

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



Первый заместитель Министра

Д. Л. Пиневич

2015 г.

Регистрационный № 060-0615

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ - РАЗРАБОТЧИКИ:

ГУ «Республиканский научно-практический центр
детской онкологии, гематологии и иммунологии»

ГУО «Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Авторы: д.м.н., доц. В.В. Дмитриев, к.м.н., доц. Л.И. Волкова

Минск, 2015

В настоящей инструкции по применению изложен алгоритм лечения детей с ингибиторной формой гемофилии. Алгоритм лечения детей с ингибиторной формой гемофилии предназначен для оказания стационарной или амбулаторной медицинской помощи детям с врожденным дефицитом факторов свертывания крови VIII и IX в условиях областных и республиканских учреждениях здравоохранения.

Настоящая инструкция предназначена для врачей-гематологов, врачей-педиатров, врачей-лаборантов, а также для других врачей-специалистов, оказывающих специализированную медицинскую помощь детям с врожденными нарушениями свертывания крови в онкогематологических, педиатрических, детских хирургических, или иных учреждениях здравоохранения.

I. Перечень необходимого оборудования, реактивов, лекарственных средств, изделий медицинской техники.

Оборудование:

- гематологический анализатор любого типа и расходный материал, позволяющие выполнить общий анализ крови, включая подсчет тромбоцитов;

- коагулологический анализатор любого типа, позволяющий количественно зарегистрировать активированное парциальное (частичное – синоним) тромбoplastиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), уровень активности факторов протромбинового комплекса и международное нормализованное отношение (МНО), содержание фибриногена в крови, коагуляционную активность фактора свертывания

крови VIII (FVIII:C), коагуляционную активность факторов свертывания крови IX (FIX:C).

- биохимический анализатор любого типа для определения в крови пациента уровня трансаминаз, ферментов, общего белка и других биохимических показателей.

- разрешенные для применения в организации здравоохранения шприцы, иглы, катетеры, шприцевой дозатор, позволяющий вводить внутривенно лекарственные средства с постоянной скоростью.

Перечень реагентов для определения:

- Набор реагентов для регистрации активированного парциального (частичного - синоним) тромбoplastинового времени, протромбинового, тромбинового времени и фибриногена).

- Наборы реагентов для определения коагуляционной активности фактора свертывания крови VIII и фактора свертывания крови IX.

- Набор реагентов для определения биохимических показателей

Лекарственные средства:

- содержащие концентрат факторов свертывания крови (КФСК) VIII и IX, разрешенные для клинического применения у детей, начиная с периода новорожденности для остановки и профилактики кровотечений у пациентов с гемофилией А и гемофилией В, соответственно.

- содержащие концентрат факторов протромбинового комплекса (II, VIIa, X и IX), или концентрат активированного рекомбинантного фактора rVIIa, рекомендованные инструкцией по медицинскому применению для остановки и профилактики кровотечений у пациентов с гемофилией А и гемофилией В, в том числе у пациентов с ингибиторной формой заболевания.

Объект исследования:

- цельная кровь и плазма крови.

Для целей настоящего алгоритма использованы основные термины и их определения:

- Ингибиторная форма врожденной гемофилии - состояние, при котором в организме пациента, имевшего врожденный дефицит одного из факторов свертывания крови, начинают вырабатываться иммунные ингибиторы к вводимому фактору свертывания крови.

- Иммунный ингибитор - антитела к факторам свертывания крови, которые могут появляться у пациентов с гемофилией. Эти антитела вырабатываются иммунной системой самого пациента и блокируют функциональную активность собственных факторов свертывания пациента, или вводимых в составе лекарственных средств.

- Одна единица Бетезда – БЕ/мл (Bethesda Unit, или BU/ml – в англоязычной транскрипции) определяет уровень ингибитора в плазме крови пациента, который приводит к 50% снижению активности ФVIII (или FIX) в смеси равных объемов плазмы донора и пациента после 2 ч инкубации при 37° С.

- Низкореагирующие пациенты: уровень ингибиторной активности на текущий момент менее или равен 5,0 БЕ/мл; отсутствие в анамнезе повышения ингибиторной активности более 5,0 БЕ/мл.

- Высокореагирующие пациенты: уровень ингибиторной активности более 5,0 БЕ/мл.

