

LEKI REKOMBINOWANE ZNACZĄCYM POSTĘPEM W LECZENIU HEMOFILII

Bogdan OSTROWSKI

e-mail: cza@cza.pl

Leki rekombinowane, preparaty lecznicze najnowszej generacji, uważane są za znaczący postęp w medycynie. Określenie „rekombinowane” oznacza, że powstają one metodą inżynierii genetycznej, w wyniku fragmentacji i łączenia nici DNA pochodzących od kilku różnych organizmów. Obecnie dzięki technologii rekombinowanego DNA uzyskiwane są białka wykorzystywane w leczeniu nowotworów, alergii, chorób autoimmunologicznych i neurologicznych, chorób krwi, infekcji czy chorób genetycznych.

Jedną z dziedzin, w której znajdują zastosowane leki rekombinowane, jest hemofilia, w leczeniu której naśladują one działanie ludzkich białek, a jednocześnie dzięki procesowi produkcji pozwalają na całkowite wyeliminowanie zagrożeń związanych z nieznanymi obecnie patogenami przenoszonymi przez krew. Niestety, w Polsce pacjenci ciągle nie mają do nich dostępu – mówili lekarze, wybitni specjaliści w dziedzinie leczenia hemofilii na konferencji prasowej w dniu 25 czerwca br. w Warszawie zorganizowanej pod hasłem: „Leki rekombinowane – oczekiwany postęp w medycynie”. Według Narodowego Programu Leczenia Hemofilii program profilaktyki z wykorzysta-

niem leków rekombinowanych – usłyszeliśmy na konferencji – ma się rozpocząć w Polsce w roku 2010.

WRODZONA SKAZA KRWOTOCZNA

Hemofilia to rzadkie, genetycznie uwarunkowane zaburzenie krzepnięcia krwi – zwane też wrodzoną skazą krwotoczną. Powoduje ją brak lub obniżenie poziomu białka osocza uczestniczącego w procesie krzepnięcia krwi. Osoby zdrowe posiadają wszystkie czynniki krzepnięcia, począwszy od I do XIII. Osoby chore na hemofilię nie mają jednego z tych czynników lub też jego poziom jest niewystarczający.

Najczęstsza postać hemofilii – hemofilia A – jest efektem zmniejszenia aktywności czynnika krzepnięcia VIII, a hemofilia B – czynnika IX. Ponieważ geny kodujące te białka są sprzężone z płcią, na hemofilię chorują przede wszystkim mężczyźni. Schorzenie ujawnia się zazwyczaj na przełomie 1. i 2. roku życia, gdy po zwykłym skaleczeniu u dziecka występuje przedłużone krwawienie.

Najbardziej charakterystycznymi objawami ciężkiej hemofilii są samoistne krwawienia do stawów, które zaczynają się między 3. i 4. rokiem życia.

W ciągu roku chory może doznać od 20 do 40 takich krwawień, co prowadzi do zwyrodnienia stawów, które jest źródłem silnego bólu i stopniowo prowadzi do kalectwa. W hemofilii dochodzi również do krwawień do innych tkanek i narządów, jak mięśnie czy mózg, co może być groźne dla życia.

Według Informatora Krajowego EHC w Polsce na hemofilię choruje jedna na ok. 14 tys. osób, nieznana jest natomiast liczba nosicieli tej choroby. Uszkodzenie stawów powodowane powtarzającymi się krwawieniami do stawów, zwane artropatią hemofilową, jest jednym z najbardziej wyniszczających i kosztownych następstw hemofilii. Może ono prowadzić do długotrwałego procesu zapalnego oraz pogorszenia funkcji stawów, a w końcu do utraty jego ruchomości.

REKOMBINOWANE CZYNNIKI KRZEPNIĘCIA

Historycznym krokiem w kierunku zapewnienia chorym na hemofilię bezpiecznej terapii i uchronienia ich przed zakażeniami przenoszonymi drogą krwiopochodną było opracowanie pierwszych osoczo pochodnych koncentratów czynników krzepnięcia, lecz mimo ogrom-

nego postępu w zakresie produkcji oraz inaktywacji wirusów, bezpieczeństwo ich stosowania okazało się niepełne. Przez niemal dwadzieścia lat poszukiwano więc kolejnej generacji rekombinowanego czynnika VIII tworzonego z myślą o całkowitym uniezależnieniu produkcji tej cząsteczki od białek ludzkich i zwierzęcych. Rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII i IX trzeciej generacji wprowadzono na rynek na początku XXI wieku. W Polsce dotychczas ani jeden preparat rekombinowanego czynnika VIII i IX nie był dostępny.

