

УДК 616.151.514-056.7:616-08-039.34

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-77-86

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «АДВЕЙТ» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ А

В.В.Войцеховский¹, Т.В.Заболотских¹, Т.В.Шаранда², Т.В.Есенина³, И.П.Батурская², Е.А.Филатова³,
К.М.Мишкурова³, Н.А.Федорова³, Е.С.Сагирь²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная
детская клиническая больница», 675005, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 108

³Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная
клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ. Цель. Ретроспективное изучение эффективности и безопасности применения препарата фактора VIII (FVIII) Адвейт® (Октоког альфа) для профилактического лечения и купирования острых эпизодов кровоточивости у пациентов с гемофилией А, проживающих в Амурской области. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное наблюдательное моноцентровое инициативное исследование результатов применения препарата «Адвейт», которое проводилось в рамках рутинной клинической практики (2017-2019 гг.). Созданы две группы сравнения, в каждую включены 14 больных с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии. Каждая группа состояла из 2 подгрупп: А – по 5 больных в возрасте старше 18 лет с наличием гемофилической артропатии, получающих третичную профилактику (1А – препаратом «Адвейт» и 2А – другими зарубежными препаратами FVIII); Б – по 9 пациентов в возрасте до 18 лет, без признаков необратимого поражения суставов, получающих первичную и вторичную профилактику (1Б – препаратом «Адвейт» и 2Б – другими зарубежными препаратами FVIII). В работе использовали результаты индивидуального собеседования и клинического осмотра больных гемофилией А, данные амбулаторных карт и дневников, которые вели пациенты или их родители и в которых фиксировались те или иные события в период профилактического лечения препаратами FVIII. **Результаты.** Препарат «Адвейт» при проведении как профилактической терапии, так и при купировании острых кровотечений, по эффективности не уступает другим концентратам FVIII. У пациентов подгруппы 1А (с наличием гемофилической артропатии) удалось снизить частоту кровотечений на 97% по сравнению с периодом, когда эти пациенты получали терапию «по требованию», что соответствует результатам в подгруппе 2А. Профилактическая терапия коммерческими препаратами FVIII, в том числе препаратом «Адвейт», начатая в детском возрасте, позволила избежать тяжелых, угрожающих жизни вариантов кровоточивости и развития ортопедической патологии. Терапия препаратом «Адвейт» пациентов с гемофилией А не сопровождалась развитием токсических, тромбогенных и иммуногенных реакций. **Заключение.** С учетом своей эффективности и безопасности препарат «Адвейт» может эффективно использоваться для профилактики и купирования острых кровотечений при гемофилии.

Ключевые слова: гемофилия А, геморрагический синдром, профилактическое лечение, Адвейт.

APPLICATION OF ADVATE® FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HEMOPHILIA A

V.V.Voytsekhovskiy¹, T.V.Zabolotskikh¹, T.V.Sharanda², T.V.Esenina³, I.P.Baturskaya², E.A.Filatova³,
K.M.Mishkurova³, N.A.Fedorova³, E.S.Sagir²

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: voytsehovskij@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voytsehovskij@yandex.ru

Для цитирования:

Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Шаранда Т.В., Есенина Т.В., Батурская И.П., Филатова Е.А., Мишкурова К.М., Федорова Н.А., Сагирь Е.С. Применение препарата «Адвейт» для лечения больных гемофилией А // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 77. С. 77–86. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-77-86

For citation:

Voytsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Sharanda T.V., Esenina T.V., Baturskaya I.P., Filatova E.A., Mishkurova K.M., Fedorova N.A., Sagir E.S. Application of Advate® for the treatment of patients with hemophilia A. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):77–86 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-77-86

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur Regional Children's Clinical Hospital, 108 Oktyabr'skaya Str., 675005, Blagoveshchensk, Russian Federation

³Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

SUMMARY. Aim. A retrospective study of the efficacy and safety of the use of the Advate® (Octocog alpha) factor VIII (FVIII) drug for the preventive treatment and reduction of acute bleeding episodes in patients with hemophilia A living in the Amur Region. **Materials and methods.** A retrospective observational monocentric initiative study of the results of the use of the Advate® was performed, which was carried out as part of routine clinical practice (2017-2019). Two comparison groups were formed; each included 14 patients with severe and moderate forms of hemophilia. Each group consists of 2 subgroups: A – 5 patients over the age of 18 years with hemophilic arthropathy, receiving tertiary prophylaxis (1A – with the Advate and 2A – with other foreign drugs FVIII); B – 9 patients under the age of 18 years, without signs of irreversible joint damage, receiving primary and secondary prophylaxis (1B – with Advate and 2B with other foreign drugs FVIII). The work used the results of an individual interview and clinical examination of patients with hemophilia A, data from outpatient records and diaries kept by patients or their parents and in which certain events were recorded during the period of prophylactic treatment with coagulation factor VIII (FVIII) drugs. **Results.** As a result of the study, data were obtained that the Advate during both prophylactic therapy and reduction of acute bleeding is not inferior in effectiveness to other FVIII concentrates. In patients of subgroup 1A (with the presence of hemophilic arthropathy), it was possible to reduce the frequency of bleeding compared to the period when these patients received therapy “on demand” by 97%, which corresponds to patients from subgroup 2A. Preventive therapy with commercial FVIII drugs, including Advate, started in childhood, made it possible to avoid severe, life-threatening options for bleeding and the development of orthopedic pathology. Advate therapy for patients with hemophilia A was not accompanied by the development of toxic, thrombogenic and immunogenic reactions. **Conclusion.** Advate® can be effectively used for the prevention and reduction of acute bleeding in patients with hemophilia.

