



Нерешенные вопросы лечения взрослых пациентов с гемофилией А

Н.И. Зозуля[✉], О.С. Димитриева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Достаточная обеспеченность препаратами факторов свертывания крови позволила существенно повысить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов с гемофилией. Однако сохраняются определенные трудности в лечении заболевания.

Цель. Проанализировать текущие терапевтические подходы и выявить основные нерешенные вопросы терапии пациентов с гемофилией А.

Материалы и методы. Проведен онлайн-опрос 100 взрослых пациентов с гемофилией А.

Результаты. Более 1/2 (59%) опрошенной выборки – пациенты в возрасте от 19 до 40 лет с тяжелой формой заболевания, 73% респондентов получают заместительную терапию плазматическими факторами, 42% пациентов вводят препараты 3 раза в неделю и чаще. Более 1/2 пациентов с гемофилией А во всех возрастных группах отмечают сохранение болей и ограничение подвижности суставов, у 70% пациентов частота кровотечений в суставы – 4 раза и более за последний год, 47% пациентов с гемофилией А частично удовлетворены или не удовлетворены своим состоянием здоровья, 92% пациентов хотели бы улучшить качество жизни. При этом около 1/3 пациентов хотели бы уменьшить частоту введения препаратов. Более 40% опрошенных не посещали гематолога в течение года, 85% не проводят регулярный лабораторный мониторинг.

Заключение. Результаты опроса демонстрируют необходимость изменения подходов в терапии и внедрении инновационных препаратов для лечения пациентов с гемофилией.

Ключевые слова: гемофилия А, кровотечение, артропатия, концентрат фактора свертывания крови VIII, качество жизни

Для цитирования: Зозуля Н.И., Димитриева О.С. Нерешенные вопросы лечения взрослых пациентов с гемофилией А. Терапевтический архив. 2022;94(1):77–82. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201321

ORIGINAL ARTICLE

Unsolved issues of treatment of adult patients with hemophilia A

Nadezhda I. Zozulya[✉], Oksana S. Dimitrieva

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Sufficient supply of coagulation factors products has significantly improved life quality and expectancy in patients with hemophilia. Certain difficulties, however, persist when it comes to the treatment of the disease.

Aim. To analyze current therapeutic approaches and identify major unsolved issues in the treatment of patients with hemophilia A.

Materials and methods. An online survey of 100 adult patients with hemophilia A was held.

Results. More than a half of the surveyed sample (59%) are patients aged 19 to 40 with the severe form of the disease, 73% of respondents receive a replacement therapy with plasmatic factors, 42% of patients inject drugs 3 times a week or more. More than a half of all age groups with hemophilia have persistent pain and limited joint mobility, in 70% of the patients, bleeding into the joints occurred 4 or more times within the past year, 47% of the patients with hemophilia A are partially satisfied or dissatisfied with their state of health, 92% of the patients would like to improve their quality of life. At the same time, about 1/3 of the patients would like to reduce the frequency of drug administration. More than 40% of the respondents did not visit a hematologist during the year, 85% do not conduct regular laboratory monitoring.

Conclusion. The survey results demonstrate numerous areas of potential change pertaining to the approaches towards therapy and to the innovative drugs for the treatment of patients with hemophilia.

Keywords: hemophilia A, bleeding, arthropathy, concentrate of clotting factor VIII

For citation: Zozulya NI, Dimitrieva OS. Unsolved issues of treatment of adult patients with hemophilia A. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(1):77–82. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201321

Введение

Жизнь людей с гемофилией значительно изменилась за последние несколько десятилетий. В прошлом частые эпизоды кровотечений, инвалидизирующие артропатии существенно снижали качество и продолжительность жизни пациентов с гемофилией. С появлением заместительной терапии (ЗТ) концентратами факторов свертывания крови (ФСК) у пациентов появилась возможность получать полноценную медицинскую помощь. Достаточ-

ная обеспеченность препаратами факторов свертывания крови в рамках государственной программы высокозатратных нозологий значительно повысила качество и продолжительность жизни пациентов с гемофилией в России за последние 15 лет [1]. Однако, несмотря на достижения в терапии, остаются нерешенными вопросы лечения данной когорты пациентов.

