

Анализ полиморфизмов в гене *TPMT* у детей с острым лейкозом на территории Красноярского края

А.А. Карнюшка¹, Т.Н. Субботина^{1,2}, Р.В. Шайхутдинова¹, М.В. Борисова², С.М. Лобанова², Т.Г. Кадричева²,
Н.А. Абель², Т.И. Булава², Е.А. Караваева², Е.А. Гусейнова², Л.М. Окладникова²

¹ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет»; Россия, 660041, Красноярск, пр. Свободный, 79; ²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; Россия, 660074, Красноярск, ул. Академика Киренского, 2А

Контактные данные: Анастасия Александровна Карнюшка miss.anastasia-box@yandex.ru

Введение. Лейкозы у детей составляют 40 % всех злокачественных новообразований в возрасте до 15 лет. Определение генетического портрета пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) помогает выявить полиморфизмы в генах, ответственных за метаболизм лекарственных препаратов, входящих в стандартные протоколы лечения.

Материалы и методы. В анализ частоты встречаемости полиморфизма гена *TPMT* включен 51 ребенок с подтвержденным диагнозом ОЛЛ. Выявление полиморфизмов *TPMT**2, *TPMT**3A и *TPMT**3 проводили с использованием набора реагентов «АмплиСенс® Пироскрин» и «ФАРМА-скрин-2б».

Результаты. Из 51 пациента полиморфизмы в гене *TPMT* обнаружены у 6 (11,8 %) детей. Из них 4 пациента имеют варианты аллели *TPMT**3A и *TPMT**3C и 2 пациента только *TPMT**3C. Из 6 пациентов с полиморфизмом гена *TPMT* у 2 имеется транслокация t(12;21).

Ключевые слова: генетический полиморфизм, тиопуринометилтрансфераза, транслокации, острый лимфобластный лейкоз, меркаптопурин, дети

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-56-59

Analysis of polymorphisms in the *TPMT* gene in children with acute leukemia in the Krasnoyarsk Territory

A.A. Karnyushka¹, T.N. Subbotina^{1,2}, R.V. Shaikhutdinova¹, M.V. Borisova², S.M. Lobanova²,
T.G. Kadrichева², N.A. AbeP, T.I. Bulava², E.A. Karavaeva², E.A. Guseynova², L.M. Okladnikova²

¹Siberian Federal University; 79 Svobodny pr., 660041, Krasnoyarsk, Russia; ²Krasnoyarsk Regional Clinical Center of the Protection of the Maternal and Childhood; 2A Akademika Kirenskogo St., 660074, Krasnoyarsk, Russia

Introduction. Leukemia accounts for 40 % of all malignant neoplasms under the age of 15 years in children. Determination of the genetic portrait of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) helps to identify polymorphisms in the genes responsible for the metabolism of drugs included in standard treatment protocols.

Materials and methods. 51 children with confirmed diagnosis of acute lymphoid leukemia (ALL) were included in the analysis of the frequency of polymorphism of *TPMT* gene. The detection of polymorphisms *TPMT**2, *TPMT**3A and *TPMT**3 was performed using a set of reagents "AmpliSens® Pyroskrin" & "FARMA-screen-2b".

Results. Polymorphisms in the *TPMT* gene of 51 patients were found in 6 (11.8 %) children. Of these, 4 patients have variant alleles *TPMT**3A and *TPMT**3C and 2 patients have only *TPMT**3C. Of the 6 patients with *TPMT* polymorphism, two have a translocation t(12;21).

Key words: genetic polymorphism, thiopurine S-methyltransferase, translocations, acute lymphoblastic leukemia, mercaptopurine, children

Введение

Лейкоз у детей — злокачественное заболевание кроветворной системы, характеризующееся опухолевой пролиферацией незрелых клеток — предшественников лейкоцитов. В структуре онкологических заболеваний у детей лейкозы занимают ведущее место и составляют 40 % всех злокачественных новообразований в возрасте до 15 лет. На острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) приходится 80 % случаев заболевания [1, 2].

Стандартные протоколы лечения детей с ОЛЛ включают различные цитотоксические препараты. Сила токсических реакций у детей с ОЛЛ зачастую

зависит от генетического портрета, т. е. комбинации генных полиморфизмов, опосредующих метаболизм лекарственных средств [3]. Наиболее клинически значимым и изученным препаратом при лечении ОЛЛ является 6-меркаптопурин. Меркаптопурин принадлежит к семейству тиопуриновых антиметаболитов, которые инактивируются ферментом тиопуринометилтрансферазой (*TPMT*) [4, 5].

Активность *TPMT* характеризуется огромной популяционной вариабельностью: у 90 % людей наблюдается нормальный уровень активности фермента, в то время как примерно у 10 % (в среднем у 1 из

300 человек) выражена недостаточность ферментативной активности *TPMT*. Низкая активность *TPMT* приводит к увеличению концентрации тиогуаниновых нуклеотидов в гемопоэтических клетках, которые, встраиваясь в молекулу ДНК, угнетают кроветворение, вызывая миелосупрессию при лечении стандартными дозами тиопуринов [6, 7]. Известно, что у детей с ОЛЛ при химиотерапии недостаточность *TPMT* вызывала угрожающее жизни угнетение кроветворения, вследствие чего гомозиготам по вариантным аллелям требовалось снижение дозы в 10 раз, гетерозиготам — в 2 раза. Кроме того, возрастал риск развития вторичных опухолей [8–10]. На сегодняшний день идентифицировано более 25 вариантов аллелей, которые кодируют фермент с пониженным уровнем активности белка [5]. Наиболее интенсивно изучаемыми в отношении не только молекулярных механизмов, но и клинических проявлений являются варианты аллели *TPMT*2* (Ala80Pro), *TPMT*3A* (Ala154Thr и Tyr240Cys) и *TPMT*3C* (Tyr240Cys) [8, 11].

Отмечается выраженная вариабельность встречаемости дефицита *TPMT* в зависимости от этнической принадлежности, в европейской популяции [9]. В российской популяции в центральных регионах частоты распределения данных аллелей составляют 0,2 % (*TPMT*2*); 4,5 % (*TPMT*3A*); 0,8 % (*TPMT*3C*) [6, 7]. В Красноярском крае подобные исследования не проводились. Таким образом, определение частотных характеристик носительства гена *TPMT* у детей с ОЛЛ на территории Красноярского края является актуальным для изучения влияния генетического полиморфизма *TPMT* на переносимость проводимой терапии и ее исходы.

Целью настоящей работы явилось выявление полиморфизмов в гене *TPMT* у детей с острым лейкозом в Красноярском крае.

