

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 30.06.2023
Принята к печати 01.08.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-96-101

Применение эмицизумаба у детей с гемофилией А без ингибиторов в реальной клинической практике

П.А. Жарков¹, К.А. Воронин¹, Д.Б. Флоринский^{1,11}, Т.А. Андреева², Д.Б. Батдыева³, М.Ю. Горошкова⁴, С.В. Игнатьев⁵, В.В. Крейнин⁶, Х.Я. Медова⁷, Н.С. Осмульская⁸, В.Ю. Петров⁹, О.И. Плаксина¹⁰, Е.Э. Шиллер¹¹, Х.М. Эльгакаева¹²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²Городской центр по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №37», Санкт-Петербург

³РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница», Черкесск

⁴ГБУЗ «Кузбасская детская клиническая больница им. проф. Ю.Е. Малаховского», Новокузнецк

⁵ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров

⁶ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

⁷ГБУ «Ингушская республиканская клиническая больница им. А.О. Ахушкова», Назрань

⁸ГБУЗ ОО «Областная детская клиническая больница», Омск

⁹ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

¹⁰ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород

¹¹ГБУЗ «Одинцовская областная больница Департамента здравоохранения Московской области», Одинцово

¹²ГБУ «Республиканская детская клиническая больница имени Е.П. Глинки», Грозный

Опыт применения эмицизумаба у детей с гемофилией А без ингибиторов (ГА) в реальной клинической практике на территории нашей страны немногочислен и представлен описанием единичных случаев. Цель исследования – выполнить оценку эффективности и безопасности профилактического применения эмицизумаба у детей с тяжелым течением ГА в реальной клинической практике. Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации детей с ГА, получавших эмицизумаб в условиях 9 центров на территории Российской Федерации. Оценивали среднегодовые показатели частоты кровотечений (ГЧК), частоты спонтанных (ГЧСК), суставных (ГЧКС) и кровотечений, требующих дополнительного введения концентрата фактора VIII (ГЧКТ), количество госпитализаций в целях купирования кровотечений до и после назначения эмицизумаба, а также наличие и тяжесть нежелательных явлений во время терапии. Данное исследование не требовало одобрения этическим комитетом, так как использовались обобщенные ретроспективные деперсонифицированные данные, полученные в ходе рутинной клинической практики. Проведено сравнение эффективности 2 режимов введения эмицизумаба. До начала лечения эмицизумабом ГЧК составила 5,38 (95% доверительный интервал (ДИ) 3,90–7,64), ГЧСК – 4,16 (95% ДИ 2,99–5,94), ГЧКС – 2,7 (95% ДИ 1,87–4,03), а ГЧКТ – 4,8 (95% ДИ 3,37–7,08). После начала лечения эмицизумабом частота кровотечений резко снизилась: ГЧК на 93,9% (95% ДИ 88,8–96,7), ГЧСК на 96,9% (95% ДИ 93,1–98,6), ГЧКС на 96,1% (95% ДИ 90,4–98,4%) и ГЧКТ на 95,1% (95% ДИ 90,0–97,6). На фоне лечения эмицизумабом частота кровотечений, потребовавших госпитализации, снизилась с 1,58 (95% ДИ 0,98–2,68) до 0,04 (0,01–0,10), что составило 97,6% (95% ДИ 91,1–99,4). Медиана длительности наблюдения пациентов, получавших лечение эмицизумабом, составила 15,5 мес (разброс 9–29 мес). При сравнении аннуализированных частот кровотечений у пациентов, получавших профилактические введения эмицизумаба в режиме 3 мг/кг 1 раз/2 нед и 1,5 мг/кг 1 раз/нед, статистически достоверных различий получено не было. В реальной клинической практике применение эмицизумаба у детей с ГА привело к выраженному и безопасному снижению всех эпизодов кровотечений более чем на 90% вне зависимости от применяемого режима введений.

