

# Новый отечественный рекомбинантный препарат для лечения гемофилии А (по итогам презентации препарата Октофактор, Москва, 11 ноября 2012 г.)

**11** ноября 2012 г. в Москве состоялась научно-практическая конференция, на которой был представлен отечественный рекомбинантный фактор свертывания крови VIII (rFVIII) – препарат Октофактор® (ЗАО «ГЕНЕРИУМ»).

В работе конференции приняли участие около 100 человек – специалисты ведущих научных учреждений Москвы и Санкт-Петербурга, главные детские и взрослые гематологи 8 федеральных округов России и представители стран ближнего зарубежья (Украина, Узбекистан).

С приветственным словом к участникам конференции обратился директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии (ФНКЦ ДГОИ) им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (Москва) акад. РАН, проф. А.Г.Румянцев. Он подчеркнул, что данная научно-практическая конференция приурочена к выдающемуся достижению российских специалистов в области лечения наследственных коагулопатий – выведению на российский рынок ведущими фармацевтическими компаниями ЗАО «ГЕНЕРИУМ» и ОАО «Фармстандарт» нового препарата rFVIII. А.Г.Румянцев пожелал участникам конференции плодотворной работы, новых научных достижений и дальнейших успехов в лечении больных гемофилией.

О деятельности ЗАО «ГЕНЕРИУМ» рассказал генеральный директор ЗАО «ГЕНЕРИУМ» доктор мед. наук Д.А.Кудлай (Москва). В своем докладе он кратко охарактеризовал современное состояние дел в российском здравоохранении. В частности, он сказал, что на сегодняшний день расходы российского бюджета на здравоохранение ниже, чем у коллег по «большой восьмерке». Если в России расходы на здравоохранение составляют 3,5–3,7% от валового внутреннего продукта (ВВП), то в США, Франции, Великобритании, Канаде и Японии – 7,1–7,9%, в Германии и Италии – 6,2–6,8%. По указанному показателю Россия отстает даже от развивающихся стран: в Венгрии, Польше, Болгарии и Эстонии власти тратят на здравоохранение 4,2–4,9% от ВВП. В Молдавии эта статья расходов достигает 5,4% от ВВП, в Республике Беларусь – 4,2%. Меньше России на здравоохранение тратят Китай (0,8% от ВВП) и Казахстан (2,2% от ВВП).

Вместе с тем затраты на закупку лекарственных средств в рамках государственных программ возросли с 69,1 млрд рублей в 2005 г. до 110,4 млрд рублей в 2011 г.

Д.А.Кудлай перечислил факторы, которые влияют на сферу производства высокотехнологичных лекарственных препаратов в РФ: разработка государством «Стратегии развития системы здравоохранения и фармацевтической промышленности до 2020 г.»; адекватное импортозамещение

с контролем государством сферы высоких технологий (преференции отечественным компаниям и находящимся в России производственным площадкам иностранных компаний); создание президентского и правительственных советов по развитию фармацевтической промышленности; перечень системообразующих предприятий России; государственное регулирование (список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов); разработка обоснованных стандартов лечения; вступление в силу Федеральных законов РФ «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 и «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ от 21.11.2011.

В своем докладе Д.А.Кудлай остановился на особенностях биотехнологического производства в России. В частности, он сказал, что объем рынка составляет 65–85 млрд рублей в год; отмечается серьезное отставание отрасли от ведущих стран и территорий (США, Европа, Китай, Индия); вместе с тем потребность в препаратах, полученных с помощью биотехнологий, неуклонно растет; существуют трудности с капиталовложениями в исследования, поэтому пошли по пути производства биоаналогов; в РФ производится не более 11% биотехнологических продуктов.

Далее Д.А.Кудлай охарактеризовал «ГЕНЕРИУМ» – совместный проект российских фармацевтических компаний ЗАО «ГЕНЕРИУМ», ОАО «Фармстандарт» и ООО «Международный биотехнологический центр «Генериум» по созданию научно-исследовательского центра и современного биотехнологического производственного предприятия генно-инженерных препаратов с полным технологическим циклом – от культивирования продуцентов до готовой лекарственной формы. Основная цель проекта «ГЕНЕРИУМ» – обеспечение здравоохранения РФ современными генно-инженерными лекарственными препаратами отечественного производства для диагностики и лечения тяжелых и социально значимых болезней. Перспективными направлениями являются: разработка биочипов и биосенсоров, клеточные технологии, персонализированная медицина, системы доставки лекарств, биоинформатика и системная биология, использование биокаталитических систем.

