

# Сучасні можливості профілактики та зниження частоти кровотеч у дітей і дорослих із гемофілією А

17-18 грудня відбулась X науково-практична конференція з міжнародною участю «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань». Експерти з різних регіонів України, а також з Німеччини, Італії, Іспанії, Австрії, Греції, Швейцарії, клініцисти та спеціалісти-початківці обговорили сучасні тенденції ведення хворих і лабораторного супроводу в гематології. Одним з актуальних питань стало висвітлення нових можливостей лікування хворих на гемофілію.



Глобальний медичний директор з питань гемофілії компанії Novo Nordisk (Швейцарія) Бріджит Бренд-Штауфер представила оновлену інформацію про клінічні дослідження із вивчення застосування туроктокогу альфа при гемофілії.

— Туроктоког альфа (препарат НовоЕйт, фармацевтична компанія Novo Nordisk, Данія) — людський рекомбінантний фактор згортання крові VIII, структура якого є ідентичною структурі активованого людського фактора згортання VIII. Молекула туроктокогу альфа є поліпептидом і складається з важких ланцюгів та легкого ланцюга, поєднаних ковалентним зв'язком. Важкий ланцюг ендogenous фактора VIII містить домен В, який також є у складі туроктокогу альфа, проте у скороченому вигляді, що сприяє покращенню щільності згортання та при цьому не пливає на його функцію (рис. 1).

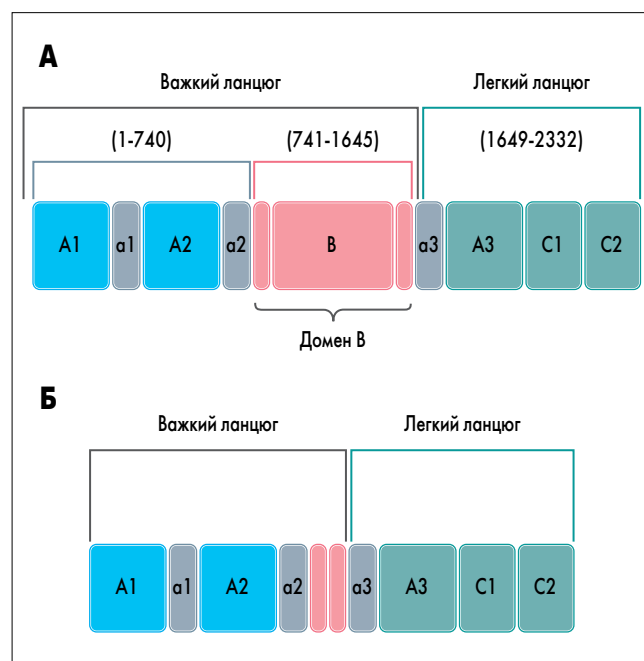


Рис. 1. Структура людського фактора згортання VIII (А) та туроктокогу альфа (Б)

Туроктоког альфа є високоочищеним продуктом, процес очищення якого проходить 5 етапів, одним із них є нанофільтрація. Структура молекули препарату та наявність у його складі метіоніну, який протидіє окисненню, а також сахарози та хлориду кальцію, що сприяють його захисту від агрегації та руйнування, зумовлює фізичну та хімічну стабільність туроктокогу альфа впродовж  $\leq 3$  місяців при температурі  $\leq 40$  °С. При низьких температурах (2-8 °С) препарат зберігається до 30 місяців. Після розведення термін зберігання становить до 2 годин у США та до 4 годин у Європі.

