂量频率，但也可使用 EHL 产品维持较高的低谷水平以优化预防治疗。

• 备注：根据建议 5.3.1 和 5.3.9，药代动力学指导给药提供了更个体化的预防。**CB**

## 5.4 | 旁路剂

### 建议 5.4.1

对于需要治疗急性出血并发症或手术的有抑制物 A 型血友病患者，WFH 建议使用旁路剂。

• 备注：旁路剂包括重组活化因子 VIIa 或活化凝血酶原复合物浓缩物。**CB**

### 建议 5.4.2

对于有抑制物和含 FIX 凝血因子浓缩物过敏史的 B 型血友病患者，必须给予重组活化因子 VIIa，因为无法使用活化凝血酶原复合物浓缩物。**CB**

### 建议 5.4.3

WFH 建议，有抑制物的血友病患者应考虑定期预防，以防止出血事件。**CB**

## 第五章：止血剂

### 5.5 | 其他血浆产品

#### 建议 5.5.1

对于血友病患者，WFH 强烈建议使用病毒灭活血浆或重组凝血因子浓缩物，而不是冷凝蛋白质或新鲜冷冻血浆。

• 备注：出于对质量、安全性和疗效的考虑，WFH 支持使用 CFC，而不是冷凝蛋白质或 FFP。然而，WFH 认识到，现实情况是它们仍然在世界各地的国家广泛使用，因其是唯一可用的或负担得起的治疗方案。CB

#### 建议 5.5.2

对于血友病患者，出于安全性和质量考虑，不建议使用新鲜冷冻血浆。

• 备注：然而，WFH 认识到，在世界上某些地区继续使用它们是唯一可用或负担得起的治疗方案，这是不可避免的现实。CB

#### 建议 5.5.3：

对于血友病患者，出于安全性和质量考虑，不建议使用冷凝蛋白质。

• 备注：只有在无法获得凝血因子浓缩物的情况下，才有理由使用冷凝蛋白质，因为没有证据证明使用它比 CFC 有优势。如果可行，强烈建议使用病毒灭活程序。CB

### 5.6 | 其他药理学方案

#### 建议 5.6.1

对于轻度或中度 A 型血友病患者和 A 型血友病携带者，WFH 建议考虑去氨加压素 (DDAVP) 作为一种治疗方案。

• 备注：WFH 建议在治疗使用前检测 DDAVP 以评估个体 FVIII 反应。使用 DDAVP 的决定必须基于患者的基线 FVIII 活性、所达到的增量和所需的治疗时间。

• 备注：一般来说，观察到的最常见的不良事件是心动过速、潮红、震颤、腹部不适和头痛，特别是在快速输注时，而且大多是轻微和短暂的。然而，也可能发生低血压和/或严重的低钠血症。

• 备注：对于分娩期间的怀孕女性，WFH 建议谨慎使用 DDAVP，对于先兆子痫和子痫患者，应避免使用。

• 备注：连续给药超过 3 天，治疗反应可能降低（快速反应），并发症风险上升；因此，当需要较高的凝血因子水平时，可能需要凝血因子浓缩物。CB

#### 建议 5.6.2

对于成年人，WFH 建议使用 DDAVP 不要连续超过 3 天，并且要在密切监督下使用。如果 DDAVP 每日给药两次，后续给药应限制为每日一次。

• 备注：一般来说，观察到的最常见的不良事件是心动过速、潮红、震颤、腹部不适和头痛，特别是在快速输注时。然而，也可能发生低血压和/或低钠血症。

• 备注：连续给药超过 3 天，治疗反应可能降低（快速反应），并发症风险上升；因此，当需要较高的凝血因子水平时，可能需要凝血因子浓缩物。CB

#### 建议 5.6.3：

对于儿童，WFH 建议每天使用不超过 1 剂量的 DDAVP，连续使用不超过 3 天。

• 备注：一般来说，观察到的最常见的不良事件是心动过速、潮红、震颤、腹部不适和头痛，特别是在快速输注时。然而，也可能发生低血压和/或低钠血症。

• 备注：连续给药超过 3 天，治疗反应可能降低（快速反应），并发症风险上升；因此，当需要较高的凝血因子水平时，可能需要凝血因子浓缩物。CB

#### 建议 5.6.4

对于 2 岁以下的儿童，WFH 警告称，DDAVP 禁忌症是由于水潴留和低钠血症导致癫痫发作的风险增加。CB

## 第五章：止血剂

### 建议 5.6.5

对于有心血管疾病或血栓形成风险的患者，WFH 建议由于存在血栓栓塞和心肌梗死的风险，应谨慎使用 DDAVP。CB

### 建议 5.6.6

对于血友病患者，WFH 建议，抗纤溶药物是一种有价值的替代药物，可单独使用或作为辅助治疗，特别是在控制黏膜皮肤出血（如鼻出血、口腔和胃肠出血、月经过多）和牙科手术、出疹或脱落时。

• 备注：抗纤溶药物可与标准剂量的凝血因子浓缩物一起使用，包括旁路药物。然而，由于血栓栓塞的风险增加，不应该将它们与凝血酶原复合物浓缩物一起使用。CB

### 建议 5.6.7

对于血尿患者，WFH 不建议使用抗纤溶药物，因为阻塞性尿路病的风险增加，这类患者禁忌使用CB

### 建议 5.6.8

对于肾功能受损的患者，WFH 建议减少抗纤溶药物的剂量并密切监测。CB

## 5.7 | 凝血因子浓缩物 (CFC)

### 建议 5.7.1

对于有抑制物的 A 型血友病患者，WFH 建议应使用 emicizumab 进行常规预防治疗。

• 备注：对于没有抑制物的 A 型血友病患者，WFH 建议可使用 emicizumab 进行常规预防治疗。CB