На развитие ингибиторной формы гемофилии А(В) указывает не соответствие регистрируемого прироста коагуляционной активности «дефицитного» фактора VIII (IX) в крови пациента, расчетному количеству введенного концентрата факторов свертывания крови VIII (IX)

на фоне повышения титра ингибиторов более 0,6 БЕ/мл. Для гемофилии А - восстановление коагуляционной активности менее 1,0 % /МЕ· кг⁻¹ фактора VIII, для гемофилии В восстановление коагуляционной активности менее 0,5 % /МЕ· кг⁻¹ фактора IX указывают на развитие ингибиторной формы гемофилии. Показатель восстановления коагуляционной активности фактора VIII (IX) рассчитывают как отношение (%) активности анализируемого фактора в крови реципиента после введения КФСК VIII (IX) к величине дозы препарата, введенного на единицу массы тела (МЕ/кг).

II. Показания к применению.

Нозологические формы заболеваний (шифр по МКБ-10):

- Наследственный дефицит (врожденная гемофилия А) фактора VIII, (D66);
- Наследственный дефицит (врожденная гемофилия В) фактора IX, (D67);
- Ингибиторная форма врожденной гемофилии А и В (D68 - другие нарушения свертывания крови)

III. Противопоказания:

Тяжелая аллергическая реакция на введение КФСК VIII (IX) или концентрата факторов протромбинового комплекса (II, VII, X и IX), непереносимость одного из компонентов, входящих в состав лекарственных средств, содержащих концентрат факторов свертывания крови.

Противопоказания для проведения ИИТ: наличие сопутствующего заболевания, приведшего к состоянию декомпенсации органов и систем

жизнеобеспечения; проведение иммуносупрессивной химиотерапии сопутствующего или основного заболевания.

При необходимости выполнения планового хирургического вмешательства у пациента с ингибиторной формой гемофилии А или В операцию выполняют до начала ИИТ, или после завершения процедуры ИИТ. Начатую процедуру ИИТ нельзя прерывать во время курса лечения.

Ограничения.

Процедуру ИИТ не проводят в случаях: отказа родителей (или ребенка) от лечения; необходимости лечения любого остро возникшего заболевания, потребовавшего изменения схемы введения или отказа от лекарственных средств, содержащих концентрат факторов свертывания крови, рекомендованный нормативно-правовым актом; невыполнение родителями ребенка (или ребенком) рекомендуемого индивидуального режима лечения. Процедуру ИИТ так же не проводят в случае выявления транзиторного ингибитора, в титре 0,6-5,0 БЕ/мл, исчезнувшего без использования лекарственных средств в течение 6 месяцев от момента выявления ингибитора в титре более 0,6 БЕ/мл.

IV. Описание технологии использования.

4.1. Гемостатическая терапия

Гемостатическую терапию проводят с учетом состояния свертывания крови и уровня ингибиторов. Пациентам с постоянно низким титром ингибиторов от 0,6 до 5,0 БЕ/мл («низкорреагирующие» пациенты) для остановки кровотечения вводят концентрат ФVIII 20-40МЕ/кг (гемофилия А), или концентрат фактора IX фактора (гемофилия В) из расчета 20-40 МЕ/кг на каждую единицу ингибитора (максимально до 200 МЕ/кг) плюс гемостатическая доза (в соответствие с клиническим

протоколом диагностики и лечения пациентов с гемофилией). Пациентам с анамнестическим титром ингибиторов более 5 БЕ/мл («высокорезагирующие» пациенты) и низким (рис.1) на момент введения КФСК титром ингибиторов (от 0,6 до 5,0 БЕ/мл) выполняют однократное введение

