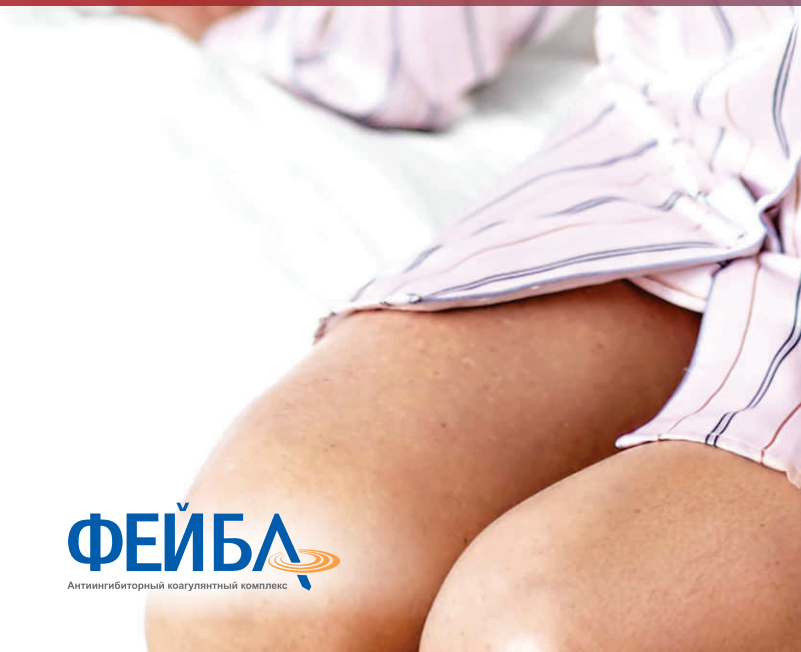




ВТОРОЙ СЛУЧАЙ ПОСЛЕРОДОВОЙ ПГА В ЮЖНОЙ КОРЕЕ

Kun Soo Lee, Kyoung Mi Jang (Кафедра педиатрии, Госпиталь Национального университета Кёнпук и Медицинский факультет Национального университета Кёнпук, г. Тэгу, Корея), Ye Jee Shim (Детская больница Ханён, г. Тэгу, Корея), Shin Young Hyun (Медицинский факультет, Медицинский колледж Вонджу Университета Ёнсе, г. Вонджу, Корея)





РЕДАКТОРУ

Приобретенная гемофилия А (ПГА) является очень редким заболеванием с частотой около 1.5 на миллион населения в год [1]. Она развивается за счет продукции аутоантител (АТ) непосредственно к FVIII и встречается у обоих полов в равной степени. Основными состояниями, связанными с ПГА, являются другие аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, прием лекарств и беременность. Однако около половины ПГА не имеют конкретной причины, поэтому их называют идиопатическими.

ПОСЛЕРОДОВАЯ ПГА ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ОСОБУЮ КАТЕГОРИЮ С ОТЧЕТЛИВЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ, НА ДОЛЮ КОТОРЫХ ПРИХОДИТСЯ 7-21% ПАЦИЕНТОК С ПГА [2, 3, 4].

В Корее Lee et al. сообщили о первом случае послеродовой ПГА у 40-летней женщины. [5]. Насколько нам известно, наш случай является вторым в Корее.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ранее здоровая женщина в возрасте 18 лет через 5 месяцев после родов обнаружила несколько незначительных кровоподтеков на руках и ногах. Специфических осложнений сразу после родов не было. Ранее она не принимала никаких препаратов, которые могли бы привести к ПГА, и ее семейный анамнез был неспецифическим. Геморрагические симптомы со временем усугублялись, и она обратилась к частному врачу через 8 месяцев после родов. В клинике ей давали только препараты для лечения ЖДА. В связи со стойкой мигрирующей болезненной припухлостью на коленях и голеностопных суставах, множественными кровоподтеками и меноррагией, переведена в наш институт через 9 месяцев после родов. Ее первоначальные результаты лабораторных анализов были следующими: ПВ 10,2 секунд (N - 10-14 с), МНО 0,95 (N - 0,85-1,50), АЧТВ 84,3 с (N - 20-40 с), активность FVIII 1,4%, а АТ к FVIII 28 БЕ. Таким образом, была подтверждена послеродовая ПГА.

ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СОХРАНЯЮЩИХСЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ЕЙ БЫЛ ВВЕДЕН КОНЦЕНТРАТ АКТИВИРОВАННОГО ПРОТРОМБИНОВОГО КОМПЛЕКСА ФЕЙБА® (TAKEDA, США) СОГЛАСНО РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ДОЗИРОВАНИЮ ПРИ КРОВОИЗЛИЯНИЯХ В СУСТАВ (50-100 ЕД/КГ КАЖДЫЕ 12 ЧАСОВ, МАКСИМУМ 200 ЕД/КГ/ДЕНЬ), И СИМПТОМЫ КРОВОТЕЧЕНИЯ ИСЧЕЗЛИ.

Мы внимательно наблюдали за ней в амбулаторной клинике с инъекциями ФЕЙБА® по требованию. Через 2 месяца ПВ составил 11,2 секунд, АЧТВ 95,1 секунд, активность FVIII 1,5%, ингибиторы FVIII 40 БЕ. Мы также рассмотрели возможность дополнительного введения ей кортикостероидов.

Согласно Европейскому регистру ПГА (EACH2), с 2003 по 2008 года в 13 странах Европы развилось 42 случая послеродовой ПГА [4]. Другими словами, медицинский персонал в гематологии или акушерстве может принимать одного послеродового пациента с ПГА каждый год в одной стране.

ПОСКОЛЬКУ ВРЕМЯ ДО ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА ПОСЛЕРОДОВОЙ ПГА СОСТАВЛЯЛО В СРЕДНЕМ 21-120 ДНЕЙ ПОСЛЕ РОДОВ, ЖЕНЩИН СЛЕДУЕТ ТЩАТЕЛЬНО НАБЛЮДАТЬ ЧЕРЕЗ 1-3 МЕСЯЦА ПОСЛЕ РОДОВ [4].

Часто ПГА ошибочно принимают за другое нарушение свертываемости крови, такое как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови, потому что кровоизлияние в кожу (пурпура) или мягкие ткани является наиболее частым признаком ПГА, в то время как гемартроз при ПГА встречается редко [1, 2]. Согласно EACH2, гемартроз является редким геморрагическим симптомом послеродовой ПГА (около 5%). Наиболее частыми бывают подкожные (45%) или слизистые (43%) кровотечения. В нашем случае проявления были ошибочно приняты за ревматическое заболевание, поскольку основным симптомом была мигрирующая болезненная припухлость суставов из-за гемартроза. Лечение острого кровотечения при послеродовой ПГА не отличается от общей формы ПГА.

ДВА ПРЕПАРАТА ШУНТИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ (ПШД), АКТИВИРОВАННЫЙ КОНЦЕНТРАТ ПРОТРОМБИНОВОГО КОМПЛЕКСА АКПК ФЕЙБА® И RVIIIA НОВОСЭВЕН ЯВЛЯЮТСЯ ОСНОВНЫМИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ АГЕНТАМИ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ОСТРЫХ ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ. ОБЩИЙ ПОЛНЫЙ ОТВЕТ НА КРОВОИЗЛИЯНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ФЕЙБА® СОСТАВЛЯЕТ 86-100% ПРИ ИНФУЗИЯХ 75 ЕД/КГ КАЖДЫЕ 8–12 ЧАСОВ [6].

Комбинация ПШД для остановки кровотечения и иммуносупрессивной терапии ИСТ для эрадикации АТ к FVIII обычно используется при общей форме ПГА. Для лечения используют преднизолон (преднизон), циклофосфамид, азатиоприн, 6-меркаптопурин, ритуксимаб (моноклональное АТ против CD 20), микофенолат или циклоспорин [1, 3, 7, 8, 9].

ИММУНОСУПРЕССИЯ МОЖЕТ БЫТЬ ИНДИВИДУАЛЬНО РАССМОТРЕНА В СЛУЧАЕ ПОСЛЕРОДОВОЙ ПГА С УЧЕТОМ ЕЕ ПРЕИМУЩЕСТВ И НЕДОСТАТКОВ.