Ключевые слова: эмицизумаб, гемофилия А, кровотечения, безопасность, дети, профилактика

Жарков П.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 96–101. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-96-101

The use of emicizumab in children with hemophilia A without inhibitors in the real-world clinical setting

P.A. Zharkov¹, K.A. Voronin¹, D.B. Florinskiy^{1,11}, T.A. Andreeva², D.B. Batdiyeva³, M.Yu. Goroshkova⁴, S.V. Ignatyev⁵, V.V. Kreining⁶, Kh.Ya. Medova⁷, N.S. Osmulskaya⁸, V.Yu. Petrov⁹, O.I. Plaksina¹⁰, E.E. Shiller¹¹, Kh.M. Elgakaeva¹²

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Hemophilia Treatment Center at City Outpatient Clinic No. 37, Saint Petersburg

³Karachay-Cherkess Republican Clinical Hospital, Cherkessk

⁴The Yu.E. Malakhovsky Kuzbass Children's Clinical Hospital, Novokuznetsk

⁵Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of Federal Medical-Biological Agency, Kirov

⁶Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg

⁷The A.O. Akhushkov Ingush Republican Clinical Hospital, Nazran

⁸Regional Children's Clinical Hospital, Omsk

⁹The Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow

¹⁰Nizhny Novgorod Regional Children's Hospital, Nizhny Novgorod

¹¹Odintsovo Regional Hospital of the Department of Health of the Moscow Region, Odintsovo

¹²The E.P. Glinka Republican Children's Clinical Hospital, Grozny

Контактная информация:
Жарков Павел Александрович,
д-р мед. наук, врач-педиатр,
врач-гематолог консультативного
отделения, заведующий отделом
патологии гемостаза, профессор кафедры
гематологии и клеточных технологий
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru

In our country, the use of emicizumab in children with hemophilia A without inhibitors (HA) in the real-world clinical setting is limited and is available only as few individual case reports. Our aim was to evaluate the effectiveness and safety of the prophylactic use of emicizumab in children with severe HA in the real-world clinical setting. We conducted a retrospective analysis of medical records of children with HA who had received emicizumab at 9 centers based in the Russian Federation. We assessed the annualized bleeding rate (ABR), annualized spontaneous bleeding rate (ASBR), annualized joint bleeding rate (AJBR), annualized bleeding rate for bleeding episodes that required additional treatment with FVIII concentrate (ABRRT) and the number of hospital admissions for bleeding both before and after the treatment with emicizumab, as well as the occurrence and severity of adverse events during the therapy. Ethics committee approval was not required for this study because it involved the use of aggregated retrospective data from routine clinical practice that were fully anonymized. Two emicizumab administration regimens were compared with regard to their effectiveness. Before the treatment with emicizumab, ABR was 5.38 (95% confidence interval (CI) 3.90–7.64), ASBR – 4.16 (95% CI 2.99–5.94), AJBR – 2.7 (95% CI 1.87–4.03), and ABRRT – 4.8 (95% CI 3.37–7.08). After the initiation of the treatment with emicizumab, the bleeding rate plummeted: ABR decreased by 93.9% (95% CI 88.8–96.7), ASBR – by 96.9% (95% CI 93.1–98.6), AJBR – by 96.1% (95% CI 90.4–98.4%) and ABRRT – by 95.1% (95% CI 90.0–97.6). During the treatment with emicizumab, the rate of bleeding episodes that required hospital admission decreased from 1.58 (95% CI 0.98–2.68) to 0.04 (0.01–0.10), which amounted to 97.6% (95% CI 91.1–99.4). The median follow-up time for the patients treated with emicizumab was 15.5 months (range 9–29 months). When comparing the annualized bleeding rates in the groups of the patients who were preventively treated with emicizumab at doses of 3 mg/kg (administered once every 2 weeks) and 1.5 mg/kg (once per week), we didn't find any statistically significant differences. In the real-world clinical setting, the use of emicizumab in the children with HA led to a significant reduction in all bleeding episodes (by more than 90%), regardless of the administration regimen.

Key words: emicizumab, hemophilia A, bleeding, safety, children, prevention

Zharkov P.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 96–101.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-96-101