Туроктоког альфа вивчали впродовж більш ніж 10 років у 47 країнах світу. Безпека тривалого застосування й ефективність препарату для профілактики та лікування кровотеч у попередньо лікованих дорослих і дітей із тяжкою формою гемофілії А (рівень фактора VIII  $\leq 1\%$ ) була продемонстрована у тривалому розширеному дослідженні III фази Guardian 2. Це дослідження об'єднало хворих, які брали участь у дослідженнях I фази Guardian 1 та Guardian 3 і вирішили продовжити профілактичне застосування туроктокогу альфа (133 пацієнти підліткового та дорослого віку і 55 дітей віком до 12 років). Крім цього, було включено 12 пацієнтів із дослідження I фази

РК, в якому вивчалась фармакокінетика препарату, та ще додатково 13 пацієнтів. Первинною кінцевою точкою дослідження була поява інгібіторів до факторів замісної терапії. Ефективність оцінювали шляхом аналізу середньорічної частоти кровотеч (СЧК) на тлі профілактики, гемостатичної відповіді на лікування та кількості ін'єкцій, необхідних для припинення кровотечі. Таким чином, 213 дорослих і дітей із 19 країн світу перебували під спостереженням упродовж 6 років (753 пацієнто-років). 207 пацієнтів отримували профілактичні дози туроктокогу альфа (НовоЕйт), а саме — 20-50 МО/кг маси тіла через день або 20-60 МО/кг 3 рази на тиждень. Для 27 пацієнтів профілактична доза фактора VIII становила 40-60 МО/кг 2 рази на тиждень чи кожного 3-го дня. Решта 19 пацієнтів отримували фактор VIII у дозі 20-50 МО/кг із лікувальною метою.

СЧК складала 5,33 кровотечі на пацієнта на рік для дітей та 6,50 — для дорослих у дослідженнях Guardian 3 та 1 відповідно. Згідно з результатами дослідження Guardian 2, опублікованими 30 червня 2016 р., цей показник дорівнював 2,44, що демонструє профілактичну дію туроктокогу альфа. Загалом медіана СЧК становила 3,02 та 3,66 кровотечі на рік у дослідженнях Guardian 3 та 1 відповідно, а у дослідженні Guardian 2 — лише 1,37 (S.R. Lentz et al., 2018; S.R. Lentz et al., 2013; R. Kulkarni et al., 2013). Рівень успішності контролю кровотечі був високим у всіх трьох групах та склав 92,1% у дітей, 80,8% у дорослих і в цілому 90,2%. У 88,2% випадків 1-2 ін'єкцій туроктокогу альфа було достатньо для досягнення контролю кровотечі (S.R. Lentz et al., 2013). Загальна медіана СЧК в суглоби становила 0,70, а для несуглобових кровотеч — 0,28 кровотечі на пацієнта на рік (S.R. Lentz et al., 2013). При цьому у дітей кровотечі частіше були травматичними, в той час як у дорослих — спонтанними (рис. 2; S.R. Lentz et al., 2013). Неопублікований post-hoc аналіз продемонстрував, що профілактика кровотеч із використанням туроктокогу альфа (НовоЕйт) дозволяє досягти СЧК 3,08 у пацієнтів різного віку, що майже вдвічі менше показника в анамнезі цих же пацієнтів, коли профілактику кровотеч у них здійснювали плазматичним препаратом, а СЧК сягала 5,53.

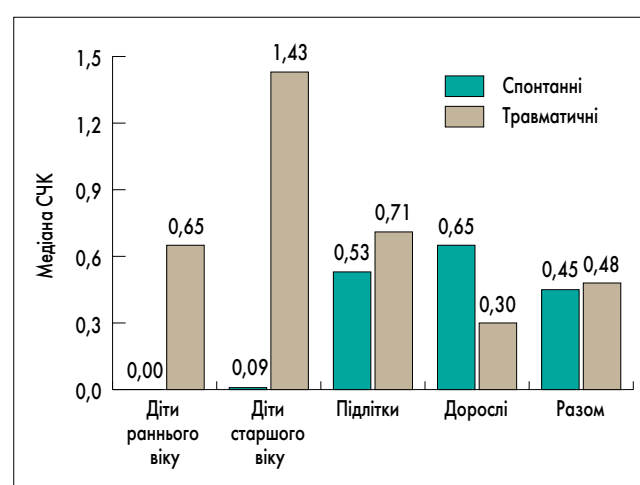


Рис. 2. Загальна частота спонтанних і травматичних кровотеч

Щодо безпеки препарату НовоЕйт, то при його застосуванні жодного інгібітора фактора VIII не було зареєстровано. Найчастішим побічним явищем був назофарингіт, який виникав у 14,6% пацієнтів. Повідомлялось про розвиток кількох серйозних побічних ефектів у 39 пацієнтів, проте всі окрім одного були визнані такими, що не пов'язані із препаратом (S.R. Lentz et al., 2018).

