

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



Первый заместитель Министра

Д. Л. Пиневич

2015 г.

Регистрационный № 059-0615

**АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМЫ
ГЕМОФИЛИИ А и В
У ДЕТЕЙ**

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., доцент В.В. Дмитриев, к.м.н., доцент Л.И. Волкова

Минск, 2015

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневиц
04.09.2015
Регистрационный № 059-0615

**АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМЫ
ГЕМОФИЛИИ А и В У ДЕТЕЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования

АВТОРЫ: д-р мед. наук, доц. В.В. Дмитриев, канд. мед. наук, доц. Л.И. Волкова

Минск 2015

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен алгоритм профилактики ингибиторной формы гемофилии А и В у детей первых лет жизни. Алгоритм профилактики ингибиторной формы гемофилии А и В у детей предназначен для оказания стационарной или амбулаторной медицинской помощи детям с врожденным дефицитом факторов свертывания крови VIII и IX (соответственно) в условиях областных и республиканских учреждений 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.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, 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) тромбопластиновое 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.

Реагенты:

- набор реагентов для регистрации активированного парциального (частичного) тромбопластинового 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:

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

Объект исследования:

- цельная кровь и плазма крови.

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);

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Тяжелая аллергическая реакция на введение КФСК VIII (IX), непереносимость одного из компонентов, входящих в состав лекарственного средства, содержащего КФСК VIII (IX).

Ограничения

Профилактику ингибиторной формы гемофилии не назначают в случаях отказа родителей от профилактического введения КФСК; при появлении в период профилактического введения КФСК у пациента ингибитора к фактору свертывания крови VIII (IX) в количестве более 0,6 ВУ/мл; при невыполнении родителями ребенка рекомендуемого индивидуального режима профилактики.

Пациентам, имеющим в анамнезе 50 и более дней введения КФСК, профилактику ингибиторной формы гемофилии путем введения малых доз (25–30 МЕ/кг) КФСК с кратностью 1 раз в неделю не проводят.

Травма или экстренное хирургическое вмешательство, показания к которому возникли после начала профилактического режима введения КФСК, определяют необходимость гемостатической терапии, адекватной характеру травмы или самой операции, и не являются показанием для прекращения последующего профилактического лечения. Режим профилактики может быть возобновлен после операции, а имевшие место дни введения подлежат учету в общее количество дней введения КФСК.

При отказе родителей от профилактического введения КФСК пациент получает гемостатическую терапию по факту возникновения кровотечения или для его предупреждения во время операции, или после травмы в соответствии с утвержденным и действующим нормативно-правовым актом.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Формирование иммунологической толерантности (переносимости) к вводимому концентрату фактора свертывания крови для предотвращения образования антител, нейтрализующих коагуляционный эффект вводимого с заместительной или профилактической целью фактора свертывания крови, составляет суть профилактики ингибиторной формы врожденной гемофилии у детей первых лет жизни.

Поэтапную «тренировку» иммунной системы к восприятию чужеродного белка в качестве собственного фактора свертывания осуществляют путем длительного (не менее 50 недель) введения малых доз (25–30 МЕ/кг) КФСК с кратностью 1 раз в неделю.

Первичную профилактику ингибиторной формы гемофилии А и В проводят всем детям с базовым уровнем фактора VIII (IX) не более 0,02 МЕ/мл (2,0 %) в возрасте от 1 года до 2 лет, не имеющим в анамнезе эпизодов внутрисуставного кровоизлияния, или имеющим в анамнезе 1–2 эпизода внутрисуставного кровоизлияния и не более 5 дней введения КФСК.

Вторичную профилактику ингибиторной формы гемофилии А и В проводят всем детям с базовым уровнем фактора VIII (IX) не более 0,02 МЕ/мл (2,0 %) в возрасте от 2 до 6 лет, имеющим в анамнезе более 2-х эпизодов внутрисуставного кровоизлияния, или более 5 дней введения КФСК.

Обязательные условия ранней профилактики ингибиторной формы гемофилии: 1) введение КФСК фактора VIII (IX) для профилактики, а не для остановки кровотечения; 2) отсутствие клинических признаков системного воспалительного ответа на инфекцию во время профилактического введения КФСК; 3) запрет на выполнение плановых хирургических вмешательств в течение первых 50 дней введения; 4) запрет на внутримышечные инъекции, а также на вакцинацию в день профилактического введения фактора VIII (IX) в течение первых 100 дней введения.

Профилактику ингибиторной формы гемофилии начинают после подписания родителями (или лицами, осуществляющими опеку) ребенка информированного согласия на профилактическое введение КФСК.

Перед началом профилактического лечения (первичного или вторичного) необходимо оценить состояние периферических вен у ребенка и возможность введения в периферические вены лекарственных средств. Самый оптимальный способ введения КФСК — внутривенное введение лекарственного средства путем пункции периферических вен.

Перед первым профилактическим введением КФСК VIII выполняют исходную коагулограмму (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, уровень фибриногена), регистрируют исходный уровень активности фактора VIII (IX) и уровень ингибиторов к фактору VIII (IX), выполняют общий анализ крови, определяют уровень АЛТ и АСТ.

После взятия крови для выполнения необходимых исследований однократно внутривенно в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства вводят стартовую дозу КФСК VIII или IX в количестве 25–30 МЕ/кг, округляя величину дозы с учетом фасовки лекарственного средства. Регистрируют ответ на введение в виде прироста коагуляционной активности крови реципиента через 15 мин и 1 ч после введения лекарственного средства.

