



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.9.1.003>



Кожанова И.Н.✉, Романова И.С., Чак Т.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Комбинированные дефициты факторов свертывания крови: возможности современной терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кожанова И.Н. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы, написание текста; Романова И.С. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы, написание текста; Чак Т.А. – редактирование статьи.

Подана: 08.02.2023

Принята: 23.02.2023

Контакты: kozhanovairina@mail.ru

Резюме

При значительных дефицитах факторов свертывания у пациентов отмечаются жизнеугрожающие кровотечения. Основой лечения пациентов с комбинированными дефицитами факторов свертывания крови является специфическая заместительная терапия лекарственными препаратами или компонентами крови, содержащими дефицитные (сниженное количество или отсутствие) факторы свертывания. Заместительная терапия исторически проводится с использованием свежезамороженной плазмы, относящейся к компонентам крови, в то время как использование препарата ОктапласЛГ по сравнению со свежезамороженной плазмой ассоциируется с высоким уровнем эффективности и безопасности. ОктапласЛГ, относящийся к лекарственным препаратам, производится по правилам надлежащей производственной практики (GMP). Этот препарат прошел полный спектр доклинических и клинических испытаний в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (GCP). Лекарственный препарат характеризуется высоким уровнем инфекционной безопасности, минимальным риском развития осложнений, стандартизированным содержанием активных компонентов, что снижает общий объем трансфузий.

Ключевые слова: свежезамороженная плазма, ОктапласЛГ, дефицит факторов свертывания крови

Irina S. Romanova, Irina N. Kozhanova✉, Tatyana A. Chak
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Combined Deficiencies of Blood Clotting Factors: Advantages of Modern Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Irina N. Kozhanova – concept and design of the publication, systematic search for literature, article writing; Irina S. Romanova – concept and design of the publication, systematic search for literature, article writing; Tatyana A. Chak – article editing.

Submitted: 08.02.2023

Accepted: 23.02.2023

Contacts: kozhanovairina@mail.ru

Abstract

Life-threatening bleeding is noted in patients with significant deficits of coagulation factors. The basis for the treatment of patients with combined deficiencies of blood clotting factors is specific replacement therapy with drugs or blood components containing deficient (reduced or absent) clotting factors. Replacement therapy is traditionally performed using freshly frozen plasma related to blood components. The use of OctaplasLG compared with freshly frozen plasma is associated with a high level of efficiency and safety. OctaplasLG is medicinal product manufactured according to the rules of good manufacturing practice (GMP) and subjected to a full range of preclinical and clinical trials in accordance with the rules of good clinical practice (GCP). The medicine is characterized by high level of viral safety, minimal risk of complications.

Keywords: freshly frozen plasma, OctaplasLG, deficiency of blood clotting factors

Свертывание крови – это ряд взаимосвязанных реакций, протекающих при участии протеолитических ферментов, которые присутствуют в крови в неактивной форме в виде проферментов. В процессе свертывания крови они активируют друг друга в каскаде последовательности реакций.

Для обеспечения гемостаза необходимо сосредоточение циркулирующих факторов свертывания крови в месте повреждения. Реакции свертывания крови происходят на обнаженном коллагене, тканевом факторе и клеточных мембранах, включая фосфолипиды тромбоцитарной мембраны. Процесс свертывания крови состоит из четырех последовательных фаз: образование протромбиназы, образование тромбина, образование фибрина (кровяного сгустка, тромба), ретракция кровяного сгустка.

На каждой стадии биологического каскада реакций, которые лежат в основе свертывания крови, профермент (предшественник, зимоген) превращается в соответствующую сериновую протеазу, которая катализирует превращение следующего профермента в сериновую протеазу. Сериновые протеазы гидролизуют пептидные связи в активном центре, основу которого составляет аминокислота серин. Тринадцать таких белков – факторов свертывания крови – составляют систему свертывания. Семь из них активируются до сериновых протеаз (факторы II, VII, IX, X, XI, XII



и прекалликреин), 3 являются кофакторами этих реакций (факторы V, VIII и кининоген с высокой молекулярной массой), 1 – кофактор/рецептор (тканевой фактор, фактор III), 1 является трансглутаминазой (фактор XIII), а также фибриноген (фактор I), который представляет собой субстрат для образования фибрина, конечного продукта каскада свертывания крови.

