

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ диагностики и лечения пациентов с болезнью Виллебранда

### ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов с заболеванием «болезнь Виллебранда» (далее-БВ), предназначен для оказания медицинской помощи в стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения, имеющих в своем составе гематологические отделения.

2. Возрастная категория: взрослое и детское население.

3. Наименование нозологической формы заболевания (шифр по МКБ-10): болезнь Виллебранда – D68.0;

4. Определение: БВ представляет собой наследственное заболевание системы свертывания крови, характеризующееся количественным или качественным нарушением синтеза фактора Виллебранда.

5. Эпидемиология. Распространенность БВ в популяции составляет 1-3%. Распространенность тяжелой формы в популяции составляет ~0,01%, что, примерно, соответствует распространенности гемофилии.

### ГЛАВА 2 КЛАССИФИКАЦИЯ

6. Имеются три основных типа заболевания.

6.1. Тип 1 заболевания обусловлен умеренно выраженным количественным дефицитом фактора Виллебранда, мультимерная структура его сохранена.

Для данного типа заболевания характерно снижение уровня антигена фактора Виллебранда (VWF:Ag), ристоцетин-кофакторной активности (VWF:RCo) и снижение агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцитином. Частота данной формы составляет 75-80% от всех случаев заболевания. Наследование аутосомно-доминантное.

6.2. Тип 2 заболевания, обусловлен качественными изменениями фактора Виллебранда, связанными с нарушением формирования мультимеров. Подразделяют на подтипы/варианты: 2А, 2В, 2М, 2N.

Вариант 2А - имеются дефект секреции высокомолекулярных мультивомеров и повышение протеолиза фактора Виллебранда.

Вариант 2В - зарегистрировано повышенное сродство плазменного фактора Виллебранда к тромбоцитарному рецептору гликопротеину Ib.

Вариант 2М – нарушена связь плазменного фактора Виллебранда с рецептором к фактору Виллебранда на мембране тромбоцита - гликопротеином Ib.

Вариант 2N - нормальный уровень фактора Виллебранда и нарушение связи фактора VIII и фактора Виллебранда, вследствие чего регистрируют низкий уровень фактора VIII (FVIII) в плазме крови.

Наследование БВ 2 типа аутосомно-доминантное, за исключением 2N типа, где оно рецессивное. Частота встречаемости данных форм составляет 5-15% от всех случаев заболевания.

6.3. Тип 3 является наиболее тяжелой формой заболевания с полным дефицитом фактора Виллебранда. Характеризуется отсутствием фактора Виллебранда в плазме, тромбоцитах и сосудистой стенке. Уровень фактора VIII ниже 10%. Наследование аутосомно-рецессивное. Частота встречаемости 3-го типа менее 5%.

7. Классификация БВ по степени тяжести основана на оценке степени снижения уровня коагуляционной активности фактора VIII.

7.1. Тяжелая форма - уровень фактора VIII 1-5%. Геморрагический синдром проявляется уже в детском возрасте и характеризуется частыми и продолжительными носовыми кровотечениями, подкожными кровоизлияниями. У некоторых пациентов возникают гемартрозы крупных суставов и гематомы. У женщин обильные маточные кровотечения.

7.2. Среднетяжелая форма - уровень фактора VIII 5-30%. Характеризуется умеренно выраженным геморрагическим синдромом. Носовые, десневые кровотечения возникают спонтанно или после небольшой травмы.

7.3. Легкая форма - уровень фактора VIII > 30%. Клиническая симптоматика маловыражена. Частота геморрагических эпизодов - несколько раз в год. Кровотечения могут возникать после травмы или проведения оперативных вмешательств.

## ГЛАВА 3 ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

8. Первичными признаками БВ являются геморрагические проявления, характерные для смешанного типа кровоточивости: геморрагическая сыпь на коже и слизистых, кровоподтеки, кровоточивость слизистых (носовые, десневые, маточные кровотечения), гемартрозы, гематомы, желу-

дочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в центральную нервную систему, кровотечения при хирургических вмешательствах (в том числе малых) и травмах.

Диагноз БВ устанавливают на основании комплексного обследования, включающего генеалогические данные, оценку клинических проявлений и результатов исследования показателей плазменного и тромбоцитарного звеньев системы свертывания крови. Для тяжелых форм БВ характерно:

снижение прокоагулянтной активности фактора свертывания VIII (FVIII:C);

снижение агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцитином;

снижение ристоцитин-кофакторной активности фактора Виллебранда;

снижение антигена фактора Виллебранда.

