

Нові можливості лікування хворих на гемофілію А В УМОВАХ КЛІНІЧНОГО СТАЦІОНАРУ

АВЕР'ЯНОВ Є.В., СЕМЕНЯКА В.І., РИБАКОВ А.Р.

Київський міський центр діагностики і лікування патології гемостазу, м. Київ, Україна

Київська міська клінічна лікарня № 9, м. Київ, Україна

ПАТ «Біофарма», м. Київ, Україна

Відомо, що гемофілія А (ГФА), як одна з найбільш тяжких форм спадкової коагулопатії, не тільки є складною медичною проблемою, але й має важливий соціальний аспект (1, 2). Соціально-економічна складова проблеми ГФА полягає в ранній втраті працездатності та інвалідизації більшості хворих, переважно ще в дитячому віці (3). Хворі на ГФА потребують значних матеріальних витрат на постійну замісну гемостатичну терапію препаратами факторів згортання, обсяги якої значно збільшуються при повторних кровотечах, а також на створення особливих умов навчання та роботи (4).

Ураження опорно-рухового апарату є показанням до оперативного лікування та подальшої реабілітації, а в разі інвалідизації хворим необхідна допомога — догляд за ними. Одним з основних клінічних проявів гемофілії А є гемартрози. За даними різних авторів, за відсутності профілактичного лікування до гемартрозів схильні до 95–100 % хворих з тяжкою формою гемофілії А. Їх типова локалізація — синовіальні суглоби, серед яких колінні суглоби залучаються до патологічного процесу найчастіше [5, 6].

Патогенетичні механізми деструктивної дії крові, що потрапила в синовіальну порожнину, на елементи суглоба залишаються остаточно не визначеними [7–9]. У той же час загальною причиною є положення, що екстравазат крові провокує запальний процес у синовіальній оболонці, продукти метаболізму якої відіграють домінуючу роль у прогресуванні деструкції суглобового хряща [10–12].

На сьогодні єдиним патогенетично обґрунтованим методом лікування гемофілічної кровотечі є повноцінна замісна гемостатична терапія лікарськими препаратами фактора VIII [13, 14].

Запровадження профілактичного лікування дозволяє зменшити частоту проявів набутих вад опорно-рухової системи у хворих на гемофілію. Однак за його відсутності або при низькій його ефективності рецидивуючі гемартрози в поєднанні з хронічним післягеморагічним синовітом призводять до глибоких дегенеративних змін у суглобах та ранньої інвалідизації хворих [15, 16].

В Україні станом на 01.01.2015 р. на диспансерному обліку перебувало понад 2500 хворих на гемофілію та хворобу Віллебранда, четверта частина яких — діти. Серед них хворими на гемофілію А (дефіцит фактора VIII) були 1405 дорослих і 400 дітей [17]. Основними чинниками, що визначають якість життя хворих на ГФА, є можливість успішної зупинки кровотечі й профілактика тяжких змін опорно-рухового апарату, забезпечення повноцінної замісної терапії препаратами, які містять дефіцитний фактор згортання крові VIII. Слід констатувати, що в Україні проблема забезпечення антигемофілії препаратами вимагає суттєвого й невідкладного вирішення. Це пов'язано ще й з тим, що в результаті тривалого застосування в Україні свіжозамороженої плазми та криопреципітату, за даними WFH Global Survey, 90–98 % хворих на гемофілію інфіковані вірусами гепатитів В і С, а в 5 % хворих виявили персистуючий гепатит. Точної статистики щодо інфікування ВІЛ хворих на гемофілію не існує, але випадки виявлення в них цієї гемотрансмісивної інфекції в Україні відмічались. Висока інфікованість серед хворих на гемофілію гепатитами В, С, цитомегаловірусом, ВІЛ тощо диктує необхідність значних додаткових асигнувань на їх лікування [18].