Key words: hemophilia A, hemorrhagic syndrome, preventive treatment, Advate.

Гемофилия – наследственное заболевание свертывающей системы крови, возникающее в результате дефицита фактора свертывания крови VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В) [1]. Основное клиническое проявление данного заболевания – кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. Тип наследования – X-сцепленный (болеют мужчины, а передатчики патологического гена – женщины) [2]. Причиной гемофилии является мутация

гена, кодирующего FVIII (Xq28) или гена, кодирующего FIX (Xq27) [2]. Гемофилия А (дефицит VIII фактора свертывания) составляет 80-85% от общего числа случаев гемофилии, гемофилия В (дефицит IX фактора) составляет 15-20% [1].

Различают тяжелую (менее 1% дефицитного фактора), среднетяжелую (1-5% фактора) и легкую (5-40% недостающего фактора) формы гемофилии.



А



Б

Рис. 1. Деформирующий артроз коленных суставов у больного гемофилией А, тяжелой степени. А – внешний вид, Б – рентгенограмма в прямой проекции: значительное сужение суставной щели, с наличием выраженной экзаквации суставной поверхности медиального мыщелка большеберцовой кости, ее перестройкой, краевыми костными разрастаниями, выраженная деформация суставных поверхностей.



А



Б

Рис. 2. Деформирующий артроз локтевого сустава у больного гемофилией А, тяжелой степени.



А



Б



В



Г

Рис. 3. Анкилозы обоих коленных суставов у больного гемофилией А, тяжелой степени. А, Б – внешний вид. В, Г – рентгенограммы: отсутствие суставной щели; переход структуры одной кости в другую; отсутствие изображения контуров суставных концов костей, образующих сустав; выраженный остеопороз.

Кровоизлияния в суставы (гемартрозы), спонтанные и посттравматические, способствуют развитию серьезного осложнения – гемофилической артропатии [3]. Частые кровоизлияния в крупные суставы, несущие основную опорную и двигательную функции (коленные, голеностопные, тазобедренные, локтевые, плечевые) являются причиной развития деформирующих артрозов и анкилозов этих суставов (рис. 1–3), инвалидизации пациентов. Обширные межмышечные,

внутримышечные, подкожные кровоизлияния могут приводить к анемизации пациентов и формированию т.н. «псевдоопухолей» [3]. Желудочно-кишечные, почечные, внутричерепные кровотечения и кровоизлияния являются угрожающими для жизни пациентов с гемофилией. У больных с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии формируется вторичный ревматоидный синдром Баркагана-Егоровой [4] (рис. 4).



А



Б

Рис. 4. Вторичный ревматоидный синдром Баркагана-Егоровой у больного гемофилией А, тяжелой степени. А – внешний вид; Б – рентгенограмма: выявляются все характерные признаки ревматоидного артрита – сужение суставных щелей межфаланговых суставов, эпифизарный остеопороз, узурация суставных поверхностей.

Появление современных препаратов – коммерческих концентратов факторов VIII и IX, значительно улучшило качество жизни больных гемофилией, по сравнению с периодом до 2005 года, когда в нашей стране они получали лечение по требованию криопреципитатом или свежезамороженной плазмой (ПСЗ) [5]. Цели современной терапии гемофилии: предотвращение развития хронической артропатии, тяжелых и жизнеугрожающих кровотечений, болевого синдрома, улучшение качества жизни [6]. Используют две программы лечения: по требованию (купирование/остановка кровотечения) и профилактическое лечение (систематическое введение концентратов дефицитного фактора свертывания крови с целью предотвращения развития кровотечений) [7]. В России в настоящее время используется профилактическое лечение больных тяжелой и средней степени тяжести формами гемофилии [1, 8].