Для пациентов со среднетяжелыми и легкими формами БВ значения перечисленных показателей переменчивы. Поэтому на этапе диагностики заболевания исследование осуществляют в динамике с интервалом 3-4 месяца вне приема лекарственных средств, влияющих на свертывание крови, избегая обследования пациентов в течение 2 недель после перенесенных воспалительных заболеваний. При обращении пациенток с жалобами на обильные месячные диагностическое исследование свертывания крови выполняют дважды в первую и вторую фазу цикла.

8.1. Перечень выполняемых лабораторных исследований.

8.1.1. Активированное частичное тромбопластиновое время (далее АЧТВ). Значительное удлинение АЧТВ указывает на дефицит факторов XII, XI, IX (при уровне фактора 20% и ниже), или VIII (30% и ниже), а также вероятное наличие в плазме крови патологических ингибиторов свертывания.

8.1.2. Определение коагуляционной активности фактора VIII. При уровне фактора VIII от 1 до 5% диагностируют тяжелую клиническую форму болезни Виллебранда, 5-30% средней степени тяжести, более 30% - легкая форма заболевания.

8.1.3. Исследование активности фактора Виллебранда. Проводят для уточнения подтипа БВ.

8.1.4. Определение уровня антигена фактора Виллебранда. Проводят пациентам для диагностики типа БВ. При 1 типе соотношение коагуляционной активности фактора VIII (FVIII:C) и уровня антигена фактора Виллебранда (VWF:Ag) приближается к 0,7-1, пропорционально снижены антиген фактора Виллебранда и ристоцетин-кофакторная активность с соотношением  $VWF:RCo / VWF:Ag > 0,7$ . При соотношении  $VWF:RCo /$

VWF:Ag < 0,7 диагностируют 2 тип БВ. При 3 типе соотношение невозможно измерить из-за малого значения антигена фактора Виллебранда.

8.1.5. Исследование агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином. При повышении агрегационной активности тромбоцитов в присутствии ристоцетина в конечной концентрации 0,8 мг/мл и менее диагностируют 2В тип болезни Виллебранда. Низкие, по сравнению с контролем, показатели агрегационной активности тромбоцитов пациента в присутствии ристоцетина в конечной концентрации 1 мг/мл и более, чаще регистрируют при типах 2А и 2М. При 3 типе агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином, отсутствует.

8.1.6. Исследование способности фактора Виллебранда связывать фактор VIII. Проводят пациентам для выявления 2N типа БВ и для проведения дифференциальной диагностики с легкой формой гемофилии А.

8.1.7. Исследование агрегации тромбоцитов, индуцированной натриевой солью аденозиндифосфорной кислоты (далее-АДФ) и адреналином гидрохлорида, проводят для дифференциального диагноза с тромбоцитопатиями.

8.1.8. Исследование агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном. Проводят для дифференциального диагноза с тромбоцитопатиями.

8.1.9. Определение уровня ингибиторов к фактору VIII и фактору Виллебранда. Проводят в случаях, когда уровень коагуляционной активности фактора VIII и активности фактора Виллебранда снижены в динамике, или менее 1-2%, и отсутствует клинический эффект от назначения лекарственных средств, содержащих фактор свертывания VIII и фактор Виллебранда.

8.1.10. Анализ мультимеров фактора Виллебранда. Проводят пациентам для диагностики БВ, чтобы отличить тип 2А (отсутствие самых больших и промежуточных мультимеров) и тип 2М (присутствуют все мультимеры).

8.2. В таблице 1 представлены особенности лабораторной диагностики для различных типов БВ.

Таблица 1

## Особенности лабораторной диагностики для различных типов БВ

Типы БВ	Прокоагулянтная активность фактора VIII	Антиген фактора Виллебранда	Ристоцинтикофакторная активность	Агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцити-	Мультимерный анализ фактора Виллебранда

				НОМ	
1	2	3	4	5	6
1	Снижена	Снижен	Снижена	Снижена или норма	Мультимерная структура не нарушена
1	2	3	4	5	6
2А	Снижена или норма	Снижен или норма	Снижена значительно	Отсутствует или снижена	Отсутствуют большие и средние формы
2В	Снижена или норма	Снижен или норма	Снижена или норма	Повышена	Отсутствуют большие формы
2М	Снижена или норма	Снижен	Снижена значительно	Снижена или норма	Мультимерная структура не нарушена
2N	Снижена значительно	Норма	Норма	Норма	Мультимерная структура не нарушена
3	Снижена значительно	Резко снижен	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствуют полностью

8.3. Объемы диагностических исследований с учетом уровней оказания медицинской помощи (организаций здравоохранения).

