

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

2011 • том 10 • №1

Н а у ч н о - п р а к т и ч е с к и й ж у р н а л

Медицинская помощь больным
с ингибиторными формами гемофилии

Национальный семинар, Москва, 10–12 ноября 2010 г.

On-line версия журнала
<http://www.phdynasty.ru>

Медицинская помощь больным с ингибиторными формами гемофилии

Национальный семинар, Москва, 10–12 ноября 2010 г.

10–12 ноября 2010 г. в Москве состоялся национальный семинар «Медицинская помощь больным с ингибиторными формами гемофилии». Организаторами данного мероприятия выступили Всероссийское общество гемофилии (ВОГ), Гематологический научный центр (ГНЦ) Минздравсоцразвития России (Москва), Российский НИИ гематологии и трансфузиологии (РосНИИГТ) Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) России (Санкт-Петербург), Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (ФНКЦ ДГОИ) Минздравсоцразвития России (Москва) и компания «Фармстандарт» (Москва). В работе семинара приняли участие представители аппарата ФМБА, Федерального государственного учреждения «Росплазма» и 127 специалистов, в том числе научные сотрудники, представляющие 4 федеральных НИИ и центра гематологического профиля, практические врачи, в том числе 62 из различных регионов РФ. На 4 заседаниях было сделано 15 докладов.

Председатели семинара член-корреспондент РАМН, проф. В.М.Городецкий, директор НИИ переливания крови ГНЦ Минздравсоцразвития России и член-корреспондент РАМН, проф. А.Г.Румянцев, директор ФНКЦ ДГОИ Минздравсоцразвития России в кратких вступительных речах приветствовали собравшихся, акцентировали внимание собравшихся на важности рассматриваемой проблемы и пожелали им успешной работы.

С докладом «Основные задачи Всероссийского общества гемофилии в современных условиях» выступил президент ВОГ Ю.А.Жулев. В частности, он сказал, что ВОГ создало первый в России регистр больных наследственными коагулопатиями (НК) и число больных, включенных в данный регистр, постоянно увеличивается. Так, в 2005 г. было зарегистрировано 6455 больных, в 2006 г. – 7182, в 2007 г. – 7374, а в 2010 г. – 7629 больных, из них 1905 составляют дети и подростки в возрасте до 18 лет. С гемофилией А (ГА) наблюдается 4720 (61,9%) больных, с гемофилией В (ГВ) – 701 (9,2%), с болезнью Виллебранда – 1254 (16,4%), с другими НК – 954 (12,5%) больных.

Основным направлением своей деятельности ВОГ видит защиту интересов больных гемофилией и другими НК на федеральном и региональном уровнях. Представители ВОГ постоянно участвуют в работе Общественного совета по защите прав пациентов при Росздравнадзоре, осуществляют взаимодействие с Росздравнадзором, участвуют в совещаниях с руководством Минздравсоцразвития России и Росздравнадзора. Одним из приоритетных направлений деятельности ВОГ является создание Всероссийского союза пациентов, задачами которого являются:

- разработка и лоббирование изменений в законодательстве различного уровня;
- участие в создании новых принципов лекарственного обеспечения граждан;
- координация для обмена информацией, выработки единых позиций, проведения совместных мероприятий;
- обмен опытом, привлечение экспертов;
- защита прав пациентов;
- лоббирование принятых решений в средствах массовой информации, общественных и государственных органах.

Ю.А.Жулев отметил, что благодаря централизованным закупкам лекарственных препаратов по Федеральной программе «7 нозологий» начиная с 2005 г. отмечается неуклонный рост закупок концентратов фактора VIII (FVIII), в 2010 г. закуплено 592 млн МЕ, в 2011 г. планируется закупка 672 млн МЕ. Соответственно растет и количество концентрата FVIII в МЕ на душу населения в год, в 2010 г. этот показатель составил 4,17 МЕ, в 2011 г. планируется довести его значение до 4,73 МЕ на душу населения.

По данным Всемирной организации гемофилии (World Federation of Hemophilia – WFH), доступ к заместительной терапии определяется именно этим показателем. В Румынии этот показатель составляет 0–1 МЕ на душу населения в год и речь идет о борьбе за выживание больных; в Болгарии, Литве, Латвии – 1–3 МЕ на душу населения в год и можно рассчитывать на функциональную независимость пациентов; целостность суставов можно обеспечить только в том случае, если на душу населения в год приходится 3–6 МЕ концентратов FVIII (Россия, Португалия, Чехия), а обеспеченность концентратами FVIII 5–7 МЕ на душу населения в год, гарантирующая полную интеграцию больных в общество, пока возможна только в экономически развитых странах, таких как Италия, Франция, Венгрия, Германия.

На 1-м заседании «Ингибиторная форма гемофилии, этиология и тактика лечения» было сделано 3 доклада.