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ

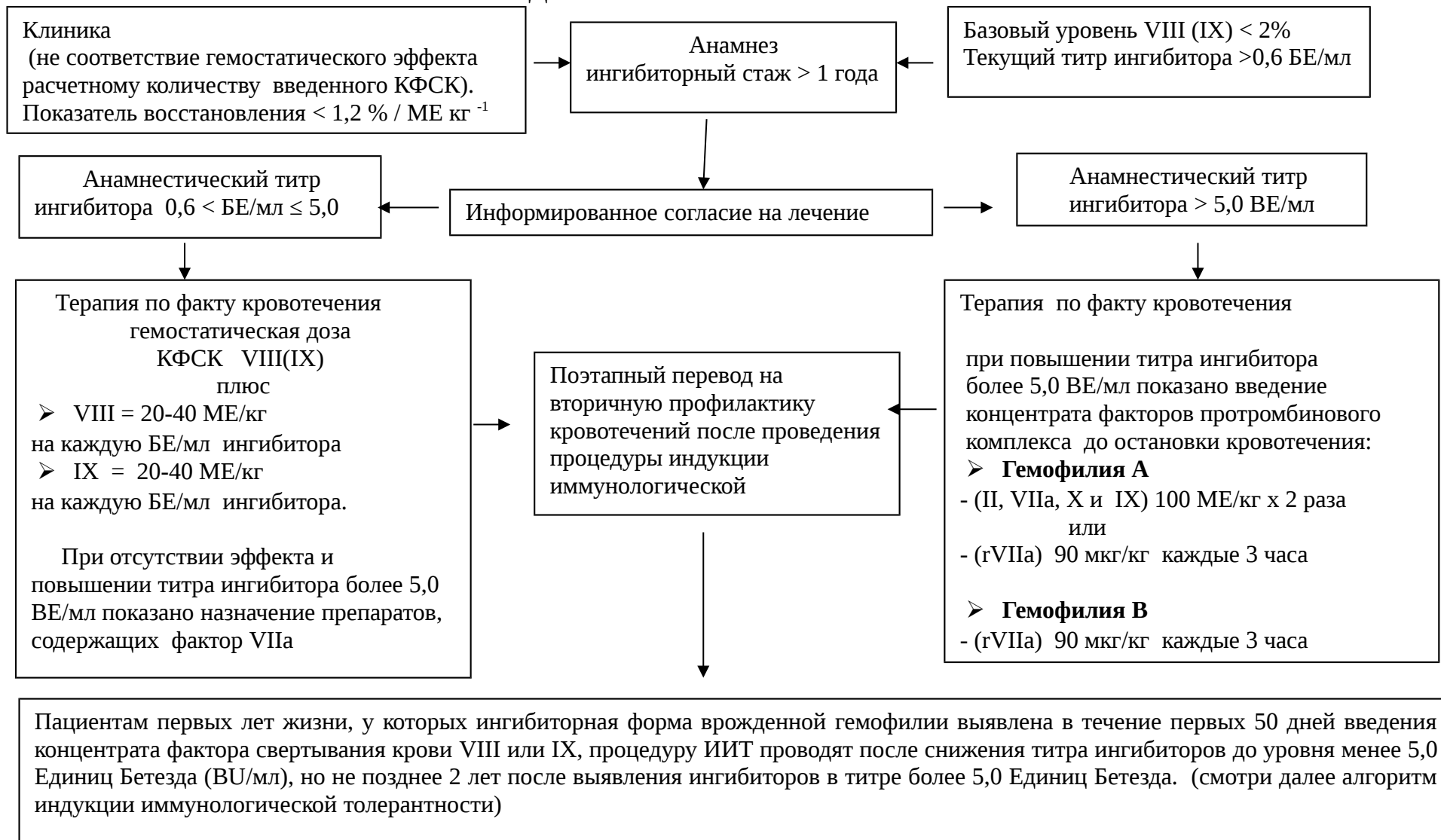


Рисунок. 1 - Алгоритм лечения детей с ингибиторной формой гемофилии

концентрата ФVIII (IX) только при угрожающих жизни кровотечениях.

Если кровотечение не остановлено, то показано применение лекарственных средств, содержащих концентрат факторов протромбинового комплекса (II, VIIa, X и IX), или концентрат активированного фактора VIIa.

Порядок применения лекарственных гемостатических средств, содержащих активированный фактор VIIa:

- В качестве гемостатического средства первой линии детям с ингибиторной формой гемофилии А и В показано использование лекарственного средства, содержащего концентрат рекомбинантного фактора rVIIa (Эптаког-альфа - международное непатентованное название) в дозе 90 мкг/кг каждые 3-4 часа до остановки кровотечения. Лучший клинический эффект достигают при максимально раннем использовании лекарственного средства.

