

Лечение гемофилии В: фокус на рекомбинантный фактор IX

Гемофилия В – рецессивное сцепленное с X-хромосомой расстройство коагуляции, приводящее к дефициту функционального фактора IX (FIX), одной из сериновых протеаз внутреннего пути коагуляционного каскада вторичного гемостаза. FIX синтезируется в виде одиночной полипептидной цепи, которая подвергается глубоким посттрансляционным модификациям, включая расщепление сигнального белка, образование дисульфидной связи, гликозилирование, витамин К-зависимое гамма-карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в NH₂-терминальном регионе, бета-гидроксилирование и расщепление полипептида. Основным органом, синтезирующим FIX, является печень, при этом гепатоциты секретируют FIX непосредственно в плазму. FIX протеолитически активируется фактором XIa или VIIa с образованием FIXa, который вместе с другими кофакторами (активированным фактором VIII, фосфолипидом и ионами кальция) формирует «теназный комплекс» и активирует фактор X с образованием фактора Xa – первого члена финального общего пути коагуляции, в конечном итоге ведущего к формированию фибрина с сетчатой структурой.

Гемофилия В – вторая по распространенности форма гемофилии (после гемофилии А), ее встречаемость составляет 1 на 30 тыс. рожденных живыми мальчиков во всех этнических группах. Описано множество мутаций в гене FIX, расположенном на длинном плече X-хромосомы, при этом наиболее частыми являются единичные изменения пар оснований, приводящие

к миссенс-, нонсенс-мутациям и мутациям со сдвигом рамки считывания. При гемофилии В дефицит FIX приводит к снижению концентрации функционирующего внутреннего теназного комплекса и в результате – к сниженной продукции тромбина и способности формировать и поддерживать стабильный тромб. Соответственно, склонность к кровотечениям у пациентов с гемофилией В зависит от коагулянтной активности FIX, на основании которой заболевание классифицируется как легкое (5-40%), среднетяжелое (1-5%) и тяжелое (<1%). У пациентов с легкой гемофилией патологические кровотечения наблюдаются только в ответ на хирургические вмешательства, экстракцию зубов или травмы. При среднетяжелом заболевании пролонгированные кровотечения отмечаются при относительно небольших травмах. Наконец, у больных с тяжелой гемофилией часто развиваются спонтанные кровотечения, в частности повторные гемартрозы и гематомы мягких тканей, со временем приводящие к тяжелой артропатии, контрактурам суставов и псевдоопухлям, которые, в свою очередь, становятся причиной хронической боли, сниженного качества жизни и инвалидности.

Традиционно гемофилии А и В считали клинически неразличимыми заболеваниями. Однако недавно полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с гемофилией В имеют менее тяжелый фенотип кровотечений, меньшую частоту кровотечений и лучший долгосрочный прогноз (более низкую вероятность артропластики).

Основу лечения гемофилии В составляет замещение недостающего FIX при развитии геморрагического эпизода (лечение в режиме «по требованию») или посредством регулярных инфузий несколько раз в неделю (профилактическое лечение). Для обеих стратегий ведения гемофилии В могут использоваться концентраты свертывающего фактора, полученные из плазмы (plasma-derived factor IX – pdFIX) или рекомбинантным способом (recombinant factor IX – rFIX). В настоящей работе кратко представлены уже используемые и разрабатываемые подходы к лечению гемофилии В с фокусом на применение rFIX.

После появления первых препаратов pdFIX в 1992 г. качество и продолжительность жизни пациентов с гемофилией В резко улучшились, поскольку заместительная терапия позволяла безопасно проводить хирургические вмешательства (в частности, ортопедические операции), широко использовать лечение на дому и профилактическую стратегию терапии. Первичная профилактика стала стандартным подходом к ведению больных благодаря своей способности предотвращать повреждение суставов, снижать частоту гемартрозов и кровотечений других локализаций, а также улучшать качество жизни, связанное со здоровьем.

Цель заместительной терапии при гемофилии В – достигнуть плазменного уровня FIX 60-80% при больших и 20-40% при малых кровотечениях (табл. 1). На сегодня доступно несколько препаратов pdFIX. Несмотря на то что безопасность концентратов, получаемых из плазмы, за последние 20 лет в целом улучшилась (прежде всего за счет внедрения множественной вирусной инактивации и очистки при производстве), нерешенной остается проблема потенциального содержания прионов и некапсулированных вирусов. Клонирование гена FIX в 1982 г. позволило начать разработку концентрата rFIX, продуцируемого генно-инженерными клетками яичника хомяка, и в 1998 г. препарат rFIX стал доступен для клинического применения. При его производстве культуральные среды и конечный продукт не содержат человеческих белков (включая альбумин), поэтому rFIX является полностью безопасным в отношении риска инфекции. Это важное преимущество rFIX позволило ему занять значимую нишу среди препаратов, применяющихся при гемофилии В. Недавно проведенные исследования свидетельствуют о том, что, например, в Испании приблизительно 28% пациентов получают rFIX и 64% больных – pdFIX. В отличие от гемофилии А, для лечения которой лицензировано несколько рекомбинантных препаратов, при гемофилии В доступен только один такой продукт – нонокс альфа (Бенефикс®, Pfizer).

