

УДК 615.065:616.151.5

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-161-171>

Оригинальная статья | Original article



Безопасность биологических лекарственных препаратов для лечения наследственных коагулопатий: анализ данных национальной российской базы фармаконадзора

Д.С. Фокина^{1,✉}, О.В. Жукова¹, А.Л. Хохлов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603005, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Российская Федерация

✉ Фокина Дарья Сергеевна fokina_ds@pimunn.net, dsfokina4@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В связи с расширением номенклатуры и выводом на российский фармацевтический рынок новых биологических лекарственных препаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда возрастает важность контроля их безопасности в пострегистрационном периоде.

ЦЕЛЬ. Провести комплексную оценку информации, поступившей в российскую национальную базу фармаконадзора, о зарегистрированных в Российской Федерации нежелательных реакциях при применении биологических лекарственных препаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда для актуализации данных по безопасности этих лекарственных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Изучена информация спонтанных сообщений, поступивших в базу данных «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора в период 2019–2023 гг., о случаях развития нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для заместительной терапии у пациентов с различными формами гемофилии и болезнью Виллебранда.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлено 126 спонтанных сообщений о 129 нежелательных реакциях, возникших при применении биопрепаратов для лечения различных форм гемофилии и болезни Виллебранда (9 групп по анатомо-терапевтически-химической классификации). Отправителями спонтанных сообщений в основном (76,2% случаев) были фармацевтические компании, реже — медицинские организации (12,7%), территориальные органы Росздравнадзора, центры фармаконадзора, дистрибьюторы (11,1%). Наиболее часто поступали сообщения о нежелательных реакциях при использовании эмицизумаба и группы препаратов фактора свертывания крови VIII. Основные клинические проявления нежелательных реакций: гемартрозы, неэффективность лечения, кровоизлияния, кровотечения в месте введения препарата. В 34,1% случаев нежелательные реакции классифицированы как непредвиденные, основными были гемартрозы: 5 (31,3%) случаев при применении эмицизумаба, в 5 (31,3%) случаев — октокога альфа (фактор свертывания крови VIII рекомбинантный). Для лекарственного препарата с международным непатентованным наименованием эмицизумаб зафиксирован 1 случай летального исхода. Сравнение полученных данных с данными международной базы Vigibase показало, что сообщения об аналогичных нежелательных реакциях поступали для всех указанных препаратов.

ВЫВОДЫ. Безопасность биологических лекарственных препаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда требует постоянного контроля со стороны держателей регистрационных удостоверений,

© Д.С. Фокина, О.В. Жукова, А.Л. Хохлов, 2025

производителей лекарственных средств, регуляторных органов. Врачам, назначающим такие лекарственные препараты, необходимо отслеживать специфические геморрагические и тромботические нежелательные реакции, а также возможную неэффективность и, при необходимости, проводить своевременную коррекцию дозы и схемы лечения.

Ключевые слова: гемофилия; болезнь Виллебранда; эмицизумаб; фактор свертывания крови VIII; биологические лекарственные препараты; гемартроз; кровотечение; нежелательные реакции; безопасность лекарственных препаратов; фармаконадзор; спонтанные сообщения; VigiBase

Для цитирования: Фокина Д.С., Жукова О.В., Хохлов А.Л. Безопасность биологических лекарственных препаратов для лечения наследственных коагулопатий: анализ данных национальной российской базы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(2):161–171.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-161-171>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety of Biological Medicinal Products for Hereditary Coagulopathies: An Analysis of the Russian Pharmacovigilance Database

Daria S. Fokina^{1,✉}, Olga V. Zhukova¹, Alexander L. Khokhlov²

¹ Privolzhsky Research Medical University,
10/1 Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950

² Yaroslavl State Medical University,
5 Revolutsionnaya St., Yaroslavl, Russian Federation, 150000

✉ Daria S. Fokina fokina_ds@pimunn.net, dsfokina4@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. With the expanding product range and the introduction of novel biological medicinal products for haemophilia A, haemophilia B, and von Willebrand disease in the Russian pharmaceutical market, post-marketing safety surveillance becomes especially important.

AIM. This study aimed to comprehensively evaluate the data on adverse reactions (ARs) to biological medicinal products for haemophilia A, haemophilia B, and von Willebrand disease reported in the Russian Federation and submitted to the national pharmacovigilance database, with a view to updating the safety data of these medicinal products.

MATERIALS AND METHODS. The study analysed spontaneous reports of ARs to medicinal products used as substitution therapy in various types of haemophilia and von Willebrand disease. The analysis focused on spontaneous reports submitted to the Pharmacovigilance database of the Automated Information System of the Russian Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor) in 2019–2023.