- В качестве гемостатического средства второй линии при недостаточном клиническом эффекте после введения 3-4 доз rVIIa, или для продолжения гемостатической терапии у детей с гемофилией А может быть использован концентрат активированных и не активированных факторов (фактор II, фактор VIIa, фактор IX, фактор X) протромбинового комплекса (activated Prothrombin concentrate complex - англ aPCCs) в дозе 100 МЕ/кг с интервалом между введениями 12 часов до остановки кровотечения. Предварительно определяют содержание фибриногена в крови и регистрируют активность факторов протромбинового комплекса до и после введения лекарственного средства, содержащего факторы свертывания крови.

- При отмене rVIIa и переходе на концентрат факторов протромбинового комплекса (фактор II, фактор VIIa, фактор IX, фактор X) интервал между назначением должен составлять не менее 4 ч. При отмене

концентрата факторов протромбинового комплекса и переходе на rVIIa у пациентов в возрасте моложе 18 лет, допустимо введение rVIIa не ранее, чем через 3-4 часа, после предшествовавшего введения aPCCs с учетом дозы препарата.

- Пациентам с ингибиторной формой гемофилии В инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства не рекомендовано применение концентрата активированных и не активированных факторов протромбинового комплекса, в состав которых входит фактор свертывания крови IX.

- Перед операцией за 30 минут до выполнения разреза кожи детям вводят 90 мкг/кг препарата активированного рекомбинантного фактора VII. В последующем осуществляют систематическое введение препарата в дозе 90 мкг/кг каждые 4 часа на протяжении первых-вторых суток послеоперационного периода. Допустимо болюсное введение 270 мкг/кг каждые 9 часов, или непрерывное внутривенное введение соответствующей дозы с постоянной скоростью в течение суток, после однократного болюсного введения активированного рекомбинантного фактора VIIa в дозе 90 мкг/кг массы тела. На протяжении с 3 по 8 день допустимо введение концентрата факторов протромбинового комплекса (содержащего фактор II, X, IX и активированный фактор VIIa) в дозе 100 МЕ/кг через 12 часов. Перед снятием швов допустимо предварительное однократное введение одного из лекарственных средств, содержащих активированный фактор VIIa в гемостатической дозе.

4.2 Индукция иммунной толерантности

Восстановление коагуляционных свойств крови реципиента, а, следовательно, и ослабление иммунологического ответа на введение

фактора VIII или IX, (при сохранении иммунореактивности ко всем прочим антигенам), исследователи рассматривают как проявление иммунологической толерантности (от лат. *tolerantia* – терпимость). Индукцию иммунологической толерантности (ИИТ) или состояние толерантности достигают либо введением больших доз (200-300 ЕД/кг в сутки) коагуляционных факторов (Боннский протокол), либо назначением иммуносупрессивной терапии, включающей циклофосфамид (Шведский протокол).

Решение о проведении процедуры «Индукция иммунной толерантности» (ИИТ) принимают коллегиально на основании решения консилиума.

Процедуру проводят детям с ингибиторной формой гемофилии (базовый уровень фактора свертывания крови VIII (IX) менее 2%, текущий уровень ингибиторов к факторам свертывания крови VIII (IX)) более 0,6 БЕ/мл.

Перед началом проведения процедуры индукции иммунологической толерантности (рис.2) у детей с ингибиторной формой врожденной гемофилии А и В оформляют информированное согласие родителей пациента (для детей в возрасте до 18 лет), а при необходимости и пациента (для детей в возрасте старше 12 лет).

Перед началом проведения индукции иммунологической толерантности (ИИТ) необходимо оценить состояние периферических вен у ребенка. Концентрат факторов свертывания крови, предназначенный для внутривенного введения, предпочтительно вводить путем пункции периферических вен. В отдельных случаях для систематического введения концентрата факторов свертывания крови при отсутствии доступа к периферическим венам, по решению консилиума, допустима постановка центрального венозного катетера типа Port-A-Cath.

Перед началом проведения ИИТ пациент должен быть вакцинирован против гепатита В. Обязательно выполнение прививки против сезонного гриппа для лиц, контактирующих с ребенком и осуществляющих уход, включая выполнение лечебных и диагностических манипуляций. Во время проведения ИИТ ребенку противопоказана иммунизация.

Оптимальное начало терапии ИИТ:

- При титре ингибитора менее 5 БЕ/мл (сделать перерыв на 6-12 месяцев в заместительной терапии концентратом ФVIII (IX) – для исключения транзиторного ингибитора).

