

Лечение проявлений гемофилии

{ Андреева Т.А
Городской центр по лечению гемофилии
г. Санкт-Петербург

ОСНОВНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРИНЦИП ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ – ПОЖИЗНЕННАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ КОНЦЕНТРАТАМИ ФVIII/X

Гемофилия –
пожизненная болезнь.

Жить можно до
глубокой старости

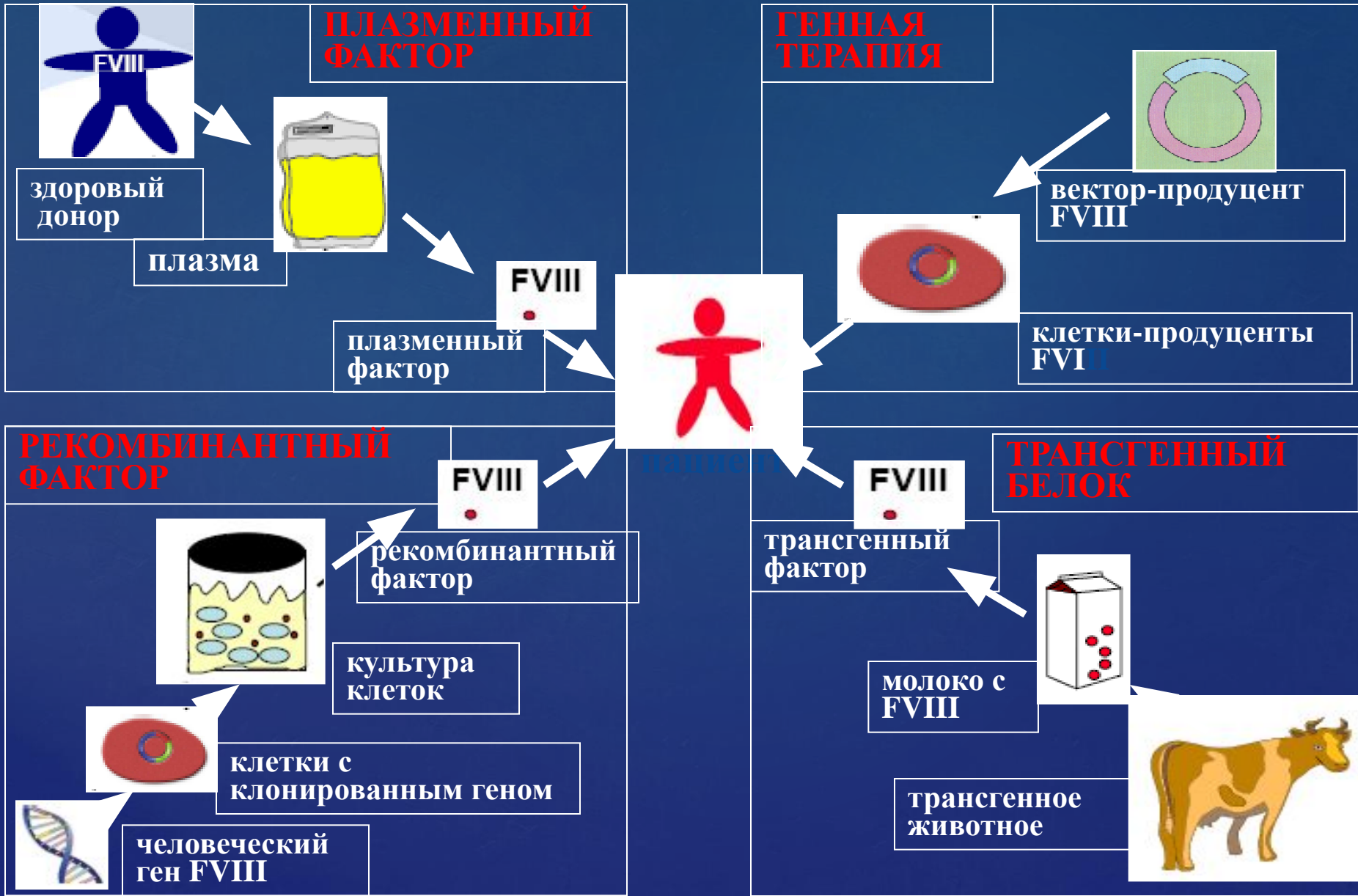


Что нужно для успешного лечения гемофилии?



- ▣ Больной гемофилией
- ▣ Врач
- ▣ Протокол лечения больных
- ▣ Центр по лечению гемофилии
- ▣ **Современные препараты**