RESULTS. The analysis identified 126 spontaneous reports documenting 129 ARs associated with biological medicinal products for various types of haemophilia and von Willebrand disease (9 groups of medicinal products according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system). The most prolific reporters were pharmaceutical companies (76.2%), whereas healthcare institutions (12.7%) and regional offices of Roszdravnadzor, pharmacovigilance centres, and distributors (11.1%) reported ARs less often. The most frequently reported ARs occurred with emicizumab and medicinal products belonging to the coagulation factor VIII group according to the ATC classification. The most common ARs included haemarthroses, medicinal product ineffectiveness, haemorrhages, and administration site bleeding. Unexpected ARs accounted for 34.1% of cases. The majority of unexpected ARs were haemarthroses, including 5 (31.3%) cases reported with emicizumab and 5 (31.3%) cases associated with octocog alfa (recombinant human coagulation factor VIII). One death was reported with a medicinal product under the International Non-proprietary Name (INN) emicizumab. A comparison of the data obtained

in this study with the data available from the international VigiBase database identified spontaneous reports of similar ARs to all the biological medicinal products analysed.

CONCLUSIONS. Marketing authorisation holders, manufacturers, and regulatory authorities should continuously monitor the safety of biological medicinal products for the treatment of haemophilia A, haemophilia B, and von Willebrand disease. Prescribing doctors should be vigilant about the haemorrhagic and thrombotic ARs specific to these medicinal products, as well as about potential ineffectiveness, and make timely adjustments to the dose and treatment regimen if necessary.

Keywords: haemophilia; von Willebrand disease; emicizumab; coagulation factor VIII; biological medicinal products; haemarthrosis; bleeding; adverse drug reactions; drug safety; pharmacovigilance; spontaneous reports; VigiBase

For citation: Fokina D.S., Zhukova O.V., Khokhlov A.L. Safety of biological medicinal products for hereditary coagulopathies: An analysis of the Russian pharmacovigilance database. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(2):161–171. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-161-171>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare having no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Важнейшим аспектом обеспечения безопасности фармакотерапии является раннее обнаружение и предотвращение возникновения нежелательных реакций (НР), которые являются серьезной проблемой для здравоохранения на глобальном уровне [1]. Во многих странах осложнения, связанные с применением лекарственных препаратов (ЛП), являются причиной более 10–30% от общего числа случаев госпитализации, и на лечение их последствий расходуется от 15 до 20% бюджетных средств медицинских учреждений [2, 3]. Согласно данным США и Великобритании, количество спонтанных сообщений (СС) о НР, ежегодно поступающих в регуляторные органы, достигает, соответственно, 72 и 40 на каждые 100 000 человек [4]. В России среднее число случаев сообщений о НР – 9 на 100 000 человек. У амбулаторных пациентов НР развиваются в 5–10% случаев и являются основной причиной госпитализации в 5% случаев, а среди стационарных пациентов НР встречаются в 10–20% случаев¹ [5].

В последнее время особое внимание уделяется вопросам безопасности биологических ЛП, что связано с выводом на фармацевтический рынок новых препаратов. По данным международного маркетингового агентства DBMR (Data Bridge Market Research), мировой рынок биологи-

ческих ЛП в 2021 г. оценивался в 264 млрд долларов². Биопрепараты применяются, в частности, для лечения таких орфанных заболеваний, как гемофилии А, В³ и болезнь Виллебранда⁴.

Гемофилии А и В являются наследственными заболеваниями, связанными с X-хромосомой, при которых мутация гена фактора свертывания крови VIII и фактора свертывания крови IX соответственно приводит к их дефициту. Распространенность гемофилии в целом оценивается как 1:10 000. Гемофилия А встречается чаще, чем гемофилия В, и составляет 80–85% общего числа случаев⁵. Болезнь Виллебранда – наиболее распространенная наследственная коагулопатия (встречается у 0,5–1% населения), которая проявляется снижением количества или нарушением функции фактора Виллебранда. Примерно у 70% пациентов имеет легкое клиническое течение, у остальных наблюдаются среднетяжелые или тяжелые клинические проявления геморрагического синдрома⁶.

По данным ФКУ «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан» Минздрава России в 2021 г. в Российской Федерации общее количество пациентов с гемофилией А, В и болезнью Виллебранда составляло 11 151 человек, из которых 35,9% – дети⁷. При достаточно редкой распространенности гемофилии А, В и болезни

¹ Фармакоэкономические аспекты побочных эффектов и осложнений лекарственной терапии. <https://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/172>

² Global Biologics Market – Industry Trends and Forecast to 2029.

³ Гемофилия. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2023.

⁴ Болезнь Виллебранда у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2018.

⁵ Гемофилия. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2023.

⁶ Болезнь Виллебранда у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2018.

⁷ Максимкина ЕА. Лекарственное обеспечение пациентов, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, в рамках исполнения программы высокотехнологичных нозологий (ВЗН) и деятельности фонда «Круг добра». <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Maksimkina.pptx>

Виллебранда обеспечение пациентов необходимой терапией требует больших объемов финансирования. Так, в 2023 г. мировой рынок ЛП для лечения этой нозологии оценен DBMR в 12,16 млрд долларов, а к 2031 г. его стоимость может возрасти до 21,84 млрд долларов⁸.

