

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

2013 • том 12 • №4

Научно - практический журнал

Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А

Т.А.Андреева, В.Ю.Зоренко, И.Л.Давыдкин, В.Н.Константинова, О.Э.Залепухина,
Н.И.Климова, И.В.Куртов, М.С.Авдошина, О.А.Гусякова, Г.В.Мишин,
Т.В.Северова, А.М.Шустер, Д.А.Кудлай, С.В.Лукьянов, А.Ю.Борозинец

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

Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы)

Т.А.Андреева¹, В.Ю.Зоренко², И.Л.Давыдкин³, В.Н.Константинова¹, О.Э.Залепухина¹,
Н.И.Климова¹, И.В.Куртов³, М.С.Авдошина³, О.А.Гусякова³, Г.В.Мишин²,
Т.В.Северова², А.М.Шустер⁴, Д.А.Кудлай⁴, С.В.Лукьянов⁴, А.Ю.Борозинец⁴

¹Городская поликлиника №37, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²Гематологический научный центр Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

³Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Российская Федерация;

⁴ЗАО «ГЕНЕРИУМ», Москва, Российская Федерация

Изучены эффективность и безопасность нового отечественного рекомбинантного фактора VIII (FVIII) с удаленным В-доменом (мороктоког альфа, Октофактор®, ЗАО «ГЕНЕРИУМ») в лечении по требованию 18 больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А. Пациенты согласно рандомизации были разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы ($n = 9$) получали препарат Октофактор, 2-й группы – препарат Октанат® («Октафарма», Австрия). В каждой из сравниваемых групп было 2 пациента с тяжелой формой гемофилии А и 7 пациентов со среднетяжелой формой заболевания. За период наблюдения (6 ± 1 нед) у пациентов 1-й группы было зарегистрировано 66 геморрагических эпизодов, из них 10 (15,2%) тяжелых, 48 (72,7%) среднетяжелых и 8 (12,1%) легких. У пациентов 2-й группы было зарегистрировано 40 геморрагических эпизодов, из них 3 (7,5%) тяжелых, 33 (82,5%) среднетяжелых и 4 (10%) легких. Среднее количество эпизодов кровотечений у пациентов 1-й группы ($7,33 \pm 6,65$) оказалось несколько больше, чем у пациентов 2-й группы ($4,44 \pm 1,24$; $p > 0,05$), при этом статистически значимых различий в зависимости от тяжести геморрагических эпизодов между группами не получено ($p = 0,45$). Средняя суммарная длительность кровотечений была больше у пациентов 1-й группы ($9,44 \pm 9,17$ против $5,33 \pm 3,39$ дня; $p > 0,05$), при этом средняя продолжительность 1 эпизода кровотечений оказалась сопоставимой в обеих группах ($1,26 \pm 0,51$ против $1,43 \pm 0,93$ дня; $p = 0,512$). Большинство кровотечений было купировано 1–2 введениями препаратов: 54 (81,8%) эпизода в 1-й группе и 35 (87,5%) эпизодов во 2-й группе, различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$). Пациентам 1-й группы за весь период наблюдения в среднем потребовалось большее количество введений препарата ($11,11 \pm 7,66$), чем пациентам 2-й группы ($7,44 \pm 3,54$), однако различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$). Среднее количество препарата для купирования 1 эпизода кровотечения у 1 пациента в 1-й группе также оказалось несколько больше ($4625,26 \pm 1994,47$ МЕ), чем во 2-й группе ($4261,9 \pm 2808,77$ МЕ), однако различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$). Среднее значение максимальной оценки степени выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале во время эпизодов кровотечений у пациентов 1-й группы ($3,88 \pm 1,98$ балла) статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя у пациентов 2-й группы ($4,31 \pm 1,62$ балла; $p = 0,188$). Таким образом, исследование показало, что Октофактор эффективен для остановки кровотечений у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А, результаты его применения сопоставимы с результатами использования препарата Октанат. Препарат Октофактор является безопасным, а его использование не сопровождается токсическими, тромбогенными, иммуногенными и аллергическими реакциями.

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

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

T.A.Andreyeva¹, V.Yu.Zorenko², I.L.Davydkin³, V.N.Konstantinova¹, O.E.Zalepukhina¹,
N.I.Klimova¹, I.V.Kurtov³, M.S.Avdoshina³, O.A.Gusyakova³, G.V.Mishin², T.V.Severova²,
A.M.Shuster⁴, D.A.Kudlai⁴, S.V.Lukyanov⁴, A.Yu.Borozinets⁴

¹Minicipal Health Center No 37, St. Petersburg, the Russian Federation;

²Hematological Center, Moscow, the Russian Federation;

³Samara State Medical University, Samara, the Russian Federation;

