

Опыт применения и оценка гемостатического действия препарата Коагил-VII в домашнем лечении у пациента с ингибиторной гемофилией А после тотального эндопротезирования коленного сустава

С.А.Волкова

Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

Описан случай применения рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII (Коагил-VII®, ЗАО «ГЕНЕРИУМ», Россия) у пациента с ингибиторной гемофилией А после тотального эндопротезирования коленного сустава. Пациент вводил Коагил-VII в течение одного года в домашних условиях в дозе от 60 до 120 мкг/кг (медиана 90 мкг/кг), что составило 4,8–9,6 мг (медиана 7,2 мг) на одно введение. Введения препарата в указанной дозе позволили купировать все возникшие кровотечения и хорошо разработать протез. Эффективность и безопасность терапии оценена с помощью анализа дневника введения фактора свертывания, традиционных гемостазиологических тестов и тромбозластографии.

Ключевые слова: ингибиторная гемофилия А, тотальное эндопротезирование коленного сустава, рекомбинантный активированный фактор VII, Коагил-VII, тромбозластография

Остановка кровотечений при ингибиторной гемофилии – одна из наиболее сложных задач гемостазиологии. С этой целью используют лекарственные средства, обладающие шунтирующим механизмом действия, которые способны активировать коагуляционный каскад с образованием тромбина без участия факторов свертывания крови VIII (FVIII) и/или IX (FIX) [1, 2]. К таким средствам относят два типа препаратов: препараты рекомбинантного активирован-

ного FVII (rFVIIa) – НовоСэвен® («Ново Нордиск», Дания), Коагил-VII® (ЗАО «ГЕНЕРИУМ», Россия) и антиингибиторный коагулянтный комплекс (ФЕЙБА®, «Бакстер», Австрия) [1–3].

Применение препаратов, обладающих шунтирующим механизмом действия, позволяет осуществлять хирургические вмешательства, включая эндопротезирование крупных суставов, у пациентов с ингибиторной гемофилией [4]. После проведения хирургического лечения пациент самостоятельно вводит препарат rFVIIa в домашних условиях. Активность препаратов rFVIIa в крови пациентов на протяжении до 48 ч дает основание говорить о возможном применении препарата в режиме профилактического лечения [5, 6]. Выбор режима терапии (профилактическое лечение или лечение по требованию) в реальной практике является прерогативой самого больного, однако независимо от выбранного режима

Для корреспонденции:

Волкова Светлана Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии им. В.Г.Вогралика Нижегородской государственной медицинской академии Минздрава России

Адрес: 603005, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1

Телефон: (831) 438-9136

E-mail: vsvetl@gmail.com

Статья поступила 04.03.2015 г., принята к печати 22.06.2015 г.

терапии такой пациент нуждается в наблюдении врачом-гематологом и в оценке индивидуальной вариабельности ответа [7]. Однако хронометрические коагуляционные тесты, прежде всего активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и/или активность отдельных факторов свертывания крови, традиционно используемые для мониторинга гемостаза у пациентов с гемофилией, не отражают гемостатический эффект rFVIIa [1, 2, 4, 5]. Практически единственным методом лабораторной оценки эффективности препаратов с шунтирующим механизмом действия является тромбоэластография (ТЭГ) – интегративный тест, отражающий динамику формирования и лизиса фибринового сгустка [1, 2, 4, 5, 8].

Цель данной работы – оценка гемостатического действия препарата Коагил-VII, вводимого в домашних условиях, с помощью традиционных коагуляционных тестов и ТЭГ у пациента с ингибиторной гемофилией А, перенесшего тотальное эндопротезирование коленного сустава.

При описании клинического наблюдения использованы данные анамнеза, карты амбулаторного наблюдения Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А.Семашко, выписных эпикризов стационарного лечения в Кировском НИИ гематологии и переливания крови (КНИИГиПК) Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) России (Киров) и в Гематологическом научном центре (ГНЦ) Минздрава России (Москва), а также сведения из дневника введения препарата Коагил-VII с сентября 2013 г. по август 2014 г. На момент осмотра после введения препарата Коагил-VII в течение одного года в домашних условиях пациенту выполнены традиционные коагуляционные тесты и ТЭГ. АЧТВ, протромбиновое время (ПТВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена, активность анти-тромбина (АТ) III в плазме крови определяли на автоматизированном высокопроизводительном коагулометре ACL ELITE PRO с использованием реагентов производства фирмы “Instrumentation Laboratory” (США). Измерение параметров ТЭГ осуществляли согласно стандартной методике на тромбоэластографе TEG 5000 (“Haemoscope Corporation”, США). Оценивали следующие параметры ТЭГ: *R* – время от начала теста до достижения амплитуды сигнала 2 мм, т.е. время от начала измерения до образования первых волокон фибрина; *K* – время коагуляции, т.е. время, необходимое для увеличения амплитуды сигнала от 2 до 20 мм, характеризу-

