

# Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

2012 • том 11 • №4

Научно - практический журнал

Профилактическое лечение детей  
с ингибиторной гемофилией А:  
опыт применения отечественного  
рекомбинантного активированного фактора VII

В.В.Вдовин, П.В.Свирин, Е.Э.Шиллер

---

On-line версия журнала  
<http://www.phdynasty.ru>

# Профилактическое лечение детей с ингибиторной гемофилией А: опыт применения отечественного рекомбинантного активированного фактора VII

В.В.Вдовин, П.В.Свирин, Е.Э.Шиллер

*Измайловская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения Москвы*

Профилактическое лечение детей с гемофилией А и ингибитором к фактору VIII может предотвратить развитие тяжелых артропатий. У 4 детей в возрасте от 2 лет 7 мес до 14 лет в течение 1 года проводили профилактическое лечение отечественным рекомбинантным активированным фактором VII (препарат Коагил-VII), который вводили в дозе от 141 до 257 мкг/кг с интервалом 12 или 24 ч. Результаты профилактического лечения сравнивали с результатами лечения за предшествующий год, когда препарат Коагил-VII назначали по факту кровотечения. За период профилактического лечения количество спонтанных кровотечений сократилось в 1,5–6 раз, наступила регрессия хронического синовита суставов, подверженных рецидивирующим спонтанным кровоизлияниям. Нежелательных явлений, связанных с введением препарата Коагил-VII, не зарегистрировано.

*Ключевые слова: дети, гемофилия А, ингибитор, профилактическое лечение, рекомбинантный активированный фактор VII, Коагил-VII*

## Prophylaxis in hemophilia A children with inhibitors: Experience gained in the use of Russian recombinant activated factor VII

V.V.Vdovin, P.V.Svirin, E.E.Schiller

*Izmailovo Pediatric Municipal Clinical Hospital, Moscow*

Prophylaxis in hemophilia A children with factor VIII inhibitors can prevent the development of severe arthropathies. Four children aged from 2 years 7 months to 14 years during one year received prophylaxis with Russian recombinant activated factor VII (Coagil-VII), injected in doses of 141 to 257  $\mu\text{g}/\text{kg}$  at 12- or 24-h intervals. The results of prophylaxis were compared with the results of treatment during the previous year, when Coagil-VII was used for bleeding episodes (on-demand therapy). The number of spontaneous bleedings reduced 1.5–1.6 times after prophylaxis; chronic synovitis, liable to relapsing spontaneous hemarthroses, regressed. No side effects of Coagil-VII were recorded.

*Key words: children, hemophilia A, inhibitor, prophylaxis, recombinant activated factor VII, Coagil-VII*

**П**оявление ингибиторных антител к фактору VIII (FVIII) или IX (FIX) у больных гемофилией делает стандартное лечение факторами свертывания крови неэффективным, что создает серьезную угрозу жизни.

Распространенность ингибиторов у пациентов с гемофилией А, по данным литературы, колеблется от 3,6 до 27% [1].

В детской практике ингибиторные антитела значительно осложняют течение гемофилии, особенно при обширных гематомах мягких тканей, гемартрозах, кровоизлиянии в мозг, оперативных вмешательствах.

### Для корреспонденции:

Вдовин Владимир Викторович, заведующий Гематологическим центром при Измайловской детской городской клинической больнице Департамента здравоохранения Москвы

Адрес: 105007, Москва, Верхняя Первомайская ул., 48

Телефон: (495) 465-6083

E-mail: vdovin.v@gmail.com

Статья поступила 22.10.2012 г., принята к печати 06.12.2012 г.

Возраст развития ингибиторов у предварительно не леченных пациентов колеблется от 1,5 до 3,3 года [2, 3], при этом количество дней введения (ДВ) концентрата FVIII до развития ингибитора составляет 9–36 [3–5]. Высокий риск развития ингибиторных антител сохраняется до 50 ДВ.

Дети с тяжелой гемофилией А (активность FVIII менее 1%) составляют группу наибольшего риска, так как основное значение в появлении антител к FVIII имеет вид генетического дефекта [6–8]. К наиболее распространенным генетическим дефектам относятся:

- тяжелые молекулярные дефекты (null-мутации), приводящие к полному отсутствию выработки FVIII. К ним относятся обширные делеции, нонсенс-мутации и инверсия интрона 22 с высоким риском развития ингибитора – до 21–88% при гемофилии А [9];

- миссенс-мутации и сплайсинг-сайт-мутации, изменяющие функцию белка (FVIII) и определяющие его количество.

Эти мутации ассоциированы с риском возникновения ингибитора менее чем у 10% пациентов [9].