Проф. Л.П.Папаян (РосНИИГТ ФМБА России) рассказала о механизмах осуществления гемостаза в норме и при введении рекомбинантного активированного FVII (rFVIIa). Гемостаз – процесс, с помощью которого организм предотвращает кровопотерю в случае повреждения или разрыва сосуда. Этот процесс включает образование рыхлого кровяного сгустка (тромбоцитарной пробки) в месте повреждения сосуда (первичный гемостаз) с последующим свертыванием крови и формированием плотного кровяного сгустка (вторичный гемостаз). Первым ответом на повреждение или разрыв сосуда является немедленный спазм поврежденного сосуда (вазоконстрикция), который может длиться в течение нескольких минут или даже часов, что приводит к уменьшению кровотока в месте повреждения. В течение нескольких

секунд после повреждения активация компонентов субэндотелия, таких как коллаген, обеспечивает прилипание тромбоцитов к субэндотелию. Это приводит к активации тромбоцитов и образованию агрегатов тромбоцитов (тромбоцитарной пробки). Вторичный гемостаз начинается сразу же после повреждения сосуда и включает целый ряд взаимодействий между факторами свертывания крови (ФСК), которые происходят на поверхности клеток, несущих тканевый фактор (ТФ), и активированных тромбоцитов. Это приводит к выбросу тромбина и образованию гемостатической пробки в месте повреждения сосуда. Выделяют 3 фазы гемостаза: фазу инициации свертывания, фазу усиления процесса свертывания и фазу распространения процесса свертывания. В фазу инициации свертывания происходят следующие процессы: повреждение стенки сосуда приводит к контакту крови с субэндотелиальными клетками; ТФ высвобождается из эндотелиальных клеток и связывает FVIIa или FVII (на поверхности субэндотелиальных клеток), который соответственно превращается в FVIIa. ФСК синтезируются печенью, но находятся в плазме крови в неактивной форме для предотвращения тромбообразования. Единственный фактор, который присутствует в плазме крови в активированной форме, – это FVIIa, однако в плазме крови находится небольшое его количество, всего 1%. Комплекс ТФ–FVIIa активирует FIX и FX. FXa связывается с FVa на поверхности активированных тромбоцитов. В фазу усиления процесса свертывания под действием комплекса FXa–FVa малое количество протромбина превращается в тромбин, который активирует FV, FVIII, FXI и тромбоциты в зоне повреждения. Под действием FXIa FIX активируется и превращается в FIXa. Активированные тромбоциты связывают FVa, FVIIIa и FIXa. В фазу распространения процесса свертывания под действием комплекса FVIIIa–FIXa происходит активация FX на поверхности активированных тромбоцитов. FXa вместе с FVa превращает большое количество протромбина в тромбин, происходит так называемый тромбиновый взрыв, который приводит к образованию стабильного сгустка фибрина. Структура фибрина зависит от количества и скорости образования тромбина. Нарушение генерации тромбина приводит к образованию более порозной, более проницаемой, менее плотной фибриновой гемостатической пробки, которая менее устойчива к фибринолитическому воздействию (растворению).

Затем Л.П.Папаян остановилась на механизме действия препаратов rFVIIa. При введении в организм rFVIIa вызывает сильный стартовый сигнал – rFVIIa занимает все места на ТФ с быстрым образованием тромбина. Свободный FVIIa, который в норме отсутствует, взаимодействует с фосфолипидами мембраны тромбоцитов. При воздействии фармакологических концентраций rFVIIa происходит прямая активация FX на поверхности локально активированных тромбоцитов. Эта активация будет вызывать «тромбиновый взрыв» независимо от FVIII и FIX, а также ТФ, который приведет к образованию стабильного сгустка. Высокие дозы rFVIIa связываются с поверхностью локально активированных тромбоцитов, что также приведет к образованию «тромбинового взрыва» и соответственно к образованию стабильного сгустка. Доклад Л.П.Папаян был красочно иллюстрирован и заслушан с большим интересом.

С докладом «Ингибиторная гемофилия: риски возникновения, современные методы лечения» выступила доктор мед. наук Н.И.Зозуля (ГНЦ Минздравсоцразвития России). Она подчеркнула, что ингибиторы – ключевая проблема в лечении гемофилии. Частота возникновения ингибиторов у пациентов с тяжелой формой ГА (активность FVIII 1% и менее) составляет 20–33%, у пациентов с легкой и среднетяжелой ГА (активность FVIII 1–30%) – 0,9–7%, у пациентов с тяжелой формой ГВ – 3–6,5%.

Во Всероссийском реестре пациентов с ингибиторной формой гемофилии, который ведет ГНЦ Минздравсоцразвития России, по данным на август 2010 г. состояли 5421 больной гемофилией, из них 178 (3%) больных с ингибиторной формой.

Наличие ингибитора повышает риск возникновения длительных некупируемых кровотечений с последующим развитием гемофилической артропатии, хронических синовитов, псевдоопухолей и других осложнений, приводит к частым госпитализациям пациентов, заставляет менять тактику гемостатической терапии, увеличивает стоимость лечения больных.

