

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© ПОЛЯНСКАЯ Т.Ю., ЗОРЕНКО В.Ю., 2014

УДК 615.273.5.036:616.151.514

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ ФЕЙБА У БОЛЬНЫХ ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ

Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Резюме. Развитие аллогенных антител к фактору VIII или IX является одним из самых тяжелых осложнений заместительной терапии гемофилии. Лечение кровотечений этим больным проводят препаратами с шунтирующим механизмом действия, такими как антиингибиторный коагулянтный комплекс (Фейба®, "Baxter", Австрия) или рекомбинантный активированный фактор VII (НовоСэвен, Коагил VII). Оба препарата зарекомендовали себя эффективными в лечении эпизодов кровотечения у больных ингибиторной формой гемофилии. В настоящее время активно внедряется профилактический подход к терапии кровотечений у больных ингибиторной формой гемофилии, заключающийся в применении препаратов с шунтирующим механизмом действия. В двух международных клинических исследованиях было показано, что профилактическая гемостатическая терапия препаратом Фейба безопасна и эффективна в лечении больных ингибиторной формой гемофилии и значимо сокращает количество спонтанных кровотечений, предотвращая тем самым развитие или прогрессирование гемофилической артропатии и улучшая качество жизни.

Ключевые слова: ингибиторная форма гемофилии; профилактическая терапия; препарат Фейба.

FAIBA PREVENTIVE HEMOSTATIC THERAPY IN PATIENTS WITH INHIBITORY HEMOPHILIA

Polyanskaya T.Yu., Zorenko V.Yu.

Hematology Research Center, 125167, Moscow, Russia

S u m m a r y. The development of allogenic antibodies to factor VIII (FVIII) or FIX is one of the most grave complications of substitute therapy for hemophilia. Therapy of bleedings in these patients is carried out by drugs with the shunting mechanisms of action, such as anti-inhibitory coagulant complex (Faiba®, Baxter, Austria) or recombinant activated factor VII (NovoSeven, Coagulyl VII). Both drugs effectively arrest hemorrhagic episodes in patients with inhibitory hemophilia. Today a preventive approach to therapy of hemorrhages in patients with inhibitory hemophilia is actively introduced. It consists in the use of drugs with the shunting mechanism of action. Two international clinical studies have demonstrated that preventive haemostatic therapy with Faiba is safe and effective in patients with inhibitory hemophilia, reducing significantly the number of spontaneous hemorrhages and thus preventing the development or progress of hemophilic arthropathy and improving the patients' quality of life.

Key words: *inhibitory hemophilia; prevention; Faiba.*

Развитие аллогенных антител к фактору VIII (ФVIII) или FIX является одним из самых тяжелых осложнений заместительной терапии больных гемофилией. Ингибиторы появляются у 10–35% больных гемофилией А и у 3–5% больных гемофилией В. Вводимый больному недостающий фактор свертывания крови быстро инактивируется ингибитором и стимулирует синтез новых антител, повышая титр ингибитора. Кровотечение в таких случаях трудно поддается остановке, может стать неконтролируемым и привести к трагическим последствиям

[1–4]. Заместительная терапия препаратами VIII или IX факторов становится неэффективной, особенно у больных с быстро реагирующим ингибитором и высокими титрами. Наиболее распространенным методом инактивации ингибитора в настоящее время является индукция иммунной толерантности (ИИТ), которая бывает успешной примерно у 80% больных гемофилией А (в основном с низкими титрами ингибитора) и у 20–25% больных гемофилией В [5]. Несмотря на то, что достигается полная элиминация ингибитора и восстановление нормального периода полужизни дефицитного фактора, в течение всей жизни у больного остается риск возникновения антител, что может потребовать повторного проведения ИИТ. При неэффективности ИИТ или невозможности ее проведения по тем или иным причинам лечение проводится по факту кровотечения препаратами с шунтирующим механизмом действия, такими как антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК) (Фейба®, "Baxter", Австрия) или рекомбинантный активированный

Для корреспонденции:

Полянская Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.

Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а.

Телефон: +7 (495) 612-43-92

E-mail: polyantat@rambler.ru

Corresponding author:

Polyanskaya Tatiana, MD, PhD (polyantat@rambler.ru).

ФVII (НовоСэвен, Коагил VII). Оба препарата рекомендовали себя как эффективные средства в лечении эпизодов кровотечения у больных ингибиторной формой гемофилии.