Помимо генетических факторов, многие ученые, исследователи и клиницисты выделяют потенциальные внешние факторы, способствующие реализации генетических рисков развития ингибитора. К внешним факторам относятся:

- пренатальное воздействие материнского FVIII;
- возраст первого кровотечения;
- изменения в иммунной системе (инфекции, вакцинация);
- массивные кровотечения и хирургические вмешательства;
- особенности лечения гемофилии (доза, интервалы между введениями препарата, профилактическое лечение или лечение по требованию, постоянные инфузии при хирургических или реанимационных ситуациях);
- тип концентрата (плазматический или рекомбинантный).

В отличие от гемофилии без ингибитора при ингибиторной форме гемофилии отсутствуют оптимальные методы лечения (особенно при гемартрозах) и меры профилактики. У пациентов часто развивается хроническая артропатия, приводящая к снижению двигательной активности и качества жизни [10].

Вместо концентратов FVIII, неэффективных при наличии ингибитора, при ингибиторной форме гемофилии для обеспечения более приемлемого лечения применяют препараты с шунтирующим механизмом действия, которые способны индуцировать гемостаз независимо от присутствия FVIII или FIX. К ним относятся:

- антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК; ФЕЙБА®, «Бакстер»; Австрия), по данным контролируемых клинических исследований, эффективность АИКК составила около 60–80% [11–13];
- рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa; НовоСэвен®, «Ново Нордиск», Дания), по данным контролируемых клинических исследований, эффективность rFVIIa составила около 80–90% [11, 14–17];
- отечественный rFVIIa (Коагил-VII, ОАО «Фармстандарт», Россия), гемостатическая эффективность которого сопоставима с таковой оригинального препарата НовоСэвен [18, 19].

Начиная с 1997 г. и по настоящее время в Измайловской детской городской клинической больнице (ДГКБ) Департамента здравоохранения Москвы для амбулаторного и стационарного лечения детей с ингибитором к FVIII в случае часто рецидивирующих и тяжелых кровотечений применяют препарат АИКК [20, 21].

Начиная с 2005 г. и по настоящее время в России для домашнего лечения пациентов с ингибитором к FVIII применяют препарат rFVIIa: до 2009 г. – НовоСэвен, с 2010 г. – Коагил-VII.

FVIIa, являющийся активной субстанцией препаратов НовоСэвен и Коагил-VII, относится к единственному активи-

рованному фактору свертывания, не обладающему самостоятельной ферментативной активностью, что уменьшает риск системной активации свертывающей системы крови и развития системных тромбоэмболических осложнений.

Данные свойства препаратов rFVIIa по мере накопления исследовательского и клинического опыта и появления множества публикаций позволили расширить диапазон разовых доз препарата от 90 до 300 мкг/кг и подбирать индивидуальную частоту введения препарата [15, 22–24].

Для профилактики посттравматических кровотечений и лечения острых кровотечений препарат rFVIIa чаще всего применяют в дозе от 90 до 100 мкг/кг, которая обеспечивает концентрацию препарата в плазме крови от 2 до 3 мкг/мл, что достаточно для образования тромбина в количестве, необходимом для купирования локального кровотечения. Однако образование тромбина характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью [25]. У отдельных больных доза 90–100 мкг/кг может быть неэффективной для гемостаза в силу недостаточного образования тромбина. Необходимо также иметь в виду и тот факт, что скорость выведения rFVIIa чрезвычайно разнообразна, и у детей моложе 15 лет может быть в 3 раза больше, чем у взрослых [26].

Подбор дозы препарата rFVIIa носит индивидуальный характер, что особенно актуально у детей младшего возраста (до 3 лет) ввиду затрудненного венозного доступа и повышенной эмоциональной реакции на внутривенную инфузию. Подобранная доза препарата rFVIIa должна обеспечить быстрый гемостатический эффект при 1–2 инфузиях препарата. По данным литературы, препарат rFVIIa в дозах до 346 мкг/кг хорошо переносится, а введение препарата в дозе более 200 мкг/кг приводит к повышению его эффективности до 97% по сравнению с 84% эффективностью при использовании более низких доз [24, 27]. Препарат rFVIIa в больших дозах является безопасным, хорошо переносится и эффективен при профилактическом лечении [28].