ющее кинетику свертывания; угол альфа (α) – угол наклона восходящей части ТЭГ, отражающий скорость свертывания крови; максимальную амплитуду (*MA*) – параметр, характеризующий конечный этап тромбообразования – полимеризацию фибрина и прочность образовавшегося сгустка [5, 8]. Коагуляционный индекс (*CI*) – показатель, характеризующий состояние гемостаза в совокупности, рассчитывали по формуле [8]:

$$CI = -0,1227 \times R + 0,0092 \times K + 0,166 \times MA - 0,1241 \times \alpha - 5,0220.$$

Анализ выполняли с помощью программного обеспечения Haemoscope TEG Analytic® Software 4.2.97.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 1968 года рождения, инвалид II группы с детства. Диагноз гемофилии А установлен в 4 года в связи с кровотечением после разрыва уздечки языка. С 4 до 10 лет получал свежзамороженную плазму и криопреципитат для остановки кровотечений при смене молочных зубов, с частотой 2–3 раза в год. В 10 лет возник первый гемартроз правого локтевого сустава. В 12 лет получил травму правого коленного сустава с массивным гемартрозом с последующим возникновением контрактуры сустава, для коррекции которой были проведены 2 этапные редрессации. С 1980 г. отмечались многократные кровоизлияния практически во все крупные суставы, наиболее часто – в коленные и локтевые суставы с формированием деформирующих артрозов различной степени выраженности. Лечение концентратом FVIII начато с 2005 г. по требованию первоначально в дозе 10–12 тыс. МЕ в месяц. В ноябре 2007 г. при АЧТВ 99,8 с (норма 26–36 с), активности FVIII 1%, FIX – 70,5%, АТIII – 81,5% выявлен ингибитор к FVIII в титре 2,9 БЕ. Через 6 мес в июне 2008 г. титр ингибитора составил 0,3 БЕ (табл. 1).

В октябре 2009 г. в КНИИГиПК ФМБА России пациенту была выполнена артропластика правого коленного сустава с удалением внутрисуставной кисты. В послеоперационном периоде развились гемартроз правого коленного сустава, геморрагический гастрит и вновь был выявлен ингибитор к FVIII в титре 2,2 БЕ.

В 2011 г. после травмы большого длительного время беспокоили боли в области правого тазобедренного сустава. В течение 6 мес пациент ходил на костылях без опоры на ногу. После этого появились укорочение правой ноги, боли в правом тазобедренном суставе, ограничение движений

Таблица 1. Результаты коагуляционных тестов пациента С. с ноября 2007 г. по сентябрь 2014 г.

Параметр	Препарат для коррекции гемостаза							Коагил-VII	
	Концентрат FVIII (по требованию)				Препарат для коррекции гемостаза			через 15 мин	через 58 ч
	ноябрь 2007 г.	июнь 2008 г.	июнь 2009 г.	октябрь 2010 г.	ноябрь 2011 г.	март 2012 г.	по требованию декабрь 2012 г.	после введения сентябрь 2014 г.	после введения сентябрь 2014 г.
АЧТВ, с	99,8	95	90	99	99	103	Более 200	92	72,4
ТВ, с	15,7	20	22	18	20	Н.д.	17	14	14,5
ПТВ, с	10,3	10,7	10,3	10,3	9,8	Н.д.	12,2	12,4	7
ПТИ	117	109	117	117	128	115	84	Н.д.	Н.д.
МНО	0,94	0,97	0,94	0,94	0,89	Н.д.	1,06	0,9	0,47
FVIII:C, %	1	1,5	4,5	1	0	Менее 1	0	Н.д.	Н.д.
FIX:C, %	70,5	80,9	78	89	72	Н.д.	110	Н.д.	Н.д.
Фибриноген, г/л	2,7	2,3	2,9	2,1	2	3,1	2,7	3,1	2,99
Ингибитор к FVIII, БЕ	2,9	0,3	Н.д.	0,34	0,3	2,55	2,9	Н.д.	Н.д.
АТIII, %	81,5	110,5	113	105	82	Н.д.	97	126	72,4
РФМК, мг/100 мл	3,5	5	Н.д.	4	3,5	Н.д.	14	Н.д.	Н.д.

