

## Переваги домашнього лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії

**Інгібіторна форма гемофілії (ІФГ) залишається однією з найбільших проблем сучасної гематології через складність корекції порушень гемостазу. Розвиток інгібіторів до введених концентратів факторів згортання унеможливує ефективне проведення замісної терапії. У таких випадках все частіше застосовують альтернативні варіанти гемостатичної терапії, зокрема препарати з обхідним (шунтуючим) механізмом дії. Найпоширенішими в клінічній практиці є рекомбінантний активований фактор VII (rFVIIa) та концентрат активованого протромбінового комплексу (КАПК). Ці засоби забезпечують надійне зупинення навіть масивних кровотеч при ІФГ, проте кожен з обхідних агентів має свої переваги та недоліки. У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Діагностика та лікування гематологічних захворювань: підведення підсумків 2023 року», яка відбулася 15-16 грудня, Олександра Василівна Сташин, доктор медичних наук, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів) представила доповідь «Переваги домашнього лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії».**



О.В. Сташин

Гемофілія А і В – рідкісні порушення згортання крові, спричинені дефіцитом або відсутністю фактора згортання VIII (FVIII) або фактора IX (FIX) відповідно. Для пацієнтів з тяжкою формою гемофілії (вміст фактора згортання крові <0,01 МО/мл; <1% від норми) стандартною терапією має бути профілактичне введення замісного FVIII/FIX [1]. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні гемофілії, досі не вирішена проблема виникнення ускладнень, одним з найсерйозніших із яких є розвиток ІФГ, що характеризується виробленням нейтралізуючих антитіл (інгібіторів) проти FVIII або FIX [2, 3]. ІФГ виникає у 20-30% пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А, 5-10% пацієнтів з легкою та помірною формою гемофілії А та менш ніж у 5% пацієнтів з тяжкою формою гемофілії В [4]. Механізм ІФГ полягає в нейтралізації антитілами прокоагулянтної активності FVIII (при лікуванні гемофілії А) або FIX (при лікуванні гемофілії В) та порушенні гемостазу. Антитіла приєднуються до цих факторів, блокують їх функцію та стимулюють подальше продукування антитіл.

**Наявність інгібіторів значно ускладнює перебіг гемофілії, підвищуючи ризик серйозних кровотеч, раннього початку прогресуючої артропатії, погіршення якості життя, а також призводячи до збільшення витрат на лікування [5-7]. Крім того, за наявності інгібіторів неможлива профілактична замісна терапія фактором згортання крові, що може збільшувати імовірність виникнення тяжких геморагій.**

Якість життя пацієнта з ІФГ погіршується та підвищується рівень захворюваності й інвалідизації. Зниження якості життя пов'язане з інвалідизацією хворих, необхідністю сторонньої допомоги та використанням спеціальних пристосувань для поліпшення мобільності [8]. Це особливо помітно з віком. До факторів, що знижують якість життя, належать часті кровотечі, біль, проблеми з мобільністю, госпіталізації, вимушена відсутність на роботі та навчанні. Інтенсивні схеми лікування вимагають значних зусиль і можуть бути емоційно виснажливими. В опікунів дітей з ІФГ спостерігаються розчарування, ізоляція та загальне напруження. Отже, ІФГ чинить істотний негативний вплив на різні аспекти життя пацієнтів та їхніх сімей.

### Сучасні стратегії керування ІФГ

У зв'язку з неефективністю замісної терапії факторами згортання тактика ведення пацієнтів з ІФГ істотно відрізняється. Важливим є раннє визначення інгібітора для спроби його ерадикації. Тестування

на наявність інгібітора для діагностики та подальшої ерадикації рекомендується проводити:

- після першої експозиції до факторів згортання;
- після тривалого (>5 днів) щоденного застосування факторів;
- при рецидивних кровотечах, незважаючи на адекватну терапію;
- за відсутності відповіді на адекватне лікування;
- при нижчій за очікувану відповіді на терапію;
- перед хірургічним втручанням;
- при неадекватній післяопераційній відповіді на терапію.