Без своевременного лечения гемофилия А, В и болезнь Виллебранда могут привести к серьезному ухудшению качества жизни, инвалидности, летальному исходу⁹. Применение ЛП для лечения и профилактики этих заболеваний ассоциировано с развитием таких НР, как гиперчувствительность, анафилактические реакции, тромботические осложнения, риски развития сердечно-сосудистых заболеваний, кровоизлияний в суставы [6–8].

В Российской Федерации осуществление фармаконадзора находится под контролем органа исполнительной власти — Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Сообщения о возникновении любых неблагоприятных последствий или неэффективности при применении ЛП поступают в базу данных «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора¹⁰. Интеграция систем фармаконадзора разных стран мира осуществляется Центром мониторинга безопасности лекарственных средств в г. Уппсала (Uppsala Monitoring Centre, UMC), Сотрудничающим центром Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)¹¹. Сведения обо всех зарегистрированных случаях НР, собранные в национальных центрах по контролю за ЛП государств — участников программы ВОЗ по международному мониторингу безопасности лекарственных средств, поступают в международную базу данных VigiBase¹² [9].

Анализ информации о случаях возникновения НР при применении биопрепаратов для наследственных коагулопатий в России и в других странах позволит актуализировать данные по безопасности и своевременно принять необходимые меры для профилактики и минимизации

рисков фармакотерапии этих орфанных заболеваний.

Цель работы — комплексная оценка информации, поступившей в российскую национальную базу фармаконадзора, о зарегистрированных в Российской Федерации нежелательных реакциях при применении биологических лекарственных препаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда для актуализации данных по безопасности этих лекарственных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ информации спонтанных сообщений (СС), поступивших в российскую национальную базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора в период 2019–2023 гг., о случаях развития НР при применении зарегистрированных на территории Российской Федерации ЛП для заместительной терапии у пациентов с гемофилией А, В и болезнью Виллебранда. В анализ включали биопрепараты с международными непатентованными наименованиями (МНН), указанными в Распоряжении Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р¹³. Рассмотрены все СС о НР при применении этих препаратов, поступившие в базу данных в указанный период; дубликаты СС и невалидные сообщения отсутствовали.

Информацию СС о НР при применении биопрепаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда анализировали по годам, типу отправителя, наличию информации о НР в инструкции по медицинскому применению (ИМП) ЛП. При оценке НР определяли предвиденные или непредвиденные¹⁴. К предвиденным относили НР, которые описаны в ИМП, и их возникновение обусловлено фармакологическим действием ЛП. К непредвиденным относили НР, отсутствующие в ИМП рассматриваемых биопрепаратов. НР этого типа, как правило, выявляют только при широком клиническом использовании препаратов. Рассмотрение НР по степени тяжести, оценка сопутствующей терапии и возможного межлекарственного взаимодействия, степени досто-

⁸ <https://www.databridgemarketresearch.com/>

⁹ Гемофилия. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2023.

Болезнь Виллебранда у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2018.

¹⁰ <https://roszdravnadzor.gov.ru/news/16096>

¹¹ <https://who-umc.org/>

¹² <https://vigiaccess.org/>

¹³ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

¹⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

верности причинно-следственной связи «НР–ЛП» в задачи данного исследования не входили.

На следующем этапе проводили сравнительный анализ структуры НР, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с данными специализированного сайта VigiAccess¹⁵ — веб-инструмента для получения обобщенных статистических сведений о НР, информация о которых поступила в международную базу данных VigiBase.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Office 2010 (Excel). Качественные переменные описаны абсолютными (*n*) и относительными (%) величинами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего за период 2019–2023 гг. в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора поступило 126 СС о НР, возникших при приме-

нении биопрепаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда, которые были распределены по 9 группам анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации (табл. 1). Наибольшее количество СС касалось фактора свертывания крови VIII — 56 (44,4%) и эфмороктокога альфа — 27 (21,4%).

В 2019 г. количество зарегистрированных СС было наименьшим (*n*=3), а уже в 2020 г. отмечено 52 сообщения. Всплеск заболеваемости новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в 2020 г., вероятно, мог послужить стимулом к увеличению объема репортирования о НР у пациентов с коагулопатиями (гемофилия А, В и болезнь Виллебранда). Согласно результатам исследования Ю.А. Шатохина и соавт. (2021), при COVID-19 в первую очередь поражается свертывающая система крови, нарушается коагуляция, что может приводить к возникновению клинически значимых тромботических осложнений [10].

Таблица 1. Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда по году поступления в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора в 2019–2023 гг.

