

Опубликовано в журнале «Cureus»
в феврале 2022 года, 14(2): e21909

ПРИОБРЕТЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ А ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ COVID-19: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОТЧЕТ

Hussam Al Hennawi, Mohammad K Al Masri, Mohamad Bakir, Mohieddin Albarazi, Feras Jazaeri, Talal N Almasri, Abdul Rahman R Barakeh, Abdulrahman Taftafa (Медицинский колледж Университета Альфайсал, г. Эр-Рияд, Саудовская Аравия), Sami J Shoura (госпиталь Джона Строгера-младшего округа Кук, г. Чикаго, США), Muhammad K Khan (Медицинский колледж, Университет медицинских наук Доу, Гражданская больница Карачи, г. Карачи, Пакистан), Henry I Zaleski (Гематология и онкология, Хьюстонская методистская больница, г. Хьюстон, США)

АБСТРАКТ

Приобретенная гемофилия А (ПГА) — ингибиторная коагулопатия, представляющая собой редкий вариант геморрагического синдрома. Мы представляем случай идиопатической ПГА у 75-летнего пациента мужского пола с гематомами, которые могут быть связаны с недавней вакцинацией против COVID-19.

Цель этой публикации — повысить осведомленность о возможной связи между вакцинацией против COVID-19 и ПГА, а также рассмотреть аналогичные зарегистрированные случаи и планы лечения для предотвращения развития заболевания и тяжелых осложнений. Этот случай иллюстрирует редкий побочный эффект вакцинации против COVID-19. Необходимо отметить, что преимущества получения вакцины от COVID-19 перевешивают риски.

ВВЕДЕНИЕ

Гемофилия является наиболее распространенным и тяжелым геморрагическим заболеванием [1]. Гемофилия может быть наследственной или приобретенной, причем последняя встречается реже. Аутоантитела (АТ), образующиеся против фактора свертывания крови, вызывают приобретенную гемофилию. Такие АТ вырабатываются в первую очередь против FVIII и развивается ПГА [2]. ПГА встречается редко, с ежегодной заболеваемостью 1,5 на миллион человек [3].

Однако частота меняется с возрастом и колеблется от 0,045 на миллион в год у детей в возрасте до 16 лет до 14,7 на миллион в год у лиц старше 85 лет. То есть у взрослых заболевание развивается чаще, чем у детей. [4, 5].

Из-за его редкости и сложности лабораторного исследования часто бывает сложно диагностировать пациента с ПГА. Клинически состояние варьирует от опасного для жизни кровотечения до легкого кровотечения или отсутствия кровотечения, а начало опасного для жизни кровотечения часто возникает в течение первых нескольких недель после развития ПГА. Однако это может произойти в любое время, если не принять надлежащих мер [3-5].

ПГА связана с аутоиммунными расстройствами, приемом лекарств, опухолями, лимфопролиферативным раком и инфекциями [6]. Необходимо собирать тщательный анамнез иммунологических нарушений, принимаемых препаратов и широкого спектра сопутствующих медицинских проблем, которые предрасполагают пациента к ПГА [3]. Пациентов с недавним началом аномального кровотечения, особенно пожилых и родильниц, следует обследовать на наличие ПГА [4].

При физикальном обследовании у пораженных пациентов могут обнаруживаться распространенные спонтанные подкожные гематомы без провоцирующего фактора [4]. Редкость этого состояния может быть причиной значительной задержки в диагностике, поэтому при выявлении этиологической причины в анамнезе необходимо провести тщательное физикальное обследование наряду с необходимыми лабораторными тестами [1].

В этой статье мы представляем случай ПГА после вакцинации против COVID-19.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

75-летний джентльмен с гипертонией, дислипидемией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) в анамнезе был направлен в нашу клинику в связи с возможной коагулопатией после вакцинации против COVID-19, сопровождающейся кровоизлиянием в мягкие ткани, отчетливыми экхимозами, возможным компартмент-синдром и анемией, вторичной по отношению к кровотечению в мягкие ткани.