Клиническую оценку гемостатической эффективности препаратов rFVIIa в Измайловской ДГКБ с апреля 2001 г. проводят на основании визуального контроля времени прекращения кровотечения. В зависимости от локализации и тяжести кровотечения дополнительными методами оценки служат показатели гемодинамики: частота сердечных сокращений, артериальное давление, а также ультразвуковое исследование области кровотечения и другие виды лучевой диагностики (компьютерная и магнитно-резонансная томография). При кровотечениях из слизистой ротовой полости, кожных покровов, носовых кровотечениях и во время оперативных вмешательств эффективным считается гемостаз с полной остановкой кровотечения в течение 15 мин после введения препарата. При внутренних кровотечениях (гемартрозы, межмышечные гематомы, забрюшинные гематомы, обширные гематомы мягких тканей), а также желудочно-

Таблица 1. Изменения коагулологических показателей после введения препарата НовоСэвен (цит. по [16])

Период исследования	ПВ, с	АЧТВ, с	Активность фактора свертывания крови, %					
			II	V	VII	VIII	IX	X
До введения препарата	12,9	Не определяется	137	106	55	0,5	117	86
После введения препарата:								
через 15 мин	6	78,8	200	> 200	> 200	16	156	> 200
через 2 ч	6,8	100,2	180	200	> 200	3	135	182
через 24 ч	12,3	122,2	116	97	58	0,7	140	78

кишечных кровотечений эффективным считается гемостаз при улучшении показателей гемодинамики и самочувствия пациента, уменьшении размеров гематомы и болевых ощущений, восстановлении функции сустава и конечности в течение 1–3 ч наблюдения. Данные критерии позволяют подтвердить правильность выбранного препарата и расчета дозы [16]. Лабораторный контроль эффективности лечения по результатам значений активированного частичного тромбoplastинного времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), фибриногена и активности факторов свертывания (табл. 1) не позволяет оценить гемостатическую эффективность, так как полученные данные не коррелируют с клиническим ответом на лечение препаратом rFVIIa [16, 18, 29].

Зарубежные исследования подтверждают необходимость использования интегральных тестов – тромбоэластографии (ТЭГ) и теста генерации тромбина (ТГТ) – для объективной оценки гемостатического действия препарата rFVIIa у больных с ингибитором к FVIII [30–32].

С декабря 2009 г. по ноябрь 2010 г. в Гематологическом научном центре Минздравсоцразвития России (Москва) было проведено исследование по сравнению эффективности биоаналога (Коагил-VII) и оригинального препарата rFVIIa (НовоСэвен), в которое были включены 10 пациентов в возрасте от 20 до 54 лет с ингибитором к FVIII. Лабораторный мониторинг с помощью ТЭГ и ТГТ показал, что гемостатический эффект обоих препаратов rFVIIa сопоставим по выраженности и длительности [18]. Клинические наблюдения по купированию кровотечений при различных ортопедических операциях подтвердили данные лабораторных методов [19].

С 2010 г. в рамках федеральной программы «7 нозологий» больные с гемофилией и наличием ингибитора к FVIII обеспечиваются препаратом Коагил-VII по льготным рецептам для домашнего лечения в случае травм и острых кровотечений.

В Измайловской ДГКБ Департамента здравоохранения Москвы в гематологическом консультативно-диагностическом отделении (Гематологический центр) с января 2010 г. по октябрь 2012 г. наблюдались 202 пациента с гемофилией А в возрасте от 1,5 года до 18 лет, из них 13 (6,4%) детей с ингибитором к FVIII (5 детей проживали в Москве и 8 детей – в Московской области).

В данной работе мы представляем опыт Гематологического центра Измайловской ДГКБ Департамента здравоохранения Москвы по применению препарата Коагил-VII в домашних условиях для профилактического лечения детей с гемофилией А и ингибитором к FVIII.

### Пациенты и методы

Препарат Коагил-VII в режиме профилактики применяли у 4 детей в возрасте от 2 лет 7 мес до 14 лет с июня 2011 г. по июнь 2012 г. У всех детей были выявлены высокие титры ингибитора к FVIII (табл. 2). Принятие решения о проведении профилактического лечения основывалось на данных анамнеза заболевания: ежемесячные гемартрозы и межмышечные гематомы, переломы и забрюшинные гематомы. У всех пациентов были хронические синовиты двух суставов. У одного пациента (наблюдение №4) с 2006 по 2008 г. проводили высокодозную индукцию иммунной толерантности (ИИТ) по Боннскому протоколу без достижения эффекта элиминации ингибитора. Дозу и кратность введения препарата Коагил-VII подбирали индивидуально на основании клинической оценки гемостатического эффекта в процессе лечения. Дозы составляли от 141 до 257 мкг/кг, которые вводили с интервалом 12, 24 или 48 ч. Препарат в указанных дозах вводили в течение не менее 1 мес для выбора режима долгосрочной профилактики в течение 3, 6 или 12 мес (табл. 3).