Сучасні підходи до терапії ІФГ базуються на клінічних рекомендаціях провідних міжнародних спільнот гематологів, зокрема Всесвітньої федерації гемофілії (World Federation of Hemophilia, WFH). За останньою версією настанови WFH (2020), при виборі тактики лікування слід враховувати низку чинників: титр інгібітора, попередню клінічну відповідь пацієнта на терапію, локалізацію та характер поточної кровотечі, а також наявність того чи іншого препарату в країні [10]. WFH чітко диференціює підходи до лікування залежно від того, чи є інгібітор низько- чи високоактивним. Ця класифікація базується на особливостях імунної відповіді організму пацієнта на повторні введення концентратів факторів згортання крові. За швидкого та вираженого підвищення титру інгібітора з його подальшим повільним зниженням говорять про високореагуючий інгібітор, тоді як поступова та неінтенсивна реакція свідчить про низькореагуючий інгібітор.

Наявні декілька незалежних стратегій лікування ІФГ: ерадикація інгібіторів або індукція імунної толерантності; профілактика кровотеч; лікування кровотеч препаратами шунтуючої дії. Відповідно до сучасних рекомендацій, у пацієнтів з низькореагуючим інгібітором для лікування гострих кровотеч застосовують концентрати FVIII у разі досягнення адекватного рівня фактора у крові. За такої терапії необхідний ретельний моніторинг клінічного ефекту, оскільки може виникнути потреба у вищих, ніж зазвичай, дозах для ефективного гемостазу.

**Натомість за наявності високого рівня/високореагуючого інгібітора рекомендовано застосовувати препарати шунтуючої дії – rFVIIa та КАПК – з метою лікування кровотеч (табл.) [9, 10]. Найчастіше в клінічній практиці використовують rFVIIa та КАПК, які забезпечують надійне зупинення навіть масивних кровотеч, проте кожен з цих обхідних агентів має свої переваги та недоліки.**

### Безпека й ефективність обхідних агентів при ІФГ

Наявні результати клінічних досліджень свідчать, що rFVIIa й КАПК продемонстрували високу здатність зупинити масивні кровотечі у 80-90% випадків [11, 12]. Проте у низці досліджень зазначено певні переваги rFVIIa порівняно з КАПК. Зокрема, rFVIIa має вищу ефективність і забезпечує швидше настання гемостазу; його введення супроводжується нижчим ризиком тромботичних ускладнень, відсутністю ризику розвитку інгібіторів, є простим і зручним.

У рандомізованому багатоцентровому дослідженні G. Young та співавт. оцінювали ефективність і безпеку застосування rFVIIa (за двома різними сліпими схемами дозування) та КАПК для досягнення гемостазу у пацієнтів з гемофілією А й В при суглобових кровотечах в умовах домашнього лікування [13]. Пацієнти отримували лікування за кожною з трьох схем в одній з шести можливих послідовностей: 270 мкг/кг<sup>-1</sup> rFVIIa у 0-ву годину + плацебо у 3-тю і 6-ту години, 90 мкг/кг<sup>-1</sup> rFVIIa у 0-ву, 3-тю і 6-ту години і 75 ОД<sup>-1</sup> КАПК у 0-ву годину. Ефективність оцінювали за потребою в додаткових гемостатиках протягом 9 годин і за допомогою нового алгоритму глобальної відповіді. Згідно з отриманими результатами, частка пацієнтів групи rFVIIa 270 мкг/кг<sup>-1</sup>, які потребували додаткового застосування гемостатичних агентів протягом 9 годин, була значно меншою (8,3%), ніж у групі КАПК (36,4%; p=0,032). Частка пацієнтів групи rFVIIa 90x3 мкг/кг<sup>-1</sup>, які потребували таких препаратів (9,1%), також була меншою порівняно з групою КАПК. Цей результат наближався до статистичної значущості, але не досягав її (p=0,069). В обох групах rFVIIa зафіксовано подібне використання гемостатичних препаратів (8,3 і 9,1% епізодів для груп rFVIIa 270 мкг/кг<sup>-1</sup> і rFVIIa 90x3 мкг/кг<sup>-1</sup> відповідно).

