

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 02.11.2021
Принята к печати 17.01.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-66-71

Значительное снижение количества кровотечений у детей с ингибиторной формой гемофилии А в реальной клинической практике применения эмицизумаба

П.А. Жарков¹, К.А. Воронин¹, Т.А. Андреева², Т.В. Асекретова³, Ю.Е. Белкина⁴, В.Г. Демихов⁵, Е.Е. Зинина⁶, Т.А. Колясина⁷, В.В. Лебедев³, И.В. Маркова⁸, Н.С. Осмульская⁹, В.Ю. Петров¹⁰, В.Б. Скобин⁵, О.В. Спичак¹¹, Т.В. Шелехова¹², Д.Г. Шерстнев¹²

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

³ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

⁴ГБУЗ РК «Симферопольская городская детская клиническая больница», Симферополь

⁵Научно-клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань

⁶БУ ХМАО–Югры «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут

⁷ГБУЗ «Областная детская больница», Южно-Сахалинск

⁸Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии

им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁹БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница», Омск

¹⁰ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

¹¹БУ ХМАО–Югры «Нижевартовская окружная клиническая детская больница», Нижневартовск

¹²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

Контактная информация:

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

Данные по применению эмицизумаба у детей с ингибиторной формой гемофилии А (ИГА) в реальной клинической практике на территории нашей страны немногочисленны и представлены описанием единичных случаев. Цель исследования: оценить эффективность и безопасность профилактического применения эмицизумаба у детей с тяжелым течением ИГА. Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации детей с ИГА, получавших эмицизумаб в условиях 11 центров на территории Российской Федерации. Данное исследование не требовало одобрения этическим комитетом, так как в нем использовались обобщенные ретроспективные деперсонифицированные данные, полученные в ходе рутинной клинической практики. Оценивали среднегодовые показатели частоты кровотечений (ГЧК), спонтанных (ГЧСК), суставных (ГЧКС) и кровотечений, требующих дополнительного введения концентрата фактора VIII или терапии препаратами шунтирующего действия (ГЧКТ) до и после назначения эмицизумаба, а также наличие и тяжесть нежелательных явлений во время терапии. Медиана возраста пациентов на момент начала лечения эмицизумабом составляла 65 (11–170) месяцев. До начала лечения эмицизумабом ГЧК составляла 19,9 (95% доверительный интервал (ДИ) 15,4–26,1) эпизода, ГЧСК – 13,6 (95% ДИ 10,6–17,8) эпизода, ГЧКС – 6,6 (95% ДИ 4,7–9,7) эпизода и ГЧКТ – 16,6 (95% ДИ 12,4–22,7) эпизода. После начала лечения эмицизумабом частота кровотечений резко снизилась: ГЧК на 98,6% (95% ДИ 96,7–99,4), ГЧКС на 99,4% (95% ДИ 95,3–99,9) и ГЧКТ на 98,8% (95% ДИ 96,8–99,6) без каких-либо спонтанных кровотечений в течение 10 (1–32) мес лечения. Нежелательных явлений, которые привели бы к прерыванию или прекращению лечения эмицизумабом, зарегистрировано не было. В реальной клинической практике применение эмицизумаба у детей с ИГА приводит к выраженному и безопасному снижению всех эпизодов кровотечений более чем на 98% при абсолютном отсутствии спонтанных кровотечений.

Ключевые слова: эмицизумаб, гемофилия А, дети, ингибитор, профилактика

Жарков П.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 66–71.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-66-71

Bleeding rate reduction in children with hemophilia A and inhibitors treated with emicizumab in the real-world clinical setting

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 02.11.2021

Accepted 17.01.2022

P.A. Zharkov¹, K.A. Voronin¹, T.A. Andreeva², T.V. Asekretova³, Yu.E. Belkina⁴, V.G. Demikhov⁵, E.E. Zinina⁶, T.A. Kolyasina⁷, V.V. Lebedev³, I.V. Markova⁸, N.S. Osmulskaya⁹, V.Yu. Petrov¹⁰, V.B. Skobin⁵, O.V. Spichak¹¹, T.V. Shelekhova¹², D.G. Sherstnev¹²

