

*П.В. Свири́н, В.В. Вдовин, Е.Э. Шиллер, Н.Ю. Феготова, А.Н. Фролова,
Л.Е. Ларина, Т.Г. Плахута, Е.К. Донюш, Е.В. Ройтман, Н.С. Осипова,
Е.В. Ромохова, П.А. Жарков, О.В. Малкова, Е.Н. Лучинкина, А.В. Дубанов*

ОПТИМИЗАЦИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГЕМОФИЛИИ А У ДЕТЕЙ: ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРЕПАРАТОВ ФАКТОРА VIII

ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Измайловская ДГКБ г. Москвы, кафедра пропедевтики детских болезней ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава, Москва

Анализировали фармакокинетические показатели различных препаратов концентрата фактора VIII у 24 детей с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А в возрасте от 2 до 14 лет, получающих профилактическую заместительную терапию. Тест восстановления колебался от 1,38 до 3,18, в среднем – 2,1. В течение первых 4 ч после введения активность фактора VIII снижалась до $54,6 \pm 7,2\%$ от пиковой. Медиана периода полувыведения оставшегося через 4 ч препарата составила 8 ч (от 5,5 до 13,4 ч). Медиана периода полувыведения препарата после достижения активности 30–40% составила 10 ч (от 5,5 до 14,6 ч). Стабильный период полувыведения: начинался с активности 84,6–19%, медиана – 43%; от 0,25 до 24 ч, медиана – 4 ч; заканчивался от 1,5 до 14,3%, медиана – 4,3%; от 12 до 60 ч с медианой 36 ч. Его значение составило от 2,5 до 16,5 ч с медианой – 8 ч. Анализ особенностей фармакокинетики в зависимости от тяжести гемофилии, возраста пациентов и характера препарата значимых различий не выявил.

Ключевые слова: VIII фактор свертывания, фармакокинетика, дети, гемофилия А, профилактика.

Pharmacokinetics of different preparation of VIII factor concentrate was studied in 24 children aged 2–14 years with moderate and severe hemophilia, received prophylactic replacement therapy. Restoration test was 1,38–3,18 (mean value 2,1). Activity of VIII factor decreased up to $54,6 \pm 7,2\%$ from peak activity during 4 hours after infusion. Median of effective half-life from the point of 4 hours was 8 hours (5,5–13,4). Median of effective half-life from activity 30–40% was 10 hours (5,5–14,6).

Контактная информация:

Сви́рин Павел Вячеславович – врач-гематолог гематологического консультативного центра при Измайловской детской городской клинической больницы, зав. отделом геморрагических заболеваний ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава»

Адрес: 105077 г. Москва, ул. Верхняя Первомайская, 48

Тел.: (495) 465-60-83, E-mail: hemcentr@mail.ru

Статья поступила 5.07.10, принята к печати 26.01.11.

Stabile half-life period started from activity 84,6–19%, median – 43%; 0,25–24 hours, median 4 – hours. The end was 1,5–14,3%, median – 4,3%, 12–60 hours, median – 36 hours. Its value was 2,5–16,5 hours with median 8 hours. The study did not showed significant peculiarities of pharmacokinetic depended on hemophilia severity, on patient's age and on type of preparation.

Key words: VIII factor of blood clotting, pharmacokinetics, children, hemophilia A, prophylaxis.

Гемофилия А – геморрагическое заболевание, возникающее вследствие наследственно обусловленного патологического снижения активности фактора VIII свертывания крови. Гемофилия А проявляется отсроченными длительными кровотечениями и кровоизлияниями в различные органы и ткани. При тяжелой и среднетяжелой гемофилии А у пациентов с раннего возраста возникают кровоизлияния в суставы, что приводит к их инвалидизации за счет нарушения функции опорно-двигательного аппарата и выраженного болевого синдрома. При отсутствии правильного лечения к школьному возрасту эти дети становятся глубокими инвалидами. Современные протоколы ведения, позволяющие сохранить здоровье более чем 90% пациентов с гемофилией, основаны на проведении заместительной терапии препаратами фактора VIII. При этом для получения требуемого эффекта необходимо достигнуть и поддерживать определенную активность фактора VIII в крови [1].

Проведение такого лечения связано с рядом проблем.