В ретроспективных обзорах послеродовых ПГА у 86-100% пациенток наблюдалась полная ремиссия, а выживаемость составила 97-100% [4, 9]. Кроме того, не было статистической разницы во времени до полной ремиссии между пациентками с послеродовой ПГА, получавшими иммуносупрессивную терапию ИСТ, и остальной когортой [4]. С другой стороны, течение общей формы ПГА совершенно иное. Частота рецидивов после прекращения иммуносупрессии составила около 20%, а выживаемость — около 60% [1]. Существуют разногласия по поводу частоты рецидивов АТ к FVIII в случае последующей беременности [10, 11]. Крупномасштабное исследование частоты рецидивов пока недоступно.

ТАКИМ ОБРАЗОМ, ПАЦИЕНТКИ, ПЕРЕНЕСШИЕ ПОСЛЕРОДОВУЮ ПГА, ДОЛЖНЫ ТЩАТЕЛЬНО НАБЛЮДАТЬСЯ ПРИ ПОСЛЕДУЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ.

В предыдущем корейском случае послеродовой ПГА, описанном Lee et al. [5], пациентке назначали ПШД и кортикостероид. В данном случае мы использовали инфузии АКПК ФЕЙБА® в режиме «по-требованию» для остановки острого кровотечения и отложили иммуносупрессию с учетом возможности спонтанной ремиссии. У пациентки геморрагические симптомы были полностью купированы с помощью инфузий ФЕЙБА®.

ОДНОЗНАЧНО, ЧТО ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ ПГА ПОМОГУТ ПОВЫСИТЬ ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ ОБ ЭТОМ РЕДКОМ ЗАБОЛЕВАНИИ СРЕДИ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА В ОБЛАСТИ ГЕМАТОЛОГИИ И АКУШЕРСТВА.

ССЫЛКА НА ЛИТЕРАТУРУ

1. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*. 2007;109:1870-1877. [PubMed] [Google Scholar].
2. Yee TT, Taher A, Pasi KJ, Lee CA. A survey of patients with acquired haemophilia in a haemophilia centre over a 28-year period. *Clin Lab Haematol*. 2000;22:275-278. [PubMed] [Google Scholar].
3. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2009;94:566-575. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
4. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kuhne A, et al. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG*. 2012;119:1529-1537. [PubMed] [Google Scholar].
5. Lee JH, Kim DH, Yoo K, Choi Y, Kim SH, Kim HJ. The first case of postpartum acquired hemophilia A in Korea. *J Korean Med Sci*. 2011;26:1247-1249. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
6. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia*. 2004;10:169-173. [PubMed] [Google Scholar].
7. Lee YS, Ng HJ. Mycophenolate in the remission induction of a patient with acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2010;16:180-182. [PubMed] [Google Scholar].
8. Petrovic M, Derom E, Baele G. Cyclosporine treatment of acquired hemophilia due to factor VIII antibodies. *Haematologica*. 2000;85:895-896. [PubMed] [Google Scholar].
9. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Post-partum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost*. 1995;73:1-5. [PubMed] [Google Scholar].
10. Coller BS, Hultin MB, Hoyer LW, et al. Normal pregnancy in a patient with a prior postpartum factor VIII inhibitor: with observations on pathogenesis and prognosis. *Blood*. 1981;58:619-624. [PubMed] [Google Scholar].
11. Baudo F, de Cataldo F. Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *BJOG*. 2003;110:311-314. [PubMed] [Google Scholar].