¹Dmitry 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

³Regional Children's Clinical Hospital of the Ministry of Healthcare of the Krasnodar Region, Krasnodar

⁴Simferopol City Children's Clinical Hospital, Simferopol

⁵Scientific and Clinical Center of Hematology, Oncology, and Immunology of Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ryazan

⁶Surgut District Clinical Hospital, Surgut

⁷Regional Children's Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk

⁸R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of the I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

⁹Regional Children's Clinical Hospital, Omsk

¹⁰Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow

¹¹Nizhnevartovsk District Children's Clinical Hospital, Nizhnevartovsk

¹²V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov

There are only limited data coming from isolated case reports regarding the real-world use of emicizumab for the treatment of children with hemophilia A and inhibitors (HAI) in Russia. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of emicizumab prophylaxis in children with severe HAI. Ethical approval was not required since the study only involved the use of anonymized and generalized retrospective data obtained during routine clinical practice. We retrospectively analyzed medical records of children with HAI who had been treated with emicizumab at 11 institutions located in Russia, taking into consideration such parameters as annualized bleeding rates (ABR), annualized spontaneous bleeding rates (ASBR), annualized joint bleeding rates (AJBR) and annualized bleeding rates for bleeds requiring additional therapy (ABRRT), as well as the presence and severity of adverse events during the treatment. The median age of patients at the time of initiation of emicizumab prophylaxis was 65 (11–170) months. Before the treatment, ABR was 19.9 (95% confidence interval (CI), 15.4–26.1), ASBR – 13.6 (95% CI, 10.6–17.8), AJBR – 6.6 (95% CI, 4.7–9.7), ABRRT – 16.6 (95% CI, 12.4–22.7). After the initiation of the treatment, bleeding rates changed dramatically: ABR decreased by 98.6% (95% CI, 96.7–99.4), AJBR – by 99.4% (95% CI, 95.3–99.9), ABRRT – by 98.8% (95% CI, 96.8–99.6); and there were no signs of spontaneous bleeding during 10 (1–32) months of treatment. No adverse events leading to the interruption or discontinuation of the treatment with emicizumab were reported. The use of emicizumab in children with HAI in the real-world clinical setting results in a significant (> 98%) and safe reduction in bleeding episodes without any signs of spontaneous bleeding.

Key words: emicizumab, hemophilia A, children, inhibitor, prophylaxis

Correspondence:

Pavel A. Zharkov, Dr. Med. Sci., a hematologist at the Outpatient Department, Head of the Department of Hemostasis Disorder Research, 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

Zharkov P.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 66–71.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-66-71

За последние годы эффективность лечения гемофилии А (ГА) у детей изменилась кардинальным образом. Особенно это касается терапии ингибиторной формы ГА (ИГА), которая до настоящего времени оставалась неоптимальной и сопровождалась повышенным риском развития жизнеугрожающих кровотечений и других серьезных осложнений [1]. Несмотря на все усилия лечащих врачей, в нашей стране признаки гемофилической артропатии могут быть выявлены у 64% детей с ИГА [2].

Такого рода прогресс во многом обязан появлению качественно новых препаратов, одним из которых является эмицизумаб. Эмицизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное биспецифическое моноклональное антитело, которое связывает активированный фактор IX и фактор X для восстановления функции свертывания в отсутствие фактора VIII (FVIII) [3]. Данный препарат вводится подкожно с интервалом от 1 раза в 1 нед до 1 раза в 4 нед [4]. Результаты проведенных клинических исследований демонстрируют значимое снижение частоты кровотечений как у детей с ГА, так и у взрослых с ИГА [5–8] на фоне благоприятного профиля безопасности, что делает применение данного вида лечения привлекательной альтернативой существующим методам терапии. В 2018 г. данный препарат зарегистрирован к применению в нашей стране, включен в Национальные клинические

рекомендации по диагностике и лечению гемофилии и показан к применению у пациентов с тяжелой ГА и ИГА, входит в Перечень 14 высокочастотных нозологий [9]. Однако данные по применению эмицизумаба у детей с ИГА в реальной клинической практике, особенно на территории нашей страны, немногочисленны и представлены описанием единичных случаев [10–14]. Кроме того, возникает вопрос: насколько эффективен данный препарат при его применении у детей с тяжелыми проявлениями геморрагического синдрома на фоне неконтролируемого течения ИГА?