Во-первых, препараты фактора VIII вводятся внутривенно несколько раз в неделю. Следовательно, для эффективного лечения требуется хорошее состояние венозного доступа. Проблема наиболее остро стоит у детей младшего возраста, для которых каждая инъекция является стрессом. Частично это можно решить путем повышения разовой дозы и снижения частоты введения. Однако такая тактика лимитирована относительно быстрой элиминацией препаратов из крови.

Во-вторых, высокая стоимость современных концентратов фактора VIII требует ограничить общее количество препарата у ребенка. При этом оптимальной, но недостижимой схемой введения является непрерывное поддержание минимально необходимой активности фактора VIII в крови.

В-третьих, имеются значительные индивидуальные колебания фармакокинетических параметров у каждого пациента [2] и особенности фармакокинетики каждого отдельного препарата. Возможно, что фармакокинетические показатели меняются с возрастом [3].

Все вышеперечисленное обуславливает необходимость регулярного анализа фармакокинетики препаратов у каждого больного ребенка. Задача облегчается тем, что, как правило, каждый пациент получает один препарат на протяжении длительного времени.

В настоящее время на Российском рынке доступны три основных группы препаратов фактора VIII: произведенные из плазмы и содержащие

фактор Виллебранда, произведенные из плазмы и не содержащие фактор Виллебранда и синтезированные (генно-инженерные, рекомбинантные). Все препараты фактора VIII дозируются в международных единицах активности (МЕ). В связи с таким разнообразием доступных препаратов идет дискуссия о выборе наиболее оптимального лечения больных гемофилией А.

Целью работы была оптимизация заместительной гемостатической терапии у детей с гемофилией А с учетом как фармакокинетики отдельных препаратов фактора VIII, так и индивидуальных особенностей ребенка.

Проводя анализ фармакокинетики препаратов фактора VIII у детей с гемофилией А, мы ставили перед собой следующие задачи:

- 1) оценить особенности фармакокинетики препарата у каждого ребенка и оптимизировать схему профилактической заместительной терапии;
- 2) сравнить особенности фармакокинетики препаратов различных групп;
- 3) сравнить особенности фармакокинетики препаратов в зависимости от вводимой дозы;
- 4) сравнить особенности фармакокинетики препаратов у детей в возрасте до 4 лет и старше.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ фармакокинетики препаратов у 24 детей с тяжелой (14) и среднетяжелой (10) гемофилией А в возрасте от 2 до 14 лет, получающих профилактическую заместительную терапию концентратами фактора VIII.

Анализ крови на активность фактора VIII проводили перед введением препарата, через 15 мин после введения, через 4, 8, 12, 24 ч после введения, далее с интервалом 12 ч в течение 4–5 дней. В период проведения теста повторных введений концентрата фактора VIII не было. Для анализа использовали тот препарат, который ребенок получает для проведения профилактической заместительной терапии. Применяли плазменные препараты, содержащие фактор Виллебранда: Гемоктин, Иммунал, Октанат; рекомбинантный – Когенейт.

Анализировали следующие показатели:

1) тест восстановления (N) показывает, на сколько % повышается активность фактора VIII при расчете $N = (\text{активность} (\%) \text{ через } 15 \text{ мин} - \text{активность} (\%) \text{ до введения}) \cdot \text{масса тела/доза (МЕ)}$;

2) период полувыведения показывает время, за которое исходная концентрация снижается в 2 раза. Поскольку предварительный анализ показал, что период полувыведения меняется во времени [4, 5], мы оценивали несколько разных показателей:

- период полувыведения с временной точки 4 ч от момента введения препарата;
- период полувыведения с момента достижения активности 40%;
- время и активность, с которых начинается стабильный период полувыведения (не меняется на протяжении нескольких анализов);
- время и активность, на которых заканчивается стабильный период полувыведения;
- значение стабильного периода полувыведения.

Активность фактора определяли одностадийным методом на коагулометре «Сисмекс СА 560» реактивами фирмы Сименс.

Статистические расчеты проводили в программе Excel. Достоверной считали разницу при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Современные подходы к заместительной терапии при кровотечениях или для их профилактики основаны на знании активности фактора VIII, которую необходимо достигнуть и поддерживать в крови пациента. Для расчета необходимой дозы концентрата фактора VIII необходимо знать, на сколько процентов поднимется его активность в крови при введении известной дозы у пациента. Используется тест восстановления, который показывает, на сколько процентов повышается активность при введении препарата из расчета 1 МЕ на 1 кг массы тела. Этот показатель относительно стабилен у каждого пациента, однако имеет большую индивидуальную вариабельность и, видимо, может меняться с возрастом [6].