ЗАО «ГЕНЕРИУМ» выпускает следующие биотехнологические препараты и субстанции: филграстим (Нейпомакс®, с 2008 г.) для лечения нейтропении, туберкулин рекомбинантный (Диаскинтест®, с 2009 г.) для диагностики туберкулеза, фактор свертывания крови VII (Коагил-VII, с 2010 г.) для лечения и профилактики кровотечений при ингибиторной гемофилии, интерферон-β1b (Инфибета®, с 2011 г.) для лечения рассеянного склероза.

Д.А.Кудлай остановился на тех клинических исследованиях, которые проводятся в настоящее время или будут проводиться в ближайшее время с применением препаратов, выпускаемых ЗАО «ГЕНЕРИУМ», – rFVIII (Октофактор, 2012 г.), rFIX (Иннонафактор®, 2013 г.), препарат R-84 для таргетной терапии онкологических заболеваний, пегилированный филграстим для лечения нейтропении, рекомбинантный человеческий активатор плазминогена (Ревелиза®) для лечения острого ишемического инсульта и инфаркта миокарда.

Основными научно-исследовательскими направлениями центра являются: клинические исследования, молекулярная биология, создание клеточных линий, определение и создание белков, бактериальное производство рекомбинантных белков, производство пробиотиков и антибиотиков.

Д.А.Кудлай сформулировал следующие общие направления в работе:

- участие в обеспечении лекарственной безопасности страны и реализации стратегии «Фарма 2020»;
- использование возможностей рынка госзаказа;
- повышение роли маркетинга на ранних этапах разработки и вывода препарата (ориентация на производство препаратов для лечения социально значимых болезней; разработка препаратов с учетом требований врача и пациента);
- взаимодействие с профессиональными сообществами врачей (широкое представление результатов клинических исследований I–III фазы и пострегистрационных исследований; ознакомление с условиями производства препаратов).

По мнению Д.А.Кудлая, для успешной реализации биотехнологических проектов необходимы следующие условия: наличие площадки для научно-исследовательской работы, наличие достаточных мощностей (внутри и вне страны), лидирующие позиции на рынке, достаточность собственных инвестиций, портфельный подход при маркетинговых изысканиях, высокоспециализированная команда продвижения.

В заключение своего выступления Д.А.Кудлай привел слова в то время Президента России Д.А.Медведева, сказанные им при посещении Научно-производственного центра «Генериум» 21.03.2012: «Не скрою, сегодня, как в первый мой визит сюда, у меня были приятные эмоции, потому что люди – организаторы проекта увидели свою миссию в том, чтобы вернуть и соответствующие исследования к нам в страну, и, самое главное, специалистов, которые способны этим заниматься. Они приложили силы, душу, старания, деньги и мозги. Все получилось!».

Затем с приветственным словом к собравшимся обратился генеральный директор ОАО «Фармстандарт» И.К.Крылов (Москва). В частности, он сказал, что в последние годы российская фармацевтическая промышленность развивается стремительными темпами. Одно из лидирующих мест занимает компания «Фармстандарт», которая ежегодно создает и выводит на российский рынок порядка 10 новых препаратов. И.К.Крылов подчеркнул, что создание нового лекарственного средства – это наука, искусство и кропотливый труд. Особый прорыв достигнут в области рекомбинантных технологий. С 2010 г. принято решение о производстве препаратов для лечения тяжелых и социально значимых болезней. По данным 2012 г., ОАО «Фармстандарт» – лидер розничных продаж лекарственных препаратов в России.

Доклад заместителя директора ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России проф. В.М.Чернова (Москва) был посвящен обзору клинических исследований по сравнению плазматических и рекомбинантных факторов свертывания крови. В частности, он сказал, что рекомбинантная ДНК-технология позволяет сконструировать любую молекулу и наработать необходимое количество лекарственного препарата. С помощью рекомбинантной ДНК-технологии в разные годы были получены следующие лекарственные препараты: инсулин (1978 г.), соматотропин (1980 г.), рекомбинантный человеческий эритропоэтин (1985 г.), интерферон- $\alpha$  (1986 г.), rFVIII (1992 г.), ряд вакцин (70-е годы XX века), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (1980 г.), интерлейкины (1972 г.), ряд гормонов (фолликулостимулирующий, лютеинизирующий, тиреотропный и др.), ферменты, стимуляторы рецепторов тромбопоэтина.