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ФЕЙБА®

Регистрационный номер: РК-ЛС-5N№018682, РК-ЛС-5N№018683 от 18.01.2017 г. **Международное непатентованное или группировочное название:** антиингибиторный коагулянтный комплекс. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. **Фармакотерапевтическая группа.** Гемостатическое средство. **Код АТХ** B02BD03. **Показания к применению.** Лечение кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А; лечение кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии В, при отсутствии специфического лечения; лечение кровотечений у пациентов с приобретенными коагулопатиями вследствие ингибиторов к фактору VIII; профилактика кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, перенёсших массивные кровотечения в прошлом и имеющих риск значительных кровотечений). **Противопоказания.** Препарат Фейба® не должен применяться при следующих состояниях, если имеются терапевтические альтернативы Фейба®: повышенная чувствительность к активному веществу или к вспомогательным веществам; диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром); острый тромбоз или эмболия (включая инфаркт миокарда). **Способ применения и дозы.** Для внутривенных инъекций или инфузий. Скорость введения препарата не должна превышать 2 ЕД/кг массы тела/мин. **Дозы.** При выборе дозы и частоты введения следует руководствоваться клинической эффективностью в каждом индивидуальном случае. Рекомендуется применять препарат Фейба® в дозе от 50 до 100 ЕД/кг массы тела. При этом не следует превышать разовую дозу 100 ЕД/кг массы тела и суточную дозу 200 ЕД/кг массы тела. **Спонтанные кровотечения:** *Кровоизлияния в суставы, мышцы и мягкие ткани.* В случаях кровотечений малой и средней интенсивности рекомендуются дозы препарата Фейба® от 50 до 75 ЕД/кг массы тела каждые 12 часов. В случаях обширных кровоизлияний в мышцы и мягкие ткани, в частности, при забрюшинных гематомах, рекомендуемая доза составляет 100 ЕД/кг массы тела каждые 12 часов. **Хирургические вмешательства:** Рекомендуемая разовая доза составляет 50-100 ЕД/кг массы тела каждые 6 часов, не превышая максимальную суточную дозу 200 ЕД/кг массы тела. **Профилактическое лечение:** *Для профилактики кровотечений у пациентов с высоким титром ингибитора и частыми кровотечениями после неудачи индукции иммунной толерантности (ИИТ) или когда ИИТ не проводилась рекомендуемая доза составляет 70-100 ЕД/кг массы тела через день.* Если необходимо, доза может быть увеличена до 100 ЕД/кг массы тела в день или может быть постепенно снижена; *Для профилактики кровотечений у пациентов с высоким титром ингибитора во время проведения индукции иммунной толерантности (ИИТ)* препарат Фейба® может назначаться одновременно с фактором VIII, в интервале доз 50-100 ЕД/кг массы тела дважды в день, пока титр ингибитора не уменьшится до <2 BU. **Побочные эффекты.** Препарат Фейба® может вызывать реакции гиперчувствительности аллергического типа, в частности, крапивницу, отек Квинке, желудочно-кишечные проявления, бронхоспазм и гипотензию. Эти реакции могут быть очень серьезными и носить системный характер (в частности, анафилаксия с крапивницей и отеком Квинке, бронхоспазм, и анафилактический шок). Другие инфузионные реакции, такие как озноб, гипертермия и гипертензия также отмечались при применении препарата. **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы.** Диссеминированное внутрисосудистое свертывание, повышение титра ингибитора (анамнестический ответ). **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.** Инфаркт миокарда, тахикардия, тромбоз, венозный тромбоз, артериальный тромбоз, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, приливы крови к коже лица. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** При совместном применении с препаратом Фейба® системных антифибринолитиков, таких как транексамовая и аминокапроновая кислоты, следует учитывать возможность тромбообразования. При необходимости комбинированного применения антифибринолитики не следует использовать в течение 6 - 12 часов после введения препарата Фейба®. Препарат Фейба® не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, поскольку это может повлиять на эффективность и безопасность использования препарата. В клинических исследованиях эмицизумаба, в которых субъекты исследования получали препарат Фейба® в качестве компонента терапии прорывного кровотечения, сообщалось о случаях развития тромботической микроангиопатии, что может указывать на существование потенциальных лекарственных взаимодействий между эмицизумабом и Фейба®. **Особые указания.** При терапии препаратом Фейба® следует уделять особое внимание пациентам, находящимся на низкокалорийной диете, так как количество натрия в максимальной суточной дозе препарата может превышать 200 мг. Для получающих эмицизумаб пациентов, которым предстоит назначение препарата Фейба®, необходимо провести оценку пользы и рисков, и такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским контролем. Препарат Фейба® содержит изогемагглютинины групп крови (анти-А и анти-В), поэтому пассивная передача антител к антигенам эритроцитов может влиять на некоторые серологические тесты на антитела к эритроцитам (например, проба Кумбса). В случае неадекватного ответа на лечение препаратом рекомендуется проконтролировать количество тромбоцитов и, при необходимости, провести коррекцию. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту.



**РЕДКОЕ, НО
ОЧЕНЬ ОПАСНОЕ!**

**НЕТИПИЧНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ?
НЕ ОТКЛАДЫВАЙТЕ ДЕЙСТВИЯ!
ТРЕВОГА ДЛЯ ГЕМАТОЛОГОВ!**



**ТОО «Такеда Казахстан»
050040, г. Алматы, ул. Зеина Шашкина, 44
Тел.: +7 (727) 244 4004; +7 (727) 244 4005**

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