Среди факторов риска развития ингибиторов выделяют генетические и связанные с лечением. К генетически обусловленным хорошим прогностическим факторам относят отсутствие ингибиторов у членов семьи, активность FVIII или FIX 2% и более, принадлежность больного к европеоидной расе, наличие определенных генных мутаций, связанных с гемофилией, – малых делеций, мутаций C1–C2 доменов, миссенс-мутаций. К генетически обусловленным плохим прогностическим факторам относят наличие ингибитора у членов семьи, активность FVIII или FIX менее 1–2%, принадлежность больного к афроамериканской или испанской расе, наличие больших делеций, инверсии 22-го или 1-го интрона. К хорошим прогностическим факторам, связанным с лечением, относят постоянное лечение одним препаратом ФСК, более 100 дней введения (ДВ) препарата, регулярную профилактику, начатую в возрасте старше 1 года, отсутствие нарушений в иммунной системе. К плохим негенетическим факторам относят частую смену препаратов, первые 10–50 ДВ препаратов, лечение по требованию, хирургическое лечение, инфекции, вакцинации.

Наиболее часто (в 73% случаев) ингибиторы развиваются в первые 10 лет жизни ребенка и в 50–60 лет вследствие кумулятивного эффекта общего количества инфузий ФСК, более частого проведения оперативных вмешательств различного характера.

Вероятность формирования ингибитора зависит от возраста больного, в котором было сделано первое введение ФСК. При введении ФСК в возрасте до 1 мес ингибиторы развиваются в 41% случаев, 1–6 мес – в 30%, 6–12 мес – в 23%, 12–18 мес – в 20%, после 18 мес – в 18% случаев.

Риск возникновения ингибиторов повышается до 65%, если заместительная терапия впервые проводится при хирургическом вмешательстве, при плановой терапии с целью профилактики такой риск составляет 22%, при лечении по требованию – 23%.

Риск развития ингибиторов выше у ранее не леченных пациентов.



Клиническими признаками возникновения ингибитора являются: продолжение кровотечения у больного, несмотря на проводимое лечение концентратом недостающего ФСК в расчетной дозе и при соблюдении режима введения; необходимость введения все большего количества препарата для остановки кровотечения.

В соответствии с Протоколом ведения больных «Гемофилия» принципы лечения больных с ингибиторной формой гемофилии включают остановку кровотечения и элиминацию ингибитора. С целью остановки кровотечения при низком титре ингибитора (менее 5 единиц Бетезда – БЕ) применяют инфузии повышенных (в 2,5–3 раза превышающих терапевтические) доз концентратов FVIII или FIX; при высоком титре ингибитора (5 БЕ и более) вводят препараты с шунтирующим механизмом действия:

- препараты rFVIIa (Коагил-VII или НовоСэвен) в дозе 90–120 мкг/кг каждые 2–3 ч или 270 мкг/кг однократно;
- антиингибиторный коагулянтный комплекс (ФЕЙБА ТИМ 4 ИММУНО, далее по тексту ФЕЙБА) в дозе 75–100 МЕ/кг каждые 12 ч;
- ФСК II, IX, X в комбинации (Уман Комплекс) в дозе 75 МЕ/кг каждые 12 ч.

Для элиминации ингибитора проводят индукцию иммунной толерантности (ИИТ). Основными протоколами ИИТ являются:

- Боннский протокол, предусматривающий при высоком титре ингибитора введение концентрата FVIII в дозе 100–150 МЕ/кг каждые 12 ч, а при кровотечении использование препаратов rFVIIa в дозе 90–120 мкг/кг каждые 2 ч или ФЕЙБА в дозе 50–100 МЕ/кг до купирования геморрагического синдрома, при низком титре ингибитора введение концентрата FVIII в дозе 50–100 МЕ/кг ежедневно или через день;
- протокол Мальме, предусматривающий экстракорпоральную иммуноадсорбцию протеином А; иммуносупрессивную терапию (циклофосфан, преднизолон); введение концентрата FVIII в нейтрализующей дозе и в дозе обеспечения гемостаза (40–100%); терапию внутривенным иммуноглобулином G;
- протокол Van-Creveld (низкодозный), предусматривающий введение концентрата FVIII в дозе 25 МЕ/кг каждый день.

Трудности в проведении ИИТ заключаются в ежедневной терапии в течение 2–36 мес и значительных расходах на лечение (например, у взрослого больного с высоким титром ингибитора стоимость ИИТ в течение 36 мес составляет 17 253 000 евро).

Эффективность ИИТ зависит от титра ингибитора на момент начала терапии: при титре ингибитора более 50 БЕ вероятность успеха составляет только 13%, при титре ингибитора менее 10 БЕ – 69%.

Средняя продолжительность ИИТ до достижения успеха также зависит от титра ингибитора: при титре ингибитора 10 БЕ и более она составляет 21,7 мес, при титре ингибитора менее 10 БЕ – 14,4 мес.

Проф. В.М.Чернов, заместитель директора ФНКЦ ДГОИ Минздравсоцразвития России, выступил с докладом «Эволюция рекомбинантных факторов свертывания крови». В частности, он сказал, что препараты для заместительной терапии гемофилии могут быть получены из плазмы доноров или с помощью современной рекомбинантной ДНК-технологии. Плазменные препараты подразделяют на не содержащие фактор Виллебранда (vWF), препараты с низкой активностью vWF и препараты с активностью vWF, равной или превышающей физиологическую. Рекомбинантные препараты подразделяют на полноцепочечные и с удаленным В-доменом.