Таблица 2. Инициальная характеристика детей с гемофилией А и ингибитором к FVIII, получавших профилактическое лечение препаратом Коагил-VII

№ наблюдения	Возраст	Масса тела, кг	Возраст диагностики гемофилии	Возраст возникновения ингибитора	Длительность существования ингибитора на момент начала профилактики	Титр ингибитора на момент начала профилактики, БЕ
1	2 года 7 мес	14	1 мес	1 год 3 мес	1 год 4 мес	> 40
2	6 лет 3 мес	25	7 мес	9 мес	5,5 года	27
3	6 лет 4 мес	30	9 мес	1 год 10 мес	4,5 года	36
4	14 лет	34	3 года	6 лет	8 лет	> 40

Таблица 3. Эффективность профилактического лечения препаратом Коагил-VII у детей с гемофилией А и ингибитором к FVIII

№ наблюдения	Схема лечения	Количество кровотечений		Состояние суставов	
		до начала профилактики	во время проведения профилактики	до начала профилактики	после проведения профилактики
1	171,4 мкг/кг через 12 ч (4 мес), затем 257,1 мкг/кг утром и 171,4 мкг/кг вечером (8 мес)	29, из них 16 гемартрозов и 9 гематом	9, из них 2 гемартроза, 1 забрюшинная гематома, 4 гематомы конечностей и 1 кровотечение из ранки языка	Хронический синовит 2 голеностопных суставов	Регрессия синовита
2	192 мкг/кг через 12 ч	25, из них 20 гемартрозов, 4 гематомы и 1 десневое кровотечение	4, из них 3 гемартроза и 1 гематома	Хронический синовит 2 голеностопных суставов	Регрессия синовита
3	160 мкг/кг через 48 ч (1 мес), затем 160 мкг/кг через 24 ч (11 мес)	28, из них 17 гемартрозов, 10 гематом, 1 кровотечение из ранки языка	13, из них 7 гемартрозов, 6 гематом	Хронический синовит 2 голеностопных суставов и 2 коленных суставов	Регрессия синовита
4	141,1 мкг/кг через 24 ч (162 дня), затем 141,1 мкг/кг через 12 ч (187 дней)	8, из них 3 гемартроза, 1 перелом бедра, 3 забрюшинные гематомы, 1 почечное кровотечение	6, из них 2 гемартроза, 3 гематомы, 1 почечное кровотечение	Хронический синовит правого коленного сустава и артропатия левого коленного сустава IV стадии	Регрессия синовита правого коленного сустава

Эффективной считали профилактику при отсутствии спонтанных гемартрозов и гематом в течение 1 мес, регрессии хронического синовита в суставах-мишенях за этот же период. При ремиссии в течение 3 мес проводили попытку увеличить интервал между введениями препарата до 24 или 48 ч с коррекцией дозы. В случае возникновения кровотечений (в результате травм или спонтанных) сокращали интервал между введениями препарата до 2,5–4 ч, а затем вводили препарат каждые 6 ч до полной регрессии последствий кровотечения, что, как правило, занимало от 3 до 7 дней и до 10–14 дней при обширных гематомах, включая забрюшинные. В дальнейшем осуществляли постепенный переход на введение препарата каждые 12, 24 или 48 ч. По необходимости пересматривали разовые дозы препарата.

Титр ингибитора определяли по мере необходимости каждые 3–6 мес в рамках стандарта диспансерного наблюдения. Исследования ТЭГ и ТГТ не проводили, а дозу препарата и схему лечения подбирали на основании клинической оценки эффективности лечения за 1 мес наблюдения.

Результаты профилактического лечения сравнивали с результатами лечения за предшествующий год, когда препарат Коагил-VII назначали по факту кровотечения.

В июле–августе 2012 г. 3 детей после завершения профилактического лечения были переведены на высокодозную ИИТ по Боннскому протоколу с продолжением профилактического лечения препаратом Коагил-VII до получения отрицательных лабораторных результатов определения титра ингибитора.

### Результаты исследования и их обсуждение

У пациента (наблюдение №1) 2 года 7 мес длительность существования ингибитора на момент начала профилактического лечения составила 1 год 4 мес. Общее количество кровотечений за 1 год до начала профилактики составило 29. Кровоизлияния в суставы стали возникать на первом году жизни ребенка, преобладали гемартрозы голеностопных суставов ( $n = 16$ ) как спонтанные, так и после небольших травм на фоне хронического синовита. Сначала препарат Коагил-VII вводили в дозе 171,4 мкг/кг каждые 12 ч в течение 4 мес. За это время у ребенка возникла забрюшинная гематома, в связи с этим ребенок был госпитализирован и находился в стационаре 14 дней. За первые 4 мес профилактического лечения у ребенка было 9 эпизодов кровотечений, что послужило поводом для пересмотра доз препарата: утренняя доза была увеличена до 257,1 мкг/кг, вечерняя доза осталась без изменений – 171,4 мкг/кг. В результате профилактического лечения отмечалась регрессия хронического синовита обоих голеностопных суставов, что выражалось в уменьшении отека, исчезновении болей, восстановлении функции, значительном уменьшении частоты спонтанных кровоизлияний.