⁴GENERIUM, Moscow, the Russian Federation

The efficiency and safety of Octofactor® (moroctocog alpha; “GENERIUM”), a new Russian B-domain deleted recombinant factor VIII (FVIII), were studied in on-demand therapy in 18 patients with severe and moderate hemophilia A. The patients were divided at random into 2 groups. Group 1 ($n = 9$) patients received Octofactor, group 2 ($n = 9$) received Octanate® (“Octapharma”, Austria). Each of these groups included 2 patients with severe form and 7 with moderate hemophilia A. A total of 66 bleeding episodes were recorded in group 1 patients over the period of observation (6 ± 1 week); 10 (15.2%) of these episodes were severe, 48 (72.7%) moderate, and 8 (21%) mild. Group 2 patients had 40 bleeding episodes during the same period, of these 3 (7.5%) severe, 33 (82.5%) moderate, and 4 (10%) mild. The mean number of bleeding episodes in group 1 (7.33 ± 6.65) was higher than in group 2 (4.44 ± 1.24 ; $p < 0.05$); the severity of bleeding episodes in the two groups differed little ($p = 0.45$). The mean summary duration of bleeding episodes was longer in group 1 (9.44 ± 9.17 vs. 5.33 ± 3.39 days; $p < 0.05$), the mean duration of one bleeding episode being comparable in the two groups (1.26 ± 0.51 vs. 1.43 ± 0.93 days; $p = 0.512$). The majority of bleeding episodes were arrested by 1–2 drug injections: 54 (81.8%) episodes in group 1 and 35 (98.5%) episodes in group 2, the differences were negligible ($p > 0.05$). The mean number of drug injections over the entire period of observation was higher in group 1 than in group 2 (11.11 ± 7.66 vs. 7.44 ± 3.54), though the difference was negligible ($p > 0.05$). The mean drug dose, needed to arrest one bleeding episode in 1 patient, was also somewhat higher in group 1 (4625.26 ± 1994.47 IU) than in group 2 (4261.90 ± 2808.77 IU), though the difference was negligible ($p > 0.05$). The mean maximum pain syndrome severity score by visual analog scale during bleeding episodes in group 1 patients (3.88 ± 1.98 points) virtually did not differ from the parameter in group 2 patients (4.31 ± 1.62 points; $p = 0.188$). Hence, the study demonstrated the efficiency of Octofactor for bleeding arrest in patients with severe and moderate hemophilia A. The results of its use were comparable to the results of Octanate therapy. Octofactor proved to be safe, the treatment was not associated with toxic, thrombogenic, immunogenic, or allergic reactions.

Key words: hemophilia A, B-domain deleted recombinant factor VIII, Octofactor, Octanate, on-demand therapy, efficiency, safety

Предыдущая наша публикация была посвящена результатам 1-й части контролируемого, рандомизированного, открытого в параллельных группах, проспективного, многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности нового отечественного рекомбинантного фактора VIII (FVIII) с удаленным В-доменом (мороктоког альфа, Октофактор®, ЗАО «ГЕНЕРИУМ») в сравнении с препаратом Октанат у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А II–III фазы (протокол № КИ-16/11) [1]. В данной статье мы приводим результаты 2-й части указанного исследования. Дизайн исследования представлен на рисунке.

Задачей 2-й части исследования являлась оценка эффективности и безопасности препарата Октофактор в сравнении с препаратом Октанат при лечении возникших кровотечениях у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А.

Пациенты и методы

Исследование проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.), Федеральным законом РФ «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ от 12.04.2010, 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 №266 «Об утверждении Правил клинической практики в РФ» от 19.06.2003 и другими действующими нормативными документами.

Для корреспонденции:

Андреева Татьяна Андреевна, кандидат медицинских наук, заведующая Городским центром по лечению гемофилии

Адрес: 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6

Телефон/Факс: (812) 315-4871

E-mail: spbhemophilia@mail.ru

Статья поступила 27.11.2013 г., принята к печати 17.12.2013 г.

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

В исследовании приняли участие 3 центра: Городская поликлиника №37 (Санкт-Петербург), главный исследователь – заведующая Городским центром по лечению гемофилии канд. мед. наук Т.А.Андреева; Гематологический научный центр (ГНЦ) Минздрава России (Москва), главный исследователь – руководитель отдела гемофилии и других коагулопатий ГНЦ Минздрава России доктор мед. наук, проф. В.Ю.Зоренко; Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ) Минздрава России, главный исследователь – заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии СамГМУ Минздрава России, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ Минздрава России доктор мед. наук, проф. И.Л.Давыдкин.

Продолжительность 2-й части исследования для каждого пациента, не включая период скрининга, составляла 6 ± 1 нед (первый пациент был включен в исследование 16 марта 2012 г., последний пациент – 26 апреля 2012 г., дата окончания исследования: 14 июня 2012 г.).

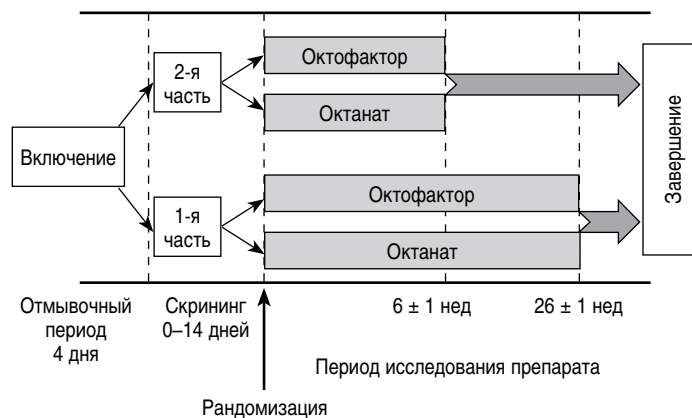


Рисунок. Дизайн исследования.