Различные подходы к получению FVIII



Концентраты факторов свертывания крови

Лечение Гемофилии А

Плазматические концентраты ФVIII

- Октанат
- Бериате
- Иммунат
- Козйт ДВИ
- Фанди
- Гемофил М

Рекомбинантные концентраты ФVIII

- Рекомбинат
- Адвэйт
- Октофактор

Лечение Гемофилии В

Плазматические концентраты ФIX

- Октанайн Ф
- Иммунин
- Мононайн

Рекомбинантные концентраты ФIX

- Бенефикс
- Иннонафактор



Концентраты факторов свертывания крови

Препараты для лечения ингибиторной формы гемофилии А/В

Эптаког альфа

- НовоСэвен
- Коагил VII

Антиингибиторный коагулянтный комплекс

- Фейба

Препараты для лечения болезни Виллебранда

Комбинированный ФVIII+фактор Виллебранда

- Гемате II
- Вилате

Препараты для лечения дефицита FX

Препарат протромбинового комплекса

- Протромплекс

Препараты для лечения дефицита ФVII

Фактор VII

Эптаког альфа

- НовоСэвен
- Коагил VII

Принципы лечения

- ▣ Антигемофильные препараты рассчитываются в МЕ на кг массы тела пациента
- ▣ Количество МЕ на кг массы тела пациента зависят от:
 - области локализации
 - тяжести кровотечения
- ▣ 1 МЕ на кг массы тела введенного фактора VIII повышает уровень фактора VIII в крови на 2 %
- ▣ 1 МЕ на кг массы тела введенного фактора IX повышает уровень фактора IX в крови на 1 %

Лечение

Существуют следующие виды лечения гемофилии:

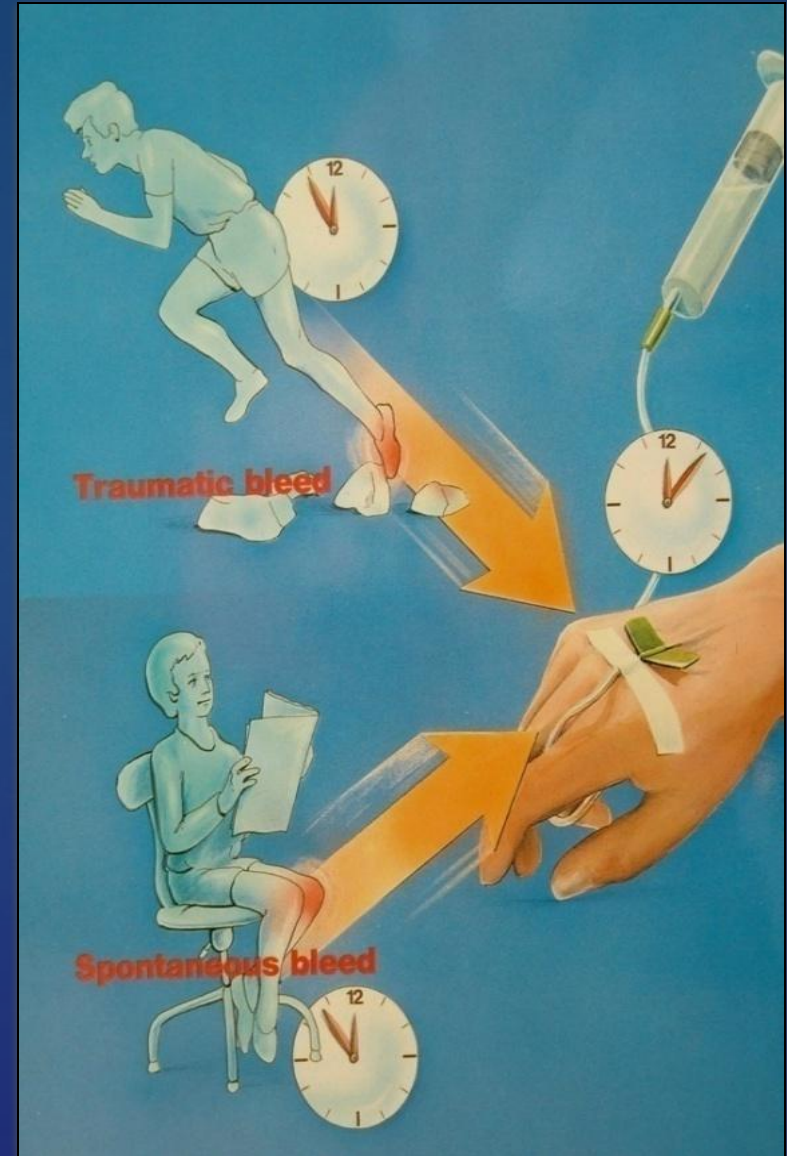
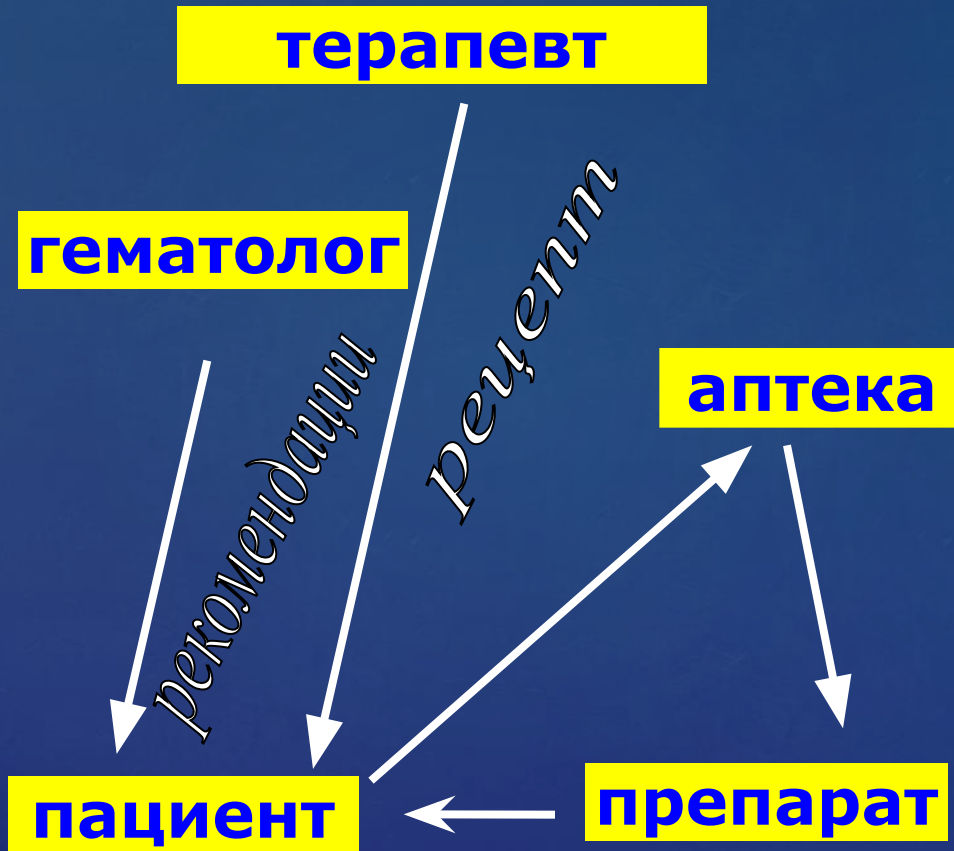
- ▣ Домашнее лечение**
- ▣ Амбулаторное**
- ▣ Стационарное**

