

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 08.05.2020  
Принята к печати 18.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-122-128

# Применение препарата Октофактор для профилактического лечения больных гемофилией А

В.В. Войцеховский<sup>1</sup>, Т.В. Есенина<sup>2</sup>, Е.А. Филатова<sup>2</sup>, К.М. Мишкурова<sup>2</sup>, Н.А. Федорова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск  
<sup>2</sup>ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница», Благовещенск

Целью данного исследования явился ретроспективный анализ эффективности применения отечественного препарата фактора VIII Октофактор (мороктоког альфа) для профилактического лечения пациентов с гемофилией А, проживающих в Амурской области. В течение последних 3 лет 10 пациентов с гемофилией А в возрасте старше 18 лет получили заместительную терапию этим препаратом и 10 пациентов того же возраста – зарубежный препарат фактора VIII. В обеих группах было по 6 больных с тяжелой и по 4 – со среднетяжелой формами гемофилии А. Данное ретроспективное клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на использование их персональных данных в клинических исследованиях и публикациях. Октофактор в дозе 20–40 МЕ/кг массы тела вводили каждый 2–3-й день (2–3 раза в неделю). Профилактика позволила значительно снизить потребность в госпитализации, улучшить работоспособность больных. У пациентов с хорошей приверженностью к лечению спонтанных кровотечений не отмечалось. Спонтанные кровотечения легкой и средней степеней тяжести были диагностированы только у пациентов с низкой приверженностью к лечению, купировались введением препарата в лечебных дозах в амбулаторных условиях и не требовали госпитализации в стационар. Удалось добиться желаемых показателей клинического контроля – не более 2 спонтанных гемартрозов или других кровотечений в год. Нежелательных реакций при использовании препарата Октофактор у пациентов выявлено не было. При профилактическом лечении удалось добиться снижения числа кровотечений на 98% как у пациентов, применявших зарубежные коммерческие препараты фактора VIII, так и при лечении препаратом Октофактор по сравнению с периодом до 2005 г., когда больные гемофилией А получали лечение криопреципитатом и свежемороженой плазмой «по требованию». Сделан вывод о том, что по эффективности и безопасности препарат Октофактор не уступает зарубежным концентратам фактора VIII и может эффективно использоваться для профилактики кровотечений при гемофилии А, в том числе и для индивидуализированной терапии.

**Ключевые слова:** гемофилия А, геморрагический синдром, профилактическое лечение, Октофактор

Войцеховский В.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 122–128.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-122-128

## Use of the product Octofactor for prevention-treatment of patients with hemophilia A

V.V. Voitsekhovskiy<sup>1</sup>, T.V. Esenina<sup>2</sup>, E.A. Filatova<sup>2</sup>, K.M. Mishkurova<sup>2</sup>, N.A. Fedorova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Amur State Medical Academy, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Blagoveshchensk  
<sup>2</sup>Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveshchensk

The aim of this study was a retrospective analysis of the effectiveness of the domestic Factor VIII drug Octofactor for the prophylactic treatment of patients with hemophilia A living in the Amur Region. For the past 3 years, 10 hemophilia A patients over the age of 18 years have been receiving replacement therapy with this medication while other 10 hemophilia A patients of the same age have been receiving Factor VIII, a foreign drug. Each group included 6 patients with severe hemophilia A and 4 patients with moderate disease. This retrospective clinical study has been approved by the local Ethics Committee Amur State Medical Academy, Ministry of Healthcare of Russian Federation. All of the patients have signed voluntary informed consent for the use of their personal data in clinical studies and publications. Octofactor at a dose of 20–40 IU/kg body weight was administered every second or third day (2 to 3 times a week). Prevention has significantly reduced the need for hospitalization, improve performance. Patients with good adherence to treatment of spontaneous bleeding were not observed. Spontaneous bleeding of mild to moderate severity was diagnosed only in patients with low adherence to treatment, was stopped by administering the drug in therapeutic doses on an outpatient basis and did not require hospitalization. It was possible to achieve the desired indicators of clinical control – no more than 2 spontaneous hemarthrosis or other bleeding per year. Adverse reactions were not identified in patients treated with the drug Octofactor. With prophylactic treatment, it was possible to reduce the number of bleeding by 98%, both in patients using foreign commercial drugs of Factor VIII and in the treatment with Octofactor, compared with the period until 2005, when patients with hemophilia A received treatment on demand with cryoprecipitate and freshly frozen plasma. It is concluded that Octofactor preparation is not inferior to foreign Factor VIII concentrates in terms of efficiency and safety and can be effectively used for the prevention of bleeding in hemophilia A, including for individualized therapy.

