

Результаты применения препарата Октофактор у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А (данные проспективного, многоцентрового, открытого, наблюдательного исследования)

Н.И. Зозуля¹, О.И. Яструбинская¹, С.С. Беляева², В.М. Потапкина³, И.Л. Давыдкин⁴, И.В. Куртов⁴, Т.В. Шелехова⁵, Т.В. Евзерова⁵, О.Г. Гладиллина⁵, О.Н. Щербинина⁶, С.А. Волкова^{7,8}, А.С. Максимова^{9,10}, Н.В. Архипова¹¹, Н.Б. Есефьева¹², М.Г. Смелянская¹³, В.З. Молодцова¹⁴, Т.А. Казанкова¹⁵, Е.Г. Кириллова¹⁶, В.Г. Челнов^{17,18}, Т.И. Поспелова¹⁹, Т.Н. Бабаева¹⁹, А.Н. Мамаев²⁰, А.П. Момот²¹, М.В. Косинова²², Н.В. Щербакова²², О.А. Лешина²³, А.С. Смирнова²⁴, Т.С. Короленко²⁵, А.А. Кучин²⁶, К.П. Новосёлов²⁷, Н.Б. Булиева²⁸, С.В. Морозов²⁸, Ф.Г. Перина^{29,30}, Н.Б. Косачева³¹, Г.Ш. Сафуанова³², Г.А. Галина³², Н.Х. Янтурина³³, А.Р. Сайтова³³, В.Э. Ботвиновский³⁴, М.А. Тимофеева³⁵, Е.В. Носкова³⁶, Н.И. Коняшина¹, Е.Э. Шиллер³⁷, А.М. Шустер³⁸, Д.А. Кудлай³⁹, А.Ю. Борозинец³⁹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4; ²ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Россия, 308000, Белгород, ул. Некрасова, 8/9; ³ГБУЗ Владимирской области «Областная клиническая больница»; Россия, 600023, Владимир, Судогодское шоссе, 41; ⁴ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁵ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ⁶ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 440071, Пенза, пр. Строителей, 37а; ⁷ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603005, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1; ⁸ООО «РОСТ-медицина-НН»; Россия, 603000, Нижний Новгород, ул. Малая Покровская, 2а; ⁹ГАУЗ «Городская клиническая больница № 16»; Россия, 420039, Казань, ул. Гагарина, 121; ¹⁰ООО ЛДЦ «БИОМЕД»; Россия, 420043, Республика Татарстан, Казань, ул. Калинина, 30; ¹¹БУ Чувашской Республики «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики; Россия, 428018, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, 9; ¹²ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»; Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; ¹³КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а; ¹⁴КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.И. Сергеева» Минздрава Хабаровского края; Россия, 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; ¹⁵БУЗ Омской области «Городская больница № 1 им. А.Н. Кабанова»; Россия, 644092, Омск, ул. Перелета, 7; ¹⁶БУЗ Омской области «Областная клиническая больница»; Россия, 644012, Омск, ул. Березовая, 3; ¹⁷ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»; Россия, 634063, Томск, ул. И. Черных, 96; ¹⁸ООО «Медицинский центр «Эверест»; Россия, 634006, Томск, ул. Вокзальная, 21; ¹⁹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ²⁰КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1; ²¹Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1/2; ²²ГАУЗ Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая больница»; Россия, 650066, Кемерово, пр. Октябрьский, 22; ²³ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1»; Россия, 400081, Волгоград, ул. Ангарская, 13; ²⁴ГБУЗ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница»; Россия, 344015, Ростов-на-Дону, ул. Благodatная, 170; ²⁵ГБУЗ Республики Крым «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова»; Россия, 295023, Симферополь, ул. Беспалова, 49а; ²⁶ГБУЗ Республики Карелия «Республиканская больница им. В.А. Баранова»; Россия, 185019, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3; ²⁷ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница»; Россия, 173008, Великий Новгород, ул. Павла Левитта, 14; ²⁸ГБУЗ «Калининградская областная клиническая больница»; Россия, 236016, Калининград, ул. Клиническая, 74; ²⁹ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дербябиной, 32; ³⁰ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье»; Россия, 620144, Екатеринбург, ул. Шейнкмана, 113; ³¹ГБУЗ Пермского края «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница»; Россия, 614990, Пермь, ул. Пушкина, 85; ³²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450005, Уфа, ул. Достоевского, 132; ³³ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 13»; Россия, 450112, Уфа, ул. Нежинская, 28; ³⁴МАУЗ «Ордена Трудового Красного Знамени городская клиническая больница № 1»; Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 16; ³⁵ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»; Россия, 610027, Киров, ул. Красноармейская, 72; ³⁶КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница»; Россия, 610027, Киров, ул. Воровского, 42; ³⁷ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9; ³⁸ООО «МБЦ «Генериум», Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский р., п. Вольгинский, ул. Владимирская, 14; ³⁹АО «ГЕНЕРИУМ»; Россия, 123112, Москва, ул. Тестовская, 10

Контактные данные: Надежда Ивановна Зозуля zozulya.n@blood.ru

Актуальность. В соответствии с руководством по клиническим исследованиям препаратов факторов свертывания крови VIII (FVIII) Европейского агентства по лекарственным средствам и руководством по фармаконадзору Евразийского экономического союза после регистрации нового препарата рекомендуется исследование его эффективности и безопасности на большой популяции пациентов в условиях стандартной медицинской практики для уточнения и выявления новых данных.

Материалы и методы. В ходе проспективного, многоцентрового, открытого, неконтролируемого наблюдательного исследования изучены эффективность и безопасность отечественного рекомбинантного FVIII с удаленным В-доменом (мороктоког альфа, Октофактор®, АО «ГЕНЕРИУМ») у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой гемофилии А в условиях стандартной медицинской практики (протокол исследования № КИ-51/15). Пациенты получали препарат в условиях стандартной медицинской практики в целях профилактики или по требованию. При профилактическом лечении Октофактор назначали пациентам согласно инструкции по медицинскому применению в разовой дозе 20–40 МЕ/кг каждые 2–3 дня. В случае возникновения кровотечений разовую дозу препарата Октофактор рассчитывали с учетом тяжести и локализации кровотечения в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Результаты лечения анализировали за период 52 ± 2 нед.

Основным параметром оценки эффективности была частота спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор. Дополнительные параметры оценки эффективности включали: степень тяжести спонтанных кровотечений, возникших на фоне профилактического лечения; количество введений и суммарную дозу препарата Октофактор для купирования 1 эпизода кровотечения; количество использованного препарата Октофактор за весь период наблюдения (52 ± 2 нед) и за 1 мес как для профилактики, так и для купирования возникших кровотечений; показатель эффективности терапии по шкале определения реакции на лечение острого гемартроза (Всемирная федерация гемофилии, WFH).

Результаты. По результатам скринингового обследования в исследовании были включены 237 пациентов мужского пола в возрасте от 19 до 78 лет (средний возраст $35,2 \pm 11,1$ года) со среднетяжелой и тяжелой формой гемофилии А (FAS-популяция). Эффективность терапии оценивали у 202 пациентов, которые прошли все запланированные процедуры за период наблюдения (PP-популяция). Профилактическое лечение получали 193 (95,5 %) пациента, лечение по требованию – 9 (4,5 %) больных. Оценку эффективности лечения проводили на основании основных и дополнительных параметров. Основной параметр оценки эффективности – частота спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор, в течение 52 ± 2 нед составил $1,4 \pm 2,9$ случая. При этом доля спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор, составила 45,2 % от общего количества спонтанных кровотечений и 15,6 % от общего количества всех кровотечений у пациентов, получавших профилактическое лечение. Среди 608 спонтанных кровотечений, возникших у больных, получавших профилактическое лечение, 287 (47,2 %) кровотечений были легкими, 289 (47,5 %) – среднетяжелыми и 32 (5,3 %) – тяжелыми. Из 275 спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения исследуемого препарата с профилактической целью, 117 (42,5 %) эпизодов были легкими, 146 (53,1 %) – среднетяжелыми и 12 (4,4 %) – тяжелыми. При профилактическом введении средняя разовая доза препарата Октофактор составила $2036,3 \pm 884,7$ МЕ, или $27,3 \pm 11,2$ МЕ/кг, при лечении кровотечений на фоне профилактического лечения – $2227,7 \pm 1087$ МЕ, при лечении кровотечений у пациентов, получавших препарат только по требованию, – $2280,7 \pm 1037,2$ МЕ. Среднемесячное потребление препарата одним пациентом, находящимся на профилактическом лечении, составило $19,75 \pm 9,75$ тыс. МЕ, при этом среднемесячное потребление препарата для профилактики кровотечений одним пациентом составило $17,16 \pm 9,13$ тыс. МЕ, для купирования кровотечений на фоне профилактики – $3,87 \pm 3,97$ тыс. МЕ. Одному пациенту, получавшему лечение по требованию, ежемесячно в среднем требовалось $13,47 \pm 13,46$ тыс. МЕ препарата Октофактор. Для купирования 1 кровотечения в среднем требовалось $1,7 \pm 1,7$ введения препарата Октофактор, в группе профилактического лечения – $1,8 \pm 1,8$, а в группе лечения по требованию – $1,5 \pm 1,1$. В подавляющем большинстве случаев у пациентов обеих групп на всех визитах отмечалась отличная и хорошая реакция на лечение острого гемартроза по шкале WFH, в незначительном количестве эпизодов реакция была умеренной, и лишь в 1 случае острого гемартроза реакция на введение препарата отсутствовала. Безопасность терапии оценивали у 228 пациентов, получавших не менее 1 введения препарата Октофактор в ходе исследования (mITT-популяция). Были зарегистрированы 66 нежелательных явлений у 40 пациентов, из них 10 имели связь с применением препарата, наиболее значимыми из которых являлись образование ингибирующих антител к FVIII в низком титре (1,5 БЕ) у 1 больного и развитие аллергических реакций у 2 пациентов.

Выводы. В условиях стандартной медицинской практики были подтверждены эффективность и безопасность препарата Октофактор как для профилактического лечения, так и для лечения кровотечений по требованию у взрослых пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А.

Ключевые слова: гемофилия А, рекомбинантный препарат фактора VIII с удаленным В-доменом, Октофактор, стандартная медицинская практика, профилактическое лечение, лечение по требованию, эффективность, безопасность

Для цитирования: Зозуля Н.И., Яструбинецкая О.И., Беляева С.С., Потапкина В.М., Давыдкин И.Л., Куртов И.В., Шелехова Т.В., Евзерова Т.В., Гладиллина О.Г., Щербинина О.Н., Волкова С.А., Максимова А.С., Архипова Н.В., Есефьева Н.Б., Смелянская М.Г., Молоствовова В.З., Казанкова Т.А., Кириллова Е.Г., Челнов В.Г., Поспелова Т.И., Бабаева Т.Н., Мамаев А.Н., Момот А.П., Косинова М.В., Щербакова Н.В., Лешина О.А., Смирнова А.С., Короленко Т.С., Кучин А.А., Новосёлов К.П., Булиева Н.Б., Морозов С.В., Перица Ф.Г., Косачева Н.Б., Сафуанова Г.Ш., Галина Г.А., Янтурина Н.Х., Саитова А.Р., Ботвиновский В.Э., Тимофеева М.А., Носкова Е.В., Коняшина Н.И., Шиллер Е.Э., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Борозинец А.Ю. Результаты применения препарата Октофактор у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А (данные проспективного, многоцентрового, открытого, наблюдательного исследования). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(2):30–47.