Цель исследования – проанализировать текущие подходы к терапии взрослых пациентов с гемофилией А, выя-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Зозуля Надежда Ивановна – д-р мед. наук, зав. отд. коагулопатий. Тел.: +7(916)299-33-62; e-mail: zozulya.n@blood.ru; ORCID: 0000-0001-7074-0926

Димитриева Оксана Сергеевна – врач-гематолог отд. коагулопатий. ORCID: 0000-0001-6430-1740

[✉]Nadezhda I. Zozulya. E-mail: zozulya.n@blood.ru; ORCID: 0000-0001-7074-0926

Oksana S. Dimitrieva. ORCID: 0000-0001-6430-1740

вить имеющиеся нерешенные проблемы и возможные пути их решения.

Материалы и методы

В исследование включены 100 пациентов с гемофилией А различной степени тяжести старше 18 лет, проживающих в Москве и Московской области.

Пациентам было предложено онлайн ответить на 14 основных и 9 уточняющих вопросов относительно их заболевания по методике CAWI (Computer Assisted Web Interviewing). Опрос и статистическая обработка проводились при поддержке компании IQVIA. Вопросы респондентам указаны в **табл. 1**.

Результаты ответов анализировались как в общей группе пациентов, так и в подгруппах в зависимости от возраста (19–30, 31–40, 41–50 лет, 51 год и старше) и тяжести заболевания (тяжелая, средняя, легкая). Средний возраст пациентов составил 40 лет. Возрастное распределение больных представлено в **табл. 2**.

У большей части (70%) пациентов, включенных в опрос, была диагностирована гемофилия А тяжелой формы. Средняя форма тяжести отмечалась у 21, легкая форма – у 9 пациентов.

Результаты

Общая оценка состояния здоровья

В общей группе пациентов около 1/2 (47%) отмечали недостаточную удовлетворенность состоянием своего здоровья: 5% были им совершенно не удовлетворены, 7% – скорее не удовлетворены, 35% – удовлетворены частично. Наименьшая удовлетворенность состоянием здоровья отмечена в группе пациентов с тяжелой формой гемофилии А: ответы «совершенно не удовлетворен», «скорее не удовлетворен», «частично удовлетворен» были получены у 57% пациентов данной группы. Также отмечалась более низкая удовлетворенность состоянием здоровья у пациентов более старших возрастных групп по сравнению с более молодыми пациентами. Если в группах 19–30 и 31–40 лет неполную удовлетворенность состоянием здоровья отмечали 44 и 38% пациентов, то в группах 41–50 и старше 50 лет – 55 и 59% соответственно (**рис. 1**).

ЗТ препаратами фактора VIII

По данным опроса, 97% пациентов получали ЗТ препаратами фактора VIII. Не получали специфической ЗТ только 3% пациентов с легкой формой заболевания.

При этом 73% пациентов получали терапию плазматическими препаратами фактора VIII, остальные 27% – рекомбинантными препаратами. Примерно 1/2 (52%) пациентов, которым назначена терапия плазматическими факторами VIII, отмечали смену получаемых препаратов.

Большинство (78%) пациентов вводили препараты фактора VIII самостоятельно, еще 11% пациентов в этом помогали родственники, только 10% пациентов для введения препарата обращались в медицинское учреждение или к медицинской сестре.

Режим введения препарата по требованию использовали 22% пациентов, остальные получали терапию в режиме профилактики. Интервалы между введениями препарата в режиме профилактики существенно различались: более 1/3 (38%) пациентов получали препарат 3 раза в неделю, 28% пациентов – 2 раза в неделю, 8% пациентов – 1 раз в неделю, 4% пациентов – более 3 раз в неделю (**рис. 2**).

Из причин неудовлетворенности получаемым лечением пациенты отмечали большой объем введения и слишком частые инфузии.

