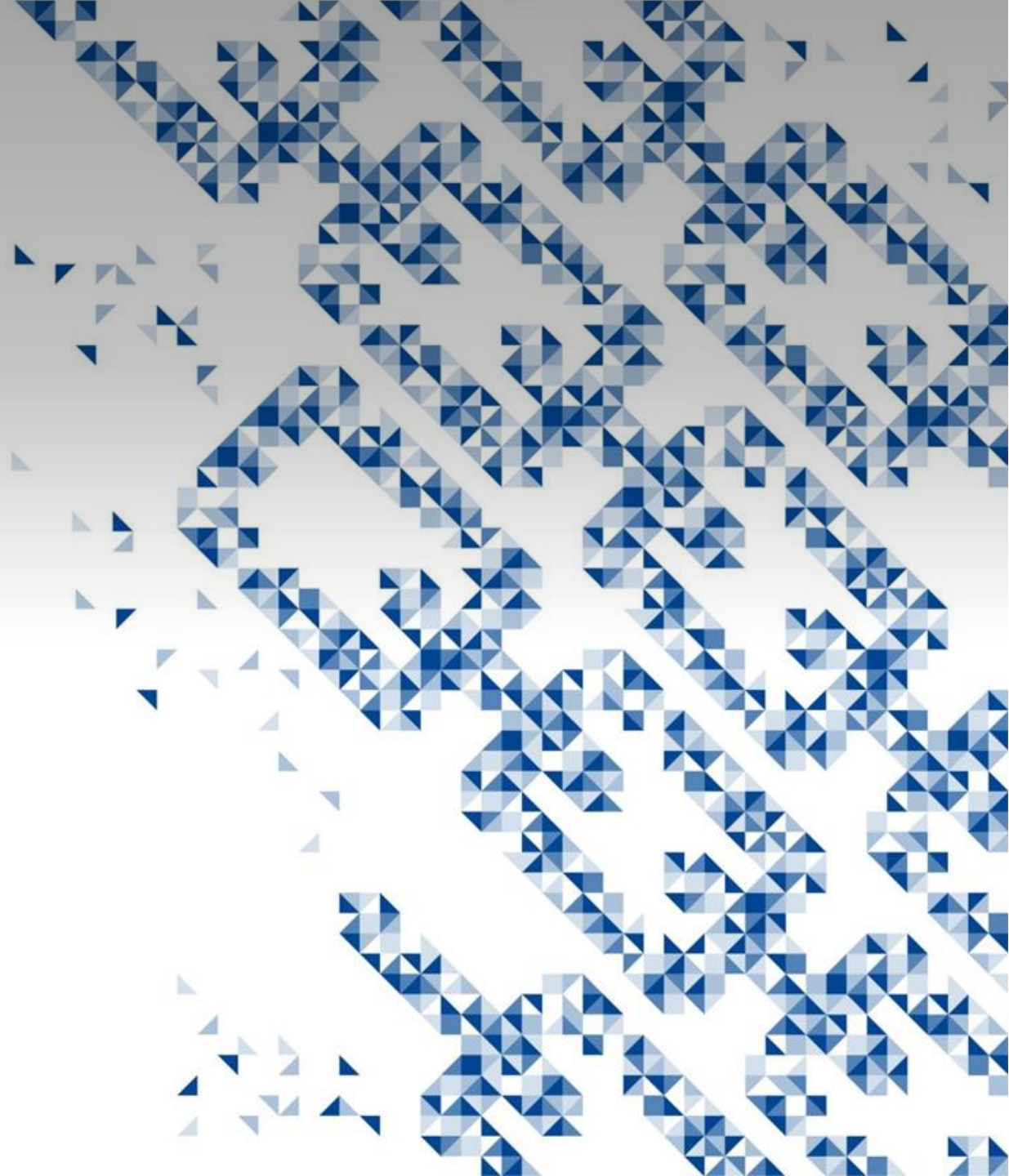



# СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ГЕМОФИЛИИ

РОМАНОВА ИРИНА СЕРГЕЕВНА





Основной нормативный документ, регламентирующий диагностику и лечение пациентов с ГА в Республике Беларусь, - клинический протокол «Диагностика, лечение и профилактика пациентов с гемофилией А и гемофилией В», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 30 от 17.04.2017 г.

