

Заместительная терапия при гемофилии: безопасность и эффективность



С. Германс

В ежегодной научно-практической конференции «Перспективы диагностики и лечения гематологических заболеваний», которая состоялась 14-15 апреля в г. Киеве, приняли участие ведущие отечественные и зарубежные эксперты. Европейским опытом лечения гемофилии (ГФ) с украинскими коллегами поделился президент Европейской ассоциации гемофилии и нарушений гемостаза (EAHAD), руководитель отдела гематологии отделения гемостаза и тромбозов Университетской клиники Святого Луки (г. Брюссель, Бельгия), член Королевского терапевтического колледжа (г. Эдинбург, Великобритания), профессор Седрик Германс.

В докладе были освещены основные вопросы лечения пациентов с ГФ: диагностика данной патологии, определение уровня VIII-IX факторов в крови, генетическое обследование, выбор концентратов и режимов для оптимальной заместительной терапии как по требованию, так и для профилактического лечения, выявление и контроль ингибиторов, выявление патологии опорно-двигательной системы на ранних стадиях; наблюдение и лечение в центрах комплексного медицинского обслуживания (центрах гемофилии).

Терапия пациентов с ГФ – сложная задача, решение которой требует участия многих специалистов, создания мультидисциплинарных команд. Пациенты с гемофилией при госпитализации в любое отделение стационара и/или при хирургическом вмешательстве должны иметь доступ к оптимальной заместительной терапии. Необходимо обеспечить тесное взаимодействие между всеми участниками лечебного процесса.

ГФ представляет собой проблему не только для пациента и его семьи, но и для системы здравоохранения в целом. Обеспечение пациентов с ГФ факторами свертывания крови отражает развитие общества: при уровне потребления фактора <1 МЕ на душу населения наблюдается сокращение продолжительности жизни пациентов с ГФ; при 1 МЕ отмечается незначительное увеличение продолжительности жизни таких пациентов, при 2-4 МЕ можно говорить о надлежащем контроле кровотечений, плановых оперативных вмешательствах, вторичной профилактике кровотечений. При показателях 5-7 МЕ становятся возможными первичная профилактика кровотечений и индукция иммунной толерантности у пациентов с ингибиторными формами ГФ (Evatt B.L., 2002).

В последнее время в европейских странах отмечается тенденция к росту потребления концентратов факторов свертывания на 5-10% в год, связанная с увеличением количества пациентов, получающих профилактическое лечение, инвазивные процедуры, а также со старением населения, улучшением качества диагностики и лечения ГФ. Ассортимент концентратов расширяется, на рынке появились концентраты с prolonged period of half-life – так называемые extended life concentrate. Подобные изменения ожидаются и в украинском здравоохранении, особенно сейчас, когда страна стремится к внедрению европейских стандартов качества диагностики и лечения заболеваний.

В настоящее время у пациентов с ГФ применяются различные режимы введения концентратов: заместительная терапия по требованию, профилактическое

введение и регулярные инфузии (в основном при хирургических вмешательствах).

На сегодняшний день при заместительной терапии по требованию при остром гемартрозе рекомендуется начальное введение фактора VIII в дозе 25-40 МЕ/кг, что подтверждается результатами недавних клинических исследований. Применение высоких доз (50 МЕ/кг) может потребоваться при более обширных кровотечениях, например посттравматических. Заместительную терапию следует начинать как можно раньше и проводить до получения удовлетворительного результата (степень доказательности В, уровень III, то есть описательные исследования, в частности сравнительные и исследования по типу «случай – контроль») (Hermans C. et al., 2011).

Профилактическое введение фактора считается оптимальным методом лечения пациентов с тяжелой ГФ А и В (Srivastava et al., 2007). Единого мнения в отношении оптимального режима профилактики на сегодня нет. С учетом периода полураспада (9-13 ч) доступных в настоящее время концентратов фактора VIII требуется 2-3 введения в неделю. Принцип профилактики предусматривает поддержание активности факторов VIII/IX в плазме крови на уровне >1% для исключения спонтанных кровотечений, в том числе гемартрозов. Больные должны самостоятельно вводить концентрат в дозе 20-40 МЕ/кг в режиме 3 р/нед или 1 раз в 2 дня. Поддержание концентрации фактора свертывания в плазме крови на уровне 2-5% достаточно для большинства пациентов и позволяет вести полноценную социально активную жизнь.