Таблица 1. Распределение включенных в исследование пациентов на группы

Центр	Группа пациентов		Всего
	1-я (Октофактор) (n = 9)	2-я (Октанат) (n = 9)	
Городская поликлиника №37 (Санкт-Петербург)	4	4	8
ГНЦ Минздрава России (Москва)	3	3	6
СамГМУ Минздрава России (Самара)	2	2	4

Спонсор исследования – ЗАО «ГЕНЕРИУМ».

В связи с отсутствием на российском рынке оригинального препарата мороктокога альфа (РеФакто®, «Вайет Фарма», Испания) в качестве препарата сравнения использовали плазматический FVIII (Октанат®, «Октафарма», Австрия), поскольку данный препарат включен в Национальный стандарт РФ и широко используется для лечения больных гемофилией А в России.

В соответствии с общим дизайном исследования после отмывочного периода длительностью не менее 4 сут (96 ч) проводили скрининговое обследование пациентов, которое включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, регистрацию показателей жизненно важных функций [измерение артериального давления (АД), температуры тела, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхания (ЧД)], определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), активности FVIII, титра ингибитора к FVIII, концентрации D-димера, выполнение общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, определение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), антител (АТ) к вирусам гепатита В (HBV) и С (HCV), запись электрокардиограммы (ЭКГ). Длительность периода скринингового обследования составляла до 14 сут.

Критерии включения пациентов в исследование:

- тяжелая или среднетяжелая форма гемофилии А (активность FVIII менее 1 и 1–5% соответственно);
- отсутствие ингибитора к FVIII при проведении скрининга и в анамнезе заболевания (титр ингибитора менее 0,6 БЕ по результатам метода Бетезда в модификации Неймегена);
- предшествующее применение препаратов FVIII (100 дней введения и более);
- наличие не менее 1 эпизода кровотечения за последние 6 нед.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- возраст моложе 18 лет и старше 60 лет;
- наследственная или приобретенная геморрагическая коагулопатия другого генеза (не связанная с гемофилией А), сопровождающаяся превышением верхней границы нормы МНО в 1,5 раза и более;

- тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$);
- наличие признаков существующих или недавних тромбозов, фибринолиза или синдрома диссеминированно-го внутрисосудистого свертывания;
- наличие ВИЧ;
- повышенная чувствительность к мороктокогу альфа или препарату Октанат;
- ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, в том числе в анамнезе, облитерирующий эндартериит;
- почечная недостаточность (концентрация креатинина, превышающая верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза);
- тяжелая печеночная недостаточность или болезнь печени в активной форме, в том числе вызванная HBV и HCV (активность трансаминаз, превышающая в 5 раз верхнюю границу нормы);
- острые инфекционные заболевания;
- тяжелые соматические заболевания;
- психические, тяжелые когнитивные, наркологические заболевания;
- участие в другом клиническом исследовании, а также выход из него в период до 14 дней перед включением в данное исследование.

По результатам скринингового обследования критериям включения в исследование удовлетворяли 18 из 19 отобранных пациентов. У 1 пациента активность FVIII оказалась более 5%. Согласно рандомизации пациенты были распределены на 2 группы: пациенты 1-й группы (n = 9) получали Октофактор, 2-й группы (n = 9) – Октанат (см. рисунок). В каждой из сравниваемых групп было 2 пациента с тяжелой формой гемофилии А и 7 пациентов со среднетяжелой формой заболевания. Распределение включенных в исследование пациентов на группы представлено в табл. 1.

Для купирования возникающих кровотечений Октофактор или Октанат вводили внутривенно струйно медленно (в течение 2–5 мин). Разовую дозу и кратность введения препарата рассчитывали с учетом тяжести и локализации кровотечения и необходимого повышения активности FVIII (табл. 2) по формуле [2, 3]:

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

Пациенты получали лечение в домашних условиях и в течение всего периода исследования вели дневник, в котором фиксировали все случаи кровотечений, количество введений препарата (Октофактор или Октанат), которое потребовалось для их купирования. Во время посещений врач-

Таблица 2. Необходимое повышение активности FVIII и кратность введения препарата

Тяжесть кровотечения	Характеристика кровотечения	Необходимое повышение активности FVIII, кратность введения препарата
Легкое	Несильные поверхностные кровотечения, начальные признаки гемартроза или кровоизлияния в мышцу	20–40% или 20–40 МЕ/дл, каждые 12–24 ч, минимально в течение 1 сут
Среднетяжелое	Гемартроз, значительные кровоизлияния в мышцу, гематома	30–60% или 30–60 МЕ/дл, каждые 12–24 ч, минимально в течение 3–4 сут
Тяжелое	Угрожающие жизни кровотечения (глочечные, внутрибрюшные), кровоизлияние в мозг, гемоторакс	60–100% или 60–100 МЕ/дл, каждые 8–12 ч до полной остановки кровотечения или каждые 8–24 ч до устранения угрозы жизни

исследователь оценивал тяжесть кровотечений. Также проводили оценку выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). После окончания исследования (6 ± 1 нед) проводили обследование пациентов, аналогичное тому, которое выполняли на этапе скрининга, за исключением определения АТ к ВИЧ, HBV и HCV.