**Key words:** hemophilia A, hemorrhagic syndrome, prophylaxis, Octofactor

Voitsekhovskiy V.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 122–128.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-122-128

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 08.05.2020

Accepted 18.05.2020

### Correspondence:

Valery V. Voitsekhovskiy,  
Dr. of Sci. (Med.), associate professor,  
Head of the Department of hospital  
therapy with the course of pharmacology,  
Amur State Medical Academy, Ministry  
of Healthcare of Russian Federation.  
Address: 675006, Blagoveshchensk,  
Gorkogo st., 95  
E-mail: voitsekhovskij@yandex.ru

Гемофилия А – наследственное заболевание свертывающей системы крови, возникающее в результате дефицита фактора свертывания крови VIII (FVIII) [1, 2]. Основное проявление гемофилии – кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. Тип наследования – X-сцепленный рецессивный (болеют мужчины, а носителями патологического гена являются женщины) [3]. Причиной гемофилии является мутация гена, кодирующего FVIII (Xq28), или фактор свертывания крови IX (FIX) (Xq27) [1]. Гемофилия А (дефицит FVIII) составляет 80–85% от общего числа случаев гемофилии, гемофилия В (дефицит FIX) – 15–20% [1, 3].

Поражение костно-суставного аппарата (гемофилическая артропатия) – серьезное осложнение гемофилии [4]. Кровоизлияния в крупные суставы, несущие основную опорную и двигательную функции, приводят к развитию деформирующих артрозов и анкилозов крупных суставов и инвалидизации пациентов. Обширные межмышечные, внутримышечные кровоизлияния способствуют развитию тяжелой постгеморрагической анемии и псевдоопухолей, представляя значительную опасность для пациентов. Причинами летального исхода могут быть желудочно-кишечные, почечные, внутричерепные кровотечения и кровоизлияния [5–7].

Появление современных препаратов концентратов FVIII и FIX значительно изменило тактику ведения и улучшило качество жизни больных гемофилией по сравнению с периодом до 2005 г., когда в нашей стране больные гемофилией А получали лечение криопреципитатом и свежезамороженной плазмой (СЗП) «по требованию» [7]. Цели современной терапии пациентов с гемофилией: предотвращение развития хронической артропатии, внутричерепных и других тяжелых и жизнеугрожающих кровотечений, болевого синдрома, улучшение качества жизни [8]. Различают 2 программы лечения таких пациентов: «по требованию» (купирование/остановка кровотечения) и профилактическое лечение (систематическое введение концентратов FVIII в целях предотвращения кровотечений). В России в настоящее время используется профилактическое лечение больных гемофилией А тяжелой и среднетяжелой формы с повторными или выраженными геморрагическими проявлениями [1, 7]. Профилактика улучшила жизнь пациентов с тяжелой гемофилией, значительно уменьшив частоту кровотечений и наступление артропатии по сравнению с лечением «по требованию» [1, 4]. Проводимая профилактика контролируется клинически (не более 2 спонтанных кровотечений или не более 4 кровотечений в год) и лабораторно (остаточный уровень фактора перед очередным введением должен быть не

ниже 1%) [1]. Для больного гемофилией, передвигающегося на кресле-каталке, достаточно 1%, для пациента, проводящего день в активном движении, – не менее 3%, при занятии легкими видами спорта (бег, велосипед, плавание, теннис) – не менее 12% остаточного фактора свертывания [1, 9–11]. При низкой остаточной активности FVIII или FIX (менее 1%) высок риск развития спонтанных кровотечений [1, 8].