У дослідження Guardian 4 були включені раніше не ліковані пацієнти. Інгібітори фактора VIII утворились у 25 із 58 хворих, що склало 43,9% (95% довірчий інтервал — ДІ — 30,2-56,8), при цьому у 27,6%, а саме у 16 із 58 осіб (95% ДІ 16,7-40,9), титри інгібіторів були високими. У групі з високим ризиком генної мутації частота утворення інгібіторів сягала 56,1% (у 23 із 41 пацієнта), тоді як у групі низького ризику вони виявлені лише в 1 (6,7%) із 15 хворих. Зважаючи на те, що дослідження із включенням раніше не лікованих пацієнтів мають істотні обмеження, у липні 2015 р. Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) було скасовано необхідність їх проведення для реєстрації подібних препаратів (H. Yaish et al., 2020).

Безпеку використання туроктокогу альфа (НовоЕйт) після реєстрації препарату вивчали у дослідженні Guardian 5, яке тривало від червня 2014 до січня 2020 р. та охопило 69 пацієнтів. Особливістю цього дослідження була можливість включення хворих із рівнем фактора VIII  $\leq 2\%$ , чоловіків із  $\geq 150$  днями експозиції препарату та осіб із наявністю інгібіторів фактора VIII в анамнезі. Результати свідчать про повну відсутність інгібіторів впродовж майже 9000 днів експозиції.

Туроктоког альфа (НовоЕйт) продемонстрував свою 100% ефективність у профілактиці кровотеч під час хірургічних втручань. Загалом було проведено 41 хірургічне втручання, 13 із яких — ортопедичні. Вік пацієнтів варіював від 4 до 59 років. Крім них, 7 оперативних втручань, серед яких було і видалення інтрацеребральної гематоми, виконано в рамках дослідження Guardian 5 (E. Santagostino, 2015).

Ефективність препарату НовоЕйт у клінічній практиці була оцінена у Великобританії. Навесні 2017 р. пацієнтів із тяжкою гемофілією із рівнем фактора VIII  $\leq 1\%$  перевели на терапію туроктокогом альфа (НовоЕйт). Спостереження тривало до червня 2019 р., а порівняння проводили після отримання достатньої кількості даних про використання препарату впродовж  $\geq 6$  місяців. У 130 пацієнтів після переходу на НовоЕйт медіана СЧК складала 2,3 (0,0-6,1), а середньорічна частота суглобових кровотеч — 1,5. У межах переходу отримали 0%, що свідчить про зрівняну ефективність препарату НовоЕйт з такою інших препаратів фактора VIII, які пацієнти отримували раніше (табл.; B. Palmer et al., 2020).

Таблиця. Порівняння СЧК у пацієнтів до та після переходу на терапію туроктокогом альфа

Вік (років)	Пацієнти (n)	Медіана	До переходу	Після переходу	Зміни в межах переходу (%)
До 18 років	23	Медіана	1,1	1,1	0,0
$\geq 18$ років	85	Медіана	1,9	2,3	0,0
Разом	108	Медіана	1,4	2,1	0,0*

\*Пацієнти, які не надіслали даних, не оцінювались.

Отже, туроктоког альфа (НовоЕйт) є єдиним рекомбінантним фактором VIII, який зберігає стабільність при температурі  $\leq 40$  °С, що забезпечує гнучкість умов зберігання для пацієнтів із різним способом життя. НовоЕйт добре переноситься та є ефективним у щоденній клінічній практиці.

Продовження на стор. 28.

## Сучасні можливості профілактики та зниження частоти кровотеч у дітей і дорослих із гемофілією А

Продовження. Початок на стор. 27.



Завідувач онкогематологічного відділення Миколаївської обласної дитячої клінічної лікарні, асистент кафедри педіатрії № 3 з післядипломною підготовкою Одеського національного медичного університету Михайло Васильович Адиров представив власний клінічний досвід використання туроктокогу альфа у педіатричній практиці.