Материалы и методы

В анализ частоты встречаемости полиморфных аллелей гена *TPMT* включен 51 ребенок с подтвержденным диагнозом ОЛЛ. Пациенты находились на стационарном лечении в отделении онкологии и гематологии КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» в разные периоды с 09.2012 по 12.2017 и получали лечение по протоколам ALL-BFM-2002, ALL-MB-2008 и ALL-MB-2015. Средний возраст пациентов составил 10 ± 5 лет (медиана возраста — 10 лет). Выявление полиморфизмов *TPMT*2* (rs1800462), *TPMT*3A* (rs1800460) и *TPMT*3C* (rs1142345) проводили с использованием набора реагентов «АмплиСенс® Пироскрин» и «ФАРМА-скрин-26». Методика детекции генетических полиморфизмов включает следующие этапы: выделение ДНК из клинического материала; амплификация фрагмента, содержащего полиморфный

генетический локус, с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР); пробоподготовка ПЦР-продукта; иммобилизация ПЦР-продукта на твердой поверхности и отжиг секвенирующего праймера в области анализируемого генетического локуса; секвенирование ПЦР-продукта — проведение реакции пиросеквенирования и анализ полученных результатов. Анализ продуктов амплификации проводили автоматически на приборе PyroMark Q24 (версия программного обеспечения — 2.0.6).

Результаты и обсуждение

Среди 51 ребенка, обследованного на наличие генетического полиморфизма *TPMT*, 6 имели полиморфные аллели гена *TPMT* (таблица), что согласуется с литературными данными [6, 7]. Из них 4 пациента имеют полиморфизм *TPMT*3A* и 2 — *TPMT*3C*. Нужно отметить, что у 12 больных, включенных в анализ на наличие полиморфизма *TPMT*, имелись выявленные нами ранее транслокации, ассоциированные с ОЛЛ [12]. Из 12 пациентов у 3 (25 %) был обнаружен полиморфизм в гене *TPMT*: у 2 — с транслокацией t(12;21) *ETV6/RUNX1* и у 1 больного — с t(4;11) *TCF3/PBX1*. Пациенту с полиморфным аллелем гена *TPMT* и транслокацией t(4;11) *TCF3/PBX1* была сделана пересадка костного мозга в Израиле, поэтому он не принимал меркаптопурин на этапах поддерживающей терапии.

Анализ полиморфизма гена *TPMT* у детей с ОЛЛ на территории Красноярского края

Analysis of *TPMT* gene polymorphism in children with acute lymphoblastic leukemia in the Krasnoyarsk Territory

Генотип <i>TPMT</i> Genotype <i>TPMT</i>	Число пациентов, n = 51 (%) Number of patients
W/W (гомозиготный «дикий» тип <i>TPMT*1</i>) (homozygous "wild" type <i>TPMT*1</i>)	45 (88,2)
W/M (мутантный гетерозиготный тип <i>TPMT*2</i> , <i>TPMT*3A</i> и <i>TPMT*3C</i>) (mutant heterozygous type <i>TPMT*2</i> , <i>TPMT*3A</i> & <i>TPMT*3C</i>)	6 (11,8) из них: 6 (11,8) of them: <i>TPMT*2</i> — 0 (0) <i>TPMT*3A</i> — 4 (66,7) <i>TPMT*3C</i> — 2 (33,3)
M/M (мутантный гомозиготный тип <i>TPMT*2</i> , <i>TPMT*3A</i> и <i>TPMT*3C</i>) (mutant homozygous type <i>TPMT*2</i> , <i>TPMT*3A</i> & <i>TPMT*3C</i>)	0 (0)

Распространенность полиморфных аллелей в гене *TPMT* у детей в Красноярском крае в целом соответствует частоте встречаемости в европейской популяции [6]. Согласно ранее проведенным исследованиям, Н.В. Чуповой [13] была описана корреляция между полиморфизмом в гене *TPMT* и транслокацией t(12;21) *ETV6/RUNX1*. В группе больных ОЛЛ выяв-

лена достоверно более высокая частота встречаемости транслокации $t(12;21)$ *ETV6/RUNX1* у пациентов с полиморфизмом в гене *TPMT* по сравнению с пациентами без полиморфизма. Прогностическое значение такого случая в литературе не описано. В проведенном нами исследовании на наличие полиморфизма в гене *TPMT* из 6 больных с транслокацией $t(12;21)$ *ETV6/RUNX1* у 2 был обнаружен полиморфизм в гене *TPMT*. У обнаруженных нами 5 пациентов с полиморфными аллелями, находящихся на этапах поддерживающей терапии тиопуринами, наблюдалась корректировка дозы в зависимости от уровня лейкоцитов по схеме, изложенной в протоколе.

Литературные данные свидетельствуют о том, что пациенты с ОЛЛ и низкой активностью *TPMT* имеют повышенный риск развития лекарственно-индуцируемых опухолей [8, 12]. У 6 больных со сниженной активностью гена *TPMT* из нашей выборки на данный момент не наблюдалось развития проявлений вторичных опухолей.

Заключение

Ответ пациентов с ОЛЛ на применение меркаптопурина зависит от их генетического портрета. У 6 из 51 обследованных нами больных ОЛЛ обнаружены полиморфные аллели в гене *TPMT*. У 2 из них имеется транслокация $t(12;21)$ *ETV6/RUNX1*. На этапах под-