Предотвращение эпизодов кровотечения у больных гемофилией без ингибитора достигается регулярным внутривенным введением профилактических доз препаратов ФVIII или ФIX. Выделяют два вида профилактического лечения: первичную и вторичную профилактику. Первичную профилактическую терапию начинают в раннем детстве (до 2 лет) до первого кровоизлияния и проводят длительно, часто в течение всей жизни. Вторичную профилактику назначают больным после повторяющихся эпизодов кровотечения и после оперативных вмешательств. Она может быть краткосрочной и долгосрочной [6]. Данные многочисленных исследований подтверждают эффективность профилактического лечения в предотвращении развития гемофилической артропатии [7–10] и повышении качества жизни больных тяжелой формой гемофилии [11]. На основании этого ВОЗ, Национальный фонд гемофилии и Всемирная федерация гемофилии рекомендуют всем больным тяжелой формой гемофилии проводить первичное профилактическое лечение препаратами ФVIII или ФIX [12–14].

Успех профилактической гемостатической терапии у больных гемофилией позволил применить этот подход и у больных ингибиторной формой гемофилии с использованием при этом препаратов с шунтирующим механизмом действия.

Использование АИКК в качестве профилактической гемостатической терапии впервые было описано М. Hilgartner [15] в 2003 г. В дальнейшем многочисленные исследования показали, что в результате профилактического лечения АИКК и rFVIIa значительно уменьшилось количество обострений, улучшилось общее состояние и качество жизни больных ингибиторной формой гемофилии [16–23]. В проспективном многоцентровом исследовании Pro-FEIBA [24] АИКК применяли "по требованию" и профилактически. В качестве профилактики у 26 больных ингибиторной формой гемофилии препарат Фейба вводили в дозе 85 МЕ на 1 кг массы тела 3 раза в неделю. Отмечено статистически значимое снижение всех эпизодов кровотечения (62%), гемартрозов (61%) и кровоизлияний в суставы-мишени (72%) у больных гемофилией А и высокими титрами ингибитора. В ходе данного исследования тромбозомболических осложнений не зарегистрировано. Наблюдалась одна аллергическая реакция. У 3 (9%) больных возникли осложнения из-за установленных центральных венозных катетеров в виде их инфицирования, кровотечений из мест их установки и удаления. У 2 больных были внутримозговые кровоизлияния: у 1 – субдуральная гематома, в дальнейшем достигнута полная реабилитация, 1 больной умер от внутримозгового

кровоизлияния. Оба случая внутримозговых кровоизлияний произошли у больных в период "отмывки", т. е. когда больные не получали гемостатической терапии. Один больной с сахарным диабетом и гепатитом С, госпитализированный из-за развития кетоацидотической комы, умер на 2-е сутки после госпитализации.

Таким образом, АИКК является одним из ключевых препаратов для лечения кровотечений и их профилактики у больных ингибиторной формой гемофилии.

В настоящее время завершено рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование PROOF, в котором приняли участие 17 центров из разных стран [25]. Основная цель исследования – сравнить эффективность и безопасность профилактического лечения и лечения "по требованию" препаратом Фейба в параллельных группах больных с ингибиторной формой гемофилии за период 12 мес. В исследовании приняли участие 36 больных, из них 33 – гемофилией А, 3 – гемофилией В в возрасте от 7 до 56 лет (средний возраст 23,5 года), из них 17 больных получали терапию профилактически (1 больной наблюдался 2,5 нед) и 19 – "по требованию". Группы были сопоставимы по основным характеристикам.

При профилактическом лечении препарат Фейба вводили внутривенно болюсно в дозе 85 ± 15 МЕ на 1 кг массы тела через день. В режиме "по требованию", а также при эпизодах кровотечений при профилактике доза вводимого препарата зависела от вида кровотечения и определялась исследователями (48–97 МЕ/кг). Эффективность гемостаза оценивали по количеству инфузий препарата Фейба, потребовавшихся для лечения каждого эпизода кровотечения, и оценке больным своего состояния по 4-балльной шкале. Качество жизни больного оценивали во время скрининга, через 6 мес и после окончания исследования, через 12 мес.

По итогам исследования за 12-месячный период в группе больных, получавших профилактическое лечение, было зарегистрировано 196 эпизодов кровотечений, в то время как в группе больных, получавших гемостатическую терапию "по требованию", – 629 случаев кровотечений. Медиана годового количества кровотечений в группе "по требованию" составила 28,7 эпизода по сравнению с 7,9 при профилактическом режиме, т.е. в группе больных, находившихся на профилактическом лечении, отмечено снижение общего количества кровотечений на 72,5% по сравнению с таковым при лечении "по требованию", что является статистически значимым различием. Следует отметить, что у 2 больных из группы профилактического лечения за 12 мес не было ни одного эпизода кровотечения, в то время как в группе "по требованию" таких больных не было (в среднем 25 кровотечений на 1 больного в год). У 12 из 16 больных при

профилактическом лечении отмечено снижение количества кровотечений более чем на 50%, в то время как в группе "по требованию" таких было 2 больных. Основная локализация кровотечений у больных обеих групп – суставы (572 эпизода в группе "по требованию", 171 – при профилактике). Эпизоды внесуставных кровотечений отмечались значительно реже (57 – режим "по требованию", 25 – профилактика). Количество новых суставомишеней в группе профилактического лечения было существенно меньше, чем в группе "по требованию": 7 новых суставомишеней у 5 больных и 23 у 11 больных соответственно.