В.М.Чернов отметил, что препараты для заместительной терапии гемофилии могут быть получены из плазмы доноров или с помощью рекомбинантной ДНК-технологии и в зависимости от специфической активности разделяются на препараты с низкой активностью (менее 10 МЕ на 1 мг белка), со средней активностью (10–100 МЕ на 1 мг белка) и с высокой активностью (100–1000 МЕ на 1 мг белка). Плазматические препараты могут не содержать фактор Виллебранда (vWF), иметь низкую активность vWF или активность vWF, равную физиологической или ее превышающую. Молекулы rFVIII могут быть полноцепочечными (full-length rFVIII – FlrFVIII) или с удаленным В-доменом (B-domain deleted rFVIII – BDDrFVIII).

Существует 3 поколения факторов свертывания крови. При производстве факторов свертывания крови 1-го поколения альбумин использовался в процессе производства препарата и присутствовал в конечном продукте; в препаратах 2-го поколения альбумин используется в процессе производства препарата, но отсутствует в конечном продукте, стабилизация осуществляется сахарозой; в процессе производства препаратов 3-го поколения альбумин не используется вообще и соответственно не содержится в конечном продукте, стабилизация осуществляется сахарозой.

Основными преимуществами рекомбинантных факторов свертывания крови являются: независимость производства от донорской плазмы, высокая степень очистки, позволяющая получить специфическую активность более 1000 МЕ на 1 мг белка, и абсолютная вирусная безопасность.

С начала использования рекомбинантных препаратов в лечении гемофилии учеными рассматривались следующие вопросы: эффективность, безопасность, а также частота развития ингибиторов.

В результате одного из первых исследований эффективности лечения гемофилии препаратом rFVIII было показано, что период полуэлиминации и *in vivo* восстановление (*in vivo* recovery) FVIII при введении rFVIII сопоставимы с таковыми при использовании плазматических препаратов FVIII. rFVIII оказался эффективным и безопасным в профилактике и лечении геморрагических эпизодов, инфузии препарата хорошо переносились больными, нежелательные явления были редкими. Однако для оценки частоты развития ингибиторов были необходимы большее количество наблюдений и более длительное время [1].



Затем докладчик показал схематическое изображение В-домена, находящегося в структуре молекулы FVIII, и напомнил, что В-домен – это уникальный домен, не имеющий структурных аналогов, содержащий много гликозилированных групп, участвующий во внутриклеточном обмене и не влияющий на прокоагулянтную активность FVIII. В физиологических условиях в результате внутриклеточных процессов происходит удаление В-домена, и это совпадает с активацией FVIII. При создании препаратов BDDrFVIII учитывали тот факт, что В-домен не участвует в прокоагулянтной активности FVIII и удаляется *in vivo* во время активации FVIII.

У больных гемофилией А был проведен ряд перекрестных рандомизированных исследований по сравнению фармакокинетики препарата BDDrFVIII (Рефакто®) и препаратов полноцепочечного FVIII, как плазматического (Гемофил М®) [2], так и рекомбинантного (Advate®) [3]. Биозэквивалентность препаратов оценивали на основании определения максимальной концентрации FVIII в плазме крови и площади под кривой зависимости концентрации FVIII в плазме крови от времени в течение 48 ч после однократного введения каждого из препаратов. Оба исследования показали биозэквивалентность препарата BDDrFVIII и препаратов полноцепочечного FVIII.

Значительным шагом на пути понимания развития ингибиторов стало исследование CANAL (concerted action on neutralizing antibodies in severe hemophilia A) [4]. Основная цель исследования заключалась в установлении связи между характером лечения и развитием ингибиторов у предварительно не леченных пациентов с тяжелой гемофилией А. В мультицентровое ретроспективное когортное исследование были последовательно включены 376 пациентов, родившихся в период 1990–2000 гг. Ингибитор развился у 87 (23,8%) из 366 пациентов, включенных в анализ, причем у 69 (18,9%) пациентов в высоком титре. У половины пациентов ингибитор развился до 15-го дня введения (ДВ) факторов свертывания крови, у другой половины пациентов ингибитор развился вскоре после того, к 50-му ДВ факторов свертывания крови риск развития ингибиторов снизился до менее 1%. Медиана количества ДВ факторов свертывания крови, после которого наблюдалось развитие ингибиторов, составила 14 дней. Медиана возраста, в котором возникали ингибиторы, составила 15 мес. Частота возникновения ингибитора зависела от

