

## Глава 8. ИНГИБИТОРЫ К ФАКТОРУ СВЕРТЫВАНИЯ

Маргарет В. Рагни, Эрик Бернторп, Мануэль Каркао, Кармен Эскуриола Эттингсхаузен, Аугустас Недзинскас, Маргарет К. Озело, Энрике Д. Преза Эрнандес, Эндрю Селваджи, Х. Марийке ван дер Берг, Гленн Ф. Пиэрс, Алок Шривастава

### РЕКОМЕНДАЦИИ

#### 8.2 | Скрининг на наличие ингибитора

##### Рекомендация 8.2.1

Пациентам с недавно поставленным диагнозом «гемофилия А» ВФГ рекомендует регулярное проведение скрининга ингибиторов не реже одного раза каждые 6 – 12 месяцев, а затем – 1 раз в год.

•Примечание: В целом необходимость более частого скрининга следует рассматривать при повторяющихся кровотечениях или возникновении суставов-мишеней вопреки стандартной заместительной терапии факторами свертывания.

•Примечание: Этой рекомендацией усиливается значение ранней диагностики ингибитора у пациентов с тяжелой гемофилией и поздней диагностики во взрослом возрасте у пациентов с менее тяжёлым заболеванием в ситуациях интенсивной терапии фактором свертывания крови, например, после хирургической операции.

•Необходимость частого забора крови рассматривалась в сопоставлении с возможными осложнениями в виде неконтролируемых или жизнеугрожающих кровотечений. <sup>КР</sup>

##### Рекомендация 8.2.2

Для пациентов с гемофилией А, получающих концентрат фактора свертывания более 5-ти дней подряд, ВФГ предлагает проводить скрининг ингибиторов не позднее 4 недель с момента последней инфузии. <sup>КР</sup>

##### Рекомендация 8.2.3

ВФГ предлагает проводить скрининг на наличие ингибиторов у пациентов с гемофилией А со слабым или отсутствующим ответом на адекватную заместительную терапию фактором свертывания, а также в случаях сниженного восстановления уровня активности фактора или сокращенного периода полувыведения относительно ожидаемых показателей. <sup>КР</sup>

##### Рекомендация 8.2.4

Пациентам с гемофилией А при хирургическом лечении ВФГ предлагает проводить скрининг на наличие ингибитора перед операцией. При выявлении ингибитора такому пациенту может потребоваться терапия, не содержащая FVIII. <sup>КР</sup>

##### Рекомендация 8.2.5

Пациентам с недавно поставленным диагнозом «гемофилия В» ВФГ рекомендует регулярное проведение скрининга ингибиторов не реже одного раза каждые 6– 12 месяцев, а затем – 1 раз в год.

•Примечание: В целом необходимость более частого скрининга на ингибиторы следует рассматривать при повторяющихся кровотечениях или возникновении суставов-мишеней вопреки адекватной заместительной терапии факторами свертывания.

•Примечание: Частота возникновения ингибиторов при гемофилии В гораздо ниже, чем при гемофилии А, поэтому опыт и доказательства по этому вопросу ограничены.

•Примечание: Этой рекомендацией усиливается значение ранней диагностики ингибитора у пациентов во избежание неконтролируемых кровотечений и их осложнений. Необходимость частого забора крови рассматривалась в сопоставлении с возможными осложнениями в виде неконтролируемых или жизнеугрожающих кровотечений. <sup>КР</sup>

##### Рекомендация 8.2.6

Пациентам с гемофилией В, получающих концентрат фактора свертывания более 5-ти дней подряд, ВФГ предлагает проводить скрининг ингибиторов не позднее 4 недель с момента последней инфузии. <sup>КР</sup>

##### Рекомендация 8.2.7

ВФГ предлагает проводить скрининг на наличие ингибиторов пациентам с гемофилией В при отсутствии ответа на адекватную заместительную терапию фактором свертывания, а также в случаях сниженного восстановления уровня фактора или сокращенного периода полувыведения по сравнению с ожидаемыми показателями. <sup>КР</sup>

##### Рекомендация 8.2.8

При развитии у пациентов с гемофилией В аллергической реакции на лечение фактором IX, включая анафилаксию или нефротический синдром, ВФГ рекомендует проводить скрининг для выявления возможного ингибитора. <sup>КР</sup>