По степени очистки (или специфической активности) препараты разделяют на препараты низкой степени очистки, специфическая активность которых составляет менее 10 МЕ на 1 мг белка; препараты средней степени очистки, специфическая активность которых составляет 10–100 МЕ на 1 мг белка; и препараты высокой степени очистки, специфическая активность которых составляет 100–1000 МЕ на 1 мг белка.

В.М.Чернов кратко рассказал о технологии получения концентратов FVIII с помощью рекомбинантной ДНК-технологии: из генома человека выделяют ген, кодирующий продукцию FVIII, с помощью вектора (плазмиды) ДНК FVIII встраивают в ядро клеток почки детенышей хомячков, которые способны вырабатывать FVIII. Клетки главного клеточного банка хранят в жидком азоте при температуре –196°C, часть из них размораживают и готовят рабочий клеточный банк, при этом клетки помещают в питательную среду, находящуюся в ферментаторах. В среду добавляют раствор белков плазмы человека. Из питательной среды отбирают наработанные молекулы рекомбинантного FVIII и концентрируют с помощью ультрафильтрации. Молекулы рекомбинантного FVIII очищают с помощью хроматографических методов. Проводят 2 этапа инактивации вирусов. Препарат стабилизируют (альбумином или сахарозой), фильтруют и лиофилизируют.

Рекомбинантная технология в настоящее время используется для получения различных лекарственных средств.

Основными преимуществами рекомбинантных ФСК являются: независимость производства от донорской плазмы; высокая степень очистки, позволяющая получить специфическую активность более 1000 МЕ на 1 мг белка; абсолютная вирусная безопасность.

Существует 3 поколения ФСК. Препараты 1-го поколения характеризуются тем, что альбумин используется в процессе производства и присутствует в конечном продукте. При производстве препаратов 2-го поколения альбумин используется в процессе производства, но отсутствует в конечном продукте; стабилизация осуществляется сахарозой. При производстве препаратов 3-го поколения альбумин не используется в процессе производства и не содержится в конечном продукте; стабилизация осуществляется сахарозой.

В настоящее время среди препаратов, применяемых в лечении гемофилии в России, рекомбинантные ФСК составляют 10–12%. С учетом международной тенденции можно прогнозировать рост закупок рекомбинантных препаратов для лечения гемофилии.

На 2-м заседании «Клинические исследования и наблюдения препарата Коагил-VII» было сделано 5 докладов. Открыл заседание проф. В.Ю.Зоренко (ГНЦ Минздравсоцразвития России), который рассказал о дизайне клинического исследования препарата Коагил-VII. В.Ю.Зоренко подчеркнул, что ГНЦ Минздравсоцразвития России – это первое учреждение, в котором проведено клиническое исследование безопасности и терапевтической эффективности препарата Коагил-VII (I–III фазы, протокол № КИ-10/09).

Препарат Коагил-VII® (эптаког альфа, rFVIIa), выпускаемый ЗАО «ГЕНЕРИУМ» (Покров, Владимирская область), – это первый отечественный ФСК, полученный с помощью современной рекомбинантной ДНК-технологии и предназначенный для лечения больных с ингибиторной формой гемофилии. Препарат выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения по 1,2; 2,4; 4,8 мг во флаконе.

Цель исследования – оценить безопасность и терапевтическую эффективность препарата Коагил-VII у больных ГА с высоким титром ингибитора (более 5 БЕ) к FVIII.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние препарата Коагил-VII на показатели общего анализа крови и свертывающей системы крови в сравнении с препаратом НовоСэвен.

2. Оценить безопасность и определить частоту возможных нежелательных явлений при применении препарата Коагил-VII.

3. Установить возможность профилактики кровотечений у больных ГА с высоким титром ингибитора с помощью препарата Коагил-VII.

4. Оценить эффективность препарата Коагил-VII для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических операций у больных с ингибиторной формой ГА.

5. Уточнить дозы препарата Коагил-VII, требуемые для достижения клинического эффекта в исследуемых группах пациентов.

6. Установить длительность применения препарата Коагил-VII для достижения клинического эффекта.

В исследование были включены 3 группы пациентов:

- 1-я группа – 10 больных с ингибиторной формой ГА без признаков кровотечений (кровоизлияний);
- 2-я группа – 10 больных с ингибиторной формой ГА и развившимися кровотечениями (кровоизлияниями);
- 3-я группа – 5 больных с ингибиторной формой ГА, которым выполняли различные ортопедические операции.

Дата начала исследования 23.11.2009 г., дата окончания исследования 08.09.2010 г.

Охарактеризовав исследование в целом, В.Ю.Зоренко предоставил слово для докладов своим коллегам, участвовавшим в проведении исследования.

От группы авторов с докладом «Сравнение гемостатического действия препаратов Коагил-VII и НовоСэвен у больных ингибиторной формой гемофилии» выступил Г.М.Галстян (ГНЦ Минздравсоцразвития России). В исследование были включены 10 больных ингибиторной формой ГА в возрасте от 20 до 54 лет. Коагил-VII и НовоСэвен вводили однократно в дозе 90 мкг/кг. По дизайну исследование было рандомизированным двойным слепым перекрестным, т.е. больные получали согласно рандомизации сначала тот или иной препарат, а затем другой препарат, период «отмывки» составлял трое суток. Всего выполнено 19 введений, 1 больному вводили только Коагил-VII, НовоСэвен не вводили.