8.3.1. На районном уровне (районные организации здравоохранения) выявляют пациентов с подозрением на БВ по клиническому статусу, определяют АЧТВ.

8.3.2. На областном уровне (областные организации здравоохранения) определяют АЧТВ, выполняют определение активности фактора VIII, определение активности фактора Виллебранда, определение антигена фактора Виллебранда, исследование агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцитином, исследование способности фактора Виллебранда связывать фактор VIII, исследование агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, исследование агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном, определение активности ингибиторов к фактору VIII.

8.3.3. На республиканском уровне (республиканские организации здравоохранения) выполняют те же исследования, что и на областном, а также анализ мультимеров фактора Виллебранда в плазме крови пациентов.

## ГЛАВА 4 ЛЕЧЕНИЕ БВ

9. Основным принципом лечения БВ является проведение своевременной адекватной заместительной гемостатической терапии лекарственными средствами, содержащими фактор Виллебранда и фактор свертывания крови VIII.

Среди лекарственных средств, рекомендованных для лечения пациентов с болезнью Виллебранда, преимущество имеют лекарственные средства со значительно более высоким содержанием фактора Виллебранда по сравнению с фактором VIII, у которых соотношение уровня фактора Виллебранда и фактора VIII соответствует таковому в плазме крови здорового человека, и составляет не менее 1:1. Использование криопреципитата ограничено из-за отсутствия вирусной инактивации, возможных посттрансфузионных реакций и проводится в условиях кабинета трансфузиологической помощи медицинской организации.

9.1. Формула расчета разовой дозы лекарственного средства для остановки или предупреждения кровотечения у пациентов с болезнью Виллебранда:

$$X = M \times (L - P) \times 0,5$$

где X – доза лекарственного средства для однократного введения (МЕ);

M - масса тела пациента, кг;

L - желаемый уровень фактора VIII в плазме пациента, %;

P - исходный уровень фактора VIII у пациента до введения лекарственного средства, %.

При этом надо учитывать, что 1 МЕ фактора VIII, введенного на 1 кг массы тела пациента, повышает содержание фактора VIII в плазме пациента на 2%.

9.2. Тактика лечения при различных видах геморрагического синдрома.

Учитывая, что при БВ существует вариабельность показателей комплекса фактора VIII и фактора Виллебранда, в случае возникновения кровотечения вне зависимости от лабораторных данных назначают лекарственное средство, содержащее фактор свертывания VIII и фактор Виллебранда в дозе 10-20 МЕ/кг, исходя из содержания в лекарственном средстве фактора свертывания крови VIII.

При носовых, десневых кровотечениях, меноррагиях, гемартрозах, малых хирургических вмешательствах уровень факторов свертывания, в частности уровень фактора свертывания крови VIII, должен быть восполнен до 50%, помощь пациенту может быть оказана в амбулаторных условиях. При обильных и продолжительных кровотечениях из полости носа, рта, внутренних органов, желудочно-кишечных кровотечениях, хирурги-

ческих вмешательствах (в том числе стоматологических) - до 60-80%, при кровоизлияниях в головной и спинной мозг - до 80-100%. Указанные кровотечения являются показанием для госпитализации пациента в профильный стационар.

При носовых, десневых кровотечениях, меноррагиях лекарственное средство, содержащее фактор Виллебранда и фактор свертывания крови VIII, вводят в течение первых 3 суток каждые 24 часа до прекращения кровотечения.

При кровотечениях из слизистой оболочки полости рта, носа использование местных гемостатических средств (например, гемостатическая губка), а также назначение антифибринолитических лекарственных средств является методом выбора в случаях активации фибринолиза. Аминокапроновую кислоту назначают в дозе 0,5-1 г на 10 кг массы тела ежедневно в течение 5 суток. Следует учитывать, что женщинам репродуктивного возраста, принимающим внутрь эстроген-содержащие контрацептивы, нельзя назначать антифибринолитические лекарственные средства из-за опасности тромбоэмболических осложнений.