В целом в анализируемой нами группе тест восстановления колебался от 1,38 до 3,18, в сред-

нем составлял 2,1, что совпадает с результатами других исследований [7].

Период полувыведения анализируемых препаратов фактора VIII значительно изменялся в зависимости от времени, прошедшего после введения. В течение первых 4 ч активность фактора VIII в крови у детей снижалась практически вдвое (до $54,6 \pm 7,2\%$ от активности, достигнутой сразу после введения). Показатель колебался от 67,5 до 40%. Медиана периода полувыведения оставшегося через 4 ч препарата составила 8 ч с разбросом от 5,5 до 13,4 ч. Медиана периода полувыведения препарата после достижения активности около 40% составила 10 ч. Показатель колебался от 5,5 до 14,6 ч.

Известно, что в определенном временном промежутке период полувыведения фактора VIII не изменяется. Длина этого участка колеблется в широких пределах. У детей анализируемой группы линейный участок кривой выведения препарата фактора VIII начинался с активности от 19 до 84,6%. Медиана составила 43%. Период полувыведения фактора VIII начинал удлиняться с активности от 1,5 до 14,3% (с медианой 4,3%). При оценке временных параметров начало стабильного периода полувыведения мы отмечали от 0,25 до 24 ч (с медианой 4 ч), окончание – от 12 до 60 ч (с медианой 36 ч).

Период полувыведения на линейном участке кривой составил от 2,5 до 16,5 ч с медианой 8 ч.

Анализ особенностей фармакокинетики препарата в зависимости от тяжести гемофилии А представлен в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что возраст и дозы препаратов в группах детей с тяжелой и среднетяжелой

Таблица 1

Зависимость показателей фармакокинетики от тяжести гемофилии А

Тяжесть гемофилии А	Возраст*	Препарат		Относительная доза, МЕ/кг	Тест восстановления, усл. ед.	Относительная остаточная активность через 4 ч, % от пика	$T^{1/2}$ с 4 ч*
		Плазменный (n)/рекомбинантный (n)					
Тяжелая (n=14)	4,5 (2–14)	9/5		43,6 (27,3–96,15)	2,0±0,5	52,7±7,2	8,0 (6,0–13,4)
Среднетяжелая (n=10)	4 (2–11)	5/4		36,4 (25,6–62,5)	2,2±0,6	54,5±7,3	7,9 (5,5–11,0)
p	0,4	0,9		0,1	0,5	0,9	0,3

Продолжение таблицы 1

Тяжесть гемофилии А	$T^{1/2}$ от 30–40%, ч*	$T^{1/2}$ линейного участка, ч*	Начало линейной $T^{1/2}$, %*	Начало линейной $T^{1/2}$, ч*	Конец $T^{1/2}$, %*	Конец $T^{1/2}$, ч*
Тяжелая (n=14)	10,0 (6,0–13,4)	8,0 (4,5–12,5)	43,0 (19–84,6)	3,8 (0,25–24)	4,0 (2,1–11)	36 (24–60)
Среднетяжелая (n=10)	10,0 (5,5–14,6)	8,0 (5,5–16,5)	39,3 (21–55,2)	7,0 (4–12)	6,0 (1,5–14,3)	36 (12–60)
p	0,4	0,3	0,2	0,2	0,03	0,7

Здесь и в табл. 2–4: *результаты представлены в виде медианы и min–max значений.

формой гемофилии А достоверно не различались. Также не было достоверной разницы в соотношении плазменных и рекомбинантных препаратов.

Анализ фармакокинетических показателей, в целом, не выявил разницы между группами. Это закономерно, поскольку деление на тяжелую и среднетяжелую форму гемофилии А достаточно условно: тяжелая форма – собственная активность фактора VIII менее 1%, среднетяжелая – от 1 до 5%. Большинство детей анализируемой группы имели активность фактора VIII не выше 2%. Однако есть достоверная разница в медиане времени начала стабильного периода полувыведения: 4 ч для пациентов с тяжелой и 6 ч для пациентов со среднетяжелой формой гемофилии. Причина этого не ясна и требует дополнительного анализа.

