

Місце десмопресину у лікуванні пацієнтів з гемофілією А та хворобою Віллебранда

І.Р. Гартовська

Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупіка, м. Київ

У статті викладені відомості про десмопресин, його застосування при гемофільії А, хворобі Віллебранда та інших коагулопатіях.

Ключові слова: десмопресин, гемофілія А, хвороба Віллебранда.

Гемофілія А та хвороба Віллебранда належать до генетично детермінованих захворювань. Відповідні генетичні мутації призводять до підвищеної кровоточивості. Це можуть бути як спонтанні кровотечі та крововиливи, так і кровотечі під час хірургічних втручань та при травмах.

Залежно від рівня фактора VIII згортання в крові пацієнта гемофілія А розподіляється на легку форму (більше 5%), середньої важкості (1 – 5%) та важку (менше 1%).

Патогенетичним методом лікування гемофільії є замісна терапія відповідними факторами згортання крові. Поява концентратів факторів згортання та рекомбінантних форм надала змогу значно поліпшити якість лікування гемофільії та хвороби Віллебранда і уникнути таких важких ускладнень, як зараження гемотрансмісивними інфекціями. Проте застосування в якості замісної терапії факторів згортання призводить до появи інгібіторів, що значно ускладнює подальше лікування цих пацієнтів. Раніше вважали, що наявність інгібіторів характерна для гемофільії важкого ступеня. Проведені клінічні дослідження довели, що поява інгібіторів може відбуватись і при легкій формі гемофільії в середньому після 50-ї ін'єкції фактора згортання. Саме тому застосування альтернативних препаратів для проведення гемостазу у пацієнтів з гемофілією є досить актуальним.

Десмопресин (1-деаміно-8-D-аргініновий вазопресин, також відомий як DDAVP) представляє собою синтетичний аналог антидіуретичного гормону (АДГ).

У 1977 році десмопресин був вперше використаний для лікування пацієнтів з гемофілією А та хворобою Віллебранда. Після проведення клінічних досліджень в Італії десмопресин почали застосовувати в багатьох країнах світу, а Всесвітня організація охорони здоров'я включила його до списку основних лікарських засобів. Препарат виявився ефективним навіть при кровоточивості, яка не пов'язана з дефіцитом або дисфункцією факторів згортання, в тому числі вроджених і набутих дефектів функцій тромбоцитів, при коагулопатіях, які спричинені хронічними захворюваннями печінки та нирок. Десмопресин також використовували для профілактики кровотеч за наявності високого ризику у пацієнтів, які перенесли хірургічні втручання.

У 1772 році Вільям Хьюстон відзначив, що кров, зібрана за умов стресу, швидко згортається. Своє спостереження Хьюстон описав у деталях, що привело до низки експериментів на тваринах. Фізіолог Кеннон із соратниками встановили, що підвищення згортання крові, яке пов'язане зі стресом, спричинене вивільненням адреналіну в плазмі. У 1957 році Марціньяк описав можливий механізм більш швидкого згортання крові під впливом адреналіну. Він встановив, що тимчасово збільшується рівень фактора згортання VIII у плазмі кроликів після ін'єкції адреналіну. Подальші дослідження довели, що під впливом адреналіну рівень фак-

тора згортання VIII підвищується більш ніж в 2 рази як у здорових людей, так у пацієнтів з легкою формою гемофільії А. Результати цих досліджень стали стимулом для пошуку фармацевтичного препарату, який можна було б використовувати в якості аутогенної замісної терапії у хворих на гемофілію та водночас який був би позбавлений побічних явищ адреналіну.

У результаті клінічних досліджень із застосування десмопресину, синтетичного аналога вазопресину, було виявлено підвищення рівнів фактора згортання VIII та фактора Віллебранда у здорових осіб. На відміну від природного антидіуретичного гормону, введення десмопресину приводило до незначного звуження судин, що не спричинювало підвищення артеріального тиску та тонусу гладком'язових тканин. Великим кроком уперед стало використання десмопресину для профілактики та лікування кровотеч спочатку під час стоматологічних маніпуляцій, а потім і під час великих хірургічних втручань у пацієнтів з легкою формою гемофільії А та хвороби Віллебранда.