Randomizowane badanie kliniczne opublikowane w NEJM dostarczyło silnych dowodów, że zapobiegawcze, regularne podawanie czynnika VIII zmniejsza ryzyko wystąpienia artropatii hemofilowej. Na tej podstawie w sierpniu 2008 r. wprowadzono w Polsce profilaktyczny program leczenia hemofilii dla dzieci z hemofilią A do 18. roku życia, które nie miały jeszcze nieodwracalnego uszkodzenia stawów. Polega ona na regularnym (co 2-3 dni) podawaniu czynnika krzepnięcia, niezależnie od tego, czy występują jakiegokolwiek krwawienia, co ma zapobiegać wylewom krwi do mięśni i stawów, a tym samym chronić dzieci przed kalectwem.

Jak ocenił obecny na wspomnianej wyżej konferencji prasowej dr n. med. **Jerzy Windyga** z Kliniki Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, wprowadzenie tego programu może poprawić sytuację polskich

dzieci chorych na hemofilię, ale ciągle pozostaje jeszcze wiele do zrobienia.

Jednym z nierozwiązanych problemów jest brak dostępu pacjentów do rekombinowanych czynników krzepnięcia, które są uważane za bezpieczniejsze niż stosowane w Polsce czynniki pochodzące z osocza krwi.

– Leki rekombinowane uzyskuje się przy użyciu metod inżynierii genetycznej w komórkach bakterii, grzybów, roślin lub ssaków. W przeciwieństwie do leków chemicznych są to kopie występujących w naturze, wytwarzanych przez komórkę aktywnych białek, takich jak hormony, czynniki krzepnięcia krwi. Mamy więc pewność, że będą działały i będą bezpieczne – wyjaśniał problem dr hab. n. farm., inż. chemii **Włodzimierz Bialik**, kierownik Katedry i Zakładu Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego. – Ich ogromną zaletą jest to, że w przeciwieństwie do leków uzyskiwanych z ludzkiej krwi, ze zwłok ludzkich czy z organów zwierzęcych nie niosą ze sobą ryzyka przeniesienia, znanych i nieznanymi czynników zakaźnych, w tym wirusów (m.in. HIV, wirusy zapalenia wątroby typu B i C – HBV i HCV) czy zakaźnych białek prionów odpowiedzialnych za chorobę „szalonych krów” (BSE) – podkreślił dr Bialik.

Obecnie na świecie produkuje się rekombinowany czynnik VIII oraz czynnik IX, które wytwarza się w komórkach

chomika chińskiego, odpornych na zakażenie większością wirusów ludzkich. Zalicza się je do leków rekombinowanych trzeciej generacji, gdyż przy ich produkcji nie wykorzystuje się już białek ludzkich i zwierzęcych (w pożywce hodowlanej i przy oczyszczaniu produktu końcowego).

– Uważamy, że pacjenci powinni mieć dostęp do wszystkich rodzajów leków, zarówno rekombinowanych jak i osoczo pochodnych – powiedział dr Windyga. Jak przypomniał, obecnie leki uzyskiwane z osocza są uważane za bezpieczne, gdyż poddaje się procedurom mającym na celu eliminację wirusów. – Pozostaje jednak problem prionów, czyli zakaźnych białek odpowiedzialnych za chorobę „szalonych krów” (BSE) – tu przypomniał przypadek brytyjskiego pacjenta z hemofilią, leczonego preparatami osoczo pochodnymi, u którego w lutym 2009 r. autopsja ujawniła priony w śledzionie. Ostatnio Agencja Ochrony Zdrowia (*Health Protection Agency – HPA*) oceniła, że wszyscy pacjenci, którzy w latach 1980-2001 byli leczeni w Wielkiej Brytanii czynnikami uzyskiwanymi z osocza, mają podwyższone ryzyko zachorowania na nowy wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba (ludzki odpowiednik BSE).