Table 1. Breakdown of spontaneous reports of adverse reactions to medicinal products for haemophilia A, haemophilia B, and von Willebrand disease by year of submission to the Pharmacovigilance database of the Automated Information System of the Russian Federal Service for Surveillance in Healthcare in 2019–2023

Лекарственный препарат (по анатомо-терапевтически-химической классификации) <i>Medicinal product (Anatomical Therapeutic Chemical classification system)</i>	Количество сообщений, ед. (%) <i>Number of spontaneous reports, pcs (%)</i>				
	2019	2020	2021	2022	2023
Антиингибиторный коагулянтный комплекс <i>Anti-inhibitor coagulant complex</i>	–	4 (7,7)	1 (2,4)	1 (4,6)	–
Нонаког альфа <i>Nonacog alfa</i>	–	1 (1,9)	–	–	–
Фактор свертывания крови VIII <i>Coagulation factor VIII</i>	1 (33,3)	15 (28,8)	28 (68,3)	11 (50,0)	1 (12,5)
Фактор свертывания крови VIII рекомбинантный <i>Recombinant coagulation factor VIII</i>	1 (33,3)	2 (3,8)	1 (2,4)	3 (13,6)	1 (12,5)
Фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда <i>Coagulation factor VIII + von Willebrand factor</i>	–	–	–	–	–
Фактор свертывания крови IX <i>Coagulation factor IX</i>	–	–	–	3 (13,6)	4 (50)
Эмицизумаб <i>Emicizumab</i>	1 (33,3)	7 (13,6)	6 (14,8)	1 (4,6)	1 (12,5)
Эптаког альфа (активированный) <i>Activated eptacog alfa</i>	–	4 (7,7)	1 (2,4)	–	–
Эфмороктоког альфа <i>Efmoroctocog alfa</i>	–	19 (36,5)	4 (9,7)	3 (13,6)	1 (12,5)
Итого / <i>Total</i>	3	52	41	22	8

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. «–» — спонтанные сообщения отсутствовали.

Note. –, no spontaneous reports.

¹⁵ <https://www.vigiaccess.org/>

На следующем этапе исследования провели оценку распределения СС о возникновении НР по типу отправителя (табл. 2). Результаты анализа показали, что в 76,2% случаев отправителями СС были фармацевтические компании, в 12,7% – медицинские организации, в 11,1% – территориальные органы Росздравнадзора, центры фармаконадзора, а также дистрибьюторы.

Наибольшее число СС о НР, поступивших от фармацевтических компаний, зарегистрировано для фактора свертывания крови VIII ($n=50$), эфмороктокога альфа ($n=27$) и эмицизумаба ($n=14$). Медицинские организации подавали наибольшее число СС о НР для эптакога альфа ($n=6$), антиингибиторного антикоагулянтного комплекса ($n=5$) и фактора свертывания крови VIII ($n=5$).

На следующем этапе исследования НР были распределены на предвиденные и непредвиден-

ные. В одном СС могло быть указано несколько НР, которые развились на фоне применения ЛП для лечения различных форм гемофилии и болезни Виллебранда, общее число выявленных НР – 129.

Установлено, что 34,1% НР были непредвиденными, то есть не зафиксированы в ИМП (табл. 3). Наибольшее число непредвиденных реакций развивалось на фоне применения ЛП с МНН эмицизумаб ($n=13$, 29,5%), фактор свертывания крови VIII ($n=12$, 27,3%), фактор свертывания крови VIII рекомбинантный ($n=10$, 22,7%) и антиингибиторный коагулянтный комплекс ($n=4$, 9,1%). Для остальных ЛП, кроме фактора свертывания крови VIII + фактора Виллебранда и эптакога альфа, были выявлены только единичные случаи развития непредвиденных НР.

Таблица 2. Распределение по типу отправителя спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда (по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора в 2019–2023 гг.)

Table 2. Breakdown of spontaneous reports of adverse reactions to medicinal products for haemophilia A, haemophilia B, and von Willebrand disease submitted to the Pharmacovigilance database of the Automated Information System of the Russian Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor) in 2019–2023 by reporter type

Лекарственный препарат (по анатомо-терапевтическо- химической классификации) <i>Medicinal product (Anatomical Therapeutic Chemical classification system)</i>	Количество сообщений, ед. (%) <i>Number of spontaneous reports, pcs (%)</i>			
	Фармацевтические компании <i>Pharmaceutical companies</i>	Медицинские организации <i>Healthcare institutions</i>	Территориальные органы Росздравнадзора <i>Regional offices of Roszdravnadzor</i>	Другое (дистрибьюторы) <i>Other (distributors)</i>
Антиингибиторный коагулянтный комплекс <i>Anti-inhibitor coagulant complex</i>	1 (1,0)	5 (31,3)	–	–
Нонаког альфа <i>Nonacog alfa</i>	–	–	1 (10,0)	–
Фактор свертывания крови VIII <i>Coagulation factor VIII</i>	48 (50,0)	5 (31,3)	1 (10,0)	2 (50,0)
Фактор свертывания крови VIII рекомбинантный <i>Recombinant coagulation factor VIII</i>	3 (3,1)	1 (6,1)	3 (30,0)	1 (25,0)
Фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда <i>Coagulation factor VIII + von Willebrand factor</i>	–	–	–	–
Фактор свертывания крови IX <i>Coagulation factor IX</i>	3 (3,1)	–	4 (40,0)	–
Эмицизумаб <i>Emicizumab</i>	14 (14,6)	–	1 (10,0)	1 (25,0)
Эптаког альфа (активированный) <i>Activated eptacog alfa</i>	–	5 (31,3)	–	–
Эфмороктоког альфа <i>Efmoroctocog alfa</i>	27 (28,2)	–	–	–
Итого / <i>Total</i>	96	16	10	4

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. «–» – спонтанные сообщения отсутствовали.