Цель данного исследования: провести анализ эффективности и безопасности профилактического применения эмицизумаба у детей с тяжелым течением ИГА в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективное исследование представляет собой многоцентровый анализ данных медицинской документации детей с ИГА, которым была назначена профилактическая терапия препаратом эмицизумаб (Гемлибра, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария). Данное исследование не требовало одобрения этическим комитетом, так как в нем использовались обобщенные ретроспективные деперсонифицированные данные, полученные в ходе рутинной клинической практики. Были собраны и проанализированы данные

о возрасте дебюта заболевания, проявлениях кровоточивости, времени выявления и титре ингибитора к FVIII на момент начала терапии эмицизумабом, а также данные о виде предшествующей терапии. Для оценки эффективности были использованы среднегодовые показатели частоты кровотечений (ГЧК), спонтанных (ГЧСК), суставных (ГЧКС) и кровотечений, требующих дополнительного введения концентрата FVIII или терапии препаратами шунтирующего действия (ГЧКТ), которые были рассчитаны за 1 год до и после начала профилактических введений препарата. Наличие и тяжесть нежелательных явлений во время терапии оценивали на основании записей в медицинской документации. Показатели ГЧК были рассчитаны с использованием отрицательной биномиальной регрессии со смещением, чтобы учесть различное время наблюдения. До терапии эмицизумабом количество кровотечений оценивалось за предшествующие 12 мес. Доверительные интервалы (ДИ) для пропорций рассчитывались с использованием интервалов Вильсона. Анализ проводился с использованием программного обеспечения R 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены данные 29 мальчиков с ИГА (ингибитор = 11 БЕ (межквартильный разброс (МКР) 4–22 БЕ), которым проводилась профилактическая терапия эмицизумабом в 11 региональных центрах на территории Российской Федерации. Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 5 лет 5 месяцев (МКР 11 месяцев – 14 лет 2 месяца). На момент диагностики у всех больных была зарегистрирована тяжелая гемофилия (FVIII < 1%), при этом у большинства ($n = 26$; 90%) диагноз был установлен на первом году жизни. Медиана времени от момента диагностики ГА до выявления ингибитора составила 11 (МКР 5–14) мес, при этом у 4 (14%) пациентов ингибитор к FVIII был диагностирован в первые 3 мес от выявления ГА. До перевода на эмицизумаб у 10 (34%) из 29 пациентов были неудачные попытки терапии индукции иммунной толерантности, лишь у 1 больного был достигнут частичный ответ (снижение титра ингибитора до 1 БЕ), позволивший перевести его на профилактическое введение концентрата FVIII, у 19 человек индукция иммунной толерантности не проводилась. У 10 (34%) из 29 пациентов отмечался хотя бы 1 эпизод жизнеугрожающих кровотечений, таких как формирование забрюшинных гематом ($n = 4$), внутричерепные кровотечения ($n = 2$), разлитая паравертбральная гематома ($n = 1$), разлитая гематома шеи ($n = 1$), почечные кровотечения ($n = 2$), кровотечения из желудочно-кишечного тракта ($n = 2$), которые

потребовали госпитализации, проведения массивной гемостатической и гемотрансфузионной терапии. Подавляющее большинство пациентов (86,2% (95% ДИ 69,4–94,5)) требовали повторных госпитализаций для купирования геморрагических проявлений, медиана общего количества дней, проведенных в стационаре в течение года до назначения терапии эмицизумабом, составила 21 (МКР 16–51) день. Из них 20 (80%) детей провели в стационаре более 14 дней, а 4 (16%) пациента – более 90 дней.

