

Заместительная терапия рекомбинантным фактором IX: Многоцентровое исследование современных подходов к выбору дозы в Италии

Гемофилия В – сцепленное с X-хромосомой геморагическое расстройство, обусловленное дефицитом фактора IX (FIX). Его распространенность составляет около 1 на 25 тыс. мужчин. В зависимости от уровня активности циркулирующего FIX (FIX:C) различают три степени тяжести заболевания: тяжелая (FIX:C <1%), среднетяжелая (FIX:C от 1 до <5%) и легкая гемофилия В (FIX:C от 5 до нижней границы нормы). В 2007 г. Итальянская национальная база данных включала 638 случаев гемофилии В (около 17% всех пациентов с гемофилией), из которых 249 (39%) зарегистрированных имели тяжелое заболевание, 153 (24%) – среднетяжелую форму и 236 (37%) – легкую.

Лечение эпизодов кровотечения у пациентов с гемофилией В основано на замещении дефицитного фактора. На сегодня имеется широкий спектр концентратов FIX, получаемых из плазмы, при этом высокоочищенные концентраты характеризуются более низким тромботическим риском. При производстве всех препаратов FIX применяются методы вирусной аттенуации, что повышает безопасность в отношении передачи вирусных инфекций. Тем не менее при использовании концентратов FIX, получаемых из плазмы, все равно существует риск передачи безоболочечных вирусов, таких как вирус гепатита А и парвовирус, а также прионов, вызывающих губчатую энцефалопатию. Клонирование человеческого гена F9 в 1982 г. дало возможность производить рекомбинантный FIX (rFIX); первый коммерчески доступный препарат rFIX появился в конце 1990-х гг., после того как в клинических исследованиях были продемонстрированы его эффективность и безопасность.

При сравнении фармакокинетических параметров rFIX и плазменного концентрата FIX было установлено, что эти препараты имеют одинаковые время полужизни и среднее время выведения, однако различаются по уровню восстановления in vivo (количество FIX после инфузии в зависимости от введенной дозы). В результате для достижения эквивалентных концентраций циркулирующего фактора требуется вводить более высокие дозы rFIX. Кроме того, фармакокинетические параметры отличаются широкой межличностной вариабельностью, при этом восстановление in vivo ниже у пациентов в возрасте до 15 лет.

В национальном руководстве, разработанном Итальянской ассоциацией центров по лечению гемофилии, содержатся следующие рекомендации по лечению эпизодов кровотечений с помощью FIX: при легком или среднетяжелом гемартрозе или гематоме доза FIX должна составлять 20-40 МЕ/кг; при тяжелом гемартрозе или гематоме, внешнем кровотечении с последующей острой анемией, а также при среднетяжелой травме лечение проводят дозой 40-60 МЕ/кг; при травме головы, церебральном кровоизлиянии и предоперационном гемостазе требуются более высокие дозы – 50-100 МЕ/кг. При этом предполагается, что каждая введенная единица FIX на килограмм массы тела повысит плазменные уровни FIX примерно на 1%. Учитывая тот факт, что восстановление in vivo rFIX составляет около 0,8 у взрослых и 0,7 у детей в возрасте до 15 лет, руководство Всемирной федерации гемофилии рекомендует использовать одну из следующих формул для расчета дозы rFIX:

доза (МЕ/кг) = ожидаемый уровень в плазме (МЕ/мл) / 0,8 или ожидаемый уровень в плазме (МЕ/мл) × 1,25 (взрослые пациенты);

доза (МЕ/кг) = ожидаемый уровень в плазме (МЕ/мл) / 0,7 или ожидаемый уровень в плазме (МЕ/мл) × 1,43 (дети).

Практическое применение этих рекомендаций на популяционном уровне анализировалось только в канадском исследовании Рооп и соавт., в котором оценивалась дозировка rFIX при переводе большинства пациентов в Канаде с плазменного концентрата FIX на rFIX. Авторы изучили восстановление FIX in vivo, рассчитали среднепопуляционное значение этого показателя

и разницу по сравнению с соответствующим показателем при введении плазменного концентрата FIX.

Целью настоящего исследования было оценить диапазон значений фактора конверсии (перевод с плазменного FIX на рекомбинантный rFIX) в рутинной клинической практике в Италии.

Материалы и методы

Во всех центрах Италии, занимающихся лечением пациентов с гемофилией В, запрашивали следующую информацию: название центра; общее количество пациентов с тяжелым заболеванием, получавших rFIX, и прогрессивный номер, присваиваемый пациенту, по каждому центру; основные данные (возраст или дата рождения, масса тела в килограммах, последняя назначенная эффективная доза в МЕ); дополнительные опциональные данные (режим терапии – профилактика или по требованию; годы предшествующей терапии rFIX; позитивность или негативность по ВИЧ и HCV; генетические характеристики: мутированный экзон, специфическая мутация).