При хирургических малоинвазивных и стоматологических вмешательствах (удаление от 1 до 3 зубов) лекарственное средство, содержащее фактор свертывания крови VIII и фактор Виллебранда вводят за 30 минут до манипуляции, и каждые 12-24 часа в течение 2-3 суток послеоперационного периода. Более продолжительная гемостатическая терапия назначается индивидуально в зависимости от клинической ситуации.

При продолжительной меноррагии, гемартрозах, носовых кровотечениях, небольших поверхностных гематомах, гематурии поддержание гемостаза при БВ осуществляют посредством введения лекарственного средства, содержащего фактор свертывания крови VIII и фактор Виллебранда, каждые 12 часов (уровень фактора VIII перед повторной инъекцией не должен быть ниже 40-50%), до полной остановки кровотечения, далее - поддерживающая терапия в течение 5 дней с интервалом 24 часа.

При желудочно-кишечном кровотечении для поддержания гемостаза у пациентов с болезнью Виллебранда вводят лекарственное средство, содержащее фактор Виллебранда и фактор свертывания крови VIII каждые 12 часов (уровень фактора VIII перед повторной инъекцией не должен быть ниже 80%), до полной остановки кровотечения, далее - поддерживающая терапия в течение 7 дней с интервалом 24 часа.

При кровоизлиянии в головной или спинной мозг поддержание гемостаза при БВ проводят посредством введения гемостатического лекарственного средства каждые 8 часов (уровень фактора VIII перед повторной инъекцией не должен быть ниже 80%), до полной остановки кровоте-

чения, далее - поддерживающая терапия в течение 15 дней с интервалом 24-48 часов.

Во время хирургических вмешательств и в первые 2 суток после операции поддержание гемостаза осуществляют путем обеспечения уровня фактора VIII 80-100%, а в послеоперационном периоде 50% до заживления раны. Агрегацию тромбоцитов, индуцированную ристоцитином, следует поддерживать на 80-100%.

При подозрении на забрюшинную гематому введение фактора свертывания крови VIII проводят каждые 8 часов в течение 3 дней. Далее - поддерживающая терапия в течение 14 дней каждые 24 часа.

Во время длительной гемостатической терапии уровень фактора VIII у пациента на фоне лечения не должен превышать 150%. Вводимый в течение 3-5 дней экзогенный и синтезируемый пациентом фактор VIII на фоне введения донорского фактора Виллебранда, защищающего от разрушения и инактивации фактор VIII, создают диспропорцию между нормальным уровнем активности фактора Виллебранда и чрезмерным повышением общей коагуляционной активности фактора VIII в крови пациента. У больных с высоким риском развития тромботических осложнений при достижении нормального уровня коагуляционной активности крови на фоне гемостатической терапии начинают профилактику венозной тромбоэмболии нефракционированным или низкомолекулярным гепарином в соответствии с протоколом профилактики венозной тромбоэмболии (Приказ Министерства здравоохранения от 14.02.2010 №150 «Об утверждении некоторых клинических протоколов»).

### 9.3. Ингибиторная форма БВ

Обеспечение гемостаза при ингибиторной форме БВ выполняют следующими лекарственными средствами (одним из указанных):

лекарственными средствами, содержащими фактор свертывания VIII при титре ингибитора к фактору VIII менее 5 единиц Бетезда;

лекарственным средством «эптаког альфа» (активированным рекомбинантным фактором свертывания крови rVIIa) независимо от титра ингибитора к фактору свертывания крови VIII.

Дозу лекарственного средства, содержащего фактор свертывания крови VIII рассчитывают так, чтобы полностью нейтрализовать ингибитор к фактору свертывания VIII и затем поддерживать концентрацию фактора свертывания крови VIII в крови пациента на желаемом уровне. Нейтрализующая доза лекарственного средства, содержащего фактор VIII, составляет 40 МЕ/кг массы тела на одну единицу ингибитора. Дозу, необходимую для создания требуемого уровня фактора VIII, рассчитывают по выше приведенной формуле (смотри пункт 9.1).



Вместо введения лекарственного средства, содержащего фактор свертывания крови VIII, для купирования геморрагического синдрома при ингибиторной форме БВ с титром ингибитора менее 5 БЕ возможно применение лекарственного средства эптаког альфа (активированного). Одновременное назначение лекарственного средства фактора свертывания крови VIII и эптакога альфа (активированного) недопустимо. При назначении лекарственного средства эптаког альфа (активированного рекомбинантного фактора VII) после введения лекарственного средства, содержащего фактор свертывания крови VIII, интервал между введениями должен составлять не менее 24 часов.

