



# **«Протоколы и стандарты лечения больных гемофилией и болезнью Виллебранда»**

**Проф., д.м.н. О.П.Плющ, главный  
научный сотрудник дневного стационара  
отдела гемофилии и других  
коагулопатий ГНЦ РАМН.**

**Ст.н.сотр., к.м.н. Копылов Константин Геннадьевич**



## НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ, определяющие регламент лечения:

- «Стандарт медицинской помощи больным с наследственным дефицитом фактора VIII, IX» – стационарное лечение (Приказ МЗСР РФ №517 от 6 июля 2006г);
- Приказ Минздравсоцразвития РФ от 14.11.2007 №705 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с наследственным дефицитом фактора свертывания крови VIII, дефицитом фактора свертывания крови IX, болезнью Виллебранда»;
- «Протокол ведения больных гемофилией» (ГОСТ Р 52600.3-2008) – утвержден МЗСР РФ 31 декабря 2005г.
- «Протокол ведения больных с болезнью Виллебранда» (ГОСТ Р 52600.1-2008)



ПВБГ – определяет - что делать?

# ГЕМОФИЛИЯ (модели – стадии, фазы, осложнения)

- 4.1 – первичная диагностика;
- 4.2 – профилактика;
- 4.3 – кровотечение или кровоизлияние;
- 4.4 – состояние требующее госпитализации;
- 4.5 – наличие ингибитора;
- 4.6 – 4.4 + 4.5
- 4.7 - ИИТ

# Диагностика гемофилии – не решенная проблема не только для регионов: отсутствует анализ ситуации, мониторинг.

Определения, в т.ч. для мониторинга лечения:



• Фактор VIII:C, IX:C (clotting test (1,2) и (или) chromogenic test\*);



• Ингибитор к Ф.VIII, IX;



• Фактор Виллебранда (диф. DS)



+ генотип



+ фенотип

Отсутствует!!!



Алгоритм принятия решения ?

\* - Обязателен в странах ЕС, при клинических исследованиях



# «Домашнее лечение» - разновидность амбулаторного ведения больных:

?

«По требованию»  
Модель 4.3 ПВБГ

«Профилактика»  
Модель 4.2 ПВБГ

Клинический полиморфизм заболевания усложняет выбор врача!



# Что важно при лечении «по требованию»?\*

- Принцип: прежде всего фактор – чем раньше, тем лучше!
- Диагностический осмотр может проводиться после выполнения в/в инъекции ФСК;
- Начальная доза фактора не должна составлять менее 20 МЕ/кг и не превышать более 50 МЕ/кг;
- Продолжение лечения необходимо до полного восстановления функции и ликвидации воспалительного процесса в поддерживающей дозе;
- Не пролеченный эпизод ведет к рецидиву.

---

\* - без ингибитора

# 10-15% больных гемофилией не нуждаются в постоянной профилактике: какие критерии для проведения профилактики?

- Тяжелая форма заболевания:
  - по прокагулянтной активности фактора VIII или IX;
- Тяжелый клинический фенотип:
  - гемартрозы
- Послеоперационный период и период реабилитации



# Формально (ПВБГ- модель - профилактика):

- 25 МЕ/кг веса тела:

гемофилия А: 

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
----	----	----	----	----	----	----

гемофилия В: 

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт
----	----	----	----	----	----	----	----	----

Для поддержания прокоагулянтной активности фактора не менее 2%

**Сколько надо «фактора» на самом деле?**



# Как поступать?

1. Назначить рекомендуемую модель «профилактики»



2. Оценить частоту и тяжесть «видимых» кровоизлияний



3. Провести коррекцию терапии во временном интервале



Индивидуальные планы лечения!

На основании каких критериев?