Для оценки гемостатического действия препаратов использовали следующие методы: хронометрические коагулологические тесты (активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, тромбиновое время, протромбиновое время – ПТВ), определяли активность FVII в плазме крови, а также выполняли тромбоэластографию (ТЭГ) и тест генерации тромбина (ТГТ). У 2 больных дополнительно изучали эффекты препаратов с помощью пространственного роста сгустка. Лабораторные показатели определяли до введения каждого препарата, через 15, 30, 60 и 120 мин, а также через 6, 9, 12 и 24 ч после его введения.

Введение обоих препаратов FVIIa приводило к сопоставимому повышению в плазме активности FVII, которая достигала пика через 15 мин и сохранялась в течение 1 суток.

Под действием обоих препаратов происходило сопоставимое уменьшение ПТВ, сохранявшееся в течение 2 ч.

ТЭГ позволяет получить графическое отображение образования сгустка, при этом определяют время до начала образования сгустка (R, мин), скорость достижения плотности сгустка (K, мин), скорость укрепления сгустка (α), максимальную прочность сгустка (MA) и другие параметры.

Оба препарата по данным ТЭГ оказывали сопоставимое гемостатическое действие. Статистически значимые различия между двумя препаратами по данным ТЭГ были выявлены только на 60-й минуте: Коагил-VII вызывал большее укорочение периода R и коагуляционного индекса (CI), чем НовоСэвен. Эффект препаратов сохранялся по данным ТЭГ в течение 2 ч, через 24 ч по данным ТЭГ действие препаратов уже не выявлялось.

ТГТ позволяет измерить кинетику и количество тромбина, образующегося в плазме крови при стандартной активации системы свертывания, при этом определяют следующие параметры: эндогенный тромбиновый потенциал – ЭТП (площадь под кривой) – количество тромбина, которое образова-

лось за определенный промежуток времени; максимальную концентрацию тромбина, время достижения максимальной концентрации тромбина или скорость генерации тромбина (в мин), t_{lag} (lag time) – длительность периода до начала свертывания крови (в мин).

Измерения ЭТП показали, что введение обоих препаратов приводит к увеличению количества образовавшегося тромбина, статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходным значением были выявлены на 15-й и 60-й минутах после введения препарата Коагил-VII, а после введения препарата НовоСэвен – во всех временных точках, вплоть до 12 ч после введения.

В ГНЦ РАМН (ныне ГНЦ Минздравсоцразвития России) разработан новый метод диагностики нарушений системы свертывания крови – метод регистрации пространственной динамики роста сгустка. В данном методе рекальцифицированный образец исследуемой плазмы крови с добавленным ингибитором контактной активации помещается в плоскую тонкую кювету. Затем в кювету помещается специальная вставка, на торце которой иммобилизован основной активатор свертывания крови в организме – ТФ. Свертывание начинается не во всем объеме, как при использовании всех других методов, а на одной поверхности. От этой поверхности начинает расти тромб. Светорассеяние от растущего сгустка непрерывно регистрируется цифровой фотокамерой. На полученной серии изображений видно, как меняются размеры, форма и плотность сгустка во времени. Наиболее информативным параметром процесса является скорость роста сгустка. Данный метод позволяет измерять пространственную динамику роста фибринового сгустка и отчетливо регистрировать все физиологические стадии процесса свертывания (инициация, рост, остановка) в условиях, максимально приближенных к условиям свертывания крови *in vivo*. В рамках данного исследования этот метод был использован у 2 больных.

В результате сравнительного исследования гемостатического действия препаратов Коагил-VII и НовоСэвен у больных ингибиторной формой ГА были сделаны следующие выводы: оба препарата в равной степени повышают активность FVII в плазме крови и, по данным ТЭГ и ТГТ, оказывают сходное гемостатическое действие.

Т.Ю.Полянская (ГНЦ Минздравсоцразвития России) рассказала об опыте применения препарата Коагил-VII при ортопедических операциях у больных с ингибиторной формой ГА. Возраст больных составлял от 26 до 52 лет, активность FVIII – 0,1–0,6%, титр ингибитора – 5–463 БЕ. Все больные были инфицированы вирусом гепатита С. Больным были выполнены следующие виды операций: эндопротезирование коленных ($n = 3$) и тазобедренного ($n = 1$) суставов, реампутация правого бедра ($n = 1$). Длительность операций колебалась от 3 ч 5 мин до 4 ч 50 мин. Кровопотеря во время операций составила от 700 до 2500 мл, в послеоперационном периоде – от 0 до 1550 мл. С гемостатической целью всем больным вводили препарат Коагил-VII по схеме: 120 мкг/кг каждые 2 ч в ходе операции, 110 мкг/кг каждые 2 ч на 1–4-е сутки после операции, 90 мкг/кг каждые 2 ч на 5-е и 6-е сутки после операции, 90 мкг/кг каждые 3 ч на 7-е и 8-е сутки после операции, 90 мкг/кг каждые 4 ч на 9–12-е сутки после опе-

рации, 90 мкг/кг каждые 6 ч на 13-е и 14-е сутки после операции. Гемостатический эффект препарата был хорошим. Докладчик привела клинические примеры и показала рентгенограммы больных до операции и после нее. Осложнений в послеоперационном периоде не было: дренажи удаляли через несколько суток, швы снимали на 15-е сутки, раны заживали первичным натяжением.