- ▣ Лечение по требованию**
- ▣ Профилактическое лечение**

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА

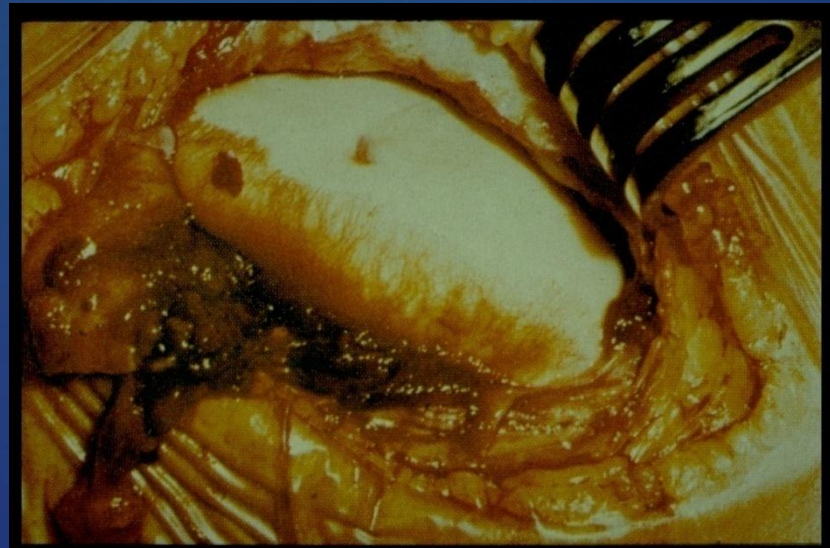
Профилактика		Лечение (по требованию) Терапия на дому
Первичная	Вторичная	
<ul style="list-style-type: none">• до 2 лет• после первого внутрисуставного кровоизлияния	<p>⇒ <i>Долговременная</i></p> <ul style="list-style-type: none">• после 2 лет• после более 2 –х внутрисуставных кровоизлияний <p>⇒ <i>Кратковременная</i></p> <ul style="list-style-type: none">• периодическое применение	<ul style="list-style-type: none">• рецидивирующее кровотечение <p>Лечебное применение при признаках кровоизлияния:</p> <ul style="list-style-type: none">• больные с единичными кровоизлияниями