В 2010 г. АО «ГЕНЕРИУМ» (Россия) был синтезирован, а затем начаты доклинические и клинические исследования препарата Октофактор (мороктоког альфа) – рекомбинантного препарата FVIII с удаленным В-доменом для лечения больных гемофилией А в соответствии с местными и международными регуляторными требованиями [9, 12, 13]. По фармакокинетическим параметрам российский мороктоког альфа был сопоставим с полноцепочечным рекомбинантным фактором VIII (октоког альфа) и не имел статистически значимых различий с плазматическим фактором VIII [14–17]. После регистрации препарата для медицинского применения в 2013 г. были проведены пострегистрационные клинические исследования у взрослых, подтвердившие эффективность и безопасность препарата в лечении гемофилии А, а также у детей в возрасте от 12 до 18 лет [18–20]. В ходе наблюдательного исследования результатов применения мороктокога альфа более чем у 200 пациентов в рутинной клинической практике была показана низкая частота спонтанных кровотечений при регулярном профилактическом лечении гемофилии А [21].

**Целью данного исследования** явилось ретроспективное изучение эффективности и безопасности применения отечественного препарата Октофактор (мороктоког альфа, АО «ГЕНЕРИУМ») для профилактического лечения пациентов с гемофилией А, проживающих в Амурской области.

В исследовании были поставлены следующие задачи:

1. Получение данных об эффективности препарата Октофактор при профилактическом лечении.
2. Получение данных об эффективности препарата Октофактор для остановки кровотечений, возникших на фоне профилактической терапии или при лечении «по требованию».
3. Получение данных о безопасности препарата Октофактор при профилактической терапии и/или лечении «по требованию».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное наблюдательное моноцентровое инициативное исследование результатов эффективности применения препарата Октофактор в рамках рутинной клинической прак-

**Рисунок 1**

Острый гемартроз локтевого сустава у больного гемофилией А среднетяжелой формы

**Figure 1**

Acute hemarthrosis of the elbow joint in a patient with moderate hemophilia A

**Рисунок 2**

Выраженная гипотрофия мышц конечностей вследствие развития контрактур у больных гемофилией А тяжелой формы. Деформирующие артрозы коленных, голеностопных (А) и локтевого (Б) суставов

**Figure 2**

Marked muscular hypotrophy of the extremities caused by contractures in patients with severe hemophilia A. Deforming arthrosis of the knee, ankle (A) and elbow (B) joints



тики. Данное клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на использование их персональных данных в клинических исследованиях и публикациях.

Критерии включения пациентов в исследование:

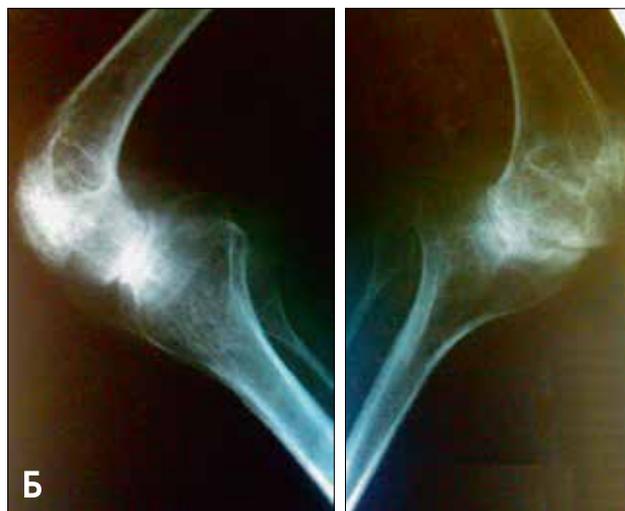
1. Тяжелая и среднетяжелая формы гемофилии А (активность FVIII менее 1% и 1–5% соответственно).
2. Возраст 18–50 лет.
3. Отсутствие ингибитора к FVIII при проведении скрининга и в анамнезе заболевания.
4. Лечение препаратом Октофактор в рамках федеральной программы «Семь нозологий».
5. Наличие добровольного информированного согласия на проведение лечения.