С докладом от группы авторов на тему «Применение препарата Коагил-VII у детей с тромбастенией Гланцмана» выступил В.В.Вдовин (Гематологический центр Измайловской детской городской клинической больницы, Москва). Он сказал, что в центре на учете состоят 12 детей с тромбастенией Гланцмана (ТГ) в возрасте от 6 до 18 лет, из них препарат Коагил-VII применяли амбулаторно у 2 девочек, проживающих в Московской области.

У больной В.С., 8 лет, диагноз ТГ 1-го типа был установлен в возрасте 1 года 6 мес. В анамнезе отмечались тяжелые носовые кровотечения, постоянный кожный геморрагический синдром в виде петехий и экхимозов. Больная обратилась в центр с кровотечением из лунки удаленного зуба в октябре 2010 г. После однократного внутривенного введения препарата Коагил-VII в дозе 192 мкг/кг (4,8 мг) кровотечение остановилось в течение 5 мин и за 48 ч наблюдения не возобновлялось.

У больной Н.С., 13 лет, диагноз ТГ 1-го типа установлен в возрасте 3 мес, когда отмечались желудочно-кишечное кровотечение и выраженный кожный геморрагический синдром. За 13 лет наблюдения у больной отмечались постоянный выраженный кожный геморрагический синдром, гемартрозы голеностопных суставов с 1 года до 7 лет, редкие нетяжелые носовые кровотечения. Больная обратилась в центр с носовым кровотечением в октябре 2010 г. После однократного внутривенного введения препарата Коагил-VII в дозе 111,6 мкг/кг (4,8 мг) кровотечение остановилось в течение 5 мин и за 48 ч наблюдения не возобновлялось.

Для лабораторного контроля эффективности гемостаза при лечении препаратом Коагил-VII применяли ТГТ. Исследование выполняли на приборе Fluoroskan Ascent (“Thermo Electron Corporation”, США). Исследовали свежую богатую тромбоцитами плазму до введения препарата Коагил-VII, через 15 мин и 2 ч после его введения.

Анализ кривой показал, что под действием препарата Коагил-VII у обеих пациенток по сравнению с исходными данными произошли следующие изменения: уменьшение длительности периода до начала свертывания крови (t_{lag}) на 37 и 53% через 15 мин и на 38 и 55% через 2 ч после введения препарата; увеличение скорости генерации тромбина или уменьшение времени достижения максимальной концентрации тромбина на 31 и 32% через 15 мин и на 33 и 37% через 2 ч после введения препарата; повышение максимальной концентрации тромбина на 29 и 16% через 15 мин и на 38 и 37% через 2 ч после введения препарата; увеличение количества образовавшегося тромбина (ЭТП) на 14 и 21% через 15 мин и на 23 и 13% через 2 ч после введения препарата.

В заключение своего выступления В.В.Вдовин подчеркнул высокую эффективность препарата Коагил-VII в лечении геморрагических эпизодов у больных ТГ и возможность лабораторного контроля действия rFVIIa с помощью ТГТ.

Канд. мед. наук И.А.Тенцова в соавторстве с проф. О.П.Плющ (ГНЦ Минздравсоцразвития России) представила доклад на тему «Наследственный дефицит FVII (наследственная гипопроконвертинемия). Современные подходы к терапии». Докладчик коротко рассказала об истории описания заболевания, привела его частотные характеристики (0,2–1,3% от всех НК), типы наследования, описала основные клинические проявления и лабораторные критерии диагностики.

И.А.Тенцова подчеркнула, что больным с наследственной гипопроконвертинемией препараты, содержащие FVII, необходимы для запуска коагуляционного каскада. Введение rFVIIa в дозе 20–30 мкг/кг, соответствующей нормальной концентрации белка FVII в плазме (около 0,5 мкг/мл), достаточно для замещения дефицита FVII. Поскольку у больных с наследственным дефицитом FVII активность FVIII и FIX нормальная, после запуска процесса свертывания крови с помощью таких умеренных доз препарата синтез тромбина осуществляется в полном объеме.

Затем докладчик рассказала о том, что в ГНЦ Минздравсоцразвития России наблюдаются 29 пациентов в возрасте от 24 до 72 лет с наследственным дефицитом FVII различной степени тяжести, из них 6 больных страдают профузными носовыми, маточными кровотечениями и нуждаются в постоянном введении препаратов, содержащих FVII. Эти пациенты в течение 4 лет постоянно получали препарат НовоСэвен, с марта 2010 г. они переведены на домашнее лечение препаратом Коагил-VII. Кроме оценки клинической эффективности препарата Коагил-VII у всех больных, у 2 больных были проведены фармакокинетические исследования плазматического концентрата FVII и отечественного rFVIIa (препарата Коагил-VII). Активность FVII определяли до и через 15, 30 мин, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после введения плазматического концентрата FVII в дозе 32 МЕ/кг. Исходная активность FVII у больных составляла 1 и 2%. Максимальный подъем (до 123 и 135,5%) активности FVII наблюдался у больных через 15 мин после введения препарата, затем активность FVII постепенно снижалась до 60% к 3–8-му часу и к концу суток составляла 2,8–7,5%. Проведенные исследования позволили сделать вывод о том, что период полураспада FVII составляет 3–5 ч, для остановки кровотечения необходимо поддерживать активность фактора более 20%.