Таблица 1. Опросник для пациентов с гемофилией А
Table 1. Questionnaire for patients with hemophilia A

1. Как Вы оцениваете свое состояние здоровья (связанное с заболеванием гемофилии А) по 5-балльной шкале?
 - 1.1. Получаете ли Вы специфическую ЗТ концентратами факторов свертывания крови?
2. Терапию каким препаратом фактора VIII Вы получаете в настоящий момент?
 - 2.1. Вы отметили, что получаете терапию плазматическим фактором. Скажите, какой именно препарат плазматического фактора Вы применяете?
 - 2.2. Укажите, пожалуйста, как Вы обычно вводите препарат для лечения гемофилии А?
 - 2.3. Укажите, пожалуйста, частоту введения препарата.
 - 2.4. Укажите, пожалуйста, удовлетворены ли Вы получаемым препаратом?
 - 2.4.1. Укажите, пожалуйста, причины неудовлетворенности препаратом?
3. В течение года приходилось ли Вам принимать обезболивающие препараты в связи с болевыми ощущениями в области суставов?
4. В течение года испытывали ли Вы ограничения подвижности суставов?
5. Укажите частоту возникновения эпизодов кровотечений (в суставы, мышцы, мягкие ткани и т.д.) в течение последнего года.
6. Укажите, были ли у Вас кровотечения при травмах за последний год?
7. Укажите, получали ли Вы специфическую ЗТ концентратами факторов свертывания крови при травме?
8. Каким образом Вы останавливали кровотечения при травме?
9. Проводились ли Вам хирургические вмешательства за последний год?
 - 9.1. Укажите, были ли у Вас кровотечения при проведении хирургических вмешательств за последний год?
 - 9.2. Укажите, получали ли Вы специфическую ЗТ концентратами факторов свертывания крови при проведении хирургических вмешательств?
10. Укажите, пожалуйста, причины посещения в течение года врача-гематолога.
11. Были ли у Вас госпитализации в стационар за последний год? Если да, укажите, пожалуйста, причины госпитализации.
 - 11.1. Укажите, пожалуйста, общее количество госпитализаций (независимо от причины) за последний год.
12. Укажите среднюю продолжительность госпитализации в течение года.
13. Укажите, какими из перечисленных физических активностей Вы занимаетесь.
14. Укажите, что могло бы быть улучшено для повышения качества Вашей жизни?

Табл. 2. Характеристика пациентов с гемофилией А по возрастным группам

Table 2. Characteristics of patient with hemophilia A by age groups

Возраст, лет	Число пациентов, %
19–30	25
31–40	34
41–50	22
≥51	19

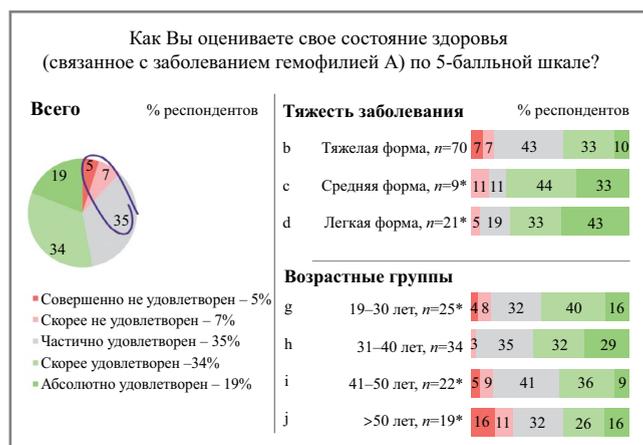


Рис. 1. Оценка состояния здоровья пациентов с гемофилией А.

*Малые выборки пациентов (n<30).

Fig. 1. Health status in patients with hemophilia A.