**Рисунок 3**

Анкилозы обоих коленных суставов у больного гемофилией А тяжелой формы: А – внешний вид; Б – рентгенограммы: отсутствие суставной щели, переход структуры одной кости в другую, отсутствие изображения контуров суставных концов костей, образующих сустав, выраженный остеопороз

**Figure 3**

Ankylosis of both knee joints in a patient with severe hemophilia A: A – general appearance; Б – X-Ray appearance: the lack of joint space, the transition of one bone structure into another, no visible contours of the epiphyses forming the joints, marked osteoporosis. moderate hemophilia A



Критерии не включения пациентов в исследование:

1. Наследственная или приобретенная геморрагическая коагулопатия другого генеза (не связанная с гемофилией А).
2. Возраст моложе 18 лет.
3. Психические заболевания, тяжелые когнитивные расстройства, алкогольная или наркотическая зависимость.
4. Отказ пациента от профилактического лечения.

Пациентам 1-й группы в целях профилактики кровотечений применяли препарат Октофактор. Возрастной состав пациентов 1-й группы: 40–50 лет ( $n = 5$ ), 30–39 лет ( $n = 3$ ), 20–29 лет ( $n = 2$ ). По степени тяжести диагностированы 6 больных с тяжелой и 4 – со среднетяжелой формами гемофилии А. У всех пациентов данной когорты была диагностирована гемофилическая артропатия: деформирующие артрозы коленных ( $n = 10$ ), голеностопных ( $n = 6$ ) и локтевых ( $n = 7$ ) суставов (рисунки 1 и 2).

**Рисунок 4**

Обширная межмышечная гематома бедра у больного гемофилией А

**Figure 4**

Ankylosis of both knee joints in a patient with severe A large intermuscular hematoma of the thigh in a patient with hemophilia A



У 1 больного в возрасте 42 лет отмечался анкилоз обоих коленных суставов (рисунок 3), и он передвигается в кресле-каталке с 9-летнего возраста. У 2 пациентов был поражен 1 коленный сустав, у 8 – 2 сустава и более. В анамнезе до начала поддерживающей терапии современными концентратами FVIII спонтанные и посттравматические межмышечные и внутримышечные гематомы (рисунок 4) диагностировали у всех больных, у 3 пациентов с тяжелой формой гемофилии А – забрюшинные гематомы, у 5 – желудочно-кишечные кровотечения, у 4 – почечные. Пять пациентов отмечали носовые и десневые кровотечения. Всем пациентам до 2005 г. в лечении использовали криопреципитат и/или СЗП. Аллергические реакции на криопреципитат были отмечены у 5, на СЗП – у 8 пациентов (крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, повышение температуры тела, у 1 – анафилактический шок). Кроме этого, у 5 пациентов после введения СЗП отмечались боли в поясничной области и головные боли. В 2005–2016 гг. профилактическое лечение проводилось зарубежными препаратами FVIII. Вторичный ревматоидный синдром разной степени выраженности был диагностирован у 8 пациентов. Хронические вирусные гепатиты В и/или С были диагностированы у всех больных.

Использовалась шведская модель профилактики: Октофактор в дозе 20–40 МЕ/кг массы тела вводился каждый 2–3-й день (2–3 раза в неделю) [1], каждые 48 ч при тяжелой форме и каждые 72 ч при среднетяжелой форме в течение 3 лет.

У 10 пациентов 2-й группы использовались зарубежные концентраты FVIII (как рекомбинантные, так и полученные из плазмы). Возрастной состав пациентов 2-й группы: 40–50 лет ( $n = 4$ ), 30–39 лет ( $n = 4$ ), 20–29 лет ( $n = 2$ ). По степени тяжести диагностированы 6 больных с тяжелой и 4 – со среднетяжелой формами гемофилии А. У всех пациентов была диагностиро-