Кровоизлияние в кожу началось за 2 месяца до обращения и примерно через 3 месяца после 2 дозы вакцины против COVID-19 (Pfizer/BioNTech), сначала в правое предплечье, а затем в правый бок. Пациент сообщил о полном разрешении жалобы; однако за этим последовало сильное кровотечение в правую нижнюю конечность, в результате чего длина окружности ноги удвоилась (рис. А, В, С). В это время больной не мог поднять ногу из-за возможного компартмент-синдрома.



Спонтанный экхимоз правого бедра (А) и правой лодыжки (В), в результате чего длина окружности ноги удваивается. Спонтанно развился экхимоз левой верхней конечности, несмотря на иммуносупрессивную терапию (С).

Проверка систем не выявила жалоб. Больной отрицал наличие кашля, боли в груди, одышки, кровотечения, диатеза слизистых оболочек. Других значительных экхимозов не было, за исключением остаточных экхимозов на правом боку. В остальном физический осмотр был ничем не примечательный.

Первоначальное обследование показало удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) более 90 секунд (N = 23-36 секунд). Он был госпитализирован для дальнейшего обследования и лечения. Другие лабораторные исследования: эритроциты 2,45 м/мкл (N = 4,4-6,0 м/мкл), Hb 7,4 г/дл (N = 14-18 г/дл), АЧТВ, чувствительный к волчаночному антикоагулянту, 114,3 секунд (N = 27-38 секунд), D-димер 8,22 мкг/мл FEU (N = 0,00-0,40 мкг/мл FEU).

Впоследствии было выполнено дуплексное УЗИ вен нижних конечностей, которое не выявило признаков тромбоза глубоких вен (ТГВ). Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) и пальце-плечевой индекс (ППИ) были проведены для скрининга тромбоза артерий нижних конечностей, где оба индекса оказались в пределах нормы с обеих сторон.

Пациенту были проведены дальнейшие лабораторные исследования, включающие активность FVIII, которая показала крайне низкий уровень - менее 1% (N = 60%-150%), ингибиторы к FVIII 318 БЕ/мл, нормальный уровень антигена фактора фон Виллебранда (апФВ), также был проведен микс-тест 1:1, который не смог скорректировать повышенное АЧТВ. На основании предварительных исследований был поставлен диагноз ингибитора к FVIII и предложен соответствующий план лечения.

Лечение начали с введения rVIIa по 8000 ЕД каждые 3 часа. Это продолжалось в течение нескольких дней, пока не было обнаружено некоторое начальное улучшение АЧТВ. Однако активность FVIII оставалась низкой в течение нескольких дней, несмотря на введение rFVIIa.

Из-за неудовлетворительного улучшения активности FVIII назначили десмопрессин в течение короткого периода времени, менее недели, но позже отменили из-за значительной гипонатриемии ниже 125 мэкв/л (N = 135-148 мэкв/л). Был начат прерывистый курс преднизолона по 80 мг ежедневно в течение 3 дней.

Наблюдалось некоторое умеренное улучшение АЧТВ до 50 секунд, измеренное после терапии rFVIIa. Пациент продолжал демонстрировать минимальное улучшение, и был начат курс ритуксимаба в дозе 375 мг/м² еженедельно в течение 4 недель подряд. Тем не менее, заметного улучшения АЧТВ не наблюдалось.

Несмотря на курс лечения, у больного были обнаружены диффузные экхимозы левого предплечья (рис. С). Также у него появились внезапные боли в нижних конечностях, сопровождающиеся повышением уровня D-димера, что потребовало срочного обследования на тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Дуплексное УЗИ нижних конечностей не обнаружило ТГВ, КТ-ангиография грудной клетки не обнаружила ТЭЛА.