Механізм дії десмопресину

Незважаючи на більш ніж 20 років клінічного застосування десмопресину механізми його дії вивчені не повністю. Доведено, що під впливом десмопресину відбувається підвищення рівня фактора VIII та фактора Віллебранда не тільки у пацієнтів з гемофілією, а також у здорових людей і хворих з високим рівнем цих факторів згортання. Десмопресин скорочує тривалість активації тромбопластину і час кровотечі. Ймовірно, що збільшення рівня факторів згортання грає роль прискорювача у цих глобальних тестах коагуляції на початкових етапах. Десмопресин не впливає на кількість тромбоцитів та їхню агрегацію, але підвищує адгезію тромбоцитів до ендотелію судин. Вихід в плазму великої кількості тканинного активатора плазміногену є результатом короткочасної дії десмопресину. Активатор плазміногену генерує плазмін в природних умовах, але більша частина плазміну дуже швидко утворює комплекс з α -2-антиплазміном і не виробляє фібрин. Відповідно до цього, як правило, немає необхідності в пригніченні фібринолізу на фоні застосування десмопресину.

Оскільки фактор VIII та фактор Віллебранда збільшуються швидко і швидкоплинно, ймовірно, десмопресин вивільняє їх із депо. Ендотелій судин є головним джерелом фактора Віллебранда. Ця точка зору підтверджується спостереженнями, що у щурів ін'єкції десмопресину спричинюють біологічні реакції, які пов'язані з активацією ендотеліальних клітин у вигляді поверхневої експресії Р-селектину і послідовному накопиченні лейкоцитів. Було доведено, що вивільнення фактора Віллебранда ендотеліальною клітиною відбувається після додавання десмопресину до моноцитів.

Показання та застосування десмопресину

Десмопресин призначають у першій лінії замісної терапії пацієнтам з легкою формою гемофільії А та хворобою Віллебранда 1-го типу. Препарат можна призначати також при гемофільії А середнього ступеня важкості, при незначних крововиливах та невеликих травмах.

Залежність дози десмопресину від маси тіла

Маса тіла, кг	Доза, мл	Маса тіла, кг	Доза, мл
15	0,3	55	1,1
20	0,4	60	1,2
25	0,5	65	1,3
30	0,6	70	1,4
35	0,7	75	1,5
40	0,8	80	1,6
45	0,9	90	1,8
50	1,0	100	2,0

Десмопресин призначають у вигляді внутрішньовенної інфузії, підшкірної ін'єкції або назального спрею. Доза десмопресину залежить від маси тіла хворого (таблиця).

Слід пам'ятати, що введення десмопресину в дозі 0,3 мікрограма/кг може підвищити рівень фактора VIII у три-шість разів. Клінічні невдачі при застосуванні десмопресину, як правило, можна пояснити підвищенням рівня VIII фактора в плазмі, якого недостатньо для зупинки кровотечі. Наприклад, велике хірургічне втручання у пацієнта з рівнем VIII фактора 10 од/дл не може бути успішним на фоні застосування тільки десмопресину, оскільки очікуваний рівень фактора може бути від 30 до 50 од/дл, що недостатньо для гемостазу. З іншого боку, цей рівень може бути достатнім для пацієнта, якому проводять малоінвазивні операції, незначну процедуру, наприклад, обрізання або видалення зубів.

Максимальний ефект досягається приблизно через 90 хв після завершення інфузії десмопресину. Часте повторне введення препарату протягом 1–2 днів може призвести до зниження ефекту (тахіфілаксії), тому необхідно призначити концентрат фактора згортання. Перед початком застосування десмопресину необхідно перевірити реакцію пацієнта на препарат з метою уникнення анафілаксії. У багатьох центрах проводять пробні введення десмопресину відповідним пацієнтам з паралельним визначенням рівня фактора згортання з метою визначення його потенційної цінності для можливого застосування у майбутньому.

У підсумку, десмопресин ефективний при легкій гемофілії і хворобі Віллебранда 1-го типу і, як правило, дозволяє уникнути концентратів факторів згортання крові, зі значним скороченням витрат. У Сполучених Штатах Америки, наприклад, середня доза фактора VIII (2000 МО) коштує від \$800 і \$2000 залежно від джерела (отриманий з плазми або рекомбінантним шляхом). Середня доза десмопресину (21 мкг) значно дешевше (\$100) і навіть дешевше в Європі (еквівалент від \$20 до \$40).

Переваги десмопресину не обмежуються економією коштів. Препарат може бути необхідний для задоволення релігійних запитів, таких, як запобігання застосуванню продуктів крові у Свідків Єгови.

Більш того, десмопресин дозволяє уникнути інфікування багатьох пацієнтів гемотрансмисивними вірусами, в тому числі вірусом імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ). В Італії, де десмопресин використовували раніше і більш широко, ніж в інших країнах, поширеність ВІЛ-інфекції у пацієнтів з легкою формою гемофілії (2,1%) значно нижче, ніж у пацієнтів з легкою формою гемофілії В (13,5%), при якій десмопресин не використовується.

Десмопресин особливо корисний при регулюванні місячних кровотеч у жінок, які є носіями гена гемофілії або при хворобі Віллебранда.