- Гемофилия – это наследственное заболевание, которое характеризуется снижением или нарушением синтеза факторов свертывания крови VIII или IX
- Оба эти фактора свертываемости участвуют в образовании стабильного сгустка крови, который необходим для остановки кровотечения



# КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОФИЛИИ ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ	УРОВЕНЬ ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ	СЛУЧАИ КРОВОТЕЧЕНИЙ
Тяжелая	< 1 МЕ/дл (< 0.01 МЕ/мл) или < 1 % от нормы	Спонтанное кровотечение в суставы или мышцы, особенно в отсутствии определенной причины
Средняя	1-5 МЕ/дл (0.01-0.05 МЕ/мл) или 1-5% от нормы	Спонтанные кровотечения возникают время от времени; продолжительные кровотечения при небольших травмах и хирургических вмешательствах
Легкая	5-40 МЕ/дл (0.05-0.40 МЕ/мл) или 5-<40% от нормы	Сильные кровотечения при травмах или хирургических вмешательствах. Спонтанные кровотечения редки

# ОСНОВНАЯ ЦЕЛЬ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ




- это предупреждение и лечение кровотечений, которое заключается в проведении заместительной терапии концентратами FVIII свертывания крови
- предпочтение отдается тому препарату, который лучше всего переносится пациентом, имеет лучшие фармакокинетические индивидуальные показатели и наиболее удобен в применении

# ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА    ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

- регулярно продолжающееся лечение, которое начинают у детей в возрасте 1–2 лет, ранее не имевших кровоизлияний в суставы или после первого внутрисуставного кровоизлияния. Первичная профилактика позволяет предупредить кровотечения (внутрисуставные, мышечные и другие) различной локализации

- регулярно продолжающееся лечение у пациентов в возрасте старше 2 лет после 2-х и более внутрисуставных кровоизлияний для поддержания уровня «дефицитного» FVIII свертывания крови в плазме крови не менее 2,1%. Вторичная профилактика позволяет избежать прогрессирования гемофилической артропатии и инвалидизации пациента



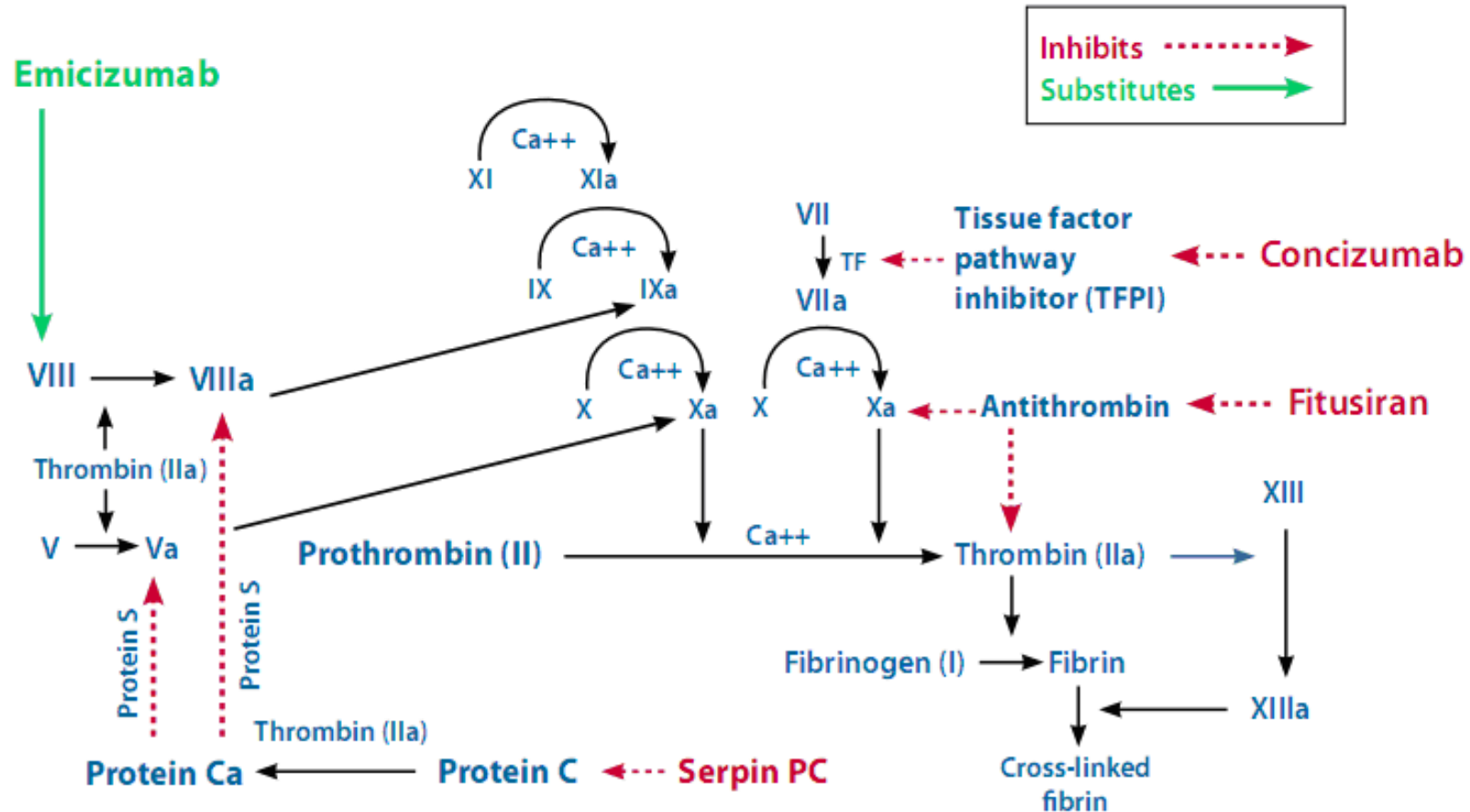
*Основной стратегией лечения гемофилии А является заместительная терапия - пожизненное введение терапевтических доз концентрата FVIII в режиме лечения по требованию или профилактики*

