



Сучасні підходи в терапії пацієнтів із дефіцитом VII фактора згортання крові



I.P. Гартовська

Вроджені порушення згортання крові є рідкісними захворюваннями, з якими лікарю майже ніколи не доводиться стикатися. Тому зустріч із таким пацієнтом, особливо на первинному етапі медичної допомоги, може стати цілковитою несподіванкою. Щоби підвищити обізнаність лікарів щодо цієї патології, компанія «Ново Нордіск» продовжує цикл онлайн-вебінарів, присвячених проблемам діагностики та лікування рідкісних порушень системи гемостазу. Цього разу про стан, пов'язаний із дефіцитом VII фактора згортання крові, розповіла голова Асоціації гематологів України, завідувачка центру гематології та трансплантації кісткового мозку КНП КОР «Київський обласний онкологічний диспансер», кандидат медичних наук Ірина Радомирівна Гартовська.

Етіологія вродженого дефіциту VII фактора

Вроджений дефіцит VII фактора (FVII) – це рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, котре супроводжується порушенням згортання крові. Чоловіки та жінки хворіють з однаковою частотою, оскільки успадкування цієї патології не пов'язане з X-хромосою. Вроджений дефіцит FVII вважається одним із найчастіших у переліку рідкісних вроджених порушень згортання крові. Залежно від особливостей змін у гені FVII може мати місце як зниження функції FVII, так і його дисфункція.

У зв'язку з наявністю великої кількості генетичних аномалій FVII захворювання може мати широкий спектр клінічних фенотипів, які знізняються за ступенем тяжкості (від епізодів серйозної геморагії до безсимптомного перебігу). Особливістю вродженого дефіциту FVII (на відміну, наприклад, від гемофілії) є відсутність чіткої кореляції між вираженістю клінічних симптомів і рівнем активності FVII у плазмі.

Відповідно до даних звіту World Federation of Hemophilia, the Annual Global Survey of Bleeding Disorders за 2012 рік, поширеність захворювання в країнах Північної Америки та Європейською регіоні становить приблизно 1 випадок на 500 тис. населення. В інших країнах захворюваність нижча, але це, найімовірніше, пов'язано з якістю діагностики.

Ген FVII розташований на 13 хромосомі. Оскільки це аутосомно-рецесивна ознака, у хворих присутня мутація в обох копіях гена. Пацієнти

можуть бути гомозиготами (дві копії однієї мутації) чи гетерозиготами (по одній копії двох різних мутацій). Особи, гомозиготні за мутацією зазначеного гена, мають виражений фенотип захворювання, натомість у гетерозиготів прояви хвороби незначні чи взагалі відсутні.

Клінічна картина

Клінічна картина вродженого дефіциту FVII практично не відрізняється від такої геморагічного синдрому при інших спадкових порушеннях згортання крові. У більшості випадків це кровотечі зі слизових оболонок (носові кровотечі, менорагії, кровотечі з ясен). Гемартрози та м'язові гематоми трапляються набагато рідше в порівнянні з іншими спадковими захворюваннями системи згортання крові, наприклад гемофіліями.

При середньотяжкому та легкому перебігу захворювання найчастіше відзначаються носові кровотечі (38,1%), менорагії (10,2%) і кровотечі з ясен (6,8%). У разі тяжкого перебігу передусім мають місце внутрішньочерепні (11%) і шлунково-кишкові (5,6%) кровотечі.

Діагностика

У разі виявлення кровотеч незрозумілого походження насамперед необхідно виконати коагулографічний скринінг. Він має включати визначення протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), тромбінового часу (ТЧ) та рівня фібриногену. Для дефіциту FVII

характерним є збільшення протромбінового часу, тоді як інші показники (АЧТЧ, ТЧ і рівень фібриногену) залишаються в межах нормальних значень.

У подальшому для верифікації наявності дефіциту FVII виконують кількісний метод визначення активності FVII із використанням спеціальних діагностичних наборів.