Десмопресин може бути застосований при коагулопатіях, якими ускладнюється перебіг деяких хронічних захворювань. Так, дуже часто хронічна ниркова недостатність

супроводжується геморагіями. Головним чином це носові кровотечі та кровотечі із травного тракту. У деяких випадках діаліз може скоротити час кровотечі, але не завжди. У пошуках фармакологічних препаратів, які могли б поліпшити гемостаз при уремії, розглядався десмопресин. І хоча у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю рівень фактора VIII та фактора Віллебранда в межах норми, введення десмопресину нормалізувало час кровотечі приблизно у 75% пацієнтів. Клінічні дослідження встановили, що цей препарат можна успішно використовувати для профілактики кровотеч під час малоінвазивних втручань та великих операцій. На даний час більшість пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю регулярно отримують еритропоетини. Ця практика зумовила поліпшення результатів лікування не тільки анемії, а й гемостатичного дефекту. Тому десмопресин призначають тільки пацієнтам, які не отримували еритропоетини або не чуливи до нього.

Коагулопатія супроводжує також і цироз печінки за рахунок тромбоцитопенії легкого або помірного ступеня важкості. Фактори VIII і Віллебранда знаходяться навіть на верхній межі норми. Усе ж внутрішньовенне введення десмопресину нормалізує час кровотечі при цирозі печінки. Проте клінічними дослідженнями було доведено, що застосування десмопресину при гострій кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу не є ефективним.

З часу першого застосування десмопресину в клінічній практиці проведено декілька клінічних досліджень з вивчення ефективності препарату під час великих хірургічних втручань, наприклад при операціях на серці. З 1986 року проводили сліпе рандомізоване клінічне дослідження з вивчення ефективності десмопресину під час операцій на серці, які супроводжувались великою крововтратою. Отримані були вражаючі результати. Застосування десмопресину значно зменшувало інтра- та післяопераційну кровотрату та скорочувало післяопераційний період. З іншого боку, в двох наступних клінічних дослідженнях, в яких пацієнтам проводили менш складні операції на серці, не було ніяких суттєвих відмінностей між застосуванням десмопресину та плацебо. Суперечливі результати застосування десмопресину в операціях на відкритому серці можуть бути пов'язані з тим, що більшість досліджень були невеликого розміру і мали недостатню статистичну потужність для виявлення дійсних відмінностей у втраті крові. У мета-аналізі 17 рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях, які включали 1171 пацієнта, що перенесли операцію на відкритому серці, намагалися з'ясувати причини таких розбіжностей. Було встановлено, що десмопресин зменшує післяопераційну кровотрату на 9%, показник, який є статистично значущим, але мало впливає на клінічну практику.

Десмопресин нормалізує гемостаз при вживанні деяких антитромботичних препаратів. Він скорочує тривалість кровотечі у людей, що вживають такі препарати, як аспірин і

тиклопідин, нормалізує тривалість часу кровотечі та частково активований тромбoplastиновий час у пацієнтів, які отримували гепарин, стрептокіназу або гірудин. Він також протидіє антигемостатичному ефекту декстрану без очевидного послаблення його антитромботичних властивостей.

Особливості застосування

Десмопресин зазвичай розчиняють у 50–100 мл фізіологічного розчину та вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 20–30 хв. Більш швидка інфузія може призвести до тахікардії, гіперемії, тремору та дискомфорту у травному тракті. Гіперволемія та гіпонатріємія у дорослих є несуттєвими. Проте у дітей до 2 років та у жінок у ранній післяпологовий період можуть бути чутливими до цих станів. Тому прийнято вважати, що десмопресин не рекомендується призначати дітям до 2 років. Виробники препарату не радять використовувати десмопресин під час вагітності. Хоча на даний час накопичено досить великий досвід, який свідчить про безпечність препарату під час вагітності.

Место десмопресина в лечении пациентов с гемофилией А и болезнью Виллебранда И.Р. Гартовская

В статье изложены сведения о десмопрессине, его применении при гемофилии А, болезни Виллебранда и других коагулопатиях.
Ключевые слова: десмопрессин, гемофилия А, болезнь Виллебранда.

Зафіксовано декілька випадків розвитку інфаркту міокарда на тлі застосування десмопресину. Тому потрібно з обережністю призначати препарат у людей старшого віку.

ВИСНОВКИ

Таким чином, десмопресин показаний в терапії першої лінії у пацієнтів з гемофілією А легкого та середнього ступеня важкості та у пацієнтів з хворобою Виллебранда. Препарат можна призначати як при між'язових крововиливах, так і профілактично під час невеликих хірургічних втручань. Десмопресин можна застосовувати для зупинки кровотеч при коагулопатіях, які спричинені хронічними соматичними захворюваннями або вживанням антикоагулянтів.

