

УДК 615.273.52:615.015.3]:616.151.5

ПЕРСНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К РАСЧЕТУ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ НА ОСНОВЕ СИСТЕМЫ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА WAPSS-НЕМО

Е.Н.Кабаева

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
ул. П. Бровки, 3, корпус 3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь

Индивидуальная фармакокинетическая оценка является важнейшим компонентом индивидуальной профилактики для пациентов с гемофилией. Проведение фармакокинетического исследования (ФКИ) значительно упростилось с помощью использования электронной популяционной фармакокинетической службы гемофилии – WAPSS-Нето. Электронная система разработана для сбора результатов ФКИ пациентов с гемофилией для всех существующих концентратов факторов с целью выбора профилактической дозы и расчета кратности введения различных концентратов факторов свертывания крови. Этот инструмент должен помочь практическому врачу-гематологу выбрать индивидуальный режим профилактического введения для каждого конкретного пациента. Функция сервиса WAPSS-Нето – это клинический калькулятор, который позволяет оперативно подобрать оптимальную схему лечения для каждого пациента.

Ключевые слова: гемофилия; WAPSS-Нето; фармакокинетика; факторы свертывания крови; препараты факторов свертывания крови.

Профилактика кровотечений у пациентов с тяжелой гемофилией А(В) предусматривает систематическое введение концентратов «дефицитного» фактора свертывания крови [1; 2]. Выбор дозы лекарственного средства и интервала времени между профилактическими введениями в большинстве случаев основан на клиническом опыте врача и результатах исследований, отражающих фармакокинетические свойства вводимого лекарственного средства [3; 4]. Необходимо предсказать индивидуальную потребность каждого пациента, основываясь на усредненных фармакокинетических параметрах любого из имеющихся концентратов факторов свертывания крови (КФСК). Измерение активности фактора свертывания в плазме перед введением очередной профилактической дозы представляет собой упрощенный эмпирический подход, основанный на фармакокинетике. Проведение фармакокинетического исследования (ФКИ) позволяет зарегистрировать в динамике прирост и убыль коагуляционной активности после введения выбранного для профилактики КФСК VIII(IX). Значительно упрощает обработку результатов популяционная фармакокинетика, базирующаяся на обработке большого массива разрозненных результатов персональных фармакокинетических исследований с учетом массы тела, возраста пациента и характеристики лекар-

ственного средства. В настоящее время через Интернет доступна электронная популяционная фармакокинетическая служба гемофилии – WAPSS-Нето [5]. Усредненные значения, рассчитанные для всей популяции, по мнению исследователей, должны помочь практическому врачу выбрать индивидуальный режим профилактического введения для каждого конкретного пациента [6]. Функция сервиса WAPSS-Нето – это клинический калькулятор, который позволяет оперативно подобрать оптимальную схему лечения для каждого пациента.

Индивидуальная фармакокинетическая оценка является важнейшим компонентом индивидуальной профилактики для пациентов с гемофилией. Популяционная фармакокинетика позволяет использовать отдельные разреженные данные, тем самым, упрощая отдельные фармакокинетические исследования. Реализация потенциала популяционной фармакокинетике для сообщества, страдающего гемофилией, выходит за рамки индивидуальной достигаемости и требует системных усилий.

Отдельные ФКИ концентратов факторов VIII и IX получают от фармацевтических компаний и независимых исследователей. Все производители концентратов факторов, Центры лечения гемофилии (ЦЛГ) и независимые исследователи (выявленные в результате систематического обзора