Концентрати фактора VIII застосовують у клінічній практиці з кінця 60-х років минулого століття. Для позначення їх чистоти застосовують термін «специфічна активність», це число міжнародних одиниць фактора VIII прокоагулянта на 1 мг білка. Усі препарати концентрату фактора VIII класифікують за ступенем активності: концентрати проміжного ступеня очищення, у яких вміст фактора становить 1–5 МО на 1 мг загального білка; концентрати високого ступеня очищення — вміст фактора 50–250 МО на 1 мг загального білка; концентрати надвисокої чистоти, що отримують в основному методами імуносорбційної хроматографії, — понад 2000 МО на 1 мг загального білка; свинячий концентрат фактора VIII, що застосовують при лікуванні хворих з інгібітором до людського фактора; неплазмові препарати (рекомбінантні).

Незважаючи на збільшення на ринку препаратів факторів згортання крові кількості рекомбінантних засобів, у тому числі пролонгованої дії, повна заміна плазмових препаратів поки неможлива. У той же час відповідно до рекомендацій Kreuth III Meeting, що є провідним форумом фахівців у галузі лікування гемофілії в Європі, забезпечення хворих на гемофілію А препаратами фактора VIII повинно становити не менше ніж 3 МО на одного мешканця країни. При цьому надзвичайно важливо орієнтуватися не лише на ціну лікарського засобу, але й на його якість. Крім того, згідно з тими ж рекомендаціями, перешкоджання розробкам різних форм препаратів факторів згортання крові є небажаним [19]. Середній показник забезпечення антигемофілії препаратами в Україні в останні роки

становив лише 5610–6000 МО на одного хворого.

Одним з перших вітчизняних препаратів, що може відповідати закордонним аналогам концентратів фактора VIII, є препарат БіоКлот А («Біофарма», Україна), зареєстрований у 2013 році.

БіоКлот А виготовляється з донорської крові. Технологія його виробництва включає два основних методи вірусної інактивації: сольвент-детергентний і теплову обробку. Компанія «Біофарма» має сертифіковану систему управління якістю, а препарат БіоКлот А пройшов тестування у Федеральному інституті вакцин і біомедицини Пауля Ерліха (Німеччина).

На базі Київського міського науково-практичного центру діагностики та лікування хворих із патологією гемостазу було проведено порівняльне дослідження препарату БіоКлот А та аналогічних лікарських засобів (АЛЗ), що використовуються в Україні для лікування хворих на ГФА.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час дослідження були використані клінічні та лабораторні дані 89 медичних карт пацієнтів з ГФА тяжкої форми перебігу, яких госпіталізували до Київської міської клінічної лікарні № 9 з приводу гемартрозів. Пацієнтів було розподілено на 3 групи. Групу 1 (Г1) становили хворі, які отримували препарат БіоКлот А (27 осіб), групу 2 (Г2) — хворі, у яких застосовували АЛЗ-1 (32 особи), групу 3 (Г3) — хворі, яким вводили для купірування ознак гемартрозу АЛЗ-2 (30 осіб). Лікування проводилося відповідно до вимог чинного в Україні протоколу лікування гемофілії.

Критеріями оцінки ефективності препаратів були показники індексу максимальної активності автокоагуляційного тесту (МА АКТ) [20] та активованого парціального тромбoplastинового часу (АПТЧ) [21] до початку терапії та в процесі лікування. Фактори ризику оцінювались за такими критеріями: наявність рефрактерності та виявлення після застосування лікарського засобу гепатиту чи іншого гемотрансмісивного захворювання.

Для оцінки отриманих результатів використовувались методи варіаційної статистики [22].

РЕЗУЛЬТАТИ

Необхідно зауважити, що в літніх пацієнтів основні проблеми пов'язані з наслідками гемофілічної артропатії, крововиливом у головний мозок, шлунково-кишковими кровотечами. При цьому замісна гемостатична терапія в цих хворих не відрізняється від такої в молодих пацієнтів, але потрібно було враховувати ризик розвитку тромботичних ускладнень при нормалізації активності факторів згортання за допомогою трансфузій і корегувати дозу відповідним чином [23].