При фармакокинетических исследованиях препарат Коагил-VII вводили в дозе 30 мкг/кг и определяли концентрацию FVII до введения и через 15, 30 мин и 1, 2, 4, 8, 24 ч после введения препарата. Результаты были аналогичны данным, полученным при введении плазматического FVII. Максимальная концентрация FVII регистрировалась через 15 мин после введения препарата Коагил-VII, высокая концентрация сохранялась в течение 3–6 ч, а затем возвращалась к исходной к концу 1-х суток.

Наблюдение за больными с наследственным дефицитом FVII показало идентичность клинического эффекта при введении препаратов НовоСэвен и Коагил-VII. В результате проводимого лечения купированы профузные кровотечения, нежелательных явлений на введение обоих препаратов не наблюдалось, была показана возможность проведения лечения в домашних условиях.

Исходя из проведенных фармакокинетических исследований и достигнутого клинического эффекта, был выбран оптимальный режим введения препарата при наследственном дефиците FVII: при меноррагиях – во 2, 3 и 4-й дни менструации в дозе 20 мкг/кг каждые 6 ч, при носовых кровотечениях – в дозе 30 мкг/кг каждые 2 ч до остановки кровотечения (в среднем 2–3 введения).

3-е заседание проходило в форме **круглого стола**, на котором выступили 5 специалистов из регионов РФ и поделились с собравшимися своим опытом применения препарата Коагил-VII.

Проф. Л.В.Заклякова (Астраханская государственная медицинская академия) рассказала об успешном применении препарата Коагил-VII у больного с тяжелой формой ГА, осложненной наличием ингибитора к FVIII, снижением активности FIX (без ингибитора), гемофилической артропатией обоих коленных, локтевых, голеностопных суставов и правого плечевого сустава III–IV степени. С 2009 г. больной постоянно амбулаторно получал лечение препаратом НовоСэвен, а с конца 2009 г. переведен на лечение препаратом Коагил-VII – 45 флаконов по 2,4 мг (108 мг) ежемесячно. С момента применения препарата Коагил-VII не было ни одной госпитализации, нежелательных явлений на введение препарата не наблюдалось. В конце выступления был продемонстрирован видеосюжет, в котором больной рассказал о повышении качества его жизни с тех пор, как стал широко доступен отечественный rFVIIa (Коагил-VII), и выразил благодарность российским ученым за создание этого уникального и высокоэффективного препарата.

В.В.Яблокова из Ярославской областной клинической больницы поделилась опытом успешного применения препарата Коагил-VII у больного с тяжелой формой ГА, осложненной наличием ингибитора к FVIII, деформирующей артропатией обоих локтевых, коленных, голеностопных суставов.

Ф.Г.Перина рассказала об организации специализированной помощи больным гемофилией (детям и взрослым) в Свердловской области. Она сообщила, что в Свердловской области наблюдаются 211 больных гемофилией, ингибиторная форма гемофилии выявлена у 11 больных ГА и у 1 больного ГВ (у 8 взрослых и 4 детей). Для лечения ингибиторной формы гемофилии используют препараты с шунтирующим механизмом действия или проводят ИИТ. Опыт применения rFVIIa показал, что препараты НовоСэвен и Коагил-VII одинаково эффективны в купировании геморрагических эпизодов как у детей, так и у взрослых, осложнений терапии не было, переносимость препаратов хорошая.

С.Г.Потапенко рассказал об оказании медицинской помощи больным с ингибиторной формой гемофилии в Самарской области. Всего с гемофилией А и В в Самарской области наблюдаются 162 пациента, из них 39 детей (36 с ГА, 3 с ГВ). Ингибиторная форма ГА выявлена у 3 детей. Затем С.Г.Потапенко привел 2 примера лечения детей с ингибиторной формой ГА с помощью препаратов rFVIIa, из них у 1 больного (титр ингибитора 7 БЕ) применяли НовоСэвен, у другого (титр ингибитора 5,8 БЕ) – последовательно НовоСэвен и Коагил-VII. Клиническая эффективность препаратов была сопоставимой, нежелательных явлений не зарегистрировано.

А.А.Шутылев рассказал об успешном применении препарата Коагил-VII в гематологическом центре Перми. Коагил-VII использовали в лечении 3 больных, из них у 2 больных с ингибиторной формой ГА и у 1 больного с наследственной гипопроконвертинемией. Препарат оказался эффективным в лечении различных геморрагических эпизодов, нежелательных явлений не зарегистрировано.

