Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А

В.В. Вдовин¹, Т.А. Андреева², И.Л. Давыдкин³, П.В. Свири¹, Е.Э. Шиллер¹, В.Ю. Петров¹, И.А. Лавриченко², Н.И. Климова², А.В. Ким², И.В. Куртов², М.С. Шамина³, О.А. Гусякова³, Е.В. Калинина³, А.М. Шустер⁴, Д.А. Кудлай⁴
¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9; ²СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37»; Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6; ³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁴АО «ГЕНЕРИУМ»; Россия, 123112, Москва, ул. Тестовская, 10

Контактные данные: Владимир Викторович Вдовин vdovin.v@gmail.com

Изучены эффективность и безопасность отечественного рекомбинантного фактора VIII (FVIII) с удаленным В-доменом (морозкоког альфа, Октофактор®, АО «ГЕНЕРИУМ») при профилактическом лечении 12 подростков в возрасте от 12 до 17 лет с тяжелой гемофилией А. Октофактор вводили в дозе 35 ± 5 МЕ/кг 3 раза в неделю с интервалом не менее 48 ч в течение 21 ± 1 нед. Эффективность терапии оценивали у 11 пациентов, поскольку 1 больной был исключен из исследования после первой инъекции препарата Октофактор в связи с аллергической реакцией. На фоне профилактического лечения препаратом Октофактор было зарегистрировано 17 эпизодов кровотечений у 6 пациентов. Среднее число эпизодов кровотечений составило $1,55 \pm 2,12$. Из 17 геморрагических эпизодов 14 (82,4 %) кровотечений были посттравматическими, 3 (17,6 %) — спонтанными. Среднее число эпизодов спонтанных кровотечений (основной критерий эффективности) составило $0,27 \pm 0,65$, что свидетельствовало о низкой частоте обострений геморрагического синдрома на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор. Среди всех зарегистрированных геморрагических эпизодов 10 (58,8 %) были легкими, 5 (29,4 %) наблюдений средней степени тяжести и 2 (11,8 %) тяжелых эпизода. Среди спонтанных кровотечений отмечались только легкие и среднетяжелые. Подавляющее большинство геморрагических эпизодов (15, или 88,2 %) были купированы 1–2 введениями препарата Октофактор. Среднее количество введений препарата Октофактор для купирования 1 геморрагического эпизода составило $1,6 \pm 0,86$. Для купирования 1 эпизода кровотечения в среднем было необходимо $3808,8 \pm 2022,4$ МЕ препарата Октофактор. При контрольном обследовании (3 визита) остаточная активность FVIII через 48 ч после введения препарата Октофактор была 2 % и более у подавляющего большинства (63,6–90,9 %) подростков. Общее количество препарата Октофактор, введенного для профилактики кровотечений, составило 1 500 500 МЕ, для остановки кровотечений — 64 750 МЕ. Безопасность терапии оценивали у 12 пациентов. Были зарегистрированы 9 нежелательных явлений (НЯ) у 7 больных, среди которых преобладали клинические — 5 (55,6 %) случаев. У 1 пациента на первое введение препарата Октофактор возникла аллергическая реакция, которая была расценена как серьезное НЯ легкой степени тяжести. Все остальные НЯ были несерьезными и легкими и разрешились без последствий. Тромбоэмболических осложнений и иммуногенных реакций не зарегистрировано. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Октофактор как для профилактики, так и для остановки кровотечений у подростков с тяжелой гемофилией А.

Ключевые слова: подростки в возрасте 12–17 лет, гемофилия А, рекомбинантный препарат фактора VIII с удаленным В-доменом, Октофактор, профилактическое лечение, эффективность, безопасность

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-61-70

The efficacy and safety of the drug Octofactor in prophylactic treatment of adolescents with severe hemophilia A

V.V. Vdovin¹, T.A. Andreeva², I.L. Davydkin³, P.V. Svirin¹, E.E. Shiller¹, V.Yu. Petrov¹, I.A. Lavrichenko², N.I. Klimova², A.V. Kim², I.V. Kurtov², M.S. Shamina³, O.A. Gusyakova³, E.V. Kalinina³, A.M. Shuster⁴, D.A. Kudlai⁴

¹Morozov Children's City Clinical Hospital Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;

²City polyclinic № 37; 6 Gorokhovaya St., Saint Petersburg, 191186, Russia; ³Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; ⁴AO "GENERIUM"; 10 Testovskaya St., Moscow, 123112, Russia