возраста, в котором было начато лечение: ингибитор развился у 41% пациентов, у которых лечение было начато на первом месяце жизни, у 30% пациентов, у которых лечение было начато в возрасте 1–6 мес, у 23% пациентов, у которых лечение было начато в возрасте 6–12 мес, у 20% пациентов, у которых лечение было начато в возрасте 12–18 мес, и у 18% пациентов, у которых лечение было начато после 18-месячного возраста. Регулярная профилактика ассоциировалась со снижением риска развития ингибитора на 60% по сравнению с таковым при лечении по требованию (относительный риск 0,4; 95% доверительный интервал 0,2–0,8).

Определенный итог сделанного и дальнейшие направления развития проблемы ингибиторной гемофилии отражены в статье Р.М.Маннуччи [5]. Автор отмечает, что современное лечение гемофилии является высокоэффективным и безопасным, однако ряд проблем по-прежнему не решен. Наиболее серьезное осложнение при проведении заместительной терапии препаратами FVIII – развитие ингибиторной гемофилии, лечение которой является наиболее материально затратным среди всех хронических болезней. В связи с этим необходимо знать риск развития ингибиторов при применении рекомбинантных и плазматических препаратов у больных тяжелой гемофилией. Как ожидается, ответ на этот вопрос поможет дать проводимое в настоящее время международное рандомизированное исследование SIPPET [6]. Еще одной проблемой, по мнению Р.М.Маннуччи, является частое (2–3 раза в неделю) внутривенное введение препаратов при профилактическом лечении, которое негативно влияет на повседневную жизнь больных. Данная проблема может быть решена путем создания препаратов с более длительным периодом полужизни [5].

Подводя итог своего выступления, В.М.Чернов сформулировал следующие основные положения:

- рекомбинантная ДНК-технология предоставляет уникальную возможность получения белковых молекул, в том числе и для лекарственных препаратов;
- с помощью рекомбинантной ДНК-технологии получены различные лекарственные препараты (гормоны, ферменты, факторы свертывания крови, интерфероны, цитокины);
- использование рекомбинантной ДНК-технологии для производства факторов свертывания крови позволяет не

зависеть от доноров и получать эффективные препараты высокой степени очистки и вирусобезопасности;

- одним из наиболее серьезных осложнений лечения гемофилии является развитие ингибиторов, что требует в дальнейшем дорогостоящего лечения. В связи с многочисленностью причин, вызывающих развитие ингибитора, и неоднородностью групп больных в различных исследованиях для окончательного ответа на вопрос о том, как влияет тип препарата на частоту возникновения ингибиторов, необходимо проведение хорошо спланированных рандомизированных исследований;

- рекомбинантные факторы свертывания крови рекомендуются для лечения больных гемофилией как высокоэффективные и безопасные.

С докладом «Роль мороктокога альфа в лечении гемофилии А» выступила ведущий научный сотрудник Гематологического научного центра (ГНЦ) Минздрава России (Москва) канд. мед. наук Т.Ю.Полянская. Прежде всего она рассказала об этапах лечения гемофилии А: переливание свежей крови, переливание свежезамороженной плазмы, переливание криопреципитата (с 1964 г.), применение плазматических концентратов FVIII (с 1968 г.), применение препаратов rFVIII (с конца 80-х годов XX века). Докладчик подчеркнула, что до появления современных методов очистки и инактивации вирусов одной из основных проблем лечения больных гемофилией являлась их высокая инфицированность вирусами гепатита В и С, а также вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Так, до 1984 г. в европейских странах 10% больных гемофилией были инфицированы ВИЧ, в США – 70% больных. В связи с этим особую актуальность приобрела разработка абсолютно вирусобезопасных препаратов FVIII или FIX, что было достигнуто благодаря внедрению генной инженерии с использованием рекомбинантной ДНК-технологии. Таким образом, применение современных методов элиминации и инактивации вирусов и создание рекомбинантных препаратов FVIII или FIX позволили полностью решить вопрос вирусной безопасности лечения больных гемофилией. В то же время проблема возникновения ингибиторов остается актуальной.

