Шунтуючі препарати в лікуванні інгібіторної форми гемофілії

О.В. Стасишин

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Львів, Україна

За останні 70 років відбулися колосальні зміни в підходах, оцінці, доступності терапії та якості життя пацієнтів із гемофілією. Якщо раніше основною метою лікування хворих на гемофілію було зниження ризику смерті внаслідок неконтрольованої кровотечі, то сьогодні всі сили спрямовані на те, щоб покращити якість життя хворих. Однак, незважаючи на всі успіхи в гематології, й досі залишається проблемним питання розвитку інгібіторної форми гемофілії (ІФГ) на фоні замісної гемостатичної терапії концентратами факторів згортання крові VIII (IX). Відповідно до сучасних рекомендацій, лікування пацієнтів з ІФГ необхідно розглядати у двох аспектах. По-перше, у забезпеченні гемостазу під час гострих геморагічних епізодів та, по-друге, повному видаленні інгібітора [1]. Основним методом ерадикації інгібітора є, як відомо, індукція імунної толерантності (ІІТ), що характеризується введенням препаратів FVIII або FIX у високих дозах доти, поки організм не привчиться розпізнавати лікування без реакції на нього [2]. При успішному завершенні цього курсу лікування пацієнти повертаються на замісну гемостатичну терапію FVIII/FIX. Наявні дані свідчать, що ІІТ успішна у близько 70% пацієнтів з ІФГ, зазвичай із низьким/низькорегуючим інгібітором (0,6–<5 БО/мл). У разі неефективності ІІТ, наприклад у пацієнтів із високим/високорегуючим титром інгібітора (≥ 5 БО/мл) або неможливості проведення ІІТ, пацієнтам з ІФГ лікування кровотеч можна проводити препаратами з «обхідним» або шунтовим механізмом дії. До таких засобів відносять два препарати: антиінгібіторний коагуляційний комплекс (аРСС) та рекомбінантний активований FVII (rFVIIa), які мають тривалу історію застосування, зокрема як супровід ІІТ (табл. 1).

Лікування препаратами із шунтовим механізмом дії починає свій відлік із 1977 р., коли вперше на фармацевтичний ринок Європейського Союзу вийшов препарат аРСС, у тому ж році він був включений до Бонського протоколу ІІТ, у 1986 р. — затверджений до застосування в США, а в 2013 р. отримав дозвіл FDA на профілактичне лікування гемофілії А і В у пацієнтів з інгібітором [3, 4]. Застосування рекомбінантних препаратів починає свій відлік з початку 2000-х років, коли на міжнародному фармацевтичному ринку були представлені перші рекомбінантні препарати факторів згортання крові, одним з яких був rFVIIa. Сьогодні обидва препарати зарекомендували себе як ефективні засоби в лікуванні епізодів кровотечі у хворих на ІФГ [5].

Клінічний ефект препаратів із шунтовим механізмом дії базується на індукції або відновленні недостатнього тромбіноутворення, шляхом складних взаємодій з ендогенними факторами згортання крові та тромбоцитами. аРСС за будовою становить проферментні форми прокоагулянтів, такі як FII, FVII, FIX і FX, а також слідові кількості їхніх активованих форм та антикоагулянтного білка С у фізіологічно збалансованому співвідношенні. Крім того, в його складі наявні невелика кількість коагуляційних кофакторних білків FV, FVIII та білка S, а також інгібітор шляху тканинного фактора [7]. У комплексі всі ці складові дають змогу ефективно активувати систему плазменного гемостазу і, відповідно, викликати гемостатичний ефект у місці ураження судини (рис. 1).

