

# Консенсусні рекомендації щодо використання препарату ФЕЙБА у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, яким мають бути проведені планові оперативні втручання

Коли у пацієнтів з прогресуючою артропатією при інгібіторній формі гемофілії А виявляються неефективними консервативні методи лікування, єдиним варіантом відновлення рухомості суглобів, функціонування хворих та якості їх життя залишається велике ортопедичне оперативне втручання [1]. Крім того, протягом життя пацієнти з інгібіторною формою гемофілії можуть потребувати виконання й інших загальнохірургічних втручань і стоматологічних процедур [2]. Однак існують значні проблеми, асоційовані з виконанням операцій у пацієнтів з високими титрами інгібіторів фактора згортання крові VIII (FVIII).

У 1994 р. Роберт Д'юті (Robert Duthie) дійшов висновку, що ортопедичне оперативне втручання абсолютно протипоказане у цій групі пацієнтів через підвищений ризик надмірної та неконтрольованої кровотечі з подальшою смертю, сповільненого загоєння рани та розвитку інфекції [3]. Проте, незважаючи на початкове занепокоєння щодо ризиків оперативного втручання у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії, з середини 1990-х рр. зростала кількість публікацій ретроспективних серій клінічних випадків на користь можливості виконання серйозних хірургічних операцій на тлі застосування низки лікарських засобів для контролю гемостазу [4]. До таких засобів належать людський і свинячий FVIII, препарат на основі рекомбінантного активованого фактора VII (rFVIIa), а також препарат ФЕЙБА (Baxter AG, Австрія), що є концентратом активованого протромбінового комплексу. Ці засоби можуть застосовуватися у режимі монотерапії або послідовно [4]. На сьогодні немає публікацій, у яких порівнювали б відносну ефективність і безпеку препарату ФЕЙБА та rFVIIa як «гемостатичного прикриття» для виконання оперативного втручання. Отже, вибір шунтуючого препарату залежить від конкретного медичного центру і може базуватися на цій низці факторів, включаючи попередню відповідь пацієнта на застосування того чи іншого шунтуючого препарату.

Невдовзі після висновку Р. Д'юті Bhave та співавт. повідомили про успішне застосування препарату ФЕЙБА як гемостатичного засобу другої лінії у пацієнта, якому 1995 р. було виконано відкриту репозицію та внутрішню фіксацію при відкритому переломі стегна [6]. Відтоді з'являлося все більше публікацій, у яких описували ефективність і безпеку препарату ФЕЙБА при застосуванні у першій лінії для забезпечення гемостатичного контролю під час оперативного втручання [2, 7-10].

У публікаціях повідомляється про широкий спектр великих і малих ортопедичних та неортопедичних процедур, виконаних у дорослих і дітей під «прикриттям» препарату ФЕЙБА (включаючи заміну колінного суглоба, ендопротезування кульшового суглоба, екстракцію зубів, пересадку рогівки, краніотомію та холецистектомію). Гемостатичний результат був оцінений як «відмінний» або «добрий» у 78-100% випадків проведення великих оперативних втручань та у 75-100% випадків виконання малих оперативних втручань. Однак для центрів, котрі планують використовувати препарат ФЕЙБА у хірургічній практиці, ця доказова база не надає стандартизованої інформації щодо обстеження та лікування пацієнта, дозування та графіку інфузій або моніторингу гемостатичної відповіді.

Для вирішення цих питань була створена консенсусна група, завданнями якої стали: 1) проведення огляду ефективності та безпеки препарату ФЕЙБА у хірургічній практиці; 2) обмін досвідом; 3) розроблення практичних рекомендацій щодо відбору та ведення пацієнтів, а також стандартизованого підходу до дозування препарату

ФЕЙБА і моніторингу наслідків його застосування як гемостатичного засобу першої лінії при виконанні великих і малих ортопедичних та неортопедичних хірургічних втручань у пацієнтів з гемофілією А й наявністю високоактивних інгібіторів FVIII.