rFIX – одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой около 55 кДа. rFIX представляет собой последовательность

из 415 аминокислот, идентичную аллельной форме Ала148 pdFIX, и имеет такие структурные и функциональные свойства, аналогичные таковым эндогенного FIX. Концентрат rFIX очищается хроматографически, для дополнительной безопасности в отношении вирусов проводится заключительная мембранная фильтрация. Тем не менее следует учитывать, что ответ на лечение в значительной степени зависит от фармакокинетики препарата у конкретного пациента, поэтому терапия должна быть индивидуализированной. Вариабельная фармакокинетика в особенности характерна для детей младшего возраста, что обусловлено прежде всего высоким объемом распределения в плазме. В любом случае в клинических исследованиях доказано, что при адекватном подборе дозы rFIX является эффективным и безопасным в купировании эпизодов кровотечений как у ранее не леченных пациентов с гемофилией В, так и у больных, уже получавших заместительную терапию. При этом rFIX ассоциируется с низкой частотой неблагоприятных событий, таких как аллергические реакции, тромбоз и развитие ингибитора (последнее является наиболее проблемным осложнением заместительной терапии гемофилии). В тех же исследованиях было продемонстрировано, что лечение rFIX не ассоциируется с такими неблагоприятными событиями, как тромбоз и передача вирусной инфекции. В таблице 2 представлены ключевые клинические исследования rFIX. В немногочисленных прямых сравнительных исследованиях pdFIX и rFIX, несмотря на более низкие показатели восстановления для рекомбинантного продукта, по терапевтической эффективности препараты были эквивалентными.

Анализ данных литературы, представленный в настоящем обзоре, свидетельствует о том, что единственный лицензированный препарат rFIX (Бенефикс®, Pfizer) демонстрирует хороший профиль безопасности и высокую эффективность в купировании и профилактике кровотечений у пациентов с гемофилией В. Профилактическое назначение rFIX является лучшей стратегией для таких больных, поскольку позволяет предотвратить геморрагическую артропатию и улучшить качество жизни. Большое значение также имеет индивидуализированный подбор дозы rFIX при планировании лечения гемофилии В с целью оптимального использования концентратов коагуляционного фактора.

По материалам статьи:

Franchini M., Frattini E., Crestani S. et al. Treatment of hemophilia B: focus on recombinant factor IX. *Biologics* 2013; 7: 33-38.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

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

WUKVEN0315002

Бенефикс – фактор свертывания крови человека IX рекомбинантный (нонокс альфа) – порошок для приготовления раствора для инъекций по 250 МЕ или 500 МЕ, или 1000 МЕ, или 2000 МЕ во флаконе по 10 мл с пробкой и сменной алюминиевой пробкой. 5 мл раствора в предварительно наполненном шприце с поршнем и колпачком насадкой. 1 флакон с порошком, 1 предварительно наполненный шприц, стерильный адаптер к флакону для приготовления раствора, стерильный набор для инфузий, 2 тампоны со спиртом, пластырь и марлевая подушечка в пластиковом контейнере.