4-е заседание «Перспективы развития биотехнологий в России» было посвящено будущему отечественной медицины. С докладом «ГЕНЕРИУМ» – совместный проект компаний «Фармстандарт» и «ЛЕККО» выступил доктор мед. наук, заместитель генерального директора ОАО «Фармстандарт» Д.А.Кудлай. В своем выступлении он коротко остановился на факторах, влияющих на сферу производства и продвижения высокотехнологических лекарственных препаратов в РФ. Государством разработана «Стратегия развития системы здравоохранения и фармацевтической промышленности до 2020 г.», принят курс на адекватное импортозамещение с государственным контролем сферы высоких технологий, созданы президентский и правительственный советы по развитию фармацевтической промышленности, утвержден перечень системообразующих предприятий России. Эти меры позволят создать устойчивую ценовую политику производителей лекарственных средств в государственной валюте и осуществлять государственное ценовое регулирование (список жизненно важных лекарственных средств).

Затем Д.А.Кудлай рассказал о совместном проекте российских фармацевтических компаний ОАО «Фармстандарт» и ЗАО «ЛЕККО» по созданию биотехнологического научно-исследовательского и производственного комплекса «ГЕНЕРИУМ» для разработки и производства в нашей стране современных биотехнологических препаратов. Цель проекта: обеспечение здравоохранения РФ современными биотехнологическими лекарственными препаратами для диагностики и лечения тяжелых и социально значимых болезней, таких как гемофилия, туберкулез, рассеянный склероз, онкологические заболевания, дефицит гормона роста, инфаркт миокарда, инсульт. Д.А.Кудлай кратко охарактеризовал компании, вошедшие в состав биофармацевтического альянса «ГЕНЕРИУМ». В российской фармацевтической инновационной компании «ЛЕККО», специализирующейся на разработке и производстве биофармацевтических препаратов, в настоящее время работает более 280 человек, включая 50 научных сотрудников; компанией накоплен большой опыт научных разработок и коммерциализации готовых препаратов. Компания выпускает антибиотики, противовирусные средства, пробиотики и другие лекарственные препараты. «Фармстандарт» – ведущая российская фармацевтическая компания (4 фармацевтических завода и 1 завод медицинского оборудования), в которой работает более 5500 сотрудников. Компания выпускает более 200 наименований лекарственных препаратов, из них 90 включены в «Перечень жизненно важных лекарственных средств». В 2004–2009 гг. было запущено в производство более

35 новых лекарственных средств, включая генно-инженерные препараты – Биосулин® (инсулин), Растан® (гормон роста), Нейпомакс® (филграстим). Совокупные производственные мощности составляют более 1,3 млрд различных форм выпуска. Компания «Фармстандарт» по итогам 2010 г. занимает 2-е место среди фармацевтических компаний, представленных на российском рынке, а по объему розничных продаж (5%) вышла на 1-е место.

Д.А.Кудлай рассказал о строительстве в 80 км от Москвы научно-производственного комплекса площадью 4,5 тыс. м², расположенного на территории 70 га. В этом комплексе будут работать 150 научных сотрудников, имеющих международный опыт работы в области биотехнологий, химии и фармакологии. Предусмотрены жилой комплекс более 10 тыс. м² и необходимая инфраструктура для 600 человек. Инвестиции в данный проект составляют 33 млн долларов США. Проект планируется завершить в 2011 г.

Научно-исследовательский центр проекта будет заниматься разработкой и исследованиями биотехнологических препаратов, взаимодействием с ведущими российскими научными центрами. Для этого будут созданы местный и международный научные консультационные советы и приглашены для работы научные сотрудники с опытом работы в западных фармацевтических компаниях. Производственный центр будет оснащен всем необходимым для производства биотехнологических препаратов в соответствии с требованиями GMP (Good Medical Practice). В производственном центре будет осуществляться текущее производство зарегистрированных рекомбинантных препаратов и зарезервированы дополнительные производственные мощности для разрабатываемых препаратов (более 7000 м²).

Из диагностических средств в рамках данного проекта выпускается оригинальный инновационный препарат «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза, не имеющий аналогов в мире. В стадии разработки находятся рекомбинантные препараты FVIII и FIX для лечения гемофилии, пегелированная форма филграстима для лечения нейтропении, активатор тканевого плазминогена для лечения острого ишемического инсульта и инфаркта миокарда.

В планах компании широкое информирование врачей и научных сотрудников о результатах клинических испытаний препаратов (научные статьи, тезисы, конференции, доклады), работа с общественными организациями (в частности, с WFH и ВОГ), внедрение современных информационных технологий, помощь в модернизации оборудования ведущих лечебных учреждений России.

Завершилась конференция показом видеофильма о производстве препарата Коагил-VII.

В дни работы конференции участники семинара смогли совершить экскурсию на производство лекарственных препаратов, расположенное в Покрове Владимирской области.

*И.С.Тарасова
Федеральный научно-клинический центр
детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздравсоцразвития России, Москва*

Коагил - VII

ЭПТАКОГ АЛЬФА (АКТИВИРОВАННЫЙ)

рекомбинантный фактор свертывания крови VII

Первый отечественный препарат фактора свертывания крови, полученный с помощью технологии рекомбинантных ДНК



- Показан для остановки кровотечений у пациентов с наследственной или приобретенной гемофилией с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX
- Высокоэффективен для пациентов с врожденным дефицитом VII фактора, тромбастенией Гланцмана с антителами к тромбоцитам
- Формирует гемостатический сгусток при отсутствии факторов VIII и IX
- Применяется в стационаре, поликлинике и на дому