У пациента (наблюдение №2) 6 лет 3 мес длительность существования ингибитора на момент начала профилактического лечения составила 5,5 года. За 1 год до начала профилактики зарегистрированы 25 эпизодов кровотечений, из них 20 гемартрозов голеностопных суставов. Первый гемартроз произошел в возрасте 6 мес в правый голеностопный сустав. Во время профилактического лечения была под-

брана доза 192 мкг/кг каждые 12 ч. В результате профилактического лечения произошла регрессия хронического синовита обоих голеностопных суставов. Общее количество кровотечений после легких травм во время профилактического лечения составило 4.

У пациента (наблюдение №3) 6 лет 4 мес с длительностью существования ингибитора на момент начала профилактического лечения 4,5 года и хроническими синовитами голеностопных и коленных суставов до начала профилактики отмечалось 28 эпизодов кровотечений в год, из них 17 в суставы. В течение 1 мес пациент получал профилактическое лечение в дозе 160 мкг/кг каждые 48 ч. За это время произошло 4 гемартроза в голеностопные и коленные суставы. В связи с продолжающимися кровоизлияниями в суставы кратность введения была увеличена до 1 раза в сутки, доза препарата оставлена прежней (160 мкг/кг). Общее количество кровотечений за 1 год профилактического лечения составило 13. Как и у остальных пациентов, в результате профилактического лечения у ребенка отмечалась выраженная регрессия хронического синовита со стороны коленных и голеностопных суставов.

У пациента (наблюдение №4) 14 лет с длительностью существования ингибитора на момент начала профилактического лечения 8 лет, которому с 2006 по 2008 г. проводили ИИТ по Боннскому протоколу, на момент начала профилактического лечения отмечались тяжелая гемофилическая артропатия IV стадии левого коленного сустава и хронический синовит правого коленного сустава на фоне артропатии III стадии. В связи с выраженным поражением суставов пациент вел малоподвижный образ жизни. Количество кровотечений за 1 год до начала профилактики составило 8, из них 3 забрюшинные гематомы, 1 почечное кровотечение. За время профилактического лечения наблюдалось 6 эпизодов кровотечений, из них 2 гемартроза правого коленного сустава, 3 гематомы мягких тканей конечности, 1 почечное кровотечение. Профилактическое лечение было начато в дозе 141,1 мкг/кг каждые 24 ч (162 дня лечения). Затем в связи с рецидивами кровотечений после купирования острых кровотечений кратность введения препарата была увеличена в 2 раза – пациент стал получать препарат в дозе 141,1 мкг/кг каждые 12 ч (187 дней лечения). По поводу лечения гемартроза правого коленного сустава пациент находился в стационаре 16 дней. За время профилактического лечения у пациента не было эпизодов забрюшинных кровотечений.

Следует отметить, что до июня 2011 г. у всех 4 пациентов также проводились попытки подобрать профилактический режим и дозу препарата, однако классические дозы препарата rFVIIa 90–120 мкг/кг каждые 48 ч были неэффективны, о чем свидетельствовали большая частота кровотечений в течение 1 года, предшествующего данному исследованию, состояние суставов, рецидивы тяжелых забрюшинных гематом. Минимальная доза препарата Коагил-VII в исследовании составила 141,1 мкг/кг, максимальная – 257,1 мкг/кг, максимальное количество кровотечений в течение 1 года до начала профилактики – 29, во время проведения профилактики – 13, минимальное количество кровотечений в течение 1 года до начала профилактического лечения – 8, во время профилактического лечения – 4. У всех пациентов отмеча-

лись хорошая переносимость препарата Коагил-VII и отсутствие аллергических реакций, как во время профилактического лечения, так и во время предшествующего применения препарата по факту кровотечения (2010–2011 гг.).

Таким образом, первый опыт применения отечественного rFVIIa – препарата Коагил-VII – в режиме профилактического лечения у детей, больных ингибиторной гемофилией А, является положительным. Дальнейшие исследования с включением большего количества пациентов позволят определить эффективные дозы и выбрать оптимальный режим введения препарата.