Основным критерием эффективности препаратов являлось количество введений препарата для купирования 1 эпизода кровотечения с учетом его степени тяжести (например, при легких и среднетяжелых кровотечениях 60% и более эпизодов кровотечений должны купироваться после однократного введения препарата, 25 ± 3% эпизодов – после повторного введения препарата, 15 ± 3% эпизодов – после 3 введений препарата), дополнительными критериями – количество введений препарата для купирования кровотечений за весь период наблюдения, среднее количество препарата для купирования 1 эпизода кровотечения у 1 пациента, степень выраженности болевого синдрома по ВАШ.

Оценку безопасности препаратов проводили на основании следующих критериев:

- частота и тяжесть нежелательных явлений, связанных с применением препаратов;
- частота тромбозомболических осложнений;
- частота повышения концентрации D-димера (более 500 мкг/л);

- частота аллергических реакций;
- частота образования ингибиторов;
- частота изменений показателей общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, ЭКГ;
- частота возникновения патологических изменений показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧД, температуры тела).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы SPSS, версия 17.0. В анализ включали данные только имеющихся наблюдений, отсутствующие значения не восстанавливали. Средние значения показателей представлены в виде среднего (M) ± стандартное отклонение (SD), медианы (Me) и минимального и максимального значений. Для сравнения количественных показателей использовали непараметрический критерий Вилкоксона–Манна–Уитни (U), качественных показателей – χ^2 -критерий. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристики пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 3, из которой видно, что пациенты сравниваемых групп практически не различались между собой по основным показателям за небольшим исключением. Средняя масса тела пациентов 1-й группы была несколько меньше, чем аналогичный показатель пациентов 2-й группы, однако расчет доз обоих препаратов производили на 1 кг массы тела, поэтому указанные различия не могли повлиять на эффективность проводимой терапии. Распределение пациентов в группах в зависимости от степени тяжести гемофилии А было одинаковым. Пациенты сравниваемых групп также не различались в зависимости от частоты обострений геморрагического синдрома до включения в исследование. У всех пациентов обеих групп была выявлена гемофилическая артропатия. Наиболее часто регистрировалось поражение обоих коленных и локтевых суставов, реже всего отмечалось поражение лучезапястных суставов. АТ к HCV были выявлены у подавляющего большинства (88,9%) пациентов обеих сравниваемых групп. АТ к HBV были выявлены только у 1 (1,1%) пациента 1-й группы. АТ к ВИЧ не выявлены. Артериальную гипертензию в 3 раза чаще регистрировали у пациентов 1-й группы (33,3 против 11,1%). Аллергические реакции в анамнезе на введение препаратов также несколько чаще наблюдались у пациентов 1-й группы (33,3 против 22,2%) и в основном были связаны с введением криопреципитата и антигемофильной плазмы. До включения в исследование в 1-й группе примерно равное количество пациентов получали плазматические и рекомбинантные препараты и только плазматические препараты (55,6 против 44,4%), во 2-й группе большинство пациентов (66,7%) получали только плазматические препараты. Средняя продолжительность периода с момента последнего применения препарата до включения в исследование оказалась несколько больше во 2-й группе (10,11 ± 7,77 против 8,89 ± 9,89 дня). Оперативные вмешательства в анамнезе по причине проявлений и для лечения осложнений геморрагического синдрома чаще проводились пациентам 2-й группы (55,6 против 33,3%). В 1-й группе тотальное эндопротезирование коленных суставов

Таблица 3. Характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа пациентов			
	1-я (Октофактор) (n = 9)		2-я (Октанат) (n = 9)	
	абс.	%	абс.	%
Возраст, годы:				
средний ($M \pm SD$)	40,67 ± 12,74		41,0 ± 9,61	
медиана	37		43	
разброс	24–57		21–56	
Масса тела, кг:				
средняя ($M \pm SD$)	76,0 ± 11,57		82,0 ± 17,58	
медиана	74		80	
разброс	60–90		65–119	
Длительность симптомов гемофилии А, годы:				
средняя ($M \pm SD$)	40,67 ± 12,63		39,78 ± 9,54	
медиана	38		40	
Давность диагноза, годы:				
средняя ($M \pm SD$)	38,56 ± 14,16		37,33 ± 11,23	
медиана	37		40	
Степень тяжести гемофилии А:				
тяжелая	2	22,2	2	22,2
среднетяжелая	7	77,8	7	77,8
Частота геморрагического синдрома:				
1 раз в неделю и более	3	33,3	3	33,3
1 раз в месяц и более	6	66,7	6	66,7
Гемофилическая артропатия (скрининг)	9	100	9	100
АТ к HCV (скрининг)	8	88,9	8	88,9
АТ к HBV (скрининг)	1	11,1	0	0
АТ к ВИЧ (скрининг)	0	0	0	0
Артериальная гипертензия (скрининг)	3	33,3	1	11,1
Аллергические реакции в анамнезе	3	33,3	2	22,2
Предшествующая терапия:				
плазматические и рекомбинантные препараты	5	55,6	3	33,3
плазматические препараты	4	44,4	6	66,7
Длительность периода от последнего применения препарата до включения в исследование, дни:				
средняя ($M \pm SD$)	8,89 ± 9,89		10,11 ± 7,77	
медиана	7		8	
разброс	4–35		2–24	
Оперативные вмешательства в анамнезе	3	33,3	5	55,6