Effectiveness and safety of domestic recombinant factor VIII (FVIII) with removed B-domain (morozocogum alfa, Octofactor®, JC "Generium") usage for preventive treatment of 12 adolescents at age 12–17 years old with severe hemophilia A described in this article. Octofactor infused in dose 35 ± 5 ME/kg 3 times per week with the interval of 48 hours during the period of 21 ± 1 weeks. Effectiveness of therapy estimated at 11 patients because 1 patient was excluded after the first injection of Octofactor due to anaphylactic reaction. Seventeen episodes of bleeding at 6 patients were registered on the background of treatment with the help of Octofactor. Mean number of episodes of

bleeding was 1.55 ± 2.12 . Fourteen (82.4 %) hemorrhagic episodes of 17 were posttraumatic and 3 (17.6 %) were spontaneous. Mean number of spontaneous episodes (main criterion of effectiveness) was 0.27 ± 0.65 , which confirms the low frequency of exacerbations of hemorrhagic syndrome on a background of prophylactic treatment by Octafactor. Among all registered hemorrhagic episodes, 10 (58.8 %) were mild, 5 (29.4 %) observations were intermediate and 2 (11.8 %) episodes were severe. Overwhelming majority of hemorrhagic episodes (15 or 88.2 %) were stopped after 1–2 infusions of Octafactor medication. Mean number of infusions of Octafactor medication for stopping of hemorrhagic episodes was 1.6 ± 0.86 . It was needed mean 3808.8 ± 2022.4 ME of Octafactor medication to stop 1 episode of bleeding. Residual activity of FVIII after 48 hours after the Octafactor infusion was 2 % and more at overwhelming majority (63.6–90.9 %) of adolescents during the observation (3 visits). Common number of Octafactor medication infused for bleeding prevention was 1 500 500 ME, for bleeding stopping — 64 750 ME. Safety of therapy estimated at 12 patients. Nine adverse events (AE) were registered at 7 patients, clinical AE were predominant — 5 (55.6 %) cases. One patient had an anaphylactic reaction on the first infusion of Octafactor medication which was estimated as serious AE of mild severity. All other AE were not serious or mild and resolved without after-effects. Trombembolic complications and immunogenic reactions were not registered. Thus, received data demonstrate the effectiveness and safety of Octafactor medication both for prevention and stopping of bleeding at adolescents with severe hemophilia A.

Key words: adolescents aged 12–17 years, hemophilia A, recombinant preparation of factor VIII with deleted B-domain, Octafactor, preventive treatment, efficacy, safety

Октофактор® — рекомбинантный фактор свертывания крови VIII(FVIII) с удаленным В-доменом (B-domain deleted rFVIII—BDDrFVIII, мороктоког альфа) отечественного производства (АО «ГЕНЕРИ-УМ», Россия). Препарат предназначен для заместительной терапии у больных гемофилией А. С момента создания препарата в 2010 г. был проведен ряд доклинических и клинических исследований. В ходе I фазы клинического исследования были изучены фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор, вводимого однократно в разных дозах, у больных гемофилией А (протокол № КИ-15/11) [1, 2], а в ходе II—III фазы клинического исследования (контролируемое, рандомизированное, открытое в параллельных группах, проспективное, многоцентровое клиническое исследование по протоколу № КИ-16/11) — эффективность и безопасность препарата Октофактор в сравнении с препаратом Октанат® (Октафарма, Австрия) в профилактике (1-я часть) и лечении (2-я часть) кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А [1, 3, 4]. Указанные исследования проводились у взрослых пациентов (старше 18 лет) и показали, что отечественный BDDrFVIII (Октофактор) по фармакокинетическим свойствам, эффективности и безопасности сопоставим с плазматическим FVIII (Октанат) и его можно использовать как для купирования геморрагических эпизодов, так и в качестве профилактического лечения у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А [1, 3, 4].

Данная статья посвящена результатам проспективного, многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор у подростков в возрасте 12–18 лет с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А (IV фаза исследования, протокол № КИ-29/14).

Задачи исследования у подростков в возрасте 12–18 лет с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А:

1. Оценить эффективность препарата Октофактор для профилактики развития кровотечений.
2. Оценить эффективность препарата Октофактор для остановки кровотечений, возникших на фоне профилактического лечения.
3. Изучить остаточную активность FVIII на фоне профилактической терапии препаратом Октофактор.
4. Оценить безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении.

Пациенты и методы

Исследование проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.), Федеральными законами РФ «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 и «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ от 21.11.2011, Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232-ст).

Каждый несовершеннолетний пациент и его родители (усыновители) до начала исследования получили информационный листок с описанием исследования и дали добровольное письменное подтверждение своего согласия на участие в нем. Были предусмотрены разные информационные листки для пациентов в возрасте от 12 до 15 и от 15 до 18 лет, а также для родителей (усыновителей) несовершеннолетних пациентов.

В исследовании приняли участие 3 центра: Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы (МДГКБ), главный исследователь — врач-гематолог отделения общей гематологии с патологией гемостаза МДГКБ В.В. Вдовин; Городская поликлиника № 37 (Санкт-Петербург), главный исследователь — заведующая Городским центром по лечению больных

гемофилией к.м.н. Т.А. Андреева; Самарский государственный медицинский университет Минздрава России (СамГМУ), главный исследователь — заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии СамГМУ, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ д.м.н., профессор И.Л. Давыдкин.

Дата начала исследования — 22.08.2014, дата окончания исследования — 13.05.2015. Продолжительность исследования составила 8 мес 21 день (264 дня).

Спонсор исследования — АО «ГЕНЕРИУМ».