## Литература

- Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003;9(4):418-35.
- Addiego J, Kasper C, Abildgaard C, Hilgartner M, Lusher J, Glader B, et al. Frequency of inhibitor development in haemophiliacs treated with low-purity factor VIII. *Lancet*. 1993;342(8869):462-4.
- de Biasi R, Rocino A, Papa ML, Salerno E, Mastrullo L, De Biasi D. Incidence of factor VIII inhibitor development in haemophilia A patients treated with less pure plasma derived concentrates. *Thromb Haemost*. 1994;71(5):544-7.
- Bray GL, Gomperts ED, Courter S, Gruppo R, Gordon EM, Manco-Johnson M, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy and inhibitor risk in previously untreated individuals with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood*. 1994;83(9):2428-35.
- Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patients Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328(7):453-9.
- Gill FM. The natural history of factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A. *Prog Clin Biol Res*. 1984;150:19-29.
- Kreuz W, Becker S, Lenz E, Martinez-Saguer I, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, et al. Factor VIII inhibitors in patients with haemophilia A: epidemiology of inhibitor development and induction of immune tolerance for factor VIII. *Semin Thromb Haemost*. 1995;21(4):382-9.
- Scharrer I, Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophiliacs. A review of the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1993;4(5):753-8.
- Oldenburg J, Schröder J, Brackmann HH, Müller-Reible C, Schwaab R, Tuddenham E. Environmental and genetic factors influencing inhibitor development. *Semin Hematol*. 2004;41(1, Suppl 1):82-8.
- Morfino M, Haya S, Tagariello G, Pollmann H, Quintana M, Siegmund B, et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2007;13(5):606-12.
- Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetis S. Single 270 microg kg(-1)-dose rFVIIa vs. standard 90 microg kg(-1)-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomised comparison. *Haemophilia*. 2008;14(2):287-94.
- Lusher JM, Shapiro SS, Palascak JE, Rao AV, Levine PH, Blatt PM. Efficacy of prothrombin-complex concentrates in hemophiliacs with antibodies to factor VIII: a multicenter therapeutic trial. *N Engl J Med*. 1980;303(8):421-5.
- Sjamsodin LJ, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP, van Geijswijk JL, van Houwelingen H, van Asten P, et al. The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII. A double-blind clinical trial. *N Engl J Med*. 1981;305(13):717-21.
- Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost*. 1998;80(6):912-8.
- Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (Novoseven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost*. 1998;80(5):773-8.
- Вдовин ВВ, Якунина ЛН, Свиринов ПВ, Шиллер ЕЭ, Петров ВЮ, Лаврентьева НН. Гемостатическая терапия препаратом НовоСэвен в детской гематологической практике. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 2004;1:18-20.
- Зозуля НИ, Плющ ОП, Северова ТВ, Копылов ГК, Вдовин ВВ, Чернов ВМ. Российский опыт домашнего лечения препаратом НовоСэвен больных гемофилией, осложненной наличием ингибитора к факторам свертывания крови. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2007;6(1):43-8.
- Зоренко ВЮ, Галстян ГМ, Полянская ТЮ, Сампиев МС, Северова ТВ, Коняшина НИ и др. Сравнение гемостатического действия препаратов рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2011;10(4):16-22.
- Зоренко ВЮ, Полянская ТЮ, Галстян ГМ, Сампиев МС, Северова ТВ, Коняшина НИ и др. Опыт применения препарата Коагил-VII при ортопедических операциях у больных с ингибиторной гемофилией А. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2011;10(3):35-40.
- Вдовин ВВ. Опыт применения антиингибиторного коагулянтного комплекса «Фейба Тим 4» у детей с патологией свертывающей системы крови. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 2002;2:27-30.
- Вдовин ВВ, Якунина ЛН, Лаврентьева НН, Агеенкова ЭВ, Свиринов ПВ, Шиллер ЕЭ. Опыт применения антиингибиторного коагулянтного комплекса Фейба Тим 4 Иммуно (ФЕЙБА) для лечения ингибиторной формы гемофилии А и других коагулопатий в педиатрической практике. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2004;3(3):91-5.
- Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardttsen E, Abrams ZS, Kenet G, et al. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial. *Thromb Haemost*. 2006;95(4):600-5.
- Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM. A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):367-71.
- Salaj P, Brabec P, Penka M, Pohlreichova V, Smejkal P, Cetkovsky P, et al. Effect of rFVIIa dose and time to treatment on patients with haemophilia and inhibitors: analysis of HemoRec registry data from the Czech Republic. *Haemophilia*. 2009;15(3):752-9.
- Morrissey JH, Macik BG, Neuenschwander PF, Comp PC. Quantitation of activated factor VII levels in plasma using a tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation. *Blood*. 1993;81(3):734-44.
- Hedner U, Kristensen H, Benrtorp E, Ljung R, Petrini P, Tengborn L. Pharmacokinetics of rFVIIa in children. *Haemophilia*. 1998;4(3):244.
- Parameswaran R, Shapiro AD, Gill JC, Kessler CM; HTRS Registry Investigators. Dose effect and efficacy of rFVIIa in the treatment of haemophilia patients with inhibitors: analysis from the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia*. 2005;11(2):100-6.
- Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardttsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2007;5(9):1904-13.
- Keeney M, Allan DS, Lohmann RC, Yee IH. Effect of activated recombinant human factor 7 (Niasase) on laboratory testing in inhibitors of factors VIII and IX. *Lab Hematol*. 2005;11(2):118-23.
- Синуридзе ЕИ, Шулушко ЕМ, ЩербакOVA ОВ, Киреев ДА, Васильев СА. Методы анализа состояния гемостаза при введении пациентам препарата рекомбинантного фактора VIIa «НовоСэвен». *Новое в трансфузиологии*. 2006;42:17-34.
- Young G, Ebbesen LS, Viuff D, Di Paola J, Konkle BA, Negrier C, et al. Evaluation of thromboelastography for monitoring recombinant activated factor VII ex vivo in

