

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 615.273.52

Т. С. Нургожин¹, А. Е. Гуляев¹, Ш. Сергазы¹, С. К. Жаугашева², Г. Т. Абуова³

ПОЛНОЦЕПОЧЕЧНЫЙ, НЕ СОДЕРЖАЩИЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ И ЖИВОТНЫХ БЕЛКОВ, ПРЕПАРАТ РЕКОМБИНАНТНОГО ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ VIII АДВЕЙТ (ОКТОКОГ АЛЬФА) – МЕСТО В РЯДУ АНТИГЕМОФИЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

¹Центр наук о жизни, ЧУ «Национальная лаборатория Астана», Назарбаев университет (Астана, Казахстан),

²кафедра общей фармакологии Карагандинского государственного медицинского университета (Караганда, Казахстан),

³Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия (Шымкент, Казахстан)

Обзор литературы содержит доступные сведения, характеризующие препараты рекомбинантного фактора свертывания крови VIII, используемые при гемофилии А. Приведены данные по биологическим, биофармацевтическим свойствам, безопасности и эффективности доступных на рынке препаратов. Особое внимание уделено сопоставлению риска появления аллоантител (ингибиторов) при использовании препаратов рекомбинантного фактора свертывания крови VIII. В результате сравнительного анализа выделен препарат 3 поколения Адвейт с абсолютной вирусной и прионной безопасностью, с минимальной способностью инициировать появление ингибиторов и отсутствием вероятности иммуносупрессии.

Ключевые слова: гемофилия, фактор свертывания крови VIII, рекомбинантный препарат, безопасность, ингибиторы

Гемофилия А – это врожденное нарушение процесса свертывания крови, характеризующееся с позиций генетики отсутствием или снижением активности фактора свертывания крови VIII (ФVIII).

Единственное эффективное лечение при гемофилии А – регулярно проводимая заместительная терапия препаратами фактора свертывания крови (ФСК). Традиционный источник ФСК VIII – это донорская плазма крови, количество которой ограничено. Даже после тщательного скрининга заготовленной плазмы и множественных процедур инактивации вирусов при использовании плазмы в качестве сырья для получения терапевтических белков сохраняется риск передачи вирусных и прионных инфекций [44, 51]. В целом появление плазматических ФVIII (pdFVIII) значительно улучшило уход за пациентами с гемофилией, увеличило продолжительность жизни и качество жизни. Однако, использование pdFVIII препаратов повлекло за собой риск заражения переносимыми с кровью вирусами, включая вирус гепатита С (ВГС) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) [27]. Прогресс в лечении гемофилии был омрачен эпидемиями ВИЧ и гепатита, связанными с зараженными продуктами крови в 80-х и начале 90-х гг. XX века [25].

С pdFVIII могут передаваться вирусные агенты – вирусы с липидной оболочкой (ВГС, ВИЧ, вирус лихорадки Западного Нила) [70], вирусы без липидной оболочки (вирус гепатита А, парвовирус В19), новые вирусы (вирус

ТТ) [35], прионы (болезнь Крейтцфельдта-Якоба – БКЯ) [50]. В начале 80-х гг. XX века среди популяции больных гемофилией возникла эпидемия ВИЧ-инфекции. К 1985 г. почти 75% пациентов с тяжелой формой гемофилии были инфицированы ВИЧ. Трагедия состояла в том, что источником заражения стали препараты pdFVIII, полученные из плазмы крови человека. Наряду с эпидемией ВИЧ-инфекции возникла эпидемия ВГС – более 95% пациентов с тяжелой формой гемофилии были инфицированы в результате использования pdFVIII [63].

Кроме того, зависимость от донорской крови и плазмы ограничивает производство препаратов ФСК и, соответственно, число пациентов с гемофилией, которые могут рассчитывать на оптимальное лечение [24].

В связи с этими обстоятельствами, в первую очередь, с целью повышения безопасности были разработаны рекомбинантные препараты ФVIII (rFVIII). Клонирование гена ФVIII из рекомбинантной ДНК в 1984 г. [19], обеспечило прогресс в производстве препаратов на основе rFVIII человека в промышленных масштабах [61].

Лекарственные препараты рекомбинантного полноразмерного ФVIII были практически одновременно разработаны биотехнологическими компаниями Genetics Institute и Genentech на основе систем экспрессии гена ФVIII в клетках CHO (клетки яичников китайского хомячка) и ВНК (клетки почек детеныша хомячка) и одобрены для клинического применения уже в 1992-1993 гг. с международным

непатентованным названием «Октоког альфа». Схема получения препаратов полноразмерного рекомбинантного ФVIII включала в себя несколько стадий ионообменной хроматографии, аффинную хроматографию с использованием иммобилизованных моноклональных антител, инактивацию вирусов при помощи обработки растворителем и детергентом или пастеризацией в присутствии детергента. Внедрение в цикл производства рекомбинантных факторов процесса вирусной инактивации минимизировало риск заражения вирусами. Однако первые препараты rFVШ неизбежно содержали следовые количества белков клеток-продуцентов и мышиногo IgG. Ввиду этого понятно стремление производителей, используя рекомбинантную технологию, произвести препарат, свободный от любых компонентов плазмы человеческого или животного происхождения, и избежать, таким образом, риска заражения вирусами, присутствующими в крови доноров [1].