- Пациентам первых лет жизни, у которых ингибиторная форма врожденной гемофилии выявлена в течение первых 50 дней введения концентрата фактора свертывания крови VIII или IX, процедуру ИИТ проводят после снижения титра ингибиторов до уровня менее 5,0 Единиц Бетезда (BU/мл), но не позднее 2 лет после выявления ингибиторов в титре более 5,0 Единиц Бетезда.

Прогностические критерии эффективности терапии ИИТ:

- Стандартные факторы риска неблагоприятного прогноза: титр ингибитора перед началом терапии более 10 БЕ/мл; анамнестический пик титра ингибитора более 200 БЕ/мл.

- Дополнительные факторы риска неблагоприятного прогноза: начало ИИТ в возрасте старше 7 лет; начало ИИТ через 2 года после появления ингибитора; наличие патологических ингибиторов к другим факторам свертывания крови; безуспешное проведение индукции иммунологической толерантности одним из известных способов, включая плазмаферез с замещением удаляемой плазмы изотоническими глюкозо-солевыми растворами или донорской криоплазмой.

Факторы риска неблагоприятного прогноза не являются противопоказанием для проведения ИИТ - наличие факторов риска

неблагоприятного прогноза определяет выбор стартовой суточной дозы КФСК фактора VIII(IX).

Критерии, определяющие выбор стартовой дозы КФСК у детей с гемофилией А:

- Для «высокорезагирующего» пациента, имеющего не менее трех факторов риска неблагоприятного прогноза, ежедневно вводят концентрат фактора VIII в стартовой дозе 150 МЕ/кг 2 раза в сутки на протяжении срока, необходимого для достижения лабораторно доказанного положительного результата, но не более 14-18 месяцев.

- Для «высокорезагирующего пациента», имеющего два из шести факторов риска неблагоприятного прогноза, ежедневно вводят концентрат фактора VIII в дозе 100 МЕ/кг 2 раза в сутки на протяжении срока, необходимого для достижения лабораторно доказанного положительного результата, но не более 14-18 месяцев.

- Для «высокорезагирующего пациента», имеющего один из шести факторов риска неблагоприятного прогноза, ежедневно вводят концентрат фактора VIII в дозе 50-75 МЕ/кг 2 раза в сутки на протяжении срока, необходимого для достижения лабораторно доказанного положительного результата, но не более 14-18 месяцев.

- Для «низкорезагирующего» пациента с исходным уровнем ингибиторов от 1,0 до 5,0 БЕ/мл, имеющего не менее двух факторов риска неблагоприятного прогноза, ежедневно вводят концентрат фактора VIII в дозе 100 МЕ/кг 1 раз в сутки на протяжении срока, необходимого для достижения лабораторно доказанного частичного или полного положительного результата, но не более 12-14 месяцев.

- Для «низкорезагирующего» пациента, имеющего один фактор риска неблагоприятного прогноза, ежедневно вводят концентрат фактора VIII в дозе 50-75 МЕ/кг 1 раз в сутки на протяжении срока, необходимого для

достижения лабораторно доказанного частичного или полного положительного результата, но не более 12-14 месяцев.

При повышении уровня ингибиторов более 5 БЕ/мл «низкореагирующего» пациента следует перевести на схему лечения для «высокореагирующих пациентов».

Элиминация ингибитора (уровень менее 0,6 БЕ/мл), достижение восстановления коагуляционной активности ФVIII на фоне введения КФСК не менее 1,5-1,6 % /МЕ кг⁻¹ в течение 4 недель определяют показания для начала снижения дозы препарата ФVIII. Дозу препарата снижают на 10-20% каждые 2-4 недели. Если суточная доза снижена наполовину от первоначальной дозы ИИТ, общая доза может вводиться один раз в сутки, а в последующем 1 раз в 2 суток. Время, необходимое для начала снижения вводимой суточной дозы КФСК VIII, строго индивидуально и может составлять от 6 до 12 и более месяцев.

В зависимости от ситуации за 12 часов (24 или 48 часов) до дня предполагаемого визита пациенту вводят рекомендованную дозу КФСК, после чего во время очередного визита оценивают остаточный уровень и восстановление коагуляционной активности через 15 минут после повторного введения рекомендованной дозы. Анализируя полученные данные принимают решение о целесообразности сохранения или изменения дозы и кратности введения КФСК фактора VIII. Критерием адекватности вводимой дозы является остаточный уровень фактора VIII в крови пациента, превышавший 2% и показатель восстановления не менее 1,5-1,6 % /МЕ кг⁻¹.

