

# STO ROKOV V LIEČBE HEMOFÍLIE: od sugescie po génovú liečbu

prof. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.  
Národné hemofilické centrum, Bratislava

*Možno sa v mysli milovníkov histórie pri vyslovení slova hemofília vybaví obraz ruského cároviča Alexeja z mocnej dynastie Romanovcov. Nie všetci sú však znalcami alebo milovníkmi histórie, aj napriek tomu už niekedy v živote mohli počuť meno Rasputin. Bol to ten Rasputin, ktorý sa pokúšal „vyliečiť“ hemofíliu mladého cároviča, žiaľ, ako iste tušíte, neúspešne. Hovorí sa, že Rasputin cárovičovi aplikoval aj hypnózu, aby mu pomohol prekonať obdobie bolesti. Áno, pred sto rokmi spočívala liečba hemofílie v najlepšom prípade v sugescii.*

Za sto rokov však liečba tejto vzácnej geneticky podmienenej krvácavej choroby výrazne pokročila. Od zbožných želaní cez podávanie celej krvi, krvnej plazmy a jej zahustenej formy, tzv. „kryoprecipitátu“, ktoré v polovici 20. storočia predstavovali život zachraňujúce lieky, až po výrobu koncentrátov koagulačných faktorov z plazmy darcov krvi (bielkoviny ľudskej plazmy potrebné na zastavenie krvácania). Koagulačné faktory v injekčnej forme znamenali revolúciu v liečbe hemofílie, lebo umožnili domácu liečbu tohto ochorenia a neskôr aj preventívne podávanie koagulačných faktorov s cieľom znížiť výskyt spontánnych krvácaní do pohybového aparátu, a tým aj včasnej invalidity.

Ďalším významným pokrokom bol vývoj nových technológií, ktoré pomocou biologických nosičov (napr. embryonálnych buniek zvierat alebo ľudí) viedli k produkcii na ľudskej plazme nezávislých rekombinantných koagulačných faktorov, čím sa zvýšila miera bezpečnosti liečby hemofílie.



Napriek uvedenému pokroku bol život s hemofíliou koncom minulého storočia životom v permanentnej neistote a nebol vôbec jednoduchý. Oslobodiť ľudí s hemofíliou od nesmiernej fyzickej a psychickej záťaže vyvolanej chorobou ostalo veľkou výzvou pre medicínu aj na začiatku 21. storočia.

## PROFYLAXIA - ZLATÝ ŠTANDARD LIEČBY

Od roku 2000 sa za zlatý štandard liečby hemofílie považuje profylaxia (preventívne podávanie koagulačných faktorov). Klasická profylaxia predstavovala podávanie chýbajúceho faktora vnútrožilovo trikrát týždenne (pri hemofílii A), alebo dvakrát týždenne (pri hemofílii B). Táto intenzívna liečba poskytuje pacientom relatívne dobrú ochranu, ale je spojená s viacerými problémami. Biologický polčas koagulačného faktora VIII (FVIII) a faktora IX (FIX) je pomerne krátky, preto je potrebné časté podávanie injekcií. Tu môže byť problémom obmedzený žilový prístup, najmä v prípade veľmi malých detí. Veď ak má byť profylaxia účinná, musí sa začať už



v prvom roku života dieťaťa s ťažkou hemofíliou. Aj v čase medzi injekciami môžu vzniknúť neočakávané krvácania sprevádzané bolesťou a obmedzením aktivít bežného života. Aj nepatrný úraz alebo záťaž môžu spôsobiť veľké krvácania s trvalými následkami. Hemofília aj napriek profylaxii znamená život plný obmedzení, najmä v oblasti fyzickej aktivity a športovania.

Dnes je novým štandardom tzv. personalizovaná profylaxia, ktorá zohľadňuje nielen stupeň deficitu koagulačného faktora, individuálnu náchylnosť na krvácanie, ale aj potreby dané životným štýlom pacienta a jeho rodiny. Zakladá sa aj na výsledkoch vyšetrenia zotrvania koagulačného faktora v tele, t. j. rýchlosti jeho eliminácie. Tento typ profylaxie sa označuje ako „farmakokineticky riadená“ profylaxia. Napriek použitiu štandardných plazmatických alebo rekombinantných koncentrátov FVIII a FIX nie je ľahké dosiahnuť dostatočnú ochranu pacientov pred krvácami.