Анализ зависимости фармакокинетики от вводимого препарата. Применение различных типов препаратов связано с рядом обстоятельств. Препараты фактора VIII, выделяемые из плазмы пациента, содержат фактор Виллебранда, являющийся естественным стабилизатором фактора VIII. Недостатком этих препаратов являются ограниченные ресурсы для их производства. Проблема ресурсов была решена после создания генно-инженерного (рекомбинантного) препарата. Однако молекулы рекомбинантного фактора VIII имеют определенные отличия от молекул человеческого, что гипотетически может влиять на его фармакокинетические показатели [7].

Данные анализа фармакокинетики в зависимости от препарата фактора VIII представлены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что средний возраст детей, получавших рекомбинантный препарат, в анализируемой группе несколько меньше, чем детей, получавших плазменные препараты. Распределение пациентов по тяжести гемофилии А в обеих группах достоверно не различалось. Вводимые дозы препаратов были несколько больше у детей, получавших рекомбинантные препараты, однако без достоверных различий ($p=0,17$).

Анализ показал достоверно более поздние сроки выхода периода полувыведения на стабильный уровень и начала его замедления для рекомбинантного препарата. Однако данные об активности, при которой период полувыведения стабилизируется и начинает замедляться, достоверно не различаются, а применяемые дозы были несколько выше в группе пациентов, получавших рекомбинантный фактор VIII. Это позволяет предположить, что время стабилизации периода полувыведения связано с остаточной активностью фактора в крови, а не со временем с момента его введения. С этим же связан тот факт, что период полувыведения фактора VIII с остаточной активностью на момент 4 ч после введения у пациентов, получавших рекомбинантный препарат, несколько (недостоверно) короче, чем у пациентов, получавших плазменные препараты.

Зависимость фармакокинетических показателей от возраста пациентов. В соответствии с нашими протоколами, дети младшего возраста получают относительно большую разовую дозу препарата. Таким образом, мы можем сократить частоту инъекций. Значимой разницы фармако-

Таблица 2

Показатели фармакокинетики в зависимости от типа препарата

Препараты	Возраст, годы*	Относительная доза, МЕ (M±σ)	Тест восстановления, усл. ед. (M±σ)	Активность через 15 мин, МЕ (M±σ)	Относительная остаточная активность через 4 ч, МЕ (M±σ)	Относительная остаточная активность, % от пика*
Плазменный	5,5 (2–14)	42,3 (13,5)	1,9 (0,4)	84,0 (30,7)	45,2 (16,5)	55,3 (40,0–67,5)
Рекомбинантный	3,5 (2–8)	52,0 (20,4)	2,5 (0,5)	138,4 (63,9)	69,5 (27,9)	46,9 (41,3–61,3)
p	0,04	0,17	0,43	0,02	0,06	0,56

Продолжение таблицы 2

Препараты	T ¹ / ₂ с 4 ч, ч*	T ¹ / ₂ от 40%, %*	T ¹ / ₂ линейного участка, ч*	Начало линейного T ¹ / ₂ , %*	Начало линейного T ¹ / ₂ , ч*	Конец линейного T ¹ / ₂ , %*	Конец линейного T ¹ / ₂ , ч*
Плазменный	8,6 (4,5–13,2)	9,4 (4,5–14,6)	8,0 (4,5–16,5)	35,3 (21–84,6)	4,0 (0,25–12)	5,7 (2,1–10,5)	36,0 (24–36)
Рекомбинантный	6,8 (5,5–9,5)	10,1 (5,5–11,8)	8,0 (5,5–12,5)	46,0 (19–52,9)	8,0 (4–24,0)	3,6 (1,5–14,3)	48,0 (12–60)
p	0,1	0,4	0,63	0,88	0,03	0,08	0,002

Таблица 3

Зависимость показателей фармакокинетики препаратов от возрастной группы

Возрастная группа	Тяжесть	Препарат	Относительная доза, МЕ/кг*	Тест восстановления, усл. ед.	Относительная остаточная активность через 4 ч, % от пика
	тяжелая (n)/средне-тяжелая (n)	плазменный (n)/рекомбинантный (n)			
До 3 лет (n=10)	6/4	5/5	54,0 (30,5–96,15)	2,1±0,5	50,8±5,9
Старше 3 лет (n=14)	8/6	10/4	38,5 (25,6–58,8)	2,1±0,6	55,3±7,6
p	0,7	0,7	0,01	0,9	0,5