### Клінічний випадок 1

Дитина віком 3 місяці госпіталізована у відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії (ВАЛІТ) Миколаївської обласної дитячої клінічної лікарні зі скаргами на сонливість, відсутність апетиту та виражене зниження рухової активності, особливо лівих кінцівок.

Із анамнезу відомо, що 7 днів тому дитина отримала незначну травму голови під час посадки у легковий автомобіль, перебуваючи при цьому на руках у матері. Зі слів батьків, дитина навіть не заплакала. Через 5 днів з'явилися помірна кволість і зниження рухової активності.

На момент госпіталізації у ВАЛІТ стан дитини розцінювався як вкрай тяжкий, що було зумовлено вираженою пригніченістю свідомості (кома 3), наявністю дещо церебраційних познотонічних реакцій, розладом дихання за типом патологічного, у зв'язку з чим дитина була переведена на штучну вентиляцію легень. Окрім цього, у дитини з'явилися ознаки кардіодепресії, внаслідок чого було розпочато підтримку гемодинаміки інфузією допаміну 5 мкг/кг за 1 хв та адреналіну 0,1 мкг/кг за 1 хв. При оцінюванні лабораторних показників була виявлена виражена гіпокоагуляція, зокрема активований частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ) та протромбіновий час (ПЧ) не визначались, фібриноген не випадав. В ургентному порядку були виконані комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку.

При КТ (рис. 3) було виявлено картину субдуральної гематоми, що відповідало клінічній картині від появи перших неврологічних проявів через певний час після травми. Як відомо, субдуральна гематома формується через венозну кровотечу, яка не є інтенсивною, що і зумовлює повільне наростання симптоматики із тривалим латентним періодом. Поступово субдуральна гематома спричиняє розвиток дислокаційного синдрому головного мозку.

Враховуючи отримані дані лабораторних та інструментальних досліджень, було встановлено первинний діагноз геморагічна хвороба новонароджених, пізня форма, тяжка, внутрішньочерепний травматичний крововилив. На фоні інтенсивної терапії було розпочате введення дитині 75 мл свіжозамороженої плазми (СЗП) 2 рази на добу разом з інгібіторами фібринолізу. Впродовж декількох днів стан дитини залишався стабільним. Відмічалась корекція ПЧ та фібриногену,

проте АЧТЧ залишався подовженим, що й зумовило необхідність перегляду діагнозу. Було встановлено підозру на розвиток у дитини гемофілії А, внаслідок чого її було переведено на терапію активованим фактором згортання VII по 0,5 мг через кожні 4, 6 та 8 годин в 1-шу, 2-гу та 3-тю добу відповідно та 2 рази на день у 4-5-ту добу. Враховуючи неможливість подальшого застосування СЗП у великих об'ємах, що перевантажувало об'єм циркулюючої крові, було прийнято рішення перевести дитину на введення рекомбінантного фактора VIII (НовоЕйт) у дозі 250 МО 2 рази на добу протягом 14 днів. Після ВАЛІТ дитину було переведено на лікування у відділенні неврології. Діагноз тяжкої форми гемофілії А згодом був підтверджений, з чим сьогодні дитина і перебуває на спостереженні та лікуванні.