Через неделю был начат курс внутривенного введения циклофосфида 750 мг/м². После курса лечения уровень FVIII составил 20%, с последующим снижением до 10%. Было добавлено лечение циклоспорином по 25 мг 2 раза в день, и было достигнуто восстановление активности FVIII до 20%. После лечения пациент стал стабильным, без признаков экхимозов, АЧТВ составил 33,6 секунд. Он был выписан в стабильном состоянии и продолжал принимать циклоспорин по 25 мг 2 раза в день в течение 1 месяца и еженедельно наблюдался амбулаторно.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПГА представляет собой редкое нарушение свертываемости крови, характеризующееся наличием АТ к FVIII, с высоким уровнем смертности, и, в первую очередь, поражает пожилых людей без предшествующего личного или семейного анамнеза кровотечений [7]. Приблизительно половина пациентов с ПГА не имеют основных или предрасполагающих состояний (идиопатические случаи), а остальные случаи связаны с различными состояниями (например, аутоиммунными и дерматологическими заболеваниями, послеродовым периодом, инфекциями, раком и приемом лекарств) [8].

ПГА характеризуется кровоизлияниями в кожу, мышцы, мягкие ткани и слизистые оболочки более чем в 80% случаев [8]. Патофизиология ПГА неизвестна; однако считается, что Т-лимфоциты и некоторые генетические полиморфизмы играют определенную роль [9].

Вакцинация связана с выработкой АТ. Было высказано предположение, что вакцинация может вызывать аутоиммунный ответ из-за антигенной мимикрии, а также стимуляции дремлющих аутореактивных Т- и В-клеток [10]. Если анамнез и физикальное обследование вызывают подозрения, следует провести полный анализ крови и коагуляционный профиль для подтверждения диагноза ПГА [1].

Диагноз ПГА часто задерживается из-за того, что это редкое состояние не распознается клиницистами. Диагноз необходимо ставить в контексте удлинения АЧТВ с недостаточной коррекцией после микс-теста 1:1. [11]. Как только установлен низкий уровень FVIII и есть подтверждение наличия ингибитора к FVIII, диагноз ПГА подтверждается [11].

Лечение ПГА преследует две основные цели: гемостаз и устранение ингибитора. Цель состоит в том, чтобы справиться с опасным для жизни кровотечением, ограничивая инвазивные процедуры, чтобы уменьшить опасность дополнительного кровотечения [3,12].

В случае тяжелого острого кровотечения препараты шунтирующего действия (ПШД) являются лечением 1 линии. Их можно использовать в качестве профилактической меры перед инвазивными процедурами для предотвращения кровотечения у пациентов, которые также считаются особо уязвимыми [3,11,12].

В настоящее время доступны два шунтирующих агента для поддержания гемостаза: активированные концентраты протромбинового комплекса (АКПК ФЕЙБА®) и рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa), которые по-прежнему являются наиболее эффективными агентами, доступными на сегодняшний день, согласно опубликованным рекомендациям экспертов [3,13,14].

Концентрат FVIII человека можно использовать для лечения гемостаза у пациентов с ПГА, хотя его применение ограничено. Это вариант для пациентов с низкими титрами ингибиторов. Его также можно использовать, если обходные агенты недоступны [3,11,13].

При наличии АТ пациент всегда подвергается риску опасного для жизни кровотечения, и полное устранение ингибитора имеет решающее значение для повышения выживаемости пациента.

Кроме того, эрадикационную терапию ингибиторами следует начинать одновременно с гемостатической терапией, поскольку отсрочки связаны с неблагоприятными исходами для пациентов [1]. Преднизолон (1 мг/кг/день) является препаратом 1 линии для этой цели. Его можно принимать отдельно или в комбинации с циклофосфамидом (от 50 до 100 мг/сут), при этом данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия связана с улучшением результатов пациентов [1].

В нашем случае был сложный курс лечения, так как у пациента не было признаков улучшения, несмотря на начало иммуносупрессивной терапии (ИСТ). В то время как в других выявленных случаях наблюдалось улучшение активности FVIII и разрешение кожных гематом (таблица 1).

Наш пациент получал комбинированную ИСТ (циклофосфамид, циклоспорин) для достижения оптимального контроля. Так как исходное значение ингибитора было 318 БЕ/мл требовалось более интенсивное лечение по сравнению с аналогичными случаями с более легким повышением ингибитора.