Note. –, no spontaneous reports.

Поступление большого количества СС с информацией о непредвиденных НР для группы ЛП «фактор свертывания крови VIII» может быть связано с высокой частотой его применения: этот ЛП представлен 9 торговыми наименованиями, зарегистрированными в Российской Федерации¹⁶, и используется при наиболее распространенной форме гемофилии А, а также с возможными индивидуальными реакциями организма. Среди всех ЛП для лечения гемофилии А фактор свертывания крови VIII самый востребованный — по объему натурального потребления он занимает первое место среди плазматических и рекомбинантных факторов¹⁷. Эмицизумаб применяют для терапии пациентов с ингибиторной формой гемофилии А¹⁸ [11], которая не поддается эффективной терапии факторами свертывания крови VIII. Результаты

анализа данных EudraVigilance за 2021 г., проведенные М. Abbattista и соавт. (2023), показали, что при использовании с МНН эмицизумаб и группы ЛП «фактор свертывания крови VIII» наиболее часто регистрировали геморрагические и тромботические НР: для эмицизумаба они составили 232 и 24 случая, для фактора свертывания крови VIII — 275 и 9 случаев соответственно. Исследователи отметили высокий риск тромботических осложнений у пациентов с гемофилией А, особенно во время незаместительной терапии эмицизумабом. Причем частота геморрагических нежелательных явлений была ниже для эмицизумаба, чем для группы ЛП «фактор свертывания крови VIII» [12].

Для ЛП с МНН октоког альфа (входит в группу ЛП «фактор свертывания крови VIII рекомбинантный») и эмицизумаб было отмечено

Таблица 3. Структура нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда (по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора в 2019–2023 гг.)

Table 3. Breakdown of adverse reactions to medicinal products for haemophilia A, haemophilia B, and von Willebrand disease by type (according to the spontaneous reports submitted to the Pharmacovigilance database of the Automated Information System of the Russian Federal Service for Surveillance in Healthcare in 2019–2023)

Лекарственный препарат (по анатомо-терапевтическо-химической классификации) <i>Medicinal product (Anatomical Therapeutic Chemical classification system)</i>	Нежелательные реакции, ед. (%) <i>Adverse reactions, pcs (%)</i>	
	Предвиденные <i>Expected</i>	Непредвиденные <i>Unexpected</i>
Антиингибиторный коагулянтный комплекс <i>Anti-inhibitor coagulant complex</i>	2 (2,4)	4 (9,1)
Нонаког альфа <i>Nonacog alfa</i>	0	1 (2,3)
Фактор свертывания крови VIII <i>Coagulation factor VIII</i>	39 (45,9)	12 (27,3)
Фактор свертывания крови VIII рекомбинантный <i>Recombinant coagulation factor VIII</i>	6 (7,0)	10 (22,7)
Фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда <i>Coagulation factor VIII + von Willebrand factor</i>	0	0
Фактор свертывания крови IX <i>Coagulation factor IX</i> Эмицизумаб <i>Emicizumab</i>	4 (4,7)	3 (6,8)
Эптаког альфа (активированный) <i>Activated eptacog alfa</i>	3 (3,5)	13 (29,5)
Эфмороктоког альфа <i>Efmorococog alfa</i>	5 (5,9)	0 (0,0)
Антиингибиторный коагулянтный комплекс <i>Anti-inhibitor coagulant complex</i>	26 (30,6)	1 (2,3)
Итого / <i>Total</i>	85	44

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. «–» — спонтанные сообщения отсутствовали.

Note. –, no spontaneous messages.

¹⁶ <https://grls.minzdrav.gov.ru>

¹⁷ <https://pharmvestnik.ru/content/articles/Farmstandart-vyshel-na-rynok-faktorov-svertyvaniya-krovi.html>

¹⁸ Гемофилия. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2023.

наибольшее количество гемартрозов среди непредвиденных НР — по 5 случаев относительно всех зафиксированных случаев НР для каждого МНН по отдельности, что составляет по 31,3% (5/16) соответственно (табл. 4). По данным, поступившим в VigiBase, при применении октокога альфа гемартрозы развивались довольно часто — в 27,93% (2033/7285) случаев, при использовании эмицизумаба — реже, в 4,8% (275/5712) случаев.