Введение концентрата факторов протромбинового комплекса для предупреждения геморрагий на этапе индукции иммунологической толерантности может быть начато по факту возникновения спонтанных геморрагических осложнений. При величине остаточного уровня фактора

VIII более 2% вероятность спонтанных кровотечений минимальна, что не требует профилактического введения концентрата факторов протромбинового комплекса или концентрата рекомбинантного фактора VIIa для предупреждения спонтанных геморрагий.

Оценка ответа на ИИТ:

- Критериями полного ответа на ИИТ являются: нормальный Bethesda тест (дважды) - уровень ингибиторов 0-0,6 БЕ/мл; нормальный тест восстановления уровня ФVIII (IX) (более 60% - 80%) с учетом величины дозы, вводимого КФСК (что соответствует показателю восстановления не менее 1,5-1,6 % /МЕ кг⁻¹); нормальный период полувыведения ФVIII (более 7 - 8 ч).

- Положительный результат достигнут полностью, если выполнены все три условия. Положительный результат достигнут частично, если выполнены 2 любых из 3 условий. Минимальный положительный результат достигнут, если выполнено 1 любое из сформулированных условий.

- Положительный результат не достигнут, если по истечении 24 месяцев проведения процедуры не выполнено ни одно из 3 условий.

Средняя продолжительность ИИТ до достижения полного ответа – 18-24 месяца, а в отдельных случаях продолжительность ИИТ у детей до 36 месяцев. Констатация неэффективности ИИТ при отсутствии ответа в течении 18 месяцев для взрослых (у детей через 24 месяца).

После достижения полного ответа на ИИТ пациенту показано профилактическое введение КФСК VIII (IX).

Для расчета суточной дозы и определения кратности профилактического введения КФСК VIII(IX) выполняют фармакокинетическое исследование. Взятие крови и определение активности фактора VIII (IX) через 15 минут, 1 час, 2 часа, 6 часов, 8 часов,

24 часа и 48 часов после введения нагрузочной дозы концентрата необходимо для оценки коагулологического ответа на стандартную дозу препарата. Рассчитывают степень восстановления коагулологического ответа и период полураспада введенного фактора. В первый год после завершения ИИТ фармакокинетическое исследование выполняют каждые 6 месяцев, а в последующем 1 раз в год. Контроль уровня ингибитора в течение 1 года каждые 6 месяцев, а в последующем 1 раз в год

Существует вероятность рецидива после достижения полного ответа. У пациентов до 18 лет повторное проведение курса ИИТ возможно не ранее, чем через 12-24 месяца после безуспешного лечения.

В зависимости от ситуации проведение процедуры ИИТ у детей может быть усилено дополнительным введением лекарственного средства Ритуксимаб в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства Ритуксимаб. При ингибиторной форме врожденной гемофилии показанием для использования лекарственного средства «Ритуксимаб» является потеря достигнутого коагуляционного ответа на повышение дозы вводимого фактора VIII на фоне повышения титра иммунных ингибиторов. В отдельных случаях допустимо повторное введение препарата.

Проведение процедуры ИИТ у пациентов с гемофилией В:

Тактику лечения пациента с ингибиторной формой гемофилии В консилиум определяет индивидуально по каждому конкретному пациенту. Выбор суточной дозы КФСК IX и лекарственного средства носит индивидуальный характер в зависимости от конкретной ситуации. По данным литературы существует высокий риск осложнений (анафилаксия, нефротический синдром). Полный ответ может быть достигнут менее чем в 25% случаев.

V. Возможные ошибки и осложнения.

Постановка центрального венозного катетера у пациента с ингибиторной формой гемофилии всегда связана с высоким риском кровоизлияния в плевральную полость, средостение, перикард, что представляет угрозу для жизни ребенка. В случае нарушения правил использования центрального венозного катетера возможен тромбоз катетера, образование гематомы, развитие инфекционных осложнений или нагноения мягких тканей в области стояния катетера. Возможно сращение катетера со стенкой вены, что может создать предпосылку для тромбирования подключичной вены.

