

УДК 615.382.03

**ПЛАЗМЕННЫЕ ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ:  
ХАРАКТЕРИСТИКА, ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ**

**Никитюк Н.Ф., Обухов Ю.И., Гаврилова Н.А., Саяпина Л.В.**

*ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России,  
Москва, e-mail: Gavrilova@expmed.ru*

Обзор посвящен проблемам оценки эффективности и безопасности плазменных факторов свертывания крови, зарегистрированных в Российской Федерации. Приведен перечень препаратов плазменных факторов свертывания крови. Отражены характеристики основных групп плазменных факторов свертывания. Отмечены различия в объеме информации, представленной в разделах инструкций по медицинскому применению, для факторов свертывания одной группы, зарегистрированных разными производителями. Рассмотрены аспекты основных различий между препаратами, оценке их безопасности и эффективности для разных возрастных групп. Указано на отсутствие единых требований к качеству, эффективности и безопасности препаратов плазменных факторов свертывания крови и необходимость гармонизации действующих инструкций по медицинскому применению для обеспечения обоснованного выбора препарата для лечения пациентов разных возрастных групп, с различным анамнезом и степенью тяжести заболевания.

**Ключевые слова:** плазменные факторы свертывания крови, гемофилия, коагулопатия, гемостаз, эффективность, безопасность

**PLASMA-DERIVED FACTOR PRODUCTS:  
CHARACTERISTICS, EFFICACY AND SAFETY**

**Nikityuk N.F., Obukhov Yu.I., Gavrilova N.A., Sayapina L.V.**

*Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: Gavrilova@expmed.ru*

The review is devoted to the problems of the effectiveness and safety of plasma coagulation factors approved in the Russian Federation. The list of plasma blood coagulation factor products was provided. It was reflected the characteristics of the main groups of plasma coagulation factors. It was noted some variations of the information presented in the manuals sections for medical use, for the clotting factors one group, registered by different manufacturers. There are done analysis of aspects of the differences in the one group drugs in the as the indications for use, contraindications, and so in the safety assessment for the different age groups. It was pointed to the lack of uniform standards for the quality, efficacy and safety of plasma clotting factors and the need to harmonize existing regulations on medical use for informed choice of a drug for the treatment of patients of different age groups, with a different history and severity of the disease.

**Keywords:** plasma coagulation factors, hemophilia, hemostasis, effectiveness, safety

Препараты факторов свертывания крови (ФСК) используются в качестве заместительной терапии при дефиците эндогенных факторов свертывания крови в организме человека. По данным Всемирной федерации гемофилии (ВФГ), количество больных, страдающих гемофилией в мире, приближается к 500 тысячам человек, в том числе в России – около 14 000 человек [5]. Наиболее распространенные виды гемофилии связаны с дефицитом плазменного антигемофильного глобулина А (фактор VIII) или плазменного тромбопластинового компонента (фактор Кристмаса, фактор IX).

Для лечения гемофилии различных этиологий применяют препараты плазменных или рекомбинантных факторов крови в виде концентрированных монопродуктов или комплексных препаратов, включающих несколько факторов свертывания.

Концентраты ФСК, полученные из плазмы крови человека по данным ВФГ характеризуются высокой степенью кли-

нической эффективности и представляют наименьшую опасность для применения у пациентов [5].

Преимуществом и отличительной особенностью плазменных факторов по сравнению с их рекомбинантными аналогами является гомологичность активных компонентов, входящих в состав препарата, что снижает риск развития аллергических реакций при их применении.

В Российской государственной фармакопее XIII издания представлены требования к оценке качества плазменных ФСК [3]. В то же время действующие нормативные документы, отражающие критерии оценки эффективности отдельных препаратов крови, вирусной безопасности плазменных продуктов и риск трансмиссионных заболеваний не содержат единых требований к объему и содержанию инструкций по медицинскому применению (ИМП). В связи с этим показания по применению данные препаратов, а также информация об их без-

опасности, могут значительно отличаться в отношении для плазменных ФСК одной группы, разработанных и зарегистрированных различными производителями. Учитывая это, анализ имеющейся информации и гармонизация требований, предъявляемых к качеству, эффективности и безопасности плазменных ФСК является актуальной задачей.

Цель данного исследования – проведение аналитического обзора номенклатуры плазменных ФСК, зарегистрированных в Российской Федерации, анализа имеющейся информации об эффективности и безопасности данных препаратов, проведенный на основании действующих инструкций по медицинскому применению, нормативно-технической документации по оценке безопасности лекарственных препаратов биологического происхождения.

