

Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы)

И.Л.Давыдкин¹, Т.А.Андреева², В.Ю.Зоренко³, В.Н.Константинова², О.Э.Залепухина², Н.И.Климова², И.В.Куртов¹, М.С.Носкова¹, О.А.Гусьякова¹, Г.В.Мишин³, Т.В.Северова³, А.М.Шустер⁴, Д.А.Кудлай⁴, С.В.Лукьянов⁴, А.Ю.Борозинец⁴

¹НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, Самара, Российская Федерация;

²Городская поликлиника №37, Городской центр по лечению гемофилии, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³Гематологический научный центр Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

⁴ЗАО «ГЕНЕРИУМ», Москва, Российская Федерация

Изучены эффективность и безопасность нового отечественного рекомбинантного фактора VIII (FVIII) с удаленным В-доменом (моркоктоког альфа, Октофактор®, ЗАО «ГЕНЕРИУМ») при профилактическом лечении 18 больных с тяжелой ($n = 10$) и среднетяжелой ($n = 8$) формой гемофилии А. После скринингового обследования и 4-дневного отмывочного периода пациенты согласно рандомизации были разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы ($n = 9$) получали препарат Октофактор, 2-й группы – препарат Октанат® («Октафарма», Австрия). В каждой из сравниваемых групп было 5 пациентов с тяжелой формой гемофилии А и 4 пациента со среднетяжелой формой заболевания. С целью профилактики кровотечений препарат (Октофактор или Октанат) вводили в разовой дозе 30 ± 5 МЕ/кг каждые 48 ч в течение 26 ± 1 нед. Основным критерием эффективности препаратов являлась частота кровотечений за период наблюдения (планируемое количество составляло 5 ± 3 случая), дополнительными критериями – тяжесть возникших кровотечений, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и активность FVIII до и через 30 мин после введения препарата в сравнении с нормальными значениями. У пациентов 1-й группы было зарегистрировано 38 эпизодов кровотечений, из них 4 (10,5%) тяжелых, 22 (57,9%) среднетяжелых, 12 (31,6%) легких. У пациентов 2-й группы было зарегистрировано 50 эпизодов кровотечений, из них 10 (20%) тяжелых, 38 (76%) среднетяжелых, 2 (4%) легких. Различия между сравниваемыми группами по степени тяжести эпизодов кровотечений оказались статистически значимыми ($p = 0,002$). Среднее количество кровотечений за анализируемый период у пациентов 1-й группы составило $4,22 \pm 8,59$, у пациентов 2-й группы – $5,56 \pm 9,44$, у пациентов обеих групп среднее количество кровотечений не выходило за границы планируемого диапазона. Через 30 мин после введения обоих препаратов происходило статистически значимое ($p < 0,05$) снижение и нормализация АЧТВ и статистически значимое ($p < 0,05$) повышение активности FVIII. Средняя длительность эпизодов кровотечений у пациентов 1-й группы оказалась статистически значимо меньше, чем у пациентов 2-й группы ($1,32 \pm 0,74$ против $2,04 \pm 1,6$ дня; $p = 0,007$). Среднее количество введений препарата Октофактор для купирования геморрагических эпизодов оказалось статистически значимо меньше, чем препарата Октанат ($1,32 \pm 0,7$ против $2,36 \pm 2,2$; $p = 0,001$). Средняя оценка степени выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале у пациентов 1-й группы была статистически значимо меньше, чем у пациентов 2-й группы ($3,19 \pm 2,1$ против $5,39 \pm 2,28$ балла; $p < 0,001$). Таким образом, исследование показало, что Октофактор эффективен для профилактики кровотечений у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А, результаты его применения сопоставимы с результатами использования препарата Октанат. Препарат Октофактор является безопасным, а его использование не сопровождается токсическими, тромбогенными, иммуногенными и аллергическими реакциями.

Ключевые слова: гемофилия А, рекомбинантный препарат фактора VIII с удаленным В-доменом, Октофактор, Октанат, профилактическое лечение, эффективность, безопасность

Efficiency and safety of Octofactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 1 of phase II–III clinical trial

I.L.Davydkin¹, T.A.Andreeva², V.Yu.Zorenko³, V.N.Konstantinova², O.E.Zalepukhina², N.I.Klimova², I.V.Kurtov¹, M.S.Noskova¹, O.A.Gusyakova¹, G.V.Mishin³, T.V.Severova³, A.M.Shuster⁴, D.A.Kudlai⁴, S.V.Luk'yanov⁴, A.Yu.Borozinets⁴

¹Institute of Hematology, Transfusiology, and Intensive Care, Samara, the Russian Federation;

²Municipal Health Center No. 37, Municipal Center of Hemophilia Therapy, St. Petersburg, the Russian Federation;

³Hematological Research Center, Moscow, the Russian Federation;

⁴GENERIUM, Moscow, the Russian Federation

The efficiency and safety of Octofactor® (moroctocog alfa; GENERIUM), a new Russian B-domain deleted recombinant factor VIII (FVIII), were evaluated in prevention of bleeding episodes in 18 patients with severe ($n = 10$) and moderate ($n = 8$) hemophilia A. After a screening study and 4-day washing-out period the patients were divided at random into 2 groups. Group 1 ($n = 9$) received Octofactor, group 2 received Octanate® (Octafarma, Austria). Each of the groups included 5 patients with severe hemophilia A and 4 patients with moderate form of disease. The drug (Octofactor or Octanate) was administered in a single dose of 30 ± 5 IU/kg every 48 h during 26 ± 1 weeks of prophylaxis. The main criterion of the drug efficiency was the incidence of bleeding episodes during the period of observation (expected number was 5 ± 3 episodes). Additional criteria were severity of bleeding episodes, activated partial thromboplastin time (aPTT), and FVIII activity before and 30 min after the drug administration in comparison with normal values. Group 1 patients had 38 bleeding episodes, 4 (10.5%) of these severe, 22 (57.9%) moderate, and 12 (31.6%) mild. Group 2 patients had 50 bleeding episodes, of these 10 (20%) severe, 38 (76%) moderate, and 2 (4%) mild. The differences between the groups by the severity of bleeding episodes were significant ($p = 0.002$). The mean number of bleeding episodes over the analyzed period was 4.22 ± 8.59 in group 1 and 5.56 ± 9.44 in group 2; the mean number of bleeding episodes in patients of both groups was no more than was expected. A significant ($p < 0.05$) reduction and normalization of aPTT and a significant ($p < 0.05$) increase of FVIII activity were recorded 30 min after administration of both drugs. The mean duration of bleeding episodes in group 1 was significantly less than in group 2 (1.32 ± 0.74 vs. 2.04 ± 1.6 days; $p = 0.007$). The mean number of Octofactor doses for bleeding episode arrest was significantly lower than of Octanate (1.32 ± 0.70 vs. 2.36 ± 2.20 ; $p = 0.001$). The mean pain syndrome severity score by visual analog scale was significantly lower in group 1 vs. group 2 patients (3.19 ± 2.10 vs. 5.39 ± 2.28 ; $p < 0.001$). Hence, Octofactor effectively prevented bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia A; the results of its use were comparable with the results of Octanate use. Octofactor proved to be a safe drug, its use was not associated with toxic, thrombogenic, immunogenic, and allergic reactions.