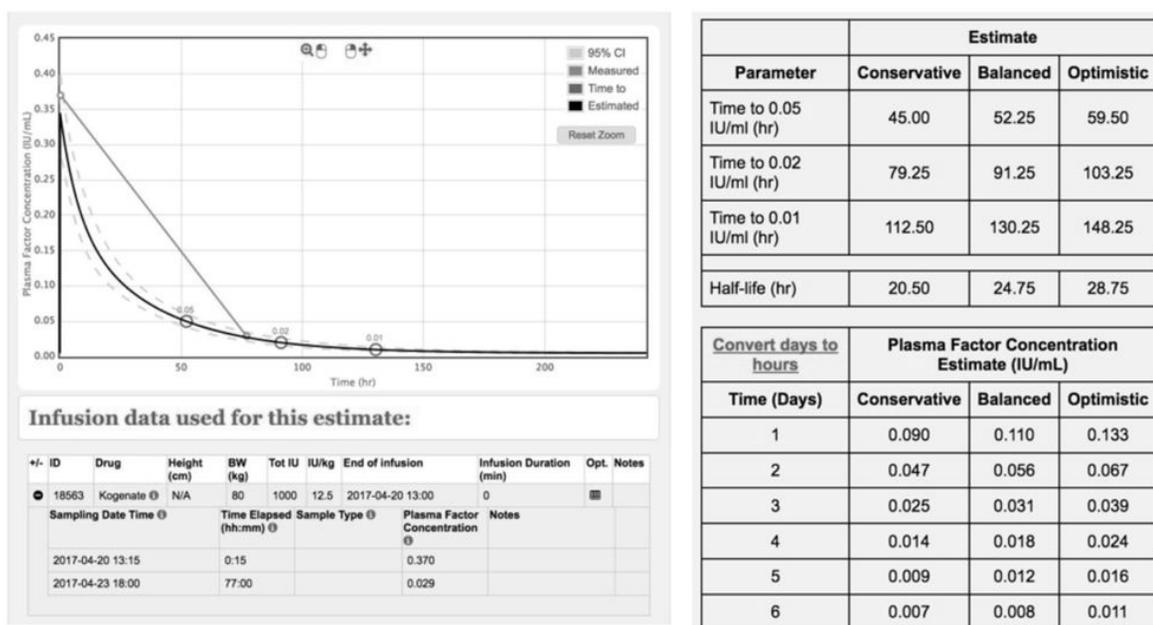
литературы), имеющие в своем распоряжении фармакокинетические данные, предоставляют полные или неполные фармакокинетические данные. Было выполнено многокомпонентное моделирование с использованием подхода смешанной модели для вывода и байесовского прогнозирования для оценки отдельных разреженных данных. В качестве программного обеспечения для моделирования будет использоваться NONMEM (решения для разработки иконок). К сети WAPPS-Немо в настоящее время присоединились 30 ЦЛГ со всего мира. Были собраны подробные индивидуальные фармакокинетические данные по 878 субъектам, включая несколько повторов, по 21 различным молекулам из 17 различных источников, а также были собраны разрозненные индивидуальные фармакокинетические данные по 289 субъектам из участвующих центров на этапе тестирования веб-интерфейса WAPPS-Немо. Были разработаны прототипные популяционные модели фармакокинетики для 11 молекул.

Веб-сайт WAPPS-Немо (доступен по адресу www.wapps-hemo.org, версия 2.4) с основными функциональными возможностями, позволяющими лицам, лечащим гемофилию, получать индивидуальные фармакокинетические оценки по разреженным точкам данных после 1 или более инфузий концентрата фактора, был запущен для ис-

пользования в рамках исследовательской сети в июле 2015г. Проект и исследовательская сеть WAPPS-Немо направлены на упрощение проведения индивидуальных фармакокинетических оценок на уменьшенном количестве образцов плазмы путем внедрения популяционного фармакокинетического подхода. Проект также собирает данные для существенного расширения текущих знаний о фармакокинетике концентрата фактора и источниках его изменчивости в целевых группах населения.

Пользователям данной системы разрешены доступ и использование только после модерированной регистрации. Руководителю партнерского исследовательского центра необходимо будет пройти процесс регистрации, и после проверки командой McMaster, система получит учетные данные для доступа к веб-сайту. Впоследствии он сможет разрешать другим пользователям из своего центра доступ к системе. Каждый отдельный пользователь имеет уникальные учетные данные доступа и будет иметь полномочия вносить данные пациентов своего Центра. Только авторизованные пользователи смогут создавать и получать доступ к записям пациентов и вводить информацию, необходимую для оценки ПК. Идентификация пациентов произойдет с помощью комбинации трех разных ключей, минимум два из кото-

Case 1: Results From WAPPS-Немо



Images courtesy of Alfonso Iorio, MD, PhD.

Рис. 1. Представленные системой результаты фармакокинетического исследования

рых должны быть предусмотрены в случае последующего доступа к записи. Тремя идентификаторами будут: 1 – уникальный идентификатор WAPPS, генерируемый системой при создании карты пациента; 2 – дата рождения пациента; 3 – локальный идентификатор пациента. Пользователи могут создавать и получать доступ к списку пациентов и вводить информацию, необходимую для оценки ПК.