*Концентраты FVIII производятся с использованием различных технологий и представляют две большие группы:*

*плазменные концентраты FVIII (pdFVIII)*

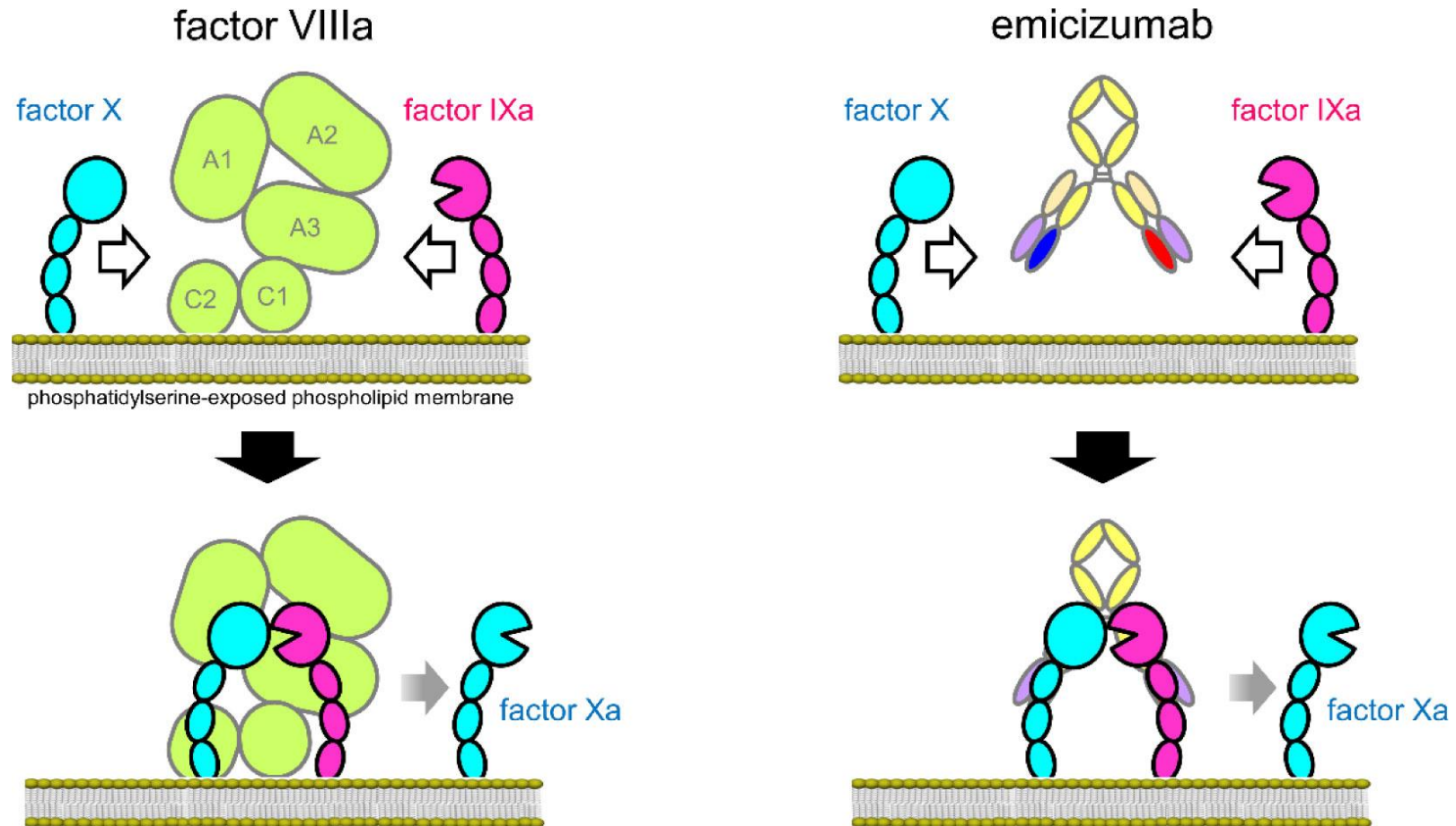
*препараты, произведённые посредством технологии рекомбинантных ДНК (rFVIII)*