Фактор конверсии рассчитывали с учетом теоретической дозы 40 МЕ/кг, которая рекомендуется руководствами в качестве профилактической и является средней дозой, показанной для лечения эпизодов кровоточивости (от легких до тяжелых). Для расчета фактора конверсии использовалась следующая формула: $1 + [(назначенная\ доза - теоретическая\ доза) / теоретическая\ доза]$. Все дозы выражали в МЕ/кг. Средний

показатель, стандартное отклонение и диапазон фактора конверсии для дозы 40 МЕ/кг рассчитывали для общей популяции и следующих подгрупп: популяция в возрасте ≤15 лет; популяция в возрасте >15 лет; пациенты, получающие лечение по требованию; пациенты, находящиеся на профилактической терапии; ВИЧ-позитивные и ВИЧ-негативные; HCV-позитивные и HCV-негативные; коинфицированные пациенты.

Результаты и обсуждение

Из 207 пациентов с тяжелой гемофилией В, наблюдавшихся в 24 центрах, 138 (66,7%) больных получали rFIX. Выборка в 207 пациентов представляла 83,1% популяции итальянских больных с тяжелой гемофилией В. Демографические и клинические данные больных представлены в таблицах 1 и 2.

Возраст пациентов, чьи данные были проанализированы, варьировал от 0 до 72 лет (в среднем 24 года), масса тела – от 3 до 108 кг (в среднем 60 кг). Девятнадцать (14,4%) пациентов были положительными по ВИЧ, 51 больной (42,9%) – по HCV. Средняя доза rFIX составила 44 ± 15 МЕ/кг (диапазон – от 20 до 83 МЕ/кг) без существенных различий при использовании профилактического режима или режима по требованию. По мере взросления пациента назначаемая доза снижалась (на 0,23 МЕ/кг/год).

Средние значения фактора конверсии, применявшиеся в клинической практике, варьировали от 1,10

Таблица 1. Демографические данные

	Количество пациентов*	Возраст, лет		Масса тела, кг		Длительность лечения, лет	
		Средний показатель (SD)**	Медиана (диапазон)	Средний показатель (SD)	Медиана (диапазон)	Средний показатель (SD)	Медиана (диапазон)
Общая популяция	135 [82]	23,9 (15,2)	22,0 (0-72)	59,9 (22,3)	65,0 (3,2-108)	6,0 (2,6)	7 (0-11)
Пациенты в возрасте ≤15 лет	47 [30]	8,9 (4,4)	9 (0-15)	36,9 (18,1)	39,0 (3,2-78)	5,8 (3,1)	6,5 (0-11)
Пациенты в возрасте >15 лет	88 [52]	32 (12,6)	29 (16-72)	72,1 (12,6)	71,5 (46-108)	6,1 (12,9)	7 (1-10)
Профилактика	57 [39]	19,1 (12,6)	15,0 (3-56)	54,8 (21,3)	59,0 (15-92)	5,8 (2,6)	6 (1-11)
Лечение в режиме по требованию	74 [43]	27,9 (16,1)	28,0 (0-72)	64,6 (22,3)	69,5 (3,2-108)	6,1 (2,5)	7 (0-10)
ВИЧ+	19 [11]	32,6 (13,0)	33 (12-51)	68,7 (15,5)	72 (40-95)	6,4 (1,9)	7 (4-9)
ВИЧ-	110 [65]	22,9 (15,5)	21,0 (0-72)	58,6 (23,0)	62,0 (3-108)	6,2 (2,6)	7 (1-11)
HCV+	51 [28]	35,2 (13,3)	33 (9-71)	72 (12,6)	72 (40-104)	6,1 (2,0)	6,5 (1-10)
HCV-	65 [35]	14,6 (8,5)	14,0 (0-37)	51,0 (24,1)	53,0 (3-108)	5,9 (3,1)	7 (1-11)
Кoineкция ВИЧ и HCV	17 [9]	30,6 (12,2)	33 (12-51)	68,8 (16)	72,0 (40-95)	6,2 (2,0)	7 (4-9)

* Цифры в квадратных скобках – количество пациентов, для которых имелись данные по длительности лечения.