## Матеріали та методи

Для збору даних щодо використання препарату ФЕЙБА у хірургічній практиці у базі даних PubMed був виконаний пошук статей, надрукованих із січня 1995 по травень 2012 р. Статті були ідентифіковані

з використанням пошукових термінів «ФЕЙБА» плюс «концентрат активованого протромбінового комплексу», «шунтуючі засоби», «інгібітори» та «оперативне втручання» у назві або у резюме. Для виявлення додаткових цитувань також були перевірені списки літератури нещодавніх оглядів. Літературний пошук у подальшому було доповнено абстрактами з міжнародних гематологічних конгресів, які проводилися з січня 1995 по травень 2012 р.

Консенсусна група складалася з 7 експертів із Франції, Іспанії та Великої Британії:

4 гематологів, 2 хірургів-ортопедів та 1 фахівця із фізичної реабілітації. Всі її учасники мали досвід ведення пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії, у яких препарат ФЕЙБА використовувався як гемостатичний засіб першої лінії при виконанні великих і малих оперативних втручань.

Метою роботи групи було розроблення рекомендацій щодо ведення пацієнтів на підставі огляду опублікованих клінічних результатів застосування препарату ФЕЙБА у хірургічній практиці, а також власного досвіду експертів. Представлені у цій публікації документи є груповим консенсусом з лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії, яким мають проводитися великі та малі ортопедичні і неортопедичні хірургічні втручання. Рекомендації містять вказівки щодо усіх етапів ведення пацієнтів – від фази передопераційного планування до реабілітації. Рекомендації також містять детальну інформацію про дозування та терміни інфузійного введення препарату ФЕЙБА для кожної фази лікування.

## Результати

### Клінічний досвід

Виявлено 17 публікацій за період між 1997 та 2012 р., котрі стосувалися застосування препарату ФЕЙБА як гемостатичного засобу першої лінії при виконанні малих і великих ортопедичних та неортопедичних оперативних втручань у пацієнтів з гемофілією та наявністю інгібіторів FVIII. Загалом повідомлялося про 107 великих і 241 мале втручання (11 випадків були класифіковані лише як ортопедичні та неортопедичні операції [13]). Коли з аналізу були виключені міжнародні постреєстраційні дослідження та більш ранні звіти з центрів, уточнена загальна кількість зареєстрованих випадків становила 210. З них зафіксовано 61 велике і 138 малих втручань [2, 8-10, 14-19]. Ще 11 випадків були класифіковані лише як ортопедичні (n=5) або неортопедичні (n=6) [13]. З 61 великого втручання 27 (44%) були класифіковані як ортопедичні, а 22 (36%) – як неортопедичні операції. Зі 138 малих втручань 49 (36%) були класифіковані як ортопедичні, а 56 (41%) – як неортопедичні.

Більшість пацієнтів у опублікованих серіях клінічних випадків мали тяжку спадкову гемофілію А з високим титром інгібіторів. Однак препарат ФЕЙБА також використовувався у пацієнтів з набутою та легкою й помірною гемофілією А [10, 20]. Діапазон середньої тривалості лікування препаратом ФЕЙБА у разі великих втручань становив від 9 до 24 днів.

### Консенсусні рекомендації щодо ведення

Рекомендується виконувати великі ортопедичні та неортопедичні операції у центрах комплексної допомоги пацієнтам з гемофілією, які відповідають таким характеристикам:

- мають необхідний хірургічний, гематологічний, фізіотерапевтичний і лабораторний експертний досвід;
- мають експертний досвід у здійсненні гемостазу та доступні лабораторні дослідження у режимі 24/7;
- тісна ефективна комунікація між усіма членами команд, залучених до ведення