*Генная терапия имеет цель заменить недостающий FVIII, предоставляя организму здоровую копию гена, чтобы он мог сделать нормальный фактор для замены дефектного или отсутствующего белка.*

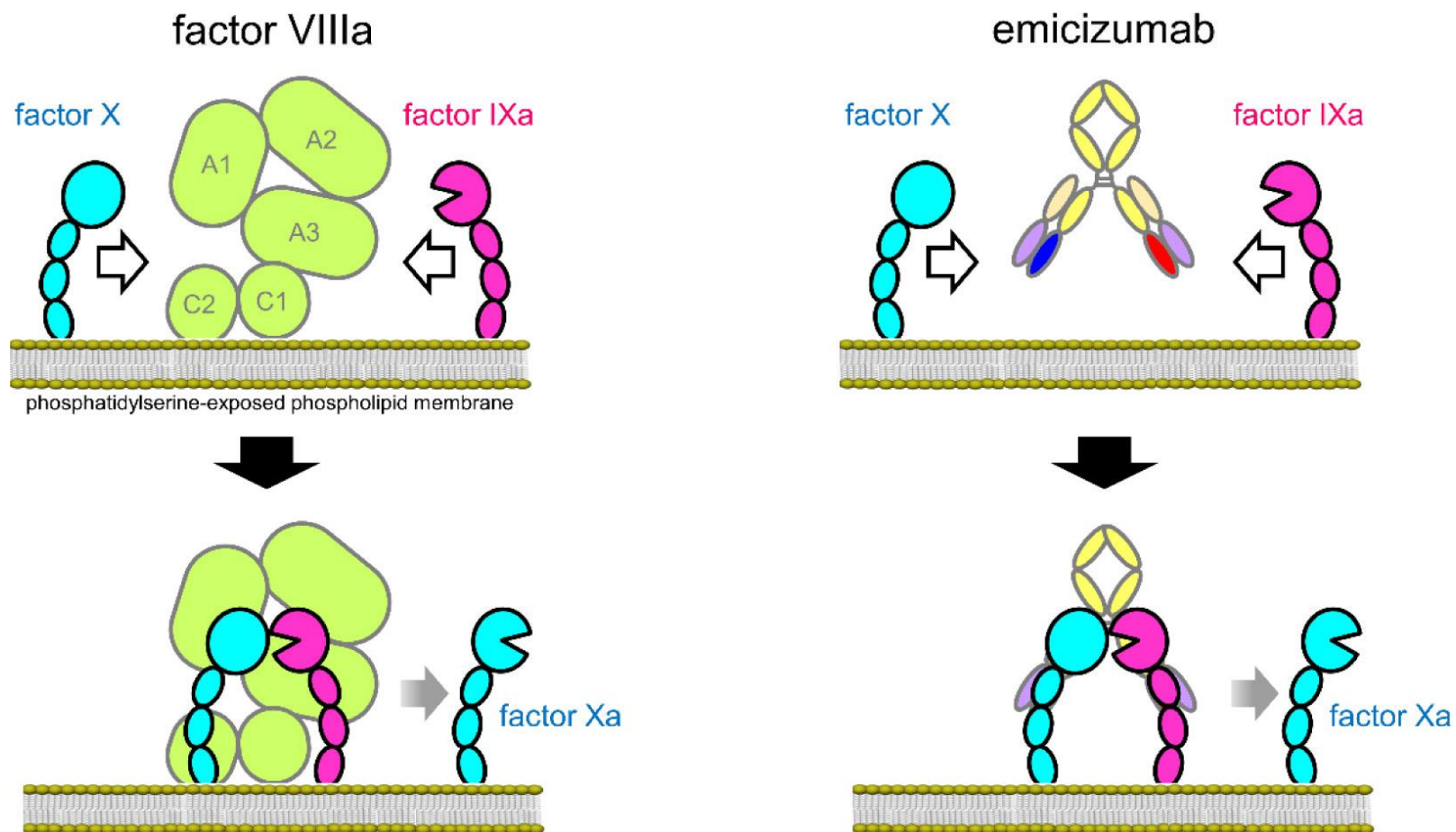




Эмицизумаб не имеет структурного сходства или гомологичных последовательностей с FVIII и, соответственно, не индуцирует, и не усиливает образование прямых ингибиторов FVIII



Эмицизумаб показан в качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений у взрослых и детей: с ГА (врожденный дефицит FVIII) с ингибиторами