

Н.В. Кавардакова, Л.Я. Дубей, М.В. Сапужак, Центр детской онкогематологии и трансплантации костного мозга НДСБ «Охматдет», г. Киев;
Н.Н. Чередищенко, Киевская городская детская клиническая больница № 1; А.В. Бородин, КУ «Запорожская областная клиническая детская больница» ЗОС

Опыт использования рекомбинантного фактора свертывания крови VIII у детей и подростков с гемофилией А

Гемофилия А – тяжелое наследственное заболевание, связанное с рецессивной мутацией гена F8 в X-хромосоме, которая обуславливает нарушения в системе свертывания крови, а именно отсутствие или значимое уменьшение фактора коагуляции крови VIII (антигемофильного глобулина). Болезнь передается по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу. Женщины являются носителем гена и передают его своим сыновьям, причем у каждого рожденного этой женщиной мальчика вероятность выявления гемофилии А составляет 50%. Каждая рожденная девочкой у данной категории женщин в 50% случаев может стать носительницей заболевания.

Гемофилия А – наиболее распространенная врожденная коагулопатия, отмечающаяся приблизительно в 1 случае на 5000 родившихся мальчиков. Чаще всего это заболевание развивается в раннем возрасте и проявляется кровоточивостью – спонтанной или вследствие травм. Тяжесть гемофилии А зависит от уровня дефицита фактора VIII в крови. Различают 3 степени тяжести: тяжелую (уровень фактора VIII <1%), среднетяжелую (<5%, но >1%), легкую (>5%).

В настоящее время существуют высокие мировые стандарты оказания специализированной медицинской помощи пациентам с врожденными коагулопатиями, в т. ч. гемофилией А. Основой терапии данной категории больных является коррекция гемостаза с помощью введения недостающего фактора. Применяются препараты фактора VIII из плазмы (pdFVIII) либо рекомбинантные (rFVIII). Заместительная терапия препаратами свертывания крови, применяемая пожизненно как в профилактическом, так и в ургентном режиме (терапия по требованию), оказывает значимое положительное влияние на состояние здоровья, продолжительность и качество жизни пациентов с врожденными коагулопатиями. Следует отметить, что в Украине до применения концентрата фактора VIII у детей с гемофилией А уровень инвалидизации по достижению ими подросткового возраста вследствие тяжелых артропатий крупных суставов был катастрофически высоким – до 80-90%. За последние 10 лет благодаря внедрению мировых стандартов лечения удалось существенно (до 10-20%) уменьшить количество детей с тяжелыми артропатиями. Актуальной проблемой на сегодняшний день является значительная смертность среди детей с врожденными коагулопатиями (в Украине – около 0,97%). К летальным исходам чаще всего приводят травмы, кровоизлияния в различные отделы центральной нервной системы, желудочно-кишечные кровотечения.

Кроме того, за последние 30 лет значительно улучшились технологии производства препаратов для заместительной терапии в случае гемофилии А. Ранее при использовании только плазменных препаратов концентрата фактора VIII при значительном клиническом эффекте отмечался высокий риск передачи трансмиссивных инфекций (вируса иммунодефицита человека, возбудителей гепатитов С и В). На сегодняшний день появление технологий очистки и вирусной инактивации донорской плазмы значительно снизило риск инфицирования, хотя теоретически он все еще существует. Появление рекомбинантных технологий производства фактора

VIII как в теории, так и на практике значительно повысило безопасность терапии гемофилии А относительно передачи вируса, в том числе появились препараты без использования сывороточного альбумина в их производстве. К таким препаратам относится рекомбинантный концентрат фактора VIII РеФакто® AF производства компании «Файзер» (фактор свертывания крови VIII, который изготавливают с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеточек яичников китайских хомячков). РеФакто® AF содержит рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с удаленным В-доменом (мороктоког альфа). Мороктоког альфа – это гликопротеин с молекулярной массой ≈170 кДа, в состав которого входят 1438 аминокислот. Функциональные характеристики РеФакто® AF подобны таковым эндогенного фактора VIII. Процесс производства исключает возможность попадания в препарат экзогенного белка человеческого или животного происхождения.

Одним из тяжелых осложнений заместительной терапии концентратом фактора VIII является формирование у пациентов ингибиторных антител к фактору VIII, что приводит к недопустимо высокому риску клинической неэффективности терапии (по разным данным, это около 10-30% больных с гемофилией А). В последнее время не подтверждена гипотеза о том, что различные типы концентрата фактора VIII (полученные из плазмы (pdFVIII), рекомбинантные (rFVIII) либо pdFVIII с повышенным содержанием фактора Виллебранда), а также замена одного типа концентрата на другой являются факторами риска появления ингибиторных антител.

В настоящее время в мире проводятся масштабные исследования с целью определения возможных детерминант формирования ингибиторных антител к фактору VIII. Выявлен многофакторный характер данного процесса, свидетельствующий о наличии значимых условий – генетических причин (этническая принадлежность, генные мутации фактора VIII, полиморфизм генов) и воздействия окружающей среды (например, возраст первого введения концентрата фактора VIII, интенсивность и схема лечения и др.).

Нами было проведено исследование относительно использования рекомбинантного концентрата фактора свертывания крови VIII РеФакто® AF у детей и подростков с гемофилией А. Пациенты получали заместительную терапию – как ургентную (по требованию), так и профилактическую – в г. Киеве и Запорожье (Киевская детская клиническая больница № 1 и Запорожская областная клиническая детская больница). Диагностика

первичная и контрольная, включающая в себя определение уровня фактора VIII и наличие ингибиторных антител к фактору VIII, проводилась в лаборатории Центра детской онкогематологии и трансплантации костного мозга НДСБ «Охматдет» (г. Киев). Срок наблюдения составил 3-12 мес: 9 пациентов – с апреля по декабрь 2014 г., 1 – с декабря 2013 г. по декабрь 2014 г. Анализировались клиническая эффективность РеФакто® AF, переносимость препарата (удовлетворительная/неудовлетворительная) и его побочные эффекты (наличие/отсутствие).

