

НовоСевен® —

швидкий контроль кровотеч

зі сприятливим профілем безпеки¹



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®)*

Реєстраційне посвідчення № UA/5178/01/04, № UA/5178/01/05. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1225 від 10.11.2016. **Склад:** діюча речовина: ептаког альфа (активованого) (rFVIIa); 1 флакон містить 2 мг (100 КМО) або 5 мг (250 КМО) ептакогу альфа (активованого); допоміжні речовини: натрію хлорид; кальцію хлорид; дигідрат; гліцилгліцин; полісорбат 80; метіонін; сахароза; маніт (E421). Після розчинення продукт містить 1 мг/мл ептакогу альфа (активованого) після відновлення з розчинником. Розчинник: гістидин, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** ліофілізований порошок білого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Гемостатичні засоби. Фактори згортання крові. Код АТХ B02B D08. **Показання.** Лікування кровотеч і їх профілактика при хірургічних втручаннях або при інших інвазивних процедурах у пацієнтів з такими захворюваннями: уроджена гемофілія з рівнем інгібіторів факторів коагуляції VIII або IX > 5 BU (одиниць Бетезда); уроджена гемофілія з вираженою реакцією на введення факторів VIII або IX в анамнезі; набута гемофілія; уроджений дефіцит VII фактора; тромбастенія Гланцмана з антитілами до GP IIb-IIIa /aбо HLA і резистентністю до переливання тромбоцитів у минулому або у даний час. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, а також до білків мишей, хом'яків або корів. **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або кровотеч. **Побічні реакції.** Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Загальні розлади та стан місця введення. Розлади з боку імунної системи. Лабораторні дослідження. Розлади з боку нервової системи. Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини. Розлади з боку судинної системи. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник/заявник.** А/Т Ново Нордск/ Novo Nordisk A/S. **Дата останнього перегляду:** 17.02.2020.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®).

*Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

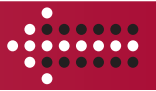
Ново Нордск. *НовоСевен — ептаког альфа.

Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.



ТОВ «Ново Нордск Україна»,
Україна, 01014, вул. Болсуновська, 13-15.
Телефон/факс: +38(044)389-44-00,
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.hemo.org.ua





Як покращити діагностику та менеджмент набутої гемофілії

Наприкінці квітня відбулася XI Науково-практична конференція з міжнародною участю «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань», участь у якій як експерт і спікер узяв відомий гематолог, автор багатьох наукових публікацій, серед яких «Будапештський» протокол з індукції імунотолерантності при набутій гемофілії (Nemes L., Pitlik E., 2000), доктор Ласло Немеш із Національного центру гемофілії (м. Будапешт, Угорщина).

У рамках дискусії Ласло Немеш поділився власними напрацюваннями та досвідом, даними міжнародних реєстрів, результатами досліджень щодо перебігу, демографічних характеристик, основ лікування набуті гемофілії (НГ).

Поширеність НГ та її основні характеристики

НГ є доволі рідкісним захворюванням; її поширеність становить 0,2-1,5 на мільйон населення на рік. За даними реєстрів SACHA, UKHCDO (A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation), поширеність НГ є дещо вищою – понад 1,5 випадку на мільйон населення на рік.

Значна частка інформації, що наразі є доступною, походить з одноцентрових, регіональних або національних реєстрів НГ – Wales, Budapest, SACHA (Франція), AICE (Італія). Є також загальноєвропейський реєстр EACH2 (Knoebl P. et al., 2012). Доповідач із колегами також брав участь у цьому проєкті.

Тут уперше висвітлено демографічні характеристики НГ: n=501; медіана віку перевищує 70 років, спостерігається переважання кількості чоловіків над жінками. Що стосується пацієнтів у розрізі віку та статі, то частота випадків досягає піку у двох вікових групах – 20-40 років; домінують переважно жінки (цю групу складають післяпологові пацієнтки, породіллі). Механізм розвитку НГ у цій когорті здебільшого є автоімунним.

Другий і більший пік припадає на вікову групу 70-90 років, у якій переважна більшість пацієнтів чоловічої статі. У цих хворих асоційованими фоновими захворюваннями є злоякісні новоутворення. Значну частку також складають випадки ідіопатичної НГ (51,9%). Під ідіопатичними слід розуміти такі випадки, коли фонового захворювання немає як такого, а розвивається імунологічний розлад старшого віку – втрата толерантності до фактора VIII.

НГ на тлі злоякісних новоутворень розвивається в 11,8% випадків, автоімунних захворювань – 11,6%.

Що стосується механізмів розвитку НГ, то в пацієнтів формуються антитіла IgG1-IgG4, які зв'язуються з функціонально важливими доменами A2-C2 фактора зсідання VIII; це спричиняє порушення важливих функцій фактора зсідання VIII, зв'язування із субстратом, ферментом, фосфоліпідними поверхнями, а також із білковим IX фактором зсідання (Baudo, de Cataldo, 2007; Zeitler et al., 2010; Shander et al., 2011).