haemophilia A and B patients with inhibitors: a multicentre trial. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19(4):276-82.

32. Young G, Blain R, Nakagawa P, Nugent DJ. Individualization of bypassing agent treatment for haemophilic patients with inhibitors utilizing thromboelastography. *Haemophilia*. 2006;12(6):598-604.

## References

1. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003;9(4):418-35.
2. Addiego J, Kasper C, Abildgaard C, Hilgartner M, Lusher J, Glader B, et al. Frequency of inhibitor development in haemophiliacs treated with low-purity factor VIII. *Lancet*. 1993;342(8869):462-4.
3. de Biasi R, Rocino A, Papa ML, Salerno E, Mastrullo L, De Biasi D. Incidence of factor VIII inhibitor development in haemophilia A patients treated with less pure plasma derived concentrates. *Thromb Haemost*. 1994;71(5):544-7.
4. Bray GL, Gomperts ED, Courter S, Gruppo R, Gordon EM, Manco-Johnson M, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy and inhibitor risk in previously untreated individuals with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood*. 1994;83(9):2428-35.
5. Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patients Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328(7):453-9.
6. Gill FM. The natural history of factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A. *Prog Clin Biol Res*. 1984;150:19-29.
7. Kreuz W, Becker S, Lenz E, Martinez-Saguer I, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, et al. Factor VIII inhibitors in patients with haemophilia A: epidemiology of inhibitor development and induction of immune tolerance for factor VIII. *Semin Thromb Haemost*. 1995;21(4):382-9.
8. Scharrer I, Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophiliacs. A review of the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1993;4(5):753-8.
9. Oldenburg J, Schröder J, Brackmann HH, Müller-Reible C, Schwaab R, Tuddenham E. Environmental and genetic factors influencing inhibitor development. *Semin Hematol*. 2004; 41(1, Suppl 1): 82-8.
10. Morfini M, Haya S, Tagariello G, Pollmann H, Quintana M, Siegmund B, et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2007;13(5):606-12.
11. Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetis S. Single 270 microg kg(-1)-dose rFVIIa vs. standard 90 microg kg(-1)-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomised comparison. *Haemophilia*. 2008;14(2):287-94.
12. Lusher JM, Shapiro SS, Palascak JE, Rao AV, Levine PH, Blatt PM. Efficacy of prothrombin-complex concentrates in hemophiliacs with antibodies to factor VIII: a multicenter therapeutic trial. *N Engl J Med*. 1980;303(8):421-5.
13. Sjamsoedin LJ, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP, van Geijlswijk JL, van Houwelingen H, van Asten P, et al. The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII. A double-blind clinical trial. *N Engl J Med*. 1981;305(13):717-21.
14. Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost*. 1998;80(6):912-8.
15. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (Novoseven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost*. 1998;80(5):773-8.
16. Vdovin VV, Yakunina LN, Svirin PV, Shiller YeE, Petrov VYu, Lavrentyeva NN. Problemy gematologii i perelivaniya krovi. 2004;1:18-20. Russian.
17. Zozulya NI, Plyushch OP, Severova TV, Kopylov GK, Vdovin VV, Chernov VM. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2007;6(1):43-8. Russian.