было выполнено у 1 пациента, тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава – у 1 пациента, синовэктомия обоих коленных суставов – у 2 пациентов. Во 2-й группе эндопротезирование правого тазобедренного сустава было выполнено у 1 пациента, тотальное эндопротезирование обоих коленных суставов – у 1 пациента, синовэктомия обоих коленных суставов – у 2 пациентов, удаление межмышечной гематомы правого бедра – у 1 пациента, лапаротомия в связи с желудочно-кишечным кровотечением – у 1 пациента.

Показатели фармакокинетики и фармакодинамики

Во время проведения скрининга у пациентов обеих групп были выявлены выраженная гипокоагуляция и низкая активность FVIII. В конце исследования указанные изменения сохранялись (табл. 4).

Характеристика геморрагических эпизодов

За период наблюдения в 1-й группе у 2 пациентов было зарегистрировано по 2 эпизода кровотечений, у 4 пациентов – по 4 эпизода кровотечений, у 3 пациентов количество кровотечений составило 10, 15 и 21. В общей сложности у пациентов 1-й группы было зарегистрировано 66 геморрагических эпизодов, из них 10 (15,2%) тяжелых, 48 (72,7%) среднетяжелых и 8 (12,1%) легких. Среднее количество эпизодов у пациентов этой группы составило $7,33 \pm 6,65$ (табл. 5). Среди пациентов 2-й группы у 6 пациентов за период наблюдения было зарегистрировано по 4 эпизода кровотечений, у остальных 3 пациентов количество геморрагических эпизодов составило 2, 6 и 7. Всего у пациентов этой группы зарегистрировано 40 геморрагических эпизодов, из них 3 (7,5%) тяжелых, 33 (82,5%) среднетяжелых и 4 (10%) легких. Среднее количество эпизодов у пациентов этой группы составило $4,44 \pm 1,24$. Таким образом, среднее количество эпизодов кровотечений у пациентов 1-й группы было больше, чем у пациентов 2-й группы, однако различия статистически незначимы ($p > 0,05$); статистически значимых различий в зависимости от тяжести геморрагических эпизодов между группами не получено ($p = 0,45$).

Суммарная длительность кровотечений у пациентов 1-й группы варьировала от 2 до 30 дней и в среднем составила $9,44 \pm 9,17$ дня. Средняя продолжительность 1 эпизода кровотечения составила $1,26 \pm 0,51$ дня. Суммарная длительность кровотечений у пациентов 2-й группы варьировала от 1 до 13 дней и в среднем составила $5,33 \pm 3,39$ дня. Средняя продолжительность 1 эпизода кровотечений составила $1,43 \pm 0,93$ дня. Таким образом, средняя суммарная длительность кровотечений была больше у пациентов 1-й группы, однако различия между группами по этому показателю оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$); средняя продолжительность 1 эпизода кровотечений оказалась сопоставимой в обеих группах ($p = 0,512$).

В обеих группах преобладали внутренние кровотечения. У пациентов 1-й группы было зарегистрировано 64 (97%) внутренних кровотечения, 1 (1,5%) наружное кровотечение и 1 (1,5%) одновременно внутреннее и наружное кровотечение, у пациентов 2-й группы – 33 (82,5%) внутренних и 7 (17,5%) наружных кровотечений. Различия между группами оказались статистически значимыми ($p = 0,008$).

Эффективность

В 1-й группе пациентов однократное введение препарата привело к купированию кровотечения в 45 (68,2%) случаях, двукратное введение препарата – в 9 (13,6%) случаях, 3 введения препарата были необходимы в 11 (16,7%) случаях, 4 введения – в 1 (1,5%) случае. Во 2-й группе пациентов однократного введения препарата было достаточно для купирования кровотечения в 23 (57,5%) случаях, двукратного введения препарата – в 12 (30%) случаях, для купирования 2 (5%) эпизодов кровотечения потребовалось 3 введения, еще 2 (5%) эпизодов – 4 введения, и в 1 (2,5%) случае кровотечение остановилось только после 6 введений препарата Октанат (табл. 6). Таким образом, большинство кровотечений было купировано 1–2 введениями препаратов: 54 (81,8%) эпизода в 1-й группе и 35 (87,5%) эпизодов во 2-й группе, различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Среднее количество введений препарата для купирования 1 геморрагического эпизода было сопоставимо у пациентов обеих сравниваемых групп и составило $1,52 \pm 0,83$ у пациентов 1-й группы и $1,67 \pm 1,07$ у пациентов 2-й группы ($p = 0,411$).