Характерні риси перебігу НГ

Типовими є масивні кровотечі у хворих під час першого звернення без попереднього геморагічного анамнезу; їх частота становить 87%. Аналіз реєстрів доводить, що понад 70% хворих звертаються по допомогу щодо життєзагрозливих кровотеч і таких, які загрожують втратою кінцівки (з них летальних – 8-22%). У половині випадків кровотечі локалізуються підшкірно. Йдеться про масивні підшкірні гематоми, а також глибокі між'язові гематоми (ретроперитонеальні).

Нечасто розвиваються крововиливи в центральну нервову систему. Гемартрози також спостерігаються рідко – лише 5% припадає на кровотечі в суглоби за НГ (Huth-Kuhne A. et al., 2009; Franchini M. et al., 2012; Delgado J. et al., 2003; Collins P.W. et al., 2007).

Водночас характерною ознакою є те, що активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) не корегується при корекційних пробах.

Обнадійливим є той факт, що після того як діагноз установлено, існує можливість здолати геморагічні розлади препаратами обхідної дії. У більшості випадків є змога досягти ерадикації інгібітора фактора згортання крові (в 9 з 10 випадків НГ є виліковною).

Типові відмінності між набутую та вродженою гемофілією

Існує низка відмінностей між набутую та вродженою гемофілією, зокрема локалізація кровотеч, адже за НГ кровотечі локалізуються в множинних ділянках, а при вродженій гемофілії це здебільшого відбувається в суглобах. Кінетика

інгібіторів до факторів згортання крові є різною: за набуті – 2 тип, за вроджені – 1 тип. У разі НГ можлива резидуальна активність VIII фактора, незважаючи на присутність інгібітора. Анамнестичний відгук при введенні VIII фактора не є особливо вираженим за НГ; натомість за вроджені гемофілії зазвичай анамнестичний відгук наявний.

Складнощі діагностики НГ

Проблема полягає в тому, що НГ є незнайомою для багатьох лікарів з огляду на рідкісний характер. НГ неможливо розпізнати без належної лабораторної діагностики. Недостатньо визначити лише протромбіновий час. Часто трапляється, що пацієнтові визначають АЧТЧ, однак ігнорують подовження цього показника; це зумовлює діагностичні помилки.

Незважаючи на яскраву клінічну характеристику, навіть за даними загальноєвропейського реєстру зафіксовано значну затримку в установленні правильного діагнозу, а це спричиняє затримку необхідної гемостатичної терапії, адже, якщо немає діагнозу, то немає й специфічного лікування.

У ¼ випадків затримка діагнозу становила 1 тиждень, а в ½ випадків – перевищувала 1 тиждень.

У чому полягають основні принципи лікування НГ?

Лікування НГ можна умовно розподілити на 2 частини:

- невідкладна гемостатична терапія;
- тривала ерадикація інгібіторів до факторів згортання крові.

Відповідно до міжнародних настанов, опублікованих торік (Tiede A. et al. International recommendation on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A, 2020), як терапію першої лінії рекомендовано призначати препарати обхідної дії, а саме рекомбінантний препарат фактора FVIIa (rFVIIa) або активований протромбіновий комплекс.

Згідно з відомостями реєстру EACH2 щодо проведення невідкладної гемостатичної терапії (n=501), більш ніж у половині випадків призначали rFVIIa. Іншим пацієнтам призначали інші препарати з обхідною дією, наприклад активований протромбіновий комплекс, а також застосовували різні підходи до підвищення концентрації VIII фактора. За даними традиційних статистичних методів, ефективність препаратів з обхідною дією є значно вищою (90%), ніж при використанні препаратів замісної дії (70%). Крім того, на тлі застосування препаратів обхідної дії істотно знизилася летальність пацієнтів із НГ.

Варто зважати на ризик побічних подій гемостатичної терапії в пацієнтів старшої вікової групи. За даними реєстру EACH2, серед 300 хворих цієї когорти було зафіксовано 11 випадків тромбоемболічних ускладнень. Спостерігалися як венозні, так і артеріальні тромбози.

В основі терапії з метою ерадикації інгібіторів до факторів коагуляції лежать імуносупресори.

Імуносупресивна терапія проводиться переважно стероїдами як монотерапія (чи в поєднанні з цитостатичними препаратами). Найчастіше як цитостатичний препарат застосовується циклофосфамід. Існують також новіші підходи, в основі яких лежить застосування препарату ритуксимабу як монотерапії (чи в комбінації з іншими імуносупресорами) (Collins P.W., 2011; Delgado J. et al., 2003; Boles J.C. et al., 2011; Franchini M., Lippi G., 2008; Stasi R. et al., 2004).