Цель этого отчета о клинических случаях — помочь повысить осведомленность медицинских работников о потенциальной необычной побочной реакции, связанной с вакциной против COVID-19, и проиллюстрировать необходимость усиленного мониторинга и эпиднадзора во всем мире, чтобы понять связь между ПГА и вакцинацией против COVID-19, чтобы исключить возможные фатальные осложнения.

ТАБЛИЦА 1

ОБЗОР СЛУЧАЕВ ПГА, СВЯЗАННЫХ С ВАКЦИНАМИ ПРОТИВ COVID-19

АВТОР	ССЫЛКА	ВОЗРАСТ, ПОЛ	ВАКЦИНА	1-АЯ ДОЗА	2-АЯ ДОЗА	АЧТВ (сек)	АЧТВ МИКС-ТЕСТ 1:1	ТИТР ИНГИБИТОРА К FVIII, БЕ/мл	АКТИВНОСТЬ FVIII, %	ТЕРАПИЯ
Al Hennawi et al.	текущая публикация	75, М	Pfizer-BioNTech SARS CoV-2 mRNA	без происшествий	множественные кожные гематомы	89.2	типичный для ингибитора замедленного действия	318	<1	rFVIIa после преднизона 80 мг в день в течение 3 дней и ритуксимаба 375 мг/м ² , циклофосамид 750 мг/м ² , циклоспорин 25 мг
Radwi and Farsi	[15]	69, М	Pfizer-BioNTech SARS CoV-2 mRNA	кожная гематома	множественные кожные и внутримышечные гематомы	115.2	немедленная коррекция на 45 секунде	80	1	преднизон (1 мг/кг) в течение 4 недель с последующим введением 5% rFVIIa
Cittone et al.	[16]	85, М	Moderna COVID-19 (mRNA-1273)	множественные гематомы и 2-сторонний гемартроз коленного сустава	абдоминальная гематома	49	типичный для ингибитора замедленного действия	2.2	не обнаружено	rFVIIa с переключением на АКПК ФЕЙБА® + преднизон 100 мг в день + ритуксимаб
Cittone et al.	[16]	86, Ж	Moderna COVID-19 (mRNA-1273)	без происшествий	не сообщалось	удлинение	типичный для ингибитора замедленного действия	1.01	23	rFVIIa + АКПК ФЕЙБА® для контроля кровотечений + преднизон (1 мг/кг). FVIII поднялся до 178% через 17 дней
Cittone et al.	[16]	72, Ж	Moderna COVID-19 (mRNA-1273)	обширная кожная гематома	не сообщалось	184	типичный для ингибитора замедленного действия	12.4	не обнаружено	rFVIIa + транексамовая к-та + преднизон (100 мг / день) + ритуксимаб 375 мг / м2 еженедельно, 4 дозы) Кровотечения улучшились после 1 и 3 дозы ритуксимаба FVIII увеличился до 5%, а ингибитор снизился до 5.6 БЕ/мл
Portuguese et al.	[17]	86, Ж	Moderna COVID-19 (mRNA-1273)	без происшествий	множественные кожные гематомы и мелена	122	N/A	1.01	<3	заместительная терапия препаратом Humate-P (vWF/FVIII) 2290 ЕД/12 часов x 4 дозы, ВВИГ + метилпреднизолон 125 мг. Заметное увеличение уровня vWF и FVIII, ингибитор <0.5 БЕ/мл после 2 недель терапии
Farley et al.	[18]	67, М	Pfizer-BioNTech SARS CoV-2 mRNA	без происшествий	множественные кожные гематомы	72	без существенной коррекции	110	не обнаружено	АКПК ФЕЙБА® 4,500 мкг/кг/8 часов, орально преднизон 90мг и ритуксимаб 375мг/м2/неделю x 4 дозы. После 2-ой дозы ритуксимаба терапия ФЕЙБА® завершилась (ингибитор был на уровне 8 БЕ/мл)

ВЫВОДЫ

ПГА — относительно редкий вариант геморрагического синдрома со сложной диагностикой. Наш клинический случай и обзор литературы могут дополнить появляющиеся сообщения об иммуноопосредованных состояниях, которые развиваются после вакцинации против COVID-19, особенно о связи между вакциной против COVID-19 и ПГА.