##### Рекомендация 8.2.9

При крупных хирургических вмешательствах у пациентов с тяжелой гемофилией В ВФГ предлагает перед операциями выполнять скрининг на наличие ингибиторов. <sup>КР</sup>

## Глава 8. ИНГИБИТОРЫ К ФАКТОРУ СВЕРТЫВАНИЯ

### 8.3 | Гемофилия А и ингибиторы к FVIII

#### Рекомендация 8.3.1

При возникновении острого кровотечения у пациентов с гемофилией А и ингибиторами к фактору VIII ВФГ рекомендует выбирать лечение в зависимости от вида ингибитора: низкореагирующего или высокореагирующего. <sup>КР</sup>

#### Рекомендация 8.3.2

Для лечения острых кровотечений у пациентов с гемофилией А и ингибиторами ВФГ рекомендует применять концентрат FVIII при наличии низкореагирующих ингибиторов и шунтирующий препарат (рекомбинантный фактор VIIa [rFVIIa] или активированный концентрат протромбинового комплекса [аКПК]) при высокореагирующих ингибиторах.

•Примечание: У пациентов, получающих нефакторное профилактическое лечение (например, эмицизумаб), ВФГ отдает предпочтение rFVIIa перед аКПК в связи с риском тромботической микроангиопатии при совместном использовании аКПК и эмицизумаба.

•Примечание: У пациентов, получающих эмицизумаб, при использовании концентрата FVIII ВФГ рекомендует использовать хромогенные анализы FVIII на основе бычьего реагента (бычий FX в наборе реагентов) для измерения прокоагулянтной активности фактора VIII в плазме (FVIII:C) и уровней титра ингибитора.

•Примечание: Особую осторожность следует проявлять в применении rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб и имеющих факторы риска к возникновению тромбоза (например, венозная тромбоэмболия в анамнезе, ожирение, курение, хронические инфекции, воспаление). Это связано с риском острого инфаркта миокарда без подъёма ST-сегмента (ИМбпST) и легочной эмболии. <sup>КР</sup>

#### Рекомендация 8.3.3

При развитии острого кровотечения у пациентов с гемофилией А и низкореагирующими ингибиторами ВФГ рекомендует использование препарата с содержанием FVIII, а при слабом гемостатическом ответе ВФГ рекомендует применение rFVIIa или аКПК. При возникновении острых кровотечений у пациентов, находящихся на профилактическом лечении эмицизумабом, ВФГ высказывается за предпочтительное применение rFVIIa по сравнению с аКПК во избежание риска тромботической микроангиопатии.

•Примечание: Особую осторожность следует проявлять при использовании rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб, при наличии у них факторов риска возникновения тромбоза (например, венозная тромбоэмболия в анамнезе, ожирение, курение, хроническая инфекция, воспаление) из-за риска острого ИМбпST и легочной эмболии.

•Примечание: ВФГ рекомендует использовать хромогенные анализы FVIII на основе бычьего реагента (бычий FX в наборе реагентов) для измерения прокоагулянтной активности фактора VIII в плазме (FVIII:C) и уровней титра ингибитора. <sup>КР</sup>

#### Рекомендация 8.3.4

При развитии острого кровотечения у пациентов, получающих эмицизумаб и имеющих гемофилию А с высокореагирующими ингибиторами к FVIII, ВФГ высказывается за предпочтительное использование rFVIIa по сравнению с аКПК во избежание риска тромботической микроангиопатии.

•ПРИМЕЧАНИЕ: Особую осторожность следует проявлять при использовании rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб, при наличии у них факторов риска возникновения тромбоза (например, венозная тромбоэмболия в анамнезе, ожирение, курение, хроническая инфекция, воспаление) из-за риска артериальной тромбоэмболии, например, острого ИМбпST и легочной эмболии.

•ПРИМЕЧАНИЕ: ВФГ рекомендует использовать хромогенные анализы FVIII на основе бычьего реагента (бычий FX в наборе реагентов) для измерения прокоагулянтной активности фактора VIII в плазме (FVIII:C) и уровней титра ингибитора. <sup>КР</sup>

#### Рекомендация 8.3.5

У пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, получающих эмицизумаб, для мониторинга уровней ингибитора ВФГ рекомендует использовать хромогенные анализы FVIII на основе бычьего реагента (бычий FX в наборе реагентов). <sup>КР</sup>

#### Рекомендация 8.3.6

ВФГ рекомендует вести внимательное клиническое наблюдение за пациентами с ингибиторной формой гемофилии А, получающими эмицизумаб, на предмет возникновения тромбоза, нежелательных реакций и тромботической микроангиопатии.