Продолжение таблицы 3

Возрастная группа	T ¹ / ₂ с 4 часов, ч*	T ¹ / ₂ от 30–40%, ч*	T ¹ / ₂ линейного участка, ч*	Начало линейной T ¹ / ₂ , % *	Начало линейной T ¹ / ₂ , ч*	Конец T ¹ / ₂ , % *	Конец T ¹ / ₂ , ч*
До 3 лет (n=10)	6,8 (5,5–12,0)	9,0 (5,5–11,8)	7,0 (5,5–12,5)	47,2 (19–84,6)	4,0 (0,25–24)	5,0 (3,8–13,3)	36 (12–60)
Старше 3 лет (n=14)	9,0 (6–13,4)	11,1 (6–14,6)	8,0 (6–14,6)	37,5 (21–55,2)	6,0 (4–12)	4,1 (2,1–14,3)	36 (24–60)
p	0,6	0,7	0,7	0,3	0,001	0,03	0,7

Таблица 4

Показатели фармакокинетики в зависимости от относительной дозы препарата

Относительная доза	Относительная доза, МЕ (M±σ)	Тест восстановления, усл. ед. (M±σ)	Активность через 15 мин, МЕ (M±σ)	Относительная остаточная активность через 4 ч, МЕ (M±σ)	Относительная остаточная активность, % от пика (M±σ)
Менее 50 МЕ/кг	32,6 (4)	2,1 (0,6)	84,4 (32,4)	44,5 (13,6)	54,2 (7,3)
Более 50 МЕ/кг	55,4 (15,7)	2 (0,3)	160,7 (58,6)	81,5 (26,7)	51,5 (7)
p	0,02	0,21	0,05	0,03	0,96

Продолжение таблицы 4

Относительная доза	T ¹ / ₂ с 4 ч, ч*	T ¹ / ₂ от 40%, ч*	T ¹ / ₂ линейного участка, ч*	Начало линейного T ¹ / ₂ , % *	Начало линейного T ¹ / ₂ , ч*	Конец линейного T ¹ / ₂ , % *	Конец линейного T ¹ / ₂ , ч*
Менее 50 МЕ/кг	8,6 (5,5–13,4)	10 (5,5–14,6)	8 (4,5–16,5)	39 (26,9–55,2)	4 (0,25–12)	3,9 (1,5–13,3)	36 (24–60)
Более 50 МЕ/кг	7,2 (6,6–12)	9,9 (6,8–11,8)	8,5 (8–12,5)	50,4 (19–84,6)	8 (4–24)	6,8 (2,9–14,3)	36 (12–60)
p	0,77	0,27	0,65	0,02	0,003	0,37	0,32

кинетических показателей у детей разных возрастных групп мы не выявили. Достоверные различия обнаружены только для показателя начала стабильного периода полувыведения. Интересно, что этот показатель был в среднем короче у детей младшего возраста, несмотря на отсутствие достоверной разницы в активности фактора в начале этого периода (табл. 3).

Зависимость фармакокинетических показателей от относительной дозы введенного фактора. Для этого анализа мы разделили детей на тех, кто получает препараты VIII фактора в разовой дозе менее 50 МЕ/кг и более 50 МЕ/кг (табл. 4).

По указанной выше причине возраст детей в группе, разово получающих более 50 МЕ/кг препарата, был достоверно меньше. Другое различие – у