На сегодняшний день не установлено четкой связи между этими вакцинами и аутоиммунными заболеваниями (АИЗ), которые могут быть сложными из-за переменного графика проявления возможных вторичных аутоиммунных процессов. Этот случай иллюстрирует очень необычный побочный эффект вакцинации. Наш случай не подтверждает причинно-следственную связь, и могут потребоваться дальнейшие исследования для изучения этого возможного редкого события.

Необходимо отметить, что преимущества намного перевешивают риски; поэтому не следует медлить с необходимостью вакцинации. Мы стремимся повысить осведомленность о возможных ассоциациях и поощрять наблюдение за проявлениями кровотечения, особенно в течение первых месяцев после введения обеих доз.

ССЫЛКА НА ЛИТЕРАТУРУ

1. Haider MZ, Anwer F. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2021. Acquired Hemophilia.
2. Acquired haemophilia: management of bleeds and immune therapy to eradicate autoantibodies. Holme PA, Brosstad F, Tjønnfjord GE. *Haemophilia*. 2005;11:510-515.
3. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. Huth-Köhne A, Baudo F, Collins P, et al. *Haematologica*. 2009;94:566-575.
4. Acquired hemophilia A: emerging treatment options. Janbain M, Leissinger CA, Kruse-Jarres R. *J Blood Med*. 2015;6:143-150.
5. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. Ma AD, Carrizosa D. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:432-437.
6. A case of acquired hemophilia A after SARS-CoV-2 infection. Hafzah H, McGuire C, Hamad A. *Cureus*. 2021;13:0.
7. Acquired factor VIII inhibitors. Franchini M, Lippi G. *Blood*. 2008;112:250-255.
8. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. *J Thromb Haemost*. 2012;10:622-631.
9. Do proteolytic antibodies complete the panoply of the autoimmune response in acquired haemophilia A? Mahendra A, Padiolleau-Lefevre S, Kaveri SV, Lacroix-Desmazes S. *Br J Haematol*. 2012;156:3-12.
10. Vaccination, and autoimmune disease: what is the evidence? Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. *Lancet*. 2003;362:1659-1666.
11. Management of acquired hemophilia A: review of current evidence. Charlebois J, Rivard G, St-Louis J. *Transfus Apher Sci*. 2018;57:717-720.
12. Acquired inhibitors of coagulation factors: part I-acquired hemophilia A. Coppola A, Favaloro EJ, Tufano A, Di Minno MN, Cerbone AM, Franchini M. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38:433-446.
13. Acquired hemophilia A: updated review of evidence and treatment guidance. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al. *Am J Hematol*. 2017;92:695-705.
14. Management of acquired haemophilia A. Tiede A, Scharf RE, Dobbelsstein C, Werwitzke S. *Hamostaseologie*. 2015;35:311-318.
15. A case report of acquired hemophilia following COVID-19 vaccine. Radwi M, Farsi S. *J Thromb Haemost*. 2021;19:1515-1518.
16. The statistical risk of diagnosing coincidental acquired hemophilia A following anti-SARS-CoV-2 vaccination. Cittone MG, Battegay R, Condoluci A, et al. *J Thromb Haemost*. 2021;19:2360-2362.
17. Autoimmune- and complement-mediated hematologic condition recrudescence following SARS-CoV-2 vaccination. Portuguese AJ, Sunga C, Kruse-Jarres R, Gernsheimer T, Abkowitz J. *Blood Adv*. 2021;5:2794-2798.
18. Autoimmunity after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: a case of acquired hemophilia A. Farley S, Ousley R, Van Wagoner N, Bril F. *Thromb Haemost*. 2021;121:1674-1676.

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 изогемагглюнины 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