вана гемофилическая артропатия: деформирующие артрозы коленных ( $n = 10$ ), голеностопных ( $n = 6$ ) и локтевых ( $n = 6$ ) суставов, у 1 больного в возрасте 50 лет отмечался анкилоз обоих коленных суставов, он передвигается в кресле-каталке с 10-летнего возраста. У 1 пациента был поражен 1 сустав, у 9 – 2 сустава и более. В анамнезе до начала поддерживающей терапии современными концентратами FVIII межмышечные и внутримышечные гематомы диагностировали у всех больных, у 3 больных с тяжелой формой гемофилии А в анамнезе имеются забрюшинные гематомы, желудочно-кишечные кровотечения – у 6 и почечные – у 5. Четыре пациента периодически отмечали носовые и десневые кровотечения. Всем пациентам до 2005 г. в лечении использовали криопреципитат и/или СЗП. Аллергические реакции на криопреципитат были отмечены у 4 человек, на СЗП – у 9 пациентов (крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, повышение температуры тела). Реакции в виде боли в поясничной области или головной боли после введения криопреципитата и СЗП отмечались у 4 больных. Хронические вирусные гепатиты В и/или С были диагностированы у всех больных. Назначение зарубежных препаратов FVIII также проводилось в соответствии со шведской моделью: в дозе 20–40 МЕ/кг массы тела вводились каждый 2–3-й день (2–3 раза в неделю) [1] каждые 48 ч при тяжелой форме и каждые 72 ч при среднетяжелой форме в течение 14 лет.

Основным критерием эффективности профилактического лечения являлась частота кровотечений, требующих дополнительного введения препарата за период наблюдения (планируемое количество составляло не более 2 случаев в год). Основным критерием эффективности лечения геморрагического эпизода являлось количество введений препарата для купирования 1 эпизода кровотечения с учетом его тяжести.

Методика оценки степени тяжести кровотечения [7]: легкое – несильные поверхностные кровотечения, начальные признаки гемартроза или кровоизлияния в мышцу; среднетяжелое – гемартроз, значительные кровоизлияния в мышцу, гематома; тяжелое – угрожающие жизни кровотечения (полостные, внутрибрюшные), кровоизлияние в мозг, гемоторакс.

Оценку безопасности исследуемого препарата проводили на основании следующих критериев:

- частота и тяжесть нежелательных явлений, связанных с применением препарата;
- частота аллергических реакций;
- частота тромбозов и тромбоэмболических осложнений;
- частота возникновения патологических изменений общего и биохимического анализов крови, показателей жизненно важных функций (артери-

альное давление, частота сердечных сокращений и дыхательных движений, температура тела);

- подсчет пропущенных дней.

Разовую дозу препарата Октофактор для купирования возникающих посттравматических или спонтанных кровотечений на фоне профилактического лечения рассчитывали с учетом тяжести и локализации кровотечения и необходимого повышения активности FVIII по формулам [7]:

- при тяжелой форме:  $X = M \times L \times 0,5$ ,

- при среднетяжелой форме:  $X = M \times (L - P) \times 0,5$ ,

где X – доза фактора свертывания крови для однократного введения (МЕ); M – масса тела больного (кг); L – процент желаемого уровня фактора в плазме пациента; P – исходный уровень фактора у больного до введения препарата.

Критерии оценки ответа на лечение острого кровотечения соответствовали данным шкалы WFH (2012). Приверженность к лечению оценивалась на основании соблюдения пациентами назначенной разовой дозы и режима введения препарата в ходе профилактического лечения.

В работе использовали результаты индивидуального собеседования и клинического осмотра больных гемофилией А, данные амбулаторных карт и дневников пациентов, в которых они фиксировали те или иные события в период профилактического лечения препаратом Октофактор и зарубежными препаратами FVIII.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До 2005 г., когда пациенты получали терапию криопреципитатом и/или СЗП «по требованию», в 1-й группе обострения геморрагического синдрома, как спонтанные, так и посттравматические всех степеней тяжести, регистрировали: у 1 (10%) пациента 1 раз в неделю и чаще (в среднем 52 эпизода в год), у 1 (10%) – в среднем 1 раз в 2 нед (в среднем 25 эпизодов в год), у 5 (50%) – в среднем 1 раз в месяц (в среднем 12 эпизодов в год), у 3 (30%) пациентов со среднетяжелой формой – в среднем 1 раз в 2 мес (в среднем 6 эпизодов в год). В основном это были спонтанные и посттравматические гематомы и гемартрозы. В результате впоследствии сформировались деформирующие артрозы и анкилозы, были диагностированы забрюшинные гематомы ( $n = 3$ ), желудочно-кишечные ( $n = 5$ ), почечные ( $n = 4$ ), носовые и десневые ( $n = 5$ ) кровотечения. Пациенты с тяжелой формой гемофилии вынуждены были госпитализироваться в стационар 8–10 раз в год, с заболеванием средней степени тяжести – 4 раза в год.