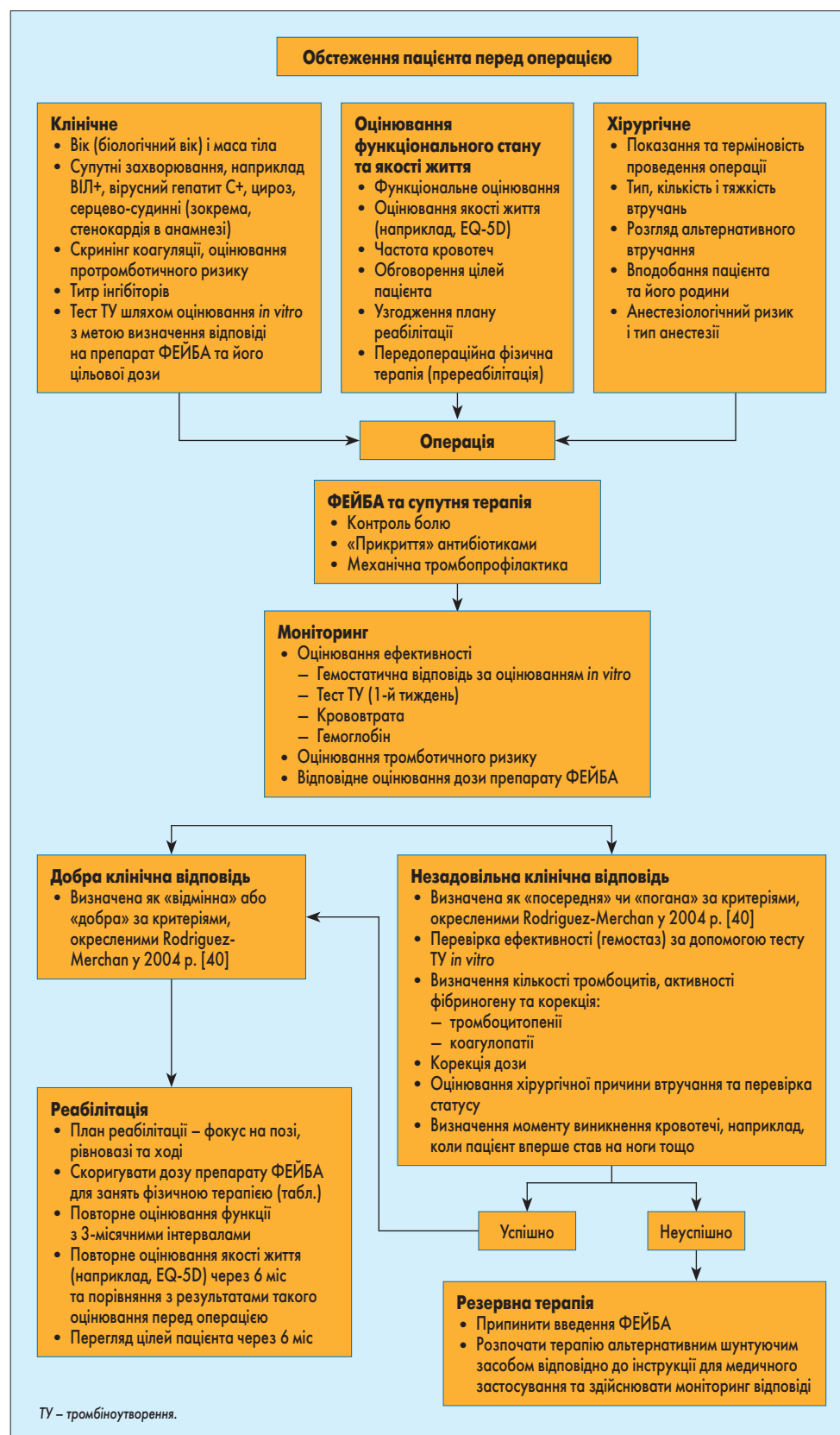


Рис. Алгоритм застосування препарату ФЕЙБА при великих ортопедичних операціях

Продовження на стор. 40.