Усі пацієнти, які брали участь у даному дослідженні, були госпіталізовані з діагнозом «гемофілія А, тяжка форма перебігу з наявністю гемартрозу». Аналіз віку хворих досліджуваних груп показав, що різниця між показниками досліджуваного параметра в Г1, Г2 та Г3 була невірогідною ($P > 0,05$), тобто пацієнтів можна віднести до однієї вікової групи. При дослідженні показника маси тіла виявлено, що міжгрупова різниця була невірогідною в усіх випадках ($P > 0,05$). Отже, за такими критеріями, як діагноз, вік та маса, що визначають характер (дозу та частоту введення) замісної гемостатичної терапії, групи пацієнтів, у яких використовували БіоКлот А, АЛЗ-1 та АЛЗ-2, були повністю порівнянними.

Кількість препарату фактора VIII прямо залежить від маси тіла у зв'язку з тим, що, згідно з чинним протоколом лікування гемофілії, доза розраховується в МО/кг [24]. Згідно з тим же протоколом, при гемартрозах рівень фактора згортання повинен бути підвищений до 40–50 %.

Проведено аналіз кількості препарату, витраченого на купірування одного випадку гемартрозу. У Г1 було використано 21166,67 ± 2753,26 МО, у Г2 — 23187,50 ± 2177,80 МО, у Г3 — 21750,00 ± 2309,74 МО препарату фактора VIII (табл. 1).

При цьому різниця виявилася невірогідною ($P > 0,05$). Частота введення препарату в Г1 була такою ж, як і в Г2 та Г3.

Методи визначення індексу МА АКТ та АПТЧ дозволяють встановити активність факторів внутрішнього шляху протромбіноутворення у випадку, коли інші показники скринінгової коагулограми залишаються в межах норми. АКТ відображає процес наростання активності внутрішньої протромбінази та тромбіну, і її пік (максимальна активність) корелює з активністю дефіцитного фактора внутрішнього шляху протромбіноутворення. АПТЧ вважається золотим стандартом скринінгового моніторингу лікування препаратами факторів згортання. Ці методи базуються на моделюванні *in vitro* реакцій від моменту активації внутрішньої протромбінази до утворення нерозчинного фібрину [25].

Згідно з отриманими даними (табл. 2), застосування факторів згортання приводило до вірогідного ($P < 0,001$) підви-

Таблиця 1. Кількість препарату, використаного для зупинки епізоду кровоточивості, МО

Група	Г1	Г2	Г3
N	27	32	30
M	21166,67	23187,50	21750,00
Σ	14306,40	12319,50	12650,98
m	2753,26	2177,80	2309,74

Примітка: різниця між показниками в усіх групах була невірогідною.

Таблиця 2. Зміни показника МА АКТ при застосуванні досліджуваних препаратів, %

Група	Г1	Г2	Г3
M	1,13°	57,00°*	1,58°
m	0,03	10,97	0,29
		4,95	3,41
			9,26

Примітки: внутрішньогрупова різниця вірогідна ($P < 0,001$); * — міжгрупова різниця невірогідна ($P > 0,05$).

Таблиця 3. Зміни показника АПТЧ при застосуванні досліджуваних препаратів, с

Група	Г1	Г2	Г3
M	69,73	52,52	71,1
m	2,32°*	2,87°*	3,62°*
		2,55°*	4,17°*
			1,49°*

Примітки: внутрішньогрупова різниця вірогідна ($P < 0,001$); * — міжгрупова різниця невірогідна ($P > 0,05$).

щення індексу МА АКТ на 55,87; 47,34 і 49,91 % у Г1, Г2 та Г3 відповідно.

Подібно до АКТ підвищувалася активність процесів згортання крові, що реєструвалася за допомогою показника АПТЧ (табл. 3).

Це проявлялося скороченням часу згортання в 1,33; 1,56, 1,60 раза в Г1, Г2, Г3 відповідно. Невірогідність міжгрупової різниці свідчить про однаковий прокоагулянтний ефект усіх досліджуваних препаратів.

ОБГОВОРЕННЯ

При госпіталізації пацієнти всіх груп скаржилися на характерні ознаки — гемартрозу (біль, обмеження рухливості суглоба, відчуття розпирання). Скарж на застосування досліджуваних препаратів при попередніх введеннях не було. В усіх пацієнтів спостерігалися ознаки синовіту.