Основным средством купирования геморрагических проявлений у пациентов с высоким уровнем иммунного ответа (более 5 БЕ) является применение лекарственного средства эптаког альфа (активированного рекомбинантного фактора VII).

Оценка результативности терапии базируется на достижении клинического эффекта.

При меноррагиях эптаког альфа (активированный) вводят в дозе 50-75 мкг/кг массы тела, начиная с третьего дня кровотечения до полной его остановки.

При гемартрозах и гематомах мягких тканей лечение кровоизлияний начинают незамедлительно, сразу после появления первых симптомов, назначая лекарственное средство эптаког-альфа в дозе 90 мкг/кг массы тела каждые 3 часа до получения четких признаков клинического улучшения: исчезновения боли, восстановления подвижности сустава, уменьшения отека мягких тканей вокруг сустава, уменьшения размеров гематомы и ее плотности, восстановления пораженной функции, остановки кровотечения.

При экстракции зубов и малоинвазивных оперативных вмешательствах эптаког альфа (активированный) вводят непосредственно перед операцией и сразу после при возникшем луночковом кровотечении в дозе 90 мкг/кг с интервалом в 2 часа (не менее 4 введений) до получения четких признаков отсутствия кровотечения. В случае возникновения после операции рецидива кровотечения препарат вводится в дозе 90 мкг/кг массы тела с интервалом 2 часа до полной остановки кровотечения.

При травме головы, позвоночника, кровоизлиянии в головной или спинной мозг, желудочно-кишечном кровотечении и других кровоизлияниях, угрожающих жизни пациента, при подозрении на забрюшинную гематому эптаког альфа (активированный) вводят в дозе 120 мкг/кг массы тела каждые 2 часа до полной остановки кровотечения.

9.4. При легкой и среднетяжелой формах БВ 1 типа эффективно применение десмопрессина.

Лекарственное средство вводят внутривенно капельно (нет регистрации) в дозе 0,3 мкг/кг массы тела пациента в 50 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 30 минут. Инъекция может быть повторена через 24 часа, однако после 2-3 дней-введения лечебный эффект значительно снижается. Повторный курс лечения десмопрессином проводят через 7-10 дней, однако большинство пациентов, которые получают лечение повторно, становятся менее чувствительны к нему.

Лекарственное средство (неразведенное) может назначаться в виде подкожных инъекций или интраназально в виде спрея.

Перед назначением десмопрессином проводят тестовую инфузию для определения его эффективности (определяют уровень фактора VIII в плазме пациента до и через 30 минут, после внутривенного введения препарата, или через 60 минут после подкожного введения препарата). Критерием эффективности является увеличение прокагулянтной активности фактора свертывания крови VIII более 50%.

Десмопрессин следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих в анамнезе гипертоническую болезнь, патологию коронарных сосудов, бронхиальную астму, эпилепсию.

9.5. Медицинскую помощь пациентам с БВ оказывают в стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения, имеющих в своем составе гематологические отделения. На районном уровне проводят терапию лекарственными средствами, содержащими фактор Виллебранда и фактор свертывания крови VIII, лекарственным средством эптаког альфа (активированным). На областном и республиканском уровнях проводят терапию лекарственными средствами, содержащими фактор Виллебранда, лекарственным средством эптаког альфа (активированным), выполнение сложных хирургических вмешательств.

## 10. Особенности лечения детей с болезнью Виллебранда.

10.1 Для предупреждения и остановки кровотечений у детей с болезнью Виллебранда используют лекарственные средства, содержащие фактор Виллебранда и фактор свертывания крови VIII. В настоящее время используют препараты крови, полученные из донорской плазмы, гарантирующие защиту реципиента от инфицирования путем проведения соответствующих мероприятий, включая обязательную инактивацию вирусов гепатита В, С и вируса иммунодефицита человека.

10.2 Выбор лекарственного средства и расчет дозы. Предпочтение отдают лекарственным средствам, у которых функциональная активность фактора Виллебранда (VWF:RCo) доминирует или приближается к коагуляционной активности фактора VIII (FVIII:C).

10.2.1. При назначении лекарственного средства, содержащего фактор Виллебранда с ристоцетин-кофакторной активностью меньшей, чем коагуляционная активность фактора VIII, входящего в состав лекарственного средства ( $VWF:RCo / FVIII:C \leq 1$ ), расчет разовой дозы выполняют исходя из активности фактора VIII в крови пациента. Расчет дозы выполняют в соответствии с пунктом 9.1.