На фоне применения препарата Октофактор за прошедшие 3 года было зарегистрировано только 15

эпизодов кровотечения у 3 (30%) пациентов с тяжелой формой заболевания. У 1 пациента – по 1 эпизоду в год и у 2 – по 2 эпизода в год. Во всех случаях отмечались кровоизлияния в суставы легкой ( $n = 8$ ) и средней ( $n = 7$ ) степени тяжести, 8 (53%) эпизодов посттравматические и 7 (47%) – спонтанные. Кровотечения отмечались в левый коленный ( $n = 2$ ), правый коленный ( $n = 4$ ), левый голеностопный ( $n = 2$ ), правый голеностопный ( $n = 3$ ), правый локтевой ( $n = 2$ ), левый локтевой ( $n = 1$ ) и правый плечевой ( $n = 1$ ) суставы. Спонтанные кровотечения были обусловлены нарушением приверженности пациентов к лечению и самостоятельным снижением дозы препарата или уменьшением кратности введения. Следует отметить, что спонтанные кровотечения у этих пациентов были отмечены не более 1 раза в год. Длительность кровотечений составляла от 1 до 3 дней. Восемь эпизодов кровотечений продолжались 1 день. Большинство спонтанных кровотечений (6–40%) – 1 день. Восемь кровотечений были купированы своевременным однократным введением препарата, в 5 случаях потребовалось двукратное введение и в 2 – трехкратное. Кровотечения были купированы введением лечебных доз препарата в амбулаторных условиях и не требовали госпитализации в стационар. В 4 случаях потребовалось ввести 2000 МЕ препарата, в 4 – 2500 МЕ, в 2 – 3000 МЕ, в 3 – 4000 МЕ, в 1 – 6000 МЕ и в 1 – 6500 МЕ. До 2005 г., когда эти пациенты получали терапию криопреципитатом и СЗП «по требованию», у 1 пациента в среднем отмечалось 25 эпизодов кровотечения в год, и у 2 – в среднем 12 эпизодов.

У 7 пациентов с хорошей приверженностью к лечению спонтанных кровотечений не отмечалось. Таким образом, при использовании препарата Октофактор удалось добиться эффективного клинического контроля: не более 2 спонтанных гемартрозов или других кровотечений в год у всех 10 больных гемофилией А. Ни один из пациентов, применявших в качестве профилактического лечения Октофактор, не был госпитализирован в стационар в целях остановки угрожающего кровотечения.

Во 2-й группе, состоящей также из 10 пациентов, получавших в 2017–2019 гг. зарубежные концентраты FVIII, до 2005 г. в период лечения криопреципитатом и СЗП «по требованию» обострения геморрагического синдрома спонтанные и посттравматические разной степени тяжести отмечались: у 1 (10%) пациента 1 раз в неделю и чаще (в среднем 52 эпизода в год), у 2 – 1 раз в 2 нед (в среднем 25 эпизодов в год), у 4 – в среднем 1 раз в месяц (в среднем 12 эпизодов в год) и у 3 с среднетяжелой формой – в среднем 1 раз в 2 мес (в среднем 6 эпизодов в год). В основном это были спонтанные и посттравматические внутримышечные и межмышечные гематомы, гемартрозы. В