Различают следующие варианты профилактики [9, 10]:

- первичная – начинается до развития любого повреждения сустава, до двухлетнего возраста и хотя бы до второго эпизода кровотечения, цель – предотвращение развития артропатий или жизнеугрожающих кровотечений;
- вторичная – начинается после начального повреждения сустава или серьезного кровотечения, цель – уменьшение частоты кровотечений, развития суставомышений, прогрессирования артропатий и жизнеугро-

жающих кровотечений;

- третичная – начинается во взрослом возрасте для предотвращения жизнеугрожающих кровотечений и уменьшения прогрессирования уже имеющейся артропатии, цель – приостановка клинических симптомов артропатий и предотвращение других осложнений.

Профилактическое лечение пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии позволило значительно уменьшить частоту кровотечений и наступление артропатии, по сравнению с терапией «по требованию» [5]. Эффективность профилактического лечения контролируется клинически – недопущение более двух спонтанных гемартрозов или четырех других кровотечений в год, и лабораторно – остаточный уровень фактора перед очередным введением должен быть не ниже 1% [11, 12]. Для пациента с гемофилией, передвигающегося при помощи кресла-каталки, достаточно 1% фактора, для пациента, проводящего день в активном движении – не менее 3%, и при занятии легкими видами спорта (бег, велосипед, плавание, теннис) – не менее 12% остаточного фактора свертывания [13]. При низкой остаточной активности факторов VIII или IX – менее 1%, риск развития спонтанных кровотечений очень высок [1, 13].

Препарат фактора свертывания крови VIII – Адвейт® (Октоког альфа) произведен методом рекомбинантной технологии в культуре овариальных клеток китайского хомячка, без добавления протеинов человеческого или животного происхождения в процессе

культивирования клеток, очистки или окончательного приготовления препарата. Адвейт® содержит рекомбинантный фактор свертывания крови VIII (октоког альфа), гликопротеин с аминокислотной последовательностью, аналогичной человеческому фактору VIII. При введении препарата пациентам, страдающим гемофилией, октоког альфа связывается с эндогенным фактором Виллебранда. Активированный фактор VIII действует как кофактор активированного фактора IX, ускоряя преобразование фактора X в активированный фактор X. Активированный фактор X способствует переходу протромбина в тромбин. Тромбин, в свою очередь, способствует переходу фибриногена в фибрин, что приводит к образованию сгустка. Клинические исследования препарата «Адвейт» в международной практике показали его высокую эффективность как для купирования острых эпизодов кровоточивости, так и для профилактического лечения [14].

Целью данного исследования явилось ретроспективное изучение эффективности и безопасности применения препарата «Адвейт» для профилактического лечения и купирования острых эпизодов кровоточивости у пациентов с гемофилией А, проживающих в Амурской области.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное наблюдательное моноцентровое инициативное исследование результатов применения препарата «Адвейт», которое проводилось в рамках рутинной клинической практики (2017-2019 гг.).

В каждую группу включено 14 больных гемофилией.

Критерии включения пациентов в исследование:

- тяжелая и среднетяжелая формы гемофилии А (активность FVIII менее 1 и 1-5%, соответственно);
- отсутствие ингибитора к FVIII при проведении скрининга и в анамнезе заболевания;
- лечение препаратами FVIII в рамках федеральной программы «Семь нозологий».

Критерии не включения пациентов в исследование:

- наследственная или приобретенная геморрагическая коагулопатия другого генеза (не связанная с гемофилией А);
- психические заболевания, тяжёлые когнитивные расстройства, алкогольная или наркотическая зависимость;
- наличие ингибитора к FVIII;
- отказ пациента или его родителей от профилактического лечения.

Каждая группа была разделена на 2 подгруппы:

Группа 1.

Подгруппа 1А – пятеро больных с гемофилией А в возрасте старше 18 лет, наблюдающиеся в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы (АОКБ). Возрастной состав: старше 50 лет – 1 больной, 40-49 лет – 1 пациент, 30-39 лет – 2 человека, 20-29 лет – 1 больной. Эти пациенты в 2017-2019

гг. получали третичную профилактику препаратом «Адвейт». Тяжелая форма зарегистрирована у 3 больных, средней степени тяжести – у 2 пациентов. У всех больных данной когорты была зарегистрирована гемофилическая артропатия: деформирующие артрозы коленных (n=5), голеностопных (n=4), локтевых (n=4), плечевых (n=2), тазобедренных (n=2) суставов. У 1 пациента был поражен один сустав, у остальных – более двух. В анамнезе до начала поддерживающей терапии современными концентратами FVIII диагностировали: спонтанные и посттравматические межмышечные и внутримышечные гематомы – у всех больных; у 1 больного с тяжелой формой гемофилии А – забрюшинная гематома; желудочно-кишечные кровотечения у 3 больных; почечные – у 3 больных. Всем пациентам до 2005 г. в лечении использовали криопреципитат и/или ПСЗ. Аллергические реакции на криопреципитат были отмечены у 2 больных, на ПСЗ – у всех 5 пациентов (крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, повышение температуры тела). В 2005-2016 гг. профилактическое лечение им проводилось другими препаратами FVIII. Вторичный ревматоидный синдром разной степени выраженности был установлен у 4 пациентов. Хронические вирусные гепатиты В и/или С были диагностированы у всех больных.