После отмывочного периода длительностью не менее 4 сут (96 ч) проводили скрининговое обследование пациентов, которое включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, регистрацию показателей жизненно важных функций (измерение артериального давления (АД), температуры тела, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхания (ЧД)), определение активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), активности FVIII, титра ингибитора к FVIII, концентрации D-димеров, выполнение общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, определение антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), поверхностного антигена вируса гепатита В (HBs-Ag) и антител к вирусу гепатита С (HCV). Длительность периода скринингового обследования составляла не более 14 сут.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст от 12 до 18 лет (на момент отбора в исследование);
- тяжелая или среднетяжелая форма гемофилии А (активность FVIII менее 1 и 1–2 % соответственно);
- отсутствие ингибитора к FVIII при проведении скрининга и в анамнезе заболевания (титр ингибитора менее 0,6 БЕ по результатам пробы Ниймеген);
- предшествующее применение препаратов FVIII (150 дней введения и более).

Критерии не включения пациентов в исследование:

- наследственная или приобретенная геморрагическая коагулопатия другого генеза (не связанная с гемофилией А);
- превышение верхней границы нормы МНО локальной лаборатории в 1,5 раза и более;
- наличие признаков тромбоэмболий, фибринолиза или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- инфицированность ВИЧ;
- наличие в анамнезе пациента аллергических реакций на введение мороктокога альфа;
- хирургическое вмешательство, запланированное на время участия пациента в исследовании (за исключением хирургических вмешательств, необходимых по экстренным медицинским показаниям во время исследования);

- нарушение функции почек, при котором концентрация сывороточного креатинина более чем в 1,5 раза превышает верхнюю границу нормы локальной лаборатории;

- тяжелая печеночная недостаточность или болезнь печени в активной форме, в том числе вызванная вирусами гепатита В и С (активность трансаминаз, превышающая в 5 раз верхнюю границу нормы локальной лаборатории);

- тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$);

- острые инфекционные заболевания;

- тяжелые соматические заболевания, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на безопасность пациента и его способность соблюдать требования протокола;

- психические заболевания, тяжелые когнитивные расстройства, алкогольная или наркотическая зависимость;

- участие в другом клиническом исследовании в период до 14 дней перед включением в данное исследование.

По результатам скринингового обследования для участия в исследовании были отобраны 12 пациентов в возрасте 12–17 лет с тяжелой гемофилией А (активность FVIII — менее 1 %). Число пациентов, включенных в исследование от каждого центра, представлено в табл. 1.

Таблица 1. Число подростков с гемофилией А, включенных в исследование от каждого центра

Центр	Число пациентов	
	включенные в исследование	завершившие исследование
МДГКБ	4	4
Городская поликлиника № 37 (Санкт-Петербург)	5	4
СамГМУ	3	3
Всего	12	11

Октофактор вводили внутривенно струйно медленно (в течение 2–5 мин). При профилактической терапии разовая доза препарата Октофактор составляла 35 ± 5 МЕ/кг с интервалом не менее 48 ч (3 раза в неделю: понедельник, среда, пятница) в течение 21 ± 1 нед. Разовую дозу округляли в сторону увеличения или уменьшения до минимальной дозировки препарата Октофактор во флаконе (250 МЕ). Введению первой дозы препарата Октофактор предшествовал отмывочный период длительностью не менее 4 сут с момента последнего введения используемого ранее препарата FVIII.

Разовую дозу препарата Октофактор для купирования возникающих посттравматических или спонтанных кровотечений на фоне профилактической терапии рассчитывали с учетом тяжести и локализации кровотечения и необходимого повышения активности FVIII (табл. 2) по формуле [5, 6]:

$$\text{Необходимое количество препарата (в МЕ)} = \frac{\text{Масса тела (в кг)} \times \text{Необходимое повышение активности FVIII (\% или МЕ/дл)} \times 0,5 \text{ (МЕ/кг на МЕ/дл)}}{1}$$

При недостаточном гемостатическом эффекте однократного введения по требованию Октофактор вводили повторно с интервалом 8–12 ч.

В ходе исследования были запланированы 4 посещения врача (визита): 1-е посещение — 1-й день введения препарата и 3 посещения на сроках 4 ± 1 , 12 ± 1 и 21 ± 1 нед. Во время 1-го посещения до введения препарата проводили физикальный осмотр, оценивали показатели жизненно важных функций, определяли АЧТВ и активность FVIII (до введения и через 30 мин после введения препарата). Во время 3 последующих посещений до введения препарата проводили физикальный осмотр, оценивали показатели жизненно важных функций, определяли АЧТВ, активность FVIII, титр ингибитора к FVIII, выполняли общий и биохимический анализы крови, во время 4-го посещения дополнительно проводили общий анализ мочи.

Дизайн исследования представлен на рисунке.

В течение всего периода исследования (21 ± 1 нед) пациенты или их родители вели дневник, в котором фиксировали все случаи кровоточивости, их продолжительность, локализацию, тип (внутренние или наружные, спонтанные или посттравматические).