к FVIII; с тяжелой формой ГА (врожденный дефицит FVIII <1 %) без ингибиторов к FVIII



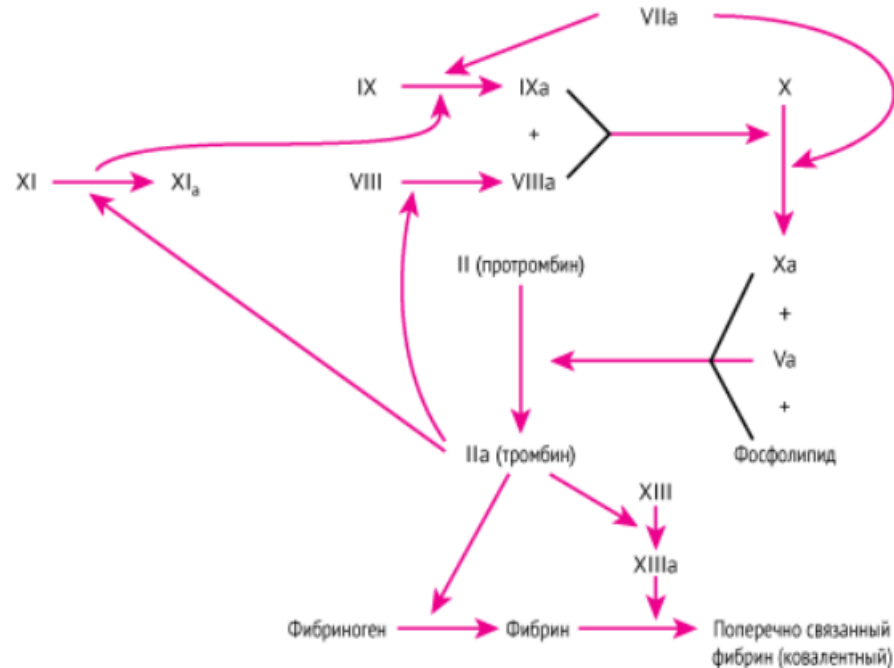
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ЭМИЦИЗУМАБА ПРИ ОБЫЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ГА С ИНГИБИТОРАМИ К FVIII ИЛИ БЕЗ НИХ ОЦЕНИЛИ В ЧЕТЫРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (ТРИ ИССЛЕДОВАНИЯ С УЧАСТИЕМ ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ [HAVEN 3, HAVEN 1 И HAVEN 4] И ОДНО ИССЛЕДОВАНИЕ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА [HAVEN 2])