Большинство пациентов ($n = 22$; 76%) получали профилактическую терапию препаратами шунтирующего действия не менее 1 года, при этом 7 (24%) человек – комбинированную терапию антиингибиторным коагулянтным комплексом и активированным эптактом альфа в связи с недостаточной эффективностью монотерапии. Десяти (34%) пациентам была установлена система центрального венозного доступа, при этом в 3 (30%) случаях на фоне использования развились осложнения, потребовавшие ее удаления.

При расчете аннуализированных показателей частоты кровотечений было выявлено, что до начала профилактической терапии эмицизумабом ГЧК составила 19,9 (95% ДИ 15,4–26,1) эпизода, при этом большинство из них носили спонтанный характер (ГЧСК 13,6 (95% ДИ 10,6–17,8) эпизода) и требовали дополнительного введения препаратов шунтирующего действия (ГЧКТ 16,6 (95% ДИ 12,4–22,7) эпизода). Достаточно часто наблюдались гемартрозы: ГЧКС составила 6,6 (95% ДИ 4,7–9,7) эпизода. Более половины пациентов (62,1% (95% ДИ 44,0–77,3)) имели суставы-мишени, при этом у 34,5% (95% ДИ 19,9–52,7) из них было поражено 2 сустава и более.

Таким образом, большинство пациентов перед началом применения эмицизумаба имели крайне тяжелое течение ГА, требующее не только регулярной профилактической терапии, но и дополнительного введения препаратов шунтирующего действия в случаях кровотечения, в том числе в условиях стационара. При этом 10 (34%) из этих пациентов имели в анамнезе жизнеугрожающие кровотечения, а у не менее 28% детей были проблемы с венозным доступом или отсутствовала возможность незамедлительно обратиться к врачу. Неудивительно, что наиболее часто (27 из 29 случаев; 93%) среди ведущих оснований для перевода пациента на терапию эмицизумабом лечащие врачи указывали неэффективность проводимой терапии.

После 4 нагрузочных доз подавляющее большинство пациентов (27 из 29; 93%) получали еженедельное подкожное введение препарата в дозе 1,5 мг/кг, 2 мальчика – в режиме 3 мг/кг 1 раз в 2 нед. Медиана длительности наблюдения составила 11 (МКР 7–13) мес, 1 пациент наблюдался 1 мес, остальные – от 4 мес.

На фоне терапии эмицизумабом у всех без исключения пациентов наблюдалось значимое снижение числа кровотечений (рисунок 1, таблица).

После начала лечения эмицизумабом частота кровотечений резко снизилась: ГЧК на 98,9% (95% ДИ 97,4–99,6), ГЧКС на 99,4% (95% ДИ 95,8–99,9) и ГЧКТ на 98,9% (95% ДИ 97,1–99,6) без каких-либо спонтанных кровотечений в течение наблюдения (медиана 11 (МКР 7–13) мес). Нежелательных явлений, которые привели бы к прерыванию или прекращению лечения эмицизумабом, зарегистрировано не было. Отмечено 4 (13,8%) эпизода переходящей постинъекционной локальной гиперемии кожи, не потребовавших лечения.

Дополнительно было проанализировано время до первого кровотечения у пациентов на фоне профилактической терапии эмицизумабом (рисунок 2).

На протяжении 1 года наблюдения вероятность полного отсутствия каких-либо кровотечений на фоне профилактического лечения составила 73,6% (95% ДИ 57,1–94,8), при этом наибольший эффект наблюдается относительно риска развития гемартрозов (94,7% (95% ДИ 85,2–100)). Так, за период наблюдения посттравматический гемартроз случился всего у 1 пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты проведенного анализа являются первым представлением данных по эффективности и безопасности применения эмицизумаба у детей с ИГА в реальной клинической практике на территории Российской Федерации. Текущая работа систематизировала и дополнила в том числе ранее опубли-

Таблица

Различия в частоте кровотечений у пациентов до и после профилактической терапии эмицизумабом

Table

Differences in bleeding rates between patients before and after emicizumab prophylaxis

