

Система гемостазу та роль VII фактора у процесах згортання крові



Є.В. Авер'янов

Однією з найважливіших функцій крові є її здатність до згортання, що в нормі ініціюється при uszkodженні судинної стінки. Даний процес є складним каскадом реакцій із залученням великої кількості клітин і гуморальних механізмів. Ролі VII фактора у системі гемостазу була присвячена доповідь завідувача відділення хірургічної гематології ДУ «Інститут гематології і трансфузіології НАМН України», кандидата медичних наук Євгена Валентиновича Авер'янова, з якою він виступив у рамках онлайн-конференції «Школа гемостазу», що відбулася 26-29 жовтня.

Ключові слова: гемостаз, фактори згортання крові, НовоСевен®.

Доповідач розпочав із визначення поняття системи гемостазу, що є динамічно врівноваженою біологічною системою клітинних, ензим-субстратних, нейрогуморальних взаємодій, спрямованих, з одного боку, на збереження рідкого стану крові, а з іншого – на запобігання й швидке зупинення кровотечі із кровонесущих судин при їх uszkodженні.

Для адекватного вибору препаратів при лікуванні кровотеч необхідно знати механізми первинного й вторинного гемостазу та гемостатичних реакцій.

Першою відповіддю організму на uszkodження є нейрогуморальна реакція (вазоконстрикція), метою якої є зменшення швидкості кровотоку за рахунок звуження uszkodжених судин. Наступним етапом зупинення кровотечі є вивільнення, активація й адгезія тромбоцитів та утворення первинної тромбоцитарної пробки, що має зупинити кровотечу із дрібних судин. На етапі первинного гемостазу важливу роль відіграють ендотеліальні клітини судин, що є унікальним клітинним компартментом, який у нормі має виражені антикоагулянтні властивості, утім при uszkodженні бере участь у процесі коагуляції. Важливою прокоагулянтною властивістю ендотелію є експресія на поверхні своїх клітин тканинного фактора (ТФ) – основного активатора каскаду коагуляції по «зовнішньому шляху».

Важливу роль у системі гемостазу відіграють тромбоцити, оскільки вони мають унікальну будову й містять практично всі необхідні речовини для зупинення кровотечі,

натомість як за їх дефіциту повноцінна коагуляція унеможливується.

Гемостатична кінетика тромбоцитів складається з кількох етапів:

- контакт із субендотеліальними структурами;
- активація, зміна форми та адгезія;
- реакція вивільнення агрегатів;
- первинна агрегація (зворотна) за участю лейкоцитів та еритроцитів;
- реакції вивільнення фібриногену, фібринектину, V і VIII факторів, тромбоцитарного фактора 4, фактора росту, трансформуючого фактора росту β;
- вторинна агрегація (незворотна);
- утворення тромбу;
- ретракція.

Таким чином, тромбоцитарна пробка із фібриногеном зводить краї uszkodженої судини та викликає зупинення кровотечі, а також створює найбільш оптимальні умови для процесу репарації та регенерації uszkodженої ділянки.

У випадку ураження судин великого калібру або підвищеного артеріального тиску первинний гемостаз є неефективним. Виникає потреба в ініціації процесу вторинного гемостазу (коагуляційний, плазматичний). Даний процес включає серію взаємодій між факторами згортання (відбуваються на поверхні клітинних мембран, які є носіями ТФ) та активованими тромбоцитами, що призводить до генерації тромбіну й формування стабільного тромбоцитарного згустку в місці uszkodження судин.

З огляду на сучасну схему каскаду коагуляції, доповідач акцентував увагу на процесі згортання крові, що включає наступні фази.

• **Ініціація (активація)** відбувається після uszkodження стінки судини. Під час цієї фази експресується ТФ, що експонується й взаємодіє із циркулюючим ендогенним фактором VII/VIIa та призводить до утворення комплексу ТФ/фактор VIIa, який ініціює коагуляцію. На поверхні даного комплексу активується фактор IX до IXa, а фактор X – до Xa. Після чого фактор Xa зв'язується з фактором Va на поверхні клітинних мембран (Hoffman & Monroe, 2001).

• **Ампліфікація.** Комплекс Va/Xa перетворює невелику кількість протромбіну на тромбін на поверхні субендотеліальних структур та фосфоліпідних мембран активованих тромбоцитів. Крім того, тромбін активує фактори V, VIII, XI і тромбоцити. На поверхні останніх відбувається зв'язування факторів Va, VIIa та IXa (Monroe D.M. et al., 2006).

• **Розповсюдження.** У цій фазі комплекс факторів XIIIa/IXa приводить у дію фактор X на поверхні активних тромбоцитів. У свою чергу, комплекс Xa/Va активує значну кількість протромбіну («тромбіновий вибух»), що перетворює фібриноген на фібрин й активує фібрин-стабілізуючий фактор XIII. Кількість та швидкість утворення тромбіну визначають надійність гемостатичної пробки (Wolbary A.S. et al., 2008).

• **Зупинення.** У разі утворення протромбіназного комплексу (Xa-, Va-, Ca²⁺-фосфоліпід) фактор IX активується фактором XIa у присутності Ca²⁺, що значно пришвидшує процес у присутності фактора VIII згортання крові, який є ко-фактором фактора XIa.

Заключним етапом гемостатичних реакцій є фібриноліз, у результаті якого обмежується розвиток тромбу, відбувається його руйнування й відновлення кровотоку в uszkodженій судині.

Отже, при вроджених або набутих патологічних станах, що полягають у недостатності факторів коагуляції VIII чи IX, для зупинення кровотечі важливо знайти прямий механізм активації фактора X. Препарат НовоСевен®, що містить у своєму складі активований рекомбінантний VII фактор коагуляції, незалежно від тканинного фактора безпосередньо активує фактор X, тобто запускає каскад реакцій зовнішнього шляху згортання крові.