Подгруппа 1Б – девять больных гемофилией А в возрасте моложе 18 лет, наблюдающиеся в онкогематологическом отделении Амурской областной детской клинической больницы (АОДКБ), из них младше 10 лет – 5 больных и старше 10 лет – 4 пациента. Первично все дети были госпитализированы в отделение по факту кровотечения посттравматического или спонтанного: гематомы – 5 человек, гемартрозы – 3 больных, желудочно-кишечное кровотечение – 1 пациент. В стационаре у них была диагностирована тяжелая (n=2) или среднетяжелая (n=7) форма гемофилии А. Четверым пациентам профилактическое лечение препаратами FVIII было назначено сразу при первичной диагностике и у пяти больных – при наличии повторных эпизодов кровоточивости. В настоящее время все пациенты получают профилактическое лечение препаратом «Адвейт». У данной когорты больных отсутствовали антитела к гепатитам В и С, так как они до начала профилактического лечения препаратами FVIII не получали терапию «по требованию» ПСЗ и криопреципитатом.

Группа 2.

Подгруппа 2А – пятеро больных с гемофилией А в возрасте старше 18 лет, наблюдающиеся в гематологическом отделении АОКБ. Возрастной состав: старше 50 лет – 1 пациент, 40-49 лет – 2 больных, 30-39 лет – 2 человека. Эти пациенты получали третичную профилактику другими зарубежными концентратами фактора VIII (как плазменными, так и рекомбинантными). Тяжелая форма зарегистрирована у 3 больных и средней степени тяжести – у 2 пациентов. У всех больных данной когорты была зарегистрирована гемофилическая

артропатия: деформирующие артрозы коленных ($n=5$), голеностопных ($n=4$), локтевых ($n=5$), плечевых ($n=3$), тазобедренных ($n=2$) суставов. У всех было поражено более двух суставов. У одного больного сформировались анкилозы обоих коленных суставов, и с 10 летнего возраста он передвигается в кресле-каталке. В анамнезе до начала поддерживающей терапии современными концентратами FVIII диагностировали: спонтанные и посттравматические межмышечные и внутримышечные гематомы – у всех больных; у 2 пациентов с тяжелой формой гемофилии А – забрюшинные гематомы; желудочно-кишечные кровотечения у 3 больных; почечные – у двух человек. Всем пациентам до 2005 г. в лечении использовали криопреципитат и/или ПСЗ. Аллергические реакции на криопреципитат были отмечены у 3 больных, на ПСЗ – у всех 5 пациентов (крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, повышение температуры тела). Вторичный ревматоидный синдром разной степени выраженности был диагностирован у всех участников исследования. Хронические вирусные гепатиты В и/или С были диагностированы у всех больных.

Подгруппа 2Б – девять больных гемофилией А в возрасте моложе 18 лет, наблюдающиеся в онкогематологическом отделении АОДКБ, из них – младше 10 лет – 4 пациента и старше 10 лет – 5 больных. Первично все дети были госпитализированы в отделение по факту кровотечения посттравматического или спонтанного: гематомы – 4 пациента, гемартрозы – 4 больных, полостное кровотечение – 1 пациент. В стационаре у них была диагностирована тяжелая ($n=6$) или среднетяжелая ($n=3$) форма гемофилии А. Шести пациентам профилактическое лечение было назначено сразу при первичной диагностике, и у трех больных – при наличии повторных эпизодов кровоточивости. В настоящее время все пациенты получают профилактическое лечение другими зарубежными препаратами FVIII (как плазменными, так и рекомбинантными). У данной когорты больных отсутствуют антитела к гепатитам В и С, т.к. они до начала профилактического лечения препаратами FVIII не получали терапию «по требованию» ПСЗ и криопреципитатом.

Использовалась шведская модель профилактики [1] – концентрат FVIII в дозе 20-40 МЕ/кг массы тела вводился каждый второй-третий день (2-3 раза в неделю), каждые 48 (тяжелая форма) и 72 (среднетяжелая форма) часа, в течение трех лет.

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

Методика оценки степени тяжести кровотечения [8]: легкое – несильные поверхностные кровотечения,

начальные признаки гемартроза или кровоизлияния в мышцу; среднетяжелое – гемартроз, значительные кровоизлияния в мышцу, гематома; тяжелое – угрожающие жизни кровотечения (полостные, внутрибрюшные), кровоизлияние в мозг, гемоторакс.

Оценку безопасности исследуемого препарата проводили на основании следующих критериев:

- частота и тяжесть нежелательных явлений, связанных с применением препарата;
- частота аллергических реакций;
- частота тромбозомболических осложнений;
- частота возникновения патологических изменений общего и биохимического анализов крови, показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧД, температура тела);
- подсчет пропущенных дней.