Домашнее лечение



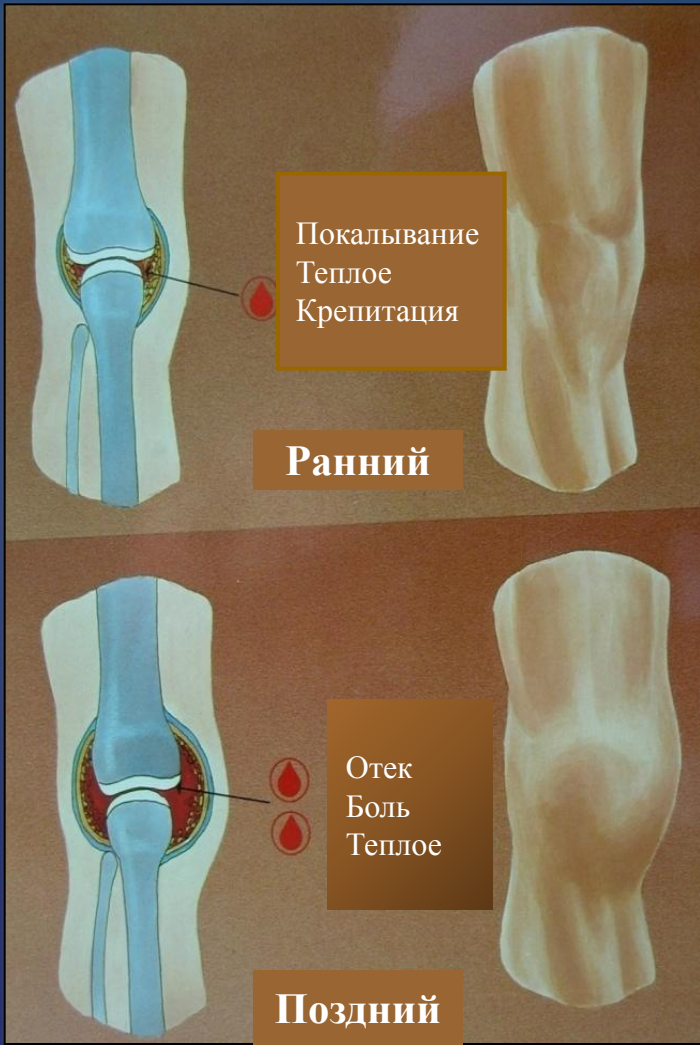
Домашнее лечение

при кровотечениях позволяет избежать возникновения
хронического синовита



ОПТИМАЛЬНОЕ ВРЕМЯ НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

между диагностикой и началом лечения травматического или спонтанного кровотечения



Ранний период
менее 3 часов

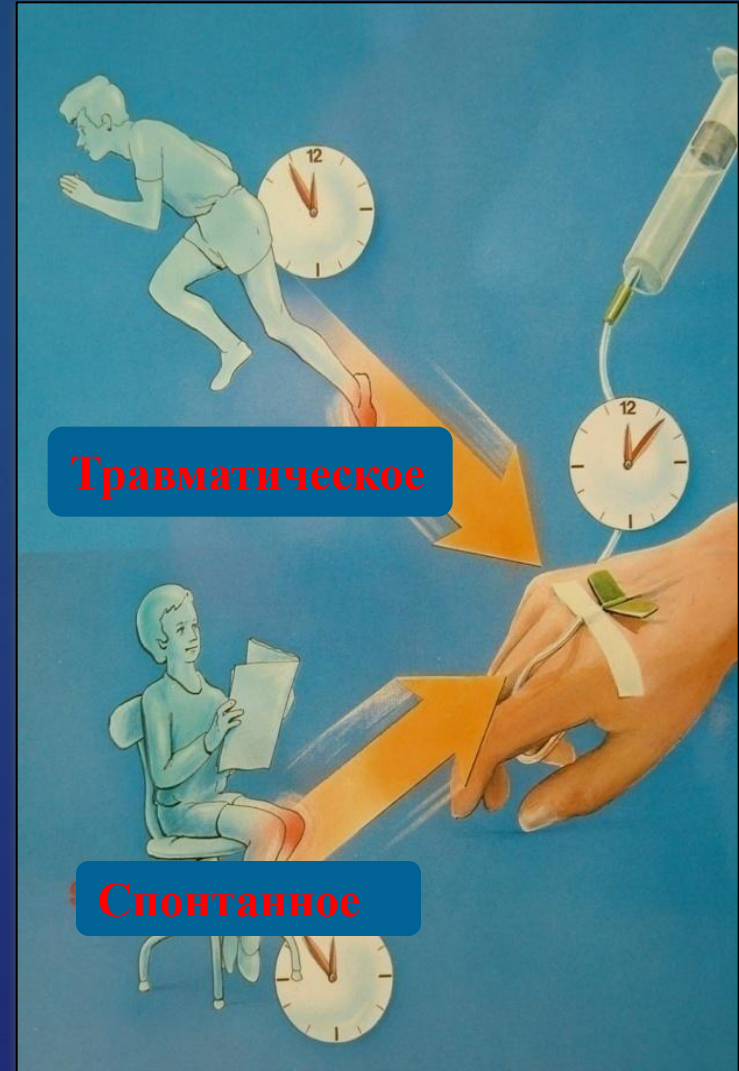
Симптомы:

- покальвание
- подвижность надколенника
- теплое на ощупь

Поздний период
более 3 часов

Симптомы:

- отек
- теплое на ощупь
- боль



Профилактика – лечение выбора у детей, рекомендованное ВОЗ и ВФГ с 1994 года

Основной отличительной чертой профилактики является введение дефицитного фактора **ДО** начала кровотечения, а не после него

Профилактическое лечение препаратами ФСК у детей с тяжелой формой Гемофилии А и В признается оптимальным следующими международными организациями:



Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)

Modern treatment of haemophilia.

Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, Chandu M, Jones P, Lee C, Lusher J, Mannucci P, Peak I, Rickard K, et al. Bull World Health Organ. 1995; 73 (5): 691-701



Всемирной Федерацией Гемофилии (ВФГ)

Guidelines for management of hemophilia.