Что касается дополнительных критериев эффективности, то пациентам 1-й группы за весь период наблюдения в среднем потребовалось большее количество введений пре-

Таблица 4. Значения АЧТВ и активности FVIII на этапе скрининга и в конце исследования

Показатель	Скрининг	6 ± 1 нед
АЧТВ, с:		
1-я группа (Октофактор)	82,06 ± 12,79	79,34 ± 19,88
2-я группа (Октанат)	83,63 ± 15,79	87,23 ± 21,91
Активность FVIII, %:		
1-я группа (Октофактор)	1,77 ± 1,30	2,52 ± 1,96
2-я группа (Октанат)	1,36 ± 0,65	1,18 ± 0,93

Таблица 5. Характеристика кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А

Показатель	Группа пациентов	
	1-я (Октофактор) (n = 9)	2-я (Октанат) (n = 9)
Количество кровотечений:		
абсолютное	66	40
среднее (M ± SD)	7,33 ± 6,65	4,44 ± 1,24
разброс	2–21	3–7
Тяжесть кровотечений:		
тяжелые	10	3
средней тяжести	48	33
легкие	8	4
Средняя длительность эпизодов кровотечений за период наблюдения (M ± SD), дни		
	9,44 ± 9,17	5,33 ± 3,39
Средняя длительность 1 эпизода кровотечения (M ± SD), дни		
	1,26 ± 0,51	1,43 ± 0,93

Таблица 6. Эффективность препаратов Октофактор и Октанат у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (основной критерий эффективности)

Количество введений препарата	Октофактор (n = 66)		Октанат (n = 40)	
	абс.	%	абс.	%
1	45	68,2	23	57,5
2	9	13,6	12	30
3	11	16,7	2	5
4	1	1,5	2	5
6	0	0	1	2,5

Таблица 7. Эффективность препаратов Октофактор и Октанат у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (дополнительные критерии эффективности)

Показатель	Группа пациентов	
	1-я (Октофактор) (n = 9)	2-я (Октанат) (n = 9)
Среднее количество введений препарата для купирования кровотечений за весь период наблюдения	11,11 ± 7,66	7,44 ± 3,54
Среднее количество препарата для купирования 1 эпизода кровотечения у 1 пациента (M ± SD), МЕ	4625,26 ± 1994,47	4261,9 ± 2808,77
Среднее значение максимальной оценки степени выраженности болевого синдрома по ВАШ во время эпизодов кровотечений, баллы	3,88 ± 1,98	4,31 ± 1,62

парата (11,11 ± 7,66), чем пациентам 2-й группы (7,44 ± 3,54), однако различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$; табл. 7). Среднее количество препарата для купирования 1 эпизода кровотечения у 1 пациента в 1-й группе было несколько больше (4625,26 ± 1994,47 МЕ), чем во 2-й группе (4261,9 ± 2808,77 МЕ; $p > 0,05$). Среднее количество препарата для купирования всех эпизодов кровотечений у 1 пациента в 1-й группе было несколько больше (28583,33 ± 21611,99 МЕ), чем во 2-й группе (18055,56 ± 10938,59 МЕ; $p > 0,05$). Среднее значение максимальной оценки степени выраженности болевого синдрома по ВАШ во время эпизодов кровотечений у пациентов 1-й группы (3,88 ± 1,98 балла) статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя у пациентов 2-й группы (4,31 ± 1,62 балла; $p = 0,188$).

Безопасность

В процессе лечения препаратами Октофактор и Октанат каких-либо значимых изменений в объективном статусе пациентов не наблюдалось, показатели функции жизненно важных органов оставались стабильными.

У 1 пациента 1-й группы, у которого исходно наблюдались пограничные значения АД, к моменту окончания исследования отмечалась тенденция к нормализации показателей, у 3 пациентов (у 2 пациентов 1-й группы и у 1 пациента 2-й группы) АД оставалось незначительно повышенным, однако это не повлияло на средние значения систолического и диастолического АД.

Во время проведения скрининга и последующего обследования в конце исследования средние значения показателей общего анализа крови не выходили за пределы нормальных значений в обеих группах. У 1 пациента 1-й группы было выявлено повышение СОЭ до 22 мм/ч, среди пациентов 2-й группы у 1 пациента наблюдалось снижение гематокрита до 34%, а у другого пациента – повышение количества лейкоцитов до $12,5 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 8). Данные отклонения были интерпретированы как нежелательные явления легкой степени, имеющие сомнительную связь с введением препа-

ратов. При проведении скрининга у пациентов обеих групп среднее значение активности аланинаминотрансферазы – АЛТ ($67,0 \pm 56,02$ МЕ/л у пациентов 1-й группы и $63,09 \pm 69,69$ МЕ/л у пациентов 2-й группы) несколько превышало верхнюю границу нормы и оставалось повышенным к концу исследования ($61,13 \pm 53,39$ и $42,33 \pm 33,54$ МЕ/л соответственно). У пациентов 1-й группы среднее значение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) во время проведения скрининга ($41,81 \pm 32,31$ МЕ/л) и в конце исследования ($42,37 \pm 36,14$ МЕ/л) было несколько повышенным. Повышенная активность АЛТ у пациентов обеих групп и минимальное повышение активности АСТ у пациентов 1-й группы были расценены как проявления хронического гепатита С, диагностированного у 89% пациентов обеих групп. При анализе индивидуальных значений у 1 пациента 2-й группы наблюдалось повышение концентрации общего и прямого билирубина, что было расценено как нежелательное явление легкой степени, имеющее сомнительную связь с введением препарата.