При значительных дефицитах факторов у пациентов отмечаются жизнеугрожающие кровотечения, к которым относятся: кровотечения/кровоизлияния в центральную нервную систему (ЦНС); кровотечения/кровоизлияния в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ); кровотечения/кровоизлияния в шею/горло; забрюшинная гематома и другие.

Основой лечения пациентов с комбинированными дефицитами факторов свертывания крови является специфическая заместительная терапия лекарственными препаратами (ЛП) или компонентами крови, содержащими дефицитные (сниженное количество или отсутствие) факторы свертывания.

Свежезамороженная плазма (СЗП) относится к компонентам крови, и при ее использовании может возникать ряд осложнений [1]. Выделяют осложнения инфекционного и неинфекционного происхождения. Осложнения, которые могут сопровождать переливание СЗП, включают синдром острого посттрансфузионного повреждения легких (СОППЛ), аллергические реакции, вирусные и бактериальные инфекции [2]. Риск развития подобных осложнений можно снизить посредством применения плазмы крови мужчин (например, СОППЛ), проведения обследования потенциальных доноров, проведения лабораторных анализов на предмет присутствия инфекционных заболеваний, передающихся через кровь, применения методов инактивации вирусов и принятия мер по консервации крови, например, предоперационной аутогемотрансфузии.

Для снижения риска инфекционных осложнений могут использоваться различные методы инактивации патогенов: амтосаленом, рибовлафином, метиленовым синим. Эти три метода используются в центрах крови для обработки отдельных доз плазмы. При этом какого-либо влияния этих методов на неинфекционные посттрансфузионные осложнения не описано.

Обработка плазмы сольвентом и детергентом (С/Д) в рамках индустриального процесса представляет собой еще одну стратегию снижения риска развития осложнений. Такой подход позволяет дополнительно проводить различные виды фильтрации, контролировать содержание активных веществ, в результате чего снижается и риск неинфекционных осложнений, таких как СОППЛ или аллергические реакции. Результатом такого подхода является ЛП из плазмы крови человека, обработанной методом сольвент-детергент (ЛППКЧС/Д), доступный в Республике Беларусь, такой как ЛП ОктапласЛГ.

ОктапласЛГ представляет собой препарат С/Д плазмы, прошедшей инактивацию вирусов и очистку. ОктапласЛГ является именно препаратом, так как в отличие от компонентов крови он производится по правилам надлежащей производственной практики (GMP), имеет спецификацию и стандартизированный состав, прошел доклинические и клинические испытания в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (GCP). В Республике Беларусь ЛП ОктапласЛГ был зарегистрирован в 2014 г. Препарат хорошо изучен и нашел широкое применение в клинической практике благодаря высокому уровню вирусной безопасности (в процессе

производства проводится ПЦР-тестирование для выявления ДНК/РНК ВИЧ, гепатита А, В, С, Е и парвовируса В19). Метод обработки с помощью сольвент-детергента (С/Д обработка) позволяет минимизировать риск заражения опасными оболочечными вирусами. В отношении безоболочечных вирусов важную роль играет процесс иммунной нейтрализации. Присутствие нейтрализующих антител к вирусу гепатита А и парвовируса В19 в исходном плазменном пуле и конечном продукте приводит к иммунной нейтрализации и пассивной иммунизации, что ограничивает или предотвращает репликацию вируса и, следовательно, развитие инфекционного процесса [3]. Соотношение резидуальной вирусной нагрузки и нейтрализующих антител для этих двух возбудителей утверждается регулятором и контролируется в каждой серии препарата. Подобный механизм способен приводить к нейтрализации ряда других малопатогенных вирусов. Реализация механизма иммунной нейтрализации для других малопатогенных вирусов, распространенных в популяции, является еще одним важным средством увеличения безопасности трансфузий при использовании препарата ОктапласЛГ.