При различных формах гемофилии и болезни Виллебранда патологические процессы в суставах вызывают поражения, обусловленные рецидивирующими гемартрозами из-за возникающих в них микрокровоизлияний. Частые кровоизлияния в крупные суставы, несущие основную опорную и двигательную функции, являются причиной развития деформирующих артрозов и анкилозов суставов, инвалидизации пациентов [13, 14]. Поэтому одной из задач терапии гемофилии является предотвращение кровоизлияний, в том числе в суставы¹⁹. То,

что гемартрозы фиксируются как НР, может быть связано как с неэффективностью данного ЛП для конкретного пациента, так и с нерациональным режимом дозирования [15].

Применение профилактической терапии у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми степенями гемофилии привело к значительному снижению риска кровоизлияний и развития артропатии, в отличие от лечения по требованию [16]. Контроль результативности профилактического подхода проводят по клиническим (более 2-х эпизодов спонтанных гемартрозов в год, появление признаков хронического синовита или прогрессирование артропатии, возникновение жизнеугрожающих кровотечений) и лабораторным критериям (остаточная активность фактора свертывания крови VIII перед следующим введением препарата (должна быть не ниже 1%), контроль наличия ингибитора)²⁰.

Терапия антиингибиторным коагулянтным комплексом по информации СС базы данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора была

Таблица 4. Лекарственные препараты для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда, при применении которых зарегистрировано наибольшее количество непредвиденных нежелательных реакций (по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора в 2019–2023 гг.)

Table 4. Medicinal products for haemophilia A, haemophilia B, and von Willebrand disease with the highest number of unexpected adverse reactions (according to spontaneous reports submitted to the Pharmacovigilance database of the Automated Information System of the Russian Federal Service for Surveillance in Healthcare in 2019–2023)

Лекарственный препарат <i>Medicinal product</i>	Непредвиденные нежелательные реакции <i>Unexpected adverse reactions</i>	Количество случаев, ед. <i>Number of cases, pcs</i>
Антиингибиторный коагулянтный комплекс <i>Anti-inhibitor coagulant complex</i>	Неэффективность / <i>Ineffectiveness</i>	4
Октоког альфа <i>Octocog alfa</i>	Гемартроз / <i>Haemarthrosis</i>	5
	Кровоизлияния / <i>Haemorrhages</i>	2
Фактор свертывания крови VIII <i>Coagulation factor VIII</i>	Инфаркт миокарда / <i>Myocardial infarction</i>	4
	Тромбоз глубоких вен / <i>Deep vein thrombosis</i>	2
	Диплопия / <i>Diplopia</i>	1
	Кровоизлияние внутримозговое / <i>Intracranial haemorrhage</i>	1
	Простые парциальные припадки / <i>Simple partial seizures</i>	1
Эмицизумаб <i>Emicizumab</i>	Гемартроз / <i>Haemarthrosis</i>	5
	Кровотечение после и/или во время процедуры / <i>Bleeding after/during the procedure</i>	3
	Повреждение сустава / <i>Joint injury</i>	2
	Гепатит С / <i>Hepatitis C</i>	2
	Смерть / <i>Death</i>	1

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

¹⁹ Гемофилия. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2023.

²⁰ Там же.

неэффективна в 66,7% случаев (4 из 6 НР, зафиксированных для данного МНН). В базе данных VigiBase для данного ЛП зарегистрировано 6,52% (84/1289) случаев неэффективности. Неэффективность может быть связана с индивидуальными особенностями организма пациента или с неправильно подобранной дозировкой ЛП²¹.

Для группы ЛП «фактор свертывания крови VIII» из 51 сообщения, поступившего в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, в 4 (7,9%) случаях сообщалось о развитии инфаркта, в 1 (2,0%) случае — внутримозгового кровоизлияния. По данным VigiBase среди всех НР при применении ЛП с МНН фактор свертывания крови VIII ($n=3304$) выявлено 11 (0,33%) случаев инфаркта. Данные других исследований также описывают случаи развития таких осложнений при применении препаратов для лечения наследственных коагулопатий. Так, A.D. Shapiro и соавт. (2022) обобщили сведения о распространенности кровотечений и тромботических осложнений у пациентов с различными формами гемофилии по данным 83 публикаций результатов исследований 2005–2022 гг. Показано, что у пациентов мужского пола с гемофилией на фоне проводимой фармакотерапии чаще, чем в популяции в целом, встречаются инфаркт миокарда (0,8 vs 0,3%), артериальный (12,1 vs 5,9%) и венозный (4,4 vs 1,1%) тромбозы, ишемический инсульт (4,7% vs 2,7%) [17]. В другом исследовании были проанализированы данные о НР, зафиксированных в период 2018–2022 гг., при применении фактора свертывания крови VIII в США. По полученным данным фармаконадзора определили, что доля тромботических НР среди всех НР составила 1,44% (134 из 9324) для группы ЛП «фактор свертывания крови VIII» [18].