The results of the use of Octofactor in patients with moderate and severe hemophilia A
 (data from a prospective, multicenter, open-label, observational study)

N.I. Zozulya¹, O.I. Yastrubinskaya¹, S.S. Belyaeva², V.M. Potapkova³, I.L. Davydkin⁴, I.V. Kurtov⁴, T.V. Shelekhova⁵,
 T.V. Evzerova⁵, O.G. Gladilina⁵, O.N. Shcherbinina⁶, S.A. Volkova^{7,8}, A.S. Maksimova^{9,10}, N.V. Arkhipova¹¹,
 N.B. Esefiyeva¹², M.G. Smelyanskaya¹³, V.Z. Molostvova¹⁴, T.A. Kazankova¹⁵, E.G. Kirillova¹⁶, V.G. Chelnov^{17,18},
 T.I. Pospelova¹⁹, T.N. Babaeva¹⁹, A.N. Mamaev²⁰, A.P. Momot²¹, M.V. Kosinova²², N.V. Shcherbakova²², O.A. Leshina²³,
 A.S. Smirnova²⁴, T.S. Korolenko²⁵, A.A. Kuchin²⁶, K.P. Novoselov²⁷, N.B. Bulieva²⁸, S.V. Morozov²⁸, F.G. Perina^{29,30},
 N.B. Kosacheva³¹, G.Sh. Safuanova³², G.A. Galina³², N.Kh. Yanturina³³, A.R. Saitova³³, V.E. Botvinovskiy³⁴,
 M.A. Timofeeva³⁵, E.V. Noskova³⁶, N.I. Konyashina¹, E.E. Schiller³⁷, A.M. Shuster³⁸, D.A. Kudlay³⁹, A. Yu. Borozinets³⁹

¹Federal State-Funded Institution National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia; ⁴Novy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia; ²Regional State-Funded Healthcare Institution St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, 8/9 Nekrasova St., Belgorod, 308000, Russia; ³State-Funded Healthcare Institution of Vladimir Region Regional Clinical Hospital; 41 Sudogodskoe Sh., Vladimir, 600023, Russia; ⁴State-Funded Educational Institution of the Higher Professional Education Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; ⁵State-Funded Educational Institution of the Higher Professional Education V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 112 Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; ⁶State-Funded Healthcare Institution Regional Oncology Center; 37a Stroiteley Pr., Penza, 440071, Russia; ⁷Federal State-Funded Educational Institution of the Higher Professional Education Privolzhskiy Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; ⁸ROST-meditsina-NN LLC; 2a M. Pokrovskaya St., Nizhny Novgorod, 603000, Russia; ⁹Autonomous Public Health Care Institution Municipal Clinical Hospital No. 16; 121 Gagarina St., Kazan, 420039, Republic of Tatarstan, Russia; ¹⁰Medical and Diagnostic Center BIOMED LLC; 30 Kalinina St., Kazan, 420043, Republic of Tatarstan, Russia; ¹¹State-Funded Institution of the Republic of Chuvash Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Chuvash; 9 Moskovskiy Prosp., Cheboksary, 428018, Chuvash Republic, Russia; ¹²State Health Institution Ulyanovsk Regional Clinical Hospital; 7 Tretiego Internatsionala St., Ulyanovsk, 432017, Russia; ¹³Krai Government-Owned State-Funded Health Care Institution Regional Clinical Hospital; 3a Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ¹⁴Krai Government-Owned State-Funded Health Care Institution Prof. S.I. Sergeev Regional Clinical Hospital No. 1, Ministry of Health of the Khabarovsk Krai; 9 Krasnodarskaya St., Khabarovsk, 680009, Russia; ¹⁵State-Funded Healthcare Institution of Omsk Region A.N. Kabanov City Hospital No. 1; 7 Pereleta St., Omsk, 644092, Russia; ¹⁶State-Funded Healthcare Institution of Omsk Region Regional Clinic Hospital; 3 Berezovaya St., Omsk, 644012, Russia; ¹⁷Regional State Autonomous Healthcare Institution Tomsk Regional Clinical Hospital; 96 I. Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia; ¹⁸Everest Medical Center LLC; 21 Vokzalnaya St., Tomsk, 634006, Russia; ¹⁹State-Funded Educational Institution of the Higher Professional Education Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasnyy Prosp., Novosibirsk, 630091, Russia; ²⁰Krai Government-Owned State-Funded Healthcare Institution Regional Clinical Hospital; 1 Lyapidevskogo St., Barnaul, 656024, Russia; ²¹Altai Branch of the Federal State-Funded Institution National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia; 1/2 Lyapidevskogo St., Barnaul, 656024, Russia; ²²State Autonomous Healthcare Institution of the Kemerovo Region Kemerovo Regional Clinical Hospital; 22 Oktyabrskiy Pr., Kemerovo, 650066, Russia; ²³Government-Owned State-Funded Healthcare Institution Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1; 13 Angarskaya St., Volgograd, 400081, Russia; ²⁴Government-Owned State-Funded Healthcare Institution of the Rostov Region Rostov Regional Clinical Hospital; 170 Blagodatnaya St., Rostov-on-Don, 344015, Russia; ²⁵Government-Owned State-Funded Healthcare Institution of the Republic of Crimea V.M. Efetov Crimean Republican Clinical Oncology Center; 49a Besspalova St., Simferopol 295023, Russia; ²⁶Government-Owned State-Funded Healthcare Institution of the Republic of Karelia V.A. Baranov Republican Hospital; 3 Pirogova, Petrozavodsk, 185019, Republic of Karelia, Russia; ²⁷Government-Owned Regional State-Funded Healthcare Institution Novgorod Regional Clinical Hospital; 14 Pavla Levitta St., Veliky Novgorod, 173008, Russia; ²⁸Government-Owned State-Funded Healthcare Institution Kaliningrad Regional Clinical Hospital; 74 Klinicheskaya St., Kaliningrad, 236016, Russia; ²⁹State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region Regional Children's Clinical Hospital, 32 Serafimiy Deryabinoy St., Yekaterinburg, 620149, Russia; ³⁰European Medical Center UGMK-Zdorovye LLC; 113 Sheinkmana St., Yekaterinburg, 620144, Russia; ³¹Government-Owned State-Funded Healthcare Institution of the Perm Krai The Order "Badge of Honor" Perm Regional Clinical Hospital; 85 Pushkina St., Perm, 614990, Russia; ³²State-Funded Educational Institution of the Higher Professional Education Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 132 Dostoevskogo St., Ufa, 450005, Russia; ³³Government-Owned State-Funded Healthcare Institution of the Republic of Bashkortostan City Clinical Hospital No. 13; Ufa, 28 Nezhinskaya St., Ufa, 450112, Republic of Bashkortostan, Russia; ³⁴Municipal Autonomous Healthcare Institution Order of the Red Banner of Labor City Clinical Hospital No. 1, Chelyabinsk; 16 Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454048, Russia; ³⁵Federal State Institution of Science Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the FMBA of Russia; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov, 610027, Russia; ³⁶Krai Government-Owned Regional State-Funded Healthcare Institution Kirov Regional Clinical Hospital; 42 Vorovskogo St., Kirov, 610027, Russia; ³⁷Government-Owned State-Funded Healthcare Institution of Moscow Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ³⁸IBC Generium LLC, 14 Vladimirska St., Petushinsky District, Volginsky settlement, 601125, Vladimir Region, Russia; ³⁹JSC "GENERIUM"; 10 Testovskaya St., Moscow, 123112, Russia

Relevance. In accordance with the guidelines on the clinical investigation of clotting factor VIII products of the European Medicines Agency and guidelines on pharmacovigilance of the Eurasian Economic Union, after registration of a new drug, it is recommended to study its efficacy and safety on a large population of patients in a standard medical practice to clarify and identify new data.

Materials and methods. In a prospective, multicenter, open-label, uncontrolled observational study, the efficacy and safety of the domestic recombinant B-domain deleted blood clotting factor FVIII (FVIII) (morococog alfa, Octofactor[®], JSC "GENERIUM") in patients with moderate and severe hemophilia A in the context of standard medical practice (study protocol number CI-51/15). Patients received the drug in terms of standard medical practice for the purpose of prophylactic treatment or on demand treatment. For prophylactic treatment

Octofactor was administered to patients according to the instructions for medical use in a single dose of 20–40 IU/kg every 2–3 days. In the case of bleeding a single dose of Octofactor was calculated taking into account the severity and localization of bleeding in accordance with the instructions for medical use. The results of the treatment were analyzed for a period of 52 ± 2 weeks.

The main parameter for evaluating the efficacy was the frequency of spontaneous bleeding that occurred within 48–72 hours after the administration of the Octofactor. Additional parameters for evaluating the efficacy included: the severity of spontaneous bleeding arising during the prophylactic treatment; the number of injections and the total dose of the Octofactor to stop 1 episode of bleeding; the amount of Octofactor used during the entire observation period (52 ± 2 weeks) and for 1 month both for prophylaxis and for stopping the bleeding that occurred; an indicator of the efficacy of therapy on the scale for determining the response to treatment of acute hemarthrosis (World Federation of Hemophilia, WFH).

Results. According to the results of the screening survey 237 male patients aged from 19 to 78 years old (mean age 35.2 ± 11.1 years) with moderate and severe hemophilia A (FAS-population) were included in the study. The efficacy of therapy was evaluated in 202 patients who underwent all the planned procedures during the observation period (PP-population). 193 (95.5 %) patients received prophylactic treatment, 9 (4.5 %) patients received on-demand treatment. Evaluation of the efficacy of treatment was carried out on the basis of basic and additional parameters. The main parameter for evaluating the efficacy – the frequency of spontaneous bleeding that occurred within 48–72 hours after the administration of the Octofactor – was 52 ± 2 weeks within 1.4 ± 2.9 cases. At the same time, the proportion of spontaneous bleeding that occurred within 48–72 hours after administration of the Octofactor preparation was 45.2 % of the total number of spontaneous bleeding and 15.6 % of the total number of all bleeding in patients who received prophylactic treatment. Among 608 spontaneous bleeding that occurred in patients receiving prophylactic treatment, 287 (47.2 %) of the bleeding were mild, 289 (47.5 %) were moderate and 32 (5.3 %) were heavy. Of the 275 spontaneous bleeding that occurred within 48–72 hours after administration of the study drug for prophylactic purposes, 117 (42.5 %) episodes were mild, 146 (53.1 %) were moderate, and 12 (4.4 %) were severe. With prophylactic administration the average single dose of the Octofactor was 2036.3 ± 884.7 IU, or 27.3 ± 11.2 IU/kg, in the treatment of bleeding occurred during prophylactic treatment – 2227.7 ± 1087 IU, in the treatment of bleeding in patients receiving the drug only on demand – 2280.7 ± 1037.2 IU. The average monthly intake of the drug by one patient in prophylactic treatment was 19.75 ± 9.75 thousand IU, while the average monthly consumption of the drug for preventing bleeding from one patient was 17.16 ± 9.13 thousand IU for stopping bleeding against the background prevention – 3.87 ± 3.97 thousand IU. One patient who received on-demand treatment had an average monthly average of 13.47 ± 13.46 thousand IU of the Octofactor preparation. For stopping 1 bleeding, on average, 1.7 ± 1.7 injections of the Octofactor preparation were required, in the prophylactic treatment group – 1.8 ± 1.8 , and in the on-demand treatment group – 1.5 ± 1.1 . In the overwhelming majority of cases, patients of both groups showed excellent and good response to all treatment of acute hemarthrosis on the scale of the WFH on all visits, the reaction was moderate in a few episodes, and only in 1 case of acute hemarthrosis there was no response to the drug administration. The safety of therapy was evaluated in 228 patients who received at least 1 Octofactor administration during the study (mITT-population). There were 66 adverse events in 40 patients, 10 of them were associated with the use of the drug, the most significant of which were the formation of inhibiting antibodies to FVIII in low titer (1.5 U) in 1 patient and the development of allergic reactions in 2 patients.

Conclusions. Under the conditions of standard medical practice the efficacy and safety of Octofactor was confirmed for both prophylactic treatment and on-demand bleeding treatment in adult patients with severe and moderate hemophilia A.

Key words: hemophilia A, recombinant B-domain deleted factor VIII product, Octofactor, standard medical practice, prophylactic treatment, on-demand treatment, efficacy, safety

For citation: Zozulya N.I., Yastrubinskaya O.I., Belyaeva S.S., Potapkova V.M., Davydkin I.L., Kurtov I.V., Shelekhova T.V., Evzerova T.V., Gladilina O.G., Shcherbinina O.N., Volkova S.A., Maksimova A.S., Arkhipova N.V., Esefiyeva N.B., Smelyanskaya M.G., Molostvova V.Z., Kazankova T.A., Kirillova E.G., Chelnov V.G., Pospelova T.I., Babaeva T.N., Mamaev A.N., Momot A.P., Kosinova M.V., Shcherbakova N.V., Leshina O.A., Smirnova A.S., Korolenko T.S., Kuchin A.A., Novoselov K.P., Bulieva N.B., Morozov S.V., Perina F.G., Kosacheva N.B., Safuanova G.Sh., Galina G.A., Yanturina N.Kh., Saitova A.R., Botvinovskiy V.E., Timofeeva M.A., Noskova E.V., Konyashina N.I., Schiller E.E., Shuster A.M., Kudlay D.A., Borozinets A.Yu. The results of the use of Octofactor in patients with moderate and severe hemophilia A (data from a prospective, multicenter, open-label, observational study). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(2):30–47.