## NOVÁ MÉTA - NULOVÝ VÝSKYT KRVÁCANÍ

Práve vyššie spomenuté problémy liečby hemofílie iniciovali ďalší vývoj nových liekov, ktoré by významne zlepšili efektívnosť liečby a najmä kvalitu života pacientov s hemofíliou. Novou nádejou pre naplnenie tejto výzvy sú nové lieky - rekombinantné faktory s predĺženým biologickým polčasom, ktoré sa v tele rozkladajú (metabolizujú) oveľa pomalšie ako doteraz používané faktory. Po aplikácii týchto faktorov ich ochranný účinok pretrváva dlhšie, a preto ich nie je potrebné podávať tak často. To určite ocenia najmä deti a pacienti s problematickým žilovým prístupom. Vlastnosti týchto faktorov umožňujú individualizované predĺženie

intervalov medzi injekciami, pri hemofílii A na tri až päť dní, výnimočne až na sedem dní, a pri hemofílii B dokonca až na desať až 14 dní. Znalosť farmakokinetiky dáva aj možnosť individualizovaného dávkovania, ktoré je pre pacienta optimálne s ohľadom na jeho potreby. Dnes je cieľom liečby hemofílie eliminácia spontánnych krvácaní na najväčšiu možnú mieru, dokonca sa hovorí o novej méte, ktorou je „nulový výskyt krvácaní“. Totiž aj jediné krvácanie do kĺbu môže spustiť kolotoč opakovaných krvácaní, ktorých výsledkom je trvalé, nevyliciteľné poškodenie kĺbu. Absencia krvácaní je podmienkou uchovania dobrého stavu pohybového aparátu a zaistenia dobrej kvality života.

Inovatívna liečba pomocou **rekombinantných faktorov s predĺženým biologickým polčasom** môže posunúť pacienta od doterajšieho života plného obmedzení, k jeho oslobodeniu od každodenných útrap a k novým životným možnostiam. Dobrou správou je, že sa takáto moderná liečba stáva postupne dostupnou aj pre slovenských pacientov.

## OD NEFAKTOROVEJ TERAPII KU GÉNOVEJ LIEČBE

Vývoj novej liečby napreduje aj naďalej míľovými krokmi. Pred desiatimi rokmi sa začali úvahy o možnostiach „nefaktorovej“ terapie pre pacientov s komplikovaným priebehom hemofílie a dnes už máme prvého pacienta s takouto liečbou aj na Slovensku. „Nefaktorová“ liečba využíva alternatívne mechanizmy zlepšenia krvnej zrážanlivosti.

Definitívne vyliečenie hemofílie sa očakáva od **génovej liečby** (náhrada génu pre tvorbu koagulačného faktora). Táto liečba je však napriek intenzívne prebiehajúceho výskumu stále ešte len

budúcou nádejou. Potrebný je dostatočný čas na overenie jej bezpečnosti a účinnosti z dlhodobého hľadiska, ale aj na vyriešenie viacerých etických otázok.

V 21. storočí sa pre celkový manažment pacienta stávajú veľmi užitočnými aj nové IT technológie a rôzne aplikácie smartfónov, ktoré už využíva mladšia a stredná generácia pacientov. Cestou aplikácie pacient zaznamenáva podanie dávky koncentráту, ale aj výskyt prípadného krvácania alebo úrazu. Na základe vlastných farmakokinetických údajov nahraných v aplikácii a času a veľkosti poslednej dávky koncentrátu sa pacient môže informovať o aktuálnej hladine koagulačného faktora v tele a tomu prispôbiť svoju aktivitu. Tieto aplikácie dokážu na diaľku komunikovať s počítačom ošetrojúceho hematológa, ktorý môže vidieť informácie o pacientovi v reálnom čase. Nové aplikácie sú a budú prínosom ako pre pacienta, tak aj pre jeho ošetrojúceho lekára. Umožnia monitorovať efekt liečby v reálnom čase, ale aj sledovať adhérenciu k liečbe.

Perspektíva hemofilikov sa za sto rokov zmenila od smrti vykrvácaním v mladom veku po modernú, účinnejšiu, bezpečnejšiu a komfortnejšiu liečbu. Pacienti sa vďaka nej dožívajú staroby a sú prínosom pre spoločnosť. Snažia sa o sociálnu, ale aj profesionálnu integráciu. Postupne sa preto do popredia dostávajú aj otázky kvality života s touto vrodenu zriedkavou chorobou. Zostáva len dúfať, že evolúcia liečby sa nezastaví a rozšíri sa na dostupnosť adekvátnej liečby pre všetkých pacientov a veriť, že na to nebude treba čakať ďalších sto rokov.