На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрировано 24 препарата плазменных ФСК (таблица).

Из всех применяемых плазменных препаратов ФСК к препаратам отечественного производства относятся 3: Агемфил А, Агемфил В и Криопреципитат, выпускаемый производителями 8 регионов России (Самара, Белгород, Уфа, Астрахань, Оренбург, Воронеж, Мордовия, Краснодар). Остальные препараты ФСК, из числа плазменных (Козйт-ДВИ, ЛонгЭйт, Октанат, Фанди, Бериате, Гемоктин, Эмоклот Д.И., Гемофил М, Иммунат, Октанайн, Мононайн, Анимафикс, Репленин-ВФ, Иммунин, Вилфактин, Гемате П, Вилате, Протромплекс, Уман Комплекс Д.И., Фактор VII), производятся зарубежными компаниями (США, Германия, Италия, Австрия, Испания, Нидерланды, Великобритания, Швеция, Франция).

Большинство из указанных препаратов ФСК человека внесены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для оказания медицинской помощи и включены в федеральную программу «Семь нозологий» [1, 2].

#### Зарегистрированные препараты плазменных факторов свертывания крови

№	Препарат	Страна регистрации
Группа препаратов фактора VII		
1	Фактор VII	Бакстер АГ, Австрия
Группа препаратов фактора VIII		
2	Криопреципитат	8 производителей, Россия
3	Козйт-ДВИ	Грифолз Терапьютикс Инк., США
4	ЛонгЭйт	Реколи НВ, Нидерландские Антиллы
5	Октанат	Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х., Австрия
6	Фанди	Институто Грифолз С.А., Испания
7	Бериате	СиЭсЭл Беринг ГмбХ, Германия
8	Гемоктин	Биотест Фарма ГмбХ, Германия
9	Эмоклот Д.И.	Кедрион С.п.А., Италия
10	Гемофил М	Бакстер Хелскэа Корпорейшн, США
11	Иммунат	Бакстер АГ, Австрия
12	Агемфил А	Гематологический научный центр РАМН Учреждение, Россия
Группа препаратов фактора IX		
13	Октанайн Ф,	Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х, Австрия
14	Мононайн	СиЭсЭл Беринг ГмбХ, Германия
15	Анимафикс	Кедрион С.п.А., Италия
16	Репленин-ВФ	Био Продактс Лаборатори, Великобритания
17	Иммунин	Бакстер АГ, Австрия
18	Агемфил В	Гематологический научный центр РАМН Учреждение, Россия
Препараты фактора Виллебранда		
19	Вилфактин	ЛФБ БИОМЕДИКАМЕНТС, Франция
20	Гемате П	СиЭсЭл Беринг ГмбХ, Германия
21	Вилате	Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х, Австрия
Препараты факторов свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации		
22	Протромплекс 600	Бакстер АГ, Австрия
23	Коаплекс	СиЭсЭл Беринг ГмбХ, Германия
24	Уман Комплекс Д.И.	Кедрион, Италия

Наиболее часто в практическом здравоохранении для остановки кровотечения при гемофилии А используются плазменные концентраты фактора VIII высокой степени очистки: Иммунат, Коэйт-ДВИ, Эмоклот, Гемоктин, Октанат, Бериате, Гемофил М. При гемофилии В чаще применяют плазменные концентраты фактора IX – Аймафикс-ДИ, Уман-комплекс-ДИ, Иммунин, Октаин, Агемфил-В, Моноаин [4].

В соответствии с руководствами мировых регуляторов ЕМА и FDA основными факторами риска применения плазменных факторов являются вирусная контаминация и трансмиссивные заболевания, а также остаточное содержание в препарате нецелевых примесных компонентов плазмы (6, 13). В связи с этим возникает необходимость о представлении информации о возможных рисках применения препаратов ФСК следует привести в соответствующих разделах ИМП.

#### ФАКТОР VII.

Фактор свертывания крови VII – витамин К-зависимый фактор нормальной человеческой плазмы, активирует факторы свертывания крови IX и X, в результате чего последовательно образуются факторы IXa и Xa. Применение данного препарата может временно устранить дефект свертывания крови у больных с дефицитом фактора VII [10, 12].

Препарат Фактор VII был изначально разработан для применения при кровотечениях, осложняющих течение гемофилии у пациентов с аллоантителами (ингибиторами) в отношении экзогенного фактора VIII или IX. В настоящее время препарат успешно используется в клинической практике. При этом FDA расценивает препарат для больных с гемофилией как орфанный [12].