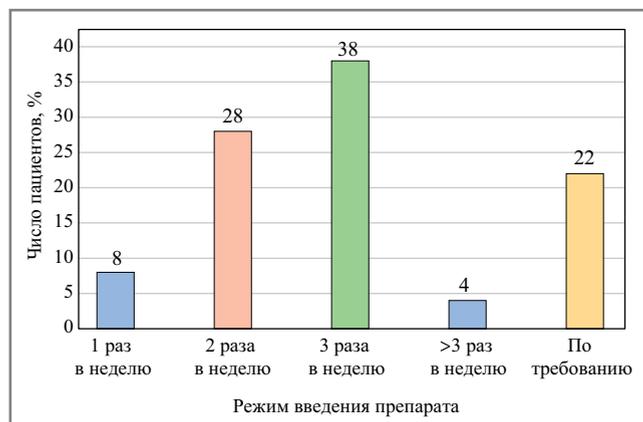


Рис. 2. Режим введения препарата.

Fig. 2. Regimen of drug administration.

Состояние опорно-двигательного аппарата

Более 1/2 пациентов в общей группе в течение последнего года испытывали боли в суставах умеренной (26%) или выраженной (47%) тяжести. При анализе результатов в подгруппах в зависимости от тяжести заболевания выявлено, что боли умеренной или выраженной тяжести в группе пациентов с тяжелой формой гемофилии А испытывали 82% пациентов, со среднетяжелой формой заболевания –

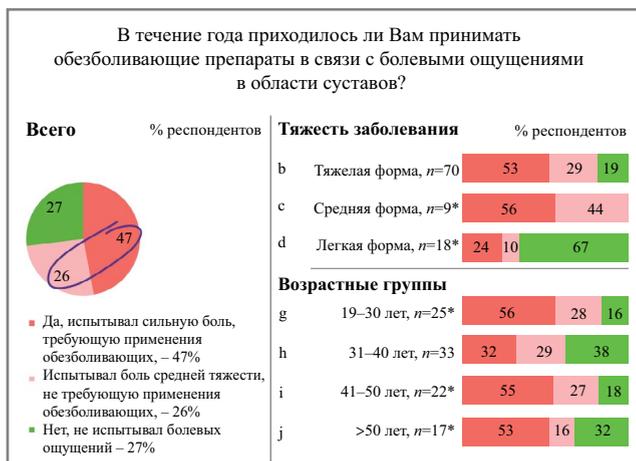


Рис. 3. Оценка болевых ощущений в области суставов.

*Малые выборки пациентов (n<30).

Fig. 3. Patients experiencing joint pain.

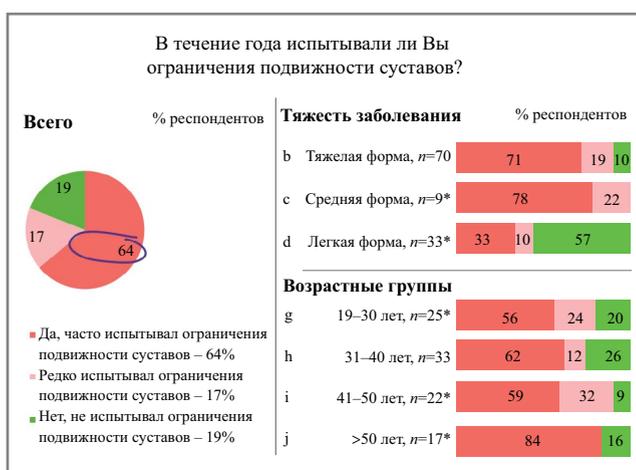


Рис. 4. Оценка диапазона подвижности суставов.

*Малые выборки пациентов (n<30).

Fig. 4. Patients reporting joint range of motion.

100% пациентов, а в группе с легкой формой заболевания – только 34% пациентов (рис. 3).

Также выявлена высокая частота ограничений подвижности суставов: в общей группе они отмечались у 64% пациентов. Для этого параметра также отмечалась зависимость от тяжести заболевания: наибольшие ограничения подвижности отмечали 71% пациентов с тяжелой формой гемофилии, 78% – со среднетяжелой и только 33% пациентов с легкой формой (рис. 4).

Частота эпизодов кровотечений

Средняя частота эпизодов кровотечений в общей группе составила 1,4 раза в месяц. В общей группе частота возникновения кровотечений, по оценкам пациентов, распределилась следующим образом: еженедельно – 20%, 1 раз в 2 недели – 12%, 1 раз в месяц – 26%, 4 раза в год – 12%, 1 раз в полгода – 12%, ≤1 раза в год – 18%.