ПТИ – протромбиновый индекс; РФМК – растворимые фибринмономерные комплексы; н.д. – нет данных.
Жирным шрифтом выделены результаты, выходящие за пределы нормальных значений.

(преимущественно отведения). В ноябре 2011 г. при АЧТВ 99 с титр ингибитора к FVIII составил 0,3 БЕ (см. табл. 1).

С начала 2012 г. у больного эпизодически (1 раз в неделю) возникали кровотечения из прямой кишки после акта дефекации. В течение 2011–2012 гг. больной стал отмечать неэффективность стандартных доз концентрата FVIII, учащение гемартрозов.

В марте 2012 г. больной находился на обследовании и лечении в отделении реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ГНЦ Минздрава России. На рентгенограмме коленных суставов были выявлены изменения, соответствующие III–IV степени гемофилической артропатии. На рентгенограмме правого тазобедренного сустава выявлены значительное укорочение и деформация шейки правого бедра без изменений в области суставных поверхностей, по рентгенологической картине сделано заключение о вероятном консолидированном вколоченном переломе шейки правого бедра. При АЧТВ 103 с, концентрации фибриногена 3,1 г/л, активности FVIII менее 1% титр ингибитора к FVIII составил 2,55 БЕ (см. табл. 1). Пациент был осмотрен проктологом, диагностирован хронический геморрой III степени, состоявшееся кровотечение. С учетом наличия ингибитора к FVIII больному была рекомендована заместительная терапия препаратами rFVIIa из расчета 120 мкг/кг (9,6 мг на одно введение) для купирования одного эпизода кровоизлияния тремя последовательными введениями препарата.

В июле 2013 г. в отделении реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ГНЦ Минздрава России пациенту было выполнено тотальное эндопротезирование левого коленного сустава с установлением компонентов эндопротеза DePuy LCS бедренный Lrg, большеберцовый size 5, пластиковый вкладыш 10 мм, и геморроидэктомия на фоне гемостатической терапии препаратом Коагил-VII. Пациенту также была выполнена химическая синовэктомия левого локтевого сустава с помощью 5 введений рифампицина с интервалами в 1 нед. В удовлетворительном состоянии пациент был выписан домой с рекомендацией при появлении признаков геморрагического эпизода вводить Коагил-VII из расчета 120, 105 или 90 мкг/кг (масса тела 80 кг) – 9,6, 8,4 или 7,2 мг на одно введение соответственно – с тремя последовательными введениями препарата.

В сентябре 2014 г. пациент был активно вызван на осмотр с целью оценки эффективности проводимого лечения. При осмотре пациент предъявлял жалобы на ломящие боли в левом локтевом суставе. Последний раз больной ввел препарат Коагил-VII за 58 ч до осмотра в дозе 7,2 мг с повторным введением в той же дозе через 2 ч в связи с болями в левом локтевом суставе и подозрением на гемартроз. Со слов пациента боль не прошла, но отека сустава не возникло. Пациент рассказал, что после тотального эндопротезирования левого коленного сустава в течение 2 мес ходил с опорой на костыли, потом еще 3 мес – с опорой на трость. В настоящее время больной ходит без трости, отмечает, что после ходьбы в течение 20 мин необходим отдых в течение 5 мин в положении сидя. После ходьбы в течение 2 ч на следующий день возникают острые боли в голеностопных и тянущие боли в коленных суставах. В течение 12 мес (с сентября 2013 г. по август 2014 г.) пациент разрабатывал протези-

рованный левый коленный сустав после введения 4,8 мг препарата Коагил-VII. В качестве основных проявлений гемофилии и ее осложнений в течение одного года отмечал боли в голеностопных и в левом локтевом суставах при смене погоды (с частотой от одного раза в неделю до одного раза в месяц), которые купировались введением препарата Коагил-VII.