S. Rangarajan, S. Austin, N.J. Goddard, C. Negrier, E.C. Rodriguez-Merchan, D. Stephensen, T.T. Yee

# Консенсусні рекомендації щодо використання препарату ФЕЙБА у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, яким мають бути проведені планові оперативні втручання

Продовження. Початок на стор. 39.

пацієнтів, яким має бути проведено хірургічне втручання та призначений препарат ФЕЙБА.

На рисунку представлені ключові аспекти рекомендацій щодо застосування препарату ФЕЙБА при виконанні великого планового ортопедичного втручання.

### Фаза передопераційного планування

На етапі передопераційного планування необхідно вирішити, чи підходить препарат ФЕЙБА як «гемостатичне прикриття» конкретному пацієнту й оцінити тромботичні та хірургічні ризики. На підставі цього можна визначити дозування та частоту введення ФЕЙБА. На цій стадії також слід зосередитися на з'ясуванні цілей, досягнення яких очікує пацієнт від операції, та дійти згоди щодо плану реабілітації з метою задоволення довгострокових очікувань та відповідної цілеспрямованої адаптації лікування. Перелік обстежень перед великими ортопедичними втручаннями представлений на рисунку.

Важливо уточнити наявність у пацієнта будь-яких супутніх захворювань, що можуть зумовлювати потребу у корекції дози препарату ФЕЙБА (наприклад, серцево-судинних) або підвищувати ризик інфекції у післяопераційний період (наприклад, ВІЛ-інфекція) чи анестезіологічний ризик (наприклад, широз).

Тест ТУ може використовуватися з метою індивідуалізації лікування препаратом ФЕЙБА як компонент загального моніторингу коагуляції при виконанні великих оперативних втручань [21, 22]. Дослідження ТУ *in vitro* (за умови доступності) може проводитися у фазі передопераційного планування для визначення відповіді пацієнта на препарат ФЕЙБА та його цільової дози.

Функціональне оцінювання слід проводити з використанням належної бальної системи оцінювання стану, пов'язаного з гемофілією (наприклад, Шкали оцінювання функціонального стану суглобів при гемофілії [23] та Шкали оцінювання даних фізичального обстеження дорослих Колорадо [24]). Оцінюють діапазон рухів у суглобах, рухомість, біль у стані спокою, біль при русі, дистанцію ходьби. Ці показники слід оцінювати з урахуванням очікувань пацієнта щодо функціональних можливостей після операції. Оцінювання якості життя за допомогою валідованого інструменту (наприклад, EQ-5D) також може надати основу для висновку пацієнта щодо успіху операції. Зміна частоти кровотеч також може виступати об'єктивним критерієм, за яким визначають успіх операції.

Обговорення цілей пацієнта має охоплювати його очікування від операції (наприклад, піднятися сходами без болю).

Перед операцією пацієнти мають погодитися з необхідністю реалізації програми реабілітації для досягнення максимального

результату. Передопераційна програма фізіотерапії (пререабілітація), розпочата приблизно за 6 тижнів до хірургічного втручання, може бути корисною для пацієнтів, яким заплановано проведення планових ортопедичних втручань, спрямованих на збільшення сили м'язів, що будуть задіяні у післяопераційний період (наприклад, підвестися з ліжка тощо), а також для встановлення взаєморозуміння та довіри до фахівця з фізичної реабілітації [25].

У пацієнтів з частими кровотечами може розглядатися профілактика за допомогою препарату ФЕЙБА упродовж періоду передопераційної фізіотерапії з метою отримання максимальної користі від програми та гарантування відсутності відтермінування операції.

При плануванні післяопераційної фізіотерапії слід враховувати функціональний статус усіх суглобів (наприклад, може бути неможливо дати милиці пацієнту після ендопротезування колінного суглоба, якщо у нього уражений цільовий ліктьовий суглоб). Пацієнти з численними проблемами з боку суглобів можуть потребувати декількох втручань для оптимізації рухомості та функціонального стану.