** SD – стандартное отклонение.

Таблица 2. Клинические данные

	Количество пациентов	Назначенная доза, МЕ		Назначенная доза, МЕ/кг	
		Средний показатель (SD)	Медиана (диапазон)	Средний показатель (SD)	Медиана (диапазон)
Общая популяция	135	2566,7 (1272,3)	2000 (250-7000)	44,0 (14,6)	40 (20,0-83,3)
Пациенты в возрасте ≤15 лет	47	1702,1 (1168,7)	1250 (250-6000)	47,6 (16,9)	44,4 (20,4-83,3)
Пациенты в возрасте >15 лет	88	3028,4 (1073,1)	3000 (1500-7000)	42,1 (12,9)	40,0 (20,2-72,7)
Профилактика	57	2368,4 (1216,6)	2000 (500-6000)	44,5 (14,9)	40 (20,0-80,0)
Лечение в режиме по требованию	74	2729,7 (1318,8)	3000 (250-7000)	43,3 (14,7)	40 (20,3-83,3)
ВИЧ+	19	2737,8 (991,2)	2500 (1000-5000)	39,9 (11,3)	40 (20,4-63,6)
ВИЧ-	110	2540,9 (1330,9)	2000 (250-7000)	44,5 (15,1)	40 (20,3-83,3)
HCV+	51	3019,6 (932,5)	3000 (1000-6000)	42,2 (11,9)	40 (20,4-83,3)
HCV-	65	2407,7 (1515,2)	2000 (250-7000)	47,8 (16,1)	47,1 (20,3-80,0)
Кoineкция ВИЧ и HCV	17	2823,5 (1014,6)	3000 (1000-5000)	41,1 (11,3)	40 (20,4-63,6)

до 1,56; при этом средняя доза, назначаемая в общей популяции, составила около 44 МЕ/кг, что очень близко к дозе 40 МЕ/кг, рекомендуемой национальными и международными руководствами для FIX-заместительной терапии как в режиме профилактики, так и для лечения по требованию в случае среднетяжелых эпизодов кровоточивости (табл. 3).

Анализ подгрупп не выявил корреляции между дозой, необходимой для эффективного лечения эпизода кровотечения, с одной стороны, и статусом HCV-инфекции, ВИЧ-инфекции и генетическими мутациями — с другой.

Полученные результаты не согласуются с результатами других исследований, указывающими на более низкое восстановление при использовании rFIX по сравнению с применением плазменного концентрата FIX и, соответственно, на ожидаемое увеличение дозы FIX в случаях, когда предпочтение отдается рекомбинантному фактору. Результаты настоящего исследования не поддерживают эту концепцию, так как увеличение дозы rFIX не превышало 10%. Примечательно, что этот показатель точно соответствует рассчитанному фактору конверсии (1,1). Полученные нами данные согласуются с результатами исследования Martorell и соавт., в котором среднее значение восстановления составляло $0,98 \pm 0,19$ МЕ/дл на 1 МЕ/кг (32 определений у 23 пациентов с гемофилией В).

Выводы

В крупной репрезентативной популяции пациентов с гемофилией В было продемонстрировано, что дозирование rFIX в клинической практике очень близко к дозированию концентрата FIX, полученного из плазмы. На основании этих данных мы рекомендуем начинать терапию rFIX у нехирургических пациентов с применением тех же критериев, которые используются для FIX, и верифицировать эффективность лечения клинически, а не с помощью лабораторного исследования *in vivo*. В отношении долгосрочной эффективности заместительной терапии в предотвращении артропатии у пациентов с гемофилией В необходимы данные длительного наблюдения, которые позволят уточнить протоколы, основанные на клинической или

	Количество пациентов	Фактор конверсии	
		Средний показатель (SD)	Медиана (диапазон)
Общая популяция	135	1,10 (0,36)	1,00 (0,51-2,08)
Пациенты в возрасте ≤ 15 лет	47	1,19 (0,42)	1,11 (0,51-2,08)
Пациенты в возрасте > 15 лет	88	1,05 (0,32)	1,00 (0,51-1,82)
Профилактика	57	1,11 (0,37)	1,00 (0,51-2,00)
Лечение в режиме по требованию	74	1,08 (0,37)	1,00 (0,51-2,08)
ВИЧ+	19	1,00 (0,28)	1,00 (0,51-1,59)
ВИЧ-	110	1,11 (0,37)	1,00 (0,51-2,08)
HCV+	51	1,05 (0,29)	1,00 (0,51-2,08)
HCV-	65	1,19 (0,40)	1,18 (0,51-2,00)
Коинфекция ВИЧ и HCV	17	1,02 (0,28)	1,00 (0,51-1,59)

фармакокинетической эффективности. Как было продемонстрировано в настоящем исследовании, в случае, когда вместо лабораторных данных учитывается клиническая эффективность, rFIX ведет себя практически так же, как и концентрат FIX, полученный из плазмы.