ОктапласЛГ – препарат второго поколения, он подвергается дополнительной обработке для удаления прионных белков с использованием аффинной хроматографии, что снижает риск передачи прионных заболеваний, таких как болезнь Крейтцфельда – Якоба.

Отмечен низкий риск развития нежелательных явлений (НЯ), в том числе тяжелых, таких как СОППЛ, что связано с высокой степенью очистки и особенностями производственного процесса (пулирование плазмы примерно от 1500 доноров позволяет добиться разведения иммуноактивных субстанций до минимального уровня). Согласно литературным данным, в результате проведения более 6 млн доз трансфузий с 1991 г. не зафиксировано ни одного случая СОППЛ, что еще раз подтверждает высокую безопасность использования данного ЛП [4].

Важной особенностью препарата ОктапласЛГ является тот факт, что он относится к ЛП, подлежащим производству по правилам надлежащей производственной практики (GMP), и подвергается полному спектру доклинических и клинических испытаний в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (GCP), в то время как исторически применяемая свежемороженая плазма относится к компонентам крови, производство которых регламентируется преимущественно на национальном уровне.

ЛП ОктапласЛГ содержит стандартизированный уровень факторов свертывания, который является следствием пулирования донорской плазмы. Пулирование позволяет нивелировать индивидуальные различия в концентрации факторов свертывания между донорами и добиться концентрации с минимальным разбросом показателей. Согласно требованиям Инструкции «Переливание донорской крови и ее компонентов: инструкция по применению № 118-1103: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 1 декабря 2003 г.» и Инструкции по медицинскому применению ЛП ОктапласЛГ в части режима дозирования объема введения СЗП и ЛП ОктапласЛГ у пациентов с комбинированным дефицитом факторов свертывания крови совпадают [5, 6], но, согласно данным популяционного исследования, для обеспечения гемостаза требуется на 30% меньший объем жидкости при использовании ЛП ОктапласЛГ по сравнению с СЗП [7]. Это снижает риск перегрузки объемом при использовании препарата ОктапласЛГ.



ЛП ОктапласЛГ не содержит эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Клетки и клеточные фрагменты удаляются на нескольких этапах фильтрации в процессе производства.

Лекарственный препарат ОктапласЛГ хорошо изучен, в том числе в детской популяции [6, 8].

Основная цель проведенного клинического исследования [6, 8] заключалась в оценке безопасности и переносимости ЛП ОктапласЛГ у детей путем мониторинга серьезных НЯ, нежелательных реакций на ЛП, тромбоэмболических явлений и гиперфибринолитических явлений, включая лабораторные параметры метаболических нарушений, функцию почек и гематологические последствия. Вторичной целью исследования была оценка эффективности ЛП ОктапласЛГ в педиатрической популяции путем измерения улучшения параметров гемостаза. Всего было обследовано и включено в исследование 50 пациентов (37 новорожденных, младенцев и детей в возрасте от 0 до 2 лет и 13 детей и подростков в возрасте от 2 до 16 лет). Количество эпизодов инфузии и объем ЛП ОктапласЛГ, вводимого в течение 72-часового периода лечения, зависели от клинической ситуации. Скорость инфузии ЛП ОктапласЛГ не должна была превышать 0,020–0,025 ммоль цитрата на кг в минуту, что соответствует <1 мл ЛП ОктапласЛГ на кг в минуту (ограничение не применялось к пациентам, находящимся на искусственном кровообращении, за исключением случаев, когда клинически показана более быстрая инфузия (например, серьезное кровотечение)). Точная доза, количество эпизодов инфузии и общий объем ОктапласЛГ зависели от клинической ситуации.