Key words: hemophilia A, B-domain deleted recombinant factor VIII, Octofactor, Octanate, prophylaxis, efficiency, safety

В настоящее время с целью профилактики или купирования геморрагического синдрома у больных гемофилией А применяется довольно широкий спектр плазматических и рекомбинантных препаратов, способных существенно улучшить качество и продолжительность жизни пациентов [1–3]. Однако в лечении больных гемофилией все еще остается ряд нерешенных проблем. Наиболее серьезным осложнением лечения больных гемофилией А является выработка антител (АТ) к фактору VIII (FVIII) или ингибиторов. Одним из многочисленных факторов риска развития ингибиторов является тип препарата, используемого для заместительной терапии [4]. Последний факт стимулирует ученых к созданию новых препаратов для лечения гемофилии А. С 1999 г. в мировой практике для лечения гемофилии А используют рекомбинантный FVIII с удаленным В-доменом (B-domain deleted rFVIII – BDDrFVIII, мороктоког альфа). По фармакокинетическим параметрам BDDrFVIII эквивалентен полноцепочечному FVIII – рекомбинантному (октокогу альфа) и плазматическому [5–8].

В 2011 г. в ходе I фазы клинического исследования были изучены фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость нового отечественного BDDrFVIII (препарат Октофактор®, ЗАО «ГЕНЕРИУМ») [9].

Данная статья посвящена результатам 1-й части контролируемого, рандомизированного, открытого в параллельных группах, проспективного, многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор в сравнении с препаратом Октанат у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А II–III фазы (протокол № КИ-16/11). Дизайн исследования представлен

на рисунке. Задачей 1-й части исследования являлась оценка эффективности и безопасности препарата Октофактор в сравнении с препаратом Октанат в **профилактике** кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А.

Пациенты и методы

Исследование проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.), Федеральным законом РФ «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010, Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232-ст), Приказом Минздрава России № 266 «Об утверждении Правил клинической практики в РФ» от 19.06.2003 и другими действующими нормативными документами.

Каждый пациент до начала исследования получил информационный листок пациента с описанием исследования и дал добровольное письменное подтверждение своего согласия на участие в нем.

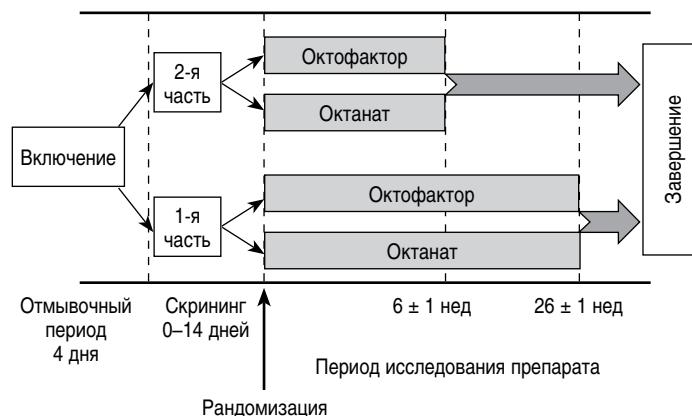


Рисунок. Дизайн исследования.

Для корреспонденции:

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета Минздрава России

Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Телефон: (846) 264-7972

Факс: (846) 241-9285

E-mail: dagi2006@rambler.ru

Статья поступила 30.07.2013 г., принята к печати

В исследовании приняли участие 3 центра: Гематологический научный центр (ГНЦ) Минздрава России (Москва), главный исследователь – руководитель отдела гемофилии и других коагулопатий ГНЦ Минздрава России, доктор мед. наук, проф. В.Ю.Зоренко; Городская поликлиника №37 (Санкт-Петербург), главный исследователь – заведующая Городским центром по лечению гемофилии, канд. мед. наук Т.А.Андреева; Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ) Минздрава России, главный исследователь – заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии СамГМУ Минздрава России, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ Минздрава России, доктор мед. наук, проф. И.Л.Давыдкин.

Дата начала исследования: 16.03.2012, дата окончания исследования: 31.10.2012. Продолжительность 1-й части исследования для каждого пациента, не включая период скрининга, составляла 26 ± 1 нед.

Спонсор исследования – ЗАО «ГЕНЕРИУМ».

В связи с отсутствием на российском рынке оригинального препарата мороктокога альфа (РеФакто®, «Вайет Фарма», Испания) в качестве препарата сравнения использовали плазматический FVIII (Октанат®, «Октафарма», Австрия), поскольку данный препарат включен в Национальный стандарт РФ и широко используется для лечения больных гемофилией А в России.

В соответствии с общим дизайном исследования после отмывочного периода длительностью не менее 4 сут (96 ч) проводили скрининговое обследование пациентов, которое включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, регистрацию показателей жизненно важных функций [измерение артериального давления (АД), температуры тела, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхания (ЧД)], определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), активности FVIII, титра ингибитора к FVIII, концентрации D-димеров, выполнение общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, определение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), АТ к вирусам гепатита В (HBV) и С (HCV), запись электрокардиограммы (ЭКГ). Длительность периода скринингового обследования составляла до 14 сут.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст от 18 до 60 лет;
- тяжелая или среднетяжелая форма гемофилии А (активность FVIII менее 1 и 1–5% соответственно);
- отсутствие ингибитора к FVIII при проведении скрининга и в анамнезе заболевания;
- предшествующее применение препаратов FVIII (100 дней введения и более).