В последние годы наблюдается бурный рост возможностей терапии гемофилии А (ГА) и, соответственно, уменьшение количества кровотечений и улучшение качества жизни пациентов с данным диагнозом [1, 2]. На данный момент доступны различные виды концентратов фактора свертывания VIII (FVIII), в том числе с удлинённым периодом полувыведения, активно проводятся клинические испытания генной терапии [1]. Однако далеко не весь спектр опций доступен для пациентов в возрасте младше 18 лет [3]. Проведение заместительной терапии и профилактики у детей с ГА, особенно младшего возраста, осложнено более коротким периодом полувыведения концентратов FVIII, обуславливающим необходимость в частых внутривенных инфузиях, а также трудностями в обеспечении постоянного венозного доступа, что определяет проблемы и зачастую невозможность самостоятельно проводить инъекции препарата [1, 4]. Весь этот комплекс проблем приводит к снижению приверженности терапии данной группы пациентов и, следовательно, к большему количеству кровотечений [1, 5]. Одним из открытий последних лет явилось внедрение в клиническую практику терапии рекомбинантным гуманизированным биспецифическим моноклональным антителом эмицизумаб, которое вводится подкожно от 1 раза в неделю до 1 раза в 4 нед. Механизм его действия заключается в связывании активированного FIX и FX, имитируя таким образом функцию отсутствующего FVIII [6, 7]. Данный препарат применяется уже более 7 лет и, по данным клинических испытаний и последующих исследований, показывает значительное снижение количества кровотечений при ГА как у взрослой когорты пациентов, так и в детской популяции [7–9]. В Российской Федерации эмицизумаб зарегистрирован в 2018 г., включен в Нацио-

нальные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии и разрешен к применению у пациентов с тяжелой, среднетяжелой и ингибиторной формой ГА, также входит в Перечень «14 высокозатратных нозологий» [10]. Данный препарат активно и широко используется на территории нашей страны, однако публикаций представлено крайне мало, в основном описаны клинические случаи применения данного препарата [11–16]. В 2022 г. была опубликована статья о данных по применению эмицизумаба у детей с ингибиторной формой ГА в реальной клинической практике, продемонстрировавшая прекрасные результаты в виде статистически значимого уменьшения всех видов геморрагических эпизодов [5].

Целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности профилактического применения эмицизумаба у детей с тяжелым течением ГА без ингибиторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило ретроспективный характер и представляло собой многоцентровый анализ данных медицинской документации детей с тяжелой ГА, которым была назначена профилактическая терапия препаратом эмицизумаб (Гемлибра, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария). Были собраны и проанализированы данные о возрасте дебюта заболевания, проявлениях кровоточивости на момент начала терапии эмицизумабом, а также данные о виде предшествующей терапии. Для оценки эффективности были использованы среднегодовые показатели частоты кровотечений (ГЧК), частоты спонтанных (ГЧСК), суставных (ГЧКС) и кровотечений, требующих дополнительного введения концентрата FVIII (ГЧКТ) до и после начала профи-

Correspondence:

Pavel A. Zharkov,
Dr. Med. Sci., a pediatrician, a hematologist at the Outpatient Department, Head of the Laboratory of Hemostasis Disorder Research, Professor at the Department of Hematology and Cell Technologies at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru

лактических введений препарата. ГЧК была рассчитана с использованием отрицательной биномиальной регрессии со смещением, чтобы учесть различное время наблюдения после начала лечения. До терапии эмицизумабом количество кровотечений оценивалось за предшествующие 12 мес. Наличие и тяжесть нежелательных явлений во время терапии оценивали на основании записей в медицинской документации. Количественные данные представлены медианами и межквартильным размахом (МКР) или, если указано, разбросом. Анализ проводился с использованием программного обеспечения R 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Данное исследование не требовало одобрения этическим комитетом, так как использовались обобщенные ретроспективные деперсонифицированные данные, полученные в ходе рутинной клинической практики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены данные 50 мальчиков с наследственной ГА, которым проводилась профилактическая терапия эмицизумабом в 9 региональных центрах на территории Российской Федерации. Медиана возраста на момент начала терапии эмицизумабом составила 7 лет 6 месяцев (МКР от 4 лет 11 месяцев до 11 лет 2 месяцев). На момент диагностики у всех пациентов была зарегистрирована тяжелая гемофилия (FVIII < 1%), при этом у большинства – 36 (72%) пациентов – диагноз был установлен на первом году жизни. Отягощенный по ГА семейный анамнез был выявлен у 29 (58%) пациентов.

До перевода на профилактические введения эмицизумаба 4 (8%) пациента получали заместительную терапию концентратом FVIII в режиме «по требованию» в связи с отсутствием стабильного венозного доступа, а 46 (92%) – в режиме профилактики. Среди пациентов, получавших профилактическое лечение, 35 (76%) детям вводили препарат в разовой дозе 40 МЕ/кг и более и 25 (54,5%) – в разовой дозе 50 МЕ/кг и более. При анализе режима профилактических введений было выявлено, что 36 (78%) пациентов получали введения не менее 3 раз в неделю, а 14 (30%) пациентам требовались более частые введения (через день и чаще). Профилактический режим нарушался в 13 (28%) случаях, при этом наиболее частой причиной нарушения были недостаточная эффективность терапии (7 из 13 пациентов) и отсутствие стабильного венозного доступа (5 из 13 пациентов). В целом данные причины являлись основными при решении вопроса о переводе пациентов на терапию эмицизумабом (22 и 18 пациентов соответственно).