По материалам статьи

Rocca A., Pizzinelli S., Olivocchio E. et al. Replacement therapy with recombinant factor IX. A multicentre evaluation of current dosing practices in Italy. *Blood Transfus.* 2011 Jan; 9 (1): 60-69.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

Статья напечатана при поддержке представительства компании «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине. WUKBEN0315001

РеФакто® AF/ReFacto® фактор коагуляції крові людини VIII рекомбінантний (мороктоког альфа). Порошок для приготування розчину для ін'єкцій по 250, 500, 1000 або 2000 МЕ в флаконі № 1 в комплекті з розчинителем по 4 мл в попередньо наповненому шприці разом зі стерильним набором.

Краткая инструкция для медицинского применения препарата
Показания. Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденный дефицит фактора свертывания крови VIII), в т. ч. при проведении экстренного или планового хирургического вмешательства. РеФакто® AF можно применять у детей любого возраста, включая новорожденных. Не показан для лечения болезни Виллебранда. **Способ применения и дозы.** Лечение следует начинать под наблюдением врача с опытом лечения гемофилии А. Дозировка и длительность заместительной терапии зависят от степени недостаточности фактора VIII, локализации и тяжести кровотечения, а также от клинического состояния пациента. Применяемые дозы необходимо корректировать в соответствии с клиническим ответом пациента. При наличии ингибиторов может потребоваться применение более высоких доз препарата или назначение соответствующего специфического лечения (для более подробной информации см. инструкцию по применению). **Противопоказания.** Препарат противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к действующему веществу или какому-либо из вспомогательных веществ, а также пациентам с повышенной чувствительностью к белкам хомма. **Побочное действие.** В исследованиях РеФакто® AF очень часто наблюдались образования ингибиторов фактора VIII, рвота. Часто — головная боль, кровотечение/гематома, тошнота, артралгия, астения, повышение температуры тела, затруднение доступа к сосудам (для более подробной информации см. инструкцию по применению). **Особенности применения.** Как и другие протеиновые препараты для внутривенного введения, РеФакто® AF может вызвать развитие реакции гиперчувствительности аллергического типа. Необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов, которые лечатся рекомбинантным фактором свертывания крови VIII по образованию ингибиторов, который осуществляется путем клинического наблюдения и с помощью лабораторных анализов. Применять в период беременности и кормления грудью только при наличии строгих показаний. Исследования влияния препарата на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. При лечении препаратом РеФакто® AF детей младшего возраста может возникнуть необходимость в применении более высоких доз по сравнению с теми, что применяются у взрослых пациентов и детей старшего возраста. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводились. Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, включая другие инфузионные растворы. Во время клинических исследований не определяли необходимость коррекции дозы у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. **Фармакологические свойства.** РеФакто® AF содержит рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с удаленным В-доменом (мороктоког альфа). Мороктоког альфа — это гликопротеин с молекулярной массой 170 000 Да, состоящий из 1438 аминокислот. Функциональные характеристики РеФакто® AF близки к эндогенному фактору VIII.
 Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.
 Регистрационное удостоверение № 870/12-300 200 000 от 06.04.2012 г.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство Pfizer H.C.P. Corporation в Украине: 03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 12
 Тел.: (044) 291-60-50



АНОНС

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

III наукова сесія Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології

18-19 червня, м. Дніпропетровськ

Проблеми, які виносяться на обговорення

- Кислотозалежні захворювання: причини виникнення, особливості перебігу, нові підходи до консервативного і хірургічного лікування
- Хвороби підшлункової залози: невирішені питання і перспективи нових методів діагностики і лікування

Наукова програма заходу охоплює питання:

- епідеміології захворювань органів травлення;
- етіології та патогенезу (зокрема, експериментальні дослідження);
- профілактики, діагностики та лікування (в т. ч. хірургічного) захворювань органів травлення;
- дитячої гастроентерології;
- міждисциплінарного підходу.

У роботі конференції планують взяти участь провідні вчені України та інших країн.

Детальна інформація про захід розміщена на сайті інституту gastro.org.ua у розділі «Конференції».

У рамках конференції проводитиметься виставка провідних вітчизняних і зарубіжних компаній — виробників лікарських препаратів, медичної техніки і технологій.



ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА Національний конгрес



Регіструйтеся на сайті www.chil.com.ua

Дивіться пряму інтернет-трансляцію вибраних лекцій на головній сторінці порталу <http://www.chil.com.ua>

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»
 Адреса: м. Київ, вул. С.Летюри, 13/135, 2 поверх, 23 офіс
 e-mail: office@newvivo.com.ua
 Тел./факс: (044) 287-07-20