держивающей терапии при применении стандартных доз меркаптопурина у 5 пациентов с полиморфными аллелями гена *TPMT* наблюдалась корректировка дозы в зависимости от уровня лейкоцитов по схеме, изложенной в протоколе. У больных с полиморфизмами гена *TPMT* развития лекарственно-индуцируемых опухолей не наблюдалось. Тестирование на наличие генетических полиморфизмов в гене *TPMT* должно проводиться как можно раньше во избежание развития эпизодов гематотоксических осложнений в процессе лечения ОЛЛ, а также в целях индивидуального подбора дозы препарата, снижения риска развития вторичных опухолей и улучшения исходов у пациентов. Результаты по изучению полиморфных аллелей гена *TPMT* должны быть использованы для персонализации терапии и предотвращения негативных последствий лечения злокачественных новообразований у детей.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):225–49. doi: 10.3322/caac.20006.
2. Mullighan C.G. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:389–96. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.389.
3. Имянитов Е.Н., Моисеенко В.М. Применение молекулярно-генетического анализа для выбора противоопухолевой цитостатической терапии. *Онкогематология* 2007;3:4–8. [Imyanitov E.N., Moiseenko V.M. The use of molecular genetic analysis for the selection of antitumor cytostatic therapy. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2007;3:4–8. (In Russ.)].
4. Моисеев А.А. Роль фармакогенетики в индивидуализации противоопухолевой химиотерапии. *Фарматека* 2013;8:15–20. [Moiseev A.A. The role of pharmacogenetics in the individualization of antitumor chemotherapy. *Farmateka = Pharmateka* 2013;8:15–20. (In Russ.)].
5. Wang L., Pellemounter L., Weinshilboum R. et al. Very important pharmacogene summary: thiopurine S-methyltransferase. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20(6):401–5. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283352860.
6. Наседкина Т.В. Анализ генетических изменений у человека в норме и при различных заболеваниях с использованием биологических микрочипов. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. [Nasedkina T.V. Analysis of genetic changes in humans in normal and with various diseases using biological microchips. Thesis abstract of ... Ph. D. Med. Moscow, 2010. (In Russ.)].
7. Samochatova E.V., Chupova N.V., Rudneva A. et al. TPMT genetic variations in populations of the Russian Federation. *Pediatric Blood Cancer* 2009;52(2):203–8. doi: 10.1002/pbc.21837.
8. Gervasini G., Vagace J.M. Impact of genetic polymorphisms on chemotherapy toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Genet* 2012;3:249. doi: 10.3389/fgene.2012.00249.
9. Петина О.В., Зборовская А.А., Матевосян М.Л. и др. Клиническое значение полиморфизма гена тиопуринметилтрансферазы у детей с острым лимфобластным лейкозом при проведении программной терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2017;4(2):78–84. [Petina O.V., Zborovskaya A.A., Matevosyan M.L. et al. Clinical significance of polymorphism of thiopurine methyltransferase gene in children with acute lymphoblastic leukemia during programmed therapy. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Children Hematology and Oncology* 2017;4(2):78–84. (In Russ.)].
10. Петина О.В., Зборовская А.А. Случай развития второй опухоли у ребенка с острым лимфобластным лейкозом и генетическим полиморфизмом тиопуринметилтрансферазы и метиленте трагидрофолатредуктазы. *Онкологический журнал* 2017;11(2):42. [Petina O.V., Zborovskaya A.A. The case of development of a second tumor in a child with acute lymphoblastic leukemia and genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and methylenetetrahydrofolate reductase. *Onkologicheskii zhurnal = Oncohematology* 2017;11(2):42. (In Russ.)].
11. Tai H.L., Fessing M.Y., Bonten E.J. et al. Enhanced proteasomal degradation of mutant human thiopurine S-methyltransferase (TPMT) in mammalian cells: mechanism for TPMT protein deficiency inherited by *TPMT*2*, *TPMT*3A*, *TPMT*3B* or *TPMT*3C*. *Pharmacogenetics* 1999;9(5):641–50. PMID: 10591545.
12. Субботина Т.Н., Карнюшка А.А., Шайхутдинова Р.В. и др. Опыт определения хромосомных aberrаций и мутаций *JAK2 V617F* у детей с острым лейкозом в Красноярском крае. *Клиническая лабораторная диагностика* 2016;61(9):602. [Subbotina T.N., Karnyushka A.A., Shaykhutdinova R.V. et al. Experience in the determination of chromosome aberrations and mutations *JAK2 V617F* in children with acute leukemia in the Krasnoyarsk Territory. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2016;61(9):602. (In Russ.)].
13. Чупова Н.В., Самочатова Е.В., Руднева А.Е. и др. Генетический полиморфизм тиопурин-S-метилтрансферазы в лечении детей с острым лимфобластным лейкозом. *Гематология и трансфузиология* 2005;50(60):3–9. [Chupova N.V., Samochatova E.V., Rudneva A.E. et al. Genetic polymorphism of thiopurine-S-methyltransferase and treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Gematologiya i transfusiologiya = Hematology and Transfusion* 2005;50(60):3–9. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 30.03.2018. Принята в печать: 06.07.2018.

Article was received by the editorial staff: 30.03.2018. Accepted for publication: 06.07.2018.

РЖДГиО



Подписка на журнал для стран СНГ

Уважаемые коллеги, появилась возможность оформить **ПЛАТНУЮ** подписку на «Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)» для стран ближнего зарубежья и СНГ!

Вы можете воспользоваться любым удобным ресурсом для онлайн-оформления данной услуги:

• www.pressa-rf.ru — официальный сайт объединенного каталога «Пресса России»;

• www.press-med.ru — интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;

• <https://www.akc.ru> — агентство по распространению зарубежных изданий.

Или прийти в любое почтовое отделение Почты России и оформить подписку по каталогу «Пресса России». Индекс издания — 93505.

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

Т.А. Андреева¹, В.Ю. Зоренко², И.Л. Давыдкин³, В.Н. Константинова¹, О.Э. Залепухина¹,
Н.И. Климова¹, А.В. Ким¹, Г.В. Мишин², А.В. Кречетова², И.В. Куртов³, М.С. Шамина³,
О.А. Гусякова³, М.В. Курапова³, А.М. Шустер⁴, Д.А. Кудлай⁴

¹СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», Городской центр по лечению гемофилии; Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4; ³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁴АО «ГЕНЕРИУМ»; Россия, 123317, Москва, ул. Тестовская, 10

Контактные данные: Татьяна Андреевна Андреева spbhc@msn.com

Актуальность. Разработка нового рекомбинантного препарата фактора свертывания крови VIII является перспективным шагом к оптимизации лечения гемофилии А. Внедрению нового препарата в клиническую практику предшествует проведение клинических исследований для оценки его эффективности и безопасности.

Материалы и методы. Изучены эффективность и безопасность отечественного рекомбинантного фактора свертывания крови VIII (FVIII) с удаленным В-доменом (мороктокого альфа, Октофактор®, АО «ГЕНЕРИУМ») при профилактическом лечении 31 пациента в возрасте от 21 года до 52 лет с тяжелой гемофилией А. Октофактор вводили в дозе 40 ± 5 МЕ/кг 3 раза в неделю с интервалом не менее 48 ч в течение 21 ± 1 нед.

Результаты. Эффективность терапии оценивали у 30 пациентов, поскольку 1 больной отказался от участия в исследовании после 1-й инъекции исследуемого препарата. На фоне профилактического лечения препаратом Октофактор было зарегистрировано 43 эпизода кровотечений у 11 пациентов. Среднее количество эпизодов кровотечений составило $1,4 \pm 2,58$. Из 43 геморрагических эпизодов 9 (20,9 %) кровотечений были посттравматическими, 34 (79,1 %) — спонтанными. Среднее количество эпизодов спонтанных кровотечений (основной критерий эффективности) составило $1,13 \pm 2,19$, что свидетельствовало о низкой частоте обострений геморрагического синдрома на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор. Среди всех зарегистрированных геморрагических эпизодов 6 (14 %) были легкими, 37 (86 %) — среднетяжелыми. Среди спонтанных кровотечений 6 (17,6 %) эпизодов были легкими и 28 (82,4 %) — среднетяжелыми. Все посттравматические кровотечения были среднетяжелыми. Подавляющее большинство (36, или 83,7 %) геморрагических эпизодов были купированы одним введением препарата Октофактор. Среднее количество введений препарата Октофактор для купирования 1 геморрагического эпизода составило $1,2 \pm 0,56$, 1 эпизода спонтанного кровотечения — $1,2 \pm 0,59$. Для купирования 1 эпизода кровотечения в среднем было необходимо ввести $3534,9 \pm 2329,02$ МЕ препарата Октофактор. У подавляющего большинства пациентов с тяжелой гемофилией А (83,3—86,7 %) остаточная активность FVIII через 48 ч после введения препарата Октофактор была 1 % и более. Общее количество препарата Октофактор, введенного для профилактики кровотечений, составило 6 107 000 МЕ, для остановки кровотечений — 152 000 МЕ. Безопасность терапии оценивали у 31 пациента. У 17 больных были зарегистрированы 25 нежелательных явлений (НЯ). Среди них преобладали лабораторные, не связанные с применением исследуемого препарата, — 23 (92 %) случая. У 1 пациента во время 1-го введения препарата Октофактор отмечались тошнота и неприятный привкус во рту, в связи с чем он отказался от дальнейшего участия в исследовании. Связь данных 2 НЯ с исследуемым препаратом была расценена как определенная. Такие НЯ являются ожидаемыми и описаны в инструкции к препарату. Все НЯ были несерьезными и легкими и разрешились без последствий. Тромбоэмболических осложнений и иммуногенных реакций зарегистрировано не было.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Октофактор как для профилактики, так и для остановки кровотечений у взрослых пациентов с тяжелой гемофилией А.