•ПРИМЕЧАНИЕ: Особую осторожность следует проявлять при использовании rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб, при наличии у них факторов риска возникновения тромбоза (например, венозная тромбоэмболия в анамнезе, ожирение, курение, хроническая инфекция, воспаление) из-за риска острого ИМбпST и легочной эмболии. <sup>КР</sup>

#### Рекомендация 8.3.7

В связи с тем, что эмицизумаб используется с целью предотвращения, а не для лечения острых кровотечений у пациентов с ингибиторной гемофилией А, ВФГ рекомендует лечить острые кровотечения с помощью заместительной терапией фактором свертывания. <sup>КР</sup>

## Глава 8. ИНГИБИТОРЫ К ФАКТОРУ СВЕРТЫВАНИЯ

### Рекомендация 8.3.8

При остром кровотечении у пациентов с ингибиторной гемофилией А ВФГ рекомендует использовать заместительную терапию фактором свертывания, включая FVIII у пациентов с низкорезагирующими ингибиторами. ВФГ высказывается за предпочтительное использование rFVIIa по сравнению с аКПК у пациентов с высокорезагирующими ингибиторами к FVIII из-за риска тромботической микроангиопатии.

•ПРИМЕЧАНИЕ: Особую осторожность следует проявлять в применении rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб и имеющих факторы риска к возникновению тромбоза (например, венозная тромбоземболия в анамнезе, ожирение, курение, хронические инфекции, воспаление). Это связано с риском острого ИМбпST и легочной эмболии. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.3.9

При остром кровотечении у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, получающих эмицизумаб, ВФГ высказывается за предпочтительное использование rFVIIa по сравнению с аКПК из-за риска тромботической микроангиопатии.

•Примечание: ВФГ предлагает следовать предупреждениям в черной рамке относительно эмицизумаба, а также сохранять бдительность по мере поступления новой фактической информации.

•Примечание: Особую осторожность следует проявлять при использовании rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб, при наличии у них факторов риска возникновения тромбоза (например, венозная тромбоземболия в анамнезе, ожирение, курение, хроническая инфекция, воспаление) из-за риска острого ИМбпST и легочной эмболии. Риск тромбообразования может сохраняться до 6 месяцев, в течение которых в плазме крови могут удерживаться уровни эмицизумаба. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.3.10

При проведении хирургического вмешательства или инвазивной процедуры пациентам с гемофилией А и низкорезагирующими ингибиторами к FVIII ВФГ предлагает вводить более высокие и более частые, чем обычно, дозы FVIII из-за короткого периода полувыведения FVIII.

•Примечание: ВФГ также признает в качестве иного варианта непрерывную инфузию индивидуально подобранной дозы FVIII. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.3.11

У пациентов с гемофилией А и высокорезагирующими ингибиторами к FVIII при проведении хирургического вмешательства или инвазивной процедуры ВФГ рекомендует терапию препаратом шунтирующего действия (rFVIIa или аКПК) по усмотрению лечащего медработника. В случае неудачи монотерапии одним препаратом шунтирующего действия, другим терапевтическим подходом будет последовательное применение этих препаратов, т.е. rFVIIa в чередовании с аКПК. Также ВФГ рекомендует внимательное клиническое наблюдение на предмет возникновения тромбоза <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.3.12

При крупной операции или инвазивной процедуре у пациентов с ингибиторной гемофилией А, получающих эмицизумаб, при низкорезагирующих ингибиторах ВФГ рекомендует использование препарата с содержанием FVIII. У пациентов с высокорезагирующими ингибиторами ВФГ высказывается за предпочтительное применение rFVIIa по сравнению с аКПК по причине риска тромботической микроангиопатии. ВФГ не дает рекомендаций по конкретной дозе, частоте или продолжительности терапии в связи с недостаточностью данных.

•Примечание: Особую осторожность следует проявлять при использовании rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб, при наличии у них факторов риска возникновения тромбоза (например, венозная тромбоземболия в анамнезе, ожирение, курение, хроническая инфекция, воспаление) из-за риска острого ИМбпST и легочной эмболии. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.3.13

При небольшой операции или инвазивной процедуре у пациентов с ингибиторной гемофилией А, получающих эмицизумаб, ВФГ рекомендует либо проводить заместительную терапию низкой дозой фактора свертывания, либо не проводить заместительной терапии.