НовоСевен®, відповідно до інструкції для медичного застосування, рекомендовано призначати для лікування кровотеч та їх профілактики при хірургічних втручаннях або при інших інвазивних процедурах у пацієнтів із такими захворюваннями:

- уроджена гемофілія А та В із рівнем інгібіторів до факторів коагуляції VIII або IX >5 BU;
- уроджена гемофілія з вираженою реакцією на введення фактора VIII або IX в анамнезі;
- набута гемофілія;
- уроджений дефіцит фактора VII;
- тромбастенія Гланцмана з антитілами до GP IIb-IIIa і/або HLA та резистентністю до переливання тромбоцитів у минулому або у даний час;

• у разі надання екстремальної медичної допомоги (European Medicines Agency, 2018).

Механізм дії полягає у зв'язуванні фактора VIIa із тканинним фактором. Цей комплекс переводить фактори IX і X в активну форму – IXa і Xa, що спричинює перетворення невеликої кількості протромбіну на тромбін. Тромбін у місці uszkodження активує тромбоцити, фактори V і VIII, що спричиняють перетворення фібриногену на фібрин й зумовлюють утворення гемостатичного згустку. Препарат НовоСевен® у фармакологічних дозах незалежно від тканинного фактора прямо активує фактор X безпосередньо на поверхні активованих тромбоцитів, що знаходяться в зоні uszkodження. Це спричинює

перетворення великої кількості протромбіну на тромбін без участі тканинного фактора. Відповідно, фармакодинамічна дія фактора VIIa полягає в локальному збільшенні утворення фактора Xa, тромбіну та фібрину.

У випадку лікування масивних травм мозку, легень, акушерських патологій при лікуванні сепсису застосування препарату НовоСевен® є обмеженим, оскільки тканини даних органів значною мірою складаються із ТФ.

Як зазначив доповідач, НовоСевен® має наступні переваги:

• **Ступінь клінічної ефективності** препарату становить 96,5% за умови надання медичної допомоги в першу годину після початку кровотечі за допомогою разової дози НовоСевен® 270 мкг/кг була у 4 рази більшою, ніж пацієнтів із гемостазом, досягнутим за допомогою факторів протромбінового комплексу в разовому дозуванні 75 МО/кг (36,4% проти 8,3%, p=0,032) (Demartis E. et al., 2017).

• **НовоСевен® – це рекомбінантний** препарат фактора FVIIa (rFVII), що не має у складі жодних інших факторів згортання крові, таких як фактори VIII, IX, IXa. При використанні у фармакологічних дозах НовоСевен® безпосередньо активує фактор X на поверхні активованих тромбоцитів тільки в місці судинного uszkodження, що знижує ризик виникнення епізодів тромбоемболії (Hoffman M. et al., 2001; Wang M. et al., 2017).

• **НовоСевен® не викликає** вторинної імунної відповіді до початку терапії індукції імунної толерантності; при використанні препарату в комбінації з еміцизумабом не зареєстровано випадків тромботичної мікроангіопатії (Odeyemi L.A. et al., 2009).

• **Зручне зберігання** препарату в умовах лікарні та транспортування його для амбулаторних пацієнтів.

• **Висока швидкість дії** розвивається завдяки невеликому об'єму ін'єкції, швидкому приготуванню та введенню препарату (Maahs J. et al., 2014).

НовоСевен® сприяє втіленню у клінічну практику основних принципів «безкровної хірургії» у пацієнтів згідно із зареєстрованими показаннями в інструкції та включає:

- відмову від гемотрансфузії донорської крові, що забезпечує вищий рівень безпеки;
- скорочення термінів загоєння ран;
- більш швидку реабілітацію хворих у післяопераційному періоді.

Для оптимальної ефективності препарату НовоСевен®, виходячи із власного досвіду доповідача, необхідно дотримуватися відповідних умов його використання:

- рівень гемоглобіну >70 г/л;
- рівень тромбоцитів >50×10⁹/л;
- міжнародне нормалізоване відношення <1,5;
- рівень фібриногену >1,0 (0,5) г/л;
- рН крові >7,1;
- гіпотермія і лихоманка можуть зменшити ефективність препарату;

• середня ефективна доза препарату НовоСевен® коливається від 75 до 120 мкг/кг.

Таким чином, процес гемостазу є ланцюгом послідовних взаємодій зі складним нейроендокриним регулюванням, в основі якого лежить здатність крові знаходитися у рідкому стані й одночасно із цим виконувати гемостатичну функцію. Тому важливим є знання фізіологічних механізмів дії системи згортання крові, й у випадку виникнення патологічних станів оптимальним є підбір тактики лікування, заснованої на даних доказової медицини та світових рекомендаціях. Вони передбачають вибір препарату, який чинить дію саме на uszkodжену ланку гемостазу.

Підготувала **Вероніка Ярмчук**



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: ертасод алфа (activated) (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 В0; 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. **Фармакокатегорія/фармакологічна група.** Гемостатичні засоби. Фактори згортання крові. Код АТХ В02В 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 (одиниці 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 і/або 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 мишеї, 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 °C. Не заморозувати.

Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник/заявник.** А/Т Ново Нордиск/ Novo Nordisk A/S.

Дата останнього перегляду: 17.02.2020. **Література:** 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®). 2. Huth-Kuhne A. et al. Haematologica 2009;94(4):566-575. 3. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010;3:161. 4. Hedner U. Blood Rev 2015;29(S1):S4-S8.

*Ново Нордиск
**НовоСевен® – ептакогу альфа

***Інформація подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначати препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики

UKR NS.02.12.2020