Ключевые слова: пациенты старше 18 лет, гемофилия А, рекомбинантный препарат фактора VIII с удаленным В-доменом, Октофактор, профилактическое лечение, эффективность, безопасность

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-60-73

Efficacy and safety of the drug Octofactor in prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A

T.A. Andreeva¹, V.Yu. Zorenko², I.L. Davydkin³, V.N. Konstantinova¹, O.E. Zalepukhina¹,
N.I. Klimova¹, A.V. Kim¹, G.V. Mishin², A.V. Krechetova², I.V. Kurtov³, M.S. Shamina³,
O.A. Gussyakova³, M.V. Kurapova³, A.M. Shuster⁴, D.A. Kudlay⁴

¹City polyclinic № 37, City center for the treatment of hemophilia; 6 Gorokhovaya St., Saint Petersburg, 191186, Russia;

²National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyi Zykovskiy proezd, Moscow, 125167, Russia;

³Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia;

⁴JSC "GENERIUM"; 10 Testovskaya St., Moscow, 123317, Russia

Relevance. The development of a new recombinant blood coagulation factor VIII preparation is a promising step towards optimizing the treatment of hemophilia A. An introduction of a new medication into clinical practice precedes a clinical trials to evaluate the efficacy and safety.

Materials and methods. The efficacy and safety of the domestic recombinant B-domain deleted blood coagulation factor VIII (FVIII) (morotocog alfa, Octofactor®, JSC "GENERIUM") were studied in the preventive treatment of 31 patients aged 21 to 52 years with severe haemophilia A. The Octofactor was administered in doses of 40 ± 5 IU/kg 3 times per week at intervals of at least 48 hours for 21 ± 1 weeks.

Results. The efficacy of therapy was evaluated in 30 patients, since 1 patient refused to participate in the trial after the first injection of the study medication. There were registered 43 episodes of bleeding among 11 patients in the course of the preventive treatment with Octofactor. The average number of bleeding episodes was 1.4 ± 2.58 . There were 43 bleeding episodes, 9 (20.9 %) of them were posttraumatic, 34 (79.1 %) of them were spontaneous. The average number of the spontaneous bleeding episodes (a major criterion of the efficacy) was 1.13 ± 2.19 , which showed a low incidence of exacerbations of the hemorrhagic syndrome in the course of preventive treatment with Octofactor. Among all registered bleeding episodes there were 6 (14 %) mild episodes, 37 (86 %) moderate episodes. Among all spontaneous bleedings there were 6 mild episodes (17.6 %), 28 (82.4 %) moderate episodes. All posttraumatic bleedings were moderate. The vast majority (36, or 83.7 %) of bleeding episodes were stopped with administration of the Octofactor. The average number of administrations of the Octofactor for arresting 1 bleeding episode was 1.2 ± 0.56 , for 1 spontaneous bleeding episode – 1.2 ± 0.59 . On average, it was required to administer 3534.9 ± 2329.02 IU of the Octofactor to stop 1 episode of bleeding. In the vast majority of patients with severe hemophilia A (83.3–86.7 %), the remaining activity FVIII was 1 % or more after the administration of the Octofactor in 48 hours. The total amount of the Octofactor, introduced for the prevention of bleeding, was 6,107,000 IU, to stop bleeding – 152,000 IU. The safety of therapy was evaluated in 31 patients. There were recorded 25 adverse events (AE) in 17 patients. Among them the laboratory ones prevailed in 23 (92 %) cases, which is not associated with the use of the trial medication. There were noted nausea and an unpleasant aftertaste in the mouth in 1 patient during the first administration of the Octofactor, and therefore he refused to continue to participate in the trial. Causality 2 AE with the study drug was regarded as definite. Such AE are expected and described in the instructions to the preparation. All AE were not serious and mild and resolved without outcomes. There were no presented thromboembolic events and immunogenic reactions.

Conclusions. The obtained data testify to the efficacy and safety of the Octofactor both for preventive measures and for stopping bleeding in adult patients with severe hemophilia A.

Key words: patients over 18 years old, haemophilia A, recombinant preparation of factor VIII with B-domen deleted, Octofactor, prophylactic treatment, efficacy, safety

Актуальность

За последние десятилетия гемофилия превратилась из безнадежного и зачастую смертельного недуга в заболевание с определенной молекулярной основой, для которого доступны безопасные и эффективные методы терапии. Современные методы лечения гемофилии включают купирование геморрагических эпизодов, профилактику кровотечений с помощью заместительной терапии, генетическое консультирование семьи, физическую и психосоциальную реабилитацию для повышения качества жизни пациентов [1]. Целью профилактического лечения является перевод тяжелой гемофилии в среднетяжелую или легкую за счет регулярного (2–3 раза в неделю) введения факторов свертывания крови даже при отсутствии кровотечений. Всемирная федерация гемофилии (World Federation

of Hemophilia, WFH) рекомендует использовать профилактическое лечение для предупреждения кровотечений, прежде всего гемартрозов и кровоизлияний в мышцы, являющихся основными клиническими проявлениями гемофилии А, а, следовательно, для предотвращения разрушения суставов и сохранения костно-мышечной функции [1–7]. До недавнего времени в России в качестве заместительной терапии при лечении гемофилии использовали факторы свертывания крови (как плазматические, так и рекомбинантные) зарубежного производства, которые не всегда были доступны в достаточном количестве, что приводило к частой смене препарата у пациентов. Ситуация принципиально изменилась с появлением на российском рынке рекомбинантных факторов свертывания крови отечественного производства.