Srivastara, A.K. Brewer, E.P. Mauser-Bunschoten, N.S. Key, S. Kitchen, A. Llinas, C.F. Ludlam, J.N. Mahlangu, K. Mulder, M.C. Pool and A. Street: TREATMENT GUIDELINES WORKING GROUP ON BEHALF OF THE WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA



Европейская ассоциация гемофилии и других коагулопатий (ЕАНАД)

European principles of haemophilia care

B. T. Colvin, J. Astermark, K. Fischer, A. Gringeri, R. Lassila, W. Schramm, A. Thomas and J. Ingerslev FOR THE INTERDISCIPLINARY WORKING GROUP

ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ДОЛГОВРЕМЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОЗВОЛЯЮТ ИЗБЕЖАТЬ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АРТРОПАТИЙ ПРОФИЛАКТИКА – ГЕМОФИЛИЯ А

Режим	Начало	Доза	Кратность в неделю
Высокодозный¹	до 1-ого гемартроза	20- 40 МЕ/кг	3 х
Промежуточный²	≥2 гемартрозов	15 - 25 МЕ/кг	2 х
Эскалационный³	2 гемартроза	1-ой год: 500 МЕ	1 х
	2-ой год:	500 МЕ	2 х
		500 МЕ	3 х
<p>При Гемофилии В - высокодозный протокол 20-40 МЕ/кг х 2 раза в неделю</p>			

1 Nilsson IM et al. J Int Med 1992, 232:25-32

2 van den Berg M. Br J Haematol 2001, 112:561-565

3 Petrini P. Haemophilia 2001,7: 99-102

Существует ли мир без кровотечений?



Профилактика!!!

**Клинические
проявления гемофилии
и их лечение**

Подкожные, кожные кровоизлияния

Лечение:

1. Холод

2. При гематомах небольших размеров обычно не требуется проведения заместительной терапии.

3. При гематомах больших размеров дозы:

Ф VIII 15-20 МЕ/кг массы тела

Ф IX 30 МЕ/кг массы тела

Кровоизлияния в мышцу

Лечение:

1. При гематомах небольших размеров лечение можно ограничить прикладыванием льда.

При гематомах больших размеров – дозы

ФVIII - 15 -20 МЕ/кг массы тела

ФIX - 25 -30 МЕ/кг массы тела

2. Холод

3. Постельный режим в течение 24 часов

4. При необходимости применять анальгетики (панадол, трамал, стадол).

Икроножная мышца или передняя поверхность предплечья/ синдром сдавления

Лечение:

1 Дозы

ФVIII 50-60 МЕ/кг массы тела

ФIX 100 МЕ/кг массы тела

2. Постельный режим в течение 24 часов.

3. Срочная госпитализация с обеспечением поддерживающей иммобилизации приподнятой поврежденной конечности.

4. При необходимости применять анальгетики (панадол, трамал).

5. Стационарное лечение - ежедневное введение ФVIII/IX от нескольких дней до недель в зависимости от тяжести.

Кровоизлияния в подвздошно-поясничную мышцу/ тазобедренный сустав

Лечение:

Забрюшинные гематомы/кровоотечение в подвздошно-поясничную мышцу

1. Немедленное введение фактора VIII или IX

1 Дозы

ФVIII 50-60 МЕ/кг массы тела (100%)

ФIX 100 МЕ/кг массы тела (100%)

2. Немедленная госпитализация/ абсолютный покой/постельный режим.

3. Заместительная терапия – до остановки кровотечения вводить ФVIII -50-60 МЕ/кг
фактор IX – 100МЕ/кг

после остановки - ФVIII 25 МЕ/кг ;фактор IX – 5 0 МЕ/кг в течение 2-3 дней,
затем в течение недели ФVIII 15 МЕ/кг, IX – 30 МЕ/кг

4. Применение анальгетиков (панадол, трамал, стадол).

5. Стационарное лечение

6. После остановки кровотечения возможно проведение физиотерапии

Кровоизлияния в подвздошно-поясничную мышцу/ тазобедренный сустав

Кровотечение в тазобедренный сустав

1. Заместительная терапия

Легкое кровотечение (острая боль) –
вводить ФVIII -25 МЕ/кг, ФIX 50 МЕ/кг в течение 3 дней.

Тяжелое кровотечение - немедленно вводить
ФVIII - 50 МЕ/кг, ФIX - 100 МЕ/кг в течение 3-5
затем ФVIII - 25 МЕ/кг, ФIX - 50 МЕ/кг в течение 5-7 дней.

2. Постельный режим.

3. Применение анальгетиков (панадол, трамал).

Кровоизлияния в суставы (гемартрозы)

Ранние (менее 3-х часов от возникновения)

1. Вводить внутривенно
ФVIII – 15-20 МЕ/кг
Ф IX 25-30 МЕ/кг
(повторять при необходимости).
2. Холод
3. Обеспечить покой поврежденной конечности.
4. При необходимости применять (панадол, трамал)

Поздние (более 3-х часов от возникновения)

1. Вводить внутривенно
ФVIII – 25-50 МЕ/кг
Ф IX 50-100 МЕ/кг
(повторять при необходимости).
2. Холод
3. Иммобилизация с помощью лонгеты
4. При необходимости применять анальгетики (панадол, трамал)
5. Необходимо повторять инфузии
6. Если нет ответа на 2-3 инфузии, проверить уровень фактора ч/з 30 мин после инъекции

Желудочно-кишечные кровотечения

Лечение:

1. Немедленно вводить ФVIII или FIX

1 Дозы ФVIII 50-60 МЕ/кг массы тела
FIX 80-100 МЕ/кг массы тела

2. Применять желудочный коктейль (100 мл 5% аминокaproновой кислоты + 250 ед. тромбина + 4,0 мл дицинона/этамзилата) пить в охлажденном виде после приема альмагеля, вначале 50 мл, затем по 1 столовой ложке через каждые 2 часа.