Критерии исключения пациентов из исследования:

- возраст моложе 18 лет и старше 60 лет;
- наследственная или приобретенная геморрагическая коагулопатия другого генеза (не связанная с гемофилией А), сопровождающаяся превышением верхней границы нормы МНО в 1,5 раза и более;
- тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $100,0 \times 10^9/л$);
- наличие признаков существующих или недавних тромбозов, фибринолиза или синдрома диссеминированно-внутрисосудистого свертывания;

Таблица 1. Распределение включенных в исследование пациентов на группы

Центр	Группа пациентов		Всего
	1-я (Октофактор) (n = 9)	2-я (Октанат) (n = 9)	
ГНЦ Минздрава России (Москва)	3	3	6
Городская поликлиника №37 (Санкт-Петербург)	4	4	8
СамГМУ Минздрава России (Самара)	2	2	4

- наличие ВИЧ;
- повышенная чувствительность к мороктокогу альфа или препарату Октанат;
- ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, в том числе в анамнезе, облитерирующий эндартериит;
- почечная недостаточность (концентрация креатинина, превышающая верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза);
- тяжелая печеночная недостаточность или болезнь печени в активной форме, в том числе вызванная HBV и HCV (активность трансаминаз, превышающая в 5 раз верхнюю границу нормы);
- острые инфекционные заболевания;
- тяжелые соматические заболевания;
- психические, тяжелые когнитивные, наркологические заболевания;
- участие в другом клиническом исследовании, а также выход из него в период до 30 дней перед включением в данное исследование.

По результатам скринингового обследования критериям включения в исследование удовлетворяли 18 из 19 отобранных пациентов. У 1 пациента активность FVIII оказалась более 5%. Согласно рандомизации пациенты были распределены на 2 группы: пациенты 1-й группы (n = 9) получали Октофактор, 2-й группы (n = 9) – Октанат (см. рисунок). В каждой из сравниваемых групп было 5 пациентов с тяжелой формой гемофилии А и 4 пациента со среднетяжелой формой заболевания. Распределение включенных в исследование пациентов на группы представлено в табл. 1.

С целью профилактики кровотечений Октофактор вводили внутривенно струйно медленно (в течение 2–5 мин) в разовой дозе 30 ± 5 МЕ/кг каждые 48 ч (3–4 раза в неделю) в течение 26 нед (6 мес). Октанат назначали в той же дозе и таким же курсом.

Для купирования возникающих кровотечений Октофактор или Октанат вводили внутривенно струйно медленно (в течение 2–5 мин). Разовую дозу и кратность введения препарата рассчитывали с учетом тяжести и локализации кровотечения и необходимого повышения активности FVIII (табл. 2) по формуле [2, 10]:

$$\text{Необходимое количество препарата (в МЕ)} = \frac{\text{Масса тела (в кг)}}{\text{Необходимое повышение активности FVIII (\% или МЕ/дл)}} \times 0,5 \text{ (МЕ/кг на МЕ/дл)}$$

В ходе исследования были запланированы 4 посещения врача: 1-е посещение (этап рандомизации) соответствовало 1-му дню введения препарата и 3 посещения на сроках 8 ± 1 , 17 ± 1 и 26 ± 1 нед. Во время каждого из 3 посещений до

Таблица 2. Необходимое повышение активности FVIII и кратность введения препарата

Тяжесть кровотечения	Характеристика кровотечения	Необходимое повышение активности FVIII, кратность введения препарата
Легкое	Несильные поверхностные кровотечения, начальные признаки гемартроза или кровоизлияния в мышцу	20–40% или 20–40 МЕ/дл, каждые 12–24 ч, минимально в течение 1 сут
Среднетяжелое	Гемартроз, значительные кровоизлияния в мышцу, гематома	30–60% или 30–60 МЕ/дл, каждые 12–24 ч, минимально в течение 3–4 сут
Тяжелое	Угрожающие жизни кровотечения (глочные, внутрибрюшные), кровоизлияние в мозг, гемоторакс	60–100% или 60–100 МЕ/дл, каждые 8–12 ч до полной остановки кровотечения или каждые 8–24 ч до устранения угрозы жизни

введения препарата проводили клиническое обследование, измеряли АД, температуру тела, определяли ЧСС, ЧД, АЧТВ, активность FVIII, титр ингибитора к FVIII, выполняли общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, во время 4-го посещения дополнительно определяли концентрацию D-димеров и записывали ЭКГ. Кроме того, во время каждого из посещений через 30 мин после введения препарата определяли АЧТВ и активность FVIII.

В течение всего периода исследования пациенты вели дневник, в котором фиксировали все случаи кровотечения. Во время посещений врач-исследователь оценивал тяжесть кровотечения, при этом легкими кровотечениями считали начальные признаки гемартроза или кровоизлияния в мышцу, кровотечения в полость рта, среднетяжелыми кровотечениями – гемартрозы и значительные кровоизлияния в мышцу, гематомы, тяжелыми кровотечениями – угрожающие жизни кровотечения (глочные, внутрибрюшные), гемоторакс. Также проводили оценку выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Основным критерием эффективности препаратов являлась частота кровотечений за 6 мес профилактического лечения (планируемое количество составляло 5 ± 3 случая), дополнительными критериями – тяжесть возникших кровотечений, АЧТВ и активность FVIII до и через 30 мин после введения препарата в сравнении с нормальными значениями.

Повышение активности FVIII через 30 мин после введения препарата (incremental recovery – K-value, МЕ/дл на МЕ/кг) рассчитывали по формуле:

$$K\text{-value} = C_{30\text{ мин}} / D_{iv} \quad (1)$$

где $C_{30\text{ мин}}$ – концентрация FVIII через 30 мин после введения препарата в МЕ/дл, D_{iv} – доза введенного препарата в МЕ/кг.

Степень восстановления активности FVIII (*in vivo recovery* – IVR, %) рассчитывали по формуле:

$$IVR = K\text{-value} \times 45 \times (100 - Ht_1 \text{ пациента}) / (100 - Ht_2 \text{ в норме}), \quad (2)$$

где Ht_1 – гематокрит пациента; Ht_2 – нормальное значение гематокрита, при расчетах использовали нормальное значение гематокрита, равное 40%.

