

Одноцепочный рекомбинантный фактор свертывания VIII (лоноктоког альфа): опыт применения в России

М. В. Косинова, *mvkosinova@yandex.ru*

Государственное автономное учреждение здравоохранения Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева; 650992, Россия, Кемерово, пр. Кузнецкий, 24

Резюме. Несмотря на существенный прогресс, достигнутый в последние годы в лечении гемофилии в России, в рутинной клинической практике все еще сохраняется ряд нерешенных проблем. В частности, все еще достаточно высокими остаются частота кровотечений и, как следствие этого, распространность нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата, таких как синовиты и артропатии, а следовательно, болей и ограничения подвижности суставов. В связи с этим качество жизни пациентов с гемофилией остается неоптимальным. Одним из способов улучшения ситуации может быть более широкое внедрение в клиническую практику новых препаратов факторов свертывания с увеличенным периодом полувыведения. Согласно позиции современных международных рекомендаций по лечению гемофилии, такие препараты могут существенно сократить количество необходимых инфузий в режиме профилактики без потери эффективности в контроле гемостаза или, при сохранении той же частоты инфузий, повысить концентрацию фактора свертывания в крови и, соответственно, улучшить защиту пациентов от кровотечений. Тем самым применение препаратов с увеличенным периодом полувыведения может повысить приверженность пациентов к лечению и улучшить результаты терапии. Одним из таких препаратов является одноцепочный рекомбинантный фактор свертывания VIII (лоноктоког альфа). Модификация данной молекулы способствует повышению ее стабильности и сродства к связыванию с фактором Виллебранда, что позволяет увеличить интервал между инфузиями препарата в режиме профилактики до 2-3 раз в неделю для пациентов всех возрастных групп. В статье описана программа клинических исследований данного препарата, а также результаты лечения им пациентов в России. Крупная международная программа клинических исследований AFFINITY продемонстрировала высокую эффективность препарата в контроле кровотечений, а также благоприятный профиль его безопасности, а анализ результатов применения препарата в российской популяции продемонстрировал, что они полностью соответствуют общемировым.

Ключевые слова: гемофилия, кровотечение, артропатия, качество жизни, фактор свертывания VIII, лоноктоког альфа.

Для цитирования: Косинова М. В. Одноцепочный рекомбинантный фактор свертывания VIII (лоноктоког альфа): опыт применения в России // Лечебный Врач. 2022; 2 (25): 49-53. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.008

Single-chain recombinant clotting factor VIII (lonocetocog alfa): clinical experience in Russia

Marina V. Kosinova, *mvkosinova@yandex.ru*

State Autonomous Healthcare Institution Kuzbass clinical hospital named by S. V. Belyaev; 24 Kuznetsky Ave., Kemerovo, 650992, Russia

Abstract. Despite significant progress in haemophilia treatment, achieved in Russia recently, number of unmet medical needs still exist in routine clinical practice. Particularly, the annual bleeding rates are still high, leading to frequent development of synovitis and haemophilic arthropathy, resulting in chronic pain and impaired joint motility. Thus, the quality of life of patients with haemophilia is not optimal. One of potential approaches to improve the situation could be more wide use in routine clinical practice recombinant clotting factors with extended half-life. According to modern clinical guidelines on haemophilia treatment, such products could potentially significantly decrease number of infusions for prophylactic therapy without decrease in efficacy of haemostasis control or keeping the same infusion frequency could increase the clotting factors activity, improving the patient's protection from bleeds. Thus, use of recombinant clotting factors with extended half-life can increase the patient's compliance to treatment and the results of therapy. One of such molecules is single-chain recombinant clotting factor VIII (lonocetocog alfa). The modification of this molecule leads to improvement of its stability and affinity to von Willebrand factor, allowing to increase the intervals between infusion up to 2-3 times per week for all age groups. This article describes the clinical trial program of lonocetocog alfa and summarize the results of its use among haemophilia patients in Russia. Large international clinical program AFFINITY has demonstrated high efficacy and favorable safety profile of lonocetocog alfa and the analysis of Russian patient's treatment results demonstrated, that they are in line with such results worldwide.

Keywords: haemophilia, bleeding, arthropathy, quality of life, clotting factor VIII, lonoctocog alfa.

For citation: Kosinova M. V. Single-chain recombinant clotting factor VIII (lonoctocog alfa): clinical experience in Russia // Lechaschi Vrach. 2022; 2 (25): 49-53. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.008

Гемофилия А – врожденное нарушение плазменного гемостаза, развивающееся в результате дефицита или отсутствия фактора свертывания крови VIII [1].