3. Немедленная госпитализация/ абсолютный покой/постельный режим.

4. Требуется несколько дней стационарного лечения.

Дополнения:

Немедленная консультация врача-гематолога и гастроэнтеролога.

Проведение фиброгастроскопии для исключения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Кровотечения мочеполовой системы

Лечение:

1. Абсолютный покой/постельный режим в течение нескольких дней.
2. Обильное питье (чай с молоком, травяной почечный сбор)
3. Преднизолон (2мг/кг/день, максимальная суточная доза – 50 мг)
4. Но-шпа/ папаверин - по 1 таблетки 3 раза в сутки
5. В случаях упорной гематурии – заместительная терапия концентратами ФVIII/IX.
Дозы ФVIII - 10-15 МЕ/кг, ФIX 20- 30 МЕ/кг в течение 3 дней.

Дополнения:

Случаи изолированной макрогематурии наблюдаются у 90% пациентов гемофилией.

Применение препаратов эpsilon-аминокапроновой и транексамовой кислоты противопоказано.

После остановки кровотечения необходимо провести внутривенную урографию для исключения заболеваний почек.

Кровоизлияния в центральную нервную систему

Лечение:

1. Немедленно вводить ФVIII или FIX

Дозы ФVIII 50-60 МЕ/кг массы тела

FIX 80-100 МЕ/кг массы тела

2. Срочная госпитализация пациента

3. Проведение компьютерной томографии (КТ) после введения фактора для уточнения локализации и тяжести кровотечения.

4. Наблюдение в стационаре, если КТ положительная/под вопросом

5. Если имеется травма головы, но КТ отрицательная, достаточно переливания КФСК в течение 3-5 суток

6. Если КТ положительная/под вопросом проводить введение КФСК, повышая уровень ФVIII/IX до 100% до остановки кровотечения, затем в течение 14 дней поддерживать уровень ФVIII/IX до 50%, затем 15 МЕ/кг (30%) в течение 7 дней. Необходимо проводить длительную вторичную профилактику от 1 до 2 лет.

Кровоизлияния в ткани шеи и горловые

Лечение:

1. Немедленно вводить ФVIII или Ф IX

Дозы

ФVIII 50-60 МЕ/кг массы тела

ФIX 100 МЕ/кг массы тела

2. Поддерживать проходимость дыхательных путей (возможно интубирование)

3. Немедленная госпитализация/ абсолютный покой/постельный режим.

4. Применение анальгетиков (панадол, трамал, стадол).

5. Требуется несколько дней стационарного лечения.

Кровотечения в полость рта

Лечение:

1. Немедленно вводить ФVIII или Ф IX

Дозы

ФVIII 15- 20 МЕ/кг массы тела

ФIX 25 – 50 МЕ/кг массы тела

2. Орошение полости рта раствором транексамовой/
€- аминокaproновой кислоты.

3. Применение препаратов €- аминокaproновой/ транексамовой кислоты в течение 5-7 дней

Рекомендуемые дозы при Гемофилии А

**1 МЕ/кг на 2% повышает уровень фактора VIII в плазме,
период полураспада фактора VIII - 8-12 часов.**

Тип кровотечения	Начальная доза (МЕ/кг)	Повторная доза (МЕ/кг)
Острый гемартроз <i>Ранний период</i> до 3 часов от начала гемартроза <i>Поздний период</i> после 3-х часов	15-30 25-50	Не требуется продолжается – 25 МЕ/кг ч/з 12 час.
Внутримышечные кровоизлияния <i>Легкие /среднетяжелые</i> необширные <i>Тяжелые</i> Икроножная, подвздошно-поясничная мышца	25-50	25 МЕ/кг ч/з 12 час, обширные гематомы - лечение несколько дней
Опасные для жизни кровотечения ЦНС Обширная травма Кровоизлияние в язык/шею с угрозой удушья	50-100	25-50 МЕ/кг ч/з 8-12 час.
Желудочно-кишечные кровотечения	50	25 МЕ ч/з 12 час.
Кровотечения полости рта	15-25	25 МЕ ч/з 12 час
Удаление постоянных зубов	25	25 МЕ ч/з 12 час., не осложненное не требуется
Гематурия	15-25	15 МЕ ч/з 12 час

Рекомендуемые дозы при I гемофилии B
1 МЕ/кг на 1 % повышает уровень фактора I Xв плазме,
период полураспада фактора IX - 18-24 часов.