Таблица 2. Необходимое повышение активности FVIII и кратность введения препарата

Тяжесть кровотечения	Характеристика кровотечения	Необходимое повышение активности FVIII, кратность введения препарата
Легкое	Несильные поверхностные кровотечения, начальные признаки гемартроза или кровоизлияния в мышцу	20–40 % или 20–40 МЕ/дл, каждые 12–24 ч, минимально в течение одних суток
Среднетяжелое	Гемартроз, значительные кровоизлияния в мышцу, гематома	30–60 % или 30–60 МЕ/дл, каждые 12–24 ч, минимально в течение 3–4 сут
Тяжелое	Угрожающие жизни кровотечения (глочные, внутрибрюшные), кровоизлияние в мозг, гемоторакс	60–100 % или 60–100 МЕ/дл, каждые 8–12 ч до полной остановки кровотечения или каждые 8–24 ч до устранения угрозы жизни

Во время посещений врач-исследователь оценивал тяжесть кровотечений. Также регистрировалось количество инъекций препарата Октофактор, которое потребовалось для купирования развившихся кровотечений.

Основаниями досрочного прекращения участия в данном исследовании (**критериями исключения**) отдельного пациента являлись:

- реакция гиперчувствительности, связанная с введением препарата Октофактор;
- появление ингибитора к FVIII (титр 0,6 БЕ и более по результатам пробы Ниймеген), подтвержденное повторным исследованием;
- развитие серьезного нежелательного явления (НЯ), связанного с введением препарата Октофактор;

Дизайн исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор у подростков в возрасте 12–18 лет с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А (*— 2-й отмывочный период проводили в том случае, если при проведении скрининга вводили используемый ранее препарат FVIII)

- несоблюдение требований протокола;
- отказ несовершеннолетнего пациента и/или его родителей (усыновителей) от участия в исследовании;
- изменение течения заболевания пациента, требующее неотложного хирургического или терапевтического вмешательства, которое, по мнению врача-исследователя, должно включать запрещенную сопутствующую терапию;
- неэффективность препарата Октофактор при профилактическом лечении или лечении кровотечений по требованию.

Основным критерием эффективности являлось количество спонтанных кровотечений, возникших в течение 48 ч после введения препарата Октофактор, за 21 ± 1 нед профилактического лечения, дополнительными критериями — степень тяжести спонтанных кровотечений, количество введений препарата Октофактор для купирования 1 эпизода кровотечения с учетом его тяжести, общее количество препарата Октофактор, введенного за период профилактического лечения и лечения по требованию, число пациентов с тяжелой гемофилией А с остаточной активностью FVIII 1 % и более и число пациентов со среднетяжелой гемофилией А с остаточной активностью FVIII 2 % и более через 48–72 ч после введения препарата Октофактор на фоне профилактической терапии.

Эффективность терапии оценивали у 11 пациентов, поскольку 1 больной был исключен из исследования после первой инъекции препарата Октофактор в связи с аллергической реакцией.

Активность FVIII определяли с помощью унифицированного одностадийного клоттингового метода. Повышение активности FVIII через 30 мин после введения препарата (incremental recovery — K-value, МЕ/дл на МЕ/кг) рассчитывали по формуле:

$$K\text{-value} = C_{30\text{ мин}} / D_{iv}$$

где $C_{30\text{ мин}}$ — концентрация FVIII через 30 мин после введения препарата в МЕ/дл, D_{iv} — доза внутривенно введенного препарата в МЕ/кг.

Оценку безопасности препаратов проводили на основании следующих критериев:

- частота и тяжесть нежелательных явлений, связанных с применением препарата Октофактор;
- частота тромбоземболических осложнений;
- частота аллергических реакций;
- частота образования ингибирующих антител к FVIII (титр 0,6 БЕ и более по результатам пробы Ниймеген, подтвержденный повторным исследованием);
- частота возникновения патологических изменений общего и биохимического анализов крови, показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧД, температура тела).

Оценку безопасности терапии препаратом Октофактор проводили у 12 пациентов.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы SPSS, версия 17.0. В анализ включали данные только имеющихся наблюдений, отсутствующие значения не восстанавливали. Значения показателей представлены в виде среднего (М) $\pm$ стандартное отклонение (SD), медианы (Me) и минимального и максимального значений.

Результаты и обсуждение

Для участия в исследовании были отобраны 12 подростков мужского пола в возрасте от 12 до 17 лет с тяжелой гемофилией А (активность FVIII менее 1 %). Характеристики пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 3.

Таблица 3. Характеристика подростков с гемофилией А, включенных в исследование

Показатель	Значение показателя
Возраст, годы	
средний (М $\pm$ SD)	13,7 $\pm$ 2,0
Me	13
разброс	12–17
Масса тела, кг	
средняя (М $\pm$ SD)	56,9 $\pm$ 16,0
Me	53,7
разброс	36–97
Длительность симптомов гемофилии А, годы	
средняя (М $\pm$ SD)	13,5 $\pm$ 1,8
разброс	12–17
Давность диагноза, годы	
средняя (М $\pm$ SD)	13,25 $\pm$ 2,0
разброс	11–17

Аллергологический анамнез: у 1 (8,3 %) пациента отмечалась аллергическая сыпь на введение ампициллина, у 1 (8,3 %) больного — незначительная пищевая аллергия в возрасте до 2 лет.