В соответствии с этим различают три поколения лекарственных препаратов rFVIII:

- препараты первого поколения содержат человеческий сывороточный альбумин и контактируют с веществами животного происхождения в процессе производства;
- в препаратах второго поколения готовая лекарственная форма не содержит альбумина в качестве вспомогательного вещества;
- в препаратах третьего поколения кон-

такт с веществами животного происхождения и компонентами донорской плазмы исключен во всем процессе производства.

Доступность rFVIII препаратов и установление их безопасности в отношении передачи вирусов привело к появлению рекомендаций Медицинского и научного Консультативного совета (MASAC) Национального фонда гемофилии (NHF) осуществить переход от рутинного использования концентратов плазмы pdFVIII препаратов к использованию rFVIII препаратов [42].

В 2015 г. в мире для лечения больных гемофилией использовано уже 8 255 077 208 ME rFVIII, что составило 64% от всех препаратов ФVIII. В Катаре, Монголии, Ираке, Доминиканской Республике, Чили, ОАЭ в лечении больных гемофилией используются только рекомбинантные препараты, в Австралии и Швеции доля rFVIII составляет 87%, в США – 87%, в Швейцарии – 80%, в Японии – 70%, в Италии – 60%, в России – 16% [58].

На фармацевтическом рынке rFVIII существуют несколько препаратов: Когенэйт и Когенэйт ФС, Рекомбинат, РеФакто – молекула с удаленным В-доменом rFVIII, наконец, Адвейт – полноразмерная рекомбинантная молекула rFVIII, производимая без добавления компонентов плазмы животного или человеческого происхождения (rAHF-PFM). Изучены первичные характеристики препаратов rFVIII (табл. 1).

ВНК – клетки почек детеныша хомячка;

Таблица 1 – Общебиологические свойства препаратов rFVIII

Свойства	Торговое название препарата			
	Рекомбинат™	Когенэйт®	РеФакто®	Адвейт™
Поколение	первое	второе	второе	третье
Размерность молекулы	полноцепочечная	полноцепочечная	с удалённым в-доменом	полноцепочечная
Клеточная линия продуцента	СНО	ВНК	СНО	СНО
Стабилизатор ФVIII	альбумин человека	сахароза	сахароза	трехалоза
Присутствие протеинов плазмы животного/человека в клеточной среде	да (бычий)	да (человеческий)	да (человеческий)	нет
Присутствие протеинов плазмы животного/человека в конечном продукте	да	нет	нет	нет

CHO – клетки яичников китайского хомячка; rFVIII – рекомбинантный фактор VIII

Рассмотрим некоторые технологические характеристики данных препаратов, имеющие отношение к проявлениям эффективности и безопасности.

Рекомбинат – препарат, полученный на основе генетически модифицированных CHO, в которые встроены гены ФVIII человека. В процессе производства препарата в клеточной культуре используются белки бычков (инсулин, аprotинин, альбумин). При достаточном количестве ФСК в инкубаторе клетки отфильтровывают и затем переходят к процессу очистки методом иммуноаффинной хроматографии с использованием мышиных моноклональных антител к ФVIII, а затем – методом ионообменной хроматографии и вирусной инактивации растворителем-детергентным методом. В состав конечного продукта входит альбумин человека [59].

Когенэйт – препарат производится в клеточной культуре почек китайского хомячка, куда был внесен ген ФVIII. Затем после фильтрации препарат проходит вирусную инактивацию растворителем-детергентным методом и несколько ступеней очистки (ионообменная хроматография, иммуноаффинная хроматография с мышиными моноклональными антителами), окончательный продукт стабилизируется человеческим альбумином. В процессе производства используются белки человеческой плазмы, но конечный продукт свободен от человеческого белка и стабилизирован сахарозой. Процесс очистки препарата включает в себя 6 дополнительных этапов очистки хроматографическими методами и этап растворителем-детергентной вирусной инактивации [26].

РеФакто. Открытие о том, что В-домен молекулы ФVIII не играет существенной роли в процессе свертывания крови, привело к разработке rFVIII с удаленным В-доменом – препарата РеФакто [8]. Препарат производится в клеточной культуре яичников китайского хомячка, куда внесен лишенный В-домена ген FVIII. После фильтрации препарат проходит вирусную инактивацию растворителем-детергентным методом и несколько ступеней очистки различными типами хроматографии. Уникальность этого препарата заключается в том, что в процессе очистки вместо мышиных моноклональных антител используется синтетический лиганд. В конечном продукте не содержится человеческих белков. Препарат обладает высокой специфической активностью, связанной с удалением «немного» В-домена [65]. Считалось,

что высокая степень очистки и отсутствие В-домена обусловят меньшую вероятность возникновения ингибиторов на введение препарата РеФакто. Однако позже были описаны многочисленные случаи повышения частоты развития ингибиторов на rFVIII с удаленным В-доменом (исследование CANAL) [5].