40 пациентам была проведена операция на сердце, 5 – ортотопическая трансплантация печени, 5 – потребовалось замещение нескольких факторов свертывания крови (у 4 из них был сепсис). У 28 пациентов, у которых ЛП ОктапласЛГ использовали для первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения (все в возрасте ≤ 2 лет), средняя доза составила 20,2 мл/кг. У 20 других пациентов средняя доза при первой инфузии составила 16,5 мл/кг для детей в возрасте до 2 лет и 12,7 мл/кг для детей старше 2 лет. Не было зарегистрировано сообщений о гиперфибринолитических явлениях или тромбоэмболических явлениях, которые были бы связаны с терапией ЛП ОктапласЛГ. Результаты гемостатических тестов, проведенных после инфузии ЛП ОктапласЛГ, находились в пределах, ожидаемых исследователями для пациентов, нуждающихся в инфузии плазмы по показаниям лечения кровотечений. Общая безопасность была оценена исследователями как «отличная» для всех 50 пациентов [6, 8].

Благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость были отмечены в еще одном открытом многоцентровом постмаркетинговом исследовании С/Д плазмы (ОктапласЛГ) у детей (n=41) от 2 до 17 лет, нуждающихся в терапевтическом плазмаферезе, что позволило рекомендовать использование данного препарата в педиатрической популяции [9].

Введение ЛП ОктапласЛГ должно основываться на совместимости группы крови АВО с реципиентом. Гемолитические реакции могут возникать при несовпадении групп крови по системе АВО. В экстренных случаях группу крови АВ можно рассматривать как универсальную плазму, поскольку ее можно использовать у всех пациентов. Совместимость по системе резус не требуется [6].

Эффективность использования ЛП ОктапласЛГ подтверждается как исследованиями, проведенными в ряде стран мира, так и реальной клинической практикой. Ряд европейских стран полностью перешли на использование ЛП ОктапласЛГ вместо свежезамороженной плазмы [3, 7].

В Финляндии после полного перехода страны на ЛП ОктапласЛГ вместо СЗП в клинической практике частота серьезных побочных реакций сократилась примерно на 85%. Реакции СОППЛ не наблюдались [3].

В 2014 г. в Нидерландах полностью перешли от использования СЗП к использованию ЛППКЧС/Д [7], технология производства которого аналогична технологии производства ОктапласЛГ. Проведена оценка действия введения ЛППКЧС/Д на вероятность развития кровотечений и на частоту возникновения трансфузионных реакций. На основе диагностических данных, полученных из шести госпиталей Нидерландов, данных национального банка крови и данных национального гемонадзора за 2011–2017 гг. было проведено сравнение соотношения единиц плазмы/эритроцитов (f) и среднего количества единиц плазмы и эритроцитов для случаев переливания СЗП (300 мл) и ЛППКЧС/Д (200 мл) различным группам пациентов. Было рассчитано отношение рисков, позволяющее сравнить риски развития трансфузионных реакций, связанных с указанным переливанием. Анализ 13 910 эпизодов трансфузии показал, что разница средних ($Df = f_{сд} - f_{сзп}$) для соотношений количества единиц плазмы/эритроцитов (f) была незначительной ($p=0,48$).

При применении ЛППКЧС/Д требовалось меньше единиц эритроцитов на эпизод у пациенток в гинекологии (разница среднего количества единиц $-1,66$ (95% ДИ $-2,72, -0,61$)) и у пациентов с аневризмой, разница $-0,97$ (95% ДИ $-1,59, -0,35$). Применение ЛППКЧС/Д вызывало меньше анафилактических реакций, чем применение СЗП (отношение рисков $0,37$ ($0,18, 0,77$); $p<0,01$), при этом разница в отношении трансфузионных реакций не являлась статистически значимой. Несмотря на то что в случае использования ЛППКЧС/Д требовалось на 1/3 объема (на 30%) меньше по сравнению с единицами СЗП, соотношение плазма/эритроциты не увеличилось. Переливание ЛППКЧС/Д вызывало меньше анафилактических реакций, чем переливание СЗП [7].

