

# Zastosowanie desmopresyny w leczeniu skaz krwotocznych

## Desmopressin in the treatment of bleeding disorders

Joanna Zdziarska, Aleksander B. Skotnicki

Klinika Hematologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

*J. Transf. Med.* 2013; 6: 22–23

Jedną z niezwykle istotnych innowacji w zakresie organizacji leczenia wrodzonych skaz krwotocznych w Polsce, jaką wprowadził Narodowy Program Leczenia Hemofilii (NPLH) na lata 2012–2018, jest włączenie desmopresyny do systemu finansowania przez Ministerstwo Zdrowia oraz dystrybucji przez Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. Pierwsze dostawy desmopresyny (preparat Minirin w ampulkach po 4 mcg) zakupionej w ramach NPLH pojawiły się w Regionalnych Centrach Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w maju 2012 roku.

Desmopresyna (DDAVP, *deamino-D-argininowazopresyna*) to syntetyczna pochodna wazopresyny o dłuższym czasie działania i większej sile działania antydiuretycznego. Cząsteczkę DDAVP opracowano w 1967 roku do leczenia moczówki prostej. Dzięki wybiórczemu działaniu na receptory V2 nie wywiera ona efektu presyjnego na naczynia krwionośne ani efektu skurczowego na mięśniówkę macicy i przewodu pokarmowego.

W 1977 roku zauważono korzystne działanie desmopresyny u chorych na wrodzone skazy krwotoczne [1]. Wykazano, że dożylnie podanie DDAVP (w przeciwieństwie do podania doustnego) powoduje przejściowy wzrost aktywności czynnika VIII (cz. VIII) i czynnika von Willebranda (cz. VW) w osoczu. Efekt ten tłumaczy się głównie uwalnianiem tkankowych rezerw obu tych białek. W kolejnych latach stwierdzono, że DDAVP nasila również adhezję płytek, zwiększa aktywność tkankowego aktywatora plazminogenu (bez klinicznie istotnego nasilenia fibrynolizy) oraz zmniejsza aktywność enzymu ADAMTS 13.

W czasach zakażeń wirusami transmitowanymi drogą krwi (w tym wirusem HIV) desmopresyna, jako preparat syntetyczny, stała się bardzo atrakcyjną alternatywą w terapii łagodnej hemofilii A oraz łagodnych postaci choroby von Willebranda [2]. Dzięki jej rozpowszechnieniu we Włoszech znacząco zmalała częstość zakażeń wirusem HIV wśród chorych na łagodną hemofilię A [3]. Koszt terapii desmopresyną jest ponadto istotnie mniejszy niż koszt leczenia koncentratami czynników krzepnięcia, a postać donosowa jest jeszcze dogodniejszą opcją terapeutyczną, możliwą do stosowania w warunkach domowych.

DDAVP jest lekiem z wyboru w łagodnej postaci hemofilii A (FVIII > 10%) oraz w łagodnych postaciach choroby von Willebranda. Po jej dożylnym, podskórnym lub donosowym podaniu w ciągu 30–60 minut (90–120 minut w przypadku podania donosowego) dochodzi do 2–5-krotnego wzrostu aktywności cz. VIII i cz. VW we krwi pacjenta. Zawsze należy jednak podać pacjentowi testową dawkę DDAVP, aby ocenić indywidualną odpowiedź na lek oraz jego tolerancję. Aktywność cz. VIII i cz. VW oznacza się wówczas przed rozpoczęciem oraz 40 minut po zakończeniu wlewu. Pełną odpowiedź definiuje się jako zwiększenie aktywności cz. VIII i cz. VW > 50% lub jako uzyskanie wymaganego w danej sytuacji klinicznej poziomu tych białek. Odpowiedź na DDAVP w postaci donosowej należy oceniać osobno, z uwagi na zmienny stopień wchłaniania leku przez śluzówkę nosa.

DDAVP podaje się dożylnie lub podskórnie w dawce 0,3 mcg/kg, a donosowo (w postaci aerozo-

**Adres do korespondencji:** lek. Joanna Zdziarska, Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków

lu 150 mcg na dawkę) w dawce 300 mcg u dorosłych i 150 mcg u osób o masie ciała poniżej 50 kg. Dostępną dawkę DDAVP należy rozpuścić w 50–100 ml soli fizjologicznej i podawać we wlewie kroplowym trwającym 30–40 minut. Dawki można powtarzać w razie potrzeby co 12–24 godziny, należy jednak mieć na uwadze zjawisko tachyfilaksji, polegające na zmniejszeniu odpowiedzi na lek po 3–4-krotnym jego podaniu w krótkich odstępach czasu. Po kilkudniowej przerwie w stosowaniu DDAVP odpowiedź na jej działanie powraca.

Do częstych, łagodnych zdarzeń niepożądanych po podaniu DDAVP zalicza się: uderzenia gorąca, uczucie zmęczenia, zaczerwienienie twarzy, nudności, bóle brzucha. Rzadziej dochodzi do tachykardii lub zmian ciśnienia tętniczego. Mając na uwadze antydiuretyczne działanie DDAVP w dniach jej stosowania należy ograniczyć podaż płynów. Istotnym powikłaniem leczenia DDAVP jest hiponatremia. Opisywano pojedyncze przypadki takich objawów, jak drgawki, obrzęk mózgu, śpiączka, jak również przypadki powikłań zakrzepowych (zawałów serca, udarów mózgu). Występowały one głównie u osób starszych oraz u niemowląt. W związku z tym DDAVP nie należy stosować w tych populacjach pacjentów, jak również u osób z nieuregulowanym ciśnieniem tętniczym, niewydolnością krążenia, z zaburzeniami wodno-elektrolitowymi czy padaczką. Desmopresynę można stosować w ciąży.

Wśród chorych na typ 1 choroby von Willebranda ok. 80% dobrze odpowiada na DDAVP.

Typ 2 choroby odznacza się dysfunkcją cz. VW, stąd skuteczność DDAVP jest zwykle niewielka. Odpowiedzi można spodziewać się u części chorych z typem 2A i 2M. W typie 2N czas półtrwania uzyskanego cz. VIII jest znacząco skrócony. Typ 2B w przeszłości uznawano za przeciwwskazanie do DDAVP z uwagi na ryzyko wywołania lub nasilenia małopłytkowości, jednak badania wykazały, że nie jest to efekt istotny klinicznie.

Desmopresyna jest nieskuteczna u chorych na hemofilię B, u chorych na ciężką hemofilię A oraz typ 3 choroby von Willebranda. Wykazano jednak, że wywiera efekt hemostatyczny u pacjentów z wrodzonymi trombotopatiami o łagodnym przebiegu klinicznym (nie jest jednak skuteczna w trombastenii Glanzmanna, a skuteczność w zespole Bernarda-Souliera jest niewielka). Podejmowano również udane próby leczenia DDAVP krwawień w przebiegu mocznicy. Nowszym wskazaniem do stosowania DDAVP, wymagającym jednak dalszych badań, jest odwracanie efektu leków przeciwplatekcyjnych.

### **Piśmiennictwo:**

1. Mannucci P.M., Ruggeri Z.M., Pareti F.I., Capitanio A. D.D.A.V.P. in haemophilia. *Lancet* 1977 3; 2 (8049): 1171–1172.
2. Mannucci P.M. Desmopressin: a nontransfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. *Blood* 1988; 72 (5): 1449–1455.
3. Mannucci P.M., Ghirardini A. Desmopressin: twenty years after. *Thromb Haemost.* 1997; 78 (2): 958.