Для зарегистрированных в базе данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора случаев возникновения гепатита С ($n=2$; 12,5%) маловероятна связь с применением ЛП эмицизумаб, биспецифичного гуманизированного моноклонального антитела на основе иммуноглобулина G4, который не является препаратом крови. Прямой зависимости возникновения гепатита С с применением ЛП эмицизумаба выявлено не было. Однако может возникнуть снижение качества жизни пациентов с таким коморбидным состоянием. По данным общенационального исследования, проведенного в 2018–2019 гг.

в Нидерландах [19], качество жизни пациентов с гемофилией, излеченных от гепатита С, при оценке с помощью опросника RAND-36 было ниже качества жизни пациентов с гемофилией, не имевших в анамнезе этого заболевания.

Для ЛП с МНН эмицизумаб зафиксирован 1 случай летального исхода, СС было передано фармацевтической компанией в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора; данных о наличии или отсутствии причинно-следственной связи «НР–ЛП» от Росздравнадзора по поводу этого случая получено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной комплексной оценки 126 СС о НР применяющихся биологических ЛП для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда, поступивших в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора в 2019–2023 гг., установили, что НР развивались при применении ЛП 9 МНН (по АТХ-классификации). Наибольшее количество СС касалось фактора свертывания крови VIII (44,4%) и эфморектокога альфа (21,4%), что, вероятно, связано с наибольшей частотой применения данных ЛП. Большинство СС (76,2%) поступило от фармацевтических компаний.

Среди выявленных НР ($n=129$) непредвиденными (не указаны в ИМП) были 34,1% случая. Наибольшее количество непредвиденных НР зарегистрировано для 4 МНН ЛП: октокога альфа (гемартроз, кровоизлияние), фактор свертывания крови VIII (инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен и др.), эмицизумаб (гемартроз, кровотечение, повреждение сустава и др.), антиингибиторный коагулянтный комплекс (неэффективность). На данную информацию рекомендуется обратить внимание медицинским работникам, держателям регистрационных удостоверений, производителям данных биологических ЛП, представителям регуляторных органов.

Своевременное выявление проблем безопасности биопрепаратов для лечения наследственных коагулопатий, актуализация данных возможных НР в инструкциях по их медицинскому применению, экспертный анализ случаев развития НР у пациентов и принятие соответствующих мер по минимизации рисков позволят повысить эффективность и безопасность проводимой терапии.

²¹ Там же.