По данным литературы существует высокий риск осложнений (анафилаксия, нефротический синдром), связанных с внутривенным введением пациенту чужеродного белка.

АЛГОРИТМ ИНДУКЦИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ У ДЕТЕЙ С ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ

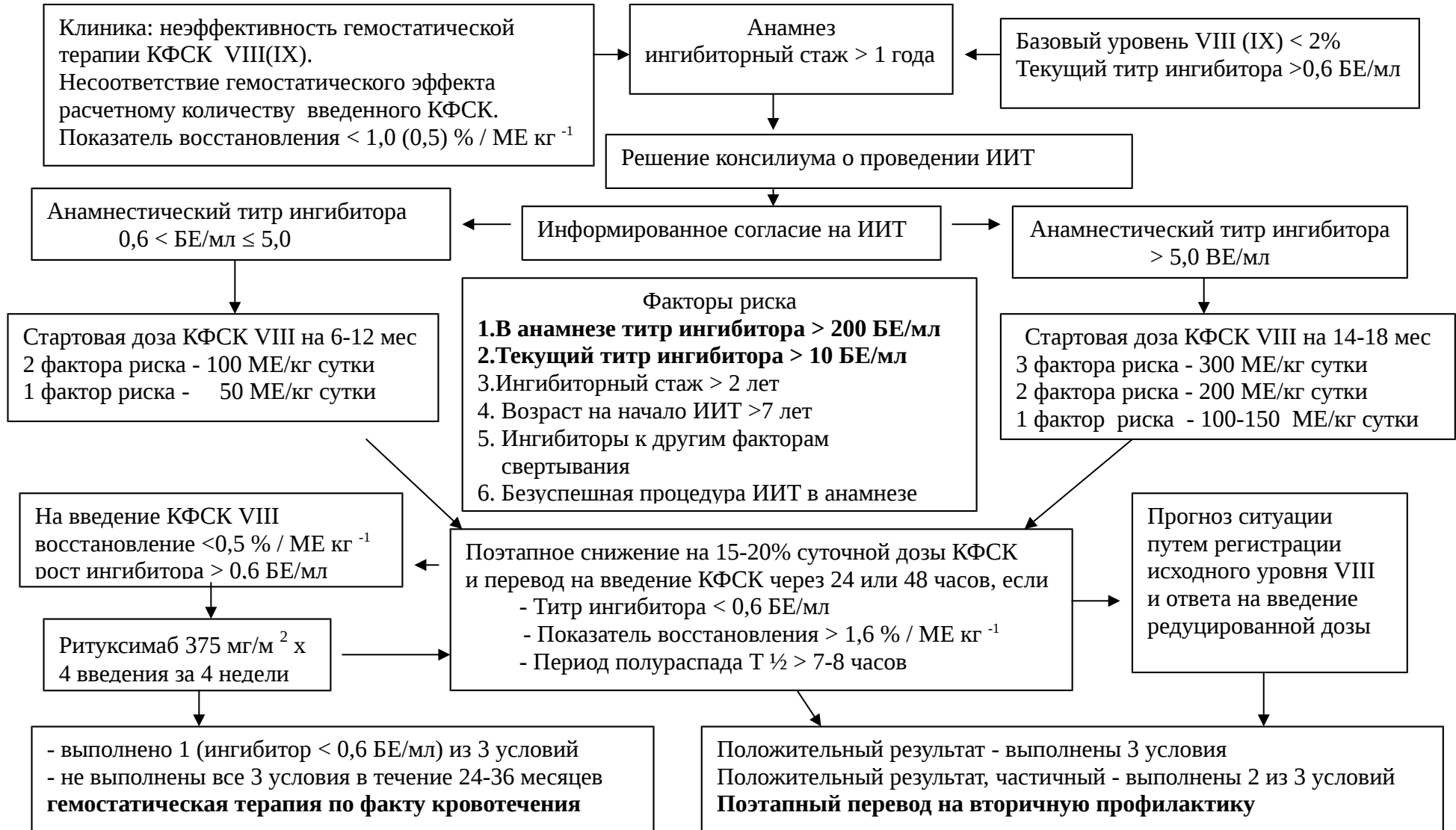


Рисунок 2 - Алгоритм ИИТ у детей с ингибиторной формой гемофилии