Введение очередной дозы выполняют через 1 неделю с кратностью введения: 1 введение в неделю.

Родители пациента на 5; 10; 20; 30 и 50 день профилактического введения (фиксированные дни введения) КФСК обращаются в учреждение здравоохранения, на базе которого ребенку проводят профилактику ингибиторной формы заболевания, для определения показателей свертывания крови, включая фактор свертывания крови VIII (IX), уровень ингибиторов к фактору свертывания крови VIII (IX). При обследовании на фиксированный день протокола

регистрируют остаточный уровень активности фактора VIII или IX перед очередным введением лекарственного средства. После введения очередной дозы регистрируют ответ на введение КФСК через 15 мин и 1 ч.

После завершения этапа профилактики ингибиторной формы гемофилии, включающего первые 50 дней введения КФСК, пациента переводят на вторичную профилактику геморрагических осложнений, осуществляя дальнейшее введение КФСК в дозе 25–30 МЕ/кг 1 раз в неделю.

После 100 дней введения КФСК ребенку разрешены профилактические прививки, в т. ч. и путем внутримышечных инъекций в день введения очередной профилактической дозы КФСК в количестве 25–30 МЕ/кг.

При возникновении на этапе профилактического введения КФСК гемартроза или иного угрожающего жизни кровотечения ребенку с целью остановки кровотечения вводят 30–50 МЕ/кг 2 раза/сут КФСК VIII или IX (50–80 МЕ/кг каждые 18 ч) в течение 3–5 дней до исчезновения симптомов кровотечения.

После ликвидации острых явлений продолжают введение КФСК в режиме профилактики из расчета 25–30 МЕ/кг 1 раз в 5–6 дней (первое кровотечение) или 1 раз в 3–4 дня (второе кровотечение). Дни, на протяжении которых были ликвидированы геморрагические проявления, засчитывают в общее число дней введения.

При возникновении на этапе профилактического введения КФСК третьего гемартроза или иного угрожающего жизни повторного кровотечения ребенку с целью остановки кровотечения вводят КФСК VIII в количестве 30–50 МЕ/кг 2 раза/сут или IX (50–80 МЕ/кг каждые 18 ч) в течение 3–5 дней до исчезновения симптомов кровотечения.

После ликвидации острых явлений продолжают введение КФСК в режиме вторичной профилактики на основе индивидуального определения кратности введения.

Для регистрации ответа на вводимый КФСК и определения кратности введения пациента с гемофилией А или В госпитализируют в одно из отделений учреждения здравоохранения, осуществляющего оказание специализированной медицинской помощи, на 72–96 ч (3–4 сут) для индивидуального расчета дозы и определения кратности введения КФСК VIII (IX).

Профилактическое лечение на основе индивидуального фармакокинетического расчета кратности введения лекарственного средства предусматривает:

- расчет кратности введения выполняют не ранее 7 дней после последнего введения КФСК VIII или IX. Перед введением КФСК VIII (IX) выполняют исходную коагулограмму с обязательным определением активности фактора VIII (или IX соответственно), уровня ингибиторов к фактору VIII (IX);

- после взятия крови для выполнения исходной коагулограммы однократно внутривенно болюсно вводят стартовую дозу КФСК VIII в количестве 50 МЕ/кг массы тела (50–100 МЕ/кг — КФСК IX);

- через 15 мин после введения стартовой дозы КФСК VIII (IX) регистрируют способность крови пациента к восстановлению свертывания путем регистрации активности фактора VIII(IX) в крови реципиента;

- через 1; 2; 6; 12; 24; 48 и 72 ч (96 ч для гемофилии В) после введения дозы КФСК VIII (IX) регистрируют снижение способности крови к свертыванию путем определения активности фактора VIII (IX) в крови реципиента. Оптимальным временным промежутком перед очередным введением является отрезок времени, в течение которого минимальная остаточная активность «дефицитного» фактора превышает 2 % после предшествовавшей инъекции;

- дальнейшее обследование, включающее регистрацию ответа на вводимый КФСК, проводят каждые 6 мес. на протяжении первого года профилактического лечения, а в дальнейшем — 1 раз в год.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Развитие ингибиторной формы гемофилии представляет одно из наиболее серьезных осложнений, возникающих в процессе введения КФСК VIII (IX) у детей с гемофилией А и В.

В случае регистрации в установленные дни исследования ингибиторов в количестве 0,6 БЕ/мл и более повторно определяют уровень ингибиторов через 1 неделю. При повторном выявлении (с интервалом в 1 неделю) ингибиторов к фактору VIII или IX дополнительно оценивают коагуляционный ответ на вводимое лекарственное средство, содержащее фактор свертывания крови VIII (IX) согласно настоящему алгоритму. Несоответствие между ожидаемым и реальным коагуляционным ответом в связи с появлением ингибиторов к вводимому фактору свертывания определяет показания для прекращения профилактического введения КФСК. Гемостатическую терапию называют в соответствии с действующим нормативно-правовым актом, регламентирующим лечение пациентов с врожденными и приобретенными коагулопатиями, обусловленными иммунными ингибиторами факторов свертывания крови VIII и IX. В дальнейшем по решению консилиума пациента переводят на введение концентрата фактора свертывания в режиме индукции иммунологической толерантности в соответствии с действующим в учреждении здравоохранения протоколом индукции иммунологической толерантности.

Алгоритм профилактики ингибиторной формы гемофилии а и в у детей