Литература / References

- Зырянов СК, Затолочина КЭ, Казаков АС. Актуальные вопросы обеспечения безопасности пациентов: роль фармаконадзора. *Общественное здоровье*. 2022;2(3):25–34. Zuryanov SK, Zatolochina KE, Kazakov AS. Current patient safety issues: The role of pharmacovigilance. *Public Health*. 2022;2(3):25–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2021-2-3-25-34>
- Tajani BB, Maheswari E, Maka VV, Nair AS. Adverse drug reactions and drug-related problems with supportive care medications among the oncological population. *Discov Oncol*. 2024;15(1):416. <https://doi.org/10.1007/s12672-024-01300-w>
- Qing-ping S, Xiao-dong J, Feng D, Yan L, Mei-ling Y, Jin-xiu Z, Shu-qiang Z. Consequences, measurement, and evaluation of the costs associated with adverse drug reactions among hospitalized patients in China. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:73. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-73>
- Таубэ АА. Управление и экономика фармации надлежащая практика фармаконадзора в медицинских организациях. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2022;(2):35–42. Taube AA. Pharmacy management and economics good pharmacovigilance practice in medical organizations. *Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues*. 2022;(2):35–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.34907/JPAI.2022.55.18.005>
- Асеская ИЛ, Поливанов ВА, Зырянов СК. Изучение нежелательных реакций с летальными исходами при применении лекарственных препаратов: методологические подходы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):381–95. Asetskaya IL, Polivanov VA, Zuryanov SK. Methodological approaches to studying fatal adverse drug reactions. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):381–95 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-381-395>
- Авдеева ЖИ, Солдатов АА, Бондарев ВП, Мосягин ВД, Меркулов ВА. Лекарственные препараты фактора VIII, актуальные вопросы разработки, клинического исследования и применения (часть 2). *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021;21(2):97–107. Avdeeva Zhi, Soldatov AA, Bondarev VP, Mosyagin VD, Merkulov VA. Factor VIII products: Key aspects of development, clinical research and use (part 2). *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021;21(2):97–107 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-21-2-97-107>
- Günyel B, Bulakçı M, Başkent G, Ünüvar A. The Health-related quality of life scores and joint health in children and young adults with hemophilia. *Türk J Pediatr*. 2024;66(6):737–45. <https://doi.org/10.24953/turkjpdiatr.2024.5195>
- Camelo RM, Caram-Deelder C, Duarte BP, Moura MCB, Costa NCM, Costa IM, et al. Cardiovascular risk scores among asymptomatic adults with haemophilia. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(9):e20230004. <https://doi.org/10.36660/abc.20230004>
- Шубникова ЕВ. Пострегистрационный фармаконадзор: обзор открытых источников получения данных по безопасности лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(3):309–30. Shubnikova EV. Postmarketing surveillance: Review of open sources of drug safety data. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(3):309–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-309-330>
- Шатохин ЮВ, Снежко ИВ, Рябикина ЕВ. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(2):6–15. Shatohin YuV, Snezhko IV, Ryabikina EV. Violation of hemostasis in coronavirus infection. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):6–15 (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15>
- Андреева ТА, Жарков ПА, Зозуля НИ, Зоренко ВЮ, Константинова ВН, Лебедев ВВ и др. Методические рекомендации по ведению больных гемофилией А, получающих эмицизумаб. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(2):267–80. Andreeva TA, Zharkov PA, Zozulya NI, Zorenko VYu, Konstantinova VN, Lebedev VV, et al. Management of patients with hemophilia A on emicizumab prophylactic treatment: Recommendation from Russian experts. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2022;67(2):267–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-267-280>
- Abbattista M, Ciavarella A, Noone D, Peyvandi F. Hemorrhagic and thrombotic adverse events associated with emicizumab and extended half-life factor VIII replacement drugs: EudraVigilance data of 2021. *J Thromb Haemost*. 2023;21(3):546–52. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2023.01.010>
- Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2112–21. <https://doi.org/10.1111/jth.15444>
- Ghosh S, Tory SS, Nazneen H, Farhad N, Islam S, Hasan MJ, Biswas AR. Functional evaluation of joint in moderate to severe hemophilia patients treated with on-demand factor replacement: Insights from a single hemophilia treatment center in Bangladesh. *Egypt J Intern Med*. 2024;36:94. <https://doi.org/10.1186/s43162-024-00359-9>
- Зозуля НИ, Васильева СА, Меликян АЛ, Кокхно АВ, Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений при гематологических заболеваниях. В кн.: Паровичникова ЕН, Галстян ГМ, ред. *Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови*. М.: Издательский дом «Практика»; 2024. С. 145–56. Zozulya NI, Vasilieva SA, Melikyan AL, Kokhno AV, Prevention, diagnosis and treatment of hemorrhagic complications in hematological diseases. In: Parovichnikova EN, Galstyan GM, eds. *Concomitant therapy in the treatment of diseases of the blood system*. Moscow: Publishing House "Praktika"; 2024. P. 145–56 (In Russ.).
- Войцеховский ВВ, Заболотских ТВ, Шаранда ТВ, Есенина ТВ, Батурская ИП, Филатова ЕА и др. Применение препарата «Адвейт» для лечения больных гемофилией А. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2020;(77):77–86. Voytsekhovskiy VV, Zabolotskikh TV, Sharanda TV, Esenina TV, Baturskaya IP, Filatova EA, et al. Application of Advate® for the treatment of patients with hemophilia A. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2020;(77):77–86 (In Russ.). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-77-86>
- Shapiro AD, Hardesty BM, Peyvandi F, Iorio A. Prevalence of selected bleeding and thrombotic events in persons with hemophilia versus the general population: A scoping review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;7(1):100007. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2022.100007>
- Cho H, Yoo KY, Shin JY, Lee EK, Choi B. Comparison of thrombotic adverse events in patients treated with factor VIII products and emicizumab using the 2018–2022 US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System data. *J Thromb Haemost*. 2024;22(6):1640–8. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2024.02.009>
- Isfordink CJ, Gouw SC, van Balen EC, Hassan S, Beckers EAM, van der Bom JG, et al. Hepatitis C virus in hemophilia: Health-related quality of life after successful treatment in the sixth hemophilia in the Netherlands study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(8):e12616. <https://doi.org/10.1002/rth2.12616>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.С. Фокина — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ информации спонтанных сообщений, интерпретация полученных результатов, написание текста рукописи; О.В. Жукова — концепция и дизайн

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Daria S. Fokina conceptualised and designed the study; collected, analysed, and interpreted the information from spontaneous reports of adverse reactions; and drafted the manuscript. Olga V. Zhukova conceptualised and

исследования, написание текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; А.Л. Хохлов – редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Соответствие принципам этики. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку были проанализированы обезличенные данные, и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

designed the study, drafted the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication. *Alexander L. Khokhlov* edited the manuscript and approved the final version for publication.

Ethics approval. According to the authors, the analysis was based on previously published anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this study was exempt from ethics approval.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Фокина Дарья Сергеевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3937-7617>

Жукова Ольга Вячеславовна, д-р фарм. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-1346>

Хохлов Александр Леонидович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Поступила 20.11.2024

После доработки 28.02.2025

Принята к публикации 21.03.2025

Daria S. Fokina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3937-7617>

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Pharm), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-1346>

Alexander L. Khokhlov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Received 20 November 2024

Revised 28 February 2025

Accepted 21 March 2025