Рекомендується проводити пацієнтам одне велике оперативне втручання за один раз. Для зниження ризику кровотечі насамперед слід розглянути мінімально інвазивні та закриті процедури (наприклад, радіосиновектомія або лапароскопічні втручання).

### Періопераційна фаза

Режим дозування препарату ФЕЙБА при виконанні великих і малих оперативних втручань наведений у таблиці. Препарат ФЕЙБА слід вводити в анестезіологічній палаті безпосередньо перед операцією (приблизно за 15 хв) або накладати джгут. Використання джгута під час операції рекомендується при ортопедичних втручаннях із метою підвищення безпеки персоналу операційної, особливо коли пацієнт має супутню інфекцію, що передається при переливанні крові. Потрібно розглянути призначення невеликої кількості препарату ФЕЙБА при зніманні джгута для збільшення ТУ.

У пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А проведення епідуральної анестезії не рекомендується. Однак у пацієнтів цієї групи можна з обережністю виконувати блокади нервів.

Для ендопротезування суглобів у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А рекомендується використовувати цементовані імплантати, оскільки вони служать довше порівняно з імплантатами без цементу й асоційовані з меншою крововтратою під час операції.

Застосування лідокаїну й адреналіну для інфільтрації рани може допомогти мінімізувати кровотечу та зменшити біль. Корисним доповненням може бути використання фібринового герметика у пацієнтів із високим

ризиком, яким виконуються ортопедичні операції, а також видалення шкірних уражень (таких як псевдопухлини) й обрізання.

Дренування рани після операції залишається предметом особистого вибору хірурга.

### Післяопераційна фаза та реабілітація

Після операції дуже важливо полегшити загоєння ран з метою уникнення утворення спайок, виникнення кровотечі та розвитку інфекції. Основна увага у лікуванні на цьому етапі приділяється якнайшвидшому досягненню гемостазу з утворенням стабільного та резистентного до фібринолізу згустку.

Рекомендації щодо моніторингу клінічної відповіді на застосування препарату ФЕЙБА та корекції його дози наведені на рисунку. Слід проводити ретельний моніторинг гемостатичної відповіді (у тому числі оцінювати ТУ за доступності цього тесту), інтра- та післяопераційної крововтрати у поєднанні з визначенням рівня гемоглобіну.

Лікування препаратом ФЕЙБА необхідно продовжувати протягом 2-3 тижнів з метою мінімізації кровотечі, полегшення загоєння рани та запобігання інфікуванню після великого ортопедичного оперативного втручання (див. таблицю). Не слід знімати шви до адекватного загоєння рани (близько 12-14 днів після заміни колінного суглоба). Пацієнтам з численними проблемами з боку суглобів може знадобитися більш тривале лікування, яке охоплюватиме період довгого одужання та реабілітації. Критерії припинення терапії препаратом ФЕЙБА наведені на рисунку.

Фізична реабілітація після операції з заміни суглоба є дуже важливою для оптимізації результату втручання. Додаткове навантаження, вправи та рухову активність слід розпочинати тоді, коли був досягнутий адекватний гемостаз та хірург визнав втручання успішним з точки зору уникнення повторної кровотечі.

Фізична реабілітація може знадобитися протягом декількох тижнів після операції – залежно від відповіді пацієнта та його функціональних цілей. Якщо пацієнту виконуються численні втручання, це може потребувати більшого часу. У цей час слід розглянути профілактичне введення препарату ФЕЙБА з метою мінімізації ризику кровотечі.

### Висновки

Наведені рекомендації щодо застосування препарату ФЕЙБА при проведенні планових оперативних втручань у пацієнтів з гемофілією А ґрунтуються на результатах розгляду опублікованих даних у поєднанні з колективним досвідом групи експертів – лікарів-гематологів, хірургів і фахівців з фізичної реабілітації. Ключем до успіху застосування препарату ФЕЙБА як «гемостатичного прикриття» при оперативному втручанні є використання фази попереднього планування для підготовки пацієнта до самої операції та реабілітації. Слід серйозно розглянути роль тесту ТУ *in vitro* для оптимізації дози препарату ФЕЙБА та мінімізації кровотечі. Гемостатичний контроль за допомогою препарату ФЕЙБА має тривати протягом адекватного часу після операції, щоб підтримати процес загоєння рани та охопити довгий період фізичної реабілітації, необхідний деяким пацієнтам.