•Примечание: Особую осторожность следует проявлять при использовании rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб, при наличии у них факторов риска возникновения тромбоза (например, венозная тромбоземболия в анамнезе, ожирение, курение, хроническая инфекция, воспаление) из-за риска острого ИМбпST и легочной эмболии. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.3.14

При крупных операциях или инвазивных процедурах у пациентов с ингибиторной гемофилией А, получающих эмицизумаб, ВФГ рекомендует внимательное клиническое наблюдение на предмет возникновения тромбоза, коагулопатии потребления или тромботической микроангиопатии. <sup>КР</sup>

## Глава 8. ИНГИБИТОРЫ К ФАКТОРУ СВЕРТЫВАНИЯ

### Рекомендация 8.3.15

У пациентов с ингибиторной гемофилией А, получающих терапию препаратами шунтирующего действия, ВФГ рекомендует проводить клиническое наблюдение и рассмотреть возможность лабораторного мониторинга с помощью анализа генерации тромбина и других коагуляционных тестов; однако, чтобы рекомендовать такие лабораторные исследования, необходимо иметь больше данных. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.3.16

Пациентам с гемофилией А, у которых сформировались устойчивые низкорезагирующие ингибиторы, ВФГ предлагает рассмотреть проведение индукции иммунной толерантности (ИИТ). <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.3.17

Пациентам с гемофилией А и устойчивыми ингибиторами, у которых индукция иммунной толерантности не достигла успеха, или которым ИИТ никогда не проводилась, ВФГ рекомендует профилактику эмицизумабом в качестве предпочтительного терапевтического препарата по сравнению с профилактикой препаратами шунтирующего действия (rFVIIa или аКПК), поскольку эмицизумаб эффективнее предотвращает кровотечения и проще в применении, так как его вводят подкожно с недельной кратностью. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.3.18

При переходе пациента с гемофилией А на другой тип или бренд препарата фактора ВФГ не отдает предпочтения выбору какого-либо конкретного вида препарата, поскольку имеющиеся фактические данные говорят о том, что смена препарата не повышает риск развития ингибитора.

- Примечание: ВФГ призывает выбирать препарат на основе его потенциальных преимуществ, как то: более простое введение, безопасность, эффективность и личные предпочтения.

- Примечание: ВФГ поддерживает проспективный сбор данных по появлению ингибитора при использовании различных препаратов, особенно до и после смены препарата. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.3.19

При тяжелой гемофилии А ингибиторной формы для уменьшения эпизодов кровотечения ВФГ рекомендует профилактическое лечение пациентов предпочтительнее с помощью эмицизумаба, чем с помощью препаратов шунтирующего действия, поскольку, по всей видимости, для задач профилактики эмицизумаб превосходит шунтирующие препараты. <sup>КР</sup>

## 8.4 | Гемофилия В и ингибиторы к FIX

### Рекомендация 8.4.1

Если при лечении фактором IX у пациента с гемофилией В возникает анафилаксия, то ВФГ рекомендует выполнить скрининг на наличие ингибитора к FIX, поскольку аллергическая реакция может стать первым признаком развития ингибитора. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.4.2

При наличии в семейном анамнезе пациента с гемофилией В ингибиторов или факторов риска к их развитию, ВФГ рекомендует проводить начальные инфузии под наблюдением в медицинских учреждениях или больницах, способных справиться с тяжелыми аллергическими реакциями. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.4.3

При возникновении у пациентов с гемофилией В анафилаксии в ответ на терапию фактором IX ВФГ рекомендует проведение скрининга на нефротический синдром, поскольку он чаще встречается у пациентов с ингибитором к FIX при аллергической реакции на FIX. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.4.4

Пациентам с ингибиторной гемофилией В и аллергической реакцией/анафилаксией на терапию фактором IX ВФГ рекомендует лечение острых кровотечений с помощью rFVIIa, однако ВФГ выступает против применения аКПК, поскольку он содержит FIX и может спровоцировать ухудшение аллергической реакции.