Адвейт – первый и единственный полноразмерный рекомбинантный препарат ФVIII, производимый без использования белков плазмы и альбумина (rFVIII 3 поколения). При его разработке был внесен ряд изменений: экзогенные белки (человека или животного) перестали добавлять в клеточную культуру и использовать их в процессе очистки и производства конечного препарата (на всех стадиях). Те же генетически модифицированные клетки яичников китайского хомячка, использующиеся при производстве препарата Рекомбинат (rAHF), были адаптированы к среде, не содержащей белки. Биосинтез препарата Адвейт осуществляется методом проточного культивирования. В технологии производства препаратов использованы иммуноаффинная хроматография на моноклональных антителах и 2 ступенчатая ионообменная хроматография (катионная (Source 30S) и анионная (Mono Q) с добавлением этапа специфической вирусной инактивации (т.е. обработка растворителем), что позволяет приблизиться к гарантии отсутствия риска инфицирования. На конечном этапе производства препарата к субстанции добавляются вспомогательные вещества с нейтральной рН, не содержащие белков. Изменения процесса производства и состава концентрата rAHF-PFM позволили исключить риск передачи возбудителей, которые могут содержаться в белках человека или животного. Таким образом, Адвейт производится в среде, свободной от альбумина и плазмы, и это, безусловно, дает дополнительное преимущество, обеспечивая высокую степень безопасности в отношении возможности передачи сопутствующих вирусов или других возбудителей с компонентами крови [3].

Отсутствие протеинов животного или человеческого происхождения в клеточной среде и конечном продукте является очевидным плюсом при рассмотрении сравнительной иммуногенности препаратов rFVIII. Среди сравниваемых препаратов наиболее благоприятно выглядит Адвейт. Только полноразмерный антигемофильный рекомбинантный фактор, свободный от плазмы/альбумина (rAHF-PFM; Адвейт), представляет собой вариант препарата rFVIII полностью лишенный риска

Обзоры литературы

этой потенциальной угрозы.

Проанализированы биофармацевтические характеристики препаратов rFVIII, суммированные из доступных источников [3, 15, 36, 55, 57] (табл. 2).

MAbs – моноклональные антитела

жима лечения [4].

После обзора технологических и биофармацевтических параметров препаратов rFVIII логично обсудить имеющиеся данные по сравнительной эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакоэкономике, по-

Таблица 2 – Биофармацевтическая характеристика rFVIII

Характеристики rFVIII	Торговое название препарата			
	Рекомбинат™	Когенэйт®	РеФакто®	Адвейт™
Технология	рекомбинантный	рекомбинантный	рекомбинантный	плазма/альбумин свободный рекомбинантный
Специфическая активность	>4,000 МЕ/мг белка (намного хуже, считая альбумин)	>4,000 МЕ/мг белка	>7,600 МЕ/мг белка	>4,000 МЕ/мг белка
Клеточная линия продуцента	СНО	ВНК	СНО	СНО
Метод удаления вирусов	2 ступенчатая ионообменная хроматография; иммуноафинная хроматография на MAbs.	3 ступенчатая ионообменная хроматография; гель-фильтрация; иммуноафинная хроматография на MAbs	2 ступенчатая ионообменная хроматография; иммуноафинная хроматография на MAbs; три других варианта хроматографии	иммуноафинная хроматография на MAbs; 2 ступенчатая ионообменная хроматография
Метод инактивации вирусов	нет специфического метода	растворитель/детергент	растворитель/детергент	растворитель/детергент
T1/2 (период полувыведения), час	14,6±4.9	13	14,8±5.6	11,98±4.3
Биодоступность (in vivo восстановление)	2,4% МЕ/дл/МЕ/кг	2,1±0,3% МЕ/кг	2,4±0,4% МЕ/дл/МЕ/кг	2,4% МЕ/дл/МЕ/кг
Объем растворителя	10 мл стерильной воды • 250 МЕ • 500 МЕ • 1000 МЕ	2,5 мл стерильной воды • 250 МЕ • 500 МЕ • 1000 МЕ	4 мл стерильной воды • 250 МЕ • 500 МЕ • 1000 МЕ • 2000 МЕ	2 мл и 5 мл стерильной воды • 250 МЕ • 500 МЕ • 1000 МЕ • 1500 МЕ • 2000 МЕ • 3000 МЕ

Фармакокинетический параметр период полувыведения для всех препаратов составляет в пределах 12-15 ч (табл. 2). Объемы разбавителя варьируются от 2 до 10 мл. Адвейт позволяет повысить удобство применения для пациентов и осуществляющих уход за ними лиц за счет сокращения количества флаконов, содержимое которых необходимо смешивать, а также за счет уменьшения объема вводимого внутривенно препарата. Расширение ассортимента доступных дозировок может повысить точность дозирования, а также степень соблюдения пациентами назначенного им ре-

сколько именно эти факторы предрешают выбор оптимального препарата среди рассматриваемых для использования в привычной клинической практике.

Нежелательные явления. Начиная с разработки первого препарата rFVIII в 1992 г., все rFVIII препараты были оценены в отношении их безопасности и переносимости. Побочные явления, связанные с использованием rFVIII препаратов, как правило, нечастые и мягкие по своему характеру, включают в себя головную боль, тошноту, головокружение, лихорадку, вялость и изменение вкуса [3, 30, 36,

55, 57,]. Аллергические реакции являются редкими для всех препаратов. В основных программах клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений большинство врачей и/или пациентов оценивали безопасность и переносимость препаратов rFVIII как «очень хорошую/хорошую» [12, 16].

Крупнейшая на сегодняшний день программа интегрированного исследования безопасности выполнена для Адвейт (rAHF-PFM) [34] и представляет сведения о 418 пациентах, принимавших участие в 12 проспективных исследованиях, включая все фазы клинического

появление аллоиммунных ингибиторов к ФVIII в значительной степени может снизить эффективность терапии [323].