Из сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование, были выявлены ожирение (у 2, или 16,7 %), врожденный порок сердца (у 1, или 8,3 %).

У всех подростков, включенных в исследование, отсутствовали HBs-Ag и антитела к HCV и ВИЧ.

За 5 мес, предшествовавших включению в исследование, у 3 пациентов не было никаких проявлений

геморрагического синдрома, у 4 больных обострения геморрагического синдрома наблюдались 1 раз в неделю и чаще, у 1 пациента — 1 раз в 2 нед и чаще, у 4 — 1 раз в месяц и чаще (табл. 4). У 2 больных кровотечения были легкими, у 7 пациентов — среднетяжелыми, геморрагические эпизоды были представлены посттравматическими и спонтанными гемартрозами и гематомами. У 1 больного кровотечение купировалось одной инъекцией препарата FVIII, у 8 пациентов кровотечения остановились после 2 введений препарата FVIII. У 8 (66,6 %) больных ранее применяли как рекомбинантные, так и плазматические факторы свертывания крови, у 2 (16,7 %) пациентов — только рекомбинантные препараты, у 2 (16,7 %) — только плазматические препараты (см. табл. 4).

Таблица 4. Частота геморрагического синдрома за 5 мес, предшествовавших включению в исследование, и методы его коррекции

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
Частота геморрагических проявлений		
1 раз в день и более	0	0
1 раз в неделю и более	4	33,3
1 раз в 2 нед и более	1	8,4
1 раз в месяц и более	4	33,3
отсутствие геморрагических проявлений	3	25
Факторы свертывания крови		
плазматические и рекомбинантные	8	66,6
плазматические	2	16,7
рекомбинантные	2	16,7

У всех 12 больных, включенных в исследование, были выявлены патологические изменения суставов в виде гемофилической артропатии. У всех пациентов были поражены оба тазобедренных, оба плечевых и оба лучезапястных сустава. Поражение левого и правого локтевых суставов отмечалось у 10 (83,3 %) и 9 (75 %) пациентов соответственно, обоих коленных и голеностопных суставов — у 7 (58,3 %) и 6 (50 %) больных соответственно (табл. 5).

Средняя продолжительность периода с момента последнего применения препарата FVIII до включения в исследование составила $4,75 \pm 0,87$ дня и у всех пациентов было не менее 4 дней в соответствии с требованиями к отмывочному периоду.

Таблица 5. Патологические изменения суставов у подростков с гемофилией А, включенных в исследование

Пораженный сустав	Число пациентов	
	абс.	%
Правый голеностопный	6	50
Левый голеностопный	6	50
Правый коленный	7	58,3
Левый коленный	7	58,3
Правый тазобедренный	12	100
Левый тазобедренный	12	100
Правый лучезапястный	12	100
Левый лучезапястный	12	100
Правый локтевой	9	75
Левый локтевой	10	83,3
Правый плечевой	12	100
Левый плечевой	12	100
Другие суставы	12	100

Показатели фармакокинетики и фармакодинамики

При обследовании во время скрининга и 1-го визита у подростков с тяжелой гемофилией А, включенных в исследование, до введения препарата Октофактор отмечалась выраженная гипокоагуляция. Среднее значение АЧТВ при скрининге составило $109,89 \pm 32,86$ с (табл. 6), что более чем в 2,5 раза превышало верхнюю границу нормы локальной лаборатории для данного показателя (референсные значения АЧТВ — $25,5-43,0$ с). Активность FVIII была исходно низкой и при скрининге составила $0,79 \pm 0,25$ % (референсные значения активности FVIII — $50-150$ %). Гипокоагуляция и низкая активность FVIII также отмечались у пациентов во время 1-го визита до введения препарата Октофактор. Среднее значение АЧТВ до введения препарата Октофактор составило $107,75 \pm 21,49$ с. Через 30 мин после введения препарата Октофактор коагуляционная активность FVIII нормализовалась и составила $70,86 \pm 20,11$ %, что сопровождалось снижением АЧТВ до $38,40 \pm 5,45$ с. Во время 2, 3 и 4-го визитов перед введением препарата Октофактор АЧТВ было резко повышено, но его значения были меньше, чем во время проведения скрининга. На фоне профилактического введения препарата Октофактор активность FVIII была более 2 % (см. табл. 6). Поддержание остаточной активности FVIII 1 % и более являлось в данном исследовании дополнительным крите-

Таблица 6. Значения АЧТВ и активности FVIII при скрининге и во время посещений (визитов)

Показатель	Скрининг	Посещение				
		1-е		2-е*	3-е*	4-е*
		до введения	через 30 мин после введения			
АЧТВ, с	109,89 ± 32,86	107,75 ± 21,49	38,40 ± 5,45	92,06 ± 27,78	94,97 ± 31,18	80,42 ± 17,83
Активность FVIII, %	0,79 ± 0,25	0,83 ± 0,26	70,86 ± 20,11	2,07 ± 1,24	2,54 ± 1,93	2,14 ± 1,37

Примечание. * — число обследованных пациентов составило 11, поскольку 1 больной выбыл из исследования после первого введения препарата Октофактор.