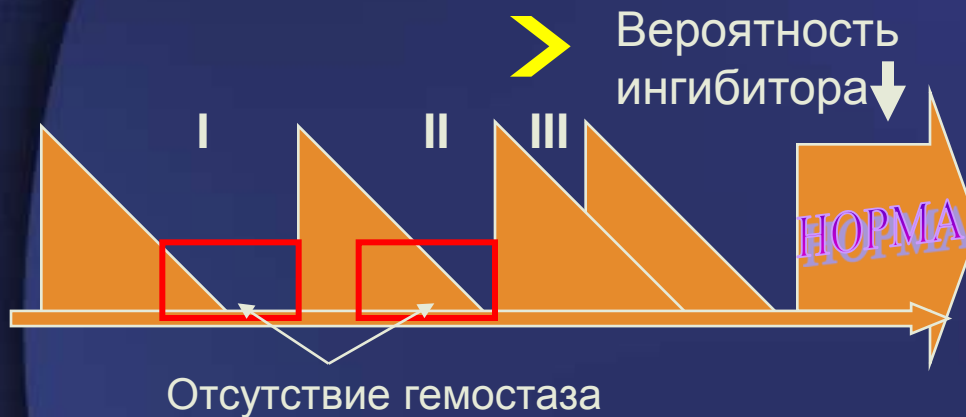
Микрокровоизлияния не распознаются клинически...





## Профилактика: в чем ее эффективность?

*использование ФСК при  
отсутствии геморрагии –  
патофизиологически  
наиболее обоснованное  
лечение*



- I – эпизодическое введение;
- II – кратное введение (ПВБ);
- III – индивидуальный протокол профилактики.

**Клиническая картина при профилактике недостаточна, чтобы считать лечение результативным**

Субклинические кровоизлияния возникают бессимптомно, с годами разрушая гиалиновый хрящ, вызывая вторичный ревматоидный синдром. Фактор VIII у 50% больных вызывает ответную гиперкоагуляцию в тесте пространственного роста сгустка. Это явление не всегда зависит от дозы вводимого препарата. Постоянная профилактика снижает разброс «белкового стресса», адаптируя пациента к фактору VIII. «Привыкания» к препаратам не бывает.



# Как нормализовать гемостаз у больных гемофилией:

## Сколько надо «фактора»?

## Что является критерием подбора?

- Общие рекомендации (ПВБ);
  - Клиническое течение (статус в динамике);
  - Фармакокинетика факторов VIII и IX;
  - Личные пожелания больного.
- } сегодня

Ни один из критериев не является **ФАКТОМ** проведения рациональной терапии!

В лечении больных гемофилией в настоящее время «господствует» клинический эмпиризм!



NEW:

- прокоагулянтная активность фактора VIII или IX не в полной мере характеризует эффективность проводимой терапии; Это определяет объективные трудности в стандартизации проводимой терапии;
- Достаточность заместительной терапии ФСК определяется индивидуальным профилем гемостатического потенциала, который может быть измерен с применением нанотеста пространственно-временного образования фибринового сгустка;
- Сегодня становится реальным ответить на вопрос: «сколько надо фактора?» !



## Если ингибитор (ауто АТ к ФСК)?

- Эптаког альфа активированный – 90 - 120 мкг/кг каждые 2 ч. до остановки кровотечения; или
- Фейба –  $75 \pm 25$  МЕ/кг каждые 12 часов до полной реконвалесценции.
- ТИТ – только в специализированных клиниках, при неэффективности домашнего лечения rFVIIa, «свежий» ингибитор, детский возраст. Использовать ФСК VIII на который развился ингибитор.

# Стандарты: Приказ МЗСР РФ от 14.11.2007 №705 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с наследственным дефицитом фактора свертывания крови VIII, дефицитом фактора свертывания крови IX, болезнью Виллебранда».

По требованию

Необходимо откорректировать имеющиеся стандарты в соответствии с моделями протоколов, включая дефицит фактора VII, а также АПК.