Особый интерес представляет наличие или отсутствие различия между различными препаратами rFVIII по параметру частоты появления ингибиторов. Суммированы доступные на сегодняшний день данные литературы [12, 17, 18, 20, 22, 34, 39, 43, 46, 56, 64, 68] (табл. 3).

Так, ингибиторы наблюдались в основном у РНП, примерно в 1/3 части случаев применения rFVIII, а у РЛП частота появления

Таблица 3 – Вероятность появления аллоантител (ингибиторов) ФVIII ≥ 5 Бетезда Единиц (БЕ)/мл (средняя арифметическая или средняя арифметическая и доверительный интервал при 95%)

Тип пациентов	Коммерческое наименование препарата		
	Когенэйт®	РеФакто®	Адвейт™
РЛП	<2,0%	2,8%	0,36%
РНП	35,5 (28,7–43,0)	35,6 (24,8–48,1)	26,9 (22,8–31,4)

исследования от I до IV. Не было смертей во время проведения любого из 12 исследований. Гиперчувствительности, анафилаксии или анафилактоидных реакции не наблюдалось ни у одного пациента. За исключением одного пациента, никто не отказался от участия в исследовании. Перечень нежелательных явлений составляли появление ингибиторов ФVIII, лихорадка и головная боль. Несерьезные нежелательные явления были зафиксированы у 10,8% пациентов. В 16,5% нежелательные явления были расценены как серьезные, среди них наиболее распространенными были появление ингибиторов ФVIII (4,1%), инфекция (1,0%) и гипертермия (0,7%). В целом, частота появления ингибиторов ФVIII была оценена в 0,36% у ранее леченых пациентов (РЛП) и в 26,9 % у ранее нелеченых пациентов (РНП).

В настоящее время наиболее серьезным побочным эффектом при использовании препаратов rFVIII является образование ингибиторов (аллоантител), поскольку они способны нейтрализовать активность ФVIII, что потенциально может привести к потере контроля за кровотечением. В целом, общим недостатком заместительной терапии ФVIII является риск развития нейтрализующих антител против ФVIII (ингибиторы), которые затрудняют лечение и делают прогноз более непредсказуемым [33]. Появление ингибиторных антител против ФVIII фактора является обычным делом при лечении тяжелой гемофилии А [13, 37, 38, 69]. Многократно констатируется, что

ингибиторов достигает максимума примерно в 3%. И ранее предполагалось, что ингибиторы у пациентов с тяжелой формой гемофилии А возникают не менее чем в 30% обычно в течение первых 50 дней лечения [10]. Примерно этот же уровень вероятности появления аллоиммунных ингибиторов к ФVIII прогнозировали несколько позже [31].

При наличии достаточно близких цифр, характеризующих потенциал образования ингибиторов у сравниваемых препаратов, все же положение препарата Адвейт особенное: минимальный по сравнению с другими препаратами риск появления ингибиторов у РЛП и выраженной тенденция к снижению (по среднеарифметическим цифрам), хотя и не подтвержденному статистической достоверностью, риску появления ингибиторов у РНП препаратами rFVIII.

Адвейт – первый препарат, который изучен с точки зрения зависимости его эффективности от фармакокинетики, и этот подход обеспечивает персонализированный подход к терапии, гарантирующий значительное повышение эффективности по сравнению с вариантом использования других rFVIII [2].

Кровоостанавливающая эффективность препарата Адвейт была продемонстрирована в серии клинических исследований до регистрации на пациентах с умеренно тяжелой и тяжелой гемофилией [9, 48, 66], а также в ряде пост-маркетинговых наблюдений и интервенционных исследований [6, 18, 49, 52]. Резуль-

таты продемонстрировали однозначно высокий уровень эффективности, в 93% кровотечение ликвидируется одной или двумя дозами препарата, в 86% эффективность профилактики врачи оценивали, как отличную или хорошую [9]. Дозировки для стандартной профилактики колебались от 25 до 50 МЕ/кг.

Профилактическая терапия препаратами ФVIII считается оптимальным методом лечения для пациентов с гемофилией без присутствия ингибиторов и направлена на сокращение количества кровоизлияний и кровотечений [14, 28, 43]. В наиболее полной степени схемы профилактического использования разработаны для препарата Адвейт (rAHF-PFM). Результаты исследования Prophylaxis Study Group [53] свидетельствуют о том, что индивидуализированный дозовый режим профилактики с помощью фармакокинетических данных обеспечивает по сравнению со стандартным (без учета индивидуальной фармакокинетики) снижение потребности во введениях препарата (на одно вливание в неделю), что может считаться является достойной альтернативой стандартной профилактики. Авторы не без оснований выражают надежду, что наличие этой опции может повысить приверженность к лечению, особенно у детей и подростков, для которых соблюдение длительной схемы лечения является особенно сложной задачей.

Использование популяционных моделей для описания клинической фармакокинетики Адвейта (rAHF-PFM) позволило определить оптимальный режим дозирования персонально для каждого пациента, что позволило сократить количество необходимых еженедельных инфузий, улучшило приверженность лечению и улучшило качество жизни пациента при снижении стоимости терапии. Разработанный вариант тактики использования препарата Адвейт (rAHF-PFM) на основе моделирования индивидуальной фармакокинетики и терапевтического мониторинга обеспечил безопасность и эффективность применения rFVIII, пока недостижимое для других препаратов [2]. Именно такое разумное, персонализированное использование Адвейт может расширить доступ к профилактической терапии гемофилии, особенно в странах с ограниченными ресурсами здравоохранения.