Большинство (62%) пациентов не отмечали кровотечений при травмах за последний год, однако в то же время у 29% опрошенных кровоточения случались при каждой травме. Чаще всего респонденты останавливали

кровотечение при травме самостоятельно – в 76% случаев, за помощью в медицинские учреждения при травме обращались только 24% пациентов. В группе пациентов с тяжелой формой гемофилии 13% для остановки травматического кровотечения обращались в медицинское учреждение.

Хирургические вмешательства

За последний год хирургические вмешательства выполнялись 15 опрошенным пациентам. В группе пациентов с тяжелой формой гемофилии вмешательства проводились у 8 пациентов, в то время как у пациентов со среднетяжелой и легкой формами – у 2 и 5 пациентов соответственно. Чаще хирургические вмешательства выполнялись в группах пациентов в возрасте 19–30 (20%) и старше 50 лет (32%) по сравнению с пациентами среднего возраста (31–40 лет – у 6%, 41–50 лет – у 9% пациентов). Все пациенты, которым выполнялись хирургические вмешательства, получали ЗТ препаратом фактора VIII, тем не менее у большинства (93%) пациентов хирургические вмешательства сопровождались кровотечениями.

Врачебное наблюдение

За последний год 41% пациентов не посещали гематолога. Среди тех пациентов, кто посещал лечащего врача, основными причинами обращения были: выписка рецепта для получения препарата – 33%, консультация по течению заболевания и необходимость коррекции лечения в связи с кровотечениями – 30%, лабораторное обследование – 15%, уточнение тактики ведения в связи с другими заболеваниями – 11%.

Большинству (81%) пациентов не требовалась госпитализация в течение последнего года. Из тех пациентов, которым требовалась госпитализация, только в 4% случаев она была связана со спонтанным кровотечением. У 9% пациентов госпитализация выполнялась в связи с плановой операцией, у 8% пациентов – по другим причинам, не связанным с гемофилией. При этом длительность госпитализаций в 42% случаев составляла менее 7 дней, в 37% – от 7 до 14 дней, 26% – более 14 дней.

Физическая активность

Какая-либо физическая активность, по данным опроса, отсутствовала у 28% пациентов. Из тех, кто поддерживает физическую активность, 25% предпочитают прогулки, 24% – плавание, 15% – занятия в тренажерном зале, 13% – занятия дома или лечебную физкультуру, 10% – занятия на велосипеде или самокате, по 2% – профессиональный спорт, скандинавскую ходьбу, занятия на лыжах, по 1% – бег, занятия с эспандером.

Возможные пути повышения качества жизни, по мнению пациентов

В качестве возможных способов улучшения качества жизни 27% опрошенных пациентов отметили изменение частоты, способа введения или дозировки препарата; 24% – укрепление опорно-двигательного аппарата и расширение физической активности; 11% – повышение доступности посещения гематологического центра и консультаций врача; 7% – упрощение процедуры получения препарата или его доступности; 6% – возможность получения реабилитационных мероприятий; 5% – улучшение социальной адаптации; по 4% – повышение осведомленности врачей других специальностей о лечении пациентов с гемофилией; обучение самостоятельному введению препаратов или

проведение образовательных семинаров для пациентов. Только 8% пациентов отметили, что их все устраивает в лечении их заболевания.

Обсуждение

Почти все пациенты с гемофилией А в Москве и Московской области в настоящее время имеют возможность получать регулярную ЗТ и гемостатическую терапию благодаря доступности концентратов плазматических и рекомбинантных факторов свертывания крови VIII. Многие исследования показали преимущества профилактического лечения по сравнению с терапией по требованию [2–4]. Профилактика предотвращает возникновение кровотечений, развитие гемофилической артропатии и инвалидности. Однако контроль кровотечений остается недостаточным, цель профилактического лечения в виде отсутствия геморрагического синдрома до настоящего времени не достигнута. По данным проведенного опроса, у большинства больных сохраняются проблемы физического и социального функционирования. Большинство пациентов, несмотря на регулярную ЗТ, испытывают боль и ограничение подвижности в суставах. Средняя частота возникновения эпизодов кровотечений в течение последнего года – 1,4 раза в месяц, то есть более 12 эпизодов в год, что недопустимо. Примечательно, что у большинства пациентов при хирургических вмешательствах развивались кровотечения, хотя все получали гемостатическую терапию. Половина пациентов частично удовлетворены или не удовлетворены своим состоянием здоровья в связи с заболеванием. Основные причины неудовлетворенности пациентов – необходимость слишком частых инфузий препаратов и проблемы с венозным доступом.