рием эффективности терапии у пациентов с тяжелой формой гемофилии А.

Среднее значение повышения активности FVIII (K-value) через 30 мин после введения препарата Октофактор составило $1,89 \pm 0,48$ МЕ/дл на МЕ/кг ($1,41-3,26$ МЕ/дл на МЕ/кг), что свидетельствует о хороших фармакокинетических свойствах препарата у подростков с тяжелой гемофилией А.

Исследование международного нормализованного отношения, концентрации D-димера и титра ингибитора к FVIII на этапе скрининга

У всех пациентов, включенных в исследование, МНО на этапе скрининга было в пределах нормы. Среднее значение МНО составило $1,06 \pm 0,05$. Концентрация D-димера также была в пределах нормы. На момент начала исследования и в анамнезе у всех 12 пациентов, включенных в исследование, в ходе скринингового обследования отсутствовали ингибирующие антитела к FVIII (титр менее 0,6 БЕ по результатам пробы Ниймеген).

Эффективность

На фоне профилактического лечения препаратом Октофактор было зарегистрировано 17 эпизодов кровотечений у 6 (54,5 %) из 11 пациентов. У 1 больного наблюдался 1 геморрагический эпизод, у 3 было по 2 геморрагических эпизода, у 1 пациента — 3, у 1 — 7. Среднее количество эпизодов кровотечений у 11 больных за весь период наблюдения составило $1,55 \pm 2,12$. Из 17 геморрагических эпизодов 14 (82,4 %) кровотечений были посттравматическими, 3 (17,6 %) — спонтанными. Среднее количество эпизодов спонтанных кровотечений, возникших в течение 48 ч после введения препарата Октофактор за весь период исследования (основной критерий эффективности), составило $0,27 \pm 0,65$, что свидетельствовало о низкой частоте обострений геморрагического синдрома на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор у подростков с тяжелой гемофилией А.

Средняя длительность геморрагических эпизодов, наблюдавшихся в ходе исследования, составила $1,65 \pm 0,79$ (1–4) дня, длительность спонтанных кровотечений достигала 1–2 дней.

В зависимости от степени тяжести геморрагические эпизоды распределились следующим образом: легкие — 10 (58,8 %) эпизодов, средней степени тяжести — 5 (29,4 %), тяжелые — 2 (11,8 %) (табл. 7). Среди спонтанных кровотечений отмечались только легкие и среднетяжелые, среди посттравматических кровотечений преобладали среднетяжелые (8, или 57,1 %), также встречались легкие и тяжелые кровотечения — 4 (28,6 %) и 2 (14,3 %) эпизода соответственно (см. табл. 7).

Таблица 7. Тяжесть кровотечений у подростков с тяжелой гемофилией А, зарегистрированных на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор

Степень тяжести кровотечения	Спонтанные кровотечения		Посттравматические кровотечения		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкая	1	33,3	4	28,6	5	29,4
Средняя	2	66,7	8	57,1	10	58,8
Тяжелая	0	0	2	14,3	2	11,8
Итого	3	100	14	100	17	100

Локализация кровотечений, развившихся у подростков с тяжелой гемофилией А на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор, представлена в табл. 8. Чаще всего регистрировались гемартрозы правого локтевого сустава (7, или 41,2 %), реже — левого локтевого, правого коленного (по 3 эпизода), правого голеностопного суставов (2 эпизода). В 1 случае наблюдалась гематома правой голени, в другом случае — носовое кровотечение. Среди спонтанных кровотечений у 1 пациента был зарегистрирован гемартроз левого локтевого сустава, у другого больного — 2 кровоизлияния в правый локтевой сустав.

Таблица 8. Локализация кровотечений у подростков с тяжелой гемофилией А, зарегистрированных на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор

Локализация кровотечения	Количество эпизодов	
	абс.	%
Гематома правой голени	1	5,9
Левый локтевой сустав	3	17,6
Носовое кровотечение	1	5,9
Правый голеностопный сустав	2	11,8
Правый коленный сустав	3	17,6
Правый локтевой сустав	7	41,2
<i>Всего</i>	<i>17</i>	<i>100</i>

Среди всех зарегистрированных кровотечений 16 (94,1 %) были внутренними и 1 (5,95 %) – наружным.

Для купирования кровотечений Октофактор применяли в дозах от 1750 до 4000 МЕ с кратностью от 1 до 4 введений. Наиболее часто препарат вводили в дозе 2000 МЕ: однократно в 5 случаях, дважды для купирования кровотечения в 5 наблюдениях.

