**Опыт применения эфмороктокога альфа у детей и подростков, больных гемофилией**

Гемофилия – это хроническое пожизненное заболевание, которое при недостаточном лечении приводит к боли, необратимым повреждениям суставов или угрожающим жизни кровотечениям. Повреждения суставов существенно ухудшают качество жизни пациентов. Важной целью лечения является предотвращение повреждения суставов. Терапия нацелена на то, чтобы пациенты могли жить нормально. Традиционные режимы лечения не позволяют оптимально достичь желаемой цели, что доказано исследованиями, проводимыми более 30 лет. Нес­мотря на дос­тупность профилактики при ге­мофи­лии А кон­цен­тра­тами фак­то­ра VIII со стан­дар­тным пе­ри­одом по­лувы­веде­ния, у па­ци­ен­тов сох­ра­ня­ют­ся эпи­зоды кро­воте­чений и пов­режде­ния сус­та­вов. При­чина­ми это­го мо­гут быть от­но­ситель­но ко­рот­кий пе­ри­од по­лувы­веде­ния пре­пара­та фак­то­ра VIII и низ­кая при­вер­женность па­ци­ен­тов ле­чению. Несмотря на кажущуюся оптимальной профилактику уже в молодом и среднем возрасте у пациентов отмечались повреждения суставов, клинически недиагностированы. Наблюдались следующие изменения: через десять лет – в голеностопных суставах, через 15 – в коленных, и через 20 лет – в локтевых. Несмотря на низкую частоту кровотечений остаточный уровень (т.е. уровень фактора непосредственно перед очередной инъекцией в 1 % оказался недостаточным). Обсуждаются остаточные уровни в 3, 5 или даже в 10%, разумеется, зависит и от финансовых возможностей государства. Кроме того, практически нет исследований, доказывающих эту концепцию. Данная концепция осложняется ещё и тем, что у некоторых пациентов кровотечения бывают и при высоких остаточных уровнях фактора VIII, а у некоторых кровотечений нет даже при очень низких остаточных уровнях фактора VIII.

Препараты с удлиненным периодом полувыведения, кроме удлинения промежутков между инъекциями, могут, обеспечить существенно более высокий уровень фактора в крови при неизменном расходе фактора и теми же промежутками между инъекциями. Конечно, долгосрочный эффект для суставов будет виден лишь позднее, после долговременного наблюдения за пациентами.

 Определены три критерия, которые позволяют отнести препараты факторов

 свертывания крови к пролонгированным: применение технологий, увеличивающих

 период полувыведения, наличие фармакокинетики сравнения с рекомбинантным

 препаратом со стандартным периодом полувыведения согласно критериям FDA/EMA

 и увеличение периода полувыведения в 1.3 и более разапри проведении ФК

 исследования, что позволяет уменьшить частоту введения как минимум на 1 инъекцию

 в неделю. Для увеличения периода полувыведения концентратов фактора VIII

 в настоящее время применяются две технологии: пегилирование и технология слияния.

 В Российской Федерации зарегистрированы два препарата: Элоктейт (эфмороктоког альфа)  - технология слияния рекомбинантного фактором VIII с удалённым В-доменом, ковалентно связанным с Fc доменом человеческого иммуноглобулина Gl (IgG), зарегистрирован 13.01.2020 г и Аденовейт (руриоктоког альфа пэгол) – технология

 пегилирования, регистрационное удостоверение было выдано 30 июля 2021 г.

 Препарат Элоктей применяется для терапии у пациентов с гемофилией А с 2020г в ГЦЛГ, как в рамках клинического исследования, так и в рутинной клинической практике. Своим опытом сотрудники ГЦЛГ поделились в статье **«Опыт применения эфмороктокога альфа у детей и подростков: клинические наблюдения» опубликован в журнале Педиатрия им. Сперанского 2022, том 101 №5*. Авторы: Т.А. Андреева, В.Н. Константинова, Лавриченко И.А., Залепухина О.Э., Крашенинникова О.А., Позднякова В.А.***

В статье пред­став­ле­ны кли­ничес­кие наб­лю­дения при­мене­ния эф­мо­рок­то­кога аль­фа у под­рос­тка 16 лет и ре­бен­ка 7 лет с тя­желой и сред­не­тяже­лой фор­ма­ми ге­мофи­лии А.

С целью вы­бора на­ибо­лее ра­ци­ональ­но­го ре­жима те­рапии и оцен­ки эф­фектив­ности ле­чения на­ми бы­ла про­веде­на ин­ди­виду­аль­ная оцен­ка фар­ма­коки­нети­чес­ких (ФК) по­каза­телей па­ци­ен­тов. Ре­жим вве­дения пре­пара­та у двух па­ци­ен­тов ‒ 2 ра­за в не­делю. Для оцен­ки ин­ди­виду­аль­ной ФК был ис­поль­зо­ван сер­вис WAPPS-HEMO, ко­торый поз­во­лил про­из­вести рас­чет ин­ди­виду­аль­ных ФК-па­рамет­ров на ос­но­ве ма­лой вы­бор­ки об­разцов плаз­мы, взя­тых во вре­мя обыч­но­го про­филак­ти­чес­ко­го ле­чения. При про­веде­нии ФК-ис­сле­дова­ния бы­ло взя­то 3 об­разца кро­ви для оп­ре­деле­ния уров­ня фак­то­ра VIII од­носта­дий­ным ме­тодом. У па­ци­ен­та 16 лет пе­ри­од по­лувы­веде­ния эф­мо­рок­то­кога аль­фа (Т1/2) сос­та­вил 24,25 ч. Ак­тивность фак­то­ра свер­ты­вания VIII пе­ред сле­ду­ющим вве­дени­ем сос­та­вила 7,4%. Кро­ме то­го, 81% вре­мени в не­делю ак­тивность фак­то­ра свер­ты­вания кро­ви VIII бы­ла вы­ше 15%. У па­ци­ен­та 7 лет Т1/2 пре­пара­та сос­та­вил 12,75 ч. Ми­нималь­ная ос­та­точ­ная ак­тивность фак­то­ра свер­ты­вания VIII ‒ 2,1%, 86% вре­мени в не­делю ак­тивность фак­то­ра свер­ты­вания VIII бы­ла вы­ше 3%. Зак­лю­чение: по ито­гам при­мене­ния эф­мо­рок­то­кога аль­фа в ру­тин­ной кли­ничес­кой прак­ти­ке у ра­нее ле­чен­ных па­ци­ен­тов дет­ско­го и под­рос­тко­вого воз­раста с тя­желой и сред­не­тяже­лой фор­мой ге­мофи­лии А про­демонс­три­рова­ны вы­сокая эф­фектив­ность и бла­гоп­ри­ят­ный про­филь бе­зопас­ности, а так­же сок­ра­щение ко­личес­тва ин­фу­зий в не­делю с 3 до 2 раз.

В 2022 г терапию препаратом Эфмороктоког альфа проводят 12 пациентов с гемофилией А, а с 2023 г совокупно будут применять 27 пациентам, при этом потребность в дорогостоящих препаратах в год уменьшилась почти на миллион международных единиц, в сравнении с предшествующей терапией

Сотрудники Городского центра по лечению гемофилии