В 78,5% от всех случаев кровотечений для их лечения потребовалось 1–2 введения препарата Фейба как в группе профилактического лечения, так и в группе лечения "по требованию". Больные оценили результаты терапии как отличные и хорошие в 87,8% случаев в течение 24 ч после введения препарата.

Больные из группы профилактического лечения по окончании исследования сообщили об улучшении качества жизни, которое было оценено по индексу EQ-5D как $0,08 \pm 0,25$ и по шкале EQ-VAS как $15,7 \pm 18,68$ [26], что является статистически значимым различием. У больных группы профилактического лечения имелись более высокие показатели оценки качества жизни, а также в 3,6 раза уменьшилась выраженность боли в пораженных суставах. В этой же группе отмечено меньшее среднее количество пропусков школы/работы из-за эпизодов кровотечений – $8,8 \pm 14,42$, чем в группе лечения "по требованию" – $16,4 \pm 25,76$. Ввиду небольшого количества больных в группах и ограниченного периода наблюдения (12 мес) различия не достигли уровня статистической значимости.

В ходе исследования отмечена хорошая переносимость и безопасность профилактического лечения препаратом Фейба. Не зарегистрировано ни одного случая тромбоэмболий или случаев угрозы жизни больного. В группе лечения "по требованию" зафиксирован 1 случай смерти, связанный с тяжелым атеросклерозом и гипертонической болезнью, больного в возрасте 51 года после 5 мес участия в исследовании. Связь нежелательного явления с препаратом маловероятна, так как последнее введение препарата Фейба у больного было за 11 дней до развившегося осложнения, повлекшего смерть больного. У 1 больного исследование было приостановлено из-за аллергической реакции.

Таким образом, данное клиническое исследование продемонстрировало, что профилактическое лечение препаратом Фейба у больных ингибиторной формой гемофилии значимо снижает количество эпизодов кровотечений по сравнению с таковым у больных, находящихся на лечении "по требованию". Кроме того, медиана показателя интенсивности кровотечений в группе профилактического лечения бы-

ла на 26% выше в первые 6 мес, чем в последующие, что свидетельствует о том, что продолжительность профилактического лечения напрямую влияет на количество случаев кровотечений, значительно снижая их число [25].

Как сказано выше, во время исследования у 90% больных кровоизлияния были в суставы. У больных, получавших профилактическое лечение, гемартрозы зарегистрированы, в основном, в ранее поврежденные суставы, в то время как у больных из группы лечения "по требованию" кровоизлияния были как в суставы-мишени, так и в ранее интактные. При сравнении двух групп больных выявлено статистически значимое различие в появлении новых суставомишеней.

Таким образом, можно сделать вывод, что профилактическая терапия препаратом Фейба позволяет предотвратить развитие гемофилической артропатии, что наиболее важно для больных с минимально поврежденными суставами [27, 28].

Суммарный расход препарата Фейба при профилактическом режиме больше, чем "по требованию". Такое же соотношение расходуемых препаратов отмечается при профилактической гемостатической терапии у больных гемофилией без ингибитора. Данные расходы необходимо сопоставлять с преимуществами профилактического лечения, в их числе: снижение общей частоты кровотечений, снижение риска жизнеугрожающих кровотечений, предотвращение развития гемофилической артропатии, улучшение общего состояния и повышение качества жизни больных [16–18, 21–24].

Профилактическая гемостатическая терапия препаратом Фейба, изученная в международных клинических исследованиях, оказалась безопасным и эффективным методом лечения больных ингибиторной формой гемофилии, способствующим уменьшению количества спонтанных кровотечений, как следствие предотвращению развития или прогрессирования гемофилической артропатии, а также улучшению качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Lusher J.M. Inhibitor antibodies to factor VIII and factor IX: management. *Semin. Thromb. Hemost.* 2000; 26(2): 179–88.
2. Lusher J.M. Inhibitor in young boys with haemophilia. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2000; 13(3): 457–68.
3. Shapiro A. Inhibitor treatment: state of the art. *Dis. Mon.* 2003; 49(1): 22–38.
4. Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P., Key N.S., Kitchen S., Llinas A., et al. Treatment Guidelines Working Group. The World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013; 19(1): e 1–14.
5. Key N.S. Inhibitors in congenital coagulation disorders. *Br. J. Haematol.* 2004; 127(4): 379–91.