Таким образом, можно констатировать следующие преимущества ЛП ОктапласЛГ по сравнению с СЗП [2, 3, 6]:

- производство согласно GMP с доклиническими и клиническими испытаниями в соответствии с правилами GCP как во взрослой, так и в детской популяции;
- инфекционная безопасность, обусловленная современным высокотехнологичным производством (тестирование пула плазмы на вирусную контаминацию, сольвент-детергентная инактивация вирусов, фильтрация и удаление остаточных клеток и других микрочастиц);
- стандартизированное содержание факторов свертывания и естественных антикоагулянтов, обусловленное использованием больших пулов донорской плазмы, что делает эффект терапии предсказуемым, что, в свою очередь, особенно важно в экстренных ситуациях;
- минимальный (нулевой) риск возникновения тяжелых НЯ (СОППЛ, аллергические реакции), обусловленный разведением анти-HLA и антинейтрофильных антител в большом пуле донорских плазм и высоким уровнем очистки;



- отсутствие необходимости подбора совместимости по системе резус при применении ЛП ОктаплаСЛГ;
- возможность применения меньшего объема ЛП ОктаплаСЛГ для достижения клинического эффекта по сравнению со стандартной СЗП, что снижает риск перегрузки объемом у пациентов [7].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gorodeckij V.M., Vorob'ev A.I., Levchenko O.K., Migunov V.N., Pogorel'skaya E.P. *Posttransfusion complications: a textbook*. Moscow: Russian Medical Academy of Postgraduate Education. 2016. (in Russian)
2. Rollag H., Solheim B.G., Svennevig J.L. Viral safety of blood derivatives by immune neutralization. *Vox Sang*. 1998;74(1):213–217. doi: 10.1111/j.1423-0410.1998.tb05475.x
3. Hellstern P., Solheim B.G. The Use of Solvent/Detergent Treatment in Pathogen Reduction of Plasma. *Transfus Med Hemother*. 2011;38(1):65–70. doi: 10.1159/000323552
4. Cvirko D.G., Zmachinskij V.A., Smirnova L.A. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Medicinskie novosti*. 2018;5:47–51. (in Russian)
5. *Perelivanie donorskoj krovi i ee komponentov: instrukciya po primeniyu № 118-1103: utv. M-vom zdravoohraneniya Resp. Belarus' 1 dek. 2003*. Available at: <http://med.by/methods/pdf/118-1103.pdf>. (in Russian)
6. *Obshchaya harakteristika lekarstvennogo preparata Oktaplas LG. Soglasovano Ministerstvom zdravoohraneniya Respubliki Belarus' 01.11.2022 № 1509*. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/10295_14_19_s.pdf. (in Russian)
7. Saadah N.H., Schipperus M.R., Wiersum-Osselton J.C. Transition from fresh frozen plasma to solvent/detergent plasma in the Netherlands: comparing clinical use and transfusion reaction risks. *Haematologica*. 2020;105(4):1158–1165. doi: 10.3324/haematol.2019.222083
8. Spinella P.C., Borasino S., Alten J. Solvent/Detergent-Treated Plasma in the Management of Pediatric Patients Who Require Replacement of Multiple Coagulation Factors: An Open-Label, Multicenter, Post-marketing Study. *Front Pediatr*. 2020;8:572. doi: 10.3389/fped.2020.00572
9. Josephson C.D., Goldstein S., Askenazi D. Safety and tolerability of solvent/detergent-treated plasma for pediatric patients requiring therapeutic plasma exchange: An open-label, multicenter, postmarketing study. *Transfusion*. 2022;62(2):396–405. doi: 10.1111/trf.16775