Профилактическое лечение начинают в возрасте около 1 года (первичная профилактика), до появления либо после первого эпизода кровотечения. При данном виде профилактики становится возможным нормальное психосоциальное развитие ребенка без посторонней опеки. Ранняя (в возрасте около 5 лет) и поздняя (около 10 лет) вторичная профилактика позволяет обеспечить нормальную повседневную деятельность и физическую активность. Вторичная профилактика у подростков и взрослых замедляет развитие артропатии и наступление инвалидности. У взрослых краткосрочная профилактика и лечение по требованию обеспечивают предупреждение опасных для жизни кровотечений. Не следует откладывать профилактику. У пациентов с ГФ, не получающих профилактического лечения, внутричерепное кровоизлияние случается в 20-50 раз чаще, чем у здоровых людей. Общая частота внутричерепных кровоизлияний у больных ГФ варьирует в пределах от 2,2 до 7,5%. Профилактика

также может предупреждать спонтанные жизнеугрожающие кровотечения (Antunes S.V. et al., 2003).

В настоящее время научно обосновано раннее начало профилактического лечения. Так, в рандомизированном клиническом исследовании M.J. Manco-Johnson и соавт. (2007) была показана эффективность профилактики в предупреждении кровотечений у пациентов с тяжелой формой ГФ. Мальчики (n=65) с тяжелой ГФ А в возрасте до 30 мес были рандомизированы на 2 группы: для проведения регулярных инфузий рекомбинантного фактора VIII (профилактическое лечение, n=32) и для высокодозовой терапии по требованию (при кровотечении) в дозе ≥80 МЕ/кг (n=33). Первичной конечной точкой было повреждение костной или хрящевой ткани голеностопных, коленных, локтевых суставов, определяемое с помощью рентгенографии или магнитно-резонансной томографии. По достижении возраста 6 лет нормальная структура костей и хрящей суставов отмечалась у 93% мальчиков из группы профилактического лечения и у 55% из группы терапии по требованию. При этом общее число кровотечений за год в среднем составило 18 эпизодов на фоне лечения по требованию и 1,9 случая при использовании профилактического лечения. Высокие титры ингибиторов фактора VIII отмечались только у 2 мальчиков в группе профилактической терапии. Таким образом, у пациентов с тяжелой формой ГФ А профилактическое лечение позволяет предотвратить повреждение

суставов и уменьшить частоту кровоизлияний, в том числе жизнеугрожающих (Manco-Johnson M.J. et al., 2007).

В ретроспективном исследовании оценивали эффективность профилактики в сокращении случаев кровотечений у мальчиков, получавших терапию по требованию. Было показано, что общее количество случаев кровотечения в год составило 31,1, в то время как на фоне профилактического лечения – всего 2,8. Таким образом, за указанный период профилактическая терапия позволила снизить число кровотечений практически на 90% (Smith et al., 1996).

У пациентов с ГФ по достижении 18 лет вероятность возникновения гемартроза сохраняется, при этом переход к лечению по требованию приведет к появлению гемартрозов и развитию гемофильной артропатии, в результате все преимущества вложенных в детстве финансовых и человеческих ресурсов будут потеряны как для пациента, так и для государства в целом.

Начало профилактики во взрослом возрасте результативно в аспекте снижения риска гемартроза и улучшения функции суставов. В исследовании Collins и соавт. (2009) установлено, что через 6 мес после перевода пациента с режима по требованию на профилактическое лечение значительно снизилось число эпизодов кровотечений за 1 год (табл. 1).

В настоящее время предложено несколько схем профилактической терапии пациентов с ГФ (табл. 2).