10.2.2. При назначении лекарственного средства, содержащего фактор Виллебранда с ристоцетин-кофакторной активностью, большей чем коагуляционная активность фактора VIII, входящего в состав лекарственного средства ( $VWF:RCo / FVIII:C > 1$ ), расчет разовой дозы выполняют исходя из активности фактора Виллебранда в крови пациента по формуле:  

$$X = M \times (L - P) \times 0,5$$

где X – доза лекарственного средства фактора свертывания крови для однократного введения (МЕ);

M - масса тела пациента, кг;

L - желаемый уровень ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллебранда в плазме пациента, %;

P - исходный уровень ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллебранда у пациента до введения препарата, %.

При этом надо учитывать, что 1 МЕ фактора Виллебранда, введенного на 1 кг массы тела пациента, повышает ристоцетин-кофакторную активность фактора Виллебранда в плазме пациента на 2%, также как и для фактора VIII.

10.2.3. При отсутствии лабораторного контроля за уровнем ристоцетинкофакторной активности и в случае назначения высокоочищенного концентрата фактора Виллебранда, содержащего в составе лекарственного средства меньшее количество фактора VIII, чем фактора Виллебранда, расчет дозы выполняют в зависимости от ситуации:

10.2.3.1. Полостное вмешательство, перелом трубчатых костей, костей таза, или необходимость остановки кровотечения угрожающего жизни – ориентируясь на содержание фактора Виллебранда в единицах активности, назначают болюс 50 VWF:RCo МЕ/кг, последующие введения выполняют каждые 12 часов или 24 часа в дозе от 25 до 40 МЕ/кг, соответственно. Критерий адекватности дозы – достижение коагуляционной активности фактора VIII или ристоцетин-кофакторной активности крови пациента не менее 50%. Средняя продолжительность лечения 5-10 дней.

10.2.3.2. Хирургическая обработка поверхностных ран, гематурия, остановка кровотечения со слизистой рта, носовое кровотечение, меноррагия – назначают до 40 VWF:RCo МЕ/кг массы тела каждые 24 часа или 48 часов, удерживая минимальный уровень коагуляционной активности фактора VIII или ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллеб-

ранда перед очередной инъекцией не менее 30%. Средняя продолжительность лечения 2-4 дня.

10.2.3.3. Экстракция одного зуба – однократно вводят 30 VWF:RC<sub>0</sub> ME/кг. Через 12 часов после инъекции уровень коагуляционной активности фактора VIII или ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллебранда должен быть не менее 50%.

10.2.3.4. Спонтанные кровоизлияния в мягкие ткани, гемартроз - однократно вводят 25 VWF:RC<sub>0</sub> ME/кг каждые 24 часа, перед очередной инъекцией минимальный уровень коагуляционной активности фактора VIII или ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллебранда не менее 50%.

### 10.3. Лечение ингибиторной формы болезни Виллебранда у детей.

Антитела к фактору Виллебранда зарегистрированы как редкое осложнение трансфузионной терапии у 3-10% детей с 3 типом болезни Виллебранда. У детей, с доказанным лабораторно присутствием ингибиторов к фактору Виллебранда, часто в анамнезе были зарегистрированы аллергические реакции на трансфузию лекарственных средств, содержащих фактор Виллебранда, а также боли в пояснице, боли в области живота, развитие артериальной гипотензии и анафилаксии. Отсутствие доказанного лабораторно и клинически эффекта от трансфузии лекарственных средств, содержащих высокоочищенный плазменный или рекомбинантный фактор свертывания крови VIII, определяют показания для применения у детей с ингибиторной формой болезни Виллебранда для предупреждения или остановки возникшего кровотечения лекарственного средства эптаког-альфа (рекомбинантный активированный фактор rVIIa). Однократно болюсно вводят рекомбинантный активированный фактор rVIIa из расчета 90 мкг/кг массы тела для остановки кровотечения, после чего продолжают длительную внутривенную инфузию лекарственного средства со скоростью до 20 мкг/кг в час на протяжении 4-5 часов.

---

Примечание: при отсутствии лекарственного средства, содержащего плазменный очищенный и подвергнутый вирусной инаktivации концентрат фактора Виллебранда в сочетании с фактором свертывания крови VIII, для остановки угрожающего жизни кровотечения, допустимо введение пациенту донорского криопреципитата из расчета 25 мл /10 кг массы тела.