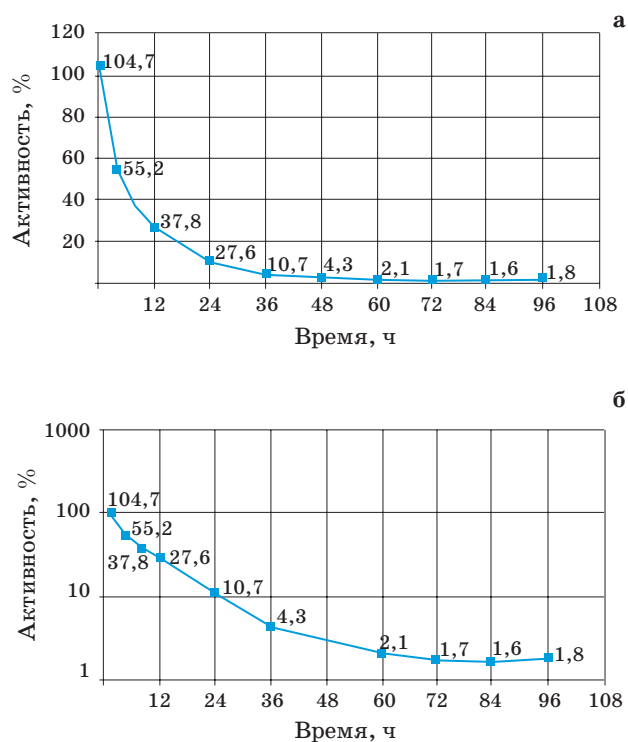


Рисунок. Фармакокинетическая кривая пациента Г. 4 лет (а) и кривая с логарифмическим форматом шкалы активности (б).

детей, получавших большую относительную дозу препарата, выход на стабильный период полувыведения начинался в более поздние сроки при большей активности фактора в крови. Этот факт противоречит данным зависимости от возраста.

На рисунке показан пример фармакокинетической кривой. В точке времени 0 – остаточная активность фактора VIII после предыдущего введения составляет 2%, что достаточно для профилактики поражения суставов. Сразу после взятия анализа пациенту введен концентрат фактора VIII «Haemostin SDH» в дозе 47 МЕ/кг. Через 15 мин (точка 0,25 ч) активность в крови составила

104,7%. Результат теста восстановления – 2,19 усл. ед. Через 4 ч активность фактора в крови упала до 55,2%, что составило 52,7% от активности в точке 15 мин. Период полувыведения с этой точки (время достижения активности 27,6%) – 8 ч (начало периода – точка 4 ч, активность достигнута в точке 12 ч, $12-4=8$). Период полувыведения от точки достижения 30–40% у этого пациента считался аналогично от момента достижения 37,8% в точке 8 ч. На рисунке также представлена та же кривая, но шкала активности представлена в логарифмическом формате. Из рисунка видно, что наклон фармакокинетической кривой в первые 4 ч больше, чем в дальнейшем, что свидетельствует о более коротком периоде полувыведения. На участке между точками 4 ч (55,2%) и 36 ч (4,3%) угол наклона кривой не меняется (прямая). Это говорит о том, что период полувыведения стабильный. После точки 36 ч полувыведение еще больше замедляется.

Заключение

Таким образом, анализ зависимости исследованных фармакокинетических параметров от характера препарата, тяжести гемофилии, относительной разовой дозы и возраста детей выявил разницу только сроков достижения и активности фактора VIII в начале периода стабильного полувыведения. Эти показатели являются значимыми только для удобства расчета дозы и не могут служить основанием для рекомендаций по выбору препарата.

С другой стороны, анализ подтвердил, что имеются значительные индивидуальные колебания фармакокинетических показателей у детей. Следовательно, для правильного выбора схемы профилактического лечения или заместительной терапии при остановке острых кровотечений анализ фармакокинетических показателей необходимо проводить каждому пациенту. Наш анализ позволил оптимизировать схемы лечения у обследованных детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nilsson IM, Berntorp E, et al. Twenty-five years experience of prophylactic treatment in severe hemophilia A and B. *J. Intern. Med.* 1992; 232: 25–32.
2. Messori A, Longo G, et al. Individualizing of factor VIII dosage. *J. Clin. Hosp. Pharm.* 1984; 9: 95–103.
3. Carlsson M, Berntorp E, Bjorkman S, et al. Improved costeffectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of hemophilia A. *Hemophilia.* 1997; 3: 96–101.
4. Mucci M, Messori A, Donati-Cori G, et al. Kinetic evaluation of four factor VIII concentrates by model-independent methods. *Scand. J. Haematol.* 1985; 34: 22–28.
5. van Dijk K, van der Bom JG, Lenting PJ, et al. Factor VIII half-life and clinical phenotype of severe hemophilia A. *Hematologica.* 2005; 90: 494–498.
6. Aronstam A, McLellan DS, Wassef M, Mbatha PS. Effect of height and weight on the in vivo recovery of transfused factor VIII C. *J. Clin. Pathol.* 1982; 35: 289–291.
7. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, et al. The rAHF-PFM Clinical Study Group Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 1319–1326.