результате впоследствии сформировались деформирующие артрозы и анкилозы, были диагностированы забрюшинные гематомы ( $n = 3$ ), желудочно-кишечные ( $n = 4$ ) и почечные ( $n = 5$ ) кровотечения. В 2017–2019 гг. кровотечения были отмечены у 3 (30%) пациентов, посттравматические – у 8 (50%) и спонтанные – у 8 (50%), что соответствовало пациентам, получавшим Октофактор. Спонтанные кровотечения также отмечались у 3 больных гемофилией А с низкой приверженностью к лечению. В 3 случаях пациенты, получавшие зарубежные препараты FVIII, госпитализировались в стационар в целях купирования тяжелого геморрагического синдрома, полученного после травмы. В этих ситуациях кроме гемартрозов отмечали межмышечные, внутримышечные и параорбитальные гематомы. Во всех остальных случаях имели место кровоизлияния в суставы легкой и средней степеней тяжести. Суставы, в которые отмечались кровотечения: левый коленный – 2, правый коленный – 2, левый голеностопный – 3, правый голеностопный – 3, левый локтевой – 2, правый локтевой – 3, правый плечевой – 1. Эти кровотечения не требовали госпитализации в стационар и купировались амбулаторно.

Спонтанные кровотечения у этих пациентов были отмечены не более 1 раза в год. Длительность кровотечений составляла от 1 до 3 дней. Семь эпизодов кровотечений продолжались 1 день, 6 эпизодов – 2 сут, 3 эпизода, полученных в драке, – 3 сут. В 3 случаях потребовалось ввести 2000 МЕ препарата, в 4 – 2500 МЕ, в 2 – 3000 МЕ, в 4 – 4000 МЕ, в 3 (после обширной травмы) – 6000 МЕ.

При использовании зарубежных препаратов FVIII также удалось добиться эффективного клинического контроля: не более 2 спонтанных гемартрозов или других кровотечений в год. До 2005 г., когда эти пациенты получали терапию криопреципитатом и СЗП «по требованию», у 2 отмечалось в среднем 12 геморрагических эпизодов в год и у 1 – 25 эпизодов в год.

Нежелательных реакций, включая токсические и тромбогенные осложнения, у пациентов с гемофилией А, применявших как Октофактор, так и зарубежные концентраты, зарегистрировано не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение результатов профилактического лечения препаратом Октофактор больных с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А в Амурской области показало его значительную эффективность, аналогичную зарубежным препаратам FVIII. Проведен сравнительный анализ результатов профилактического лечения 10 пациентов препаратом Октофактор – 1-я группа, и 10 пациентов, получавших профилактическое лечение зарубежными концентратами FVIII, – 2-я группа. В обеих группах было по 6 пациентов с

тяжелой и по 4 – со среднетяжелой формами заболевания. До 2005 г., когда эти пациенты получали терапию криопреципитатом и/или СЗП «по требованию», в 1-й группе в среднем было отмечено 149 эпизодов кровоточивости различной степени тяжести в год, в том числе имели место тяжелые, угрожающие жизни кровотечения. Пациенты нуждались в госпитализации в стационар 4–10 раз в год. В настоящее время при применении препарата Октофактор спонтанные либо посттравматические кровотечения средней и легкой степени встречаются очень редко (за 3 года у 3 пациентов 1–2 раза в год) и связаны либо со снижением приверженности к лечению, либо с полученной травмой. Эти кровотечения быстро и эффективно купируются введением препарата Октофактор в лечебных дозах в амбулаторных условиях и не требуют госпитализации в стационар.

При анализе данных пациентов 2-й группы были получены схожие результаты. До 2005 г., когда эти пациенты получали терапию криопреципитатом и/или СЗП «по требованию», в среднем было отмечено 168 эпизодов кровоточивости различной степени тяжести в год, в том числе имели место тяжелые, угрожающие жизни кровотечения. Больные нуждались в госпитализации в стационар 4–10 раз в год. При применении зарубежных концентратов FVIII эпизоды кровоточивости средней и легкой степени отмечались у 3 пациентов не более 2 раз в год, купировались самостоятельно и не требовали госпитализации в стационар.