Разовую дозу препарата FVIII для купирования посттравматических или спонтанных кровотечений на фоне профилактического лечения рассчитывали с учетом тяжести и локализации кровотечения и необходимого повышения активности FVIII по формулам [8]:

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

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

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

Критерии оценки ответа на лечение острого кровотечения соответствовали данным шкалы (WFH, 2012). Приверженность к лечению оценивалась на основании соблюдения пациентами назначенной разовой дозы и режима введения препарата в ходе профилактического лечения [15].

В работе использовали результаты индивидуального собеседования и клинического осмотра больных гемофилией А, данные амбулаторных карт и дневников, которые вели пациенты или их родители и в которых фиксировались те или иные события в период профилактического лечения препаратами FVIII в течение трех лет – 2017-2019 гг.

Результаты исследования и их обсуждение

Подгруппа 1А. До 2005 г. в период лечения «по требованию» криопреципитатом и/или ПСЗ обострения геморрагического синдрома спонтанные и посттравматические разной степени тяжести, в том числе тяжелые и жизнеугрожающие, отмечались: у одного пациента 1 раз в неделю и чаще (в среднем 52 эпизода в год), у одного больного – 1 раз в 2 недели (в среднем 25 эпизодов в год), у одного пациента – в среднем 1 раз в месяц (в среднем 12 эпизодов в год) и у двух больных среднетяжелой формой – в среднем 1 раз в 2 месяца (в среднем 6 эпизодов в год). В основном это были спонтанные и посттравматические внутримышечные и межмышечные гематомы, гемартрозы, в результате которых впоследствии сформировались деформирую-

щие артрозы, были диагностированы забрюшинные гематомы (1 человек); желудочно-кишечные кровотечения (3 пациента); почечные (3 больных). В этот период пациенты нуждались в стационарном лечении: с тяжелой формой заболевания от 6 до 10 раз в год, средне-тяжелой – 4 раза в год.

В 2017-2019 гг. при использовании препарата «Адвейт» для профилактического лечения кровотечения были отмечены у 2 пациентов, посттравматические – 6, и спонтанные – 3. Спонтанные кровотечения были связаны с нарушением приверженности к лечению, самостоятельным снижением дозы или уменьшением кратности введения препарата. Отмечены кровоизлияния в суставы легкой и средней степеней тяжести. Суставы, в которые произошли кровотечения: левый коленный (n=2), правый коленный (n=1), левый голеностопный (n=1), правый голеностопный (n=2), левый локтевой (n=1), правый локтевой (n=1), правый плечевой (n=1). Эти кровотечения не требовали госпитализации в стационар и купировались амбулаторно. Кровотечения у этих пациентов отмечались 1-2 раза в год, из них спонтанные – не более 1 раза в год. Длительность кровотечений составляла от 1 до 3 дней. Пять эпизодов кровотечений продолжались 1 день, три – 2 суток и один – 3 суток. Все эпизоды кровоточивости, как спонтанные, так и посттравматические не требовали госпитализации и были купированы больными самостоятельно в домашних условиях. Для купирования кровотечений препарат «Адвейт» применяли в разовых дозах от 2000 до 3000 МЕ с кратностью от 1 до 6 введений.

Таким образом, если в период лечения «по требованию» ПСЗ и криопреципитатом у этих пяти пациентов в год регистрировался в среднем 101 эпизод кровоточивости разной степени тяжести, в т.ч. тяжелые и угрожающие их жизни кровотечения, то при использовании препарата «Адвейт» частоту кровотечений у этих больных удалось снизить в среднем до 3 случаев в год (легкой и средней степеней тяжести), то есть на 97%, а так же значительно снизить потребность в стационарном лечении.

Подгруппа 2А (пациенты в возрасте старше 18 лет, получающие третичную профилактику другими зарубежными концентратами FVIII). До 2005 г. в период лечения «по требованию» криопреципитатом и ПСЗ обострения геморрагического синдрома спонтанные и посттравматические разной степени тяжести отмечались: у одного пациента 1 раз в неделю и чаще (в среднем 52 эпизода в год), у двух – 1 раз в 2 недели (в среднем 25 эпизодов в год), и у двух больных средне-тяжелой формой – в 1 раз в 2 месяца (в среднем 6 эпизодов в год). В основном это были спонтанные и посттравматические внутримышечные и межмышечные гематомы, гемартрозы, в результате которых впоследствии сформировались деформирующие артрозы и в одном случае – анкилоз обоих коленных суставов; были диагностированы забрюшинные гематомы (2 че-

ловека); желудочно-кишечные кровотечения (3 пациента); почечные (2 больных). Потребность в стационарном лечении кровотечений в то время составляла: при тяжелой форме от 8 до 10 госпитализаций в год, при среднетяжелой – 4 госпитализации в год.