При расчете аннуализированных показателей частоты кровотечений было выявлено, что до начала

профилактической терапии эмицизумабом ГЧК составила 5,38 (95% доверительный интервал (ДИ) 3,90–7,64) эпизода, при этом большинство из них носили спонтанный характер (ГЧСК 4,16 (95% ДИ 2,99–5,94) эпизода) и требовали дополнительного введения FVIII (ГЧКТ 4,8 (95% ДИ 3,37–7,08) эпизода). ГЧКС до перевода пациентов на терапию эмицизумабом составила 2,7 (95% ДИ 1,87–4,03) эпизода в год, при этом 32 (64%) пациента уже имели суставы-мишени, из них у 25 детей были поражены 2 сустава и более.

У 5 (10%) пациентов отмечался хотя бы 1 эпизод жизнеугрожающих кровотечений, таких как внутричерепные кровотечения ($n = 4$), разлитая гематома шеи ($n = 1$), которые потребовали госпитализации, проведения массивной гемостатической и гемотрансфузионной терапии.

На фоне заместительной профилактики FVIII 22 (44%) пациента нуждались хотя бы в одной госпитализации для купирования кровотечений, 19 из которых были повторными. Медиана общей длительности всех госпитализаций составила 27,5 (МКР 17,5–31,8) дня. Два пациента из анализируемой когорты госпитализировались 10 и 12 раз за год, предшествовавший началу терапии эмицизумабом, и суммарно провели в стационаре 40 и 50 дней соответственно.

Таким образом, большинство пациентов перед началом терапии эмицизумабом имели тяжелое течение ГА, требующее проведения высокодозовой заместительной профилактики, причем более трети (18 из 50; 36%) имели проблемы с венозным доступом, а у 22 (44%) пациентов проводимая заместительная терапия была расценена как низкоэффективная, 10 (20%) детей требовали повторных госпитализаций в целях купирования кровотечений.

После 4 нагрузочных доз большинство пациентов (31 из 50; 62%) получали эмицизумаб в режиме 3 мг/кг 1 раз в 2 нед. Еженедельное подкожное введение препарата в дозе 1,5 мг/кг проводилось 19 (38%) пациентам. Медиана длительности наблюдения детей, получавших лечение эмицизумабом, составила 15,5 мес (разброс 9–29 мес).

На фоне терапии эмицизумабом у всех без исключения пациентов наблюдалось значимое снижение числа кровотечений (*рисунок, таблица*).

После начала лечения эмицизумабом частота кровотечений резко снизилась: ГЧК на 93,9% (95% ДИ 88,8–96,7), ГЧСК на 96,9% (95% ДИ 93,1–98,6), ГЧКС на 96,1% (95% ДИ 90,4–98,4) и ГЧКТ на 95,1% (95% ДИ 90,0–97,6). Кроме того, была проведена оценка числа пациентов без кровотечений и с 3 кровотечениями и менее до начала терапии и на фоне лечения эмицизумабом (*таблица*).

При сравнении аннуализированных частот кровотечений у пациентов, получавших профилактические введения эмицизумаба в режиме 3 мг/кг 1 раз в 2 нед и 1,5 мг/кг 1 раз в неделю, статистически достоверных различий получено не было. По результатам опроса детей и их родителей, направленного на оценку удовлетворенности видом терапии, только 1 из 50 пациентов не был уверен в превосход-

стве лечения эмицизумабом. Нежелательных явлений на фоне применения эмицизумаба зарегистрировано не было.

Отдельно были рассмотрены причины госпитализаций пациентов после начала терапии эмицизумабом. На фоне профилактических введений эмицизумаба было зарегистрировано 3 эпизода госпитализаций в целях купирования кровотечений: один эпизод длился 1 день (локализация кровотечения не указана), второй – 5 дней (в связи с гематурией), третий – 10 дней (в связи с открытой черепно-мозговой травмой, переломом костей свода черепа, ушибом головного мозга средней степени тяжести, осложнившихся пневмоцефалией). Таким образом, на фоне лечения эмицизумабом частота кровотечений, потребовавших госпитализации, снизилась с 1,58 (95% ДИ 0,98–2,68) до 0,04 (95% ДИ 0,01–0,10), что составило 97,6% (95% ДИ 91,1–99,4).