В 2010 г. АО «ГЕНЕРИУМ» (Россия) был создан препарат Октофактор® — рекомбинантный фактор свертывания крови VIII (FVIII) с удаленным В-доме-ном (B-domain deleted rFVIII—BDDrFVIII, мороктоког альфа), предназначенный для лечения гемофилии А. С момента создания препарата был проведен ряд докли-нических и клинических исследований. В ходе I фазы кли-нического исследования (протокол № КИ-15/11) были изучены фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор, вводимого од-нократно в разных дозах, у больных гемофилией А [8], а в ходе II—III фазы клинического исследования (кон-тролируемое, рандомизированное, открытое в парал-лельных группах, проспективное, многоцентровое кли-ническое исследование по протоколу № КИ-16/11) — эффективность и безопасность препарата Октофак-тор в сравнении с препаратом Октанат® (“Octapharma Pharmazeutika Produktionsges m.b.H.”, Австрия) при профилактическом лечении (1-я часть) и лечении по требованию (2-я часть) кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А [9, 10]. Указанные исследования проводились у взрослых па-циентов (старше 18 лет) и показали, что отечественный BDDrFVIII (Октофактор) по фармакокинетическим свойствам, эффективности и безопасности сопоста-вим 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 [9, 10]. На основании результатов исследования II—III фазы (протокол № КИ-16/11) Минздрав России вы-дал регистрационное удостоверение для медицинского применения препарата в РФ (ЛП-002015 от 26.02.2013). Октофактор применяется в РФ для лечения гемофи-лии А с 2013 г. Также эффективность и безопасность препарата Октофактор была изучена в ходе prospec-тивного, многоцентрового исследования IV фазы у 11 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет с тяжелой формой гемофилии А (протокол № КИ-29/14) [11].

Согласно руководству Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, ЕМА) по клиническим исследованиям препаратов FVIII от 21.07.2011 [12], общее число ранее леченых пациентов старше 12 лет, получивших не менее 50 вве-дений исследуемого препарата, должно составлять по меньшей мере 50 человек. С учетом уже имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата Октофактор при профилактическом лечении средне-тяжелой и тяжелой гемофилии А у 9 пациентов стар-ше 18 лет (протокол № КИ-16/11) [9] и у 11 больных в возрасте от 12 до 18 лет (протокол № КИ-29/14) [11] проведено дальнейшее изучение эффективности и безопасности препарата Октофактор у 30 ранее ле-ченых пациентов с тяжелой формой гемофилии А в рамках IV фазы клинических исследований.

Данная статья посвящена результатам проспектив-ного, многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности препарата Октофак-тор у больных тяжелой гемофилией А (IV фаза, прото-кол № КИ-30/14).

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность препарата Октофактор для профилактики развития кровотечений.
2. Оценить эффективность препарата Октофак-тор 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.

Материалы и методы

Исследование проводили в соответствии с этиче-скими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 г.), Федераль-ными законами РФ «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 и «Об основах ох-раны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ от 21.11.2011, Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утвержден Приказом Федерального агент-ства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232-ст).

Каждый пациент до начала исследования получил информационный листок с описанием исследования и дал добровольное письменное подтверждение свое-го согласия на участие в нем.

В исследовании приняли участие 3 центра: Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) гематологии (ранее Гематологиче-ский научный центр) Минздрава России (Москва), главный исследователь — руководитель отдела ге-мофилии и других коагулопатий д.м.н., профессор В.Ю. Зоренко; Городская поликлиника № 37 (Санкт-Петербург), главный исследователь — заве-дующая Городским центром по лечению гемофилии к.м.н. Т.А. Андреева; Самарский государственный ме-дицинский университет (СамГМУ) Минздрава Рос-сии, главный исследователь — заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и ин-тенсивной терапии д.м.н., профессор И.Л. Давыдкин.

Ожидаемая продолжительность участия пациентов в исследовании эффективности и безопасности пре-парата Октофактор составляла 21 ± 1 нед с момента 1-го введения препарата (визит 1) до последнего 4-го визита, но не менее 50 дней введения исследуемого препарата. При необходимости период лечения мог быть увеличен на срок, необходимый для выполнения

50 введений исследуемого препарата пациенту. Дата начала исследования — 25.09.2014, дата окончания исследования — 27.05.2015.

Спонсор исследования — АО «ГЕНЕРИУМ».

После отмывочного периода длительностью не менее 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 тромбопластинового 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 18 до 65 лет (на момент отбора в исследование);
- тяжелая форма гемофилии А (активность FVIII менее 1 %);
- отсутствие ингибитора к FVIII при проведении скрининга и в анамнезе заболевания (титр ингибитора менее 0,6 БЕ по результатам пробы Неймеген);
- предшествующее применение препаратов FVIII (150 дней введения и более);
- подписание пациентом формы информированного согласия на участие в исследовании.

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 врача-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.

Информационный листок с формой информированного согласия подписали 34 пациента мужского пола с тяжелой формой гемофилии А (активность FVIII менее 1 %). У 3 больных в результате скринингового обследования были выявлены антитела к ВИЧ, что соответствовало критериям не включения. Таким образом, в исследование был включен 31 пациент с тяжелой формой гемофилии А. Во время 1-го введения исследуемого препарата у 1 больного отмечались тошнота и неприятный привкус во рту, в связи с чем он отказался от дальнейшего участия в клиническом исследовании. Завершили свое участие в исследовании в соответствии с протоколом 30 пациентов. Число больных, обследованных в каждом центре и включенных в исследование, представлено в табл. 1.

Октофактор вводили внутривенно струйно медленно (в течение 2–5 мин). При профилактическом лечении разовая доза препарата Октофактор составляла 40 ± 5 МЕ/кг с интервалом не менее 48 ч (3 раза в неделю: понедельник, среда, пятница) в течение 21 ± 1 нед. Введению 1-й дозы препарата Октофактор предшествовал отмывочный период продолжительностью 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 профилактического лечения рассчитывали с учетом тяжести и локализации кровотечения и необходимого повышения активности FVIII (табл. 2) по формуле [13, 14]:

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

$$\begin{array}{ccccccc} \text{Необходимое} & & & & \text{Необходимое} & & \\ \text{количество} & & & & \text{повышение} & & \\ \text{препарата} & = & \text{Масса} & \times & \text{активности} & \times & \\ \text{(в МЕ)} & & \text{тела} & & \text{FIX (\% или} & & \\ & & \text{(в кг)} & & \text{МЕ/дл)} & & \\ & & & & & & 0,5 \\ & & & & & & \text{(МЕ/кг на} \\ & & & & & & \text{МЕ/дл)} \end{array}$$

Таблица 1. Число пациентов с тяжелой гемофилией А, обследованных и включенных в исследование в каждом центре
Table 1. The number of patients with severe haemophilia A, examined and included in the study in each center