### Клінічний випадок 2

Пацієнт віком 5 років, діагноз – гемофілія А, тяжка форма. Незважаючи на те що рівень фактора VIII становив 5,6%, тяжкість стану була зумовлена рецидивними крововиливами у суглоби із формуванням цільового суглоба, рецидивними тривалими носовими кровоточами та спонтанними гемартрозами. Двічі на рік хворий проходить обстеження на виявлення інгібіторів фактора VIII із отриманням негативного титру. Важливим аспектом є те, що дитина мешкає на відстані 240 км від обласного і 40 км від районного центру та має обмежений доступ до медичної допомоги, особливо в умовах COVID-19, тому батькам видається необхідна кількість фактора VIII. Проте потреба їздити тричі на тиждень у районний центр для введення препарату зумовлює низьку прихильність до терапії. Відкритим також залишається питання оптимального режиму дозування, достатнього для профілактики кровотеч. Згідно із стандартним протоколом Malmo, дитина має отримувати фактор VIII по 600-960 МО (1000 МО) тричі на тиждень, а за низькодозовим протоколом Utrecht – 360-620 МО (500 МО) тричі на тиждень. Проте навіть при введенні цьому пацієнту 1000 МО тричі на тиждень ефективність лікування була недостатньою, і дитина все ж мала 4 гемартрози за 6 місяців. Враховуючи вищезазначені чинники, був запропонований індивідуальний режим дозування із введенням дитині 1500 МО туроктокогу альфа (НовоЕйт) двічі на тиждень. Така схема дозволила досягти високої ефективності терапії, а саме відсутності проривних кровотеч, спонтанних крововиливів, та сприяла підвищенню фізичної активності дитини. Була досягнута висока прихильність до терапії та зменшилось економічне навантаження на систему охорони здоров'я.

Вибір туроктокогу альфа (НовоЕйт) був зумовлений насамперед портативністю, температурною стабільністю та хорошою переносимістю препарату.

Таким чином, туроктоког альфа (НовоЕйт) є ефективним препаратом для профілактики кровотеч у дітей із гемофілією, який забезпечує легку реконституцію та широкий спектр дозувань.



Доповідь «Практичний досвід використання туроктокогу альфа (НовоЕйт) для домашнього лікування у дорослих пацієнтів» представила завідувачка відділення гематології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, кандидат медичних наук, доцент Наталія Любомирівна Глушко.

– Поширеність серед дорослого населення в Івано-Франківській області станом на 1 січня 2020 р. гемофілії А становить 3,65 на 100 тис. населення (40 пацієнтів), гемофілії В – 0,91 на 100 тис. населення (10 пацієнтів) та хвороби Віллебранда – 1,46 на 100 тис. населення (16 осіб).

Як відомо, кровотечі при гемофілії слід зупиняти якомога швидше, бажано в межах 2 годин. За можливості рекомендується лікувати пацієнтів у домашніх умовах та не гаяти час на їх транспортування. Таким чином, негайний доступ до факторів згортання є ключовим аспектом успішної терапії при кровотечах.

Доступна діагностика гемофілії, у тому числі вивчення фармакокінетики та фармакодинаміки препаратів, на державному рівні сьогодні відсутня. В Україні немає також доступного реабілітаційного лікування пацієнтів з гемофілією та загальнодержавного правового врегулювання видачі ін'єкційних препаратів для введення у домашніх умовах.

Важливим завданням є впровадження профілактики у пацієнтів дорослого віку. Із цією метою було проведено Школу гемофілії, на якій обґрунтували необхідність здійснення обстежень на рівень факторів згортання, наявність інгібітору та вірусних гепатитів, загальноклінічних обстежень, а також навчали пацієнтів вводити фактори згортання в домашніх умовах із видачею відповідних сертифікатів. Школу проводили спільно із Всеукраїнським товариством гемофілії, а до її роботи залучали пацієнтів, лікарів, провідних фахівців, а також адміністрацію області та лікарні.

Для вирішення питання із нестачею реактивів у ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», який є провідною установою та найближчим науково-консультативним центром, було проведено активне залучення компаній-виробників. Проте актуальною залишалась проблема відсутності достатньої кількості холодильників для зберігання факторів згортання крові.

Врешті у березні 2018 р. в Івано-Франківській області було розпочато профілактичне лікування пацієнтів з гемофілією. На той час було охоплено 14 хворих на гемофілію А та 6 хворих на гемофілію В. Вже у 2019 р. кількість пацієнтів із гемофілією А, які після обстеження змогли отримати профілактичне лікування (як і 5 осіб із гемофілією В), зросла до 30. Варто зауважити, що хворі із гемофілією А були забезпечені препаратом на 100%, тоді як хворі із гемофілією В – лише на 20%.

Найбільші труднощі виникли у 2020 р. у зв'язку зі значними обмеженнями транспортного сполучення у період пандемії, необхідністю самоізоляції та суворого дотримання карантину, а також страхом зараження COVID-19. При розвитку у пацієнтів з гемофілією COVID-19 та необхідності стаціонарного лікування виникла проблема зберігання препаратів факторів згортання у «ковідних стаціонарах».