После получения информированного согласия пациента проводится фармакокинетическое исследование (ФКИ) для индивидуального расчета интервала времени между введениями профилактической дозы антигемофильного препарата:

1. Определяют исходную активность фактора VIII (или IX), присутствие ингибиторов к соответствующим факторам.

2. Однократно болюсно внутривенно в соответствии с инструкцией изготовителя вводят пробную нагрузочную (очередную профилактическую) дозу (Д₀) антигемофильного препарата фактора VIII (или IX), равную 45–50МЕ/кг.

3. Через 30 минут (показатель Т₀, характеризующий индивидуальную чувствительность пациента к препарату), далее через 1 час, 2 часа, 6 часов, 24 часа после окончания введения пробной нагрузочной дозы препарата определяют активность фактора VIII (или IX). Таким образом регистрируют убыль коагуляционной активности после введения нагрузочной дозы.

4. Далее результаты фармакокинетических исследований вводятся в базу данных интернет-ресурса (WAPPS-Hemo). После обработки данных получают расчетные фармакокинетические показатели для «оптимистичного», «усредненного» и «сбалансированного» режимов WAPPS-Hemo. Выбираются два из трех параметров: доза, интервал и целевая минимальная концентрация – для расчета третьего. Получаем расчет максимальной и минимальной концентрации и недельной дозы для выбранной схемы лечения (рис. 1–3).

Полученные результаты пациентов 1 и 2 (рис. 2, 3) позволяют рассчитать оптимальный режим введения препарата фактора свертывания VIII (Beriate)

Код	Препарат	Всего МЕ	МЕ/кг	Окончание инфузии
63207	Beriate	5000	58,8	2021-02-16 08:00

Время после инфузии (чч:мм)	Перед инфузией	Плазменная концентрация фактора	Пр
+00:30		1,200 МЕ/мл (120,0%)	
+01:00		1,110 МЕ/мл (111,0%)	
+02:00		1,210 МЕ/мл (121,0%)	
+06:00		0,800 МЕ/мл (80,0%)	
+24:00		0,374 МЕ/мл (37,4%)	

Расчет ФК

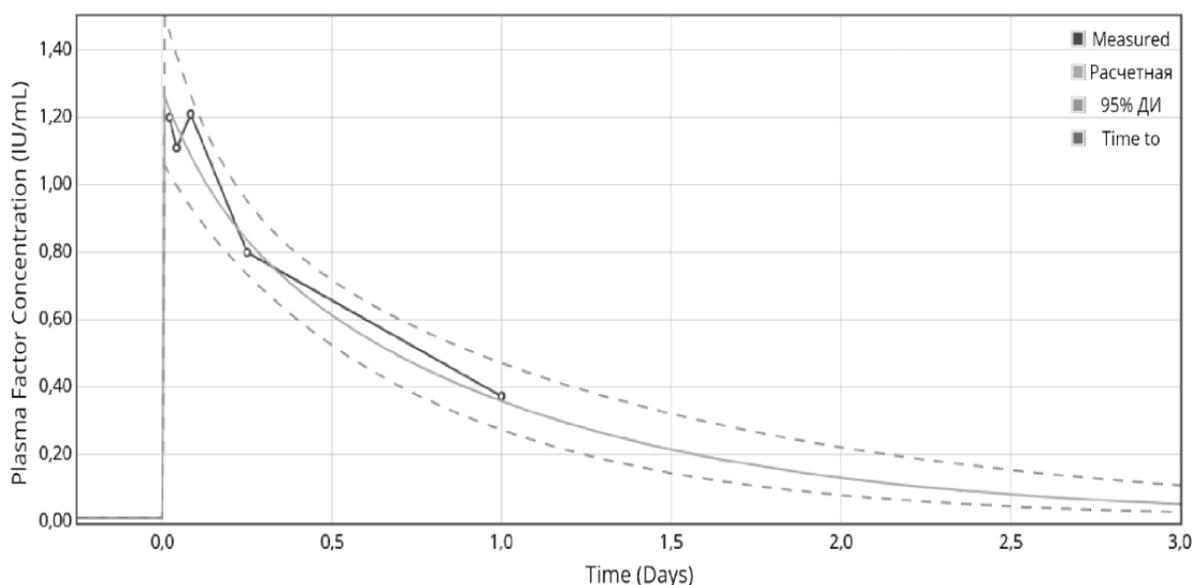


Рис. 2. Результаты ФКИ пациента 1

Код	Препарат	Всего МЕ	МЕ/кг	Окончание инфузии
59296	Beriate	3000	50,0	2020-11-30 08:00