профилактика

Приказ Минздравсоцразвития РФ от 14.11.2007 N 705 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с наследственным дефицитом фактора свертывания крови VIII, дефицитом фактора свертывания крови IX, болезнью Виллебранда"

группа	<*>	наименование			
Средства, влияющие на кровь					
Факторы свертывания крови			1		
		Фактор свертывания крови VIII (**)	0,4	6000 ЕД	24000 ЕД
		Фактор свертывания крови IX (**)	0,2	10000 ЕД	40000 ЕД
		Факторы свертывания II, VII, IX и X в комбинации	0,5	12000 ЕД	24000 ЕД
		Факторы свертывания II, IX и X в комбинации	0,5	9000 ЕД	36000 ЕД
		Октоког альфа (**)	0,07	8000 ЕД	32000 ЕД
		Эптаког альфа (активированный) (**)	0,07	1080 КЕД	4320 КЕД
Гормоны и средства, влияющие на эндокринную систему			0,2	<del>≠ 1</del>	
Неполовые гормоны, синтетические субстанции и антигормоны					
		Десмопрессин (*)	1	60 мкг	2400 мкг

<\*> Анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

<\*\*\*> Ориентировочная дневная доза.

<\*\*\*\*> Эквивалентная курсовая доза.

(\*) Лекарственные средства предоставляются в установленном порядке в соответствии с Перечнем лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи.

(\*\*) Лекарственные средства предоставляются в установленном порядке в соответствии с Перечнем лекарственных средств, предназначенных для лечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелодисплазией, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей.

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <***>	ЭКД <****>
Средства, влияющие на кровь					
Факторы свертывания крови			1		
		Фактор свертывания крови VIII (**)	0,7	1200 ЕД	240000 ЕД
		Октоког альфа (**)	0,1	1500 ЕД	252000 ЕД
		Фактор свертывания крови IX (**)	0,2	1200 ЕД	140000 ЕД

<\*> Анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

<\*\*\*> Ориентировочная дневная доза.

<\*\*\*\*> Эквивалентная курсовая доза.

(\*) Лекарственные средства предоставляются в установленном порядке в соответствии с Перечнем лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи.

(\*\*) Лекарственные средства предоставляются в установленном порядке в соответствии с Перечнем лекарственных средств, предназначенных для лечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелодисплазией, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей.

# Протокол ведения больных Болезнь Виллебранда

*(1% в популяции)*

Диагностика (может проводится не однократно):

- Фактор Виллебранда;
- Прокоагулянтная активность фактора VIII;
- Показатели агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином
- Ристоцетин кофакторная активность фактора Виллебранда (исследование активности и свойств фактора Виллебранда);
- Мультимеры фактора Виллебранда (идентификация подтипов 2)
- Антиген фактора Виллебранда;
- Ингибитор к фактору Виллебранда;
- Колаген-связывающая способность (при 2 типе б-ни Виллебранда и недостаточном снижении vWF:Rco);
- Содержание фактора Виллебранда в тромбоцитах (идентификация фенотипа (тяжести) болезни).

# Что важно знать при лечении больных с б-ю Виллебранда?

- Препарат выбора – не используйте рекомбинантные и моноклональные факторы VIII.
- Не все плазменные факторы, «содержащие» фактор Виллебранда могут быть одинаково эффективны в конкретном случае





# Выводы:

- Лечение больных с болезнью Виллебранда качественно отличается от лечения больных гемофилией: препараты для их терапии должны быть стандартизированы по фактору Виллебранда (минимум – иметь указания к применению);
- Функции фактора виллебранда – связь плазменного звена гемостаза с тромбоцитарным и эндотелиальным гемостазом, поэтому ответ на терапию – индивидуален;
- Болезнь Виллебранда – лечение сопутствующих заболеваний – более актуально, чем при гемофилии (сегодня).

**Спасибо за Ваше  
внимание!**

Для ответов на Ваши вопросы:  
E-mail: [korylov67@mail.ru](mailto:korylov67@mail.ru)