В 2017-2019 гг. при использовании других зарубежных препаратов FVIII кровотечения были отмечены у 3 пациентов, посттравматические – 5, и спонтанные – 5. В двух случаях 2 пациента, получавшие другие зарубежные препараты фактора VIII, были госпитализированы в стационар с целью купирования тяжелого геморрагического синдрома, полученного в драке; в этих ситуациях кроме гемартрозов отмечали межмышечные, внутримышечные, параорбитальные гематомы. Во всех остальных случаях имели место кровоизлияния в суставы легкой и средней степеней тяжести: левый коленный (n=1), правый коленный (n=1), левый голеностопный (n=2), правый голеностопный (n=1), левый локтевой (n=1), правый локтевой (n=1). Эти кровотечения не требовали госпитализации в стационар были купированы амбулаторно.

Спонтанные кровотечения у данных пациентов были отмечены не более 2 раз в год и так же были связаны с нарушением приверженности к лечению. Длительность кровотечений составляла от 1 до 3 дней. Пять эпизодов кровотечений продолжались 1 день, три – 2 суток и два (полученных в драке) – 3 суток.

Для купирования кровотечений препараты FVIII применяли в дозах от 2000 до 5000 (тяжелая травма) МЕ с кратностью от 1 до 8 введений.

При использовании зарубежных препаратов фактора VIII так же удалось добиться эффективного клинического контроля – не более 2 спонтанных гемартрозов или других кровотечений в год. До 2005 г., когда эти пациенты получали терапию криопреципитатом и ПСЗ, у них отмечалось в общем количестве 114 эпизодов кровоточивости в год. В настоящее время, при проведении профилактического лечения концентратами FVIII, у тех же пяти больных было зафиксировано только 1-2 эпизода кровоточивости в год, то есть их количество уменьшилось на 98%. Так же значительно снижена потребность в госпитализациях таких пациентов в стационар.

Таким образом, сделано заключение о том, что третичная профилактика у взрослых больных гемофилией А очень эффективна и позволяет значительно снизить как потребность в госпитализации, так и частоту эпизодов кровоточивости. Препарат «Адвейт» по эффективности не уступает другим препаратам FVIII, как при проведении третичной профилактики, так и для купирования острых эпизодов кровоточивости.

Среди пациентов из *подгруппы 1Б* на фоне профилактического лечения препаратом «Адвейт» за последние 3 года (2017-2019) не было зарегистрировано ни одного случая спонтанного кровотечения. Посттравматические кровотечения отмечены в трех случаях у 2 пациентов – гематомы легкой (2) и средней (1) степени

тяжести, они были купированы родителями пациентов самостоятельно одним-двумя введениями препарата и не требовали госпитализации в стационар. Для купирования одного эпизода кровотечения использовали от 1500 до 3000 МЕ препарата. Ни у одного из этих пациентов не развилось необратимое поражение суставов.

Среди пациентов из *подгруппы 2Б* спонтанные кровотечения отмечены только у одного больного – 3 в течение трех лет, гематомы легкой и средней степени тяжести и один эпизод гемартроза, что, по всей вероятности, связано с низкой приверженностью к лечению родителей пациента (12 лет). Однократно потребовалась госпитализация в стационар. Доза для однократного введения составляла 2000-5000 МЕ FVIII, курсовая доза – 30000-40000 МЕ. У 2 пациентов в двух случаях отмечены посттравматические гематомы легкой (1) и средней (1) степеней тяжести, которые были купированы в амбулаторных условиях одним-двумя введениями препарата, на одно введение – 2000-3000 МЕ FVIII. Так же как и в *подгруппе 1Б* ни у одного пациента не развилось необратимое поражение сустава.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что профилактическая терапия коммерческими препаратами FVIII, в том числе препаратом «Адвейт», начатая в детском возрасте, позволяет избежать тяжелых, угрожающих жизни вариантов кровоточивости и развития ортопедической патологии.

Терапия препаратами FVIII, в том числе препаратом «Адвейт», пациентов обеих групп с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А не сопровождалась развитием токсических, тромбогенных и иммуногенных реакций.

Выводы

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

2. Применение препарата «Адвейт» в стандартных лечебных дозах быстро и эффективно купирует геморрагические осложнения, развившиеся у больных гемофилией А.

3. У пациентов с гемофилией А, применявших «Адвейт», не зарегистрировано тяжелых аллергических реакций, токсических и тромбогенных осложнений.

4. При использовании профилактического лечения больных гемофилией А тяжелой и среднетяжелой формами отмечено уменьшение количества спонтанных кровотечений на 97-98% по сравнению с терапией «по требованию» и, соответственно, улучшение качества жизни.