Механізми, що забезпечують гемостатичний вплив аРСС:

- активація спільного шляху згортання в результаті формування і впливу протромбіназного комплексу;
- активація внутрішнього шляху згортання, за допомогою якого відбувається тромбінзалежна активація за принципом зворотного зв'язку;
- активація зовнішнього шляху гемостазу за рахунок FX-залежної активації FVII і подальшої FVIIa-залежної активації FX.

rFVIIa діє локально в місці пошкодження судини, де виділяється тканинний фактор і виявляються активовані тромбоцити, що ініціює процес гемостазу, викликаючи утворення невеликих кількостей тромбіну. Безпосередня дія rFVIIa представлена активацією FX на поверхні активованих тромбоцитів. FXa в комплексі з FVa спричиняє утворення більшої кількості тромбіну, що в подальшому призводить до появи стабільної гемостатичної пробки в місці ушкодження судини. Шунтовий механізм дії препарату реалізується за рахунок підвищеної більше ніж у 1000 разів концентрації FVIIa у плазмі крові.

Сьогодні дані літератури свідчать, що препарати із шунтовим механізмом дії є ефективними засобами лікування у разі кровотеч у пацієнтів із ІФГ (табл. 2). Відповідно до результатів міжнародних досліджень, ефективність цих двох препаратів приблизно однакова і становить близько 80%, суттєво різниця полягає у періодах напіврозпаду. Так, для препарату rFVIIa він становить 2–3 год, аРСС — 8–12 год.

Очевидно, що ефективність препаратів пов'язана з багатофакторним механізмом їх дії, забезпечуючи тим самим високу ефективність і тривалість клінічного ефекту препаратів, що підтверджено низькою клінічних досліджень [8–11]. Зокрема, ефективність і безпеку аРСС стосовно профілактики та усунення кровотеч у пацієнтів з ІФГ А та В підтверджено у проспективному мультицентровому дослідженні Pro-FEIBA, результати якого продемонстрували, що у па-

Таблиця 1 Порівняння препаратів із шунтовим механізмом дії [6]

Препарати із шунтовим механізмом дії		
Показник	аРСС	rFVIIa
Показання	Лікування у разі спонтанних кровотеч у пацієнтів з ІФГ А та профілактики кровотеч під час хірургічних втручань. Профілактика кровотеч у хворих з гемофілією А і високим титром інгібітора та частими гемартрозами	Лікування у разі кровотеч у пацієнтів з ІФГ. Лікування у разі кровотеч із набутотою гемофілією. Лікування у разі кровотеч у пацієнтів із тромбастенією Гланцмана
Гемостатичні компоненти	FII, FIX, FX, FVIIa, FXa	FVIIa
Механізм дії	Активація FX і FII	Активація FX на поверхні тромбоцитів
Період напіврозпаду, год	8–13	2–3
Об'єм розчину для однієї інфузії, мл	90	5
Дозування	50–100 Од./кг маси тіла кожні 8–12 год	90–120 мкг/кг через 2–3 год
Рекомендована доза для профілактики	80 Од./кг 3 рази на тиждень	90–270 мкг/кг/добу
Ефективність, %	62	45–59

Таблиця 2 Профілактична терапія пацієнтів з ІФГ

Рекомендовані дозування препаратів із шунтовим механізмом дії під час/поза ІІТ		
Показник	Під час ІІТ	Поза ІІТ
rFVIIa	Короткотривала профілактика до 3 міс у режимі дозування 90 мкг/кг 1 раз на добу	Короткотривала профілактика до 3 міс у режимі дозування 90 мкг/кг 1 раз на добу
аРСС	Доза 50–100 Од./кг кожні 12 год до зниження титру інгібітора <2 БО	Доза 30–100 Од./кг 3 рази на тиждень або через день

Рисунок Механізм дії аРСС.