Время после инфузии (чч:мм)	Перед инфузией	Плазменная концентрация фактора	Пр
+00:30		0,682 МЕ/мл (68,2%)	
+01:00		0,617 МЕ/мл (61,7%)	
+02:00		0,588 МЕ/мл (58,8%)	
+24:00		0,021 МЕ/мл (2,1%)	

Расчет ФК

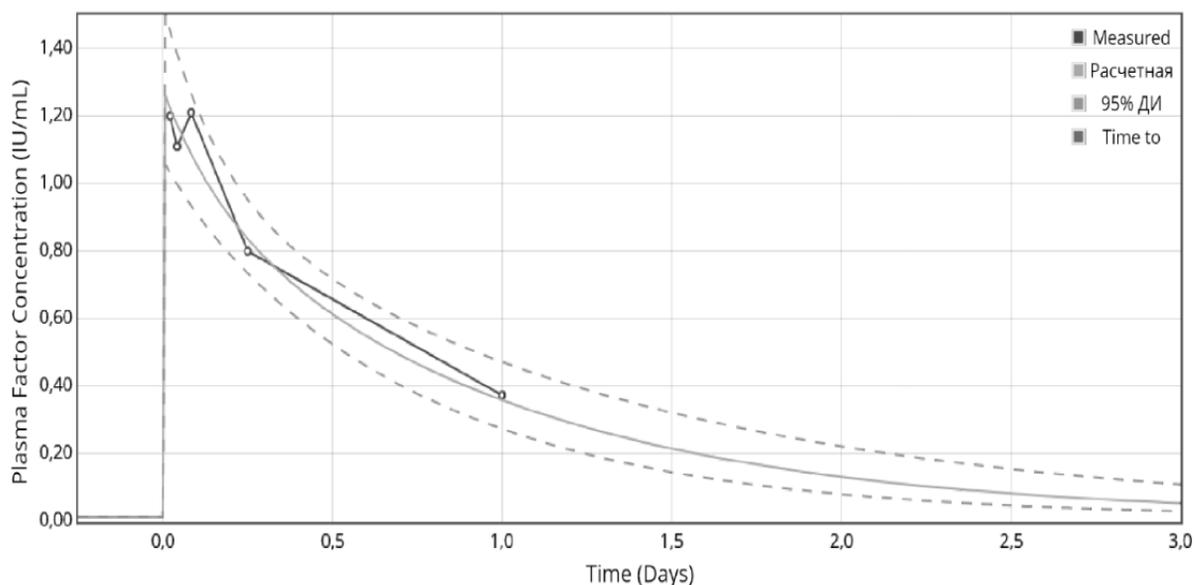


Рис. 3. Результаты ФКИ пациента 2

для проведения режима и дозы заместительной терапии. Так, у пациента 1 остаточный уровень активности фактора свертывания VIII через 24 часа после введения исходной дозы составляет 37,4%, что позволяет ему вводить препарат либо в меньшей дозе, либо с меньшей частотой. Пациент 2 (рис.3) через 24 часа имеет остаточную активность фактора свертывания VIII всего 2,1%, что свидетельствует о необходимости увеличения дозы препарата либо его частоты введения.

Способ индивидуального расчета времени достижения заданного порога коагуляционной активности после введения нагрузочной дозы концентрата фактора VIII 50МЕ/кг или IX ФСК 100МЕ/кг как персонифицированный расчет ФК параметров показал на практике, что наиболее оптимальным и безопасным режимом введения препарата являются данные, полученные с помощью «осторожного» варианта расчетов интернет-ресурса WAPPS-Немо. Использование данных популяционной ФК должно осуществляться с учетом результатов персонифицированных расчетов, основанных на реальных фармакокинетических исследованиях.

Таким образом, проект и исследовательская сеть WAPPS-Немо направлены на упрощение проведения индивидуальных фармакокинетических оценок на уменьшенном количестве образцов плазмы путем внедрения популяционного фармакокинетического подхода. Проект также собирает данные для существенного расширения текущих знаний о фармакокинетике концентрата фактора и источника его изменчивости в целевых группах населения.