5. Профилактическую терапию препаратами FVIII следует назначать как можно раньше, что позволит избежать тяжелых, угрожающих жизни вариантов кровоточивости и развития ортопедической патологии.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Протокол диагностики и лечения гемофилии // Алгоритмы диагностики и лечения заболеваний системы крови (сборник статей: в 2-х т.) / под ред. В.Г.Савченко. М.: Практика, 2018. Т.1. С.333–358. ISBN 978-5-89816-164-4
2. Мамаев А.Н. Коагулопатии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 260 с. ISBN: 978-5-9704-2099-7
3. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиамед, 2006. 215 с. ISBN: 5-88107-041-0
4. Баркаган З.С. Наследственные нарушения коагуляционного гемостаза // Руководство по гематологии / под ред. А.И.Воробьева, изд. 3-е. М.: Ньюдиамед, 2005. Т.3. С.45–73.
5. Зозуля Н.И. Терапия гемофилии А – от прошлого до наших дней // Лечение и профилактика. 2019. Т.9, №4. С.72–78.
6. Colvin B.T., Astermark J., Fischer K., Gringeri A., Lassila R., Schramm W., Thomas A., Ingerslev J.; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care // Haemophilia. 2008. Vol.14, №2. P. 361–74. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01625.x
7. Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P., Key N.S., Kitchen S., Llinas A., Ludlam C.A., Mahlangu J.N., Mulder K., Poon M.C., Street A. Guidelines for the management of hemophilia // Haemophilia. 2013. Vol.19, №1. P.1–47. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
8. Воробьев А.И., Плющ О.П., Баркаган З.С., Андреев Ю.Н., Бувеч 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., Свиринов П.В., Жулев Ю.А., Воробьев П.А., Лукьянцева Д.В. Протокол ведения больных «Гемофилия» // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2006. №3. С.18–74.
9. Fischer K., Van der Bom J.G., Mauser-Bunschoten E.P., Roosendaal G., Prejs R., De Kleijn P., Grobbee D.E., Van den Berg M. The Effects of Postponing Prophylactic Treatment on Long-Term Outcome in Patients With Severe Hemophilia // Blood. 2002. Vol.99, №7. P.2337–2341. doi: 10.1182/blood.v99.7.2337

10. Fischer K., Astermark J., van der Bom J.G., Ljung R., Berntorp E., Grobbee D.E., van den Berg H.M. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen // *Haemophilia*. 2002. Vol.8. №6. P.753–760. doi: 10.1046/j.1365-2516.2002.00694.x
11. Manco-Johnson M.J., Abshire T.C., Shapiro A.D., Riske B., Hacker M.R., Kilcoyne R., Ingram J.D., Manco-Johnson M.L., Funk S., Jacobson L., Valentino L.A., Hoots W.K., Buchanan G.R., DiMichele D., Recht M., Brown D., Leissinger C., Bleak S., Cohen A., Mathew P., Matsunaga A., Medeiros D., Nugent D., Thomas G.A., Thompson A.A., McRedmond K., Soucie J.M., Austin H., Evatt B.L. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol.357, №6. P.535–544. doi: 10.1056/NEJMoa067659
12. Collins P.W., Bjorkman S., Fischer K., Blanchette V.S., Oh M., Schroth P., Fritsch S., Casey K., Spotts G., Ewenstein B.M. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens // *J. Thromb. Haemost.* 2010. Vol.8, №2. P.269–275. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03703.x
13. De Moerloose P., Fischer K., Lambert T., Windyga J., Batorova A., Lavigne-Lissalde G., Rocino A., Astermark J., Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia // *Haemophilia*. 2012. Vol.18. №3. P.319–325. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02671.x
14. Khair K., Mazzucconi M.G., Parra R., Santagostino E., Tsakiris D.A., Hermans C., Oldenburg J., Spotts G., Steinitz-Trost K., Gringeri A. Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database) // *Haemophilia*. 2018. Vol.24, №1. P.85–96. doi: 10.1111/hae.13361
15. Voitsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Esenina T.V., Suslova Yu.V. Individual therapy of patients with hemophilia // *The 15th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science. The conference proceedings.* Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2018. P.1–2.