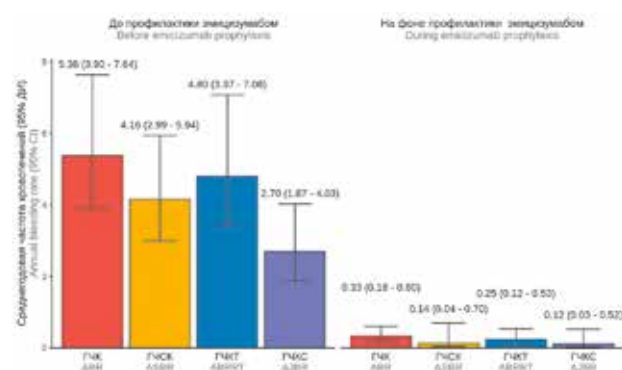
Рисунок

Аннуализированные частоты кровотечений у пациентов до и после назначения профилактического лечения эмицизумабом

Figure

Annualized bleeding rates before and after emicizumab prophylaxis

ABR – annualized spontaneous bleeding rate; AJBR – annualized joint bleeding rate; ABRRT – annualized rate of bleeding episodes requiring additional therapy; CI – confidence interval



Таблица

Оценка числа пациентов без кровотечений и с 3 кровотечениями и менее до начала терапии и на фоне лечения эмицизумабом

Table

Evaluation of the number of patients without bleeding episodes and with ≤ 3 bleeding episodes before and during treatment with emicizumab

Параметр Parameter	До начала терапии эмицизумабом Before emicizumab treatment	На фоне терапии эмицизумабом During emicizumab treatment
Все кровотечения All bleeding episodes		
Пациенты без кровотечений, % (95% ДИ) Patients without bleeding episodes, % (95% CI)	28 (17,5–41,7)	72 (58,3–82,5)
Пациенты с ≤ 3 кровотечениями, % (95% ДИ) Patients with ≤ 3 bleeding episodes, % (95% CI)	48 (34,8–61,5)	96 (86,5–98,9)
Спонтанные кровотечения Spontaneous bleeding episodes		
Пациенты без кровотечений, % (95% ДИ) Patients without bleeding episodes, % (95% CI)	28 (17,5–41,7)	92 (81,2–96,8)
Пациенты с ≤ 3 кровотечениями, % (95% ДИ) Patients with ≤ 3 bleeding episodes, % (95% CI)	56 (42,3–68,8)	98 (89,5–99,9)
Кровотечения, потребовавшие дополнительного введения FVIII Bleeding episodes requiring additional treatment with FVIII		
Пациенты без кровотечений, % (95% ДИ) Patients without bleeding episodes, % (95% CI)	28 (17,5–41,7)	80 (67,0–88,8)
Пациенты с ≤ 3 кровотечениями, % (95% ДИ) Patients with ≤ 3 bleeding episodes, % (95% CI)	56 (42,3–68,8)	96 (86,5–98,9)
Гемартрозы Joint bleeding episodes		
Пациенты без кровотечений, % (95% ДИ) Patients without bleeding episodes, % (95% CI)	34 (22,4–47,8)	92 (81,2–96,8)
Пациенты с ≤ 3 кровотечениями, % (95% ДИ) Patients with ≤ 3 bleeding episodes, % (95% CI)	72 (58,3–82,5)	100 (92,9–100)
Госпитализации по факту кровотечения Bleeding-related hospital admissions		
Пациенты, не нуждающиеся в госпитализации, % (95% ДИ) Patients not requiring hospital admission, % (95% CI)	56 (42,3–68,8)	94 (83,8–97,9)
Пациенты с ≤ 3 госпитализациями, % (95% ДИ) Patients requiring ≤ 3 hospital admissions, % (95% CI)	82 (69,2–90,2)	100 (92,9–100)