Тип кровотечения	Начальная доза (МЕ/кг)	Повторная доза (МЕ/кг)
Острый гемартроз <i><u>Ранний период</u></i> до 3 часов от начала гемартроза <i><u>Поздний период</u></i> после 3-х часов	20 40	Не требуется продолжается – 20 МЕ/кг ч/з 24 час.
Внутримышечные кровоизлияния <i><u>Легкие /среднетяжелые</u></i> необширные <i><u>Тяжелые</u></i> Икроножная, подвздошно-поясничная мышца	25-50	25 МЕ/кг ч/з 12 час, обширные гематомы - лечение несколько дней
Опасные для жизни кровотечения ЦНС Обширная травма Кровоизлияние в язык/шею с угрозой удушья	50-100	40 МЕ/кг ч/з 24 час.
Желудочно-кишечные кровотечения	50	25 МЕ ч/з 12 час.
Кровотечения полости рта	15-25	25 МЕ ч/з 12 час
Удаление постоянных зубов	25	25 МЕ ч/з 12 час., не осложненное не требуется
Гематурия	15-25	15 МЕ ч/з 12 час

Кровоостанавливающие лекарственные препараты

Антифибринолитики: широко используются при стоматологических процедурах, желудочно-кишечных и маточных кровотечениях

Противопоказано применение при кровотечениях мочеполовой системы (возможна тампонада тубулярных канальцев почек сгустками)

- Аминокапроновая кислота выпускается во флаконах в виде 5% раствора по 100 мл.
- Показания к применению: носовые, десневые кровотечения, в виде желудочного коктейля при ЖКТ кровотечениях.
- Противопоказано применение при гематуриях.

- Транексамовая кислота: препарат «Транексам» в виде таблеток по 0.25 и 0.5, раствора для инъекций 250 мг/2.5 мл, 500 мг/10.0 мл.
- Показания к применению: носовые, десневые кровотечения, стоматологические процедуры.

- Аминокапроновая кислота: 0.1 г/кг массы тела через рот через 4 часа

- Транексам: ч/з рот 0.5–1.0 3-4 раза в сутки, в/в 10 мг/кг массы тела 3-4 раза в сутки.

- ▣ Аминокапроновая кислота выпускается во флаконах в виде 5% раствора по 100 мл.
- ▣ Показания к применению: носовые, десневые кровотечения, в виде желудочного коктейля при ЖКТ кровотечениях.
Дозировка Аминокапроновая кислота: 0.1 г/кг массы тела через рот через 4 часа
- ▣ Противопоказано применение при гематуриях.
- ▣ Транексамовая кислота: препарат «Транексам» в виде таблеток по 0.25 и 0.5, раствора для инъекций 250 мг/2.5 мл, 500 мг/10.0 мл.
- ▣ Показания к применению: носовые, десневые кровотечения, стоматологические процедуры.
Транексам: ч/з рот 0.5–1.0 3-4 раза в сутки, в/в 10 мг/кг массы тела 3-4 раза в сутки.

Анальгетики

Проблема снятия болевого синдрома у пациентов с гемофилией стоит остро.

Наркотические средства применяют крайне редко, только для снятия сильного болевого синдрома, короткими курсами во избежание развития наркомании.

- 1. Панадол:** выпускается в таблетках, содержит 500 мг парацетамола и 65 мг кофеина. Назначают ч/з рот по 2 таб/прием, повторно ч/з 4 часа (не более 8 таб в течение 24 час
- 2. Трамал** - синтетический опиоидный анальгетик. Выпускается в капсулах – 1 капсула содержит 50 мг, в упаковке 20 штук и ампулах по 1 мл (50 мг) в упаковке 20 штук. Назначают ч/з рот по 1-2 таб/ прием (не более 4 таб. в сутки). В/в по 50-100 мг одномоментно. Применяют не более 1-2 суток, при длительном применении возможно привыкание.

Анальгетики

5. Нестероидные противовоспалительные препараты: при хронических артритах возможно применение (ортофен, вольтарен, напроксен, ибупрофен, диклофенак).
- ▣ Выпускаются или только в виде таблеток, или в виде таблеток и р-ра для инъекций.
 - ▣ Назначают взрослым 25-50 мг х 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза 150 мг. Детям после 6 лет и подросткам НПВП назначают только в таб. по 25 мг; суточная доза – 2мг/кг
 - ▣ Противопоказано применение пролонгированных форм. НПВП удлиняют время кровотечения и могут провоцировать кровотечения.

6. Кортикостероиды: применяются с целью уменьшения воспалительного процесса перорально и в/в как противоаллергическое средство, а также при гематуриях. Преднизолон выпускается в таб 0.005г по 20, 100 и в ампулах по 1 мл (30 мг) и используются перорально по 1,5 – 2,0 мг / кг массы в течение недели, в/в 30-60 мг одномоментно.