Большинство геморрагических эпизодов (9, или 52,9 %) были купированы одним введением препарата Октофактор, для купирования 6 (35,3 %) эпизодов потребовалось 2 введения препарата и только в единичных случаях (2, или 11,8 %) было необходимо вводить препарат 3 или 4 раза. Среднее количество введений препарата Октофактор для купирования 1 геморрагического эпизода составило $1,6 \pm 0,86$.

Для купирования 8 (47,1 %) эпизодов кровотечений потребовалось ввести 4000 МЕ препарата Октофактор, для купирования 5 (29,4 %) эпизодов кровотечений – 2000 МЕ препарата Октофактор. Для купирования 1 эпизода кровотечения в среднем было необходимо $3808,8 \pm 2022,4$ МЕ препарата Октофактор. Для купирования всех геморрагических эпизодов у 1 пациента в среднем было необходимо $10\,791,7 \pm 7173,6$ МЕ препарата Октофактор. Для купирования спонтанного кровотечения 1 больному потребовалось ввести 1750 МЕ препарата Октофактор, у другого пациента 1 эпизод спонтанного кровотечения был купирован однократным введением 2000 МЕ препарата Октофактор, а для купирования другого эпизода спонтанного кровотечения больному потребовалось двукратное введение препарата в дозе 2000 МЕ.

Во время 2, 3 и 4-го визитов остаточная активность FVIII через 48 ч после введения препарата Октофактор была 2 % и более (дополнительный критерий эффективности) у подавляющего большинства подростков с тяжелой гемофилией А: во время 2-го визита

число таких подростков было 7 (63,6 %), во время 3-го визита – 10 (90,9 %), во время 4-го – 9 (81,1 %).

Среднее количество дней введения препарата Октофактор у подростков с тяжелой гемофилией А составило $62,82 \pm 4,92$ (медиана – 64 дня, разброс – 53–69 дней, в общей сложности – 691 день).

Общее количество препарата Октофактор, введенного для профилактики кровотечений (дополнительный критерий эффективности), составило 1 500 500 МЕ; каждому подростку с тяжелой гемофилией А для профилактики кровотечений в среднем было введено $136\,409,09 \pm 31\,437,09$ МЕ препарата Октофактор. Общее количество препарата Октофактор, введенного для остановки кровотечений, составило 64 750 МЕ. Каждому подростку с тяжелой гемофилией А для остановки развившихся кровотечений в среднем было введено $5886,36 \pm 7582,35$ МЕ препарата Октофактор. Всего для профилактики и купирования кровотечений было введено 1 565 250 МЕ препарата Октофактор. Каждому подростку с тяжелой гемофилией А для профилактики и остановки развившихся кровотечений в среднем было введено $142\,295,45 \pm 35\,793,997$ МЕ препарата Октофактор.

Данные по оценке эффективности препарата Октофактор суммированы в табл. 9.

Таким образом, в результате профилактического введения препарата Октофактор у подавляющего большинства подростков с тяжелой гемофилией А удалось поддерживать остаточную активность FVIII 2 % и более, что привело к редкому возникновению спонтанных кровотечений. Небольшая частота и тяжесть развившихся кровотечений, быстрое их купирование с помощью непродолжительного введения препарата Октофактор в невысоких дозах свидетельствуют об эффективности препарата как для профилактики, так и для остановки кровотечений у подростков с тяжелой гемофилией А.

Безопасность

В ходе профилактического применения препарата Октофактор и при лечении по требованию каких-либо значимых изменений в объективном статусе пациентов не наблюдалось, показатели функции жизненно важных органов оставались стабильными.

Во время проведения скрининга и последующего обследования средние значения показателей общего и биохимического анализов крови не выходили за пределы референсных значений локальных лабораторий. При анализе индивидуальных показателей общего анализа крови у 1 пациента во время скрининга отмечалось повышение количества эозинофилов до 8 %. Во время 2-го визита оно было нормальным, однако во время 3-го визита отмечалось повторное повышение их количества до 7 %, во время 4-го визита

Таблица 9. Эффективность препарата Октофактор у подростков с тяжелой гемофилией А

Показатель	Значение показателя
Количество кровотечений	
абсолютное	17
среднее (M ± SD)	1,55 ± 2,12
разброс	1–7
Количество спонтанных кровотечений (основной критерий эффективности)	
абсолютное	3
среднее (M ± SD)	0,27 ± 0,65
разброс	1–2
Длительность эпизодов кровотечений, дни	
среднее (M ± SD)	1,65 ± 0,79
разброс	1–4
Количество введений препарата для купирования 1 геморрагического эпизода (дополнительный критерий эффективности)	
среднее (M ± SD)	1,6 ± 0,86
разброс	1–4
Среднее количество препарата для купирования 1 эпизода кровотечения (M ± SD), ME	3808,8 ± 2022,4
Среднее количество препарата для купирования всех эпизодов кровотечений у 1 пациента (M ± SD), ME	10 791,7 ± 7173,6
Общее количество препарата, введенного для профилактики кровотечений (дополнительный критерий эффективности), ME	1 500 500
Общее количество препарата, введенного для остановки кровотечений (дополнительный критерий эффективности), ME	64 750

оно вновь нормализовалось. У другого пациента во время 3-го визита было зарегистрировано повышение количества моноцитов до 20 %, которое нормализовалось к 4-му визиту и составило 9 %.