рата для пациентов данной группы. В клинических испытаниях HAVEN не было отдельного протокола исследования эффективности и безопасности эмицизумаба у детей с ГА без ингибиторов [8]. В литературе можно найти несколько клинических исследований, например, в Японии, США, Германии [17–19]. В нашей же когорте пациентов было представлено внушительное число – 50 человек с подтвержденной тяжелой ГА. При этом подавляющее большинство пациентов (> 90%) находились на профилактической терапии концентратом фактора в адекватной дозе (76% более 40 МЕ/кг 3 раза в неделю), и несмотря на это ГЧК составила 5,38 эпизода, ГЧСК – 4,16 эпизода, ГЧКТ – 4,8 эпизода. Представленные результаты невозможно признать успешными, и они не отвечают заявленной цели Всемирной федерации гемофилии по достижению полного отсутствия кровотечений [20]. Также получены данные о наличии более чем у половины детей суставов-мишеней при медиане возраста 7 лет и самого взрослого мальчика 12 лет. Все эти данные говорят о недостаточной эффективности предшествующей факторной терапии. Также не стоит забывать, что для некоторых пациентов переход на подкожный препарат состоялся в связи с трудностями с обеспечением венозного доступа. При применении эмицизумаба в качестве профилактического препарата удалось добиться впечатляющих результатов в виде сокращения ГЧК до 0,33 эпизода, а самое главное ГЧСК – до 0,14 эпизода. При этом количество гемартрозов также кардинально снизилось с 2,7 до 0,12 эпизода в год. Таким образом, по всем обследованным параметрам удалось снизить количество кровотечений почти на 95%. При сравнении полученных данных с японской когортой пациентов ($n = 13$), в нашей когорте количество кровотечений было существенно ниже: 0,33 против 1,3 эпизода кровотечений в год в ранее опубликованной работе [17]. Однако в исследовании 2022 г., проведенном во Фрайбурге ($n = 13$), ГЧК вовсе составила 0 эпизодов [19]. Схожие с нашими данные были получены в исследовании, опубликованном авторами из США ($n = 66$): 0,4 эпизода кровотечений в год после инициации терапии эмицизумабом [18]. Важным моментом являлся тот факт, что в нашей когорте пациентов геморрагический синдром до назначения терапии эмицизумабом был действительно выраженным в отличие от групп пациентов из США (до назначения эмицизумаба ГЧК составила 1,8) или Германии (до назначения эмицизумаба ГЧК составила 0,25) и такое значимое снижение количества кровотечений наблюдалось только в нашей группе больных [17, 18]. Таким образом, полученные нами данные в целом соответствуют общемировой картине и демонстрируют выраженное снижение как общего количества кровотечений, так и спонтанных кровотечений.

Отдельно стоит упомянуть о том, что в текущей работе не было выявлено статистически достоверной разницы между введением эмицизумаба 1 раз в неделю и 1 раз в 2 нед, схожие результаты были получены и в других исследованиях, что позволяет смело рекомендовать любой режим введения препарата, исходя из предпочтений пациента и наличия подходящей дозировки [17].

Тем не менее не стоит забывать, что данный препарат применяется только для профилактической терапии ГА и, несмотря на снижение количества госпитализаций в связи с развитием кровоточивости, в представленной когорте были случаи кровотечений, потребовавшие обращения в стационар и дополнительного введения концентрата FVIII.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В реальной клинической практике применение эмицизумаба у детей с ГА привело к выраженному и безопасному снижению всех эпизодов кровотечений более чем на 90% вне зависимости от применяемого режима введения. Полученные нами данные позволяют говорить о высокой эффективности и безопасности препарата эмицизумаб, удовлетворенности данным видом терапии как пациентами, так и лечащими врачами и рекомендовать его к дальнейшему применению в детской практике, в особенности при неэффективности факторной терапии.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Ограничением данного исследования являлся его ретроспективный характер, а также решение переводить на терапию эмицизумабом пациентов с наиболее тяжелым фенотипом (затрудненный венозный доступ, нарушение режима введения концентрата фактора, неэффективность профилактической терапии).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>
Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
Florinskiy D.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4555-9332>
Andreeva T.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5649-325X>
Batdiyeva D.B. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9036-4669>
Goroshkova M.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4593-7556>
Ignatyev S.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8457-2967>
Kreining V.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7788-896X>
Medova Kh.Ya. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2635-1645>
Osmulskaya N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5224-0677>
Petrov V.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4583-1137>
Plaksina O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8374-6358>
Shiller E.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0434-6474>
Elgakaeva Kh.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9292-7684>