7. Аспирин и аспиринсодержащие препараты абсолютно противопоказаны. Они необратимо ингибируют циклооксигеназу тромбоцитов и провоцируют кровотечение

Местные гемостатические средства

1. Фибриновые клеи (ФК) или фибриновые тканевые соединители (ФТС) –

группа препаратов **местного применения**, получаемых из крови человека и вирусинактивированных. ФК приводят к образованию сгустков крови в месте их применения, они имитируют последнюю ступень каскада физиологического свертывания крови. При их применении обеспечивается надежный местный гемостаз, герметизация швов и анастомозов, склеивание и фиксация тканей, ускорение заживления ран. Эти продукты содержат два основных компонента: тромбин, растворенный в растворе хлорида кальция и концентрат фибриногена. Показаниями к применению: хирургические операции, удаление зубов

2. Гемостатическая губка - группа препаратов **местного применения**, в состав которых входит коллаген, противомикробные лекарственные средства. Оказывает антисептическое и адсорбирующее действие, стимулирует регенерацию тканей. В ране губка полностью рассасывается. Показаниями к применению: удаление зубов, хирургические операции, носовые кровотечения. При дополнительном смачивании тромбином усиливается гемостатическое действие.

Диспансеризации больных гемофилией.

- ▣ Все больные гемофилией состоят на диспансерном учете у гематолога в Городском центре по лечению гемофилии
- ▣ по адресу: СПб, ул. Гороховая, дом 6
- ▣ телефон +7 812 315 48 71

- ▣ Противопоказаны внутримышечные инъекции

Осложнения заместительной терапии при гемофилии

- Передача патогенных микроорганизмов
- Развитие ингибитора
- Аллергические реакции (фIX)

Необходимость обеспечить инфекционную безопасность – стимул развития препаратов для лечения гемофилии



Осложнения заместительной терапии

- Единственным значимым осложнением заместительной терапии в настоящее время является выработка ингибирующих антител к факторам свертывания крови VIII или IX
- Антитела к ФVIII отмечаются значительно чаще и составляют 10-35%, к ФIX -3-5%.
- Под воздействием ингибитора экзогенный фактор VIII быстро теряет прокоагулянтную активность.
- Наличие введенного фактора VIII в крови стимулирует дополнительную продукцию антител — повышает титр и активность ингибитора в циркулирующей крови.
- Кровотечения приобретают неконтролируемый характер.

Возрастные периоды образования ингибитора

1. Первая возрастная категория от 0 до 5 лет

Нелеченные или мало леченые пациенты. Наиболее опасны первые 50 ДВ. 80% ингибиторов возникает в возрасте до 5 лет

2. Вторая возрастная категория от 55 до 80 лет

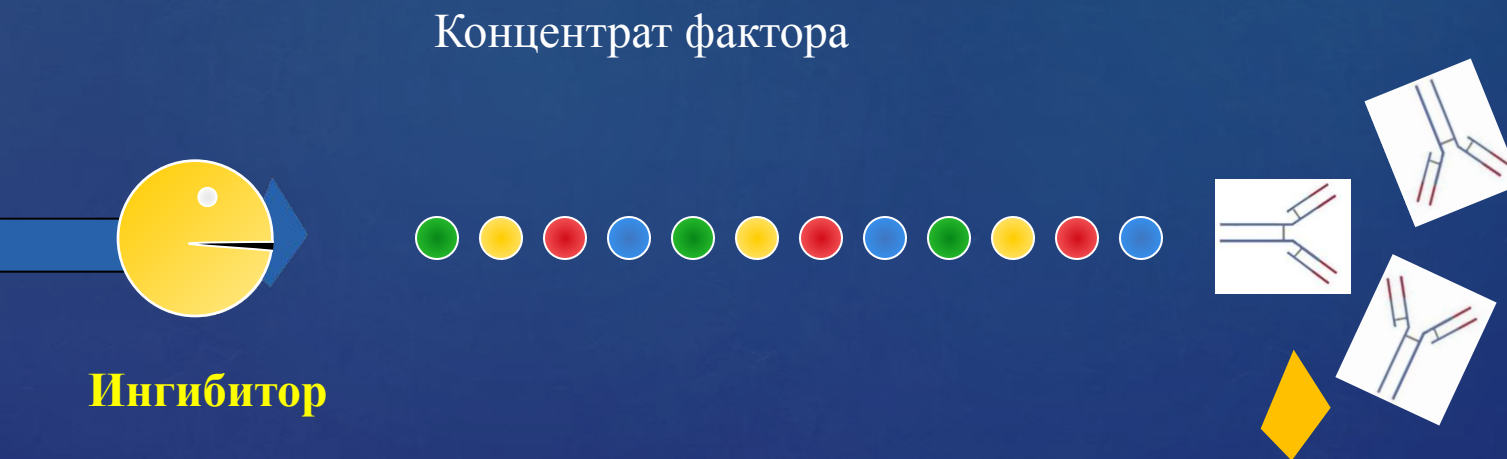
- Кумулятивный эффект
- При хирургических вмешательствах пациентам с легкой и среднетяжелой формой гемофилии вводят большие количества ФVIII за короткий промежуток времени. Обычно эти пациенты – минимально леченные с небольшим количеством ДВ.

Eckhardt CL et al. (2009) Intensive peri-operative use of FVIII and the Arg593->Cys mutation are risk factors for inhibitor

development in mild/moderate hemophilia A. J Thromb Haemost doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03357.x

Гемофилия А: Ингибиторы

- Ингибитор – это аутологичное антитело



Ингибиторы это поликлональные антитела класса IgG, высокоаффинные к фактору VIII или IX и обладающие ингибирующим действием

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