Центр Centre	Число пациентов Number of patients		
	обследованные на этапе скрининга examined at step screening	включенные в исследо- вание included in the study	завершившие исследо- вание completed the study
НМИЦ гематологии Минздрава России (Москва) NMRC for Hematology of the Ministry of Health of Russia (Moscow)	10	10	10
Городская поликлиника № 37 (Санкт-Петербург) City polyclinic № 37 (Saint Petersburg)	11	11	10
СамГМУ Минздрава России Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia	13	10	10
Всего Total	34	31	30

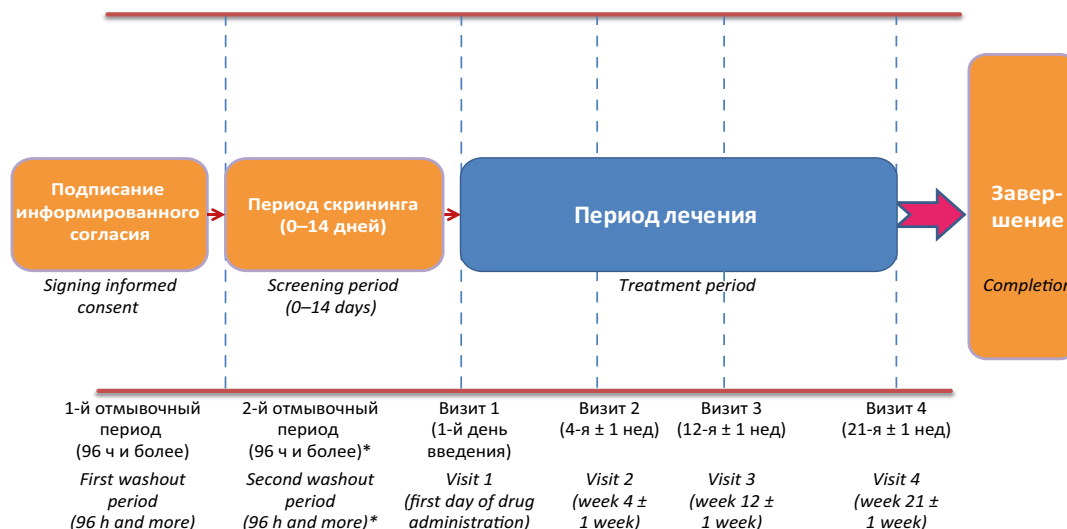
Таблица 2. Необходимое повышение активности FVIII и кратность введения препарата
Table 2. Necessary increase in FVIII activity and multiplicity of drug administration

Тяжесть кровотечения Severity of bleeding	Характеристика кровотечения Characteristic bleeding	Необходимое повышение активности FVIII Necessary increase in activity FVIII	Кратность и длительность введения препарата Multiplicity and duration of drug administration
Легкое Mild	Несильные поверхностные кро- вотечения, начальные признаки гемартроза или кровоизлияния в мышцу Mild superficial bleeding, initial signs of hemarthrosis or hemorrhage to the muscle	20–40 % или 20–40 МЕ/дл	Каждые 12–24 ч, минимально в течение одних суток Every 12–24 hours, minimum for one day
Среднетяжелое Moderate	Гемартроз, значительные кро- воизлияния в мышцу, гематома Hemarthrosis, significant hemorrhage in the muscle, hematoma	30–60 % или 30–60 МЕ/дл	Каждые 12–24 ч, минимально в течение 3–4 сут Every 12–24 hours, minimally for 3–4 days
Тяжелое Severe	Угрожающие жизни кровоте- чения (глоточные, внутрибрюш- ные), кровоизлияние в мозг, гемоторакс Life-threatening bleeding (pharyngeal, intra-abdominal), cerebral hemorrhage, hemothorax	60–100 % или 60–100 МЕ/дл	Каждые 8–12 ч до полной остановки кровотечения или каждые 8–24 ч до устранения угрозы для жизни Every 8–12 hours until the bleeding stops completely or every 8–24 hours until the threat of life is eliminated

исследуемого 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 исследуемого 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) больные вели дневник, в котором фиксировали все случаи кровотечений, их продолжительность, локализацию, тип (внутренние или наружные, спонтанные или посттравматические). Во время посещений врач-исследователь оценивал тяжесть кровотечений с последующим внесением в дневник пациента. Также регистрировали количество инъекций препарата Октофактор, которое потребовалось для купирования развившихся кровотечений.



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

Design of the efficacy and safety of the drug Octofactor in patients with severe hemophilia A study (* – 2nd washout period was carried out when the drug FVIII was administered during screening)

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 Неймеген), подтвержденное повторным исследованием;
- развитие серьезного НЯ, связанного с введением препарата Октофактор;
- несоблюдение требований протокола;
- отказ больного 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 через 48–72 ч после введения препарата Октофактор на фоне профилактического лечения.

Эффективность терапии оценивали у 30 пациентов, поскольку 1 больной отказался от участия в исследовании после 1-й инъекции препарата Октофактор.

Активность FVIII определяли с помощью унифицированного одностадийного клоттингового метода. Повышение активности FVIII через 30 мин после введения исследуемого 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 исследуемого препарата проводили на основании следующих критериев:

- частота и тяжесть НЯ, связанных с применением препарата Октофактор;
- частота аллергических реакций;
- частота тромбозмобилических осложнений;
- частота образования ингибирующих антител к FVIII (титр 0,6 БЕ и более по результатам пробы Неймеген, 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 31 пациента.

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

(M) \pm стандартное отклонение (SD), медианы (Me) и минимального и максимального значений.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристики пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 3.

Аллергологический анамнез: у 9 (29 %) пациентов отмечалась аллергическая реакция (крапивница, удушье, отек Квинке, озноб, повышение температуры тела, головная боль, рвота, боли в животе и поясничной области) на введение компонентов крови (све-

Таблица 3. Характеристики пациентов с тяжелой гемофилией А, включенных в исследование ($n = 31$)

Table 3. The characteristics of patients with severe hemophilia A, included in the study ($n = 31$)

Показатель Indicator	Значение Value
Возраст, годы: Age, years:	
средний (M \pm SD) average (M \pm SD)	37,16 \pm 8,73
Me median	36,00
разброс range	21–52
Масса тела, кг: Body weight, kg:	
средняя (M \pm SD) average (M \pm SD)	77,74 \pm 13,42
Me median	76
разброс range	55–100
Длительность симптомов гемофилии А, годы: Duration of symptoms of hemophilia A, years:	
средняя (M \pm SD) average (M \pm SD)	36,93 \pm 8,55
Me median	36,28
разброс range	21,3–51,4
Давность установления диагноза, годы: Time of diagnosis, years:	
средняя (M \pm SD) average (M \pm SD)	36,19 \pm 9,10
Me median	35,31
разброс range	21,3–51,4

жезамороженной или антигемофильной плазмы или криопреципитата).