У цьому випадку слід ретельно зважати на співвідношення користь/ризик, адже наші пацієнти переважно старшого віку та є доволі вразливими, а інтенсивна імуносупресивна терапія НГ пов'язана з ризиком інфекційних ускладнень, що може спричинити сепсис і смерть. Незважаючи на це, необхідно подолати геморагічні ускладнення й досягти ерадикації інгібітора до факторів коагуляції (Baudo F., de Cataldo F. et al., 2007; Knoebl P., 2012).

Із метою визначення оптимальної схеми ерадикаційної терапії в рамках реєстру EACH2 порівнювали такі режими терапії: стероїди як монотерапію; стероїди + ритуксимаб; стероїди + циклофосфамід, монотерапія ритуксимабу та ритуксимаб + будь-який інший агент.

Продemonстровано, що для досягнення повної ремісії найефективнішою виявилася комбінація стероїдів із циклофосфамідом.

Окрім того, режими на основі ритуксимабу забезпечували успіх терапії дещо пізніше, ніж інші режими лікування. Медіана часу до ремісії становила 5 тиж для стероїдів або стероїдів із циклофосфамідом і майже вдвічі довше для монотерапії ритуксимабом або комбінованих схем із цим препаратом.

Ще один важливий результат, на який варто звернути увагу лікарів: внутрішньовенні гемоглобіни при НГ ніяк не впливають на частоту досягнення успіху та не рекомендовані до застосування за цього захворювання.

Якою є оптимальна тривалість курсу rFVIIa?

Усе залежить від стану пацієнта та клінічних проявів геморагічного синдрому. Зазвичай потрібно декілька днів призначення цього препарату.

Відповідно інструкції для медичного застосування препарату, НовоСевен® (rFVIIa) варто вводити якнайшвидше після початку кровотечі. Початкову рекомендовану дозу вводять внутрішньовенно (болюсно) з розрахунку 90 мкг (4,5 КМО) на кг маси тіла. Після введення початкової дози може виникнути потреба в повторних уведеннях. Тривалість лікування й інтервали між уведеннями варіюють залежно від тяжкості кровотечі, виду інвазивної процедури або оперативного втручання. Спочатку препарат повторно вводять через 2-3 год. За необхідності продовження лікування після досягнення ефективного гемостазу введення повторюють через 4, 6, 8 або 12 год стільки, скільки буде потрібно для лікування.

Типовий клінічний випадок НГ із власного практичного досвіду

Пацієнт Н. віком 75 років, маса тіла – 66 кг. Це типовий з огляду на анамнез хворий старшого віку, в якого наявна низка супутніх захворювань (артеріальна гіпертензія, гіперурикемія, бронхіальна астма, порушення толерантності до глюкози, доброякісна гіперплазія простати, емфізема). Проте жодних анамнестичних даних щодо геморагічних розладів або діатезів після попередніх травм та операцій у хворого не було. У минулому в пацієнта не відзначалося жодних аномальних кровотеч.

Хворий звернувся щодо великої ретроперитонеальної гематоми, що становила загрозу для його життя; його госпіталізували до відділення судинної хірургії, прооперували, після чого через декілька годин з'явилася гематома *musculus psoas major*. Хворий залишався в стані шоку, кровотеча тривала. Проведено дослідження показників гемостазу: міжнародне нормалізоване відношення без відхилень, рівень тромбоцитів також був у межах норми.

Пацієнту проводили трансфузію замороженої плазми, протромбінового комплексу, тромбоцитів, ін'єкції етамзилату. На тлі лікування кровотеча не припинялася. Було повторно проведено ще 3 оперативні втручання й лише через 2 тиж від початку захворювання до Центру гемофілії надійшов зразок крові цього пацієнта.

Затримка в діагностиці була доволі тривалою. Пацієнт уже отримав тривалу інтенсивну терапію.

Без зусиль діагностовано НГ, адже активність VIII фактора становила 0,9%, а рівень інгібітора фактора коагуляції – 14 BU (одиниць Бетесда)/мл. АЧТЧ не змінювався після проведення корегувальних проб (саме в цьому полягає основа діагностики НГ).

Після встановлення діагнозу було розпочато гемостатичну терапію препаратами обхідної дії, далі проведено ерадикацію інгібіторів до факторів коагуляції.

Тест Бетесда продемонстрував покращення лабораторної картини вже після 3 тиж терапії, спрямованої на ерадикацію інгібітора фактора коагуляції. Отже, досягнуто повної ремісії. Геморагічні розлади минули, кровотеча припинилася.

Проте слід пам'ятати, що існує невеликий ризик рецидиву, частота якого становить приблизно 10% (Huth-Kuhne A. et al., 2009; Collins P.W. et al., 2007; Delgado J. et al., 2003). Це означає, що таких пацієнтів потрібно залишати у своєму полі зору. Зазвичай проводиться спостереження за пацієнтами щомісяця протягом перших 6 міс після досягнення повної ремісії, згодом (1 раз на 2 міс протягом року) хворих запрошують на контрольні огляди.

Підготувала **Наталія Нечипорук**