Оценку безопасности препаратов проводили на основании следующих критериев:

- частота и тяжесть нежелательных явлений, связанных с применением препаратов;
- частота тромбозомболических осложнений;
- частота повышения концентрации D-димеров;
- частота аллергических реакций;
- частота образования ингибиторов;
- частота изменений показателей общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, ЭКГ;

- частота возникновения патологических изменений показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧД, температура тела).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы SPSS, версия 17.0. В анализ включали данные только имеющихся наблюдений, отсутствующие значения не восстанавливали. Рандомизацию проводили методом случайных чисел. Значения показателей представляли в виде среднего (M) \pm стандартное отклонение (SD), медианы (Me) и минимального и максимального значений. Для сравнения количественных показателей ис-

Таблица 3. Характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа пациентов			
	1-я (Октофактор) (n = 9)		2-я (Октанат) (n = 9)	
	абс.	%	абс.	%
Возраст, годы:				
средний ($M \pm SD$)	38,22 \pm 12,85		30,0 \pm 7,04	
медиана	33		31	
разброс	21–54		18–40	
Масса тела, кг:				
средняя ($M \pm SD$)	90,67 \pm 17,82		65,67 \pm 9,94	
медиана	93		68	
разброс	58–120		50–80	
Длительность симптомов гемофилии А, годы:				
средняя ($M \pm SD$)	38,22 \pm 12,63		29,67 \pm 6,89	
медиана	34		31	
разброс	21–55		18–41	
Давность диагноза, годы:				
средняя ($M \pm SD$)	36,44 \pm 14,48		29,56 \pm 6,95	
медиана	33		31	
разброс	13–55		18–41	
Степень тяжести гемофилии А:				
тяжелая	5	55,6	5	55,6
среднетяжелая	4	44,4	4	44,4
Частота геморрагического синдрома:				
1 раз в день и более	0	0	1	11,1
1 раз в неделю и более	5	55,6	3	33,3
1 раз в мес и более	4	44,4	5	55,6
Гемофилическая артропатия (скрининг)				
АТ к HCV (скрининг)	8	88,9	8	88,9
АТ к HBV (скрининг)	0	0	0	0
АТ к ВИЧ (скрининг)	0	0	0	0
Артериальная гипертензия (скрининг)	3	33,3	1	11,1
Аллергические реакции в анамнезе	3	33,3	1	11,1
Предшествующая терапия:				
плазматические и рекомбинантные препараты	8	88,9	7	77,8
плазматические препараты	1	11,1	2	22,2
Длительность периода от последнего применения препарата до включения в исследование, дни:				
средняя ($M \pm SD$)	7,89 \pm 6,62		9,11 \pm 7,67	
медиана	5		6	
разброс	2–22		0–22	
Оперативные вмешательства в анамнезе				
	7	77,8	3	33,3

Таблица 4. Значения АЧТВ и активности FVIII до и после введения препаратов Октофактор и Октанат

Показатель	скрининг	Посещение					
		2-е		3-е		4-е	
		до введения	через 30 мин после введения	до введения	через 30 мин после введения	до введения	через 30 мин после введения
АЧТВ, с:							
1-я группа (Октофактор)	88,29 ± 10,26	85,3 ± 15,0	36,7 ± 4,79	90,08 ± 18,3	37,16 ± 3,51	93,6 ± 17,19	38,73 ± 4,38
2-я группа (Октанат)	90,88 ± 24,57	76,28 ± 12,68	37,56 ± 3,14	82,02 ± 12,13	39,34 ± 3,36	76,17 ± 11,92	39,24 ± 3,22
Активность FVIII, %:							
1-я группа (Октофактор)	1,16 ± 0,52	2,0 ± 1,74	73,0 ± 24,9	2,97 ± 3,17	75,53 ± 11,38	1,65 ± 1,65	78,19 ± 17,74
2-я группа (Октанат)	1,13 ± 0,59	1,81 ± 1,42	78,70 ± 21,2	1,86 ± 1,77	63,41 ± 9,69	2,91 ± 4,6	66,21 ± 11,91

пользовали непараметрический критерий Вилкоксона–Манна–Уитни (U), качественных показателей – χ^2 -критерий. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристики пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 3, из которой видно, что пациенты сравниваемых групп практически не различались между собой по основным показателям за небольшим исключением.

Средний возраст пациентов 1-й группы ($38,2 \pm 12,9$ года) был немного больше, чем пациентов 2-й группы (30 ± 7 лет), однако возраст не является предиктором кровотечений у пациентов, получающих профилактическое лечение [11].

Средняя масса тела пациентов 1-й группы была больше, чем пациентов 2-й группы, однако расчет доз препаратов производили на 1 кг массы тела, поэтому указанные различия не могли повлиять на эффективность проводимой терапии.

Средняя длительность наличия симптомов гемофилии А и давность постановки диагноза были несколько больше у пациентов 1-й группы, чем у пациентов 2-й группы, однако это также никак не могло повлиять на эффективность проводимой терапии.

Распределение пациентов в группах в зависимости от степени тяжести гемофилии А было одинаковым.

Частота обострений геморрагического синдрома до включения в исследование была сопоставима в сравниваемых группах.

Гемофилическая артропатия была выявлена у 8 (88,9%) пациентов в каждой из сравниваемых групп. Чаще всего регистрировали поражение обоих локтевых, коленных и голеностопных суставов, патологии лучезапястных суставов не выявлено.

АТ к HCV были выявлены у 8 (88,9%) из 9 пациентов в каждой из сравниваемых групп.

Артериальную гипертензию в 3 раза чаще регистрировали у пациентов 1-й группы (33,3 против 11,1%).

Аллергические реакции в анамнезе на введение препаратов также в 3 раза чаще наблюдались у пациентов 1-й группы (33,3 против 11,1%) и были связаны с введением криопреципитата и антигемофильной плазмы.

Доля пациентов, которые до включения в исследование получали рекомбинантные и плазматические препараты, была несколько больше в 1-й группе (88,9 против 77,8%). Средняя продолжительности периода с момента последнего применения препарата до включения в исследование оказалась несколько больше во 2-й группе ($9,11 \pm 7,67$ против $7,89 \pm 6,62$ дня).

Оперативные вмешательства в анамнезе по причине проявлений и для лечения осложнений геморрагического синдрома в 2 раза чаще проводились пациентам 1-й группы (77,8 против 33,3%). В 1-й группе тотальное эндопротезирование коленного сустава было выполнено у 4 пациентов, остеосинтез бедра – у 1 пациента, синовэктомия – у 3 пациентов, ахиллотомия – у 1 пациента, дренирование гематомы – у 1 пациента. Во 2-й группе тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава было выполнено у 1 пациента, остеосинтез бедра – у 1 пациента, синовэктомия – у 2 пациентов.