18. Zorenko VYu, Galstyan GM, Polyanskaya TYu, Sampiyev MS, Severova TV, Konyashina NI i dr. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2011;10(4):16-22. Russian.
19. Zorenko VYu, Polyanskaya TYu, Galstyan GM, Sampiyev MS, Severova TV, Konyashina NI i dr. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2011;10(3):35-40. Russian.
20. Vdovin VV. Problemy gematologii i perelivaniya krovi. 2002;2:27-30. Russian.
21. Vdovin VV, Yakunina LN, Lavrentyeva NN, Ageyenko EV, Svirin PV, Shiller YeE. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2004;3(3): 91-5. Russian.
22. Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardttsen E, Abrams ZS, Kenet G, et al. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial. *Thromb Haemost*. 2006;95(4):600-5.
23. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM. A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):367-71.
24. Salaj P, Brabec P, Penka M, Pohreichova V, Smejkal P, Cetkovsky P, et al. Effect of rFVIIa dose and time to treatment on patients with haemophilia and inhibitors: analysis of HemoRec registry data from the Czech Republic. *Haemophilia*. 2009;15(3):752-9.
25. Morrissey JH, Macik BG, Neuenschwander PF, Comp PC. Quantitation of activated factor VII levels in plasma using a tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation. *Blood*. 1993;81(3):734-44.
26. Hedner U, Kristensen H, Benrtorp E, Ljung R, Petrini P, Tengborn L. Pharmacokinetics of rFVIIa in children. *Haemophilia*. 1998;4(3):244.
27. Parameswaran R, Shapiro AD, Gill JC, Kessler CM; HTRS Registry Investigators. Dose effect and efficacy of rFVIIa in the treatment of haemophilia patients with inhibitors: analysis from the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia*. 2005;11(2):100-6.
28. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardttsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2007;5(9):1904-13.
29. Keeney M, Allan DS, Lohmann RC, Yee IH. Effect of activated recombinant human factor 7 (Niasstase) on laboratory testing in inhibitors of factors VIII and IX. *Lab Hematol*. 2005;11(2):118-23.
30. Sinuridze YeI, Shulutko YeM, Shcherbakova OV, Kireyev DA, Vasilyev SA. Metody analiza sostoyaniya gemostaza pri vvedenii patsiyentam preparata rekombinantnogo faktora VIIa «NovoSeven». *Novoye v transfuziologii*. 2006; 42:17-34. Russian.
31. Young G, Ebbesen LS, Viuff D, Di Paola J, Konkle BA, Negrier C, et al. Evaluation of thromboelastography for monitoring recombinant activated factor VII ex vivo in haemophilia A and B patients with inhibitors: a multicentre trial. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19(4):276-82.
32. Young G, Blain R, Nakagawa P, Nugent DJ. Individualization of bypassing agent treatment for haemophilic patients with inhibitors utilizing thromboelastography. *Haemophilia*. 2006;12(6):598-604.

### Информация о соавторах:

Свирин Павел Вячеславович, врач Гематологического центра при Измайловской детской городской клинической больнице Департамента здравоохранения Москвы  
Адрес: 105007, Москва, Верхняя Первомайская ул., 48  
Телефон: (495) 465-6083  
E-mail: pavel\_svirin@inbox.ru

Шиллер Екатерина Эдуардовна, врач Гематологического центра при Измайловской детской городской клинической больнице Департамента здравоохранения Москвы  
Адрес: 105007, Москва, Верхняя Первомайская ул., 48  
Телефон: (495) 465-6083

# Коагил - VII

Эптаког альфа  
(активированный)



*Сокровища технологий  
для дара жизни*

## Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Коагил-VII:

Регистрационный номер: ЛСР-010225/09 от 15.12.2009. Торговое название препарата: Коагил-VII. МНН: эптаког альфа [активированный]. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

### 1 флакон с препаратом содержит:

эптаког альфа	1,2 мг	2,4 мг	4,8 мг
[активированный]	60 КЕД/	120 КЕД/	240 КЕД/
	60 тыс. МЕ),	120 тыс. МЕ)	240 тыс. МЕ);
натрия хлорид	5,84 мг,	11,68 мг,	23,36 мг;
дигидрат	2,94 мг,	5,88 мг,	11,76 мг;
глицилглицин	2,64 мг,	5,28 мг,	10,56 мг;
Полисорбат-80	0,14 мг,	0,28 мг,	0,56 мг;
маннитол	60,0 мг,	120,0 мг,	240,0 мг.

1 КЕД соответствует 1000 МЕ. Растворитель – вода для инъекций.  
1 мл приготовленного раствора содержит эптаког альфа [активированный]- 0,6 мг.  
Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD08

### Показания к применению:

Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с  
- гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX;  
- врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII;  
- тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

### Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков или коров, а также к активному компоненту препарата и вспомогательным веществам. Для ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