При анализе дневника введения фактора с сентября 2013 г. по август 2014 г. установлено 36 эпизодов болей в суставах, которые пациент расценивал как предвестники гемартроза, из них 13 – в левом локтевом суставе, 15 – в правом голеностопном суставе и 8 – в левом голеностопном суставе. За 12 мес больной 97 раз вводил Коагил-VII в дозе от 60 до 120 мкг/кг (медиана 90 мкг/кг), что составило 4,8–9,6 мг (медиана 7,2 мг) на одно введение. Болевой синдром купировался после однократного введения препарата в 6 эпизодах, после 2-кратного введения препарата – в 16 эпизодах, после 3-кратного введения препарата – в 18 эпизодах, после 5-кратного введения препарата Коагил-VII – в одном эпизоде. Интервал между первым и вторым введением препарата составлял 1,5–13 ч (медиана 2,5 ч), между вторым и третьим введением препарата – 2,5–20 ч (медиана 11 ч).

При осмотре пациента объем движений в левом коленном суставе составил: разгибание 180°, сгибание 60°.

После сбора анамнеза и осмотра пациент был направлен в гемостазиологическую лабораторию для выполнения лабораторных тестов и ТЭГ до и через 15 мин после самостоятельно введения 7,2 мг препарата Коагил-VII. Доза препара-

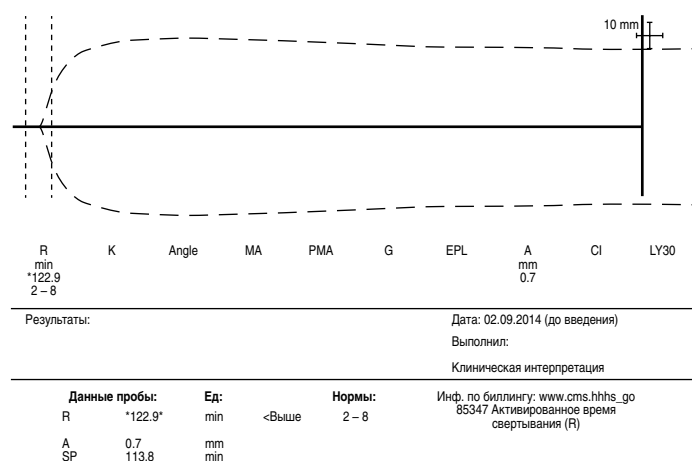


Рис. 1. ТЭГ пациента С. до введения препарата Коагил-VII.

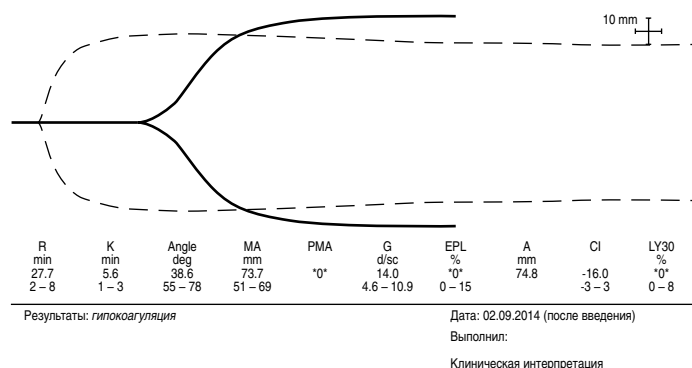


Рис. 2. ТЭГ пациента С. через 15 мин после введения препарата Коагил-VII.

Таблица 2. Параметры ТЭГ до и через 15 мин после введения препарата Коагил-VII в дозе 90 мкг/кг

Наблюдение	R, мин	K, мин	Угол α , град.	MA, мм	CI
Значение параметра в норме	2–8	1–3	55–78	51–69	от –3 до 3
До введения препарата Коагил-VII:					
пациент С.	Н.о.	Н.о.	Н.о.	Н.о.	Н.о.
по данным В.Ю. Зоренко и соавт. [5]	Н.о.	Н.о.	Н.о.	Н.о.	Н.о.
Через 15 мин после введения препарата Коагил-VII:					
пациент С.	27,7	5,6	38,6	73,7	–0,92
по данным В.Ю. Зоренко и соавт. [5]	28 ± 9,4	9,2 ± 4,0	30,9 ± 14,2	46,1 ± 14,7	–4,5 ± 3,0

Н.о. – параметр у больных не определяется в связи с гипокоагуляцией.

та была определена самим пациентом с учетом самочувствия. На момент введения препарат находился при комнатной температуре в течение 5 ч.

До введения препарата Коагил-VII у пациента выявлено удлинение АЧТВ до 92 с. Через 15 мин после введения препарата АЧТВ снизилось до 72,4 с, но не нормализовалось. При этом отмечались уменьшение ПТВ до 7 с (международное нормализованное отношение – МНО 0,47) и снижение активности АТIII до 72,4% (см. табл. 1).