Лікування

Метою терапії є зупинка кровотечі та запобігання повторним кровотечам. Для зупинки кровотечі рекомендується проводити замісну терапію, спрямовану на корекцію дефіциту FVII. Для цього можна використовувати рекомбінантний активований FVII, плазмозамісний FVII, концентрат протромбінового комплексу. Головною відмінністю цих препаратів є їхній профіль безпеки.

Так, лікування рекомбінантним активованим FVII характеризується низьким ризиком розвитку тромбозів і низькою можливістю утворення інгібіторів до VII фактора. Плазмозамісний FVII у нашій країні не зареєстрований.

Концентрат протромбінового комплексу містить кілька факторів згортання, тому при його використанні ризики передозування та розвитку тромботичних ускладнень досить високі. Оскільки цей препарат виготовляється з людської плазми, існує також ризик передачі гемотрансмісивних вірусних інфекцій.

Отже, зважаючи на співвідношення «користь/безпека», доцільно використовувати саме рекомбінантний активований FVII. Цей препарат вважається на сьогодні оптимальним засобом замісної терапії для лікування та профілактики кровотеч, зумовлених дефіцитом FVII.

Замісна терапія рекомбінантним активованим FVII показана для зупинки кровотечі і їх профілактики в пацієнтів, яким планується виконання хірургічного втручання або інвазивної процедури. Відповідно до інструкції з медичного застосування препарату НовоСевен®, діюча речовина – рекомбінантний FVII активований, при дефіциті FVII рекомендована доза становить 15-30 мг/кг кожні 4-6 годин до повної зупинки кровотечі.

Дозу та частоту ін'єкційного введення для кожного пацієнта необхідно підбирати індивідуально. Наприклад, у разі сильної кровотечі перші кілька доз препарату можна вводити з проміжком 2 години з подальшим збільшенням інтервалу до 4 годин до досягнення гемостатичного ефекту.

Із профілактичною метою рекомбінантний активований FVII вводять до початку операції. Можуть знадобитися й повторні введення в післяопераційному періоді.

Безпека лікування рекомбінантним активованим FVII

У 1999 році дослідницькою групою був створений міжнародний реєстр вродженого дефіциту FVII – IF7. У 2004 році у межах цього проекту було розпочато новий реєстр – STER, у який до 2012 року було відібрано 626 пацієнтів. Мета створення реєстру STER полягала у фармакологічному

моніторингу використання рекомбінантного активованого FVII у пацієнтів із вродженим дефіцитом FVII. Було вивчено й описано лікувальні підходи та їхня ефективність при кровотечах, оперативних втручаннях, профілактичних призначеннях. Окрім того, оцінювали наявність та/або синтез інгібуючих антитіл до FVII та/або тромботичних ускладнень, спричинених проведеною терапією.

У разі використання рекомбінантного активованого FVII при виконанні хірургічних операцій кровотечі були відсутні в 38 із 41 втручання. Усі три випадки кровотеч були пов'язані з виконанням великих операцій у пацієнтів травматологічного профілю. Дві кровотечі мали місце в одного й того ж пацієнта з ознаками кровотеч в анамнезі та тяжким дефіцитом FVII. Третій випадок кровотечі розвинувся в пацієнта з легким дефіцитом FVII і наявністю кровотеч в анамнезі.

Введення малих доз рекомбінантного активованого FVII було ефективним і не супроводжувалося розвитком тромбозів.

Ефективність і безпеку рекомбінантного активованого FVII оцінювали також у ході 29 малих оперативних втручань й інвазивних процедур. При малих оперативних втручаннях не виникло жодної кровотечі, а несприятлива подія (поjava інгібіторних антитіл із максимальним титром 28 од.) мала місце лише в одному випадку.

У більшості пацієнтів для зупинки післяопераційної кровотечі достатньо було одноразового введення рекомбінантного активованого FVII.

Отже, за 8 років спостереження зі 163 випадків застосування рекомбінантного активованого FVII у режимі «на вимогу», а також його профілактичного використання при виконанні хірургічних втручань й інвазивних процедур було виявлено тільки 3 випадки тромбозу та 2 випадки утворення інгібіторних антитіл до FVII.