Эффективность и безопасность препарата Адвейт, вводимого болюсно или методом непрерывной инфузии, оценена и у пациентов с гемофилией после хирургической операции [62]. В анализ были включены результаты наблюдения за 58 пациентами с гемофилией,

которые подверглись 65 хирургическим процедурам. Эффективность гемостаза оценивалась как отличная для 100% пациентов. Исследователи утверждают, что препарат Адвейт (rAHF-PFM), вводимый с помощью непрерывной инфузии или болюсной инъекции, безопасен, неиммуногенен и высоко эффективен при периперационном ведении у РЛП.

Препарат Адвейт хорошо исследован и в рутинной клинической практике. Так, неинтервенционное постмаркетинговое исследование ADVATE PASS [52, 54], проведенное в Германии, установило, что Адвейт является безопасным, эффективным с минимальной иммуногенностью препаратом для всех категорий пациентов с гемофилией.

Моделирование финансовой полезности использования препарата rAHF-PFM в сравнении с препаратом рекомбинантного фактора, лишённого B-domain, позволило выявить абсолютную фармакоэкономическую целесообразность именно препарата Адвейт [11].

Перспективы. Проблемы современного лечения связаны с отсутствием приверженности к профилактике и угрозе появления ингибиторов [7]. Есть надежда, что разработка нового поколения ФСК с улучшенным фармакокинетическим профилем будет менять парадигму лечения больных гемофилией. В настоящее время стандартное лечение состоит из длительного профилактического внутривенного введения препарата дважды или трижды в неделю, что связано со значительной нагрузкой на качество жизни пациентов. Доступность препаратов с улучшенным фармакокинетическим профилем может улучшить возможность профилактики кровотечений. При разработке новых препаратов rFVIII реализуются несколько стратегий:

- удлинение периода полувыведения экзогенного ФVIII;
- замена генов, необходимых для производства эндогенного ФVIII;
- применение технологии биоспецифических антител для имитации функции фактора VIII;
- подавление антикоагулянтных белков, таких как ингибитора тканевого фактора (ЦГОП) и антитромбина (АТЗ) с помощью технологии антител, аптамеров или РНК-интерференции [29, 40, 60, 67].

Наиболее перспективными технологиями для этих целей являются пегилирование молекул ФСК, «комбинирование» молекул ФСК с фрагментами молекулы человеческого иммуноглобулина, применение растворителей на основе пегилированных липосом [21, 41]. Ре-

зультаты систематического обзора и мета-анализа [32] свидетельствуют, что препараты rFVIII с увеличенным периодом полувыведения могут обеспечивать упрощение системы ведения пациентов с гемофилией, что связано со снижением еженедельной дозы при минимальном количестве инъекций. Два подобных препарата одобрены FDA [45, 71], другие находятся в клинических испытаниях [48].

Таким образом, доступность и безопасность терапии гемофилии существенно улучшилась с внедрением технологии получения rFVIII, что привело к увеличению эффективности профилактического лечения и улучшению качества жизни для пациентов с тяжелой формой гемофилии А. Основными преимуществами rFVIII признаются вирусная безопасность и независимость производства от донорской плазмы. Из всех rFVIII выделяется препарат 3 поколения Адвейт с абсолютной вирусной и прионной безопасностью, с минимальной способностью инициировать появление ингибиторов и отсутствием вероятности иммуносупрессии, поскольку совершенно не содержит примесей белков в конечном продукте.

Анализ доступной литературы, проведенный в настоящей работе, позволяет утверждать, что клинические исследования препарата Адвейт для разных возрастов и популяций больных гемофилией характеризуют данный препарат как наиболее безопасный среди rFVIII и наиболее приемлемый для широкого использования. Препарат Адвейт является хорошо изученным и наиболее приемлемым препаратом из зарегистрированных в РК для регулярного использования у пациентов с гемофилией А.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Кузьмина Н. А. Биотехнология: <http://www.biotechnolog.ru>.
- 2 Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method /E. Berntorp, G. Spotts, L. Patrone, B. M. Ewenstein //Biologics. – 2014. – V. 8. – Pp. 115-127.
- 3 ADVATE antihemophilic factor (Recombinant), plasma/albuminfree method, prescribing information, Baxter Healthcare, 2007, <http://www.advate.com>
- 4 A multicentre study of recombinant factor VIII (Recombinate): safety, efficacy and inhibitor risk in previously untreated patients with haemophilia A /G. L. Bray, E. D. Gomperts, S. Courter et al. //Blood. – 1994. – V. 9. – Pp. 2428-2435.
- 5 A postmarketing surveillance study of the safety and efficacy of ReFacto (St Louis-derived active substance) in patients with haemophilia A. /M. Smith, P. Giangrande, H. Pollman et al. // Haemophilia. – 2005. – V. 11(5). – Pp. 444-451.
- 6 A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management /L. A. Valentino, V. Mamonov, A. Hellmann et al. //J. Thromb. Haemost. – 2012. – V. 10(3). – Pp. 359-367.
- 7 Baby hamster kidney cell-derived recombinant factor VIII: a quarter century of learning and clinical experience /O. Afonja, R. Kozak, P. Petraro et al. //Expert Rev. Hematol. – 2016. – V. 9(12). – Pp. 1151-1164.
- 8 B-domain deleted recombinant factor VIII formulation and stability /T. Osterberg, A. Fatouros, E. Neidhardt et al. //Semin. Hematol. – 2001. – V. 38. – Pp. 40-43.
- 9 Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A /M. D. Tarantino, P. W. Collins, C. R. Hay et al. //Haemophilia. – 2004. – V. 10(5). – Pp. 428-437.
- 10 DiMichele D. M. Inhibitors in hemophilia //Treatment of Haemophilia /Eds.: A. Primer, S. Schulman. – NY, 2004. – 604 p.
- 11 Economic and epidemiological modelling of full-length antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method, in previously treated patients with haemophilia A: comparison with B-domain deleted rFVIII, and value of potential viral transmission reduction due to plasma/albumin-free status /D. A. Sclar, M. A. Evans, T. L. Skaer et al. //Drugs R. D. – 2005. – V. 6(3). – Pp. 149-156.
- 12 Efficacy, safety and tolerability of recombinant factor VIII (REFACTO) in patients with haemophilia A: interim data from post-marketing surveillance study in Germany and Austria /H. Pollmann, D. Externest, A. Ganser et al. // Haemophilia. – 2007. – V. 13. – Pp. 131-143.
- 13 Epidemiology of inhibitors and current treatment strategies /W. Kreuz, C. E. Ettingshausen, G. Auerswald et al. //Haematologica. – 2003. – V. 88(Suppl. 9). – Pp. 17-20.
- 14 ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study) /A. Gringeri, B. Lundin, S. von Mackensen //J. Thromb. Haemost. – 2011. – V. 9. – Pp. 700-710.
- 15 European Medicines Agency: Public statement. EMEA completes the review of recombinant factor VIII products and inhibitor develop-