В работе С.Р.Нау и соавт. [7], выполненной в Великобритании, показано, что среди больных тяжелой гемофилией А ингибиторы наиболее часто развиваются у детей раннего возраста (0–4 года) и лиц пожилого возраста (старше 60 лет).

Затем Т.Ю.Полянская остановилась на негенетических причинах развития ингибиторов, среди которых указывают и тип препарата [8].

Препараты rFVIII могут быть получены с помощью клеток почки детенышей китайского хомячка в виде FlrFVIII (Когенэйт®, Когенэйт® ФС, Helixate®, Helixate® FS), а также с помощью клеток яичников китайских хомячков, как в виде FlrFVIII (Рекомбинат®, Advate), так и в виде BDDrFVIII (Рефакто, Рефакто® АФ). При этом Когенэйт, Helixate и Рекомбинат относятся к препаратам 1-го поколения, Когенэйт ФС и Helixate FS – к препаратам 2-го поколения, Advate и Рефакто АФ – к препаратам 3-го поколения [9].

Т.Ю.Полянская подробно охарактеризовала мороктоког альфа. В частности, она сказала, что мороктоког альфа – это BDDrFVIII, который представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 170 кД. Мороктоког альфа состоит из

1438 аминокислот, имеет 2 полипептидные цепи, соединенные между собой ионным мостиком, и сопоставим с одной из форм эндогенного FVIII.

В ходе клинических и фармакокинетических исследований были доказаны безопасность и эффективность мороктокога альфа [10, 11], а также его биоэквивалентность FlrFVIII [11]. Также была доказана высокая эффективность мороктокога альфа при выполнении хирургических вмешательств [12]. Проведенные исследования показали, что частота развития ингибиторов при использовании BDDrFVIII сопоставима с таковой при применении FlrFVIII [10–12].

Вторая часть конференции была посвящена презентации отечественного BDDrFVIII – препарата Октофактор.

С целью оценки фармакокинетических свойств, эффективности, переносимости и безопасности препарата Октофактор было проведено контролируемое, рандомизированное, открытое в параллельных группах, проспективное, многоцентровое клиническое исследование (протокол № КИ-16/11). Спонсор исследования – ЗАО «ГЕНЕРИУМ».

В исследовании приняли участие 3 центра: ГНЦ Минздрава России (Москва), главный исследователь – руководитель отдела гемофилии и других коагулопатий ГНЦ Минздрава России проф. В.Ю.Зоренко; Городская поликлиника №37 (Санкт-Петербург), главный исследователь – заведующая Городским центром по лечению больных гемофилией 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 проф. И.Л.Давыдкин.

Дата начала исследования: 16.03.2012, дата окончания исследования: 31.10.2012, дата промежуточной обработки данных: август 2012 г.

Целью I фазы исследования являлась оценка фармакокинетических свойств, переносимости и безопасности препарата Октофактор после однократного введения разных доз препарата пациентам с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А, целью II–III фазы исследования – оценка эффективности и безопасности препарата Октофактор в сравнении с препаратом Октанат® («Октафарма», Австрия) в профилактике (1-я часть) и лечении (2-я часть) кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А.

При проведении II–III фазы исследования в качестве препарата сравнения использовали плазматический FVIII (Октанат), поскольку данный препарат входит в Национальный стандарт РФ.

О результатах исследования фармакокинетических свойств, безопасности и переносимости препарата Октофактор у больных гемофилией А (**I фаза исследования**) рассказал руководитель отдела гемофилии и других коагулопатий ГНЦ Минздрава России проф. В.Ю.Зоренко (Москва).

В ходе I фазы исследования было установлено, что введение препарата Октофактор в дозах 25 и 50 МЕ/кг приводило к нормализации активности FVIII и активированного частичного тромбопластинового времени уже через 15 мин после введения, которая сохранялась при использовании дозы 25 МЕ/кг в течение 3–24 ч, а при применении дозы 50 МЕ/кг в течение 12–24 ч. Изучение фармакокинетических свойств

показало, что после однократного применения препарата Октофактор в дозе 50 МЕ/кг происходило быстрое накопление препарата в крови и постепенное выведение его из организма человека.