Dr J. Windyga podkreślił, że w Europie Zachodniej i USA leki rekombinowane mają podobne ceny do leków osoczo pochodnych, a leki rekombinowane starszych generacji są nawet tańsze. Zdaniem prezesa Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię **Bogdana**

► **Gajewskiego**, gdyby Ministerstwo Zdrowia dopuściło firmy produkujące preparaty rekombinowane do przetargu na równi z producentami leków osoczopochodnych, można by uzyskać korzystniejsze ich ceny. Tymczasem – jak przypomniał dr Windyga – w zeszłym roku cena leku rekombinowanego była u nas niższa niż osoczopochodnego, ale mimo to Ministerstwo Zdrowia wybrało do programu profilaktycznego lek droższy.

– Trzeba podkreślić, że obecnie leki osoczopochodne są bezpieczne, ale przyszłość należy do leków rekombinowanych – powiedział dr Bialik. Przypomniał, że obecnie trwają prace nad taką modyfikacją rekombinowanych czynników krzepnięcia (w tzw. procesie pegylacji), aby dłużej utrzymywały się one w krwiobiegu. Dzięki temu można je będzie rzadziej podawać pacjentom – raz na tydzień zamiast 3 razy. W przypadku 1,5-letniego chłopca, który musi być kłuty 3 razy w tygodniu, ma to ogromne znaczenie – zaznaczył dr Windyga. – U małych dzieci powstają bowiem zrosty, dlatego stosuje się specjalne porty, które umożliwiają długotrwały dostęp do żył. Cena tych portów jest jednak duża i zdaniem Gajewskiego znacznie odgranicza udział dzieci z hemofilią w programie profilaktycznym. Na specjalne igły do portów i waciki rodzice muszą wydać ok. 400-500 zł miesięcznie i wielu na to nie stać. Dlatego obecnie tylko 58 proc. dzieci korzysta z tego programu – wyjaśnił, przypominając, że mini-

ster **Ewa Kopacz** i minister **Marek Haber** wielokrotnie publicznie obiecywali taką modyfikację programu, by można było objąć nim jak największą liczbę dzieci. – Na razie jednak skończyło się na obietnicach – podsumował.

EUROPEJSKIE STANDARY OPIEKI NAD PACJENTAMI Z HEMOFILIĄ

W roku ubiegłym ukazał się polski przedruk „Europejskich zasad opieki nad chorymi na hemofilię” (*European principles haemophilia care*), opracowanych przez międzydiscyplinarną grupę roboczą (*Interdisciplinary Working Group – IDWG*) złożoną z 45 najwybitniejszych lekarzy zajmujących się hemofilią z 19 państw europejskich (był w niej m.in. dr n. med. **Jerzy Windyga**) i sfinansowanych z grantu naukowego firmy Baxter, a opublikowanych w nr. 2/2008 „Haemophilia” – oficjalnego czasopisma Światowej Federacji Hemofilii (*World Federation of Haemophilia*). Przez dwa lata grupa ta analizowała obowiązujące w krajach europejskich zasady opieki i wytyczne, jak również oceniała potrzeby zarówno osób sprawujących opiekę nad chorymi na hemofilię i ich leczących, jak i samych zainteresowanych – pacjentów z hemofilią. Autorzy konsultowali się także z przedstawicielami organizacji zrzeszających chorych na hemofilię oraz z personelem specjalizującym się w opiece nad osobami z tą chorobą.

W ten sposób powstało swiste kompendium europejskich zasad i wytycznych w opiece

nad pacjentem z hemofilią – dokument, który odzwierciedla opinie eksperckie klinicystów specjalizujących się w leczeniu hemofilii dotyczące przyszłości opieki nad chorym na hemofilię oraz terapii we współczesnej Europie.

Szczególny nacisk kładzie się w nim przede wszystkim na działania zmierzające do zapewnienia chorym na hemofilię dostępu do bezpiecznych terapii i optymalnej opieki zdrowotnej we wszystkich krajach europejskich, istnienie w każdym z nich krajowej organizacji pełniącej nadzór nad funkcjonowaniem specjalistycznych ośrodków opieki kompleksowej, udzielających całego spektrum świadczeń klinicznych i laboratoryjnych, na kompleksowość tej opieki oraz na potrzebę programów edukacyjnych i badawczych dla całego personelu zajmującego się chorym na hemofilię.

Adres do korespondencji:

Redakcja
„Czasopisma Aptekarskiego”
ul. Obarowska 23/2
04-337 Warszawa
tel. 022 879 98 69