Показатели фармакокинетики и фармакодинамики

Во время проведения скрининга и обследования на каждом из этапов (посещений) было установлено, что у пациентов обеих групп до введения препаратов отмечались выраженная гипокоагуляция, о чем свидетельствовали значительное снижение АЧТВ и низкая активность FVIII. Через 30 мин после введения обоих препаратов происходили статистически значимое ($p < 0,05$) снижение и нормализация АЧТВ и статистически значимое ($p < 0,05$) повышение активности FVIII (табл. 4). Различия между группами статистически незначимы ($p > 0,05$).

Значения повышения активности FVIII и степени восстановления активности FVIII в результате введения двух препаратов приведены в табл. 5. Хотя статистически значимых различий между сравниваемыми группами пациентов не обнаружено ($p > 0,05$), у пациентов 1-й группы были получены чуть более высокие значения указанных показателей.

Эффективность

Средняя разовая доза препарата Октофактор составила $31,28 \pm 1,85$ МЕ/кг, препарата Октанат – $30,22 \pm 3,14$ МЕ/кг ($p > 0,05$).

Геморрагические эпизоды на фоне профилактического лечения были зарегистрированы у 4 (44,4%) пациентов

Таблица 5. Значения повышения активности FVIII и степени восстановления активности FVIII после введения препаратов Октофактор и Октанат

Показатель	Посещение		
	2-е	3-е	4-е
K-value, МЕ/дл на МЕ/кг:			
1-я группа (Октофактор)	2,45 ± 0,67	2,36 ± 0,48	2,43 ± 0,55
2-я группа (Октанат)	2,35 ± 0,55	2,10 ± 0,21	2,19 ± 0,3
IVR, %:			
1-я группа (Октофактор)	105,03 ± 29,99	96,2 ± 17,56	101,27 ± 24,91
2-я группа (Октанат)	97,62 ± 27,27	83,3 ± 7,95	88,65 ± 10,36

Таблица 6. Эффективность препаратов Октофактор и Октанат у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А

Показатель	Группа пациентов	
	1-я (Октофактор) (n = 9)	2-я (Октанат) (n = 9)
Количество кровотечений (основной критерий):		
абсолютное	38	50
среднее ($M \pm SD$)	4,22 ± 8,59	5,56 ± 9,44
разброс	1–26	2–23
Средняя длительность эпизодов кровотечений за период наблюдения ($M \pm SD$), дни	1,32 ± 0,74*	2,04 ± 1,6
Средняя разовая доза препарата для купирования кровотечения ($M \pm SD$), МЕ	3239,03 ± 642,05	2100,0 ± 440,32
Среднее количество препарата для купирования 1 эпизода кровотечения ($M \pm SD$), МЕ	4203,95 ± 2305,88	5500,0 ± 6194,96
Среднее количество препарата для купирования всех эпизодов кровотечений у 1 пациента ($M \pm SD$), МЕ	39 935,0 ± 49 256,64	68 750,0 ± 53 850,49
Среднее количество введений препарата для купирования кровотечений за весь период наблюдения	1,32 ± 0,7*	2,36 ± 2,2
Средняя оценка степени выраженности болевого синдрома по ВАШ, баллы	3,19 ± 2,1*	5,39 ± 2,28

* $p < 0,05$ при сравнении 1-й и 2-й групп пациентов.

в каждой из сравниваемых групп, при этом распределение пациентов в зависимости от тяжести кровотечений также было одинаковым: в каждой из сравниваемых групп тяжелые геморрагические эпизоды отмечались у 2 пациентов, геморрагические эпизоды средней тяжести – у 2 пациентов.

В 1-й группе количество эпизодов кровотечений у каждого пациента было разным: 1, 3, 8 и 26. Всего было зарегистрировано 38 геморрагических эпизодов, из них 4 (10,5%) тяжелых, 22 (57,9%) среднетяжелых и 12 (31,6%) легких. Среднее количество кровотечений у пациентов 1-й группы составило $4,22 \pm 8,59$.

У пациентов 2-й группы количество эпизодов кровотечений также было разным: 2, 4, 21, 23. Всего в этой группе было зарегистрировано 50 геморрагических эпизодов, из них 10 (20%) тяжелых, 38 (76%) среднетяжелых и 2 (4%) легких. Различия между сравниваемыми группами по степени тяжести эпизодов кровотечений оказались статистически значимыми ($p = 0,002$). Среднее количество кровотечений у пациентов 2-й группы составило $5,56 \pm 9,44$.

Таким образом, среднее количество кровотечений за анализируемый период оказалась несколько меньше у пациентов 1-й группы (табл. 6), хотя различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$). В обеих группах средняя частота кровотечений не выходила за границы планируемого диапазона.

Продолжительность кровотечения у пациентов 1-й группы в 31 (81,6%) случае была 1 день, в 3 (7,9%) случаях – 2 дня, в 3 (7,9%) случаях – 3 дня и в 1 (2,6%) случае – 4 дня. Средняя длительность эпизодов кровотечений за период наблюдения в этой группе составила $1,32 \pm 0,74$ дня.

Продолжительность кровотечения у пациентов 2-й группы в 27 (54%) случаях составила 1 день, в 11 (22%) случаях – 2 дня, в 5 (10%) случаях – 3 дня, в 3 (6%) случаях – 4 дня, в 2 (4%) случаях – 6 дней и в 2 (4%) случаях – 7 дней. Средняя длительность эпизодов кровотечений в этой группе составила $2,04 \pm 1,6$ дня и была статистически значимо ($p = 0,007$) больше, чем у пациентов 1-й группы (см. табл. 6).

В обеих группах все кровотечения были внутренними. У пациентов 1-й группы чаще всего отмечались гемартрозы левого коленного сустава (9 случаев), реже регистрировались гемартрозы левого голеностопного, правого локтевого суставов и сочетанные кровоизлияния в левый коленный и правый локтевой суставы (по 4 случая). У пациентов 2-й группы чаще наблюдались гемартрозы левого коленного

(15 случаев) и правого голеностопного суставов (13 случаев). Общее количество суставов, в которые развивались кровоизлияния, было практически одинаковым в обеих группах. На фоне применения препарата Октофактор образовались 5 гематом мягких тканей, а на фоне применения препарата Октанат развились 4 гематомы, из них в 3 случаях в забрюшинное пространство.