Фактор свертывания крови VII показан для применения в следующих случаях:

- профилактика и лечение нарушений свертывания крови, вызванных изолированной наследственной недостаточностью фактора VII;

- профилактика нарушений свертывания крови, вызванных изолированной наследственной недостаточностью Фактора VII при кровотечениях в анамнезе и остаточном уровне фактора VII ниже, чем 25% от нормального содержания (0,25 МЕ/мл).

Применение препарата не рекомендовано «детям до 6 лет», ввиду отсутствия результатов клинических исследований в данной возрастной группе [10].

При лечении больных препаратом Фактор VII существует риск возникновения тромбоза или диссеминированного внутрисосудистого свертывания, в связи с этим за пациентами необходимо установить медицинское наблюдение. Из-за риска тромбозных осложнений следует соблю-

дать осторожность при применении более высоких доз препарата.

Рекомендуемые дозировки препарата Фактор VII являются ориентировочными и не подтверждены результатами клинических исследований. Отсутствие конкретных оценочных показателей, характеризующих состояние предполагаемого риска кровотечения и тромбозных осложнений, затрудняет проведение адекватных мероприятий по профилактике и лечению нарушений свертывания крови, вызванных изолированной наследственной недостаточностью фактора VII.

#### ФАКТОР VIII.

ФСК VIII – циркулирует в крови в виде комплекса из трех субъединиц, участвующего в формировании коагуляционной активности VIII К, основного антигенного маркера VIII АГ и фактора Виллебранда VIII (фВ). Введение препаратов ФСК VIII обеспечивает увеличение содержания специфического белка плазмы – фактора VIII свертывания крови и временно устраняет дефект гемокоагуляции у больных с гемофилией А при наследственной и приобретенной формах, обусловленных сниженным содержанием или отсутствием VIII фактора в плазме крови [7].

К препаратам фактора свертывания крови VIII относятся 22 препарата, из которых 17 плазменных. Перечень плазменных препаратов факторов свертывания крови представлен препаратами отечественного производства: Криопреципитат и Агемфил А, а также препаратами зарубежного производства: Коэйт-ДВИ, ЛонгЭйт, Фанди, Бериате, Гемоктин, Эмоклот Д.И., Гемофил М, Иммунат (см. табл.).

В соответствии с имеющимися рекомендациями в руководствах ВФГ, ЕМА и действующими ИМП [5, 7] препараты фактора свертывания крови VIII показаны для применения в следующих случаях:

- лечение и профилактика кровотечений у больных классической гемофилией (гемофилия А);

- приобретенная коагулопатия с ингибиторами к фактору VIII.

Перечень показаний для отечественного препарата Агемфил А несколько шире и включает: лечение и профилактику кровотечений при проведении экстренного или планового хирургического вмешательства, а также при кровотечениях другой этиологии, при которых имеется резкое уменьшение содержания фактора VIII в плазме.

Для препарата Криопреципитат дополнительно указана в качестве показаний к применению болезнь Виллебранда-Юргенса. Вместе с тем эффективность препарата Агемфил при лечении этого заболевания не оценивалась. В ИМП препарата Бериате его применение не показано при болезни Виллебранда-

Юргенса в связи с отсутствием в препарате VIII фВ в терапевтических концентрациях.

Отдельные препараты фактора VIII, например отечественный препарат Агемфил А, имеют возрастные ограничения по применению, что связано с отсутствием информации об эффективности и безопасности препарата для детей.

При сопоставлении действующих ИМП для зарубежных и отечественных препаратов, обращают на себя внимание различия, с объема информации, представленной в разделах, характеризующих безопасность применения препаратов фактора VIII. В частности для препарата Гемофил М раздел ИМП «Противопоказания» содержит информацию о противопоказаниях применения препарата при чувствительности к мышинному белку, что связано с технологией получения препарата. В ИМП отечественного препарата Агемфил А противопоказания ограничиваются индивидуальной непереносимостью. Для Криопреципитата дополнительно указывается на необходимость использования глюкокортикостероидных препаратов и проведение контроля частоты сердечных сокращений до и после инфузии препарата.

Для других препаратов ФСК VIII разделы «Противопоказания» и «Особые указания» в ИМП также имеют некоторые особенности по объему и содержанию.