Під час лікування 1 пацієнт у Г1 та 1 пацієнт у Г2 поскаржилися на недостатню, на їх думку, ефективність застосованої замісної терапії. При проведенні лабораторного контролю лікування в пацієнта Г1 було виявлено імунний інгібітор у титрі 15 БО, а у хворого Г3 — у титрі 2,2 БО. У Г1 гемостатичний ефект було досягнуто шляхом переведення пацієнта на препарати шунтуючої дії, а в Г3 — за рахунок збільшення дози фактора VIII. Таким чином у Г1 у 3,7 % хворих та в Г3 — у 3,33 % пацієнтів була виявлена рефрактерність до препаратів фактора VIII у стандартній дозі. Підозра на недостатню відповідь на введення препаратів фактора VIII виникла в 14,81 % пацієнтів Г1 та 13,33 % хворих Г3. Об'єктивне лабораторне дослідження підтвердило наявність рефрактерності лише у вищевказаних хворих.

Поняття рефрактерності при лікуванні препаратами фактора VIII є складним питанням сучасної трансфузіології. Крім

найбільш типової її причини, якою є виникнення імунних інгібіторів, очевидно, важливими є зміни балансу антикоагулянтних та прокоагулянтних чинників, наявність факторів коморбідності (запальні процеси, патологія печінки тощо) [26–28].

Типових побічних ефектів безпосередньо після введення препарату не спостерігалося в жодній групі. Але при вимірюванні температури тіла через 8–12 годин після введення препарату в частини пацієнтів усіх трьох груп виникали незначні температурні реакції. У пацієнтів Г1 — у 22,22 %, Г2 — у 12,5 %, Г3 — у 10 % випадків. Із первинної документації не можна зробити висновок, що температурні реакції пов'язані з введенням препаратів.

ВИСНОВКИ

1. Кількість препарату БіоКлот А, необхідна для купірування одного випадку гемартрозу, вірогідно не відрізняється від кількості АЛЗ для лікування аналогічного ускладнення перебігу гемофілії А в досліджуваних групах.

2. Основним параметром безпеки застосування препарату БіоКлот А та АЛЗ-2 є можливий розвиток рефрактерності до цих лікарських засобів, але частота даного ускладнення є низькою.

3. Побічних ефектів у даному дослідженні безпосередньо після введення препарату не спостерігалося в жодній групі. Виявлені температурні реакції відмічалися через 8–12 годин після введення препарату, і з первинної документації не можна зробити висновок про їх залежність від введення препаратів факторів згортання крові.

4. Доведено, що препарат БіоКлот А не відрізняється за своїм гемостатичним ефектом від використаних АЛЗ і може ефективно застосовуватися для лікування крововиливів в хворих на гемофілію А. ■