ment, 2007, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/31022507en.pdf>

16 European postmarketing surveillance study of sucrose-formulated recombinant factor VIII for severe haemophilia A: final results /R. Musso, E. Santagostino, A. Faradji et al. //ISTH Annual Congress. – 2007: abstract P-T-147.

17 Evaluation of safety and effectiveness of factor VIII treatment in haemophilia A patients with low titre inhibitors or a personal history of inhibitor. Patient Data Meta-analysis of rAFH-PFM Post-Authorization Safety Studies /V. Romanov, M. Marcucci, J. Cheng et al. //Thromb. Haemost. – 2015. – V. 114(1). – Pp. 56-64.

18 Experience of Advate rAHF-PFM in previously untreated patients and minimally treated patients with haemophilia A /G. Auerswald, A. A. Thompson, M. Recht et al. //Thromb. Haemost. – 2012. – V. 107(6). – Pp. 1072-1082.

19 Expression of active human factor VIII from recombinant DNA clones /W. I. Wood, D. J. Capon, C. C. Simonsen et al. //Nature. – 1984. – V. 312. – Pp. 330-337.

20 Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. /P. W. Collins, B. P. Palmer, E. A. Chalmers et al. //Blood. – 2014. – V. 124. – Pp. 3389-3397.

21 Factor VIII efficient and specific non-covalent binding to PEGylated liposomes enables prolongation of its circulation time and haemostatic efficacy /M. Baru, L. Carmel-Goren, Y. Bar-enholz et al. //Thromb. Haemost. – 2005. – V. 93(6). – Pp. 1061-1068.

22 Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A /S. C. Gouw, J. G. van der Bom, R. Ljung et al. //New England Journal of Medicine. – V. 368. – Pp. 231-239.

23 Fogarty P. F. Hemophilia A and B //P. F. Fogarty, C. M. Kessler //Consultative Hemostasis and Thrombosis /Eds.: C. S. Kitchens, C. M. Kessler, B. A. Konkle. – Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2013. – Pp. 45-59.

24 Franchini M. Plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: recombinant is better. //Blood Transfus. – 2010. – V. 8. – Pp. 292-296.

25 Franchini M. The modern treatment of haemophilia: a narrative review //Blood Transfus. – 2013. – V. 11. – Pp. 178-182.

26 Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation /W. Kreuz, J. C. Gill, C. Rothschild et al. //Thromb. Haemost. – 2005. – V. 93

(3). – Pp. 457-467.

27 Gringeri A. Factor VIII safety: plasma-derived versus recombinant products //Blood Transfus. – 2011. – V. 9. – Pp. 366-370.

28 Haemophilia prophylaxis in young patients – a long-term follow-up /T. Lofqvist, I. M. Nilsson, E. Berntorp, H. Pettersson //J. Intern. Med. – 1997. – V. 241. – Pp. 395-400.

29 Hartmann J. 2017 Clinical trials update: Innovations in hemophilia therapy /J. Hartmann, S. E. Croteau //Am. J. Hematol. – 2016. – V. 91(12). – Pp. 1252-1260.

30 Helixate F. S. Antihemophilic factor (recombinant) formulated with sucrose: prescribing information, Baxter Healthcare, ZLB Behring LLC, 2006, <http://www.helixatefs.com>

31 Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom /C. R. Hay, B. Palmer, E. Chalmers et al. //Blood. – 2011. – V. 117. – Pp. 6367-6370.