#### ФАКТОР IX.

Фактор свертывания крови IX оказывает гемостатическое действие, повышает концентрацию фактора IX в плазме, восстанавливает гемостаз у пациентов с его дефицитом. Активная форма фактора IX – фактор IXa – в комбинации с фактором VIII активирует фактор X, который способствует переходу протромбина в тромбин и образованию фибринового сгустка. Увеличивает концентрацию в плазме витамин К-зависимых факторов коагуляции (II, VII, IX и X). При уменьшении плазменного фактора IX ниже 5% от нормы резко возрастает риск спонтанных геморрагий, а содержание выше 20% от нормы обеспечивает удовлетворительный гемостаз [5, 8].

В данную группу входят 7 препаратов, из которых 6 плазменных: Октаин, Моноин, Аймафикс, Репленин-ВФ, Иммуин и один – Агемфил В – отечественного производства.

В соответствии с рекомендациями руководств ВФГ, ЕМА и действующими ИМП [5, 8] препараты фактора свертывания крови IX применяются по следующим показаниям:

– лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией В;

– приобретенный дефицит фактора IX.

При этом в ИМП препарата факторов свертывания крови IX отечественного производства не включено показание: приобретен-

ный дефицит фактора IX. В ИМП зарубежных препаратов данной группы перечень показаний соответствует рекомендациям ЕМА.

Обращают на себя внимание различия в изложении разделов «Противопоказания» и «Особые указания» для отечественного и зарубежного препарата «Моноин». В ИМП препарата Агемфила В указаны синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), острый тромбоз, острый инфаркт миокарда, дефицит фактора VII, острая печеночная недостаточность. Противопоказания для препарата «Моноин» ограничиваются риском тромбоза и ДВС-синдромом.

#### ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА.

Фактор Виллебранда восстанавливает адгезию тромбоцитов к сосудистому субэндотелию на месте повреждения, обеспечивая первичный гемостаз, что проявляется в уменьшении времени кровотечения. Фактор Виллебранда способствует отсроченной коррекции сопутствующего дефицита фактора VIII (продуцируемого организмом пациента), стабилизирует содержание этого фактора, предотвращая его быструю деградацию [5, 9].

Эти факторы представляют различные по структуре гликопротеины, которые циркулируют в крови в форме нековалентно связанного комплекса. Оба фактора необходимы для нормального гемостаза. Активированный фактор VIII является кофактором активации фактора коагуляции IX, который в свою очередь активирует фактор X. Фактор Виллебранда способствует, за счет образования комплекса с фактором VIII, увеличению времени циркуляции последнего в крови. Кроме того, фактор Виллебранда имеет самостоятельное значение в системе гемостаза, увеличивая сродство тромбоцитов к коллагену, что приводит к их агрегации в области повреждения сосуда. Дефицит фактора VIII и фактора Виллебранда приводит к развитию двух различных наследственных заболеваний: гемофилии А и болезни Виллебранда.

В Российской Федерации зарегистрированы 4 комбинированных плазменных препарата фактора Виллебранда и фактора VIII зарубежного производства.

Препараты фактора Виллебранда применяются в соответствии с рекомендациями руководств ВФГ и ЕМА [5, 9] по следующим показаниям:

– лечение и профилактика кровотечений у пациентов с болезнью Виллебранда, в т.ч. применение перед плановым и экстренным хирургическим или инвазивным вмешательством для уменьшения кровопотери;

– лечение и профилактика кровотечений или кровопотери во время операций у пациентов с болезнью Виллебранда, если моно-

терапия с десмопрессинном не эффективна или противопоказана.

#### ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ II, VII, IX и X В КОМБИНАЦИИ (ПРОТРОМБИНОВЫЙ КОМПЛЕКС).

Применение препарата протромбинового комплекса человека обеспечивает увеличение уровней витамин К-зависимых факторов свертывания в плазме и может временно устранить коагуляционные нарушения у пациентов с недостаточностью одного или нескольких этих факторов, входящих в состав препарата [5].

Препараты протромбинового комплекса в соответствии с рекомендациями ВФГ и ЕМА применяются по следующим показаниям [5, 11]:

- лечение и профилактика кровотечений у пациентов с приобретенными дефицитами факторов свертывания крови, входящих в состав протромбинового комплекса;

- врожденные дефициты одного из витамин К-зависимого фактора свертывания крови в тех случаях, когда препарат очищенного специфического фактора свертывания крови недоступен;

- предоперационная профилактика при приобретенном или врожденном дефиците протромбинового комплекса.