Для купирования кровотечений Октофактор применяли в дозах от 2250 до 5000 МЕ с кратностью от 1 до 4 введений. Наиболее часто препарат вводили в дозе 3000 МЕ: однократно в 16 случаях, дважды в 1 случае. Октанат вводили в дозах от 1750 до 3000 МЕ с кратностью от 1 до 11 введений. Наиболее часто препарат использовали в дозах 1750 и 2000 МЕ (в 19 случаях каждая), максимальную дозу 3000 МЕ вводили для купирования 7 геморрагических эпизодов.

Таким образом, применение препарата Октофактор было менее продолжительным, но в больших дозах, а Октанат чаще использовали в меньших дозах, но для купирования кровотечений требовалось гораздо большее количество введений – до 11.

Разовая доза препарата Октофактор для купирования кровотечения в среднем составила $3239,03 \pm 642,05$ МЕ, препарата Октанат – $2100,0 \pm 440,32$ МЕ. Для купирования 1 эпизода кровотечения в среднем было необходимо $4203,95 \pm 2305,88$ МЕ препарата Октофактор и $5500,0 \pm 6194,96$ МЕ препарата Октанат, различия статистически незначимы ($p = 0,337$). Для купирования всех эпизодов кровотечений у 1 пациента в среднем было необходимо $39 935,0 \pm 49 256,4$ МЕ препарата Октофактор и $68 750,0 \pm 53 850,49$ МЕ препарата Октанат (см. табл. 6).

Среднее количество введений препарата Октофактор для купирования геморрагических эпизодов ($1,32 \pm 0,7$) оказалось статистически значимо меньше, чем препарата Октанат ($2,36 \pm 2,2$; $p = 0,001$; см. табл. 6).

Средняя оценка степени выраженности болевого синдрома по ВАШ у пациентов 1-й группы ($3,19 \pm 2,1$ балла) была статистически значимо меньше, чем у пациентов 2-й группы ($5,39 \pm 2,28$ балла; $p < 0,001$; см. табл. 6). У пациентов 1-й группы максимальная оценка, составлявшая 8 баллов, была зарегистрирована в 3 (9,4%) из 32 эпизодов гемартрозов, чаще всего (в 18, или 56,3%, эпизодов) оценка составляла 2 балла. У пациентов 2-й группы максимальная оценка, составлявшая 9 баллов, была зарегистрирована в 5 (10,9%) из 46 эпизодов гемартрозов, чаще всего оценка составляла 5 баллов (в 12, или 26,1%, эпизодов).

Таким образом, несмотря на то, что количество пациентов, у которых отмечались геморрагические эпизоды, было равным в обеих группах, у пациентов 1-й группы количество эпизодов было меньше, эпизоды были менее тяжелыми, быстрее и легче купировались, что свидетельствует о достаточной высокой эффективности препарата Октофактор, сопоставимой с таковой препарата Октанат.

Безопасность

В ходе профилактического применения препаратов Октофактор и Октанат каких-либо значимых изменений в объективном статусе пациентов не наблюдалось, показатели функции жизненно важных органов оставались стабильными.

У 2 пациентов с артериальной гипертензией, которые получали Октофактор, АД нормализовалось в результате соответствующей терапии, еще у 2 пациентов, из них 1 пациент получал Октофактор, а другой Октанат, АД оставалось незначительно повышенным, однако это не повлияло на средние значения систолического и диастолического АД.

Во время проведения скрининга и последующего обследования средние значения показателей общего анализа крови не выходили за пределы нормальных значений в обеих группах. У пациентов 2-й группы во время 2-го посещения было зарегистрировано повышение относительного количества лимфоцитов до $39,11 \pm 6,19\%$ с последующим его снижением. При анализе индивидуальных значений повышение СОЭ до 30 мм/ч выявлено у 1 пациента 1-й группы, повышение количества лейкоцитов до $10,4 \times 10^9/\text{л}$ – у 1 пациента 1-й группы, повышение относительного количества эозинофилов – у 2 пациентов 1-й группы и 3 пациентов 2-й группы. Данные изменения были расценены как нежелательные явления легкой степени, имеющие сомнительную связь с введением препаратов.

У пациентов 1-й группы среднее значение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) во время проведения скрининга ($34,23 \pm 26,11$ МЕ/л) находилось в пределах нормального значения, однако в ходе исследования оно незначительно повысилось, максимальное значение ($48,58 \pm 53,2$ МЕ/л) было зарегистрировано во время 2-го посещения. При проведении скрининга у пациентов 2-й группы среднее значение активности АЛТ ($43,38 \pm 45,22$ МЕ/л) несколько превысило верхнюю границу нормы и оставалось повышенным в ходе всего исследования, максимальное значение ($56,09 \pm 63,78$ МЕ/л) было зарегистрировано во время 2-го посещения.

У пациентов 2-й группы среднее значение концентрации общего билирубина во время 2-го и 4-го посещений несколько превысило верхнюю границу нормы и составило $20,37 \pm 8,08$ и $20,77 \pm 12,83$ мкмоль/л соответственно.

Такое незначительное повышение активности АЛТ и концентрации общего билирубина при нормальной активности аспартатаминотрансферазы было расценено как проявления хронического гепатита С, диагностированного у 89% пациентов обеих групп. При анализе индивидуальных значений повышение активности АЛТ выявлено у 1 пациента 1-й группы и у 1 пациента 2-й группы, повышение концентрации общего билирубина – у 2 пациентов в каждой из сравниваемых групп, повышение концентрации прямого билируби-

на – у 1 пациента в каждой из сравниваемых групп; гипергликемия и гиперкалиемия отмечены только у пациентов 2-й группы. Эти изменения были расценены как нежелательные явления легкой степени, имеющие сомнительную связь с применением препаратов.

Незначительные изменения в общем анализе мочи на этапе скрининга были выявлены у 6 пациентов 1-й группы и у 3 пациентов 2-й группы, к концу исследования незначительные изменения в анализах мочи были выявлены у 3 пациентов в каждой из групп. У 2 пациентов (по 1 в каждой из групп) во время 4-го посещения были выявлены выраженные (клинически значимые) отклонения в виде протеинурии (концентрация белка более 0,14 г/л). Данные отклонения в анализе мочи были зарегистрированы как нежелательные явления, имеющие сомнительную связь с введением препаратов. При повторном обследовании содержание белка в моче у обоих пациентов было в пределах нормы.