Титр (БО/мл)	Інтерпретація	Рекомендована терапія
<0,6	Не виявлено	-
Від 0,6 до <5	Низький титр/низькореагуючий інгібітор	Концентрати FVIII
≥5	Високий титр/високореагуючий інгібітор	rFVIIa КАПК rFVIII

БО – одиниці Бетезда.

**Не було зафіксовано ніяких тромботичних проявів. Отже, результати дослідження G. Young та співавт. продемонстрували, що одноразова доза rFVIIa 270 мкг/кг<sup>-1</sup> є такою ж безпечною й ефективною, як і доза rFVIIa 90x3 мкг/кг<sup>-1</sup>, і може розглядатися як потенційно ефективніша альтернатива КАПК для лікування суглобових кровотеч у пацієнтів з ІФГ [13].**

У проспективному багатонаціональному дослідженні SMART-7™ (NCT01220141) вивчали безпеку й ефективність rFVIIa у пацієнтів з ІФГ А або В в умовах клінічної практики [14]. Загалом у дослідженні було проліковано 538 кровотеч монотерапією rFVIIa: 507 (94,2%) зупинилися, 27 (5,0%) сповільнилися і 4 (0,7%) залишилися без змін/погіршилися. В аналізі постфактум, в якому дані були розділені за часом до першого лікування на 3 групи, найкраща гемостатична відповідь (96,5%) спостерігалася, коли лікування rFVIIa було розпочато за ≤1 год після початку кровотечі. Ефективність також була високою (93,1%) для кровотеч, пролікованих протягом від >1 до ≤4 год від початку, і знижувалася для тих, що були проліковані через >4 год після початку (87,3%, що становить 13,1% кровотеч). Раннє лікування (протягом ≤1 год) монотерапією rFVIIa було ефективним як при суглобових, так і м'язових кровотечах (96,2 і 97,3% відповідно).

**Тобто результати дослідження SMART-7™ демонструють вищу ефективність раннього лікування rFVIIa: 96,5% кровотеч були зупинені, якщо лікування було розпочато протягом ≤1 год після їх початку; ефективність залишалася високою (93,1%) у разі лікування кровотеч тривалістю від >1 до ≤4 год. Загальна ефективність становила >87% у пролікованих кровотечах упродовж >4 год після їх початку [14]. Тому варто віддати перевагу домашньому лікуванню пацієнтів з ІФГ.**

Метою постфактум субаналізу дослідження SMART-7™ було оцінити безпеку й ефективність застосування в клінічній практиці rFVIIa у пацієнтів з гемофілією А або В та інгібіторами [15]. У дослідженні було проведено підгруповий аналіз 482 епізодів кровотеч, які відповідали таким критеріям: наявна оцінка ефективності, відомий час початку кровотечі, введення препарату та час до першого введення.

**Зафіксована найвища ефективність лікування у пацієнтів, яким вводили препарат упродовж першої години кровотечі.**



Результати продемонстрували високу ефективність rFVIIa: більшість епізодів кровотеч, при яких використовували монотерапію rFVIIa, були проліковані протягом 1 год після їх початку (318/482; 66%), 96,5% (307/318) із них були ефективно проліковані (тобто кровотеча зупинилася). Гемостатична ефективність залишалася високою для епізодів кровотеч, при яких лікування розпочинали упродовж від 1 до 4 год після їх початку, в 94/101 (93,1%) епізодах лікування було ефективним. Отже, результати цього дослідження свідчать про високу ефективність rFVIIa у клінічній практиці, особливо за умови раннього початку лікування [15].