Литература

1. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight / S.Bjorkman [et al.] // Blood. – 2012. – V.119, No.2. – P.612–618.
2. Pharmacokinetic-tailored approach to hemophilia prophylaxis: medical decision making and outcomes / S.E.Croteau [et al.] // Res. and Pract. in Thromb. and Haemost. – 2020. – V.4, No.2. – P.326–333.
3. Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFiT® in patients with severe haemophilia A without inhibitors / M.T.Alvarez-Roman [et al.] // Haemophilia. – 2017. – V.23, No.1. – P.e50–e54.
4. Development of a Web-Accessible Population

- Pharmacokinetic Service-Hemophilia (WAPPS-Hemo): study protocol / A.Iorio [et al.] // JMIR Res. Protoc. – 2016. – V.5, No.4. – DOI: 10.2196/resprot.6558.
5. Iorio, A. Using pharmacokinetics to individualize hemophilia therapy / A.Iorio // Hematology Am. Soc. of Hematol. Educ. Program. – 2017. – V.2017, No.1. – P.595–604.
6. Impact of adopting population pharmacokinetics for tailoring prophylaxis in haemophilia A patients: a historically controlled observational study / M.Stemberger [et. al.] // Thromb. and Haemost. – 2019. – V.119, No.3. – P.368–376.

PERSONALIZED APPROACH TO CALCULATING THE DOSE OF A BLOOD CLOTTING DRUG IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA BASED ON THE WAPSS-HEMO PHARMACOKINETIC ANALYSIS SYSTEM

E.N.Kabaeva

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 3, building 3, P.Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus

Individual pharmacokinetic assessment is an essential component of individual prophylaxis for patients with hemophilia. Conducting a

Pharmacokinetic Study (PKS) An Electronic Population Pharmacokinetic Service for Hemophilia (WAPPS-Hemo) is available via the Internet. An electronic system was developed to collect results of pharmacokinetic studies of patients with hemophilia for all existing factor concentrates to select prophylactic dose and calculate frequency of administration of various blood clotting factor concentrates. This tool should help practitioner choose an individual prophylactic regimen for each individual patient. Function of the WAPPS-Hemo service is a clinical calculator that allows you quickly select optimal treatment regimen for each patient.

Keywords: hemophilia; WAPPS-Hemo; pharmacokinetics; blood coagulation factors; blood coagulation factor preparations.

Сведения об авторе:

Кабаева Екатерина Николаевна, канд. мед. наук, доцент; ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доцент кафедры клинической гематологии и трансфузиологии, тел.: (+37529) 6831859; e-mail: kate_kabaeva@mail.ru.

УДК 616.24-002.5:004

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ИНФОРМАЦИОННО-КОММУНИКАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ВО ФТИЗИАТРИИ

**¹А.Л.Левянкoва, ¹Н.С.Правда, ¹В.А.Серёгина,
¹А.М.Будрицкий, ²П.А.Мулярчик**

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, проспект Фрунзе, 27, 210009, г. Витебск, Республика Беларусь

² Витебский областной клинический центр пульмонологии и фтизиатрии, проспект Фрунзе, 75, 210009, г. Витебск, Республика Беларусь

Использование современных информационно-коммуникационных технологий (ИТК) вносит существенный вклад в ведение пациентов со специфической патологией. Осуществлен анализ эффективности видеоконтролируемого лечения (ВКЛ) в сравнении с терапией под непосредственным наблюдением (DOT), а также установлена значимость телемедицинских консультаций (ТМК) в диагностике заболеваний и решении вопросов о тактике ведения и лечения пациента. Проведен ретроспективный анализ 467 амбулаторных карт пациентов, получающих лечение в УЗ «Витебский областной клинический центр пульмонологии и фтизиатрии» (УЗ «ВОКЦПиФ»), и 310 ТМК за 2016–2022гг. Показано, что ВКЛ является более удобным альтернативным методом лечения пациентов с туберкулезом, требует меньших временных затрат медицинского персонала. ИТК улучшают качество и преемственность оказания медицинской помощи, обеспечивают ее непрерывность, а также снижают затраты в сфере здравоохранения.

Ключевые слова: видеоконтролируемое лечение; телемедицинские консультации; информационно-коммуникационные технологии; инновации; фтизиатрия.