Оценка клинической эффективности терапии концентратом фактора VIII (РеФакто® AF) при ведении активных кровотечений осуществлялась в соответствии со следующей шкалой:

- отличный эффект – купирование клинических симптомов кровотечения и болевого синдрома в течение первых 8 ч после 1 инъекции концентрата фактора VIII;
- хороший эффект – выраженное уменьшение клинических симптомов кровотечения и болевого синдрома в течение первых 12 ч с момента начала терапии, для купирования кровотечения использовалось до 2 инъекций концентрата фактора VIII;
- средний эффект – минимальное уменьшение клинических симптомов кровотечения и болевого синдрома в течение первых 12 ч с момента начала терапии, для купирования кровотечения использовалось более 2 инъекций концентрата фактора VIII;
- отсутствие эффекта – отсутствие положительной динамики или усугубление клинических симптомов кровотечения, а также сохранение болевого синдрома в течение первых 12 ч с момента начала терапии, для купирования кровотечения назначалось более 2 инъекций концентрата фактора VIII.

При определении клинической эффективности профилактической терапии концентратом фактора VIII (РеФакто® AF) учитывалось наличие/отсутствие спонтанных (без травм в анамнезе) кровотечений.

Рекомбинантный концентрат фактора VIII РеФакто® AF применялся у 10 пациентов с гемофилией А (у 3 больных с тяжелой формой заболевания, у 6 – со среднетяжелой, у 1 – с легкой). Возраст пациентов составил 2-16 лет, срок наблюдения – 3-12 мес.

Три пациента с тяжелой формой гемофилии А получали профилактическую терапию препаратом РеФакто® AF в дозе 25-40 МЕ/кг 1-2 раза в неделю.

Все 10 пациентов при возникновении эпизодов кровотечений получали препарат РеФакто® AF в дозе 25-40 МЕ/кг согласно общепринятым в Украине стандартам терапии по требованию.

Всего было проанализировано 19 эпизодов кровотечений, расцененных как средние (n=11) и большие (n=8). Все они возникли вследствие травм, спонтанных кровотечений в данной группе пациентов не наблюдалось. Были зафиксированы случаи гемартрозов (n=14) и межмышечных гематом (n=5).

Побочных эффектов при применении концентрата фактора VIII (РеФакто® AF) не зафиксировано. Переносимость терапии была расценена как удовлетворительная.

Клиническую эффективность терапии концентратом фактора VIII (РеФакто® AF) при проведении по требованию (лечение эпизодов кровотечения) оценили как отличную и хорошую в 2 и 15 случаях соответственно, средняя результативность отмечена в 2 эпизодах.

При проведении профилактической терапии концентратом фактора VIII (РеФакто® AF):

- первый пациент начал терапию на фоне эпизода посттравматического гемартроза (большого эпизода кровотечения), после его купирования введение фактора VIII продолжали в профилактическом режиме. Последующих эпизодов кровотечения (как спонтанных, так и посттравматических) зафиксировано не было. Длительность профилактической терапии у данного пациента составила 8,5 мес;
- у второго пациента профилактическая терапия проводилась в течение 4 мес. Эпизодов кровотечений (как спонтанных, так и посттравматических) не наблюдалось;
- третий пациент получал заместительную терапию в течение 12 мес. Эпизодов кровотечений (как спонтанных, так и посттравматических) зарегистрировано не было.

У всех пациентов выполнен контроль наличия ингибиторных антител к фактору VIII (как перед началом терапии РеФакто® AF, так и на этапах введения, что соответствует общепринятым в Украине стандартам диагностики и контроля осложнений при проведении терапии факторами свертывания крови у больных с врожденными коагулопатиями).

Тяжелого осложнения терапии в виде появления ингибиторных антител к фактору VIII не было зафиксировано ни у одного пациента (во всех случаях уровень ингибиторных антител составлял <0,6 БЕ, что трактуется как отрицательный результат).

Первый в Украине опыт использования препарата свертывания крови – рекомбинантного концентрата фактора VIII (РеФакто® AF) – в терапии гемофилии А у детей и подростков позволяет сделать вывод о его эффективности и безопасности как в профилактическом режиме приема, так и в виде терапии по требованию.

Список литературы находится в редакции.

Напечатано при поддержке
«Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.
WUKREF0315002

Медицинский иммунобиологический препарат **РеФакто® AF (ReFacto® AF)** – фактор коагуляции крови человека VIII рекомбинантный (мороктоког альфа). Порошок для приготовления раствора для инъекций по 250, 500, 1000 и 2000 МЕ во флаконе № 1 в комплекте с растворителем по 4 мл в предварительно наполненном шприце вместе со стерильным 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 проводить 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 назначения 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 хомяка.

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 реакций гиперчувствительности аллергического типа. Необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов, получающих лечение 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 транспортными средствами и работать с потенциально опасными механизмами не проводились. При лечении препаратом РеФакто® AF детей младшего возраста может возникнуть необходимость в применении более высоких доз по сравнению с дозами, которые используются у взрослых пациентов и детей старшего возраста.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводились. Препарат нельзя сочетать с другими лекарственными средствами, включая 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 кДа, в состав которого входят 1438 аминокислот. Функциональные характеристики РеФакто® AF подобны таковым эндогенного фактора 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 свидетельство № 870/12-300200000 от 06.04.2012 г.
За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине:
03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 12. Тел.: (044) 291-60-50.