Одним из существенных недостатков концентратов фактора свертывания крови VIII является короткий период полураспада, в среднем около 12 ч, хотя существует индивидуальная вариабельность фармакокинетических показателей от 6 до 29 ч [5]. Поэтому целесообразно у каждого пациента при недостаточной эффективности терапии проводить фармакокинетическое исследование с последующей корректировкой доз и кратности введения препарата с учетом этих данных.

При гемофилии А оптимальный режим дозирования и частоты инфузий составляет от 25 до 40 МЕ/кг фактора свертывания крови VIII 3 раза в неделю [6]. Необходимость частых внутривенных инфузий и затрудненный венозный доступ представляют основные препятствия для соблюдения профилактического лечения [7, 8]. Внедрение препаратов с подкожным путем введения и длительным периодом полураспада может значительно улучшить приверженность пациента лечению.

Кровоизлияния в суставы являются наиболее частым проявлением заболевания у пациентов с гемофилией и приводят к артропатии [9]. Профилактическая терапия не устраняет уже развившееся повреждение суставов, но может уменьшить частоту гемартрозов и замедлить прогрессирование артропатии. Профилактическую терапию следует начинать при отсутствии признаков повреждения суставов, до 3-летнего возраста или хотя бы до второго эпизода гемартроза, в этом случае она определяется как первичная. Вторичная профилактика начинается после 2 и более гемартрозов до появления признаков повреждения суставов. Третичной считают профилактику, которая начинается при подтверждении повреждения суставов. Периодическая профилактика – введение концентратов факторов с целью предотвращения кровотечений не более 45 нед в год [10].

Несмотря на проведение регулярной ЗТ, пациенты с тяжелой и средней формами гемофилии испытывают боль и ограничение подвижности в суставах различной степени выраженности. Это неудивительно, так как большинство пациентов получают вторичную или третичную профилактику, а большинству пациентов со средней формой гемофилии проводится неполноценная профилактика. Применение первичной профилактики как «золотого стандарта» лечения пациентов с гемофилией может существенно снизить развитие инвалидизирующей артропатии. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы препараты пролонгированного действия и с подкожным путем введения, которые сейчас уже доступны для профилактики: эмицизумаб, руриоктоког альфа пэгол, эфмороктоког альфа, лоноктоког альфа. Для увеличения периода полужизни этих препаратов разработаны методы удаления В-домена молекулы FVIII для повышения ее стабильности и более прочного связывания с vWF (лоноктоког альфа); пегилирования молекулы FVIII для увеличения молекулярной массы белка и за счет этого задержки препарата в организме (руриоктоког альфа пэгол); создания слитных белков – молекулы FVIII (с удаленным В-домом) с Fc-фрагментом иммуноглобулина G (эфмороктоког альфа) [11]. Использование препаратов FVIII с пролонгированным действием позволяет сократить частоту внутривенных инфузий до 1–2 раз в неделю, помимо этого профилактическое введение пролонгированного препарата позволяет поддерживать остаточную активность FVIII не менее 2–4% [12]. Новый нефакторный препарат на основе моноклональных антител с подкожным путем введения, эмицизумаб, в сравнении с препаратами FVIII имеет более продолжительный период полувыведения (примерно 4–5 нед), большую специфичность и не вызывает выработки ингибитора к FVIII [13]. В настоящее время лечение эмицизумабом получают более 10 тыс. пациентов в более чем 100 странах мира [14]. Как показывает мировой опыт применения, эмицизумаб обеспечивает надежную защиту от кровотечений: не имели ни одного кровотечения 89% пациентов, медиана среднегодовой частоты гемартрозов составила 0 [15].