На этапе скрининга незначительные изменения на ЭКГ (синусовая тахикардия, синусовая аритмия, неполная блокада ножек пучка Гиса, гипертрофия камер сердца) были зарегистрированы у 6 пациентов 1-й группы и у 2 пациентов 2-й группы. К концу исследования (во время 4-го посещения) количество пациентов с незначительными отклонениями на ЭКГ в 1-й группе практически не изменилось (7 человек), а во 2-й группе увеличилось до 5 человек. Данные отклонения в виде умеренной тахикардии, неполной блокады ножек пучка Гиса, гипертрофии камер сердца были обусловлены сопутствующими заболеваниями или возрастными изменениями и не имели клинического значения.

В ходе исследования не зарегистрировано статистически значимого повышения концентрации D-димеров: у пациентов 1-й группы средняя концентрация D-димеров на этапе скрининга составила $274,01 \pm 190,53$ мкг/л, во время 4-го посещения – $316,89 \pm 455,79$ мкг/л, у пациентов 2-й группы аналогичные показатели составили $241,67 \pm 157,55$ и $134,0 \pm 108,16$ мкг/л соответственно. У 1 пациента 1-й группы было зафиксировано повышение концентрации D-димеров, что было расценено как легкое нежелательное явление лабораторного характера. Связь с введением препарата была расценена как сомнительная, поскольку у пациента отмечалась нестабильность компонентов эндопротеза правого коленного сустава и была запланирована его замена после окончания участия пациента в исследовании.

В ходе исследования были зарегистрированы 24 нежелательных явления у 14 пациентов. Количество нежелательных явлений и больных, у которых они наблюдались, было равным в обеих группах. Весь спектр зарегистрированных нежелательных явлений за анализируемый период представлен в табл. 7.

Все нежелательные явления были несерьезными и легкими, за исключением острой правосторонней пневмонии у 1 пациента 1-й группы. Пациент был госпитализирован, связь с введением препарата была расценена как сомнительная.

Выявленные нежелательные явления были преимущественно лабораторными (83,3%) и реже клиническими (16,7%). Чаще всего в обеих группах отмечалось повыше-

Таблица 7. Нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А, которые получали Октофактор и Октанат

Нежелательные явления	Группа пациентов			
	1-я (Октофактор) (n = 9)		2-я (Октанат) (n = 9)	
	абс.	%	абс.	%
Общее количество	12	100	12	100
Клинические:				
головная боль	0	0	1	8,3
ОРВИ	1	8,4	1	8,4
острая правосторонняя пневмония	1	8,3	0	0
Лабораторные:				
гипергликемия	0	0	1	8,3
гиперкалиемия	0	0	1	8,3
повышение концентрации D-димеров	1	8,3	0	0
повышение активности АЛТ	1	8,4	1	8,4
повышение концентрации общего билирубина	2	16,7	2	16,7
повышение концентрации прямого билирубина	1	8,3	1	8,3
повышение количества лейкоцитов	1	8,3	0	0
эозинофилия	2	16,7	3	25
повышение СОЭ	1	8,3	0	0
протеинурия	1	8,3	1	8,3

ние количества эозинофилов (в 16,7 и 25% случаев) и повышение концентрации общего билирубина (в 16,7% случаев в обеих группах). Все остальные нежелательные явления регистрировали не чаще 1 раза за весь период наблюдения.

Сомнительная и условная связь с введением какого-либо из двух факторов свертывания крови, а также преимущественно легкая степень тяжести зарегистрированных нежелательных явлений свидетельствуют о сходной безопасности препаратов Октофактор и Октанат.

Во время проведения скрининга ингибитор в титре 0,1 БЕ был выявлен у 1 пациента 1-й группы, во время 2-го и 3-го посещений титр ингибитора не определялся ни у 1 из пациентов, во время 4-го посещения титр ингибитора 0,1 БЕ был выявлен у 1 пациента в каждой из групп. Таким образом, полученные результаты указывают на низкую иммуногенность препаратов Октофактор и Октанат.

Тромбозмболоических осложнений и аллергических реакций не зарегистрировано.

Выводы

1. Октофактор в дозах 25–35 МЕ/кг эффективен для профилактического лечения больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А; степень тяжести возникавших эпизодов кровотечений, их среднее количество и продолжительность сопоставимы с аналогичными данными, полученными при использовании препарата Октанат.

2. Применение препарата Октофактор в стандартных дозах для лечения геморрагических эпизодов, развившихся у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А, получавших профилактическое лечение, эффективно и сопоставимо с результатами использования препарата Октанат.

3. Применение препарата Октофактор является безопасным и не сопровождается токсическими, тромбогенными, иммуногенными и аллергическими реакциями.

Литература

1. Brooker M. Registry of clotting factor concentrates. 9th ed. World Federation of Hemophilia; 2012: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1227.pdf>.
2. Румянцев АГ, Румянцев СА, Чернов ВМ. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
3. Давыдкин ИЛ, Кондурцев ВА, Степанова ТЮ, Бобылев СА. Основы клинической гемостазиологии: монография. Самара: Офорт; 2009.
4. Iorio A, Puccetti P, Makris M. Clotting factor concentrate switching and inhibitor development in hemophilia A. *Blood*. 2012;120(4):720-7.
5. Rea C, Dunkerley A, Sørensen B, Rangarajan S. Pharmacokinetics, coagulation factor consumption and clinical efficacy in patients being switched from full-length FVIII treatment to B-domain-deleted r-FVIII and back to full-length FVIII. *Haemophilia*. 2009;15(6):1237-42.
6. Recht M, Nemes L, Matysiak M, Manco-Johnson M, Lusher J, Smith M, et al. Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 2009;15(4):869-80.
7. Kessler CM, Gill JC, White GC 2nd, Shapiro A, Arkin S, Roth DA, et al. B-domain deleted recombinant factor VIII preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: a randomized, three-way crossover study. *Haemophilia*. 2005;11(2):84-91.
8. Di Paola J, Smith MP, Klamroth R, Mannucci PM, Kollmer C, Feingold J, et al. ReFacto and Advate: a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in subjects with haemophilia A. *Haemophilia*. 2007;13(2):124-30.
9. Зоренко ВЮ, Мишин ГВ, Северова ТВ, Кудлай ДА, Борозинец АЮ. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2013;12(2):30-7.
10. Протокол ведения больных. Гемофилия. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2006;3:18-74.
11. Gruppo RA, Brown D, Wilkes MM, Navickis RJ. Increased breakthrough bleeding during prophylaxis with B-domain deleted factor VIII—a robust meta-analytic finding. *Haemophilia*. 2004;10(5):449-51.