Показатель Parameter	До профилактики эмицизумабом Before emicizumab prophylaxis	На фоне профилактики эмицизумабом During emicizumab prophylaxis
Средняя ГЧК (95% ДИ) Mean ABR (95% CI)	19,9 (15,4–26,1)	0,21 (0,08–0,42)
Медиана ГЧК (МКР) Median ABR (IQR)	18 (10–30)	НП (0) N/A (0)
% 0 кровотечений (95% ДИ) % of 0 bleeds (95% CI)	НП (0) N/A	79,3 (61,6–90,2)
% 0–3 кровотечения (95% ДИ) % of 0–3 bleeds (95% CI)	6,9 (1,9–22,0)	100 (88,3–100)
Средняя ГЧСК (95% ДИ) Mean ASBR (95% CI)	13,6 (10,6–17,8)	НП (0) N/A (0)
Медиана ГЧСК (МКР) Median ASBR (IQR)	10 (6,8–20)	НП (0) N/A (0)
% 0 кровотечений (95% ДИ) % of 0 bleeds (95% CI)	3,6 (0,2–17,7)	100 (88,3–100)
% 0–3 кровотечения (95% ДИ) % of 0–3 bleeds (95% CI)	7,1 (2,0–22,6)	100 (88,3–100)
Средняя ГЧКТ (95% ДИ) Mean ABRRT (95% CI)	16,6 (12,4–22,7)	НП (0,06–0,37) N/A (0)
Медиана ГЧКТ (МКР) Median ABRRT (IQR)	14 (7–24)	НП (0) N/A (0)
% 0 кровотечений (95% ДИ) % of 0 bleeds (95% CI)	3,4 (0,2–17,2)	82,8 (65,5–92,4)
% 0–3 кровотечения (95% ДИ) % of 0–3 bleeds (95% CI)	10,3 (3,6–26,4)	100 (88,3–100)
Средняя ГЧКС (95% ДИ) Mean AJBR (95% CI)	6,6 (4,7–9,7)	0,034 (0,002–0,15)
Медиана ГЧКС (МКР) Median AJBR (IQR)	5 (3–6)	НП (0) N/A (0)
% 0 кровотечений (95% ДИ) % of 0 bleeds (95% CI)	10,3 (3,6–26,4)	96,6 (82,8–99,8)
% 0–3 кровотечения (95% ДИ) % of 0–3 bleeds (95% CI)	37,9 (22,7–56,0)	100 (88,3–100)

Примечание. НП – не применимо.

Notes. IQR – interquartile range; N/A – not applicable.

Рисунок 1

Аннуализированные частоты кровотечений у пациентов до и после профилактической терапии эмицизумабом *** – $p < 0,001$ для гипотезы о снижении частоты кровотечений (использован Z-критерий для коэффициента отрицательной биномиальной регрессии); † – оценить не удалось из-за отсутствия спонтанных кровотечений на фоне терапии эмицизумабом

Figure 1

Annualized bleeding rates before and after emicizumab prophylaxis

ABR – annualized bleeding rate; ASBR – annualized spontaneous bleeding rate; AJBR – annualized joint bleeding rate; ABRRT – annualized bleeding rate for bleeds requiring additional therapy; CI – confidence interval; *** – $p < 0,001$ for the hypothesis of a decrease in the frequency of bleeding (using the Z-test for negative binomial regression coefficient); † – could not be assessed due to the absence of spontaneous bleeds during therapy with emicizumab