У багатоцентровому проспективному спостережному дослідженні К. Kavakli та співавт. оцінювали безпеку й ефективність застосування rFVIIa у пацієнтів з гемофілією А або В [16]. Первинною кінцевою точкою була безпека (розвиток антитіл до фактора VII та зниження ефективності rFVIIa); вторинні кінцеві точки: характеристики кровотеч та ефективність гемостазу після введення rFVIIa. Відповідно до отриманих результатів, з 1415 днів експозиції для лікування 618 епізодів кровотеч не виявили розвитку інгібіторів до FVII, що підтверджує відсутність ризику розвитку інгібіторів на фоні застосування rFVIIa. Загалом лікування, яке включало rFVIIa, було ефективним для зупинення 93,6% з 609 епізодів кровотеч.

**Отже, наявні дані переконливо свідчать про те, що rFVIIa є ефективним і безпечним препаратом для лікування гострих кровотеч при ІФГ, особливо за умови раннього початку його застосування.**

Препарат rFVIIa випускається у порошку, потребує розведення за допомогою розчину, що додається у упаковці. Швидкість введення препарату 2-5 хвилин. Натомість КАПК потребує повільного болюсного введення. Тривалість такої маніпуляції може становити до 45 хвилин, що досить незручно для домашнього застосування у разі ургентного стану при кровотечі.

#### Оптимізація витрат на лікування ІФГ

ІФГ залишається однією з найбільш економічно обтяжливих для систем охорони здоров'я у світі. Так, у США середньорічні прямі витрати на лікування одного пацієнта з інгібіторами перевищують 1 млн доларів [17]. У країнах Європи цей показник також є доволі високим – близько 500 тис. євро [18]. В Україні ситуація ускладнюється недостатнім фінансуванням галузі охорони здоров'я й обмеженістю ресурсів.

Спонтанна кровотеча при ІФГ – гострий стан, який вимагає термінових заходів гемостазу. Зазвичай на зупинення такої кровотечі відводиться декілька годин. У складних випадках або за відсутності підходящого препарату ситуація ускладнюється продовженням кровотечі, що потребує госпіталізації та застосування альтернативних засобів. Отже, при гострій кровотечі некоректно говорити про повний курс лікування чи кількість повторюваних курсів. Утім впродовж року у пацієнтів з інгібіторами в середньому трапляється близько 0,8 епізоду спонтанних кровотеч на тлі профілактичної терапії, відповідно, економічний тягар лікування ІФГ є колосальним. Тому проблема забезпечення економічної доступності сучасних методів лікування пацієнтів з ІФГ є надзвичайно гострою як у світовому масштабі, так і в Україні. Для вирішення цієї проблеми необхідний пошук оптимальних з позиції вартості й ефективності підходів до терапії, зокрема шляхом порівняльної оцінки різних схем лікування.

З цією метою було проведено аналіз, результати якого продемонстрували переваги клінічного ефекту (частка пацієнтів, які досягли гемостазу без необхідності використання додаткових лікарських препаратів впродовж 9 годин від першого введення лікарського засобу) при застосуванні rFVIIa (більше 90%) порівняно із КАПК (63,64%). [19]. Відповідно потреба у госпіталізації та додатковому лікуванні пацієнтів, які не досягли гемостазу на тлі введення КАПК, на 26% більша порівняно з rFVIIa. А отже, ці пацієнти потребують введення альтернативного лікарського засобу (rFVIIa) для продовження лікування та подальшої зупинки кровотечі, що в свою чергу збільшує загальну тривалість та вартість одного курсу лікування.

Крім того, своєчасне зупинення кровотеч на амбулаторному рівні запобігає розвитку тяжких деструктивних змін у суглобах, що потребують госпіталізації та дорогого хірургічного лікування (артропластика, ендопротезування).