REFERENCES

1. Zozulya N.I., Kumsikova M.A. The protocol for the diagnosis and treatment of hemophilia. In: Algorithms for the diagnosis and treatment of diseases of the blood system / ed. V.G.Savchenko. Moscow: Praktika; 2018 (Vol.1):333–358 (in Russian). ISBN 978-5-89816-164-4
2. Mamaev A.N. Coagulopathy. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-2099-7
3. Andreev Yu.N. Many-sided hemophilia. Moscow: N'yudiamed; 2006 (in Russian). ISBN: 5-88107-041-0
4. Barkagan Z.S. Hereditary disorders of coagulation hemostasis. Guide to hematology, 3rd edition / ed. A.I.Vorob'ev. Moscow: N'yudiamed; 2005 (Vol.3):45–73 (in Russian).
5. Zozulya N.I. Hemophilia a therapy – from the past to the present day. *Lechenie i profilaktika* 2019; 9(4):72–78 (in Russian).
6. Colvin B.T., Astermark J., Fischer K., Gringeri A., Lassila R., Schramm W., Thomas A., Ingerslev J.; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008; 14(2):361–74. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01625.x
7. Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P., Key N.S., Kitchen S., Llinas A., Ludlam C.A., Mahlangu J.N., Mulder K., Poon M.C., Street A. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19(1):1–47. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
8. Vorobev A.I., Plyushch O.P., Barkagan Z.S., Andreev Yu.N., Buevich E.I., Kopylov K.G., Vdovin V.V., Svirin P.V., Vorobev P.A., Lukyantseva D.V. Protocol for patients' management "Hemophilia". *Problemy stsndartizatsii v zdra-vookhranении* 2006; 3:18–74 (in Russian).
9. Fischer K., Van der Bom J.G., Mauser-Bunschoten E.P., Roosendaal G., Prejs R., De Kleijn P., Grobbee D.E., Van den Berg M. The Effects of Postponing Prophylactic Treatment on Long-Term Outcome in Patients With Severe Hemophilia. *Blood* 2002; 99(7):2337–2341. doi: 10.1182/blood.v99.7.2337
10. Fischer K., Astermark J., van der Bom J.G., Ljung R., Berntorp E., Grobbee D.E., van den Berg H.M. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Haemophilia* 2002; 8(6):753–760. doi: 10.1046/j.1365-2516.2002.00694.x
11. Manco-Johnson M.J., Abshire T.C., Shapiro A.D., Riske B., Hacker M.R., Kilcoyne R., Ingram J.D., Manco-Johnson M.L., Funk S., Jacobson L., Valentino L.A., Hoots W.K., Buchanan G.R., DiMichele D., Recht M., Brown D., Leissinger C., Bleak S., Cohen A., Mathew P., Matsunaga A., Medeiros D., Nugent D., Thomas G.A., Thompson A.A., McRedmond K., Soucie J.M., Austin H., Evatt B.L. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(6):535–544. doi: 10.1056/NEJMoa067659
12. Collins P.W., Bjorkman S., Fischer K., Blanchette V.S., Oh M., Schroth P., Fritsch S., Casey K., Spotts G., Ewenstein B.M. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8(2):269–275. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03703.x

13. De Moerloose P., Fischer K., Lambert T., Windyga J., Batorova A., Lavigne-Lissalde G., Rocino A., Astermark J., Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012; 18(3):319–325. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02671.x
14. Khair K., Mazzucconi M.G., Parra R., Santagostino E., Tsakiris D.A., Hermans C., Oldenburg J., Spotts G., Steinitz-Trost K., Gringeri A. Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database). *Haemophilia* 2018; 24(1):85–96. doi: 10.1111/hae.13361
15. Voitsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Esenina T.V., Suslova Yu.V. Individual therapy of patients with hemophilia. In: The 15th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science. The conference proceedings. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine; 2018. pp.1–2.

Информация об авторах:

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Татьяна Владимировна Заболотских, д-р мед. наук, профессор, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: amurSMA@amurSMA.su

Татьяна Владимировна Шараанда, врач-гематолог, заведующая гематологическим отделением, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная детская клиническая больница»; e-mail: AODKB@amurzdav.ru

Татьяна Владимировна Есенина, врач-гематолог, заведующая гематологическим отделением, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Ирина Петровна Батурская, врач гематологического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная детская клиническая больница»; e-mail: AODKB@amurzdav.ru

Екатерина Александровна Филатова, канд. мед. наук, врач гематологического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Кристина Михайловна Мишкурова, врач гематологического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Наталья Анатольевна Федорова, врач гематологического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Елена Сергеевна Сагирь, врач гематологического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная детская клиническая больница»; e-mail: AODKB@amurzdav.ru

Author information:

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Tatiana V. Zabolotskikh, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Rector of the Amur State Medical Academy; e-mail: amurSMA@amurSMA.su

Tatiana V. Sharanda, MD, Hematologist, Head of Department of Hematology, Amur Regional Children's Clinical Hospital; e-mail: AODKB@amurzdav.ru

Tatiana V. Esenina, MD, Hematologist, Head of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Irina P. Baturskaya, MD, Hematologist, Amur Regional Children's Clinical Hospital; e-mail: AODKB@amurzdav.ru

Ekaterina A. Filatova, MD, PhD (Med.), Hematologist, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Kristina M. Mishkurova, MD, Hematologist, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Natalia A. Fedorova, MD, Hematologist, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Elena S. Sagir, MD, Hematologist, Amur Regional Children's Clinical Hospital; e-mail: AODKB@amurzdav.ru

Поступила 23.06.2020
Принята к печати 06.07.2020

Received June 23, 2020
Accepted July 06, 2020