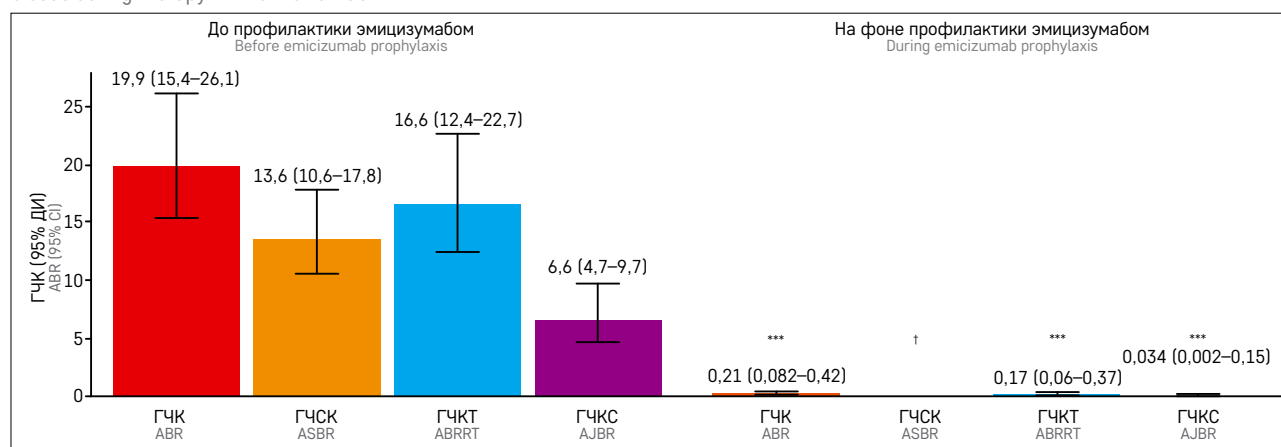
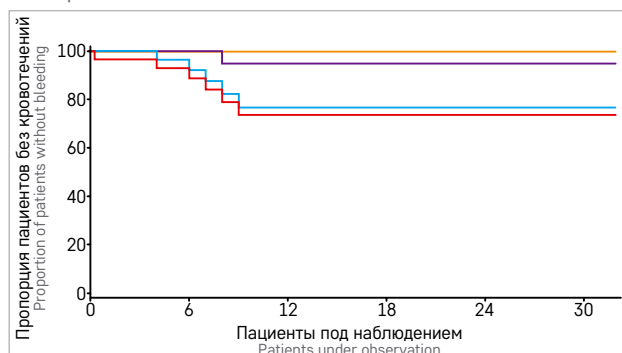


Рисунок 2

Кумулятивная вероятность отсутствия кровотечений у пациентов с ИГА, получающих профилактическое лечение эмицизумабом

Figure 2

Cumulative probability of no bleeding in patients with hemophilia A and inhibitors treated with emicizumab



Все кровотечения All bleeds	29	27	22	15	10	4	4	4	4	3	3
Спонтанные кровотечения Spontaneous bleeds	29	28	24	19	13	4	4	4	4	3	3
Потребовавшие лечения Treated bleeds	29	28	23	15	10	4	4	4	4	3	3
Гемартрозы Hemarthroses	29	28	24	18	12	4	4	4	4	3	3

кованные случаи применения данного препарата [10–14]. Безусловным ограничением исследования является его ретроспективный характер. Кроме того, нельзя не учитывать влияния сложившейся эпидемиологической ситуации с потенциальным ограничением мобильности пациентов и возможными ограничениями в получении амбулаторной помощи или обращения к врачу, что могло сказаться на оценке геморрагических проявлений у детей, которым проводилась терапия эмицизумабом. Однако при проведении аудита большинство врачей-респондентов указали, что пациенты имели возможность как очного, так и заочного (по телефону) обращения за медицинской помощью (данные не показаны). Результаты проведенного анализа указывают на высокую эффективность препарата для профилактики кровотечений, сопоставимую с результатами клинических исследований III фазы [5–8] и сообщениями зарубежных коллег [15–22]. При этом необходимо отметить, что исследуемая когорта пациентов была представлена детьми с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, для которых препарат был назначен в связи с неконтролируемым геморрагическим синдромом. До начала терапии эмицизумабом 24% пациентов получали комбинированную терапию антиингибиторным коагулянтным комплексом и активированным эптактом альфа в связи с недостаточной эффективностью монотерапии препаратом шунтирующего действия, 34% детей имели в анамнезе жизнеугрожающие кровотечения и не менее 28% – проблемы с венозным доступом или у них отсутствовала возможность незамедлительно обратиться к врачу. Подавляющее большинство пациентов (86,2% (95% ДИ 69,4–94,5)) требовали повторных госпитализаций для