#### Висновки

ІФГ залишається складною терапевтичною проблемою через обмежену ефективність стандартної замісної терапії факторами згортання. Ключовим завданням є максимально швидке зупинення спонтанних кровотеч, що дозволяє запобігти розвитку тяжких наслідків. За результатами клінічних досліджень і даних клінічної практики, rFVIIa має переваги перед альтернативними засобами завдяки вищій швидкості настання гемостазу. Це дозволяє

зменшити потребу у подальшій терапії та госпіталізації пацієнтів. Кожен додатковий випадок ефективного зупинення кровотечі на амбулаторному рівні шляхом введення rFVIIa асоціюється з меншими витратами при подальшій госпіталізації порівняно з альтернативним лікуванням.

**Отже, з огляду на доведену високу ефективність та економічну доцільність, rFVIIa має бути вдома у пацієнтів з ІФГ та в кабінетах сімейних лікарів для введення у перші хвилини кровотечі. Це дозволить швидше її зупинити, знизити потребу в подальшій госпіталізації пацієнтів і розвиток ускладнень.**

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анна Хиць**

# НовоСевен®

## Успіх говорить сам за себе<sup>3-20</sup>



«Я знаю чим скористатись для зупинки кровотечі.»<sup>1, 2, †</sup>



ІНСТРУКЦІЯ  
для медичного  
застосування  
лікарського засобу  
НОВОСЕВЕН®  
(NOVOSEVEN®)  
Регістраційне  
посвідчення  
№ UA/5178/01/04  
№ UA/5178/01/05

Посилання: 1. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НОВОСЕВЕН® (NOVOSEVEN®) наказ МОЗ України №1517 від 25.08.2023. 2. Maahs J et al. J Blood Med. 2014;5:153-156. 3. Neufeld EJ et al. Blood Rev 2015;29(5):534-541. 4. Santagostino E et al. Thromb Haemost 2006;4(2):367-371. 5. Neufeld EJ et al. Pediatr Blood Cancer 2013;60(7):1178-1183. 6. Pruthi RK et al. Thromb Haemost 2007;98(4):726-732. 7. Shapiro AD et al. Thromb Haemost 1998;80(5):773-778. 8. Parameswaran R et al. Haemophilia 2005;11(2):100-106. 9. Hay CR et al. Thromb Haemost 1997;7(8):1463-1467. 10. Amano K et al. Haemophilia 2016;23(1):50-58. 11. Baudo F et al. Blood 2012;120(1):39-46. 12. Borel-Derlon A et al. Haemophilia 2016;22 Suppl 4:3-138. Poster PO-W-4. 13. Sumner MJ et al. Haemophilia 2007;13(5):451-461. 14. Lentz SR et al. J Blood Med 2014;5:1-3. 15. Sun B et al. Br J Haematol 2019. doi: 10.1111/bjh.16128. [Epub ahead of print]. 16. Pardos-Gea J et al. Haemophilia 2018;24(3):e163-e166. 17. Tiede A, Worster A. Ann Hematol 2018;97(10):1889-1901. 18. Abshire T, Kenet G. Haemophilia 2008;14(5):898-902. 19. Rexen P et al. TH Open 2019;3:e45-e49. 20. Pollard D et al. J Haem Pract 2017;4(1):1-5.

† Зупинка кровотечі у пацієнтів відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу НОВОСЕВЕН® (NOVOSEVEN®) наказ МОЗ України №1517 від 25.08.2023.<sup>1</sup>

\* НовоСевен® Рекombінантний фактор VII активований. \*\* Ново Нордиск. Зображений лікар не є справжнім. Зображення використовується лише для створення образу

ТОВ «Ново Нордиск Україна», вул. Болсуновська, 13-15, м. Київ, 01014, Україна.  
Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.  
www.novonordisk.ua | www.novonordisk.com | www.diabet.org.ua

**NovoSeven®**  
Recombinant Factor VIIa

**novo nordisk®\*\***