32 Indirect comparisons of efficacy and weekly factor consumption during continuous prophylaxis with recombinant factor VIII Fc fusion protein and conventional recombinant factor VIII products /A. Iorio, S. Krishnan, K. J. Myrén et al. //Haemophilia. – 2017. – Feb 24. – doi: 10.1111/hae.13160

33 INSIGHT Study Group.. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A /C. L. Eckhardt, J. I. Loomans, A. S. van Velzen //J. Thromb. Haemost. – 2015. – V. 13(7). – Pp. 1217-1225.

34 Integrated analysis of safety data from 12 clinical interventional studies of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII (rAHF-PFM) in haemophilia A /A. D. Shapiro, C. Schoenig-Diesing, L. Silvati-Fidell //Haemophilia. – 2015. – V. 21(6). – Pp. 791-798.

35 Keeling D. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders /D. Keeling, C. Tait, M. Makris //Haemophilia. – 2008. – V. 14(4). – Pp. 671-684.

36 Kogenate F. S. Antihemophilic factor (recombinant) formulated with sucrose: prescribing information //Bayer Healthcare LLC. – 2006, <http://www.kogenate.com>

37 Leissing C. A. Prevention of bleeds in haemophilia patients with inhibitors: emerging data and clinical direction /Am. J. Hematol. – 2004. – V. 77. – Pp. 187-193.

38 Lillicrap D. The role of immunomodulation in the management of factor VIII inhibitors //Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2006. – Pp. 421-425.

39 Long-term clinical evaluation of safety,

efficacy, and immunogenicity of rFVIII plasma/albumin free method (rAHF-PFM) in previously treated hemophilia A patients – final report /R. Gruppo, P. Collins, A. Shapiro et al. //Haemophilia World Congress, 2006: abstract 135.

40 Mancuso M. E. Outcome of Clinical Trials with New Extended Half-Life FVIII/IX Concentrates /M. E. Mancuso, E. Santagostino //J. Clin. Med. – 2017. – V. 6(4). – pii: E39. doi: 10.3390/jcm6040039.

41 Measuring FVIII activity of glycopegylated recombinant factor VIII, N8-GP, with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study /A. Hillarp, A. Bowyer, M. Ezban et al. //Haemophilia. – 2017. – Feb 14. – doi: 10.1111/hae.

42 National Hemophilia Foundation. Medical Advisory Council (MASAC) recommendation regarding the use of recombinant clotting factor replacement therapies. Document #106 <https://www.hemophilia.org/Researchers>

43 National Hemophilia Foundation. MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis (Regular Administration of Clotting Factor Concentrate to Prevent Bleeding) //National Hemophilia Foundation (NSF). – 2007, Apr. 11. Report No.: MASAC 179.

44 Parvovirus B19 transmission by heat-treated clotting factor concentrates /J. Blümel, I. Schmidt, W. Effenberger et al. //Transfusion. – 2002. – V. 42(11). – Pp. 1473-1481.

45 Pathfinder™2 Investigators. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A /P. Giangrande, T. Andreeva, P. Chowdary et al. //Thromb. Haemost. – 2017. – V. 117(2). – Pp. 252-261

46 Patient data meta-analysis of Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) studies of haemophilia A patients treated with rAHF-PFM /A. Iorio, M. Marcucci, J. Cheng et al. //Haemophilia. – 2014. – V. 20(6). – Pp. 777-783.

47 Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein: A Practical Review /K. Schafer, J. Munn, K. Khair et al. //J. Infus. Nurs. – 2017. – V. 40(1). – Pp. 65-75

48 Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients /V. S. Blanchette, A. D. Shapiro, R. J. Liesner et al. //J. Thromb. Haemost. – 2008. – V. 6(8). – Pp. 1319-1326.

49 Postauthorization safety surveillance of ADVATE [antihaemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] demonstrates effi-

cacy, safety and low-risk for immunogenicity in routine clinical practice /J. Oldenburg, J. Goudemand, L. Valentino et al. //Haemophilia. – 2010. – V. 16(6). – Pp. 866-877.

50 Potential vCJD risk from US licensed plasma-derived factor VIII (pdFVIII, antihemophilic factor) products: summary information, key points: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/BloodSafety/ucm095070.htm>

51 Prevention of iatrogenic transmission of B19 infection: different approaches to detect, remove or inactivate virus contamination. /F. Bonvicini, G. Gallinella, G. A. Gentilomi et al. //Clin. Lab. – 2006. – V. 52(5-6). – Pp. 263-268.

52 Prophylaxis and quality of life in patients with hemophilia A during routine treatment with ADVATE [antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] in Germany: a subgroup analysis of the ADVATE PASS post-approval, non-interventional study /H. Pollmann, R. Klamroth, N. Vidovic et al. //Ann. Hematol. – 2013. – V. 92(5). – Pp. 689-698.

53 Prophylaxis Study Group.. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management /L. A. Valentino, V. Mamonov, A. Hellmann et al. //J. Thromb. Haemost. – 2012. – V. 10(3). – Pp. 359-367.

54 RAHF-PFM Clinical Study Group /M. D. Tarantino, P. W. Collins, C. R. Hay et al. //Haemophilia. – 2004. – V. 10(5). – Pp. 428-437.

55 Recombinate antihemophilic factor (Recombinant), prescribing information, Baxter Healthcare, 2005, available at: <http://www.baxter.com>

56 Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A /T. Calvez, H. Chambost, S. Claeysens-Donadel et al. //Blood. – 2014. – V. 124. – Pp. 3398-3408.