Полученные кривые ТЭГ до введения и через 15 мин после введения препарата Коагил-VII представлены на рис. 1 и 2. ТЭГ показала, что до введения препарата Коагил-VII в течение 2 ч расхождения ветвей ТЭГ не произошло и зарегистрирована прямая линия (см. рис. 1). При исследовании пробы крови, взятой через 15 мин после введения препарата Коагил-VII, на 27 мин появилось расхождение кривых ТЭГ, стал образовываться сгусток. Характеристики ТЭГ приблизились к нормальным значениям и даже свидетельствовали об избыточности полимеризации тромбина и прочности тромбинового сгустка (см. рис. 2). Параметры образования и динамики фибринового сгустка у пациента С. (табл. 2) оказались идентичны таковым, полученным для препарата Коагил-VII в сравнительном исследовании гемостатического действия препаратов rFVIIa [5].

ТЭГ как интегративный тест позволяет оценить гемостатический эффект препарата rFVIIa у пациента с ингибиторной формой гемофилии.

Представленный клинический случай показал, что введение препарата Коагил-VII по требованию в домашних условиях позволило эффективно контролировать геморрагический синдром и разработать протезированный сустав у пациента с ингибиторной гемофилией А после тотального эндопротезирования коленного сустава.

Литература

1. Баркаган ЗС, Момот АП. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001.

- Hoffman M, Dargaud Y. Mechanisms and monitoring of bypassing agent therapy. *J Thromb Haemost.* 2012;10(8):1478-85.
- Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. FENOC Study Group. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood.* 2007;109(2):546-51.
- Зоренко ВЮ, Полянская ТЮ, Галстян ГМ, Сампиев МС, Северова ТВ, Коняшина НИ и др. Опыт применения препарата Коагил-VII при ортопедических операциях у больных с ингибиторной гемофилией А. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2011;10(3):35-40.
- Зоренко ВЮ, Галстян ГМ, Полянская ТЮ, Сампиев МС, Северова ТВ, Коняшина НИ и др. Сравнение гемостатического действия препаратов рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2011;10(4):16-22.
- Butros L, Boayue K, Mathew P. Current difficulties and recent advances in bypass therapy for the management of hemophilia with inhibitors: a new and practical formulation of recombinant factor VIIa. *Drug Des Devel Ther.* 2011; 5:275-82.
- Berntorp E. Differential response to bypassing agents complicates treatment in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia.* 2009;15(1):3-10.
- Young G, Ebbesen LS, Viuff D, Di Paola J, Konkle BA, Negrier C, et al. Evaluation of thromboelastography for monitoring recombinant activated factor VII ex vivo in haemophilia A and B patients with inhibitors: a multicentre trial. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19(4):276-82.

References

- Barkagan ZS, Momot AP. Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narusheniy gemostaza. Moscow: N'yudiamed, 2001. (In Russian).
- Hoffman M, Dargaud Y. Mechanisms and monitoring of bypassing agent therapy. *J Thromb Haemost.* 2012;10(8):1478-85.
- Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. FENOC Study Group. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood.* 2007;109(2):546-51.
- Zorenko VYu, Polyanskaya TYu, Galstyan GM, Sampiev MS, Severova TV, Konyashina NI, et al. Experience gained in the administration of Coagil-VM in orthopedic surgeries in patients with hemophilia A and inhibitors. *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology.* 2011;10(3):35-40. (In Russian).
- Zorenko VYu, Galstyan GM, Polyanskaya TYu, Sampiev MS, Severova TV, Konyashina NI, et al. Comparison of the hemostatic effects of recombinant activated factor VII agents. *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology.* 2011;10(4):16-22. (In Russian).
- Butros L, Boayue K, Mathew P. Current difficulties and recent advances in bypass therapy for the management of hemophilia with inhibitors: a new and practical formulation of recombinant factor VIIa. *Drug Des Devel Ther.* 2011; 5:275-82.
- Berntorp E. Differential response to bypassing agents complicates treatment in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia.* 2009;15(1):3-10.
- Young G, Ebbesen LS, Viuff D, Di Paola J, Konkle BA, Negrier C, et al. Evaluation of thromboelastography for monitoring recombinant activated factor VII ex vivo in haemophilia A and B patients with inhibitors: a multicentre trial. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19(4):276-82.