Из сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование, были выявлены: вирусный гепатит С (у 29, или 93,5 %), гемофилическая артропатия (у 21, или 67,7 %), артериальная гипертензия (у 6, или 19,4 %), миопия (у 2, или 6,5 %), сколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника (у 2, или 6,5 %), бельмо роговицы IV степени (у 1, или 3,2 %), бронхиальная астма (у 1, или 3,2 %), пресбиопия (у 1, или 3,2 %), синусовая тахикардия (у 1, или 3,2 %), хронический пиелонефрит (у 1, или 3,2 %). У 1 (3,2 %) больного сопутствующей патологии не обнаружено.

На этапе скрининга антитела к HCV были выявлены у 29 (93,5 %) пациентов, к HBs-Ag — у 1 (3,2 %) больного.

За 5 мес, предшествовавших включению в исследование, у 12 (38,7 %) пациентов обострения геморрагического синдрома наблюдались 1 раз в неделю и чаще, у 6 (19,4 %) — 1 раз в 2 нед и чаще, у 13 (41,9 %) больных — 1 раз в месяц и чаще (табл. 4). У 2 (6,5 %) пациентов кровотечения были тяжелыми, у 29 (93,5 %) — среднетяжелыми. В основном геморрагические эпизоды были представлены посттравматическими и спонтанными гемартрозами и гематомами, у некоторых пациентов отмечались десневые и носовые кровотечения. У 5 (16,1 %) больных кровотечения купировались после однократного введения препарата FVIII, 22 (71 %) пациентам требовалось 2 введения, 4 (12,9 %) — 3 введения препарата FVIII. У 20 (64,5 %) больных ранее применяли как рекомбинантные, так и плазматические факторы свертывания крови, у 11 (35,5 %) пациентов — только плазматические препараты (см. табл. 4).

У включенных в исследование пациентов чаще всего были поражены голеностопные, коленные и локтевые суставы (табл. 5).

Средняя продолжительность периода с момента последнего применения препарата FVIII до включения в исследование составила 5,16 \pm 1,5 дня.

Показатели фармакокинетики и фармакодинамики

При обследовании во время скрининга и 1-го визита у пациентов с тяжелой гемофилией А, включенных в исследование, до введения препарата Октофактор отмечалась выраженная гипокоагуляция. Среднее значение АЧТВ при скрининге составило 101,10 \pm 22,15 с (табл. 6), что более чем в 2 раза превышало верхнюю границу нормы локальной лаборатории для данного показателя (референсные значения — 25,5–43,0 с). Активность FVIII была исходно низкой и при скрининге составила 0,81 \pm 0,23 % (референсные значения — 50–150 %). Гипокоагуляция и низкая активность FVIII также отмечались у пациентов во время 1-го визита до введения препарата Октофактор. Среднее значение АЧТВ до вве-

Таблица 4. Частота кровотечений у пациентов с тяжелой гемофилией А за 5 мес, предшествующих включению в исследование, и методы их коррекции

Table 4. The frequency of bleeding in patients with severe haemophilia A for 5 months prior to enrollment, and methods for their correction

Показатель Indicator	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
Частота кровотечений: Frequency of bleeding:		
1 раз в день и более 1 time per day and more	0	0
1 раз в неделю и более 1 time per week and more	12	38,7
1 раз в 2 нед и более 1 time in 2 weeks and more	6	19,4
1 раз в месяц и более 1 time per month and more	13	41,9
Факторы свертывания крови: Factors of blood coagulation:		
плазматические и рекомбинантные plasma and recombinant	7	46,6
только плазматические only plasma	4	26,7

дения препарата Октофактор составило $107,05 \pm 25,90$ с. Через 30 мин после введения коагуляционная активность FVIII нормализовалась и составила $86,53 \pm 41,01$ %, что сопровождалось снижением АЧТВ до $38,97 \pm 5,41$ с. Во время 2, 3 и 4-го визитов перед введением препарата Октофактор АЧТВ было резко повышено, но его значения были меньше, чем при обследовании в ходе скрининга. На фоне профилактического введения препарата Октофактор активность FVIII была более 3–4 % (см. табл. 6). Поддержание остаточной активности FVIII 1 % и более являлось в данном исследовании дополнительным критерием эффективности терапии у пациентов с тяжелой формой гемофилии А.

Среднее значение повышения активности FVIII (K-value) через 30 мин после введения препарата Октофактор составило $2,09 \pm 0,97$ МЕ/дл на МЕ/кг ($0,78$ – $6,06$ МЕ/дл на МЕ/кг), что свидетельствует о хороших фармакокинетических свойствах препарата у пациентов 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 $1,01 \pm 0,09$. Концентрация D-димера также была в пределах нормы.

Таблица 5. Патологические изменения суставов у включенных в исследование пациентов с тяжелой гемофилией А

Table 5. Pathological changes in the joints of patients with severe haemophilia A included in the study

Пораженный сустав Affected joint	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
Правый голеностопный Right ankle	19	61,3
Левый голеностопный Left ankle	15	48,4
Правый коленный Right knee	22	71,0
Левый коленный Left knee	19	61,3
Правый тазобедренный Right hip	4	12,9
Левый тазобедренный Left hip	1	3,2
Правый лучезапястный Right wrist	1	3,2
Левый лучезапястный Left wrist	1	3,2
Правый локтевой Right elbow	14	45,2
Левый локтевой Left elbow	18	58,1
Правый плечевой Right shoulder	5	16,1
Левый плечевой Left shoulder	1	3,2
Другие суставы Other joints	0	0

При скрининговом обследовании и в анамнезе у всех пациентов, включенных в исследование, отсутствовали ингибирующие антитела к FVIII (титр менее 0,6 БЕ по результатам пробы Неймеген).

Эффективность

В анализ эффективности препарата Октофактор включены 30 пациентов, которые завершили исследование без значительных отклонений от протокола, 1 больной выбыл из исследования после 1-го введения препарата.

На фоне профилактического лечения препаратом Октофактор было зарегистрировано 43 эпизода кровотечений у 11 (36,7 %) пациентов. У 19 больных за время наблюдения кровотечений отмечено не было. У 1 пациента наблюдался 1 геморрагический эпизод, у 4 больных было по 2 геморрагических эпизода,

Таблица 6. Значения АЧТВ и активности FVIII при скрининге и во время посещений (визитов) у пациентов с тяжелой гемофилией А, включенных в исследование**Table 6.** The values of APTT and the activity of FVIII at screening and during the visits in patients with severe haemophilia A included in the study

Показатель Indicator	Скрининг Screening	Посещение Visit				
		1-е 1 st		2-е 2 nd *	3-е 3 rd *	4-е 4 th *
		до введения before the drug administration	через 30 мин после введения in 30 min after the drug administration			
АЧТВ, с APTT, s	101,10 ± 22,15	107,05 ± 25,90	38,97 ± 5,41	84,38 ± 24,33	84,78 ± 22,25	85,83 ± 16,32
Активность FVIII, % FVIII activity, %	0,81 ± 0,23	0,83 ± 0,22	86,53 ± 41,01	4,01 ± 5,77	4,13 ± 5,64	3,57 ± 4,80

Примечание. * — число обследованных пациентов составило 30, поскольку 1 больной выбыл из исследования после 1-го введения препарата Октофактор.