На сьогодні на фармацевтичному ринку України зареєстрований тільки препарат «Октостим» виробництва фірми «Феррінг» в ампулах 15 мкг/мл – 1 мл № 10. Застосування десмопресину регламентовано Клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на гемофілію МКХ-10: D66, D67, D68.1/ згідно з Наказом МОЗ України № 647 від 30.07.2010 р.

The place desmopressin in patients with hemophilia A and von Willebrand ecstastic disease I.R. Gartovskaya

In the article the information about desmopressin, its use in hemophilia A, von Willebrand ecstastic disease and other coagulopathy.
Key words: desmopressin, hemophilia A, von Willebrand disease.

Сведения об авторе

Гартовская Ирина Радомировна – КУ КОС «Киевский областной онкологический диспансер», кафедра гематологии и трансфузиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gartovska@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Guidelines. Von Willebrand disease: evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). W.L. Nichols et al. Haemophilia (2008), 14, 171–232.
- Wilate. Product monograph/ January 12, 2012.
- Mannucci, Paret FI, Holmberg L, Ruggeri ZM, Nilsson IM. Studies on the prolonged bleeding time in von Willebrand disease. J Lab Clin Med 1976; 88: 62.
- Barnhart MI, Chen S, Lusher JM. DDAVP: Does the drug have a direct effect on the vessel wall. Thromb Res 1983; 31: 239.
- Sakariassen KS, Cattaneo M, van der Berg A, Ruggeri ZM, Sixma JJ. DDAVP enhances platelet adherence and platelet aggregate growth on human artery subendothelium. Blood 1984; 64: 229.
- Levi M, de Boer JP, Roem D, ten Cate JH, Hack CE. Plasminogen activation in vivo upon intravenous infusion of DDAVP. Quantitative assessment of plasmin-alpha2-antiplasmin complex with a novel monoclonal antibody based radioimmunoassay. Thromb Haemost 1992; 67: 111.
- Kanwar S, Woodman RC, Poon MC, Murohara T, Lefer AM, Davenpeck KL, Kubus P. Desmopressin induces endothelial P-selectin expression and leukocyte rolling in post-capillary venules. Blood 1995; 86: 2760.
- Takeuchi M, Naguza H, Kanedu T. DDAVP and epinephrine induce changes in the localization of von Willebrand factor antigen in endothelial cells of human oral mucosa. Blood 1981; 72: 850.
- Booyse EM, Osikowicz G, Fedr S. Effects of various agents on ristocetin-Willebrand factor activity in long-term cultures of von Willebrand and normal human umbilical vein endothelial cells. Thromb Haemost 1981; 46: 668.
- Hashemi S, Tackaberry ES, Palmer DS, Rock G, Ganz PR. DDAVP-induced release of von Willebrand factor from endothelial cells in vitro: The effect of plasma and blood cells. Biochim Biophys Acta 1990; 1052: 63.
- Hashemi S, Palmer DS, Aye MT, Ganz PR. Platelet activating factor secreted by DDAVP-treated monocytes mediates von Willebrand factor release from endothelial cells. J Cell Physiol 1993; 154: 496.
- Ibbotson SH, Davies JA, Grant PJ. The influence of infusions of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in vivo on thrombin generation in vitro. Thromb Haemost 1992; 68: 37.
- Tsai JM, Sussman II, Nagel RL, Kaul DK. Desmopressin induces adhesion of normal human erythrocytes to the endothelial surface of a perfused microvascular preparation. Blood 1990; 75: 261.
- Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with hemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). Br J Haematol 1992; 82: 87.
- Castaman G, Rodeghiero F. Desmopressin and type IIB von Willebrand disease. Hemophilia 1996; 2: 73.
- Rodeghiero F, Castaman G, Mannucci PM. Prospective multicenter study of subcutaneous concentrated desmopressin for home treatment of patients with von Willebrand disease and mild or moderate hemophilia A. Thromb Haemost 1996; 76: 692.
- Wun T, Pagliaroni TG, Lachant NA. Desmopressin stimulates the expression of P-selectin on human platelets in vitro. J Lab Clin Med 1995; 125: 40.
- Rao AK, Ghosh S, Sum L, Yang X, Disa J, Pickens P, Polanski M. Mechanisms of platelet dysfunction and response to DDAVP in patients with congenital platelet function defects. A double-blind placebo controlled trial. Thromb Haemost 1995; 74: 1071.
- Mannucci PM, Ghirardini A. Desmopressin twenty years after. Thromb Haemost 1997; 78: 958.

Статья поступила в редакцию 07.07.2015