Информация об авторах

Н.И. Зозуля: д.м.н., заведующая отделом коагулопатий НИИЦ гематологии Минздрава России, e-mail: zozulya.n@blood.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

О.И. Яструбинская: к.м.н., врач-гематолог отдела коагулопатий НИИЦ гематологии Минздрава России, e-mail: yastrubinskaya.o@blood.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8986-7572>

С.С. Беляева: к.м.н., заведующая гематологическим отделением Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа, e-mail: haemo@list.ru

В.М. Потапкина: к.м.н., врач-гематолог Владимирской областной клинической больницы, e-mail: potapkovavalmih@mail.ru

И.Л. Давыдкин: д.м.н., профессор, проректор по научно-исследовательской работе СамГМУ, e-mail: dagi2006@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0645-7645>

И.В. Куртов: к.м.н., заведующий отделением гематологии № 1 Клиники госпитальной терапии СамГМУ, e-mail: sam-med@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0420-5735>

Т.В. Шелехова: д.м.н., профессор, заведующая кафедрой профпатологии и гематологии СГМУ им. В.И. Разумовского, e-mail: shelekhova@mail.ru

Т.В. Евзерова: к.м.н., доцент кафедры профпатологии и гематологии СГМУ им. В.И. Разумовского, e-mail: e_raikina@inbox.ru

О.Г. Гладиллина: заведующая городским гематологическим кабинетом Городской клинической больницы № 16, e-mail: maxanna17@mail.ru; e-mail: oks.gladilina68@yandex.ru

О.Н. Щербинина: врач-гематолог диспансерного отделения Пензенского областного онкологического диспансера, e-mail: alxj@yandex.ru

С.А. Волкова: к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ПИМУ, e-mail: vsvetl@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6476-7281>

А.С. Максимова: заведующая городским гематологическим кабинетом Городской клинической больницы № 16, e-mail: maxanna17@mail.ru

Н.В. Архипова: врач-гематолог консультативного отделения клинко-диагностического центра РКБ Минздрава Чувашской Республики, e-mail: arkipova.natalia2013@yandex.ru

Н.Б. Есефьева: заведующая гематологическим отделением Ульяновской областной клинической больницы, e-mail: nataiya.es@gmail.com
 М.Г. Смелянская: врач-гематолог Красноярской краевой клинической больницы, e-mail: dionagamlet@yandex.ru
 В.З. Молостцова: заместитель главного врача, врач-гематолог краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.И. Сергеева Минздрава Хабаровского края, e-mail: khhemlev@mail.ru
 Т.А. Казанкова: врач-гематолог Омской городской больницы № 1 им. А.Н. Кабанова, e-mail: tatyana kazankova@yandex.ru
 Е.Г. Кириллова: заведующая отделением гематологии Омской областной клинической больницы, e-mail: KEG62@bk.ru
 В.Г. Челнов: врач-гематолог Томской областной клинической больницы, e-mail: chelnovvg@mail.ru
 Т.И. Пospelova: д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ, e-mail: postatgem@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6791-0314>
 Т.Н. Бабаева: ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ, e-mail: babaeva_tatyana@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2708-1133>
 А.Н. Мамаев: д.м.н., заведующий централизованной лабораторией патологии гемостаза Алтайской краевой клинической больницы, e-mail: amamaev@yandex.ru
 А.П. Момот: д.м.н., профессор, директор Алтайского филиала НИИЦ гематологии, e-mail: xuzan@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8413-5484>
 М.В. Косинова: заведующая отделением гематологии Кемеровской областной клинической больницы, e-mail: mvkosinova@yandex.ru
 Н.В. Щербакова: врач-гематолог Кемеровской областной клинической больницы, e-mail: kemgemo42@mail.ru
 О.А. Лешина: врач-гематолог Волгоградской областной клинической больницы № 1, e-mail: Leshina.olga@gmail.com
 А.С. Смирнова: врач-гематолог Ростовской областной клинической больницы, e-mail: anna_s_doc@mail.ru
 Т.С. Короленко: врач-гематолог Крымского республиканского онкологического клинического диспансера им. В.М. Ефетова, e-mail: dr.korolenko@gmail.com
 А.А. Кучин: врач-гематолог Республиканской больницы им. В.А. Баранова Республики Карелия, e-mail: sabrewulf27@mail.ru
 К.П. Новосёлов: врач-гематолог Новгородской областной клинической больницы, e-mail: gematolog53@mail.ru
 Н.Б. Булиева: д.м.н., врач-гематолог Калининградской областной клинической больницы, e-mail: nat-bulieva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4824-9484>
 С.В. Морозов: врач-ординатор Калининградской областной клинической больницы, e-mail: sm9310@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8561-4711>
 Ф.Г. Перина: врач-гематолог Свердловской областной детской клинической больницы, e-mail: perinafg@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3531-1664>
 Н.Б. Косачева: к.м.н., врач-гематолог Пермской краевой клинической больницы, e-mail: Jeneric@mail.ru
 Г.Ш. Сафьянова: д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИДПО БГМУ, e-mail: SafyanovaGSH@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2627-0626>
 Г.А. Галина: врач-ординатор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИДПО БГМУ, e-mail: galima6666@gmail.com
 Н.Х. Янтурина: заместитель главного врача по медицинской части Городской клинической больницы № 13 г. Уфы, e-mail: nelly13hosp@yandex.ru
 А.Р. Сaitова: врач-гематолог Городской клинической больницы № 13 г. Уфы, e-mail: aissaiss@yandex.ru
 В.Э. Ботвиновский: врач-гематолог Городской клинической больницы № 1 г. Челябинска, e-mail: botvinovsky@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6608-1662>
 М.А. Тимофеева: к.м.н., научный сотрудник Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови, e-mail: timofeevamargaret@list.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4046-5593>
 Е.В. Носкова: врач-гематолог Кировской областной клинической больницы, e-mail: gemat1@mail.ru
 Н.И. Коняшина: к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики экспресс-лаборатории отделения реанимации и интенсивной терапии НИИЦ гематологии, e-mail: konyashinan@mail.ru
 Е.Э. Шиллер: врач-гематолог, врач консультативно-диагностической лаборатории Морозовской детской городской клинической больницы ДЗМ, e-mail: k.shiller@yandex.ru
 А.М. Шустер: к.б.н., президент ООО «МБЦ «Генериум», e-mail: alex@ibcgenerium.ru
 Д.А. Кудлай: д.м.н., профессор, генеральный директор АО «ГЕНЕРИУМ», e-mail: dakudlay@generium.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
 А.Ю. Борозинец: к.м.н., медицинский советник АО «ГЕНЕРИУМ», e-mail: a.borozinets@generium.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4863-8471>

Information about the authors

N.I. Zozulya: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Coagulopathy Department at the National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zozulya.n@blood.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7074-0926>
 O.I. Yastrubinskaya: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Coagulopathy Department at the National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yastrubinskaya.o@blood.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8986-7572>
 S.S. Belyaeva: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Hematology Department at the St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, e-mail: haemo@list.ru
 V.M. Potapкова: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Vladimir Regional Clinical Hospital, e-mail: potapkovavalmih@mail.ru
 I.L. Davydkin: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research and Development of Samara State Medical University, e-mail: dagi2006@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0645-7645>
 I.V. Kurtov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Hematology Department No. 1 of the Hospital Therapy Clinic of Samara State Medical University, e-mail: sam-med@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0420-5735>
 T.V. Shelekhova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Occupational Pathology and Hematology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, e-mail: shelexova@mail.ru
 T.V. Evzerova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Occupational Pathology and Hematology at V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, e-mail: e_raikina@inbox.ru
 O.G. Gladilina: Hematologist-oncologist of the Children's Department of the V.Ya. Shustov Hematology Clinic at V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, e-mail: oks.gladilina68@yandex.ru
 O.N. Shcherbinina: Hematologist at the Dispensary Department of the Penza Regional Oncology Center, e-mail: alxj@yandex.ru
 S.A. Volkova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Volga Research Medical University, e-mail: vsvetl@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6476-7281>
 A.S. Maksimova: Head of the City Hematology Office of the City Clinical Hospital No. 16, e-mail: maxanna17@mail.ru
 N.V. Arkhipova: Hematologist at the Consultative Department of the Clinical Diagnostic Center of the Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Chuvash Republic, e-mail: arkipova.natalia2013@yandex.ru
 N.B. Esefьeva: Head of the Hematology Department of the Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, e-mail: nataiya.es@gmail.com
 M.G. Smelyanskaya: Hematologist of the Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, e-mail: dionagamlet@yandex.ru
 V.Z. Molostцова: Deputy Chief Physician, Hematologist of the Prof. S.I. Sergeev Regional Clinical Hospital No. 1, Ministry of Health of the Khabarovsk Krai, e-mail: khhemlev@mail.ru
 Т.А. Kazankova: Hematologist of A.N. Kabanov Omsk City Hospital No. 1, e-mail: tatyana kazankova@yandex.ru
 E.G. Kirillova: Head of Hematology Department, Omsk Regional Clinical Hospital, e-mail: KEG62@bk.ru
 V.G. Chelnov: Hematologist of the Tomsk Regional Clinical Hospital, e-mail: chelnovvg@mail.ru
 Т.И. Pospelova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Faculty of Continuing Medical Education, Novosibirsk State Medical University, e-mail: postatgem@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6791-0314>
 Т.Н. Babaeva: Assistant of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Faculty of Continuing Medical Education, Novosibirsk State Medical University, e-mail: babaeva_tatyana@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2708-1133>

- A.N. Mamaev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Centralized Laboratory of Pathology of Hemostasis of the Altai Regional Clinical Hospital, e-mail: amamaev@yandex.ru
A.P. Momot: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Altai branch of the National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia, e-mail: xyzan@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8413-5484>
M.V. Kosinova: Head of Hematology Department, Kemerovo Regional Clinical Hospital, e-mail: mvkosinova@yandex.ru
N.V. Shcherbakova: Hematologist, Kemerovo Regional Clinical Hospital, e-mail: kemgemo42@mail.ru
O.A. Leshina: Hematologist, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, e-mail: Leshina.olga@gmail.com
A.S. Smirnova: Hematologist, Rostov Regional Clinical Hospital, e-mail: anna_s_doc@mail.ru
T.S. Korolenko: Hematologist, V.M. Ejetov Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary, e-mail: dr.korolenko@gmail.com
A.A. Kuchin: Hematologist, V.A. Baranov Republican Hospital of the Republic of Karelia, e-mail: sabrewulf27@mail.ru
K.P. Novoselov: Hematologist, Novgorod Regional Clinical Hospital, e-mail: gematolog53@mail.ru
N.B. Bulieva: Dr. of Sci. (Med.), Hematologist, Kaliningrad Regional Clinical Hospital, e-mail: nat-bulieva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4824-9484>
S.V. Morozov: Resident Doctor of the Kaliningrad Regional Clinical Hospital, e-mail: sm9310@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8561-4711>
F.G. Perina: Hematologist, Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: perinafg@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3531-1664>
N.B. Kosacheva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Perm Regional Clinical Hospital, e-mail: Jeneric@mail.ru
G.Sh. Safuanova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and General Medical Practice with Geriatrics Course, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University, e-mail: SafuanovaGSH@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2627-0626>
G.A. Galina: Resident Doctor, Department of Therapy and General Medical Practice with Geriatrics Course, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University, e-mail: galima6666@gmail.com
N.Kh. Yanturina: Deputy Chief Medical Officer of the Ufa City Clinical Hospital No. 13, e-mail: nelly13hosp@yandex.ru
A.R. Saitova: Hematologist, Ufa City Clinical Hospital No. 13, e-mail: aissaiss@yandex.ru
V.E. Botvinovskiy: Hematologist, Chelyabinsk City Clinical Hospital No. 1, e-mail: botvinovsky@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6608-1662>
M.A. Timofeeva: Cand. of Sci. (Med.), Researcher at the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, e-mail: timofeevamargaret@list.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4046-5593>
E.V. Noskova: Hematologist, Kirov Regional Clinical Hospital, e-mail: gemat1@mail.ru
N.I. Konyashina: Cand. of Sci. (Med.), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Express Laboratory of the Resuscitation and Intensive Therapy Department of the National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia, e-mail: konyashinan@mail.ru
E.E. Schiller: Hematologist, Doctor of the Consultative and Diagnostic Laboratory of the Morozov Children's City Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: k.shiller@yandex.ru
A.M. Shuster: Cand. of Sci. (Biol.), President of IBC Generium LLC, e-mail: alex@ibcgenerium.ru
D.A. Kudlay: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director of "GENERIUM", e-mail: dakudlay@generium.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
A.Yu. Borozinets: Cand. of Sci. (Med.), Medical Advisor, "GENERIUM", e-mail: a.borozinets@generium.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4863-8471>