Гемофилия относится к орфанным заболеваниям [2], однако число пациентов, которым выставлен этот диагноз в России, достаточно велико: регистр больных гемофилией на 25 октября 2018 г. содержал сведения о 7 433 пациентах, из которых гемофилия А была выявлена у 6 525 человек [3].

Гемофилия представляет собой значительную медико-социальную проблему, так как при отсутствии эффективного контроля за кровотечениями и возникновении рецидивирующих гемартрозов приводит сначала к развитию хронических синовитов, а впоследствии и гемофилической артропатии. Гемофилическая артропатия проявляется остеопорозом, истончением и потерей суставного хряща, болевым синдромом, контрактурами, мышечной атрофией, деформацией сустава, что существенно снижает качество жизни пациентов с гемофилией, возможности социальной адаптации, а также работоспособность, вплоть до инвалидизации [1].

Несмотря на существенный прогресс в лечении гемофилии А в последние годы и на достаточно большое разнообразие доступных препаратов фактора свертывания крови VIII (FVIII), как плазматических, так и рекомбинантных, эпидемиологические исследования по изучению состояния здоровья пациентов с гемофилией в России показывают, что в реальной клинической практике сохраняются серьезные нерешенные проблемы. Так, по данным российского исследования с анкетированием, у большинства пациентов с гемофилией контроль кровотечений не достигался: доля лиц, не имевших кровотечений за последний месяц, составила всего 21,1%, а количество эпизодов спонтанных кровоизлияний за последний месяц – 2,59 (медиана – 2) [4].

Недостаточный контроль кровотечений приводит и к существенному ухудшению состояния здоровья: по данным опроса, доля пациентов без проблем с передвижением в пространстве составляла 44,8%; с повседневной активностью – 46,0%; не чувствующих боли и дискомфорта – всего 20,3% [4]. Также отсутствие контроля за кровотечениями ведет и к развитию осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата, которые в группе пациентов с гемофилией очень распространены: по данным опроса, 75% больных гемофилией испытывали острую боль, связанную с кровоизлияниями в крупные суставы; 39% страдали от хронической суставной боли, которая длилась более полугода; 33% оценивали боль, которую они испытывали за последние сутки, как выраженной интенсивности. Эти данные сопоставимы с результатами тестирования онкологических больных [5].

Такие результаты лечения частично могут быть объяснены тем, что применение заместительной терапии препаратами FVIII в профилактическом режиме связано с необходимостью частых внутривенных инфузий, что

не может не сказаться на приверженности пациентов. Так, по данным анализа, в России около 33% пациентов нарушают назначенный им профилактический режим введения препаратов [6]. Основными причинами этого являются частые инфузии и мнение пациентов, что нарушение режима не приведет к развитию кровотечений [6]. Это подтверждается и результатами международного опроса пациентов с гемофилией, согласно которому 59,5% опрошенных хотели бы перейти на терапию препаратом с увеличенным периодом полувыведения, при этом в 87,1% случаев причиной для переключения была названа именно возможность увеличить интервал дозирования [7].

Таким образом, в клинической практике России сохраняется существенная медицинская потребность в улучшении контроля кровотечений и более эффективной профилактике осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата у пациентов с гемофилией.

Одноцепочечный рекомбинантный фактор свертывания VIII (лоноктоког альфа) – расширение возможностей терапии гемофилии А

В последней версии рекомендаций Всемирной федерации гемофилии [8] особое место уделено обсуждению потенциальной роли рекомбинантных препаратов FVIII с увеличенным периодом полувыведения. В частности, в этом документе отмечено, что препараты FVIII с увеличенным периодом полувыведения продемонстрировали свою эффективность как для профилактики, так и для купирования кровотечений. После перевода на такие препараты обычно требуется меньшая частота инфузий в режиме профилактики, хотя возможно и сохранение частоты введений для достижения большей активности фактора VIII и, соответственно, большей защиты от кровотечений. Относительно безопасности использования препаратов данной группы отмечается, что после перевода на них у пациентов, ранее получавших терапию препаратами FVIII, не было отмечено повышения риска развития ингибиторов;