References

1. Brooker M. Registry of clotting factor concentrates. 9th ed. World Federation of Hemophilia; 2012: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1227.pdf>.
2. Rumyantsev AG, Rumyantsev SA, Chernov VM. Gemofiliya v praktike vrachey razlichnykh spetsialnostey. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ.; 2013. (In Russian).
3. Davydkin IL, Kondurtsev VA, Stepanova TYu, Bobilev SA. Osnovy klinicheskoy gemostaziologii: monografiya. Samara: «Ofort» Publ.; 2009. (In Russian).
4. Iorio A, Puccetti P, Makris M. Clotting factor concentrate switching and inhibitor development in hemophilia A. *Blood*. 2012;120(4):720-7.
5. Rea C, Dunkerley A, Sørensen B, Rangarajan S. Pharmacokinetics, coagulation factor consumption and clinical efficacy in patients being switched from full-length FVIII treatment to B-domain-deleted r-FVIII and back to full-length FVIII. *Haemophilia*. 2009;15(6):1237-42.
6. Recht M, Nemes L, Matysiak M, Manco-Johnson M, Lusher J, Smith M, et al. Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 2009;15(4):869-80.
7. Kessler CM, Gill JC, White GC 2nd, Shapiro A, Arkin S, Roth DA, et al. B-domain deleted recombinant factor VIII preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: a randomized, three-way crossover study. *Haemophilia*. 2005;11(2):84-91.

8. Di Paola J, Smith MP, Klamroth R, Mannucci PM, Kollmer C, Feingold J, et al. ReFacto and Advate: a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in subjects with haemophilia A. *Haemophilia*. 2007;13(2):124-30.
9. Zorenko VYu, Mishin GV, Severova TV, Kudlai DA, Borozinets AYU. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Octofactor in patients with hemophilia A: Results of phase I clinical study. *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2013;12(2):30-7. (In Russian).
10. Protokol vedeniya bolnykh. Gemofiliya. Problemy standartizatsii v zdavookhraneni. 2006;3:18-74. (In Russian).
11. Gruppo RA, Brown D, Wilkes MM, Navickis RJ. Increased breakthrough bleeding during prophylaxis with B-domain deleted factor VIII--a robust meta-analytic finding. *Haemophilia*. 2004;10(5):449-51.

Информация о соавторах:

Андреева Татьяна Андреевна, кандидат медицинских наук, заведующая Городским центром по лечению гемофилии
Адрес: 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6
Телефон/Факс: (812) 315-4871
E-mail: spbhemophilia@mail.ru

Зоренко Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, руководитель отдела гемофилии и других коагулопатий Гематологического научного центра Минздрава России
Адрес: Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, 4А
Телефон: (495) 612-4392
Факс: (495) 612-4252
E-mail: v.zorenko@mail.ru

Константинова Валерия Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог Городского центра по лечению гемофилии
Адрес: 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6
Телефон/Факс: (812) 315-4871
E-mail: spbhemophilia@mail.ru

Залепухина Ольга Эрвиновна, врач-гематолог Городского центра по лечению гемофилии
Адрес: 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6
Телефон/Факс: (812) 315-4871
E-mail: spbhemophilia@mail.ru

Климова Нина Ивановна, руководитель лаборатории гемостаза Городского центра по лечению гемофилии
Адрес: 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6
Телефон/Факс: (812) 315-4871
E-mail: spbhemophilia@mail.ru

Куртов Игорь Валентинович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением гематологии №1 клиник Самарского государственного медицинского университета Минздрава России
Адрес: 443079, Самара, проспект Карла Маркса, 1656
Телефон: (846) 241-9150
Факс: (846) 241-9285
E-mail: sam-med@mail.ru

Носкова Мария Сергеевна, врач гематологического отделения №1 клиник Самарского государственного медицинского университета Минздрава России
Адрес: 443079, Самара, проспект Карла Маркса, 1656
Телефон: (846) 241-9150
Факс: (846) 241-9285
E-mail: mashel83@yandex.ru

Гусьякова Оксана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной биохимии с курсом лабораторной диагностики Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, заведующая центральной лабораторией клиник Самарского государственного медицинского университета Минздрава России
Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89
Телефон: (846) 276-7800
Факс: (846) 241-9285
E-mail: apkrf2@rambler.ru

Мишин Георгий Владимирович, врач-ортопед отделения реконструктивно-восстановительной ортопедии больных гемофилией Гематологического научного центра Минздрава России
Адрес: Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, 4А
Телефон: (495) 612-4392
Факс: (495) 612-4252
E-mail: georgiy-mishin@yandex.ru

Северова Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, врач лаборатории диспансерного научно-методического отдела больных гемофилией Гематологического научного центра Минздрава России
Адрес: Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, 4А
Телефон: (495) 612-4392
Факс: (495) 612-4252

Шустер Александр Михайлович, академик РАЕН, кандидат биологических наук, председатель совета директоров ЗАО «ГЕНЕРИУМ»
Адрес: Москва, 109004, ул. Солженицына, 27
Телефон: (495) 988-4794, доб. 7015
Факс: (495) 988-4794
E-mail: generium@generiumzao.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ЗАО «ГЕНЕРИУМ»
Адрес: Москва, 109004, ул. Солженицына, 27
Телефон: (495) 988-4794, доб. 7035
Факс: (495) 988-4794
E-mail: dakudlay@generiumzao.ru

Лукьянов Сергей Викторович, доктор медицинских наук, начальник медицинского отдела ЗАО «ГЕНЕРИУМ»
Адрес: Москва, 109004, ул. Солженицына, 27
Телефон: (495) 988-4794, доб. 7029
Факс: (495) 988-4794
E-mail: s.lukyanov@generiumzao.ru

Борозинец Антон Юрьевич, кандидат медицинских наук, ведущий специалист медицинского отдела ЗАО «ГЕНЕРИУМ»
Адрес: Москва, 109004, ул. Солженицына, 27
Телефон: (495) 988-4794, доб. 7030
Факс: (495) 988-4794
E-mail: a.borozinets@generiumzao.ru

На утверждение