6. Berntorp E., Astermark J., Bjorkman S., Blanchette V.S., Fischer K., Giangrande P.L., et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: a summary statement. *Haemophilia*. 2003; 9 (Suppl. 1): 1–4.
7. Nilsson I.M., Berntorp E., Lofqvist T., Pettersson H. Twenty-five years experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J. Intern. Med.* 1992; 232(1): 25–32.
8. Liesner R.J., Khair K., Hann I.M. The impact of prophylactic treatment on children with severe haemophilia. *Br. J. Haematol.* 1996; 92(4): 973–8.
9. Fisher K., Astermark J., Van Den Bom J.G., Ljuing R., Berntorp E., Grobde D.E., et al. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediatedose to a high-dose regimen. *Haemophilia*. 2002; 8(6): 753–60.
10. Manco-Johnson M.J., Abshire T.C., Shapiro A.D., Riske B., Hacker M.R., Kilcoyne R., et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(6): 535–44.
11. Royal S., Schramm W., Berntorp E., Giangrande P., Gringeri A., Ludlam G., et al. for the European haemophilia economics study group. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia*. 2002; 8(1): 44–50.
12. Berntorp E., Boulyjenkov V., Brettler D., Chandy M., Jones P., Lee C., et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull. World Health Organ.* 1995; 73(5): 691 – 701.
13. MASAC. *Medical and Scientific Advisory Council Recommendation Concerning Prophylaxis (Regular administration of clotting factor concentrate to prevent bleeding)*. MASAC Recommendation 170. New York: National Hemophilia Foundation; 2006.
14. Srivastava A., Giangrande P., Poon M.C., Chua M., McCraw A., Wiedel J. Guidelines for the management of hemophilia. 2012. <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf>
15. Hilgartner M.W., Makiperna A., Dimichele D.M. Long-term FEIBA prophylaxis does not prevent progression of existing joint disease. *Haemophilia*. 2003; 9(3): 261–8.
16. DiMichele D., Negrier C. A retrospective postlicensure survey of FEIBA efficacy and safety. *Haemophilia*. 2006; 12(4): 352–62.
17. Valentino L.A. FEIBA prophylaxis for patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2006; 12 (Suppl. 5): 26–31.
18. Leissinger C.A., Becton D.L., Ewing N.P., Valentino L.A. Prophylactic treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) reduces the frequency of bleeding episodes in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia*. 2007; 13(3): 249–55.
19. Valentino L.A. The benefits of prophylactic treatment with APCC in patients with haemophilia and high-titre inhibitors: a retrospective case series. *Haemophilia*. 2009; 15(3): 733–42.
20. Konkle B.A., Ebbesen L.S., Erhardtson E., Bianco R.P., Lisitchkov T., Rusen L., Serban M.A. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5(9): 1904–13.
21. Hoots W.K., Ebbesen L.S., Konkle B.A., Auerswald G.K., Roberts H.R., Weatherall J., et al. Novoseven (F7HAEM-1505) Investigators. Secondary prophylaxis with recombinant activated factor VII improves health-related quality of life of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2008; 14(3): 466–75.
22. Ekert H., Brewin T., Boey W., Davey P., Tilden D. Cost-utility analysis of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in six children with long-standing inhibitors to factor VIII or IX. *Haemophilia*. 2001; 7(3): 279–85.
23. Scalone L., Mantovani L.G., Mannucci P.M., Gringeri A.; COCIS Study Investigators. Quality of life is associated to the orthopaedic status in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2006; 12(2): 154–62.
24. Leissinger C., Gringeri A., Antmen B., Berntorp E., Biasoli C., Carpenter S., et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(18): 1684–92.
25. Antunes S.V., Tangada S., Stasyshyn O., Mamonov V., Phillips J., Guzman-Becerra N., et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia*. 2013; 20(1): 1–8.
26. Walters S.J., Brazier J.E. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual. Life Res.* 2005; 14(6): 1523–32.
27. Ettingshausen C.E., Kreuz W. Early long-term FEIBA prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitor after failing immune tolerance induction: a prospective clinical case series. *Haemophilia*. 2010; 16(1): 90–100. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02116.x.
28. Aledort L.M., Haschmeyer R.H., Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. *The Orthopaedic Outcome Study Group. J. Intern. Med.* 1994; 236(4): 391–9.

Поступила 22.01.14

Received 22.01.14