В конце исследования активность ингибитора оставалось в норме у пациентов обеих групп.

Незначительные изменения в общем анализе мочи на этапе скрининга были выявлены у 4 пациентов 1-й группы и у 3 пациентов 2-й группы, у 1 пациента 2-й группы отмечались выраженные изменения в виде эритроцитурии (10 в поле зрения), лейкоцитурии (100 в поле зрения), кетонурии (концентрация в моче кетоновых тел составила 5 ммоль/л). На завершающем этапе исследования нормальный анализ мочи наблюдался у 6 пациентов 1-й группы и у 5 пациентов 2-й группы, у остальных пациентов регистрировались незначительные отклонения от нормы.

На этапе скрининга клинически незначимые изменения на ЭКГ (синусовая тахикардия, синусовая аритмия, неполная блокада ножек пучка Гиса, гипертрофия камер сердца) были зарегистрированы у 6 пациентов 1-й группы и у 4 пациентов 2-й группы. К концу исследования незначительные изменения на ЭКГ отмечались у 4 пациентов 1-й группы и у 5 пациентов 2-й группы. Наряду с этим у 1 пациента в каждой группе имелись выраженные изменения на ЭКГ в виде синусовой тахикардии более 100 ударов в 1 мин, однако эти изменения не сопровождались соответствующими жалобами, поэтому их не расценивали как нежелательные явления.

Таким образом, в общей сложности были зарегистрированы 5 несерьезных нежелательных явлений у 3 пациентов (см. табл. 8). Все выявленные нежелательные явления были лабораторными, имели сомнительную связь с введением препаратов в обеих группах и были обусловлены наличием у пациентов сопутствующих заболеваний, в том числе хронического вирусного гепатита С.

Таблица 8. Нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А

Нежелательные явления	Группа пациентов			
	1-я (Октофактор) (n = 9)		2-я (Октанат) (n = 9)	
	абс.	%	абс.	%
Количество нежелательных явлений	1	100	4	100
Снижение гематокрита	0	0	1	25
Повышение количества лейкоцитов	0	0	1	25
Повышение СОЭ	1	100	0	0
Повышение концентрации общего билирубина	0	0	1	25
Повышение концентрации прямого билирубина	0	0	1	25

Тромбоэмболических осложнений и аллергических реакций в ходе исследования не зарегистрировано.

Также не выявлено статистически значимого повышения концентрации D-димера: исходная концентрация у пациентов 1-й группы составила $253,33 \pm 160,04$ мкг/л, у пациентов 2-й группы – $272,89 \pm 164,33$ мкг/л, к концу исследования – $296,33 \pm 186,86$ и $\pm 235,22 \pm 156,83$ мкг/л соответственно. Полученные данные свидетельствуют о низком риске тромбообразования при применении препарата Октофактор, сопоставимом с таковым при использовании препарата Октанат.

Выводы

1. Применение препарата Октофактор в стандартных дозах при лечении развившихся геморрагических эпизодов у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А эффективно и сопоставимо с результатами лечения препаратом Октанат.

2. Использование препарата Октофактор по требованию для остановки возникших кровотечений было таким же безопасным, как и применение препарата Октанат, и не сопровождалось токсическими, тромбогенными, иммуногенными и аллергическими реакциями.

Литература

1. Давыдкин ИЛ, Андреева ТА, Зоренко ВЮ, Константинова ВН, Залепухина ОЭ, Климова НИ и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2013;12(3):29-37.
2. Румянцев АГ, Румянцев СА, Чернов ВМ. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
3. Протокол ведения больных. Гемофилия. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2006;3:18-74.

References

1. Davydkin IL, Andreeva TA, Zorenko VYu, Konstantinova VN, Zalepukhina OE, Klimova NI, et al. Efficiency and safety of Octofactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 1 of phase II–III clinical trial. Haematology/Oncology and Immunopathology. 2013;12(3):29-37. (In Russian).
2. Rumyantsev AG, Rumyantsev SA, Chernov VM. Gemofiliya v praktike vrachev razlichnykh spetsialnostey. M.: GEOTAR-Media; 2013. (In Russian).
3. Protokol vedeniya bolnykh. Gemofiliya. Problemy standartizatsii v zdruvookhraneni. 2006;3:18-74. (In Russian).