Литература

1. Páramo J.A. Treatment of haemophilia: From replacement to gene therapy. *Med Clin (Barc)* 2021; 157 (12): 583–7. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.04.031
2. Okaygoun D., Oliveira D.D., Soman S., Williams R. Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms. *J Biomed Sci* 2021; 28 (1): 64. doi: 10.1186/s12929-021-00760-4
3. Mancuso M.E., Male C., Kenet G., Kavakli K., Königs C., Blatný J., et al. Prophylaxis in children with haemophilia in an evolving treatment landscape. *Haemophilia* 2021; 27 (6): 889–96. DOI: 10.1111/hae.14412
4. Ebbert P.T., Xavier F., Seaman C.D., Ragni M.V. Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors. *Haemophilia* 2020; 26 (1): 41–6. DOI: 10.1111/hae.13877
5. Жарков П.А., Воронин К.А., Андреева Т.А., Асекретова Т.В., Белкина Ю.Е., Демихов В.Г. и др. Значительное снижение количества кровотечений у детей с ингибиторной формой гемофилии А в реальной клинической практике применения эмицизумаба. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2022; 21 (1): 66–71. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-66-71
6. Общая характеристика лекарственного препарата эмицизумаб – для медицинских специалистов от 23.06.2023. Регистрационный номер ЛП-№ (001088)-(РГ-RU).
7. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callaghan M.U., Young G., et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in Hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377 (9): 809–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1703068
8. Mahlangu J., Iorio A., Kenet G. Efficacy of emicizumab state-of-the-art update. *Haemophilia* 2022; 28 Suppl 4 (Suppl 4): 103–10. DOI: 10.1111/hae.14524
9. Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., Negrier C., Niggli M., Mancuso M.E., et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018; 379 (9): 811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1803550
10. [Электронный ресурс] Рубрикатор клинических рекомендаций. Клинические рекомендации «Гемофилия». 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/127_2 (accessed 09.11.2023).
11. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Применение моноклонального антитела (эмицизумаб) для профилактики кровотечений у пациента с ингибиторной формой гемофилии А. Клиническое наблюдение. *Гематология и трансфузиология* 2020; 65 (S1): 145–6.
12. Лаврентьева И.Н., Вдовин В.В., Петров В.Ю., Мордвин П.А., Шевченко Т.В., Копылов И.Ю. и др. Опыт проведения лапароскопической аппендэктомии у ребенка с ингибиторной формой гемофилии А, получающего профилактическую терапию эмицизумабом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2022; 21 (3): 115–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-115-118
13. Шутов С.А., Данишян К.И., Щербакова О.В., Горгидзе Л.А., Батров П.А., Димитриева О.С. Опыт выполнения трансперитонеальной герниопластики у пациента с тяжелой формой гемофилии А, получающего профилактическое лечение эмицизумабом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2021; 20 (3): 116–24. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-116-124
14. Андреева Т.А., Лавриченко И.А. Клиническое наблюдение ребенка первого года жизни с тяжелой гемофилией А, получающего профилактическое лечение эмицизумабом. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021; 8 (3): 123–6.
15. Шутов С.А., Зозуля Н.И., Новиков В.А., Шутова Н.А., Глебова А.И., Киценко Е.А. Хирургические вмешательства у больных тяжелой или ингибиторной формой гемофилии А на фоне профилактического введения эмицизумаба. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2023; (5): 72–83.
16. Андреева Н.Н., Королева Д.Н., Богатырева Е.Н., Сергеева А.А., Пенкина Н.И. Случай лечения эмицизумабом тяжелой формы гемофилии А без ингибитора. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2022; 21 (2): 128–30. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-128-130
17. Shima M., Nogami K., Nagami S., Yoshida S., Yoneyama K., Ishiguro A., et al. multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia* 2019; 25 (6): 979–87. DOI: 10.1111/hae.13848
18. McCarty I., Guelcher C., Kuhn J., Butler R., Massey G., Guerrero M.F., et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia* 2020; 26 (4): 631–6. DOI: 10.1111/hae.14005
19. Glonnegger H., Andresen F., Kapp F., Malvestiti S., Büchsel M., Zieger B. Efficacy of emicizumab in children: bleeding episodes and outcome before and after transition to emicizumab. *BMC Pediatr* 2022; 22 (1): 487. DOI: 10.1186/s12887-022-03546-1
20. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., Kitchen S., Sutherland M., Pipe S.W., et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd ed. *Haemophilia* 2020; 26 Suppl 6: 1–158. DOI: 10.1111/hae.14046