Отже, вимогами до ідеального препарату фактора згортання є його портативність, зручне дозування, безпека та, що особливо важливо у сучасних реаліях, – можливість зберігання без холодильника.

Проблема відсутності належних умов зберігання препаратів факторів згортання є актуальною не лише для України. Мережеве опитування пацієнтів із гемофілією А та осіб, які за ними доглядають, проведене у США та Канаді, продемонструвало, що 48% опитаних осіб замовляють препарат щомісяця у зв'язку із відсутністю додаткових холодильників для їх зберігання. 8% повідомили про часте прострочення продукту фактора VIII до застосування. Проблемою також була необхідність зберігання препарату у холодильнику під час подорожей та його перенесення у термоізоляційній сумці. Таким чином, 80% пацієнтів надавали перевагу фактору VIII, який може зберігатись за вищої температури. Саме гнучкість умов зберігання фактора VIII та зменшення частоти введення є ключовими аспектами вибору продукту в Європі, Японії та Латинській Америці.

Отже, портативність є дуже важливою характеристикою продукту фактора VIII. Вона впливає на доступ пацієнтів до лікування у разі негайної потреби зупинки кровотечі. Пацієнти, які зберігають препарат у холодильнику, менше задоволені лікуванням та більш обмежені у подорожах і щоденній активності. НовоЕйт (туроктоког альфа) – один із зареєстрованих рекомбінантних препаратів фактора згортання крові VIII – представлений у шести дозуваннях від найнижчого (250 МО) до найвищого (3000 МО). Він характеризується стабільною формулою завдяки структурі та добре збалансованим допоміжним речовинам, у тому числі метіоніном і сахарозою. Лікарський засіб НовоЕйт (туроктоког альфа) пропонує пацієнтам стабільність за температури вищої за кімнатну ( $\leq 40^{\circ}\text{C}$ ) до 3 місяців.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

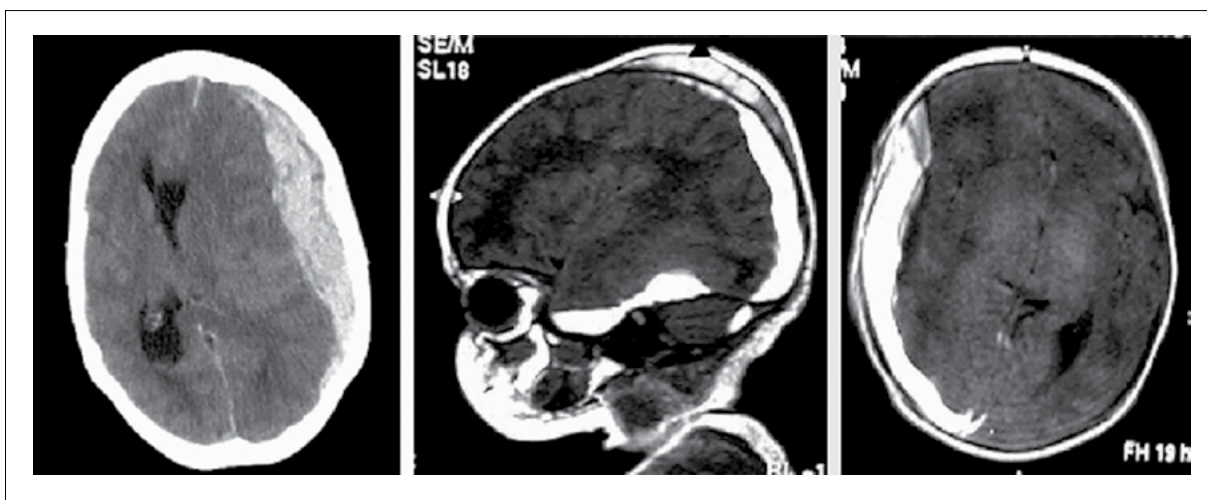


Рис. 3. КТ: картина субдуральної гематоми у дитини