Информация о соавторах:

Зоренко Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела гемофилии и других коагулопатий Гематологического научного центра Минздрава России
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4А
Телефон: (495) 612-4392
Факс: (495) 612-4252
E-mail: v.zorenko@mail.ru

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом

трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета Минздрава России
Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89
Телефон: (846) 264-7972
Факс: (846) 241-9285
E-mail: dagi2006@rambler.ru

Константинова Валерия Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог Городского центра по лечению гемофилии
Адрес: 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6
Телефон/Факс: (812) 315-4871
E-mail: spbhemophilia@mail.ru

Залепухина Ольга Эрвиновна, врач-гематолог Городского центра по лечению гемофилии
Адрес: 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6
Телефон/Факс: (812) 315-4871
E-mail: spbhemophilia@mail.ru

Климова Нина Ивановна, руководитель лаборатории гемостаза Городского центра по лечению гемофилии
Адрес: 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6
Телефон/Факс: (812) 315-4871
E-mail: spbhemophilia@mail.ru

Куртов Игорь Валентинович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением гематологии №1 клиник Самарского государственного медицинского университета Минздрава России
Адрес: 443079, Самара, проспект Карла Маркса, 1656
Телефон: (846) 241-9150
Факс: (846) 241-9285
E-mail: sam-med@mail.ru

Авдошина Мария Сергеевна, врач гематологического отделения №1 клиник Самарского государственного медицинского университета Минздрава России
Адрес: 443079, Самара, проспект Карла Маркса, 1656
Телефон: (846) 241-9150
Факс: (846) 241-9285
E-mail: mashei83@yandex.ru

Гусьякова Оксана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной биохимии с курсом лабораторной диагностики Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, заведующая центральной лабораторией клиник Самарского государственного медицинского университета Минздрава России
Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89
Телефон: (846) 276-7800
Факс: (846) 241-9285
E-mail: apkrf2@rambler.ru

Мишин Георгий Владимирович, врач-ортопед отделения реконструктивно-восстановительной ортопедии больных гемофилией Гематологического научного центра Минздрава России
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4А
Телефон: (495) 612-4392
Факс: (495) 612-4252
E-mail: georgiy-mishin@yandex.ru

Северова Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, врач лаборатории диспансерного научно-методического отдела больных гемофилией Гематологического научного центра Минздрава России
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4А
Телефон: (495) 612-4392
Факс: (495) 612-4252

Шустер Александр Михайлович, академик РАЕН, кандидат биологических наук, председатель совета директоров ЗАО «ГЕНЕРИУМ»
Адрес: 123317, Москва, ул. Тестовская, 10, 2-й подъезд
Телефон: (495) 988-4794, доб. 7015
Факс: (495) 988-4794
E-mail: generium@generiumzao.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ЗАО «ГЕНЕРИУМ»
Адрес: 123317, Москва, ул. Тестовская, 10, 2-й подъезд
Телефон: (495) 988-4794, доб. 7035
Факс: (495) 988-4794
E-mail: dakudlay@generiumzao.ru

Лукьянов Сергей Викторович, доктор медицинских наук, начальник медицинского отдела ЗАО «ГЕНЕРИУМ»
Адрес: 123317, Москва, ул. Тестовская, 10, 2-й подъезд
Телефон: (495) 988-4794, доб. 7029
Факс: (495) 988-4794
E-mail: s.lukyanov@generiumzao.ru

Борозинец Антон Юрьевич, кандидат медицинских наук, ведущий специалист медицинского отдела ЗАО «ГЕНЕРИУМ»
Адрес: 123317, Москва, ул. Тестовская, 10, 2-й подъезд
Телефон: (495) 988-4794, доб. 7030
Факс: (495) 988-4794
E-mail: a.borozinets@generiumzao.ru

Октофактор

Мороктоког альфа



*Высокие технологии
для драгоценной жизни*

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Октофактор:

Регистрационный номер: ЛП-002015 от 26.02.2013. Торговое название препарата: Октофактор. МНН: Мороктоког альфа. Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 флакон с препаратом содержит:

активное вещество:

мороктоког альфа 250 МЕ, 500 МЕ, 1000 МЕ или 2000 МЕ;

вспомогательные вещества:

натрия хлорид 36,0 мг;
сахароза 12,0 мг; гистидин 6,0 мг;
кальция хлорид 1,0 мг; полоксамер ... 407 0,4 мг.

1 флакон с растворителем содержит:

натрия хлорида раствор 0,9 % для инъекций 5 мл.

Описание: Аморфная масса от белого до белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

Характеристика препарата: Активное вещество препарата — рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с удаленным В-доменом (мороктоког альфа), представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 165 000 дальтон.

Рекомбинантный фактор свертывания крови VIII производится модифицированной линией клеток яичников китайского хомячка CHO 2H5, полученной трансфекцией клеток яичников китайского хомячка и выделяется с использованием технологий рекомбинантной ДНК.

Фармакотерапевтическая группа: Гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD02

Показания к применению: Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови VIII) в возрасте 18 лет и старше.

Примечание: препарат Октофактор не содержит фактор Виллебранда, поэтому не показан для лечения болезни Виллебранда.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к белкам хомячков, а также непереносимость любого из компонентов, входящих в состав препарата. Возраст младше 18 лет (опыт применения отсутствует).

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



ЗАО «ГЕНЕРИУМ», Российская Федерация, 601125,
Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский,
корпус 17, т/ф (49243) 72-5-20, 72-5-14. www.generiumzao.ru