У 1 больного на этапе скрининга отмечалось повышение концентрации общего билирубина за счет прямого билирубина, которое сохранялось в ходе всего исследования. Данные отклонения исследуемых показателей были интерпретированы как НЯ легкой степени, имеющие сомнительную связь с введением препарата.

В ходе исследования были зарегистрированы 9 НЯ у 7 пациентов. У 2 больных наблюдалось по 2 НЯ, у 5 пациентов — по 1 НЯ. Весь спектр зарегистрированных НЯ за период исследования представлен

в табл. 10. Среди зарегистрированных НЯ преобладали клинические — 5 (55,6 %) случаев. У 1 пациента, который за 1 мес до включения в исследование перенес острую респираторную вирусную инфекцию, после первого введения препарата Октофактор появились боли в суставах. После обследования в стационаре была подтверждена аллергическая реакция (тест дегрануляции тучных клеток с препаратом Октофактор — 12 %). Развившаяся аллергическая реакция была расценена как серьезное НЯ легкой степени тяжести, связанное с введением препарата Октофактор. Несмотря на то, что аллергическая реакция разрешилась без последствий, она повлекла за собой отмену препарата и исключение пациента из исследования. Все остальные НЯ были несерьезными и легкими и разрешились без последствий.

Таблица 10. НЯ, зарегистрированные у подростков с тяжелой гемофилией А, которые получали препарат Октофактор

НЯ	Количество НЯ	
	абс.	%
Клинические		
аллергическая реакция	1	11,1
кашель	1	11,1
острая респираторная вирусная инфекция	1	11,1
ринит	2	22,2
Лабораторные		
повышение общего билирубина	1	11,1
моноцитоз	1	11,1
эозинофилия	2	22,3

Лабораторные НЯ (4, или 44,4 % случаев) были легкими и несерьезными. Их связь с введением препарата Октофактор во всех случаях была сомнительной.

Таким образом, характер НЯ и причинно-следственная связь с введением препарата, выявленные в исследовании, свидетельствуют о безопасности применения препарата Октофактор у подростков с гемофилией А.

В ходе проведения исследования ни у одного из подростков с тяжелой гемофилией А не было зарегистрировано повышения титра ингибитора к FVIII (у всех пациентов титр был равен 0). Таким образом, полученные результаты указывают на низкую иммуногенность препарата Октофактор.

Тромбоэмболических осложнений не зарегистрировано.

Выводы

1. Применение препарата Октофактор в дозе 30–40 МЕ/кг для профилактики геморрагических эпизодов у подростков с тяжелой гемофилией А позволило поддерживать остаточную активность FVIII 2 % и более, что нашло свое отражение в низкой частоте ($0,27 \pm 0,65$ случая) развития спонтанных кровотечений (легких или среднетяжелых).

2. Использование препарата Октофактор в стан-

дартных дозах быстро и эффективно купировало развившиеся геморрагические эпизоды у подростков с тяжелой гемофилией А (для купирования 1 геморрагического эпизода в среднем требовалось $1,6 \pm 0,86$ введения препарата).

3. Терапия препаратом Октофактор у подростков с тяжелой гемофилией А не сопровождалась развитием токсических, тромбогенных и иммуногенных реакций, зафиксирован 1 случай развития аллергической реакции на препарат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тарасова И.С. Новый отечественный рекомбинантный препарат для лечения гемофилии А (по итогам презентации препарата Октофактор, Москва, 11 ноября 2012 г.). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013;12(1):13–7. [Tarasova I.S. A new Russian recombinant drug for hemophilia A treatment (summing up the results of Octofactor presentation, Moscow, November 11, 2012). Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2013;12(1):13–7. (In Russ.)].
2. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В. и др. 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. [Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Octofactor in patients with hemophilia A: Results of phase I clinical study. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2013;12(2):30–7. (In Russ.)].
3. Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю. 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. [Davydkin I.L., Andreeva T.A., Zorenko V.Yu. et al. Efficiency and safety of Octofactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 1 of phase II–III clinical trial. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2013;12(3):29–37. (In Russ.)].
4. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013;12(4):31–7. [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L. et al. Efficiency and safety of Octofactor in the treatment of patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 2 of phase II–III clinical trial. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2013;12(4):31–7. (In Russ.)].
5. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Rumyantsev A.G., Rumyantsev S.A., Chernov V.M. Hemophilia in practice of doctors of various specialties. M.: GEOTAR-Media, 2013. (In Russ.)].
- Воробьев А.И., Плющ О.П., Баркаган З.С. и др. Протокол ведения больных «Гемофилия». Проблемы стандартизации в здравоохранении 2006;3:18–74. [Vorobev A.I., Plyushch O.P., Barkagan Z.S. et al. Protocol for Patients' Management "Hemophilia". Problemy standartizatsii v zdravookhranении = Problems of Standardization in Healthcare 2006;3:18–74. (In Russ.)].