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Суховий М.В. Гемофилия как хирургическая проблема / М.В. Суховий. — К.: АДФ-Україна, 2001. — 208 с.
2. Новак В.Л. Діагностика та лікування гемофілії / В.Л. Новак, А.С. Калісь, С.В. Примак. — Львів: БФ «Данко», 2008. — 48 с.
3. Дубей Л.Я., Донська С.Б., Вільчевська К.В., Цимбалюк-Волошин Г.П. Європейські принципи організації медико-соціальної допомоги дітям, хворим на гемофілію // Український журнал гематології та трансфузіології. — 2012. — № 3. — 25-34.
4. Влияние современной заместительной терапии на качество жизни детей с гемофилией А / И.И. Спичак, Е.В. Жуковская, Е.В. Барашова и др. // Гематол. и трансфузиол. — 2009. — Т. 54, № 2. — С. 27-31.
5. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия / Ю.Н. Андреев. — М.: Ньюдиамед, 2006. — 232 с.
6. Суховий М.В. Гемофілія: ортопедо-хірургічна реабілітація. Практика. Проблеми. Перспективи / М.В. Суховий. — К.: Атіка, 2006. — 160 с.
7. Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment / G. Rosendaal, N.W. Jansen, R. Schutgens, F.P. Lafeber // Haemophilia. — 2008. — Vol. 14, Suppl. 6. — P. 4-10.
8. Hoots W.K. Pathogenesis of hemophilic arthropathy / W.K. Hoots // Semin. Hematol. — 2006. — Vol. 43, Suppl. 1. — P. 18-22.
9. Valentino L.A. Blood-induced joint disease: the confluence of dysregulated oncogenes, inflammatory signals, and angiogenic cues / L.A. Valentino, N. Hakobyan, C. Enockson // Semin. Hematol. — 2008. — Vol. 45(2), Suppl. 1. — P. 50-57.
10. Jansen N.V. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues / N.W. Jansen, G. Rosendaal, F.P. Lafeber // Br. J. Haematol. — 2008. — Vol. 143(5). — P. 632-640.
11. Negrier C. Haemophilic arthropathy from A to Z / C. Negrier, J. Goudemand, T. Lambert // Haemophilia. — 2008. — Vol. 14, Suppl. 4. — P. 1-2.
12. Synovium in haemophilic arthropathy / G. Rosendaal, E.P. Mauser-Bunschoten, P. De Kleijn [et al.] // Haemophilia. — 1998. — Vol. 4(4). — P. 502-505.
13. Auerswald G. The role of plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates in the treatment haemophilia A patients / G. Auerswald, T. Spranger, H.H. Brackmann // Haematologica. — 2003. — Vol. 88, Suppl. 9. — P. 21-25.
14. White G.C. 2nd, Rosendaal F., Aledort L.M., Lusher J.M., Rothschild C., Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis / G.C. White 2nd, F. Rosendaal, L.M. Aledort [et al.] // Thromb. Haemost. — 2001. — 85(3) — 560.
15. Gringeri A. Pharmacotherapy of haemophilia A / A. Gringeri, M. Muca-Perja, L. Mangiafico, S. Von Mackensen // Expert Opin. Biol. Ther. — 2011. — 11(8). — 1039-1053.
16. Johnston A. Relevance of Factor VIII (FVIII) Pharmacokinetics to TDM and Hemophilia A Treatment: Is B Domain-Deleted FVIII Equivalent to Full-Length FVIII? / A. Johnston // Therapeutic Drug Monitoring. — 2012. — Vol. 34, Issue 1. — P. 110-111.
17. Гемофілія: Адапована клінічна настанова, заснована на доказах. — 2013. — 101 с.
18. Plasma pool testing. Directive 75/318/EEC.
19. Giangrande P. Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates / P. Giangrande, R. Seitz, M.E. Behr-Grosssetal // Haemophilia. — 2014. — 20. — P. 322-325.
20. Балуда В.П. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В.П. Балуда, З.С. Баркаган, Е.Д. Гольдберг и др. — Томск, 1980. — 311 с.
21. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. — М.: Ньюдиамед АО, 2001 — 296 с.
22. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
23. Мамонов В.Е. Гемофилия у лиц пожилого возраста: хирургические операции / В.Е. Мамонов, Д.В. Васильев // Клиническая геронтология. — 2009. — № 3. — С. 51-54.
24. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 30.07.2010 р. № 647.
25. Семеняка В.І. Шляхи підвищення репрезентативності скринінгового дослідження коагуляційного гемостаза: Автореф. дис... канд. біол. наук: 14.01.31 / В.І. Семеняка, АМН України. Ін-т гематології та трансфузіології. — К.: Б.в., 2006. — 19 с.
26. Kubisz P., Stako J., Dobrotová M. et al. Severe hemophilia and physiologic inhibitors of coagulation // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2005. — 11(3). — 331-334.
27. Barnes C., Blanchette V., Lillcrap D. et al. Different clinical phenotype in triplets with haemophilia A // Haemophilia. — 2007. — 13(2). — 202-205.
28. Копылов К.Г. Адаптационные механизмы длительного профилактического лечения больных гемофилией А фактором свертывания крови VIII / К.Г. Копылов, И.В. Величко, В.Ю. Зоренко и др. // Гематология и трансфузиология. — Т. 55, № 4. — С. 8-16. ■