Note. * — the number of patients examined was 30, since 1 patient was excluded from the study after the first administration of the drug Octofactor.

у 3 — по 3 геморрагических эпизода, у 1 пациента — 7, у 2 больных — по 9 геморрагических эпизодов. Среднее количество эпизодов кровотечений за весь период наблюдения составило $1,4 \pm 2,58$.

Из 43 геморрагических эпизодов 9 (20,9 %) кровотечений были посттравматическими, 34 (79,1 %) — спонтанными.

Спонтанные кровотечения наблюдались у 9 пациентов: у 3 больных наблюдалось по 2 геморрагических эпизода, у 4 — по 3, у 1 пациента — 7, у 1 больного — 9 геморрагических эпизодов.

Среднее количество эпизодов спонтанных кровотечений, возникших в течение 48 ч после введения препарата Октофактор, за весь период исследования (основной критерий эффективности) составило $1,13 \pm 2,19$, что свидетельствовало о низкой частоте обострений геморрагического синдрома на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор у пациентов с тяжелой гемофилией А.

Длительность кровотечений составляла от 1 до 3 дней. Подавляющее большинство (36, или 83,7 %) кровотечений продолжалось 1 день. Средняя длительность геморрагических эпизодов, наблюдавшихся в ходе исследования, составила $1,2 \pm 0,57$ дня. Подавляющее большинство (29, или 85,3 %) спонтанных кровотечений также продолжалось 1 день, средняя длительность спонтанных кровотечений составила $1,18 \pm 0,46$ дня (1–3 дня).

В зависимости от степени тяжести все геморрагические эпизоды распределились следующим образом: легкие — 6 (14 %), средней степени тяжести — 37 (86 %), эпизодов тяжелых кровотечений зарегистрировано не было. Из 34 эпизодов спонтанных кровотечений 6 (17,6 %) были легкими и 28 (82,4 %) — среднетяже-

лыми. Все посттравматические кровотечения были среднетяжелыми (табл. 7).

Локализация кровотечений, развившихся у пациентов с тяжелой гемофилией А на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор, представлена в табл. 8. Среди всех эпизодов кровотечений чаще всего регистрировались гемартрозы правого плечевого сустава (9, или 20,9 %), левого коленного сустава (8, или 18,6 %), правого и левого локтевых и правого голеностопного суставов (по 5, или 11,6 %). Среди спонтанных кровотечений чаще всего наблюдались гемартрозы правого плечевого сустава (9, или 26,5 %), правого и левого коленных суставов (7, или 18,6 % и 5, или 14,7 % эпизодов соответственно) и правого локтевого сустава (4, или 11,8 %).

Среди всех зарегистрированных кровотечений 39 (90,7 %) были внутренними и 4 (9,3 %) — наружными.

Для купирования кровотечений, развившихся на фоне профилактического лечения, Октофактор применяли в дозах от 2000 до 4500 МЕ с кратностью от 1 до 4 введений. Наиболее часто препарат вводили в дозе 2000 МЕ: однократно в 11 эпизодах и дважды для купирования 3 эпизодов кровотечения.

Большинство (36, или 83,7 %) геморрагических эпизодов были купированы одним введением препарата Октофактор, для купирования 6 (14 %) эпизодов потребовалось 2 введения препарата и только для купирования 1 (2,3 %) эпизода необходимо было ввести препарат 4 раза в разовой дозе 4000 МЕ. Большинство (29, или 85,3 %) спонтанных кровотечений также купировались одним введением препарата Октофактор, для купирования 4 (11,8 %) эпизодов потребовалось 2 введения препарата и только для купирования 1 (2,9 %) эпизода необходимо было ввести препарат 4 раза в разовой дозе 4000 МЕ.

Таблица 7. Тяжесть кровотечений, зарегистрированных на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор, у пациентов с тяжелой гемофилией А**Table 7.** The severity of bleeding registered on the background of prophylactic treatment with Octofactor drug in patients with severe haemophilia A

Степень тяжести кровотечения <i>Severity of bleeding</i>	Спонтанные кровотечения <i>Spontaneous bleedings</i>		Посттравматические кровотечения <i>Posttraumatic bleeding</i>		Всего <i>Total</i>	
	абс. <i>abs.</i>	%	абс. <i>abs.</i>	%	абс. <i>abs.</i>	%
Легкая <i>Mild</i>	6	17,6	0	0	6	14,0
Средняя <i>Moderate</i>	28	82,4	9	100	37	86,0
Тяжелая <i>Severe</i>	0	0	0	0	0	0
Итого <i>Total</i>	34	100	9	100	43	100

Таблица 8. Локализация кровотечений, зарегистрированных на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор, у пациентов с тяжелой гемофилией А**Table 8.** The localization of bleeding registered on the background of prophylactic treatment with Octofactor drug in patients with severe haemophilia A

Локализация кровотечения <i>Localization of bleeding</i>	Количество всех эпизодов кровотечений <i>Number of all episodes of bleeding</i>		Количество эпизодов спонтанных кровотечений <i>Number of episodes of spontaneous bleeding</i>	
	абс. <i>abs.</i>	%	абс. <i>abs.</i>	%
Правый плечевой сустав <i>Right shoulder joint</i>	9	20,9	9	26,5
Левый плечевой сустав <i>Left shoulder joint</i>	3	7,0	3	8,7
Правый коленный сустав <i>Right knee joint</i>	5	11,6	5	14,7
Левый коленный сустав <i>Left knee joint</i>	8	18,6	7	20,6
Правый локтевой сустав <i>Right elbow joint</i>	5	11,6	4	11,8
Левый локтевой сустав <i>Left elbow joint</i>	5	11,6	2	5,9
Геморрой <i>Hemorrhoids</i>	4	9,3	0	0
Правый голеностопный сустав <i>Right ankle joint</i>	2	4,7	2	5,9
Правый тазобедренный сустав <i>Right hip joint</i>	2	4,7	2	5,9
Всего <i>Total</i>	43	100	34	100

Среднее количество введений препарата Октофактор для купирования 1 геморрагического эпизода составило $1,2 \pm 0,56$, 1 эпизода спонтанного кровотечения — $1,2 \pm 0,59$.

Для купирования 11 (25,5 %) эпизодов кровотечений потребовалось ввести 2000 МЕ препарата Октофактор, 6 (14 %) эпизодов кровотечений — 2250 МЕ препарата, 3 (7 %) эпизодов кровотечений —