Информирование и обучение врачей других специальностей диагностике и лечению гемофилии смогут улучшить ситуацию. Неоспорима роль и пациентских организаций, которые помогают пациентам и их семьям обмениваться информацией, получать психосоциальную поддержку.

Заключение

В настоящее время прогресс в лечении гемофилии связан с появлением препаратов пролонгированного действия, обеспечивающих стабильную активность фактора свертывания крови VIII при более редком их введении, а также препаратов с подкожным путем введения. Все это может значительно изменить жизнь пациентов с гемофилией.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ЗТ – заместительная терапия

FVIII – фактор свертывания крови VIII

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воробьев П.А., Краснова Л.С., Воробьев А.П., и др. Эпидемиология, экономика и качество жизни больных с гемофилией в России 2007–2017 гг.: результаты применения стандартизации в терапии. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2018;9-10 [Vorobyev PA, Krasnova LS, Vorobyev AP, et al. Epidemiology, economics and quality of life of patients with hemophilia in Russia for 2007–2017: results of standardization use in therapy. *Problems of Standardization in Healthcare*. 2018;9-10 (in Russian)].
2. Nugent D, O'Mahony B, Dolan G. Value of prophylaxis vs on-demand treatment: application of a value framework in hemophilia. *Haemophilia*. 2018;24(5):755-65.
3. Oak B, Nambiar S, Springs S, Eguale T. A Comparison of Prophylactic Versus On-Demand Treatment Regimens of Coagulation Factor VIII for Bleeding and Joint Outcomes in Hemophilia A Patients Without Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Heal*. 2018;21:S247. DOI:10.1016/j.jval.2018.04.1672
4. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(11):759-74.
5. Srivastava AK, Brewer EP, Bunschoten M. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):1-47.
6. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012 [Rumyantsev AG, Rumyantsev SA, Chernov VM. Gemofilia v praktike vrachei razlichnykh spetsial'nostei. Moscow: GEOTAR-Media, 2012 (in Russian)].
7. O'Hara S, Castro FA, Black J, et al. Disease burden and remaining unmet need in patients with haemophilia A treated with primary prophylaxis. *Haemophilia*. 2021;27:113-9.
8. Von Mackensen S, Kalnins W, Krucker J, et al. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations. *Haemophilia*. 2017;23:566-74.

9. Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А., Ларцев Ю.В., Капишников А.В. Оценка воспалительных изменений в суставах у больных гемофилией с рецидивирующими гемартрозами. *Травматология и ортопедия России*. 2012;2(64) [Davydkin IL, Kosyakova YuA, Lartsev YuV, Kapishnikow AV. Evaluation of inflammatory changes in joints at patients with hemophilia accompanied recurrent hemarthrosis. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2012;2(64) (in Russian)].
10. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свирин П.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии. НГО. 2018 [Zozulya NI, Kumskova MA, Polyanskaya TYu, Svirin PV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemophilia. NGO, 2018 (in Russian)].
11. Солдатов А.А., Авдеева Ж.И., Мосягин В.Д., и др. Основные направления по разработке и модификации препаратов для лечения гемофилии. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(4):208-15 [Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Mosyagin VD, et al. Main directions for the development and modification of preparations for the treatment of hemophilia. *Hematology and Transfusiology*. 2016;61(4):208-15 (in Russian)]. DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-4-208-215
12. Marchesini E, Morfini M, Valentino L. Real world advances in the treatment of hemophilia: a review. *Biologics: targets and therapy*. 15 June 2021.
13. European medicines agency. Hemlibra. Assessment report (25 January 2018).
14. New data for Roche's Hemlibra reinforce safety profile in people with hemophilia A. Available at: Roche.com. Accessed: 24.11.2021.
15. Wall C, Xiang H, Palmer B, et al. Real world efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. A report from the UK National haemophilia database. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(Suppl 1).

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.12.2021



OMNIDOCTOR.RU