Вклад авторов

- Н.И. Зозуля: сбор и интерпретация данных, координация сбора данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи
О.И. Яструбинская, С.С. Беляева, В.М. Потапкина, И.В. Куртов, Т.В. Шелехова, Т.В. Евзерова, О.Г. Гладиллина, О.Н. Щербинина, С.А. Волкова, А.С. Максимова, Н.В. Архипова, Н.Б. Есефьева, М.Г. Смелянская, В.З. Молостова, Т.А. Казанкова, Е.Г. Кириллова, В.Г. Челнов, Т.И. Пospelova, Т.Н. Бабаева, А.Н. Мамаев, М.В. Косинова, Н.В. Щербакова, О.А. Лешина, А.С. Смирнова, Т.С. Короленько, А.А. Кучин, К.П. Новоселов, Н.Б. Булиева, С.В. Морозов, Ф.Г. Перина, Н.Б. Косачева, Г.Ш. Сафуанова, Г.А. Галина, Н.Х. Янтурина, А.Р. Сaitova, В.Э. Ботвиновский, М.А. Тимофеева, Е.В. Носкова: сбор и интерпретация данных
И.Л. Давыдкин, А.П. Момот: интерпретация и анализ данных
Н.И. Коняшина, Е.Э. Шиллер: выполнение коагулологических лабораторных исследований, сбор и интерпретация лабораторных данных
А.М. Шустер, Д.А. Кудлай: анализ научного материала
А.Ю. Борозинетс: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, анализ полученных данных

Authors' contributions

- N.I. Zozulya: data collection and interpretation, data collection coordination, analysis of the obtained data, article writing, scientific editing of the article
O.I. Yastrubinskaya, S.S. Belyaeva, V.M. Potapkina, I.V. Kurtov, T.V. Shelekhova, T.V. Evzerova, O.G. Gladilina, O.N. Shcherbinina, S.A. Volkova, A.S. Maksimova, N.V. Arkhipova, N.B. Esefyeva, M.G. Smelyanskaya, V.Z. Molostova, T.A. Kazankova, E.G. Kirillova, V.G. Chelnov, T.I. Pospelova, T.N. Babaeva, A.N. Mamaev, M.V. Kosinova, N.V. Shcherbakova, O.A. Leshina, A.S. Smirnova, T.S. Korolenko, A.A. Kuchin, K.P. Novoselov, N.B. Bulieva, S.V. Morozov, F.G. Perina, N.B. Kosacheva, G.Sh. Safuanova, G.A. Galina, N.Kh. Yanturina, A.R. Saitova, V.E. Botvinovskiy, M.A. Timofeeva, E.V. Noskova: data collection and interpretation
I.L. Davydkin, A.P. Momot: data interpretation and analysis
N.I. Konyashina, E.E. Schiller: coagulation laboratory tests, collection and interpretation of laboratory data
A.M. Shuster, D.A. Kudlay: analysis of research material
A.Yu. Borozinets: reviewing of publications of the article's theme, preparation of references, analysis of the obtained data

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при спонсорской поддержке АО «ГЕНЕРИУМ». / **Funding.** The study was performed with the sponsorship of JSC "GENERIUM".

Октофактор® — рекомбинантный фактор свертывания крови VIII (FVIII) с удаленным В-доменом (В-domain deleted rFVIII—BDDrFVIII, мороктоког альфа) для лечения пациентов с гемофилией А был синтезирован в России (АО «ГЕНЕРИУМ») в 2010 г. момента создания препарата был проведен ряд доклинических и клинических исследований, в ходе которых были всесторонне изучены фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата, а также его эффективность для профилактики и остановки кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А [1–6]. На

основании результатов сравнительного исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор у пациентов старше 18 лет (II–III фаза, протокол № КИ-16/11) Минздравом России было выдано регистрационное удостоверение для медицинского применения препарата в РФ (ЛП-002015 от 26.02.2013) [3, 4]. Октофактор совместно с препаратами Коагил-VII (эптаког альфа активированный) и Иннонафактор (нонаког альфа) является рекомбинантным инновационным отечественным препаратом для лечения гемофилии в рамках федеральной программы «7 нозологий» [5, 7–13].

Согласно руководству Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, EMEA) по клиническим исследованиям препаратов FVIII от 21.05.2015, оценка безопасности и эффективности нового препарата FVIII должна быть ступенчатой и сначала проводится у 20 ранее леченых пациентов старше 12 лет, при этом должно быть не менее 50 дней введения препарата [14]. В исследовании II–III фазы была проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности препарата Октофактор на протяжении 26 нед лечения (более 50 дней введения) у 9 пациентов старше 18 лет [3]. В мае 2015 г. завершились клинические исследования IV фазы по изучению эффективности и безопасности препарата Октофактор у пациентов с тяжелой формой гемофилии А по протоколу № КИ-29/14: «Перспективное, многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Октофактор у детей в возрасте от 12 до 18 лет с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А» (11 пациентов) [15] и по протоколу № КИ-30/14: «Перспективное, многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Октофактор у больных тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А» (30 пациентов старше 18 лет) [16]. Таким образом, общее число ранее леченых пациентов старше 12 лет, получивших не менее 50 введений исследуемого препарата, составило 50 человек, что соответствует требованиям регистрационного этапа согласно руководству EMEA по клиническим исследованиям препаратов FVIII от 21.05.2015 [14].

С учетом ранее полученных данных по эффективности и безопасности препарата Октофактор в соответствии с рекомендациями EMEA и Правилами по надлежащей практике фармаконадзора Евразийского экономического союза (2016) было запланировано проведение пострегистрационного неинтервенционного исследования с наблюдением не менее чем 200 леченых пациентов с гемофилией А в ходе не менее чем 100 дней введения препарата [14, 17, 18]. Данная статья посвящена результатам этого проспективного, многоцентрового, открытого, неконтролируемого наблюдательного исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А в условиях стандартной медицинской практики (протокол исследования № КИ-51/15).

Целью исследования был сбор и анализ данных об эффективности и безопасности применения препарата Октофактор при лечении больных гемофилией А среднетяжелой и тяжелой форм в условиях стандартной медицинской практики.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность препарата Октофактор при профилактическом лечении.
2. Оценить эффективность препарата Октофактор для остановки кровотечений, возникших на фоне профилактического лечения, или при лечении по требованию.

3. Оценить иммуногенность препарата Октофактор на фоне профилактического лечения или лечения по требованию.

4. Оценить безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении или лечении по требованию.

Пациенты и методы

Наблюдательное исследование проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.), Федеральными законами РФ «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010, «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 271-ФЗ от 11.10.2010 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), Приказом Минздрава России № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» от 01.04.2016, Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 за № 87. Исследование было одобрено Межвузовским комитетом по этике (г. Москва) и локальными этическими комитетами по решению ряда центров.

Каждый пациент до начала исследования (на этапе скрининга до выполнения каких-либо процедур, связанных с исследованием) получил информационный листок с описанием исследования и дал добровольное письменное подтверждение своего согласия на участие в нем.

В исследовании приняли участие 30 клинических центров РФ, в каждом из которых исследованием руководил главный исследователь. Набор пациентов в каждом из исследовательских центров проводили на основании реестра пациентов с гемофилией А, получающих препарат Октофактор по федеральной программе «7 нозологий».

Дата начала исследования (дата включения первого пациента) – 09.01.2016, дата окончания исследования (дата завершения участия в исследовании последнего пациента) – 01.09.2017.

Спонсор исследования – АО «ГЕНЕРИУМ», Россия.

Для оценки соответствия пациентов критериям включения/невключения на этапе скрининга собирали демографические данные пациента (пол, дата рождения/возраст, раса) и полный медицинский анамнез: семейный анамнез гемофилии, информация о дефекте гена (при наличии), наличие ингибиторов (за последний год), количество кровотечений за последний год, сопутствующие заболевания, хирургические вмешательства и аллергологический анамнез. Все впервые выявленные на этапе скрининга диагнозы и состояния относили к данным медицинского анамнеза. Скрининговое обследование (физикальный

осмотр, регистрация показателей жизненно важных функций (измерение артериального давления (АД), температуры тела, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхания (ЧД)), определение активности FVIII и ингибитора к FVIII, выполнение общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи) для отбора пациентов в исследование проводили после отмывочного периода продолжительностью примерно 72 ч.

Включение больных в исследование проводили по результатам оценки соответствия их критериям отбора с учетом результатов скринингового обследования.

Критерии включения пациентов в исследование:

- лечение препаратом Октофактор в стандартной медицинской практике;
- тяжелая или среднетяжелая форма гемофилии А (активность FVIII 5 % и менее);
- возраст 18 лет и старше на момент отбора в исследование;
- предшествующее применение препаратов FVIII (150 дней введения и более);
- отсутствие ингибитора к FVIII при проведении скрининга и в анамнезе заболевания (титр ингибитора менее 0,6 БЕ по результатам пробы Неймеген);
- подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения пациентов в исследование:

- наличие признаков тромбоэмболий, фибринолиза или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- инфицированность вирусом иммунодефицита человека по данным последнего обследования в течение 6 мес или на этапе скрининга;
- наличие в анамнезе пациента аллергических реакций на введение мороктокога альфа;
- 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 на момент скрининга.

На этапе скрининга были обследованы 242 пациента, из них критериям включения в исследование соответствовали 237 больных. По разным причинам досрочно завершили исследование 35 пациентов, каждый из них получил менее 100 дней введения препарата Октофактор. Все визиты и процедуры настоящего исследования выполнили 202 человека.

Октофактор вводили в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата внутривенно струйно медленно. При профилактическом лечении назначенная разовая доза препарата Октофактор составляла 20–40 МЕ/кг, которую было рекомендовано вводить каждые 2–3 дня. В некоторых случаях, например у молодых пациентов, рассматривали возможность сокращения интервалов между введениями или повышения дозы препарата.

В случае возникновения кровотечений на фоне профилактического лечения разовую дозу препарата Октофактор рассчитывали согласно инструкции с учетом тяжести и локализации кровотечения и необходимого повышения активности FVIII (табл. 1) по формуле [19–23]:

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

В каждом конкретном случае количество введенного препарата и кратность введения определяли клинической эффективностью и соотносили со шкалой определения реакции на лечение острого гемартроза Всемирной федерации гемофилии (World Federation of Hemophilia, WFH, 2012 г.; табл. 2) [23]. Степень тяжести возникшего кровотечения и количество введенного препарата Октофактор больной фиксировал в дневнике пациента.

В исследовании использовались различные серии препарата Октофактор. Пациент получал его по федеральной программе «7 нозологий» в количестве, назначенном врачом для лечения в условиях рутинной клинической практики.