Также в ходе I фазы исследования было продемонстрировано, что Октофактор хорошо переносится независимо от введенной дозы (от 10 до 60 МЕ/кг). Лимитирующая доза токсичности не установлена, так как максимально переносимая доза превышает исследуемые дозы препарата Октофактор.

О результатах исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор в сравнении с препаратом Октанат в лечении развившихся кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А **(2-я часть II–III фазы исследования)** рассказала руководитель Городского центра по лечению больных гемофилией канд. мед. наук Т.А.Андреева (Санкт-Петербург).

Результаты 2-й части II–III фазы исследования показали, что Октофактор в стандартных дозах является эффективным препаратом для купирования геморрагических эпизодов у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А и по клинической эффективности сопоставим с препаратом Октанат.

О результатах исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор в сравнении с препаратом Октанат при профилактическом лечении пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А **(1-я часть II–III фазы исследования)** рассказал заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии СамГМУ Минздрава России, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ Минздрава России проф. И.Л.Давыдкин.

С целью профилактики кровотечений Октофактор назначали внутривенно в разовой дозе  $30 \pm 5$  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.

Результаты 1-й части II–III фазы исследования показали, что Октофактор в дозе  $30 \pm 5$  МЕ/кг эффективен в качестве профилактического лечения у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А, а применение препарата Октофактор в стандартных дозах эффективно при лечении развившихся геморрагических эпизодов. Результаты применения препарата Октофактор сопоставимы с результатами использования препарата Октанат.

В 1-й и 2-й частях исследования было показано, что использование препарата Октофактор является безопасным и не сопровождается токсическими, тромбогенными, иммуногенными и аллергическими реакциями.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что отечественный BDDrFVIII (Октофактор) по ряду фармакокинетических свойств, эффективности и безопасности сопоставим с плазматическим FVIII (Октанат) и его можно использовать как для купирования геморрагических эпизодов, так и в качестве профилактического лечения у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А.

Завершилась конференция бурной дискуссией и обсуждением полученных результатов, участники конференции пришли к единому мнению о том, что необходимо продолжить изучение отечественного BDDrFVIII с включением большего количества пациентов, также желательно спланировать и

провести исследование по сравнению отечественного BDDrFVIII с другим FIrFVIII или аналогичным препаратом – BDDrFVIII.

В заключительном слове директор ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России акад. РАМН, проф. А.Г.Румянцев подчеркнул, что проведенное исследование явилось большим шагом вперед, поскольку до этого рандомизированные сравнительные исследования по гемофилии в России не проводились. А.Г.Румянцев отметил важность проведения мультицентровых исследований как наиболее доказательных, а также указал на необходимость создания в России группы по оптимизации лечения наследственных коагулопатий.

*И.С.Тарасова*

*Федеральный научно-клинический центр  
детской гематологии, онкологии и иммунологии  
им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва*

## Литература/References

1. Arkin S, Rose E, Forster A, Aledort LM. Clinical efficacy of recombinant factor VIII. The rFactor VIII Clinical Trial Group. *Semin Hematol.* 1991;28(2 Suppl. 1):47-51.
2. 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.
3. 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.
4. Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood.* 2007;109(11):4648-54.
5. Mannucci PM. The role of natural VWF/FVIII complex concentrates in contemporary haemophilia care: a guideline for the next decade. *Haemophilia.* 2012;18(Suppl. 2):2-7.
6. Mannucci PM, Gringeri A, Peyvandi F, Santagostino E. Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers). *Haemophilia.* 2007;13(Suppl. 5):65-8.
7. Hay CR, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, Maclean R, Rangarajan S, et al.; United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood.* 2011;117(23):6367-70.
8. Astermark J, Altisent C, Batorova A, Diniz MJ, Gringeri A, Holme PA, et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia.* 2010;16(5):747-66.
9. Iorio A, Puccetti P, Makris M. Clotting factor concentrate switching and inhibitor development in hemophilia A. *Blood.* 2012;120(4):720-7.
10. Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, Bedrosian CL; ReFacto Phase 3 Study Group. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2003;9(1):38-49.
11. 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.
12. Windyga J, Rusen L, Gruppo R, O'Brien AC, Kelly P, Roth DA, Arkin S. BDDrFVIII (Moroctocog alfa [AF-CC]) for surgical haemostasis in patients with haemophilia A: results of a pivotal study. *Haemophilia.* 2010;16(5):731-9.