Таблица 1. Частота кровотечений при вторичной профилактике ГФ

Среднее число кровотечений у пациента (интерквартильный диапазон)	Лечение по требованию (средний период наблюдения – 192 дня; n=20)	Профилактическая терапия (средний период наблюдения – 177 дней; n=19)
	Месяцы 1-6	Месяцы 7-13
Гемартроз	15,0 (11-26)	0 (0-3)
Все кровотечения	20,5 (14-37)	0 (0-3)
Спонтанные кровотечения	13,5 (7-29)	0 (0-1)
Травматические кровотечения	2,5 (0-9)	0 (0)

Таблица 2. Современные схемы профилактики у больных ГФ

Схема	Доза фактора VIII, МЕ/кг	Частота введения	Детерминант начала профилактики
Полная доза (Мальме, Nilsson et al., 1992)	25-40	3 р/нед	Возраст
Средняя доза (Голландская схема, Fischer et al., 2002)	15-25	2-3 р/нед	Наличие кровотечения (обычно после первого случая гемартроза)
Индивидуальная доза (Канадская схема, Feldman et al., 2006)	Шаг 1: 50	1 р/нед	Возраст
	Шаг 2: 30	2 р/нед	
	Шаг 3: 25	Через день	
	Начинают с одного введения в неделю, затем вводят концентрат чаще (насколько позволяет венозный доступ)		

Заместительная терапия при гемофилии: безопасность и эффективность

Продолжение. Начало на стр. 12.

- трансфицированные последовательности;
- клеточная культура (добавление белков человеческого или животного происхождения; непрерывный и периодический процесс);
- процедуры очистки – иммуоаффинность: синтетические лиганды и моноклональные антитела (специфичность и аффинность); количество стадий (нанофльтрация);
- конечный состав (альбумин, сахароза).

Процесс производства каждого рекомбинантного концентрата фактора VIII отличается в зависимости от поколения препарата. Концентраты первого поколения характеризуются наличием животных и человеческих белков в клеточных культурах, человеческого альбумина в готовом препарате; второго поколения – наличием животных и человеческих белков в клеточных культурах и отсутствием человеческого альбумина в готовом препарате; третьего поколения – отсутствием животных и человеческих белков в клеточных культурах, промежуточных или готовых препаратах. Примером рекомбинантного фактора с максимальной степенью очистки и применением уникального процесса нанофльтрации является РеФакто® AF, зарегистрированный в Украине с 2012 г. В результате улучшения производственной очистки препарат не содержит экзогенных человеческих и животных белков, а нанофльтрация на завершающих стадиях производства обеспечивает высокую инфекционную безопасность РеФакто®

AF. Альбумин не содержится ни в клеточной культуре, ни в конечном продукте.

Следует отметить, что рекомбинантные факторы в некоторых странах имеют более низкую стоимость (удорожание плазменных препаратов связано с необходимостью многоуровневой очистки от инфекционных агентов).

Необходимость замены одного фактора свертывания другим может возникнуть при рекомендации лечащего врача, по желанию пациента, ввиду ограниченного наличия фактора, в том числе в связи с тендерными закупками. Перевод пациента с плазменного препарата на рекомбинантный должен проводиться после достоверной оценки риска возникновения ингибиторов (возраст пациента, иммунологические индикаторы, предшествующее лечение, личный или семейный анамнез появления ингибиторов). Переход может осуществляться с плазменного препарата на рекомбинантный или с одного рекомбинантного фактора на другой.

При замене препарата необходимо обеспечить надлежащее медицинское наблюдение за пациентом: оценить переносимость нового средства, провести анализ на наличие ингибиторов (до и после замены). Не следует переводить больного на новый препарат в период активности иммунной системы – в первые 50 дней экспозиции, на стадии иммунной толерантности (пациент может получать старый препарат). Травмы и операции также ограничивают возможность изменения терапевтической схемы. Немаловажным является максимально полное информирование

пациента и его семьи о новом препарате и его преимуществах.