Краткая инструкция для медицинского применения препарата

Показания. Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией В (врожденный дефицит фактора IX). **Способ применения и дозы.** Лечение следует начинать под наблюдением врача с опытом лечения гемофилии. Дозирование препарата и продолжительность заместительной терапии зависят от степени недостаточности фактора IX, локализации и тяжести кровотечения, а также от клинического состояния пациента. Для обеспечения необходимого уровня активности фактора IX рекомендуется проводить тщательный мониторинг с количественным определением активности фактора IX; дозы препарата должны быть рассчитаны с учетом активности фактора IX и фармакокинетических параметров (таких как время полувыведения и уровень восстановления), также следует учитывать клиническое состояние пациента при выборе необходимой дозы. Для введения раствора необходимо использовать набор для инфузий, входящий в комплект, поскольку нонокс альфа может адсорбироваться на внутренних поверхностях других инфузионных систем. Раствор Бенефикса следует использовать немедленно или в течение 3 ч после приготовления. **Побочное действие.** До настоящего времени не сообщалось о возникновении частых побочных реакций, связанных с применением препарата Бенефикс. Среди нечастых побочных эффектов наиболее значимыми являются: анафилактический шок, флебит и образование нейтрализующих антител. Реакции гиперчувствительности или аллергические реакции часто наблюдались у пациентов, получавших препараты, содержащие фактор IX, в том числе Бенефикс. Образование ингибиторов может проявляться в виде недостаточного клинического ответа. **Противопоказания.** Препарат противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, а также пациентам с повышенной чувствительностью к белкам хомяка. **Особенности применения.** Образование нейтрализующих антител (ингибиторов) у ранее леченных пациентов, получающих препараты, содержащие фактор IX, наблюдается нечасто. У ранее не леченных пациентов клинических данных недостаточно. Препарат содержит незначительное количество белков хомяка. Литературные данные свидетельствуют о наличии корреляции между образованием ингибиторов фактора IX и развитием аллергических реакций. Поэтому пациентам, у которых наблюдались аллергические реакции на препарат, следует обследовать на наличие ингибиторов. Необходимо отметить, что пациенты, у которых образовались ингибиторы фактора IX, могут иметь повышенный риск развития анафилаксии в ответ на введение фактора IX. Фактор IX следует применять в период беременности и кормления грудью только при наличии строгих показаний. Исследования влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с движущимися механизмами не проводились. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводились. Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, включая инфузионные растворы. Для введения препарата можно использовать только набор для инфузий, входящий в комплект, поскольку нонокс альфа может адсорбироваться на внутренних поверхностях. Не сообщалось о случаях передозировки. **Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке в сухом месте при температуре от 2 до 30 °С. Не замораживать. Приготовленный раствор следует использовать немедленно или в течение 3 ч после приготовления раствора в случае хранения при температуре не выше 25 °С. **Срок годности** – 2 года [для раствора – 5 лет].

Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению.

Информация для врачей и фармацевтов. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

Р. с. № 873/12-300200000 от 23.07.2012 г. МЗ Украины.

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.



Таблица 1. Рекомендованные дозировки концентратов FIX для лечения или профилактики эпизодов кровотечений у пациентов с гемофилией В

Тип кровотечения	Доза FIX, ед./кг
Легкие и среднетяжелые гемартрозы и гематомы	20-40
Тяжелые гемартрозы и гематомы	40-60
Внешнее кровотечение с анемией	50-100*
Среднетяжелое посттравматическое кровотечение	
Черепная травма	
Внутричерепное кровоизлияние	
Профилактика при хирургических вмешательствах*	30-40 2 р/нед
Первичная профилактика	

* При хирургических вмешательствах необходимо поддерживать уровни FIX >50% на протяжении 7-15 дней после операции.

Таблица 2. Основные клинические исследования концентратов rFIX

Авторы, год	Дизайн исследования (популяция пациентов)	Основные результаты
White et al. (1997)	Двойное слепое рандомизированное перекрестное (rFIX, n=11; pdFIX, n=11)	Значительно более низкое восстановление для rFIX. rFIX является безопасным и эффективным
Roth et al. (2001)	Проспективное с изучением фармакокинетики, эффективности и безопасности (rFIX, n=56)	Низкое восстановление. rFIX является безопасным и эффективным
Poon et al. (2002)	Ретроспективное наблюдательное (rFIX, n=126; pdFIX, n=75)	Значительно более низкое восстановление для rFIX. У мальчиков в возрасте <15 лет сниженное восстановление для обоих препаратов. Развитие ингибитора у 2 (0,8%) из 244 пациентов
Ewenstein et al. (2002)	Двойное слепое двухэтапное перекрестное (rFIX, n=43; pdFIX, n=43)	Широкая вариабельность восстановления в зависимости от препарата (сниженная для rFIX) и пациента
Kisker et al. (2003)	Двойное слепое двухэтапное перекрестное (rFIX, n=15; pdFIX, n=15)	Сниженное восстановление для rFIX. Лечение rFIX является более дорогостоящим из-за необходимости использования более высоких доз
Shapiro et al. (2005)	Открытое однокорготное (rFIX, n=63)	Восстановление зависит от возраста. rFIX является безопасным и эффективным
Lambert et al. (2007)	Двойное слепое рандомизированное перекрестное с изучением фармакокинетики (rFIX, n=34)	Восстановление, безопасность и эффективность новой формулы rFIX сопоставимы с оригинальной
Monahan et al. (2010)	Проспективное с изучением фармакокинетики, эффективности и безопасности (rFIX, n=25)	1-2 инфузии в неделю в качестве профилактики хорошо переносятся
Recht et al. (2011)	Ретроспективное с оценкой безопасности (rFIX, n=163; pdFIX, n=88; rFIX и pdFIX, n=71)	Отсутствие различий между pdFIX и rFIX по частоте аллергических реакций и развития ингибитора
Berntorp et al. (2012)	Проспективное наблюдательное когортное (rFIX, n=218)	Низкая частота серьезных неблагоприятных событий (ингибитор – 0,9%; тромбоз – 0,5%; аллергические реакции – 3,7%)