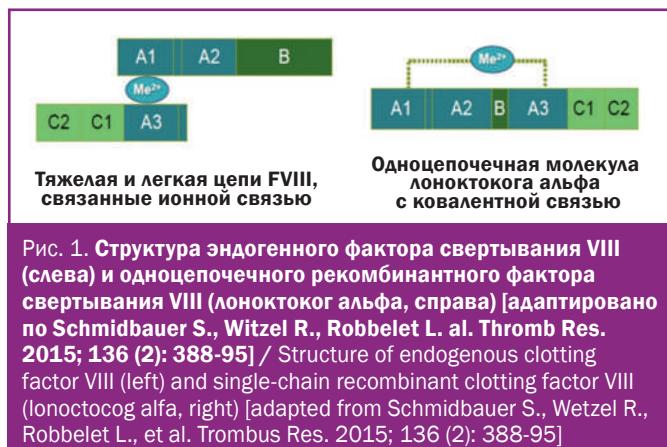


Рис. 1. Структура эндогенного фактора свертывания VIII (слева) и одноцепочечного рекомбинантного фактора свертывания VIII (лоноктоког альфа, справа) [адаптировано по Schmidbauer S., Witzel R., Robbelet L. al. Thromb Res. 2015; 136 (2): 388-95] / Structure of endogenous clotting factor VIII (left) and single-chain recombinant clotting factor VIII (lonoctocog alfa, right) [adapted from Schmidbauer S., Witzel R., Robbelet L., et al. Trombus Res. 2015; 136 (2): 388-95]

кроме того, на данный момент нет клинических данных о безопасности в пользу тех или иных препаратов с увеличенным периодом полувыведения в зависимости от способа модификации молекулы [8].

Одним из новых рекомбинантных препаратов FVIII с увеличенным периодом полувыведения является лоноктог альфа (Афстила), зарегистрированный в России в мае 2021 г. Он представляет собой одноцепочечный рекомбинантный фактор свертывания VIII с усеченым B-доменом, который состоит из тяжелой и легкой цепей фактора VIII, связанных дополнительной ковалентной связью в один полипептидный белок (рис. 1), при активации тромбином неотличимый от эндогенного активированного фактора VIII [9]. Данный дизайн молекулы специально разработан для улучшения ее стабильности и повышения сродства к связыванию с фактором Виллебранда, что в совокупности привело к увеличению длительности действия препарата [9].

Особенности строения молекулы обеспечили препарату лоноктог альфа более благоприятные фармакокинетические (ФК) свойства по сравнению с полноразмерным рекомбинантным фактором свертывания крови VIII (октог альфа) [10]. В прямом сравнительном исследовании лоноктог альфа продемонстрировал более длительный период полувыведения по сравнению с препаратом октог альфа: 14,5 и 13,3 часа соответственно ($p = 0,0013$). Также

лоноктог альфа по сравнению с препаратом октог альфа характеризовался более низким клиренсом (2,64 и 3,68 мл/ч/кг соответственно, $p < 0,0001$), более длительным временем циркуляции (20,4 и 17,1 часа соответственно, $p < 0,0001$), большей площадью под кинетической кривой «концентрация – время» от момента введения препарата до бесконечности (AUC_{inf} 2090 и 1550 МЕ \times ч/дл соответственно, $p < 0,0001$). Площадь под кинетической кривой «концентрация – время» для препарата лоноктог альфа была приблизительно на 35% больше по сравнению с октогом альфа [10].

Эти преимущества в фармакокинетических параметрах позволили увеличить интервал между инфузиями препарата лоноктог альфа в режиме профилактики: для всех возрастных групп он составляет 2-3 раза в неделю [9].

Программа исследований препарата лоноктог альфа: AFFINITY

Эффективность и безопасность препарата лоноктог альфа у пациентов с гемофилией А изучались в крупной исследовательской программе AFFINITY, в которую было включено в общей сложности более 250 пациентов с гемофилией разного возраста. Программа состояла из исследования у взрослых и подростков [11], у детей младше 12 лет [12], а также продолженного исследования долговременной безопасности препарата, в том числе при применении у больных, ранее не получавших заместительную терапию (его результаты на данный момент не опубликованы).

В исследование у взрослых и подростков были включены в том числе пациенты из России. Далее представлено описание дизайна и результатов этого исследования, а также подробно описаны результаты терапии у пациентов, которые наблюдались на базе исследовательского центра в отделении гематологии Кузбасской клинической больницы им. С. В. Беляева.

Исследование было многоцентровым, открытым, нерандомизированным, 1/3 фазы и состояло из нескольких последовательных частей (рис. 2) [11].