Rangarajan R. et al. Consensus recommendations for the use of FEIBA<sup>®</sup> in haemophilia A patients with inhibitors undergoing elective orthopaedic and non-orthopaedic surgery. *Haemophilia*. 2013; 19: 294-303.

Повний список літератури, що включає 44 джерела, знаходиться в редакції.

Переклала з англ. у скороченні **Інга Боброва**

## КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



**Свєній Валєнтинович Авер'янов**, кандидат медичних наук, експерт Департаменту охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації за напрямом «Гематологія, трансфузіологія», завідувач відділення хірургічної гематології ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»

– Гемофілія А – рідкісне спадкове захворювання, зумовлене дефіцитом або молекулярними аномаліями FVIII, яке фенотипічно проявляється схильністю до кровотеч різної локалізації. У пацієнтів із тяжкою та середньотяжкою формою гемофілії типовими проявами захворювання є крововиливи у великі синовіальні суглоби та внутрішньом'язові кровотечі, що з часом призводять до формування гемофілічної артропатії та незворотної інвалідизації. У більшості таких випадків корекція порушень з боку опорно-рухового апарату потребує застосування реконструктивно-відновних хірургічних методів, що можливо лише за умови адекватної трансфузійної замісної терапії. Однак приблизно у 30% хворих із тяжкою формою гемофілії А може розвинути одне з найбільш загрозливих ускладнень замісної терапії – поява специфічних алоантител, які нейтралізують циркулюючий в крові антигемофілії глобулін і призводять до неефективності зупинення кровотеч препаратами концентратів FVIII. Як результат – відбувається подвоєння частоти госпіталізацій, у 10 разів підвищується вартість лікування, в 3,5 разу збільшується летальність, виникають колосальні ризики фатальних кровотеч при проведенні хірургічних втручань.

В останні роки ця проблема успішно вирішується шляхом застосування препаратів з обхідним механізмом дії. На сьогодні одним з таких препаратів є концентрат активованого протромбінового комплексу ФЕЙБА, що містить К-вітамінзалежні фактори коагуляції: протромбін, фактори IX, X, протеїн С (переважно в неактивованій формі) та активованого фактор VII. Завдяки активації плазмового гемостазу як за внутрішнім, так і за зовнішнім шляхом препарат індукує генерацію тромбіну на фосфоліпідних мембранах тромбоцитів і дозволяє ефективно досягати гемостатичного ефекту в ділянці хірургічного втручання.

Оглядова стаття присвячена дуже актуальній проблемі практичної гематології – забезпеченню ефективного гемостазу та кровозбереження під час хірургічних втручань у хворих на гемофілію А з дуже тяжким ускладненням – наявністю антител, які нейтралізують гемостатичний ефект препаратів класичної замісної терапії. Проведено ретельний аналіз даних щодо ефективності препарату ФЕЙБА при хірургічних втручаннях різного ступеня складності у хворих на інгібіторну форму гемофілії А, які було опубліковано в фахових міжнародних наукових журналах і представлено на міжнародних гематологічних конгресах за 18 років. Важливим результатом цієї плідної наукової роботи є розроблення групового консенсусу та чіткого алгоритму дій щодо планування стратегії трансфузійної терапії, передопераційного, інтраопераційного та післяопераційного ведення хворих з інгібіторною формою гемофілії А. Цінність наведених висновків і рекомендацій є особливо значущою, враховуючи, що автори роботи є провідними міжнародними фахівцями з питань лікування хворих на гемофілію.