цієнтів, яким вводили аРСС у дозі 85 МО на 1 кг маси тіла, відзначали суттєве зниження частоти всіх епізодів кровотеч на 62%, гемартрозу — на 61% та крововиливів у суглоби-мішені — на 72% [12]. Результати нещодавно проведеного дослідження PROOF продемонстрували, що терапія аРСС у дозі 85±15 МО асоційована зі значно меншою кількістю кровотеч — як при профілактичному, так і при епізодичному введенні препарату. Також результати свідчать, що аРСС значно зменшував кількість спонтанних кровотеч, запобігаючи тим самим розвитку або прогресуванню гемофілічної артропатії та покращуючи якість життя пацієнтів [13].

Гемартроз — одне з найнебезпечніших ускладнень гемофілії, що може призвести до артропатії, яка є основною причиною захворюваності та інвалідизації у пацієнтів із гемофілією. Порівняно з пацієнтами без інгібіторів пацієнти з ІФГ не мають підвищеного ризику кровотеч. Однак з їхніми кровотечами важче впоратися, що ускладнює лікування пацієнтів, особливо під час хірургічного втручання та підвищує ризик розвитку ускладнень, включно з прогресуванням захворювання суглобів до кінцевої стадії. Відповідно до сучасних рекомендацій, застосування обхідних (шунтуючих) препаратів є перевіреним ефективним стандартом лікування пацієнтів з інгібіторами при операційних втручаннях.

Таким чином, у разі неуспішності або неможливості проведення ІПТ у пацієнтів з ІФГ запобігання кровотечам можна проводити препаратом із шунтовим механізмом дії, таким як аРСС, який має тривалу історію застосування та продовжує займати важливе місце в комплексній терапії пацієнтів з інгібіторами і рекомендований для профілактичного. Крім того, сучасні рекомендації регламентують призначення обох препаратів із шунтовим механізмом дії при хірургічних втручаннях, з метою зниження ризику розвитку кровотеч у пацієнтів з ІФГ.

За підтримки ТОВ «Такеда Україна»
VV-MEDMAT-37955

Список використаної літератури/References:

1. Krasivska V.V., Stasyshyn O.V. (2012) Pathological inhibitors of blood coagulation: distribution, diagnosis, clinical manifestations and treatment. UMJ, 4: 162–168. (In Ukr.).
2. Brackmann H.-H., White 2nd G.C., Berntorp E. et al. (2018) Immune tolerance induction: What have we learned over time? Haemophilia, 24(Suppl. 3): 3–14. doi: 10.1111/hae.13445
3. Rota M., Cortesi P.A., Crea R. et al. (2017) Thromboembolic event rate in patients exposed to anti-inhibitor coagulant complex: a meta-analysis of 40-year published data. Blood Adv., 1(26): 2637–2642. doi: 10.1182/bloodadvances.2017011536
4. Oldenburg J., Schwaab R., Brackmann H.H. (1999) Induction of immune tolerance in haemophilia A inhibitor patients by the 'Bonn Protocol': predictive parameter for therapy duration and outcome. Vox Sang., 77(Suppl. 1): 49–54. doi: 10.1159/000056717
5. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A. et al. (2020) WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd ed. Haemophilia, 26(Suppl. 6): 1–158. doi: 10.1111/hae.14046
6. Kempton C.L., Meeks S.L. (2014) Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. Blood, 124(23): 3365–3372. doi: 10.1182/blood-2014-05-577643
7. Varadi K., Tangada S., Loeschberger M. et al. (2016) Pro- and anticoagulant factors facilitate thrombin generation and balance the haemostatic response to FEIBA(®) in prophylactic therapy. Haemophilia, 22(4): 615–624. doi: 10.1111/hae.12873
8. Antunes S.V., Tangada S., Stasyshyn O. et al. (2013) Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia, 20(1): 65–72. doi: 10.1111/hae.12246
9. Leissinger C., Gringeri A., Antmen B. et al. (2011) Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N. Engl. J. Med., 365(18): 1684–1692. doi: 10.1056/NEJMoa1104435
10. Berntorp E. (2009) Differential response to bypassing agents complicates treatment in patients with haemophilia and inhibitors. Haemophilia, 15(1): 3–10. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01931.x
11. Leissinger C., Gringeri A., Antmen B. et al. (2011) Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N. Engl. J. Med., 365(18): 1684–1692.
12. Collins P.W., Chalmers E., Hart D.P. et al. (2012) Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia, 4th ed. Brit. J. Haematol., 160(Iss. 2). https://doi.org/10.1111/bjh.12091
13. Zozulya N.I., Kumskova M.A., Polyanskaya T.Yu., Svirin P.V. (2018) Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of hemophilia. Moscow. (In Rus.).