Первая часть исследования предполагала сравнение фармакокинетики препарата лоноктог альфа с препаратом октог альфа при однократном введении у 27 пациентов.

Вторая часть включала клиническую оценку эффективности и безопасности длительного применения препарата лоноктог альфа в режиме «по требованию» (для остановки развивающихся кровотечений) и в режиме профилактики с различными интервалами введения у пациентов, ранее включенных в часть 1.

Третья часть включала клиническую оценку эффективности и безопасности длительного применения препарата лоноктог альфа в режиме «по требованию» и в режиме профилактики с различными интервалами введения в более широкой группе – у 148 пациентов. В этой группе также проводилось изучение фармакокинетики препарата: при первом введении (у 64 пациентов) и при повторном введении через 3 или 6 месяцев (30 пациентов).

Также 13 пациентов, включенных в части 2 и 3 исследования, были включены в подыскование эффективности препарата лоноктог альфа в контроле кровотечений при хирургических вмешательствах.



Рис. 2. Схема исследования фармакокинетики, эффективности и безопасности препарата лоноктог альфа у пациентов старше 12 лет, rFVIII – рекомбинантный препарат фактора свертывания VIII [адаптировано по Mahlangu J., Kuliczkowski K., Karim F. et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia // A. Blood. 2016; 128 (5): 630-637 и Stasyshyn O., Djambas K., Iosava G. et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial // J Thromb Haemost. 2017; 15 (4): 636-644] / Plan of clinical trial on pharmacokinetic, efficacy and safety of lonocytocog alfa in patients older than 12 years [адаптировано из Mahlangu J., Kuliczkowski K., Karim F. et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia // A. Blood. 2016; 128 (5): 630-637 and Stasyshyn O., Djambas K., Iosava G. et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial // J Thromb Haemost. 2017; 15 (4): 636-644]

Исследование закончили 173 пациента, из них 27 получали препарат в режиме «по требованию», 146 больных получали препарат в режиме профилактики. Режим дозирования препарата в исследовании был приближен к реальной клинической практике лечения гемофилии: частота инфузий препарата и дозировки на одну инфузию не были жестко регламентированы протоколом, а определялись решением лечащего врача с учетом особенностей пациента. В конце исследования 79 пациентов получали препарат в режиме 3 раза в неделю, 47 – 2 раза в неделю, 20 – в других режимах. Средний возраст пациентов составил 29,5 лет, вес – 74,6 кг [11].

В общей сложности пациенты получали лечение препаратом лоноктоког альфа в течение 14 306 дней введения, при этом 120 пациентов получали препарат в течение ≥ 50 дней введения, а 52 пациента – в течение ≥ 100 дней введения. Медиана наблюдения составила 7,2 месяца.

Первичными критериями оценки эффективности служили: годовая частота спонтанных кровотечений (ГЧсК) и эффективность гемостаза при контроле эпизодов кровотечения и при оперативном вмешательстве (оценивалась исследователями по четырехбалльной шкале). Вторичными критериями оценки эффективности служили годовая частота кровотечений (ГЧК) для общего количества кровотечений и количество инфузий препарата, необходимое для достижения гемостаза.

У пациентов, получавших препарат в режиме профилактики, в общей группе доля пациентов с отсутствием кровотечений составила 43%; медиана ГЧсК – 0,00 (Q1; Q3: 0,0; 2,4); медиана ГЧК – 1,14 (Q1; Q3: 0,0; 4,2). При этом показатели эффективности препарата лоноктоког альфа в профилактике кровотечений при различных интервалах введения (2 или 3 раза в неделю) были сопоставимы. Медиана ГЧсК для режимов 2 и 3 раза в неделю составила 0,0 (Q1; Q3: 0,0; 1,1) и 0,0 (Q1; Q3: 0,0; 3,6) соответственно. Медиана ГЧК для режимов 2 и 3 раза в неделю составила 0,0 (Q1; Q3: 0,0; 3,3) и 1,93 (Q1; Q3: 0,0; 4,9) соответственно. Медианы дозировки препарата на инфузию при различных интервалах дозирования также были сопоставимы: в режиме 2 раза в неделю медиана составила 35 МЕ/кг, 3 раза в неделю – 30 МЕ/кг на инфузию. Медиана потребления препарата в общей группе составила 4283 МЕ/кг в год; для пациентов, получавших препарат 3 раза в неделю, она составила 4514 МЕ/кг в год; для получавших 2 раза в неделю – 3974 МЕ/кг.