В соответствии с руководством ЕМЕА [14] период лечения составил 52 ± 2 нед от визита 0 (скрининг – 1-й день исследования) до визита 5 (окончание исследова-

Таблица 1. Необходимое повышение активности FVIII и кратность введения препарата (цит. по [19] с модификациями)

Table 1. Required increase in the FVIII activity and frequency of drug administration (cit. according to [19] with modifications)

| Тяжесть кровотечения Severity of bleeding | Характеристика кровотечения Characteristic of bleeding | Необходимое повышение активности FVIII, кратность введения препарата The required increase in the FVIII activity, the frequency of drug administration |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Легкое Mild | Несильные поверхностные кровотечения, начальные признаки гемартроза или кровоизлияния в мышцу Mild superficial bleeding, initial signs of hemarthrosis or bleeding in the muscle | 20–40 %, или 20–40 МЕ/дл, каждые 12–24 ч, минимально в течение одних суток 20–40 %, or 20–40 IU/dl, every 12–24 h, minimum for one day |
| Среднетяжелое Moderate | Гемартроз, значительные кровоизлияния в мышцу, гематома Hemarthrosis, significant bleeding in the muscle, hematoma | 30–60 %, или 30–60 МЕ/дл, каждые 12–24 ч, минимально в течение 3–4 сут 30–60 %, or 30–60 IU/dl, every 12–24 h, minimum 3–4 days |
| Тяжелое Severe | Угрожающие жизни кровотечения (глоточные, внутрибрюшные), кровоизлияние в мозг, гемоторакс Life-threatening bleeding (pharyngeal, intra-abdominal), cerebral bleeding, hemothorax | 60–100 %, или 60–100 МЕ/дл, каждые 8–12 ч до полной остановки кровотечения или каждые 8–24 ч до устранения угрозы жизни 60–100 %, or 60–100 IU/dl, every 8–12 h until complete stop of bleeding or every 8–24 h until the risk to life is eliminated |

Таблица 2. Определение реакции на лечение острого гемартроза по шкале WFH (цит. по [23])

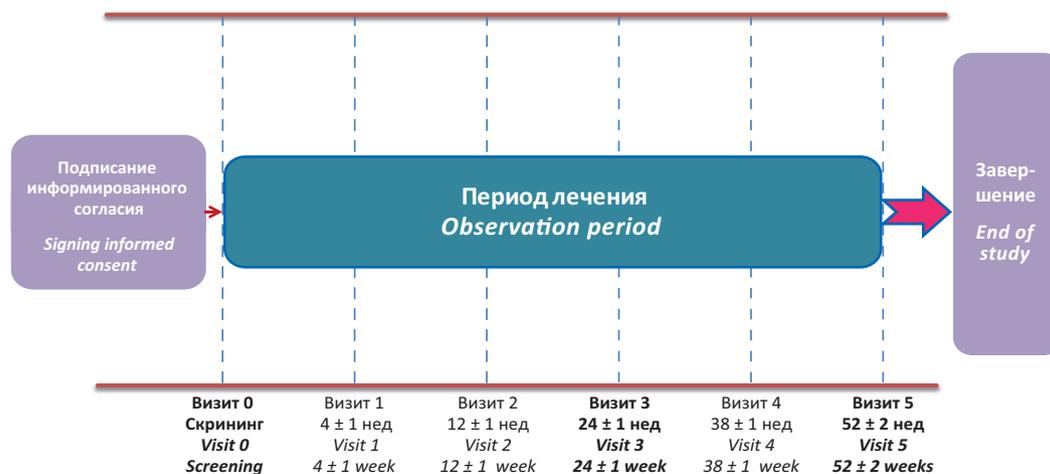
Table 2. Determination of the reaction to the treatment of acute hemarthrosis on the WFH scale (cit. according [23])

| Реакция Reaction | Характеристика Parameter |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Отличная Excellent | Полное облегчение боли в течение 8 ч и/или полное исчезновение признаков кровоизлияния после первоначальной инъекции и отсутствие необходимости в дальнейшей заместительной терапии в течение 72 ч <i>Complete relief of pain within 8 h and/or complete arrest of bleeding after the initial injection and no need for further replacement therapy for 72 h</i> |
| Хорошая Good | Значительное облегчение боли и/или улучшение признаков кровоизлияния в течение приблизительно 8 ч после одной инъекции, но есть необходимость во введении еще одной дозы препарата в течение 72 ч для полной регрессии <i>Significant relief of pain and/or improvement in signs of bleeding for approximately 8 h after a single injection, but there is a need to administer another dose of the drug within 72 h for complete regression</i> |
| Умеренная Moderate | Умеренное облегчение боли и/или улучшение признаков кровоизлияния приблизительно в течение 8 ч после первоначальной инъекции, но есть необходимость во введении еще одной дозы препарата в течение 72 ч, но без полной регрессии симптомов <i>Moderate relief of pain and/or improvement in signs of bleeding approximately 8 h after the initial injection, but there is a need to administer another dose of the drug within 72 h, but without complete regression of symptoms</i> |
| Отсутствие реакции None reaction | Никакого улучшения или минимальное улучшение, или ухудшение состояния приблизительно в течение 8 ч после первоначальной инъекции <i>None improvement or minimal improvement, or deterioration, approximately 8 h after the initial injection</i> |

дования) и включал все введения исследуемого препарата Октофактор за этот период. Кроме 2 основных визитов (скрининг и окончание исследования) в ходе исследования были запланированы несколько промежуточных визитов: визит 1 – 4 ± 1 нед (по необходимости); визит 2 – 12 ± 1 нед (по необходимости); визит 3 – 24 ± 1 нед (рекомендовался); визит 4 – 38 ± 1 нед (по необходимости). Дизайн исследования представлен на рисунке. Количество визитов между скринингом и окончанием исследования зависело от необходимости посещения пациентом лечебного учреждения и определялось непосредственно лечащим врачом.

В период наблюдения на каждом этапе исследования (визите) в рамках рутинной клинической практики проводили физикальный осмотр, измерение массы тела, оценку показателей жизненно важных функций, общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, активности FVIII и активности ингибитора к FVIII, оценку реакции на лечение острого гемартроза по шкале WFH [23]. Также учитывалась информация

о введениях препарата и случаях кровотечений из дневников пациентов, оценивалось наличие или отсутствие нежелательных явлений (НЯ) и сопутствующей терапии. В течение периода лечения препаратом Октофактор пациенты вели дневник, в который вносили следующую информацию: сведения обо всех введениях исследуемого препарата (дата и время введения, разовая доза в МЕ, количество использованных флаконов, номер серии препарата и цель введения препарата – профилактика, лечение по требованию, дополнительная профилактика, кратность введения препарата); все случаи кровоточивости, их продолжительность, локализация, тип (внутреннее или наружное, спонтанное или посттравматическое), тяжесть (легкая, средняя, тяжелая), которую пациент отмечал в дневнике после оценки врачом-исследователем по телефону или во время визита; количество инъекций и доза препарата, которые потребовались для купирования развившегося кровотечения; любые проблемы и неудобства, возникшие в ходе исследования; информацию о сопутствующем медикаментозном и немедикаментозном лечении.



Дизайн наблюдательного исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А в условиях стандартной медицинской практики

Design of an observational study of the efficacy and safety of Octofactor in patients with moderate and severe hemophilia A under conditions of standard medical practice

Основаниями досрочного прекращения участия в 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;
- отказ больного от участия в исследовании;
- начало приема пациентом другого исследуемого препарата;
- решение врача-исследователя о досрочном прекращении участия больного в исследовании, если, по мнению исследователя, дальнейшее участие пациента в исследовании может нанести вред его здоровью или если, по мнению исследователя, пациент не может выполнять процедуры исследования.

Основным критерием эффективности являлось количество спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор, на протяжении 52 ± 2 нед профилактического лечения, дополнительными критериями – степень тяжести спонтанных кровотечений, возникших на фоне профилактического лечения; количество введений и суммарная доза препарата Октофактор для купирования 1 эпизода кровотечения с учетом его степени тяжести; количество использованного препарата Октофактор (количество введений, доза препарата на 1 кг массы тела) за весь период наблюдения (52 ± 2 нед) и за 1 мес как для профилактики, так для купирования возникших кровотечений; показатель эффективности терапии по шкале определения реакции на лечение острого гемартроза (шкала WFH 2012 г., [23]) на различных визитах.

Активность FVIII и ингибитора к FVIII оценивали в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению гемофилии на этапе скрининга (неделя 0), во время 3-го визита (24 ± 1 нед) и при окончании исследования (визит 5, 52 ± 2 нед) [24]. Показатели определяли в центральной лаборатории с использованием унифицированного одностадийного клоттингового метода в оценке активности FVIII, а также пробы Бетезда в модификации Неймеген (пробы Неймеген) для оценки активности ингибитора к FVIII.

Оценку безопасности препарата Октофактор проводили на основании следующих критериев:

- частота НЯ и серьезных НЯ по данным субъективных жалоб, дневников пациентов, физикального осмотра, показателей жизненно важных функций, результатов лабораторных исследований;
- частота аллергических реакций;
- частота образования ингибирующих антител к FVIII (титр 0,6 БЕ и более по результатам пробы Неймеген, подтвержденный повторным исследованием);

- частота возникновения клинических признаков тромботических и тромбоэмболических осложнений.

Оценку безопасности терапии препаратом Октофактор проводили у больных, которые получили хотя бы 1 дозу исследуемого препарата, в анализ безопасности препарата Октофактор включены 228 пациентов (Modified Intent-to-Treat, mITT-популяция).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы Stata 14. 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.

Для оценки динамики показателей между визитами использовали тест Фридмана. При выявлении статистически значимых различий *post hoc* попарное сравнение проводили с помощью теста Уилкоксона или парного t-теста в зависимости от типа распределения данных. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Представление данных в отчетных документах проводили в соответствии общепринятыми рекомендациями [25].

Результаты исследования и их обсуждение

По данным скринингового обследования критериям включения в исследование соответствовали 237 пациентов мужского пола в возрасте от 19 до 78 лет (средний возраст – $35,2 \pm 11,1$ года) с тяжелой (148, или 62,4 %) и среднетяжелой (89, или 37,6 %) гемофилией А. Масса тела пациентов составляла от 45 до 120 кг (средняя – $74,7 \pm 13,5$ кг).

Более чем у половины (51,5 %) пациентов кровоизлияния (кровотечения) за 1 год, предшествовавший исследованию, наблюдались 1 раз и более в месяц, у 74 (31,2 %) больных геморрагические проявления отмечались 1 раз и более в неделю (табл. 3). Наиболее частыми видами кровотечений у пациентов были посттравматический гемартроз (у 140, или 59,1 %), спонтанный гемартроз (у 138, или 58,2 %), посттравматическая гематома (у 125, или 52,7 %). Заместительную терапию препаратами FVIII получали 215 (90,7 %) пациентов, из них у 161 (74,9 %) больного терапия проводилась в целях профилактики, у 54 (25,9 %) – по требованию (см. табл. 3). Препараты мороктокога альфа или октокога альфа получали 16 (7,4 %) и 15 (7 %) пациентов соответственно.

На этапе скрининга показатели жизненно важных функций у большинства пациентов были в норме. У 7 (3 %) больных было выявлено клинически значимое повышение АД, у 2 (0,8 %) пациентов – клинически значимая тахикардия.

При проведении скрининга среднее значение активности FVIII составило $3,87 \pm 6,55$ %, на визите 3 – $5,11 \pm 8,91$ %, на визите 5 – $4,82 \pm 8,56$ %.

Ингибиторов к FVIII (титр 0,6 БЕ и более) во время скрининга не выявлено.

Таблица 3. Давность установления диагноза, частота геморрагического синдрома за год, предшествовавший включению в исследование

Table 3. The time after diagnosis determination, the frequency of the hemorrhagic syndrome in 1 year prior to inclusion in the study

| Показатель Indicator | Число пациентов Number of patients | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------|
| | абс. abs. | % |
| Давность установления диагноза, годы (n = 237): Time after diagnosis, years (n = 237): | | |
| менее 10 less than 10 | 3 | 1,3 |
| 10–19 | 9 | 3,8 |
| 20–29 | 80 | 33,8 |
| 30–39 | 79 | 33,3 |
| 40–49 | 41 | 17,3 |
| 50 и более 50 or more | 25 | 10,5 |
| Тяжесть гемофилии А: Hemophilia A severity: | | |
| тяжелая severe | 148 | 62,4 |
| среднетяжелая moderate | 89 | 37,6 |
| Частота геморрагических проявлений (n = 237): Frequency of bleeding manifestations (n = 237): | | |
| 1 раз в день и более once a day or more | 4 | 1,7 |
| 1 раз в неделю и более once a week or more | 74 | 31,2 |
| 1 раз в месяц и более once a month or more | 122 | 51,5 |
| 1 раз в год и более once a year or more | 19 | 8,0 |
| менее 1 раза в год или отсутствие геморрагических проявлений less than once a year or none bleeding manifestations | 18 | 7,6 |
| Предшествующая заместительная терапия (n = 215): Prior replacement therapy (n = 215): | | |
| в целях профилактики for prevention | 161 | 74,9 |
| по требованию on demand | 54 | 25,1 |

Эффективность

Завершили исследование и выполнили все запланированные процедуры за период наблюдения 202 пациента (РР-популяция), из них 193 (95,5 %) получили профилактическое лечение, 9 (4,5 %) – лечение по требованию.