- Примечание: Что касается пациентов с ингибиторной гемофилией В с аллергической реакцией на терапию фактором IX, ВФГ сообщает о недостаточном количестве данных, чтобы рекомендовать им десенсибилизацию с помощью небольших, повторяющихся доз FIX внутривенным или подкожным введением, и признает, что у некоторых пациентов такой подход может усугубить аллергическую реакцию или вызвать анафилаксию. Если десенсибилизация к фактору IX всё же будет проводиться, то это должны делать исключительно специалисты, соблюдая осторожность и обеспечив внимательный мониторинг. <sup>КР</sup>

## Глава 8. ИНГИБИТОРЫ К ФАКТОРУ СВЕРТЫВАНИЯ

### Рекомендация 8.4.5

По пациентам с ингибиторной формой гемофилии В и анафилаксией к фактору IX рекомендация ВФГ состоит в следующем: для лечения препаратами с шунтирующим механизмом действия предпочтительнее использовать rFVIIa, чем аКПК, поскольку аКПК содержит FIX и может вызвать или усугубить аллергическую реакцию. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.4.6

При возникновении острого кровотечения у пациентов с ингибиторной формой гемофилии В рекомендация ВФГ состоит в выборе лечения в зависимости от вида ингибитора: низкорезагирующего или высокорезагирующего, а также от наличия/отсутствия аллергических реакций в анамнезе больного. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.4.7

Пациентам с гемофилией В и низкорезагирующими ингибиторами к фактору FIX для лечения ВФГ рекомендует использовать препараты с содержанием FIX при условии, что не возникает аллергической реакции на FIX. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.4.8

При развитии острого кровотечения у пациентов с гемофилией В с высокорезагирующими ингибиторами к FIX ВФГ высказывается за предпочтительное использование rFVIIa по сравнению с аКПК, поскольку в состав аКПК входит FIX, и это может вызвать или усугубить аллергическую реакцию. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.4.9

У пациентов с ингибиторной гемофилией В, получающих терапию препаратами шунтирующего действия, ВФГ рекомендует проводить клиническое наблюдение и рассмотреть возможность лабораторного мониторинга с помощью анализа генерации тромбина и других коагуляционных тестов; однако, чтобы рекомендовать такие лабораторные исследования, необходимо иметь больше данных. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.4.10

По пациентам с гемофилией В ингибиторной формы ВФГ не может дать рекомендаций относительно индукции иммунной толерантности из-за ограниченного опыта проведения ИИТ при гемофилии В.

•Примечание: При попытке проведения ИИТ у пациентов с ингибиторной гемофилией В необходимо следовать высокодозным протоколам заместительной терапии аналогично рекомендациям для гемофилии А. При этом необходимо серьезно рассмотреть применение иммуносупрессии. Следует заметить, что при высокодозной ИИТ может увеличиться риск нефротического синдрома. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.4.11

При проведении хирургического вмешательства у пациентов с гемофилией В и низкорезагирующими ингибиторами к FIX ВФГ не высказывает предпочтения в отношении типа применяемого препарата FIX, однако рекомендует более частое введение в связи с коротким периодом полувыведения FIX. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.4.12

При проведении хирургического вмешательства у пациентов с гемофилией В и ингибиторами к FIX ВФГ высказывается за предпочтительное использование rFVIIa по сравнению с аКПК, поскольку аКПК содержит FIX и может вызвать аллергическую реакцию или усугубить ее. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.4.13

При проведении хирургического вмешательства у пациентов с гемофилией В и ингибиторами к FIX, имеющих аллергическую реакцию на FIX, ВФГ высказывается за предпочтительное использование rFVIIa по сравнению с аКПК, поскольку аКПК содержит FIX и может вызвать аллергическую реакцию или усугубить ее. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.4.14

При хирургическом вмешательстве или инвазивной процедуре у пациентов с ингибиторной гемофилией В ВФГ рекомендует проводить внимательный клинический мониторинг на предмет тромбоза или коагулопатии потребления. <sup>КР</sup>

### Рекомендация 8.4.15

При переходе пациента с гемофилией В на другой тип или бренд препарата фактора ВФГ не отдает предпочтения выбору какого-либо конкретного вида препарата, поскольку имеющиеся фактические данные говорят о том, что смена препарата не повышает риск развития ингибитора. Однако по этому вопросу пока не хватает строгих контролируемых исследований. <sup>КР</sup>

КР - консенсусные рекомендации; аКПК - активированный концентрат протромбинового комплекса; ИМбпST - инфаркт миокарда без подъёма ST-сегмента; ИИТ - индукция иммунной толерантности.

стр. 5/ 5