Інші гемостатичні препарати

Крім специфічної гемостатичної та замісної терапії, в лікуванні пацієнтів із дефіцитом FVII можна використовувати додаткові лікарські засоби – транексамову кислоту, естроген/прогестерон, фібриновий клей.

Антифібринолітик транексамова кислота показана для короткотривалого використання за наявності кровотечі чи ризику кровотечі. Вона може застосовуватися при тяжких післяпологових кровотечах, а також може бути ефективною в разі кровотеч зі слизових оболонок чи оперативних втручань на органах ротової порожнини. Для запобігання хірургічним або акушерським кровотечам транексамова кислота має бути призначена не пізніше ніж за 2 години до операції чи пологів для досягнення пікових значень у плазмі під час проведення маніпуляції.

Гормональну терапію доцільно застосовувати в жінок із тяжкими рецидивуючими матковими кровотечами, а також із метою зменшення менструальних кровотеч.

Фібриновий клей може бути ефективним для забезпечення місцевого гемостазу.

НовоСевен® – швидкий контроль кровотеч зі сприятливим профілем безпеки¹



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®)***

Реєстраційне посвідчення № UA/5178/01/04, № UA/5178/01/05. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1225 від 10.11.2016

Склад: діюча речовина: ертасог альфа (активованого) (rFVIIa); 1 флакон містить 2 мг (100 КМО) або 5 мг (250 КМО) ептакогу альфа (активованого); допоміжні речовини: натрію хлорид; кальцію хлорид; дигідрат; гліцилліцин; полісорбат 80; метонін; сахароза; маніт (E421). Після розчинення продукт містить 1 мг/мл ептакогу альфа (активованого) після відновлення з розчинником. Розчинник: гістидин, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** ліофілізований порошок білого кольору. **Фармакологічна група.** Гемостатичні засоби. Фактори згортання крові. Код АТХ B02B D08. **Показання.** Лікування кровотеч і їх профілактика при хірургічних втручаннях або при інших інвазивних процедурах у пацієнтів з такими захворюваннями: уроджена гемофілія з рівнем інгібіторів факторів коагуляції VIII або IX > 5 BU (одиниць Бетезда); уроджена гемофілія з вираженою реакцією на введення факторів VIII або IX в анамнезі; набута гемофілія; уроджений дефіцит VIII фактора; тромбастенія Гланцмана з антитілами до GP IIb/IIIa і/або HLA I резистентністю до переливання тромбоцитів у минулому або у даний час. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, а також до білків мишеї, хом'яків або корів. **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або кровотеч.

Побічні реакції. Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Загальні розлади та стан місця введення. Розлади з боку імунної системи. Лабораторні дослідження. Розлади з боку нервової системи. Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини. Розлади з боку судинної системи.

Термін придатності. 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати.

Матерія відпуску. За рецептом.

Виробник/завантажувач. А/Т Ново Нордіск/ Novo Nordisk A/S.

Дата останнього перегляду: 17.02.2020.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®). 2. Huth-Kuhne A. et al. Haematologica 2009;94(4):566-575.

3. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010;3:161. 4. Hedner U. Blood Rev 2015;29(51):54-58.

*Ново Нордіск

***НовоСевен – ептакогу альфа

****Інформацію подано скорочено. Будь-яка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначати препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики

UKR.NS.02.12.2020

ДОВІДКА «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку рекомбінантний активований FVII представлений препаратом НовоСевен®, який на сьогодні вважається засобом для лікування кровотеч і їх профілактики при хірургічних втручаннях або інших інвазивних процедурах у пацієнтів із такими захворюваннями:

- уроджена гемофілія з рівнем інгібіторів до факторів коагуляції VIII або IX >5 BU;
- уроджена гемофілія з вираженою реакцією на введення факторів VIII або IX в анамнезі;
- набута гемофілія;
- уроджений дефіцит VII фактора;
- тромбастенія Гланцмана з антитілами до GP IIb/IIIa та/або HLA I резистентністю до переливання тромбоцитів у минулому чи тепер.

Підготував В'ячеслав Килимчук