Среди 193 пациентов, получавших препарат с профилактической целью, кровотечения отмечались у 128 (66,3 %) больных. Спонтанные кровотечения регистрировались в 608 (34,4 %) случаях, тогда

как посттравматические кровотечения были зафиксированы в 1158 (65,6 %) наблюдениях. Для оценки эффективности проводимого профилактического лечения отдельно анализировали спонтанные кровотечения, возникшие в течение 48–72 ч после введения препарата. Общее число кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата, составило 746 (42,2 %) у 110 пациентов, из них 275 (36,9 %) кровотечений были спонтанными (у 74 больных) и 471 (63,1 %) кровотечение – посттравматическим (у 90 пациентов). Таким образом, доля спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор, составила 45,2 % от общего количества спонтанных кровотечений и 15,6 % от общего количества всех кровотечений у пациентов, получавших профилактическое лечение. В группе больных, получавших препарат по требованию, были зарегистрированы 489 эпизодов кровотечений, из них 351 (71,8 %) эпизод был спонтанным и 138 (28,2 %) – посттравматическими (табл. 4). Таким образом, у пациентов, получавших профилактическое лечение, преобладали посттравматические кровотечения, а у больных, получавших лечение по требованию, – спонтанные.

У пациентов, получавших профилактическое лечение, чаще всего возникали гемартрозы коленных, голеностопных и локтевых суставов как среди всех кровотечений, так и среди кровотечений, зарегистрированных в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор. Кровоизлияния в эти же суставы также чаще наблюдались у больных, получавших лечение по требованию (табл. 5).

В группе пациентов, получавших лечение в целях профилактики, среднее количество спонтанных кровотечений было меньше среднего количества посттравматических эпизодов – $3,2 \pm 4,6$ и $6,0 \pm 10,5$ соответственно (табл. 6). Среднее количество спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор с профилактической целью (основной критерий эффективности), составило $1,4 \pm 2,9$, при этом медиана была равна 0, а диапазон количества кровотечений составил 0–23, что свидетельствует о низкой их частоте.

В группе пациентов, получавших лечение по требованию, среднее количество кровотечений составило $54,3 \pm 41,4$. Среднее количество спонтанных кровотечений было больше среднего количества посттравматических эпизодов – $39,0 \pm 40,8$ и $15,3 \pm 13,2$ соответственно (см. табл. 6).

У пациентов, получавших профилактическое лечение, 973 (55,1 %) эпизода кровотечений были легкими, 708 (40,1 %) – среднетяжелыми и 85 (4,8 %) – тяжелыми. Среди спонтанных кровотечений, возникших у пациентов этой группы, 287 (47,2 %) были легкими, 289 (47,5 %) – среднетяжелыми и 32 (5,3 %) – тяжелыми (дополнительный критерий эффективности). Из 275 спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения исследуемого препарата с профилактической целью, 117 (42,5 %) эпизодов

Таблица 4. Количество кровотечений, зарегистрированных в ходе исследования

Table 4. The number of bleeding episodes during the study

| Вид кровотечения Type of bleedings | Количество эпизодов кровотечений Number of bleeding episodes | | | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------|------|
| | Профилактическое лечение Preventive treatment | | | | Лечение по требованию On-demand treatment | |
| | Все кровотечения All bleeding episodes | | Кровотечения, возникшие в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор Bleedings that occurred within 48–72 h after administration of Octofactor | | | |
| | абс. abs. | % | абс. abs. | % | абс. abs. | % |
| Спонтанное Spontaneous | 608 | 34,4 | 275 | 36,9 | 351 | 71,8 |
| Посттравматическое Posttraumatic | 1158 | 65,6 | 471 | 63,1 | 138 | 28,2 |
| Всего Total | 1766 | 100 | 746 | 100 | 489 | 100 |

были легкими, 146 (53,1 %) – среднетяжелыми и 12 (4,4 %) – тяжелыми. У пациентов, получавших лечение по требованию, 362 (74 %) эпизода кровотечений были легкими, 118 (24,1 %) – среднетяжелыми, 9 (1,9 %) – тяжелыми (табл. 7).

За время проведения исследования было выдано и введено 52 419,96 тыс. МЕ препарата Октофактор, из них 50 880,46 тыс. МЕ было потрачено на профилактическое лечение (в среднем $263,6 \pm 129,3$ тыс. МЕ препарата на 1 пациента) и 1539,5 тыс. МЕ препарата – на лечение по требованию (в среднем $171,1 \pm 166,4$ тыс. МЕ препарата на 1 больного). В группе пациентов, получавших профилактическое лечение, непосредственно на профилактику кровотечений было потрачено 44 251,96 тыс. МЕ препарата (в среднем $229,3 \pm 125,5$ тыс. МЕ препарата на 1 пациента), и 6607,5 тыс. МЕ препарата – на купирование кровотечений, возникших на фоне профилактического введения препарата (в среднем $51,2 \pm 51,9$ тыс. МЕ на 1 больного), в отношении 21 тыс. МЕ препарата, потраченных пациентами этой группы, цель введения препарата в дневниках указана не была. Таким образом, при лечении по требованию для купирования кровотечений требовалось вводить примерно в 3 раза больше препарата, чем для купирования кровотечений, возникших на фоне профилактического лечения (в среднем $171,1 \pm 166,4$ и $51,2 \pm 51,9$ тыс. МЕ на 1 пациента соответственно).

Среднемесячное потребление препарата 1 больным, находящимся на профилактическом лечении, составило $19,75 \pm 9,75$ тыс. МЕ, при этом среднемесячное потребление препарата для профилактики 1 пациентом составило $17,16 \pm 9,13$ тыс. МЕ, для купирования эпизодов кровотечений на фоне профилактики – $3,87 \pm 3,97$ тыс. МЕ. Одному пациенту, получавшему лечение по требованию, ежемесячно в среднем требовалось $13,47 \pm 13,46$ тыс. МЕ препарата Октофактор, что было примерно в 4 раза больше того количества препарата, которое требовалось 1 больному для купирования кровотечений, возникших на фоне профилактического лечения.

При профилактическом лечении средняя разовая доза препарата Октофактор составила $2036,3 \pm 884,7$ МЕ, или $27,3 \pm 11,2$ МЕ/кг, при лечении эпизодов кровотечений на фоне профилактического лечения – $2227,7 \pm 1087,0$ МЕ, при лечении эпизодов кровотечений у 9 пациентов, получавших препарат только по требованию, – $2280,7 \pm 1037,2$ МЕ. Таким образом, дозы для купирования кровотечений в обеих группах больных оказались сопоставимыми.

За все время исследования 193 пациентам, находящимся на профилактическом лечении, были выполнены 21 732 введения в целях профилактики кровотечений (в среднем – $112,6 \pm 48,1$ введения) и 2966 введений для купирования развившихся кровотечений (в среднем – $23,0 \pm 21,6$ введения). Девять пациентов, получавших препарат по требованию, получили 675 введений (в среднем – $75,1 \pm 47,8$ введения).

Для купирования 1 кровотечения требовалось в среднем $1,7 \pm 1,7$ введения препарата Октофактор, в группе профилактического лечения этот показатель составил $1,8 \pm 1,8$, а в группе лечения по требованию – $1,5 \pm 1,1$. Разница в количестве введений препарата между группами, скорее всего, была обусловлена разной тяжестью кровотечений – в группе пациентов, получавших лечение только по требованию, отмечались преимущественно легкие кровотечения.

В группе профилактического лечения для купирования легких кровотечений продолжительностью от 1 до 2 дней требовались 1–2 инъекции (МЕ) препарата в дозе 2000–3000 МЕ (МЕ), для купирования среднетяжелых и тяжелых кровотечений продолжительностью от 1 до 2 дней – 1–2 инъекции (МЕ) препарата в суммарной дозе 2000–4000 МЕ (МЕ). При кровотечениях длительностью 3–4 дня суммарная доза препарата составляла 4000–9500 МЕ (МЕ) в зависимости от степени тяжести. При кровотечениях длительностью 5 дней и более суммарная доза препарата (МЕ) составила 9000, 8000 или 15 000 МЕ в зависимости от степени тяжести геморрагического эпизода.

Таблица 5. Локализация кровотечений, зарегистрированных у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А, в зависимости от вида лечения

Table 5. Bleeding localization in patients with severe and moderate hemophilia A, depending on the type of treatment

| Локализация кровотечения <i>Bleeding localization</i> | Количество эпизодов <i>Number of episodes</i> | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------|------------|
| | Профилактическое лечение <i>Preventive treatment</i> | | | | Лечение по требованию <i>On-demand treatment</i> | |
| | Все кровотечения <i>All bleeding episodes</i> | | Кровотечения, возникшие в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор <i>Bleedings that occurred within 48–72 h after administration of Octofactor</i> | | | |
| | абс. <i>abs.</i> | % | абс. <i>abs.</i> | % | абс. <i>abs.</i> | % |
| Правый коленный сустав <i>Right knee joint</i> | 238 | 13,5 | 115 | 15,4 | 45 | 9,2 |
| Левый коленный сустав <i>Left knee joint</i> | 283 | 16,0 | 145 | 19,4 | 64 | 13,1 |
| Правый голеностопный сустав <i>Right ankle joint</i> | 206 | 11,7 | 79 | 10,6 | 32 | 6,5 |
| Левый голеностопный сустав <i>Left ankle joint</i> | 140 | 7,9 | 58 | 7,8 | 57 | 11,7 |
| Правый локтевой сустав <i>Right elbow joint</i> | 181 | 10,2 | 73 | 9,8 | 88 | 18,0 |
| Левый локтевой сустав <i>Left elbow joint</i> | 227 | 12,9 | 79 | 10,6 | 39 | 8,0 |
| Правый плечевой сустав <i>Right shoulder joint</i> | 47 | 2,7 | 27 | 3,6 | 25 | 5,1 |
| Левый плечевой сустав <i>Left shoulder joint</i> | 37 | 2,1 | 19 | 2,5 | 25 | 5,1 |
| Правый тазобедренный сустав <i>Right hip joint</i> | 26 | 1,5 | 8 | 1,1 | 22 | 4,5 |
| Левый тазобедренный сустав <i>Left hip joint</i> | 35 | 2,0 | 23 | 3,1 | 22 | 4,5 |
| Подкожная гематома <i>Subcutaneous hematoma</i> | 66 | 3,7 | 22 | 2,9 | 3 | 0,6 |
| Внутримышечная гематома <i>Intramuscular hematoma</i> | 43 | 2,4 | 13 | 1,8 | 14 | 2,9 |
| Носовое кровотечение <i>Nasal bleeding</i> | 38 | 2,1 | 14 | 1,9 | 15 | 3,1 |
| Кровотечения из слизистой полости рта <i>Bleeding from the oral mucosa</i> | 79 | 4,5 | 30 | 4,0 | 33 | 6,7 |
| Желудочно-кишечное кровотечение <i>Gastrointestinal bleeding</i> | 12 | 0,7 | 3 | 0,4 | 1 | 0,2 |
| Раневое кровотечение <i>Bleeding from a wound</i> | 26 | 1,5 | 8 | 1,1 | 3 | 0,6 |
| Почечное кровотечение <i>Renal bleeding</i> | 19 | 1,1 | 4 | 0,5 | 0 | 0 |
| Другие <i>Other</i> | 63 | 3,5 | 26 | 3,5 | 1 | 0,2 |
| <i>Всего</i> <i>Total</i> | <i>1766</i> | <i>100</i> | <i>746</i> | <i>100</i> | <i>489</i> | <i>100</i> |