Відомості про автора:

Стасишин Олександра Василівна — доктор медичних наук, провідний науковий співробітник ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Львів, Україна. ORCID ID: 0000-0002-8366-5926

Адреса для кореспонденції:

Стасишин Олександра Василівна
79000, Львів, вул. Генерала Чупринки, 45
E-mail: lstasyshyn@gmail.com

Information about the author:

Stasyshyn Oleksandra V. — Doctor of Medical Sciences, Leading researcher of SI «Institute of blood pathology and transfusion medicine of NAMS of Ukraine», Lviv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-8366-5926

Address for correspondence:

Oleksandra Stasyshyn
79000, Lviv, General Chuprynska str., 45
E-mail: lstasyshyn@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 25.01.2021

Прийнято до друку/Accepted: 09.02.2021

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповіді на кожне запитання)

1. Основним методом ерадикації інгібітора при ІФГ є:
 - ☐ ІІТ
 - ☐ замісна гемостатична терапія концентратами факторів згортання
 - ☐ додавання аскорбінової кислоти до стандартної гемостатичної терапії
 - ☐ всі відповіді вірні
2. При неефективності ІІТ профілактику кровотеч у пацієнтів з інгібіторами рекомендовано здійснювати:
 - ☐ продовжувати ІІТ до успішного результату
 - ☐ додати до ІІТ глюкокортикостероїди
 - ☐ препаратами із шунтовим механізмом дії
 - ☐ всі відповіді вірні
3. Визначте зі списку препарати із шунтовим механізмом дії:
 - ☐ аРСС
 - ☐ дексаметазон
 - ☐ rFVIIa
 - ☐ VIII
4. В якому році на фармацевтичний ринок Європейського Союзу вперше вийшов препарат аРСС?
 - ☐ 1977
 - ☐ 2000
 - ☐ 1990
5. аРСС за своєю будовою являє:
 - ☐ проферментні форми прокоагулянтів FII, FVII, FIX і FX
 - ☐ проферментні форми прокоагулянтів FIX
 - ☐ ендогенний фактор VIIa
 - ☐ всі відповіді вірні
6. Механізм дії rFVIIa характеризується:
 - ☐ активацією FVII
 - ☐ активацією FX на поверхні активованих тромбоцитів
 - ☐ активацією FVIII
 - ☐ всі відповіді вірні
7. Визначте рекомендований режим дозування rFVIIa:
 - ☐ 90 мкг/кг 1 раз на добу
 - ☐ 120 мкг/кг 1 раз на добу
 - ☐ 300 мкг/кг 1 раз на добу
 - ☐ всі відповіді вірні
8. При операційних втручаннях з метою зменшення ризику розвитку кровотеч у пацієнтів з ІФГ рекомендовано:
 - ☐ застосування препаратів із шунтовим механізмом дії
 - ☐ ІІТ
 - ☐ передопераційне внутрішньовенне введення препаратів заліза
 - ☐ всі відповіді вірні

Для отримання сертифіката дайте відповідь
на тестові запитання в режимі on-line
на сайті журналу
www.umj.com.ua
або надішліть ксерокопію сторінок
з відповідями разом з контактною
інформацією за адресою:
01001, Київ-1, а/с «В»-82, ТОВ «МОРІОН»

ПІБ _____

Поштова адреса: індекс _____

область _____

район _____

місто _____

вулиця _____

будинок _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____