В исследовании M. Rubinger и соавт. (2008) оценивалась частота появления ингибиторов фактора VIII у больных ГФ А после перехода на рекомбинантный фактор VIII. В исследовании приняли участие 460 взрослых и детей с ГФ А. Тестирование образцов крови на наличие ингибиторов фактора VIII проводилось в начале исследования (до перехода на рекомбинантный фактор VIII), через 12 и 24 мес. Только четверо больных имели исходный положительный титр ингибиторов. После замены препарата на рекомбинантный через 12 и 24 мес ингибиторы были обнаружены лишь у этих 4 пациентов, новых случаев появления ингибиторов в течение 2 лет терапии не отмечалось. Результаты данного исследования позволяют предположить, что замена концентрата фактора VIII на рекомбинантный не связана с риском возникновения ингибиторов.

В другом исследовании при переводе пациентов с одного препарата на другой ингибиторы появились только у одного из 96 участников с отрицательным анамнезом. До его перехода на альтернативное лечение рекомбинантным фактором VIII прошло только 3 дня экспозиции. Данные о повторном появлении ингибиторов у 16 пациентов, у которых они ранее были обнаружены, отсутствуют. Обобщенные результаты двух исследований указывают на низкий риск появления ингибиторов после начала приема рекомбинантного фактора VIII у ранее получавших лечение пациентов (Bacon C.L., 2011).

В заключение профессор Седрик Германс перечислил 10 европейских принципов лечения и перспективы диагностики ГФ (Colvin B.T., Astermark J., Fischer K. et al., 2008).

Необходимы:

- 1) центральная организация, занимающаяся вопросами ГФ и взаимодействующая с центрами на местном уровне;
- 2) национальные реестры больных ГФ;
- 3) центры комплексного медицинского обслуживания и центры лечения ГФ;
- 4) сотрудничество в области лечения ГФ;
- 5) безопасные и эффективные концентраты, обеспечивающие надлежащий уровень лечения;
- 6) амбулаторное лечение и доставка;
- 7) профилактическое лечение;
- 8) услуги специалистов и скорая помощь;
- 9) контроль появления ингибиторов;
- 10) обучение и научно-исследовательская работа.

Будущее диагностики ГФ – за пренатальным генетическим консультированием и генетическим обследованием, анализом факторов свертывания. Носители ГФ должны находиться под систематическим наблюдением, и их состояние должно мониторироваться с помощью надлежащих методов.

Подготовила **Мария Маковецкая**

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

WUKREF0316011



ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
Інновації в медицині – здоров'я нації

VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

За підтримки: Президент України
Під патронатом: Комітет Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка: Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації

Організатори: Національна академія медичних наук України, НМАПО імені П. Л. Шулги, Компанія LMT

Генеральний партнер: **TOSHIBA** Leading Innovation

MEDICA EXPO МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
PHARMA EXPO МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	30	25-27 КВІТНЯ 2017 Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б	60	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	350		750	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	11 000		100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральні стратегічні партнери: **PHARMA EXPO**, **IMF**, **AMBA**, **ACCREDITED**
Генеральні інформаційні партнери: **AMBA**, **ACCREDITED**
Генеральні інформаційні партнери: **AMBA**, **ACCREDITED**
Офіційні інформаційні партнери: **AMBA**, **ACCREDITED**
Генеральні інформаційні партнери: **AMBA**, **ACCREDITED**

З питань участі у Форумі: +380 (44) 206-10-16 @med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99 @congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
Харківський національний медичний університет МОЗ України

Щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю

«Ендокринна патологія у віковому аспекті»

24-25 листопада, м. Харків

Місце проведення конференції: Харківський національний медичний університет МОЗ України (просп. Науки, 4, корпус «Б»).

Пріоритетні питання конференції

- Вплив вікового фактора на формування та характер перебігу ендокринної патології
- Сучасні підходи до діагностики, лікування й реабілітації хворих з ендокринною патологією дитячого, підліткового, репродуктивного та похилого віку
- Удосконалення медичної допомоги населенню з ендокринною патологією з урахуванням вікових особливостей структури та перебігу ендокринопатій

За матеріалами конференції передбачено видання збірника тез.

Оргкомітет:

61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»
Тел.: (057) 700-45-39, тел./факс: (057) 700-45-38; e-mail: org@ipep.com.ua

Відповідальна особа

Козаков Олександр Вікторович
Тел.: (067) 571-86-00