Таблица 6. Количество кровотечений, зарегистрированных у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А, получавших лечение препаратом Окстофактор
Table 6. The number of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia A treated with Octofactor

| Значение показателя Parameter value | Профилактическое лечение Preventive treatment | | | | Лечение по требованию On-demand treatment | | | |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| | Все виды кровотечений All types of bleedings | | Спонтанные кровотечения Spontaneous bleedings | | Посттравматические кровотечения Posttraumatic bleedings | Все эпизоды кровотечений All bleeding episodes | Спонтанные кровотечения Spontaneous bleedings | Посттравматические кровотечения Posttraumatic bleedings |
| | Все эпизоды кровотечений All bleeding episodes | Кровотечения в течение 48–72 ч после введения препарата Окстофактор Bleedings within 48–72 h after administration of Octofactor | Все эпизоды кровотечений All bleeding episodes | Кровотечения в течение 48–72 ч после введения препарата Окстофактор Bleedings within 48–72 h after administration of Octofactor | | | | |
| Абсолютное Absolute | 1766 | 746 | 608 | 275 | 1158 | 489 | 351 | 138 |
| Среднее (M ± SD) Mean (M ± SD) | 9,2 ± 12,3 | 3,9 ± 6,2 | 3,2 ± 4,6 | 1,4 ± 2,9 | 6,0 ± 10,5 | 54,3 ± 41,4 | 39,0 ± 40,8 | 15,3 ± 13,2 |
| Медиана (Me) Median (Me) | 4 | 1 | 1 | 0 | 1 | 44 | 18 | 9 |
| Разброс Range | 0–56 | 0–39 | 0–32 | 0–23 | 0–53 | 9–119 | 0–96 | 0–36 |

Таблица 7. Тяжесть кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А, получавших лечение препаратом Окстофактор
Table 7. The severity of bleeding in patients with severe and moderate hemophilia A treated with Octofactor

| Тяжесть кровотечения Severity of bleeding | Профилактическое лечение Preventive treatment | | | | Лечение по требованию On-demand treatment | | | | | |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------|------|
| | Все виды кровотечений All types of bleedings | | Спонтанные кровотечения Spontaneous bleedings | | Посттравматические кровотечения Posttraumatic bleedings | Все эпизоды кровотечений All bleeding episodes | Спонтанные кровотечения Spontaneous bleedings | Посттравматические кровотечения Posttraumatic bleedings | | |
| | абс. abs. | % | абс. abs. | % | | | | | абс. abs. | % |
| Легкое Mild | 973 | 55,1 | 287 | 47,2 | 117 | 42,5 | 362 | 74,0 | 100 | 72,5 |
| Среднетяжелое Moderate | 708 | 40,1 | 289 | 47,5 | 146 | 53,1 | 118 | 24,1 | 81 | 23,1 |
| Тяжелое Severe | 85 | 4,8 | 32 | 5,3 | 12 | 4,4 | 9 | 1,9 | 8 | 2,3 |
| Всего Total | 1766 | 100 | 608 | 100 | 275 | 100 | 489 | 100 | 351 | 100 |

В группе пациентов, получавших лечение только по требованию, для купирования кровотечений любой степени тяжести продолжительностью от 1 до 2 дней требовались 1–2 инъекции (Ме) препарата в суммарной дозе 2000–4000 МЕ (Ме). При продолжительности кровотечений 3 дня и более количество введений и суммарная доза препарата для купирования 1 кровотечения разной степени тяжести варьировали в широких пределах и составляли от 2 до 7 введений и от 4000 до 29 000 МЕ соответственно.

В подавляющем большинстве случаев у пациентов обеих групп на всех визитах отмечались отличная и хорошая реакции на лечение острого гемартроза по шкале WFH, в незначительном количестве эпизодов реакция была умеренной, и лишь в 1 случае острого гемартроза на визите 3 реакция на введение препарата отсутствовала.

В ходе исследования была выявлена низкая приверженность к лечению у некоторых пациентов, получавших профилактическое лечение, которая заключалась в несоблюдении рекомендованных доз и интервалов между введениями препарата Октофактор. Так, анализ данных по фактически введенным дозам в целях профилактики за время исследования показал, что 22,9 % введений осуществлялись в меньшей (на 1000–2000 МЕ) дозе по сравнению с дозой, рекомендованной на визите скрининга. Также были выявлены случаи (14,3 %) увеличения (на 1000–2000 МЕ) рекомендованной во время скрининга дозы. Также было установлено, что более половины (51,8 %) введений препарата Октофактор в профилактических целях осуществлялись более чем через 72 ч после предыдущего введения препарата.

Безопасность

В ходе исследования были зарегистрированы 66 НЯ у 40 пациентов. Среди зарегистрированных НЯ преобладали клинические – 47 (71,2 %) случаев. По степени тяжести 29 (43,9 %) НЯ были легкими, 23 (34,9 %) – среднетяжелыми и 14 (21,2 %) – тяжелыми. Пятнадцать НЯ (кровотечение из варикозных вен, острый холецистит, деформация голеностопного сустава, появление ингибитора к FVIII, хронический бронхит, гнойный перипротезит левого тазобедренного сустава, аллергическая реакция, дисфункция левого желудочка, острый панкреатит, перикоронит, периодонтит, тромбоз периферической артерии, подкожные гематомы) были серьезными, все пациенты (кроме пациента с ингибитором к FVIII) с этими НЯ нуждались в госпитализации или ее продлении.

По мнению исследователей, 10 (15,2 %) НЯ (головокружение и аллергическая реакция – по 2 случая, появление ингибитора к FVIII, повышение АД, кашель, одышка, тошнота, рвота – по 1 случаю) были расценены как нежелательные реакции, связанные с исследуемым препаратом (табл. 8), 3 из них (одышка, сухой кашель и аллергическая реакция в виде крапивницы) имели определенную связь с исследуемым препаратом, еще 3 события – вероятную связь, 4 события – возможную связь. Остальные 33 (50 %)

Таблица 8. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А, получавших лечение препаратом Октофактор

Table 8. Adverse reactions reported in patients with severe and moderate hemophilia A treated with Octofactor

| Нежелательные реакции <i>Adverse reactions</i> | Количество нежелательных реакций <i>Number of adverse reactions</i> | |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------|
| | абс. <i>abs.</i> | % |
| Головокружение <i>Dizziness</i> | 2 | 20 |
| Аллергическая реакция <i>Allergic response</i> | 2 | 20 |
| Повышение АД <i>BP increase</i> | 1 | 10 |
| Тошнота <i>Nausea</i> | 1 | 10 |
| Рвота <i>Vomiting</i> | 1 | 10 |
| Кашель <i>Cough</i> | 1 | 10 |
| Одышка <i>Shortness of breath</i> | 1 | 10 |
| Появление ингибитора к FVIII <i>Occurrence of FVIII inhibitor</i> | 1 | 10 |
| <i>Всего</i> <i>Total</i> | <i>10</i> | <i>100</i> |

НЯ имели сомнительную связь с исследуемым препаратом и 23 (34,8 %) – условную связь. Улучшением без последствий завершились 42 (63,6 %) НЯ, тогда как 16 (24,2 %) продолжались, в 2 (3,1 %) случаях отмечалось ухудшение течения, исход 6 (9,1 %) НЯ был неизвестен. Возникновение 7 (10,6 %) НЯ привело к отмене исследуемого препарата, в 1 (1,5 %) случае (острый флегмонозный калькулезный холецистит) возникла необходимость увеличения дозы препарата.

Аллергические реакции на введение исследуемого препарата были зарегистрированы у 2 (0,9 %) пациентов, в результате чего препарат был отменен, и больные досрочно завершили участие в исследовании.

Бессимптомное образование ингибирующих антител к FVIII было зарегистрировано у 1 (0,4 %) пациента – при обследовании во время 3-го визита титр ингибитора составил 1,5 БЕ. После этого препарат Октофактор был отменен, вместе с тем клиническое течение заболевания не изменилось. При повторном обследовании через несколько месяцев было установлено отсутствие ингибитора к FVIII.

Был выявлен 1 случай тромбоза периферической артерии, не связанный с применением препарата Октофактор, клинических признаков тромбоэмболических осложнений в исследовании не зарегистрировано.

При анализе показателей общего анализа крови во время скрининга клинически значимое снижение концентрации гемоглобина наблюдалось у 5 пациентов, гематокрита – у 3, эритроцитов – у 2. Во время

обследования на визите 3 снижение концентрации гемоглобина было зарегистрировано у 1 пациента, на визите 5 оно отмечалось у 2 больных, снижение гематокрита – у 1, уменьшение количества сегментоядерных нейтрофилов – у 1. Для сравнения показателей на визитах 3 и 5 с данными обследования во время скрининга был использован парный t-тест. Анализ выявил статистически значимое снижение гематокрита и количества эритроцитов на визите 3 по сравнению с данными скрининга ($p = 0,0335$ и $p = 0,0095$ соответственно), при этом средние значения этих показателей были в пределах референсных значений.

При анализе показателей биохимического анализа крови во время скрининга клинически значимое снижение концентрации глюкозы наблюдалось у 1 пациента, повышение концентрации общего билирубина – у 3, прямого билирубина – у 4, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) – у 7 больных, аспаратаминотрансферазы (АСТ) – у 5. Во время обследования на визите 3 повышение концентрации общего билирубина отмечалось у 1 пациента, прямого билирубина – у 4, повышение активности АЛТ – у 3, повышение активности АСТ – у 2 больных. На визите 5 повышение общего билирубина регистрировалось у 1 пациента, прямого билирубина – у 2, повышение активности АЛТ – у 2, АСТ – у 1. С помощью парного t-теста было выявлено статистически значимое по сравнению со скринингом снижение концентрации прямого билирубина на визите 5 ($p = 0,0258$) и креатинина на визите 3 ($p = 0,0130$), при этом средние значения данных показателей, так же как и других биохимических показателей, были в пределах референсных значений.

В общем анализе мочи во время скрининга протеинурия была выявлена у 1 пациента, глюкозурия – у 1, эритроцитурия – у 2, лейкоцитурия – у 1 больного. Клинически значимых отклонений показателей общего анализа мочи на визитах после скрининга не наблюдалось.

При физикальном осмотре были выявлены отклонения от нормы у незначительного числа пациентов. Чаще всего отмечались заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и органов зрения. На визитах обнаруживалась патология разных суставов разной степени выраженности – чаще всего гемофилическая артропатия коленных, локтевых и голеностопных суставов. При этом степень выраженность патологических изменений была меньше на визитах 3 и 5 по сравнению со скрининговым визитом.

Анализ показателей функции жизненно важных органов не выявил статистически значимых различий на визитах 3 и 5 по сравнению с исходными данными по систолическому и диастолическому АД, ЧСС и ЧД. На визитах 3 и 5 отмечалось статистически значимое повышение температуры тела ($p = 0,0004$ и $p < 0,0001$ соответственно), однако эти изменения не были клинически значимыми, а среднее значение этого показателя находилось в пределах нормы.

Таким образом, в ходе применения препарата Октофактор в течение 52 ± 2 нед у пациентов с тяже-

лой и среднетяжелой формами гемофилии А в рутинной клинической практике были зарегистрированы редкие случаи развития нежелательных реакций, наиболее значимыми из которых можно считать образование ингибирующих антител к FVIII в низком титре у 1 пациента и развитие 2 аллергических реакций.

Выводы

1. На фоне профилактического лечения препаратом Октофактор в течение года спонтанные кровотечения в течение 48–72 ч после введения препарата отсутствовали у большей части (61,7 %) пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А.

2. При профилактическом лечении препаратом Октофактор отмечалась невысокая частота развития спонтанных кровотечений в течение 48–72 ч после введения препарата – 275 эпизодов, что составило 45,2 % от общего количества спонтанных кровотечений и 15,6 % от общего количества числа всех кровотечений за 1 год.

3. Среднее количество спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор, за 1 год при профилактическом лечении составило $1,4 \pm 2,9$.

4. Зарегистрированные спонтанные кровотечения на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор были преимущественно легкими и среднетяжелыми и составили 287 (47,2 %) и 289 (47,5 %) случаев соответственно среди всех спонтанных кровотечений и 117 (42,5 %) и 146 (53,1 %) случаев соответственно среди спонтанных кровотечений, возникших через 48–72 ч после введения препарата.