Гемостатическая эффективность препарата при лечении эпизодов кровотечения была оценена исследователями как превосходная или хорошая в 93,8% случаев из 835 оцененных эпизодов кровотечения. Эффективность препарата лоноктоког альфа в контроле кровотечений при крупных хирургических вмешательствах была оценена исследователями как превосходная или хорошая в 100% случаев.

Ни у одного из участников не было выявлено образования ингибитирующих антител к фактору VIII. Из 13 580 инфузий, для которых пациентами проводилась оценка переносимости, в 99,3% случаев не было зафиксировано локальных реакций. Из 174 пациентов, у которых оценивались нежелательные явления (НЯ), у 113 (64,9%) было отмечено в общей сложности 292 потенциально связанных с лечением НЯ, большинство из которых (77%) были клас-

сифицированы как легкие или средней тяжести. Только у 7,5% пациентов НЯ были расценены как связанные с исследуемым препаратом. Ни один из пациентов не выбыл из исследования вследствие развития НЯ. Тремя наиболее частыми НЯ были назофарингит, артрит и головная боль.

По результатам исследования его авторы пришли к заключению, что у взрослых и подростков с тяжелой гемофилией А препарат лоноктоког альфа продемонстрировал отличную гемостатическую эффективность в контроле кровотечений при крупных хирургических вмешательствах и при лечении эпизодов кровотечения, низкую годовую частоту кровотечений при применении в режиме профилактики и благоприятный профиль безопасности [11].

Применение препарата лоноктоког альфа в России: опыт отделения гематологии Кузбасской клинической больницы им. С. В. Беляева

На базе отделения гематологии Кузбасской клинической больницы им. С. В. Беляева (г. Кемерово, главный исследователь – зав. отделением гематологии М. В. Косинова) в клиническую программу AFFINITY в общей сложности были включены 8 пациентов, 6 из которых полностью прошли период наблюдения в рамках исследования.

Возраст пациентов варьировал в диапазоне от 25 до 47 лет и в среднем составил 35 лет. Вес пациентов варьировал от 46 до 86 килограммов, в среднем – 70 килограммов. Рост находился в пределах от 156 до 176 сантиметров, в среднем – 168 сантиметров. Индекс массы тела варьировал от 19,1 до 29,8 кг/м², а в среднем составил 24,5 кг/м².

До включения в исследование все пациенты получали заместительную терапию в режиме профилактики плазматическими препаратами фактора свертывания VIII. После включения в исследование пациенты были переведены на профилактическую терапию препаратом лоноктоког альфа (Афстила): 7 пациентов получали инфузии препарата в 3 раза в неделю, 1 пациент – через день. Большинству пациентов препарат назначался в дозировке 30 МЕ/кг, одному больному – 20 МЕ/кг и еще одному – 27 МЕ/кг. У двоих пациентов в ходе исследования по решению лечащего врача дозировки были изменены: с 20 до 22 МЕ/кг и с 30 до 23 МЕ/кг.

Эффективность препарата в российской популяции пациентов была достаточно высока. В ходе лечения только у одного больного возникло одно травматическое кровотечение за период наблюдения в 142 дня. Не было отмечено ни одного спонтанного кровотечения, а также ни одного кровоизлияния в суставы.

В ходе исследования препарат продемонстрировал хороший профиль безопасности – ни у одного пациента не было отмечено нежелательных явлений, в том числе связанных с препаратом. Также ни у одного пациента не было отмечено образования ингибитирующих антител к фактору свертывания VIII.

Таким образом, результаты применения препарата лоноктоког альфа в реальной клинической практике в России полностью соответствовали общемировым результатам исследовательской программы AFFINITY и подтвердили

высокую степень эффективности и безопасности препарата в лечении пациентов с гемофилией А.