купирования геморрагических проявлений. Интересно, что в нашей когорте ГЧК была ниже, чем в недавно опубликованном исследовании J. Oldenburg и соавт. [23], что, вероятно, можно объяснить ретроспективным характером нашего анализа. По-видимому, часть кровотечений, особенно не требовавших терапии, не были учтены. Несмотря на инициальные показатели тяжести кровотечений, проведение профилактического лечения эмицизумабом позволило резко снизить количество кровотечений (рисунок 1) на 98,9% (95% ДИ 97,4–99,6) и добиться полного отсутствия спонтанных кровотечений за период наблюдения. Таким образом, можно сказать, что назначенная терапия привела к достижению весьма амбициозной цели, поставленной Всемирной организацией гемофилии [24], даже у детей с тяжелым и крайне тяжелым течением ИГА. Особого внимания заслуживают результаты анализа кумулятивной вероятности развития кровотечений: неудивительно, что с течением времени шанс встретить пациента хотя бы с 1 эпизодом кровотечения возрастает, однако полученные данные подтверждают, что подавляющее большинство больных вообще не имеют кровотечений. С учетом опубликованных данных нельзя не рассчитывать на постепенное уменьшение количества кровотечений, улучшение функционального состояния пациентов, которым проводится терапия эмицизумабом, с течением времени [25], что косвенно подтверждается и нашими результатами: на момент начала терапии эмицизумабом ГЧК составила 6,6 эпизода (95% ДИ 4,7–9,7) и 62,1% (95% ДИ 44,0–77,3) имели суставы-мишени, при этом у 34,5% (95% ДИ 19,9–52,7) из них было поражено 2 сустава и более (86,2% (95% ДИ 69,4–94,5)), в то время как за весь период наблюдения на фоне терапии эмицизумабом ГЧК снизилась на 99,4% (95% ДИ 95,8–99,9), а гемартрозы отсутствовали у 96,6% (82,8–99,8) детей.

В ходе всего периода наблюдения нежелательные явления, которые привели бы к прерыванию или прекращению лечения эмицизумабом, зарегистрированы не были, что согласуется с данными недавно представленных результатов анализа исследования STASEY [26], в которое были включены 193 пациента с ИГА в возрасте старше 12 лет, которым проводилась профилактическая терапия эмицизумабом в режиме 1 раз в 1 нед. В данной работе частота нежелательных явлений, повлекших отмену или модификацию терапии, а также выход из исследования не превышала 3,1%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты подтверждают, что в условиях реальной клинической практики терапия эмицизумабом является более эффективным и безопасным методом лечения у детей с тяжелым и крайне тяжелым течением ИГА, позволяющим качественно

изменить их жизнь за счет выраженного снижения количества кровотечений.