Таким образом, при профилактическом лечении удалось добиться снижения числа кровотечений на 98% как у пациентов, применявших зарубежные коммерческие препараты FVIII, так и при лечении препаратом Октофактор, по сравнению с периодом до 2005 г., когда больные гемофилией А получали лечение криопреципитатом и СЗП «по требованию». Удалось добиться эффективного клинического контроля – не более 2 спонтанных гемартрозов или 4 кровотечений в год. Профилактика позволила значительно снизить потребность в госпитализациях.

Препарат Октофактор может эффективно использоваться для профилактики и лечения кровотечений при гемофилии А и по основным сравнимым показателям не уступает зарубежным аналогам.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов профилактического лечения препаратом Октофактор больных гемофилией А в Амурской области показал, что по эффективности он не уступает зарубежным препаратам FVIII и может эффективно использоваться для профилактики кровотечений при данном заболевании.

Использование препарата Октофактор в стандартных дозах быстро и эффективно купировало геморрагические осложнения, развившиеся у больных гемофилией А.

Нежелательных реакций, включая токсические и тромбогенные осложнения, у пациентов с гемофилией А, применявших Октофактор, не отмечено.

Профилактическое лечение больных гемофилией имеет несомненные преимущества перед терапией «по требованию». Эти преимущества заключаются в уменьшении количества спонтанных кровотечений на 98% и в улучшении качества жизни пациентов.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

**Voitsekhovskiy V.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9617-2733>

**Esenina T.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9149-6977>

**Filatova E.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8231-2857>

**Mishkurova K.M.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8936-3048>

**Fedorova N.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6277-9521>

## Литература

1. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Протокол диагностики и лечения гемофилии. В кн.: Алгоритмы диагностики и лечения заболеваний системы крови. Под ред. Савченко В.Г. 2018. Т. 1. С. 333–58.
2. Мамаев А.Н. Коагулопатии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 260 с.
3. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 136 с.
4. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука; 2018. 524 с.
5. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиамед; 2006. 215 с.
6. Баркаган З.С. Наследственные нарушения коагуляционного гемостаза. Руководство по гематологии. Под ред. Воробьева А.И., изд. 3-е в 3 т. Т. 3. М.: Ньюдиамед; 2005. С. 45–73.
7. Гемофилия. Протокол ведения больных. М. 2006. – 120 с.
8. Colvin B.T., Astermark J., Fischer K., Gringeri A., Lassila R., Schramm W., et al.; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008; 14 (2): 361–74.
9. Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. *Педиатрия* 2019; 98 (1): 9–17.
10. Voitsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Esenina T.V., Suslova Yu.V. Individual therapy of patients with hemophilia. The 15<sup>th</sup> Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science. The conference proceedings. 2018. Pp. 1–2.
11. De Moerloose P., Fischer K., Lambert T., et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012; 18: 319–25.
12. Иванов Р., Секарёва Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика* 2014; 1: 21–36.
13. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products // EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev.1. 2016: 22. WWW document. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-1_en.pdf)
14. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Кудлай Д.А., Борозинец А.Ю. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2013; 12 (2): 30–7.
15. Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T., Kudlay D.A., Borozinets A. Pharmacokinetic properties, safety and tolerability of new b-domain deleted recombinant factor VIII (Octofactor) in patients with severe and moderately severe hemophilia A. *Haemophilia* 2014; 20 (S3): 24.
16. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II и III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2013; 12 (4): 31–7.
17. Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2013; 12 (3): 29–37.
18. Вдовин В.В., Андреева Т.А., Давыдкин И.Л., Свиринов П.В., Шиллер Е.Э., Петров В.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2017; 4 (1): 61–70.
19. Shiller E., Vdovin V., Petrov V., Svirin P., Andreeva T., Bullikh A., et al. Safety and efficacy of new moroctocog alfa drug (Octofactor) in prophylactic treatment in adolescent patients with severe and moderate hemophilia A. *Blood* 2015; 126 (23): 4703.
20. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении у пациентов с тяжелой гемофилией А. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018; 5 (3): 60–73.
21. Зозуля Н.И., Яструбенецкая О.И., Беляева С.С., Потапова В.М., Давыдкин И.Л., Куртов И.В. и др. Результаты наблюдательного исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019; 6 (2): 30–47.