5. Средняя разовая доза препарата Октофактор при профилактическом лечении составила $2036,3 \pm 884,7$ МЕ, или $27,3 \pm 11,2$ МЕ/кг, при лечении эпизодов кровотечений на фоне профилактического лечения – $2227,7 \pm 1087$ МЕ, при лечении эпизодов кровотечений у пациентов, получавших препарат только по требованию, – $2280,7 \pm 1037,2$ МЕ.

6. В подавляющем большинстве случаев у больных обеих групп на всех визитах отмечались отличная и хорошая реакции на лечение острого гемартроза по шкале WFH, в незначительном количестве эпизодов реакция была умеренной, и лишь в 1 случае острого гемартроза реакция на введение препарата отсутствовала.

7. В ходе профилактического лечения и лечения по требованию препаратом Октофактор отмечен высокий профиль безопасности на фоне незначительного количества нежелательных реакций (10 случаев), наиболее значимыми из которых явились образование ингибирующих антител к FVIII в низком титре у 1 пациента и развитие аллергических реакций у 2 больных.

8. Выявлено снижение приверженности к профилактическому лечению препаратом Октофактор у значимой части пациентов – увеличение интервалов между рекомендованными введениями более 72 ч (51,8 % случаев), уменьшение разовой дозы по сравнению с рекомендованной (22,9 % пациентов), что могло повлиять на эффективность лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V., Kudlay D.A., Borozinets A.Yu. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией A). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013;12(2):30–7. [Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V., Kudlay D.A., Borozinets A.Yu. 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.)].
- Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T., Kudlay D.A., Borozinets A.S. Pharmacokinetic properties, safety and tolerability of new b-domain deleted recombinant factor VIII (Octofactor) in patients with severe and moderately severe hemophilia A. *Haemophilia* 2014;20(S3):24.
- Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Куртов И.В., Носкова М.С., Гусякова О.А., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов, Борозинец А.Ю. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты I-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., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I., Kurtov I.V., Noskova M.S., Gusyakova O.A., Mishin G.V., Severova T.V., Shuster A.M., Kudlay D.A., Luk'yanov S.V., Borozinets A.Yu. 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.)].
- Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Куртов И.В., Авдошина М.С., Гусякова О.А., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов, Борозинец А.Ю. 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., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I., Kurtov I.V., Avdoshina M.S., Gusyakova O.A., Mishin G.V., Severova T.V., Shuster A.M., Kudlay D.A., Luk'yanov S.V., Borozinets A.Yu. 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.)].
- Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2019;98(1):9–17. [Kudlay D.A. development and use of Russian recombinant blood coagulation factor VII, VIII, IX drugs in children with hemophilia A and B. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrya. Journal named after G.N. Speransky* 2019;98(1):9–17. (In Russ.)].
- Shiller E., Vdovin V., Petrov V., Svirin P., Andreeva, T., Bullikh A., Davydkin I., Shuster A., Kudlay D.A., Nikitin E. Safety and efficacy of new moroctocog alfa drug (Octofactor) in prophylactic treatment in adolescent patients with severe and moderate hemophilia A. *Blood* 2015;126(23):4703.
- Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинец А.Ю. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Иннонафактор (результаты I фазы клинического исследования у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;13(4):39–49. [Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V., Shuster A.M., Kudlay D.A., Lukyanov S.V., Borozinets A.Yu. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Innonafactor: Results of phase I clinical study in patients with severe and moderate hemophilia B. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2014;13(4):39–49. (In Russ.)].
- Zorenko V., Mishin G., Severova, T., Shuster A., Kudlay D.A., Nikitin E. The pharmacokinetic properties, safety and tolerability of a new nonacog alfa (Innonafactor) in patients with hemophilia B. *Blood* 2015;126(23):4691.
- Andreeva T., Zorenko V., Davydkin I., Konstantinova V., Zalepukhina O., Klimova N., Mishin G., Kurtov I., Shamina M., Shuster A., Kudlay D.A., Nikitin E. Safety and efficacy of new nonacog alfa drug (Innonafactor) in prophylactic treatment in patients with severe and moderate hemophilia B. *Blood* 2015;126(23):3532.
- Davydkin I., Andreeva T., Zorenko V., Konstantinova V., Zalepukhina O., Klimova N., Mishin G., Kurtov I., Shamina M., Fatenkova E., Gusyakova O., Shuster A., Kudlay D., Lukyanov S., Borozinets A., Nikitin E., Klykova E. Safety and efficiency of new nonacog alfa drug in the treatment of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B. *Blood* 2015;126(23):4690.
- Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Мишин Г.В., Кречетова А.В., Куртов И.В., Шамина М.С., Фатенкова Е.С., Гусякова О.А., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинец А.Ю. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты I-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(1):65–75. [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I., Mishin G.V., Krechetova A.V., Kurtov I.V., Shamina M.S., Fatenkova E.S., Gusyakova O.A., Shuster A.M., Kudlay D.A., Lukyanov S.V., Borozinets A.Yu. Efficiency and safety of Innonafactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B: Results of part 1 of phase II–III clinical trial. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2015;14(1):65–75. (In Russ.)].
- Давыдкин И.Л., Зоренко В.Ю., Андреева Т.А., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Мишин Г.В., Кречетова А.В., Куртов И.В., Шамина М.С., Фатенкова Е.С., Гусякова О.А., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинец А.Ю. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(2):50–8. [Davydkin I.L., Zorenko V.Yu., Andreeva T.A., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I., Mishin G.V., Krechetova A.V., Kurtov I.V., Shamina M.S., Fatenkova E.S., Gusyakova O.A., Shuster A.M., Kudlay D.A., Lukyanov S.V., Borozinets A.Yu. Efficiency and safety of Innonafactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B: Results of part 2 of phase II–III clinical trial. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2015;14(2):50–8. (In Russ.)].
- Shiller E., Petrov V., Svirin P., Vdovin V., Koltunov I., Bullih A., Maschan M.A., Kudlay D.A., Klykova E. Prophylactic treatment with new recombinant factor IX Innonafactor (Russia) in adolescent and adult patients with Hemophilia B. *Blood* 2017;130(S1):4895.
- Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 1. 21 May 2015. 22 p. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187409.pdf.
- Вдовин В.В., Андреева Т.А., Давыдкин И.Л., Свирин П.В., Шиллер Е.Э., Петров В.Ю., Лавриченко И.А., Климова Н.И., Ким А.В., Куртов И.В., Шамина М.С., Гусякова О.А., Калинина Е.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017;4(1):61–70. [Vdovin V.V., Andreeva T.A., Davydkin I.L., Svirin P.V., Shiller E.E., Petrov V.Yu., Lavrichenko I.A., Klimova N.I., Kim A.V., Kurtov I.V., Shamina M.S., Gusyakova O.A., Kalinina E.V., Shuster A.M., Kudlay D.A. The efficacy and safety of

- the drug Octofactor in prophylactic treatment of adolescents with severe hemophilia A. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2017;4(1):61–70. (In Russ.). doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-61-70.
16. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Ким А.В., Мишин Г.В., Кречетова А.В., Куртов И.В., Шамина М.С., Гусякова О.А., Курапова М.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении у пациентов с тяжелой гемофилией А. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018;5(3):60–73. [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I., Kim A.V., Mishin G.V., Krechetova A.V., Kurtov I.V., Shamina M.S., Gusyakova O.A., Kurapova M.V., Shuster A.M., Kudlay D.A. Efficacy and safety of the drug Octofactor in prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(3):60–73. (In Russ.). doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-60-73.
 - 17. Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, 2016. 385 с. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://pharmacopoeia.ru/wp-content/uploads/2016/11/Reshenie-Soveta-Evrazijskoj-ekonomicheskoy-komissii-87-ot-03.11.2016-g.-Ob-utverzhenii-Pravil-nadlezhashhej-praktiki-farmakonadzora-Evrazijskogo-ekonomicheskogo-soyuza-.pdf>. [Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union, 2016. 385 p. Access mode: [Electronic resource]. URL: <http://pharmacopoeia.ru/wp-content/uploads/2016/11/Reshenie-Soveta-Evrazijskoj-ekonomicheskoy-komissii-87-ot-03.11.2016-g.-Ob-utverzhenii-Pravil-nadlezhashhej-praktiki-farmakonadzora-Evrazijskogo-ekonomicheskogo-soyuza-.pdf>. (In Russ.).]
 - 18. Иванов Р., Секарёва Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И., Дёмин А., Максумова Л., Никитина И., Обухов А., Зайцев Д., Степанов А., Носырева М., Самсонов М. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика* 2014;1:21–36. [Ivanov R., Sekarnva G., Kravtsova O., Kudlay D., Lukyanov S., Tikhonova I., Demin A., Maksumova L., Nikitina I., Obukhov A., Zaitsev D., Stepanov A., Nosyreva M., Samsonov M. Guidelines of research biosimilar drugs. *Farmakokinetika i farmakodinamika* = Pharmacokinetics and pharmacodynamics 2014;1:21–36. (In Russ.).]
 - 19. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 136 с. [Rumyantsev A.G., Rumyantsev S.A., Chernov V.M. Hemophilia in practice of doctors of various specialties. М.: GEOTAR-Media, 2013. 136 p. (In Russ.).]
 - 20. Воробьев А.И., Плющ О.П., Баркаган З.С., Андреев Ю.Н., Бувевич Е.И., Кудрявцева Л.М., Копылов К.Г., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Мамонтов В.Е., Селиванов Е.А., Шарыгин С.Л., Вдовин В.В., Свирин П.В., Жулев Ю.А., Воробьев П.А., Лукьянцева Д.В. Протокол ведения больных «Гемофилия». Проблемы стандартизации в здравоохранении 2006;3:18–74. [Vorobyov A.I., Plyushch O.P., Barkagan Z.S., Andreev Yu.N., Buevich E.I., Kudryavtseva L.M., Kopylov K.G., Polyanskaya T.Yu., Zorenko V.Yu., Mamontov V.E., Selivanov E.A., Sharygin S.L., Vdovin V.V., Svirin P.V., Zhulev Yu.A., Vorobyev P.A., Lukyantseva D.V. Protocol for Patients' Management "Hemophilia". *Problemy standartizatsii v zdavoookhraneni* = Problems of Standardization in Healthcare 2006;3:18–74. (In Russ.).]
 - 21. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. 2-е изд. Новосибирск: ФГУП Издательство «Наука», 2018. 524 с. [Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu., Maksimova O.G., Kudlay D.A. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: Pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy and prevention. 2nd ed. Novosibirsk: Nauka Publishing House, 2018. 524 p. (In Russ.).]
 - 22. Косякова Ю.А., Прохуровская Е.В., Кудлай Д.А. Гемофилия. Современные представления о патогенезе и диагностике. Влияние функционального состояния микроциркуляции на развитие геморрагического синдрома. В кн.: Основы клинической гемостазиологии и гемореологии. Монография. Самара: ООО ИПК «Самарская Губерния», 2017. С. 227–242. [Kosyakova Yu.A., Prokhurovskaya E.V., Kudlay D.A. Hemophilia. Modern concepts of pathogenesis and diagnosis. The influence of the functional state of microcirculation on the development of hemorrhagic syndrome. In: *Fundamentals of clinical hemostasiology and hemorheology*. Monograph. Samara: ООО ИПК Samarskaya Guberniya, 2017. Pp. 227–242. (In Russ.).]
 - 23. Руководство по лечению гемофилии. 2-е изд. Издание ВФГ, Монреаль, 2012. 74 с. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1531.pdf>. [Guide to the treatment of hemophilia. 2nd ed. WFD publication, Montreal, 2012. 74 p. Access mode: [Electronic resource]. URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1531.pdf>. (In Russ.).]
 - 24. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии. 2018. 34 с. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://гемофилия.рф/law/law-stand/786-gemofiliya-klinicheskie-rekomendacii.html>. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemophilia, 2018. 34 p. Access mode: [Electronic resource]. URL: <https://гемофилия.рф/law/law-stand/786-gemofiliya-klinicheskie-rekomendacii.html>. (In Russ.).]
 - 25. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: Практическая медицина, 2011. 40 с. [Mamaev A.N., Kudlay D.A. Data visualization in presentations, reports and studies. М.: Prakticheskaya meditsina, 2011. 40 p. (In Russ.).]

Статья поступила в редакцию: 21.03.2019. Принята в печать: 09.04.2019.
 Article was received by the editorial staff: 21.03.2019. Accepted for publication: 09.04.2019.