Таким чином, наведені в статті рекомендації щодо застосування препарату ФЕЙБА під час планових оперативних втручань у пацієнтів з гемофілією А є достатньо обґрунтованими, охоплюють значну доказову базу, відповідають сучасним вимогам щодо лікування та ведення хворих на гемофілію і можуть з успіхом використовуватися при проведенні у них інвазивних втручань.

Таблиця. Режим дозування препарату ФЕЙБА при великих і малих хірургічних втручаннях

| Втручання | Перед операцією                      | 1-7-й день   | 8-21-й день  | 4-6-й тижні (реабілітація та фізична терапія) <sup>‡</sup>   |
|-----------|--------------------------------------|--|--|--|
| Велике    | 75-100 Од/кг <sup>-1</sup> маси тіла | 75-100 Од/кг <sup>-1</sup> з інтервалами 8 год*    | 75-100 Од/кг <sup>-1</sup> з інтервалами 12 год <sup>†</sup> | 75-80 Од/кг <sup>-1</sup> 1 раз на добу протягом 1-го тижня, потім – через день протягом 5-го та 6-го тижнів |
| Мале      | 50-100 Од/кг <sup>-1</sup>           | 50-100 Од/кг <sup>-1</sup> з інтервалами 12-24 год | –  | –  |

\*Дозування та частота введення мають відповідати чинній локальній реєстрації препарату. Виконання тесту ТУ може бути корисним для визначення цільової дози та моніторингу відповіді на лікування.

<sup>†</sup>До 21-го дня за необхідності.

<sup>‡</sup>Фаза реабілітації та профілактика препаратом ФЕЙБА можуть тривати понад 6 тижнів у пацієнтів, яким виконуються численні втручання та які мають ризик кровотечі.

використання вищих доз (див. розділ «Особливості застосування»). Діти. Звіти про випадки захворювання та обмежені дані клінічних випробувань свідчать, що FEIBA можна застосовувати у дітей віком до 6 років. Такий самий режим дозування, як у дорослих, повинен бути пристосований до клінічного стану дитини.

**Побічні реакції.** Препарат ФЕЙБА може спричинити появу реакцій підвищеної чутливості алергічного типу, що включають кропив'янку, ангіоневротичний набряк, шлунково-кишкові розлади, бронхоспазм і падіння артеріального тиску; ці реакції можуть бути серйозними і системними (наприклад, анафілаксія з кропив'янкою і ангіоневротичним набряком, бронхоспазм і циркуляторний шок).

**Категорії частоти:** дуже часті  $\geq 1/10$ ; часті  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ; Часті побічні реакції. Розлади імунної системи (реакція підвищеної чутливості). Розлади нервової системи (головний біль, запаморочення). Судинні розлади (гіпотонія). Ураження шкіри і підшкірної тканини (висип). Повідомлялося також про інші інфузійні реакції, такі як озноб, лихоманка і артеріальна гіпертензія.

**Термін придатності.** Препарат – 2 роки. Розчинник (вода для ін'єкцій) – 4 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 1 флакону з порошком (по 500 Од., або 1000 Од., або 2500 Од.) у комплекті з 1 флаконом розчинника (вода для ін'єкцій по 20 мл для дозування 500 Од. та 1000 Од. або 50 мл для дозування 2500 Од.) разом з пристосуванням для розведення БАКСДЖЕКТ II Хай Флоу та набором для введення (1 одноразовий шприц, 1 одноразова голка, 1 голка-метелик) у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Бакстер АГ/Baxter AG. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Індустріштрассе 67,1221 Відень, Австрія/Industriestrasse 67, 1221 Vienna, Austria.

Інформація надана в скороченому вигляді. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу (Реєстраційне посвідчення №UA/16954/01/01; UA/16954/01/02; UA/16954/01/03 від 20.09.2018

ТОВ «Такеда Україна»,  
вул. Солом'янська, 11  
БЦ Eleven, 2-й поверх  
03110, Київ, Україна  
Тел.: +380 44 390 09 09