Заключение

На данный момент в реальной клинической практике лечения гемофилии А в России сохраняется ряд нерешенных проблем, которые обуславливают потребность в новых лекарственных препаратах фактора VIII с увеличенным периодом полувыведения. К таким препаратам, в частности, относится лоноктоког альфа, который характеризуется повышенной стабильностью и сродством к связыванию с фактором Виллебранда, что позволяет увеличить интервал между инфузиями в режиме профилактики для всех возрастных групп пациентов до 2-3 раз в неделю. Высокая эффективность в контроле кровотечений и благоприятный профиль безопасности препарата лоноктоког альфа были подтверждены в крупной международной исследовательской программе AFFINITY, в которой участвовали и пациенты из России. Анализ результатов применения препарата в российской популяции продемонстрировал, что они полностью соответствуют общемировым. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Рубрикатор клинических рекомендаций. Клинические рекомендации. Гемофилия. ID: 127. 2018. Электронный ресурс: https://cr.menzdrav.gov.ru/schema/127_1 (дата обращения 05.10.2021).
[Rubricator of clinical recommendations. Clinical guidelines. Hemophilia. ID: 127. 2018. Elektronnyy resurs: https://cr.menzdrav.gov.ru/schema/127_1 (data obrashcheniya 05.10.2021).]
2. Перечень редких (орфанных) заболеваний. Сайт Министерства здравоохранения РФ. Электронный ресурс: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy> (дата обращение 15.12.2021).
[List of rare (orphan) diseases. Website of the Ministry of Health of the Russian Federation. Elektronnyy resurs: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy> (data obrashcheniye 15.12.2021).]
3. Зозуля Н. И., Чернов В. М., Тарасова И. С., Румянцев А. Г. Нерешенные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии в России // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019; 6 (2): 48-53.
[Zozulya N. I., Chernov V. M., Tarasova I. S., Rumyantsev A. G. Unresolved issues of medical care for patients with inhibitory form of hemophilia in Russia // Rossiyskiy zhurnal detskoj hematologii i onkologii. 2019; 6 (2): 48-53.]
4. Воробьев П. А., Краснова Л. С., Воробьев А. П. и соавт. Эпидемиология, экономика и качество жизни больных с гемофилией в России в 2007-2017 гг.: результаты применения стандартизации в терапии // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2018; 9-10: 15-34.
[Vorob'yov P. A., Krasnova L. S., Vorob'yov A. P. i soavt. Epidemiology, economics and quality of life of patients with hemophilia in Russia in 2007-2017: results of standardization in therapy // Problemy standartizatsii v zdravookhranenii. 2018; 9-10: 15-34.]
5. Левченко О. К., Берсенева Е. А. Особенности организации медицинской помощи при болевом синдроме у пациентов гематологического профиля // Вестник современной клинической медицины. 2017; 10 (3): 24-30.
[Levchenko O. K., Berseneva Ye. A. Features of the organization of medical care for pain in patients with hematological profile // Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2017; 10 (3): 24-30.]
6. Жарков П. А. Современные возможности заместительной терапии и профилактики гемофилии А у детей // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2021; 100 (2): 182-187.
[Zharkov P. A. Modern possibilities of replacement therapy and prevention of hemophilia A in children // Pediatriya im. G. N. Speranskogo. 2021; 100 (2): 182-187.]
7. Von Mackensen S., Kalnins W., Krucker J. et al. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates // Haemophilia. 2017; 23: 566-574.
8. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A. et al on behalf of the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition // Haemophilia. 2020; 26 (Suppl 6): 1-158.
9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата АФСТИЛА®, ЛП-006975, дата регистрации 26.04.2021. [Электронный ресурс: Государственный реестр лекарственных средств, https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=736bdfe-a83b-4446-b275-ec601ac107b5&t=, доступ от 20.12.2021].
[Instructions for medical use of the drug AFSTYLA®, LP-006975, registration date 26.04.2021. [Elektronnyy resurs: Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv, https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=736bdfe-a83b-4446-b275-ec601ac107b5&t=, dostup ot 20.12.2021].]
10. Klamroth R., Simpson M., von Depka-Prondzinski M. et al. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate) in patients with severe haemophilia A // Haemophilia. 2016; 22: 730-738.
11. Mahlangu J., Kuliczkowski K., Karim F. et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A // Blood. 2016; 128 (5): 630-637.
12. Stasynchyn O., Djambas K., Iosava G. et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial // J ThrombHaemost. 2017; 15 (4): 636-644.

Сведения об авторе:

Косинова Марина Владимировна, главный гематолог Кемеровской области, заместитель главного врача по терапевтической службе, заведующая отделением гематологии и химиотерапии, Государственное автономное учреждение здравоохранения Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева; 650992, Россия, Кемерово, пр. Кузнецкий, 24; mvkosinova@yandex.ru

Information about the author:

Marina V. Kosinova, Chief hematologist of the Kemerovo region, Deputy Chief Physician for Therapeutic Service, Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of the State Autonomous Healthcare Institution Kuzbass clinical hospital named by S. V. Belyaev; 24 Kuznetsky Ave., Kemerovo, 650992, Russia; mvkosinova@yandex.ru