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>

Demikhov V.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6120-4678>

Markova I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5861-7319>

Spichak O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3918-6781>

Литература

- Giangrande P.L.F., Hermans C., O'Mahony B., de Kleijn P., Bedford M., Batorova A., et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13 (1): 66.
- Данные исследования MAR Consult: опрос врачей, наблюдающих пациентов с гемофилией А, в регионах России в 2018 г.
- Lenting P.J., Denis C.V., Christophe O.D. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood* 2017; 130 (23): 2463–8.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Эмицизумаб. [Электронный ресурс]: URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727 (дата обращения 01.10.2021).
- Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., Negrier C., Niggli M., Mancuso M.E., et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018; 379 (9): 811–22.
- Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callaghan M.U., Young G., et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377 (9): 809–18.
- Young G., Liesner R., Chang T., Sidonio R., Oldenburg J., Jiménez-Yuste V., et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019; 134 (24): 2127–38. DOI: 10.1182/blood.2019001869
- Pipe S.W., Shima M., Lehle M., Shapiro A., Chebon S., Fukutake K., et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2019; 6 (6): e295–305.
- Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свирип П.В., Мамаев А.Н., Галстян Г.М. Гемофилия А. Клинические рекомендации, 2018. С. 19.
- Белкина Ю.Е. Опыт применения эмицизумаба у пациента с неэффективной индукцией иммунной толерантности. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020; 7 (4s): 7–9.
- Лебедев В.В., Асекретова Т.В. Опыт применения эмицизумаба у пациента с повторным нарастанием титра ингибирующих антител после индукции иммунной толерантности с частичным ответом. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020; 7 (4s): 14–5.
- Петров В.Ю., Вдовин В.В., Лаврентьева И.Н. Опыт применения эмицизумаба у ребенка с тяжелой формой ингибиторной гемофилии А и затрудненным венозным доступом. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020; 7 (4s): 16–7.
- Зинина Е.Е., Спичак О.В. Применение эмицизумаба для профилактической терапии у пациента с анафилактической реакцией на первое введение концентрата фактора VIII. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020; 7 (4s): 8–9.
- Андреева Т.А., Лавриченко И.А., Крашенинникова О.А. Сложности ведения пациента с гемофилией А и анафилактическими реакциями на препараты фактора VIII и препараты шунтирующего действия. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020; 7 (4s): 20–2.
- Abarca-Villaseca V., Soto-Arellano V. Breakthrough Bleeding Episodes at Minimum and Improvement in Quality of Life in a Child with Severe Hemophilia A with Inhibitors Treated with Emicizumab: A Case Report from Chile. *Am J Case Rep* 2021; 22: e929598.
- Barg A.A., Livnat T., Budnik I., Avishai E., Brutman-Barazani T., Tamarin I., et al. Emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: real-world data. *Br J Haematol* 2020; 191: 282–90.
- McCary I., Guelcher C., Kuhn J., Butler R., Massey G., Gurrera 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.
- Cohen C.T., Diaz R. Emicizumab in pediatric hemophilia: Bleeding and surgical outcomes from a single-center retrospective study. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (11): e29325.
- Barg A.A., Avishai E., Budnik I., Levy-Mendelovich S., Barazani T.B., Kenet G., et al. Emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors—a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (11): e27886.
- Catarino C., Campanico S., Rodrigues F., Campanico S., Santos S., Antunes M., et al. Prophylaxis with emicizumab in children and adults with hemophilia A and inhibitors: preliminary data on 7 patients of a portuguese hemophilia center. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3 (Suppl 1): 299.
- Garcia J., Zia A. Real-world case series and summary of current literature of infants and toddlers with severe hemophilia A with inhibitor on prophylaxis with emicizumab. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (5): e28942.
- Hassan E., Jonathan L., Jayashree M. Real-world experience on the tolerability and safety of emicizumab prophylaxis in paediatric patients with severe haemophilia A with and without FVIII inhibitors. *Haemophilia* 2021; 27 (6): e698–703. DOI: 10.1111/hae.14432
- Oldenburg J., Shima M., Kruse-Jarres R., Santagostino E., Mahlangu J., Lehle M., et al. Outcomes in children with hemophilia A with inhibitors: Results from a noninterventional study. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28474.
- Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., Kitchen S., Sutherland M., Pipe S.W., et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26 Suppl 6: 1–158.
- Callaghan M., Negrier C., Paz-Priel I., Chebon S., Lehle M., Mahlangu J., et al. Emicizumab Treatment is Efficacious and Well Tolerated Long Term in Persons with Haemophilia A (PwHA) with or without FVIII Inhibitors: Pooled Data from Four HAVEN Studies (ISTH 2019 OC 60.2).
- Jiménez-Yuste V., Peyvandi F., Klamroth R., Castaman G., Shanmukhaiah C., Rangarajan S., et al. Final Analysis of the STASEY Trial: A Single-arm, Multicenter, Open-label, Phase III Clinical Trial Evaluating the Safety and Tolerability of Emicizumab Prophylaxis in Persons with Hemophilia A (PwHA) with Factor (F) VIII Inhibitors [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5 (Suppl 2).