К противопоказаниям препаратов протромбинового комплекса относятся:

- повышенная чувствительность к активным ингредиентам или к любому из вспомогательных веществ;

- аллергическая реакция на гепарин в анамнезе;

- гепарин-индуцированная тромбоцитопения;

Также для препарата Уман Комплекс Д.И. в ИМП имеется информация применения с осторожностью у новорожденных детей, а также при заболеваниях печени (без указания этиологии) и при инфаркте миокарда в анамнезе. Для аналогичного препарата Коаплекс такая информация в ИМП отсутствует.

#### Заключение

На российском рынке представлены все основные группы плазменных факторов свертывания крови, зарегистрированные в мире. Оценка их качества и основных показателей (активности, подлинности и чистоты) проводится в соответствии с частными фармакопейными статьями, а безопасность гарантируется наличием государственной системы обращения препаратов крови, обеспечивающей соблюдение надлежащих условий при разведении, хранении и транспортировке плазмы, скрининг доноров крови, в том числе оценка риска заражения прионами, выполнением современных требований по обеспечению вирусной безопасности препаратов крови [6, 13].

В тоже время отсутствие единых требований приводит к несогласованности объема и полноты информации, терминологии действующих ИМП препаратов ФСК, информирующих пациента и врача об эффективности и безопасности применения того или иного препарата. Выработка требований к эффективности и безопасности плазменных ФСК, гармонизация действующих ИМП необходимы для обеспечения возможности обоснованного выбора того или иного препарата с целью лечения пациентов разных возрастных групп, имеющих различный анамнез и степень тяжести заболевания.

#### Список литературы

1. Андреева Т.А., Селиванов Е.А. Рекомбинантные препараты и их роль в современном лечении гемофилии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2010. Т. 9 № 1. С. 32–41.

2. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 13.05.2016).

3. Государственная фармакопея РФ / XIII изд. Т. 3. С. 1212-1229 [Электронный ресурс]. URL: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopeia\\_3/HTML/#1228](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopeia_3/HTML/#1228) (дата обращения: 23.06.2016).

4. Моргунова М.А., Н.А. Попова, И.И. Лужина, И.В. Курилова, А.В. Тренина, Н.В. Шахова Лекарственное обеспечение детей, больных гемофилией [Текст] / М.А. Моргунова, Н.А. Попова, И.И. Лужина // Лекарственный вестник. – 2011. – № 3 (43) Том 6. – С. 29–31.

5. Руководство по лечению гемофилии / Всемирная Федерация Гемофилии 2014 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.wfh-russian.org/> (дата обращения: 20.05.2016).

6. Circular of Information for the Use of Human Blood and Blood Components Brochure / The American Red Cross, America's Blood Centers, and the Armed Services Blood Program 2013 [Электронный ресурс] URL: <https://www.aabb.org/tm/coi/Documents/coi113.pdf> (дата обращения: 13.05.2016).

7. Guideline on the Clinical Investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products / CHMP/BPWP/144533/2009 [Электронный ресурс]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/06/WC500187409.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187409.pdf) (дата обращения: 13.05.2016).

8. Clinical investigation of recombinant and Human plasma-derived factor IX products / EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 [Электронный ресурс]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/06/WC500187413.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187413.pdf) (дата обращения: 13.05.2016).

9. Guideline on the Clinical Investigation of Human Plasma-derived von Willebrand Factor Products / CPM/ BPWG/220/02 [Электронный ресурс]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/06/WC500187409.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187409.pdf) (дата обращения: 13.05.2016).

10. Human coagulation factor VII 01/2011:1224 [Электронный ресурс]. URL: <http://online6.edqm.eu/ep805/#> (дата обращения: 13.05.2016).

11. Imberti D. Emergency reversal of anticoagulation with a three-factor prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage [Текст] / D. Imberti, G. Barillari, C. Biasioli, M. Bianchi, L. Contino, R. Duce, M. D'Inca, M.C. Gnani, E. Mari, W. Ageno // Blood Transfus. 2011. 9. P. 148–155.

12. Lin Y. Use of recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without hemophilia: a systematic review and meta-analysis [Текст] / Y. Lin, S. Stanworth, J. Birchall [et al.] // CMAJ. 2011. V. 183, № 1. P. 9–19.

13. Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives (Requirements for Biological Substances) // WHO Technical Report Series 1992 Factors [Электронный ресурс]. URL: [http://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO\\_TRS\\_840\\_A2.pdf](http://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO_TRS_840_A2.pdf) (дата обращения: 13.05.2016).