Study, year <sup>ref</sup>	Study design	Study population	Dosing	Main results	
				Efficacy	Safety
HAVEN 1, 2017 <sup>26</sup>	Phase III randomised open-label	109 (adolescent and adult haemophilia A with inhibitors)	Loading dose: 3 mg/kg/week for 4 weeks Maintenance dose: 1.5 mg/kg/week	Emicizumab prophylaxis vs no prophylaxis resulted in an 87% reduction of ABR	5 SAEs (3 thrombotic microangiopathies and 2 thromboses)
HAVEN 2, 2017 <sup>27</sup>	Phase III non-randomised open-label	60 (paediatric haemophilia A with inhibitors)	Loading dose: 3 mg/kg/week for 4 weeks Maintenance dose: 1.5 mg/kg/week, or 3 mg/kg every 2 weeks, or 6 mg/kg every 4 weeks	Emicizumab prophylaxis vs no prophylaxis resulted in a 99% reduction of ABR	No thrombotic events
HAVEN 3, 2018 <sup>28</sup>	Phase III randomised open-label	152 (adolescent and adult haemophilia A without inhibitors)	Loading dose: 3 mg/kg/week for 4 weeks Maintenance dose: 1.5 mg/kg/week, or 3 mg/kg every 2 weeks	96% and 97% reduction in ABR in the two emicizumab arms, respectively, compared to episodic FVIII therapy	No major safety issues
HAVEN 4, 2017 <sup>29</sup>	Phase III non-randomised open-label	48 (adolescent and adult haemophilia A with or without inhibitors)	Loading dose: 3 mg/kg/week for 4 weeks Maintenance dose: 6 mg/kg every 4 weeks	Efficacy results similar to HAVEN 1, 2, and 3	No major safety issues

ABR: annualised bleeding rate; SAEs: serious adverse events; FVIII: exogenous factor VIII.

# КОНЦИЗУМАБ

- высокоаффинное гуманизированное моноклональное антитело к ингибитору пути тканевого фактора. Ингибитор пути тканевого фактора является основным физиологическим регулятором активности последнего, ингибируя комплекс «тканевой фактор – активированный фактор VII (FVIIa)», таким образом регулируя генерацию тромбина и образование фибрина.
- Блокирование ингибитора позволяет генерироваться фактору Xa и, соответственно, тромбину даже в отсутствие факторов VIII и IX




# КОНЦИЗУМАБ

- На данный момент препарат прошел фазу II клинических испытаний. Вводится концизумаб подкожно, ежедневно, доза начинается от 0,15 мг/кг с дальнейшей эскалацией, если требуется. Применяется у пациентов с гемофилией А и В и ингибиторной формой. Результаты исследования фазы II подтвердили значительное снижение частоты кровотечений на 80–90% при сравнении с терапией эптакотом альфа по требованию
- На фазе III клинических исследований возникло 3 случая тромбоза, в связи с чем исследование приостановлено до выяснения обстоятельств

# ФИТУЗИРАН

- интерферирующий агент РНК, который воздействует на матричную РНК в гепатоцитах, выключая печеночную экспрессию матричной РНК антитромбина путем ее связывания и деградации, таким образом снижая синтез АТ приблизительно до 30% и позволяя добиться генерации тромбина, сопоставимой с нормальным гемостазом. Основанием для разработки препарата послужило наблюдение, что у пациентов с гемофилией и сопутствующим дефицитом АТ наблюдается более мягкий фенотип кровоточивости
- На данный момент препарат проходит фазу III клинических испытаний, в том числе у детей, используется подкожно 1 раз в месяц в дозировке 50 либо 80 мг
- Фитузиран может быть использован для профилактики гемофилии А и В и ингибиторных форм



За последние десятилетия удалось добиться колоссального прогресса в лечении гемофилии, однако одним из важнейших осложнений заместительной терапии остается высокая частота формирования ингибитора к вводимому и собственному факторам свертывания