57 ReFacto antihemophilic factor, recombinant, prescribing information, Wyeth Pharmaceuticals Inc., 2005, <http://www.wyeth.com>

58 Retrospective analysis of differences in annual factor VIII utilization among haemophilia A patients /J. Epstein, Y. Xiong, P. Woo et al. //Haemophilia. – 2012. – V. 18(2). – Pp. 187-192.

59 Safety and immunogenicity of recombinant factor VIII (Recombinate™) in previously untreated patients (PUPs): a 7.3 year update /R. Gruppo, H. Chen, P. Schroth et al. //Haemophilia. – 1998. – V. 4. – P. 228; abstr 291

60 Simoctocog Alfa – Benefit Assessment According to §35a Social Code Book V Institute

for Quality and Efficiency in Health Care. – Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), 2015. – PMID: 27905783.

61 Suiter T. M. First and next generation native rFVIII in the treatment of hemophilia A. What has been achieved? Can patients be switched safely? // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2002. – V. 28. – Pp. 277-284.

62 Surgical evaluation of a recombinant factor VIII prepared using a plasma/albumin-free method: efficacy and safety of Advate in previously treated patients /C. Négrier, A. Shapiro, E. Berntorp et al. // *Thromb. Haemost.* – 2008. – V. 100(2). – Pp. 217-223.

63 Tabor E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1 // *Transfusion.* – 1999. – V. 39. – Pp. 1160-1168.

64 The inhibitor antibody response is more complex in hemophilia A patients than in most nonhemophiliacs with factor VIII autoantibodies. Recombinate and Kogenate Study Groups /R. Prescott, H. Nakai, E. L. Saenko et al. // *Blood.* – 1997. – V. 89(10). – Pp. 3663-3671.

65 The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A /J. M. Lusher, C. A. Lee, C. M. Kessler et al. // *Haemophilia.* –

2003. – V. 9(1). – Pp. 38-49.

66 Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials /K. Fischer, P. Collins, S. Björkman et al. // *Haemophilia.* – 2011. – V. 17(3). – Pp. 433-438.

67 Turoctocog Alfa – Benefit Assessment According to §35a Social Code Book V Institute for Quality and Efficiency in Health Care. – Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), 2014. – PMID: 27905771

68 Type and intensity of FVIII exposure on inhibitor development in PUPs with haemophilia A /M. Marcucci, M. E. Mancuso, E. Santagostino et al. // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2015. – V. 113. – Pp. 958-967.

69 Variation in factor VIII inhibitor reactivity with different commercial factor VIII preparations /E. Berntorp, M. Ekman, M. Gunnarsson et al. // *Haemophilia.* – 1996. – V. 2. – Pp. 95-99.

70 West Nile virus: pathogenesis and therapeutic options /J. Gea-Banacloche, R. T. Johnson, A. Bagic et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – V. 140(7). – Pp. 545-553.

71 Young G. Extended half-life clotting factor concentrates: results from published clinical trials /G. Young, J. N. Mahlangu // *Haemophilia.* – 2016. – V. 22; Suppl. 5. – Pp. 25-30.

Поступила 16.11.2017

T. S. Nurgozhin¹, A. Ye. Gulayev¹, Sh. Sergazi¹, S. K. Zhaugasheva², G. T. Abuova³

FULL CHAIN, NOT CONTAINING HUMAN AND ANIMAL PROTEINS, RECOMBINANT BLOOD COAGULATION FACTOR VIII ADVAIT DRUGS (OCTOCOG ALPHA) PLACE IN THE SERIES OF ANTIHEMOPHILIC DRUGS

¹Science center of life, CY «National laboratory Astana», Nazarbayev University (Astana, Kazakhstan),

² Department of general pharmacology of Karaganda state medical university (Karaganda, Kazakhstan), ³South Kazakhstan state pharmaceutical academy (Shymkent, Kazakhstan)

The literature review contains available information characterizing the recombinant coagulation factor VIII drugs used in hemophilia A. Data of the biological, biopharmaceutical properties, safety and efficiency available on the market drugs are given. Special attention is paid to comparing the risk of alloantibodies (inhibitors) when using recombinant coagulation factor VIII drugs. As a result of the comparative analysis, the 3rd generation Advait drug with absolute viral and prion safety was isolated, with minimal ability to initiate the appearance of inhibitors and a lack of probability of immunosuppression.

Key words: hemophilia, blood coagulation factor VIII, recombinant drug, safety, inhibitors

T. S. Нургожин¹, А. Е. Гуляев¹, Ш. Сергазы¹, С. К. Жаугашева², Г. Т. Абуова³

ТОЛЫҚТІЗБЕКТИ, ҚҰРАМЫНДА АДАМ ЖӘНЕ ЖАНУАР АҚҚУЫЗЫ ЖОҚ, VIII ҚАН ҰЮ ФАКТОРЫН РЕКОМБИНАНТТЫ ПРЕПАРАТЫ АДВЕЙТ (ОКТОКОГ АЛЬФА) – АНТИГЕМОФИЛЬДІ ПРЕПАРАТТАР ҚАТАРЫНДАҒЫ ОРЫНЫ

¹Өмір туралы ғылымдар орталығы, ЖУ «Ұлттық зертхана Астана», Назарбаев (Астана, Қазақстан), ²Қарағанды мемлекеттік медициналық университеті, жалпы фармакология кафедрасы (Қарағанда, Қазақстан),

³Оңтүстік-Қазақстан мемлекеттік фармацевтік академиясы (Шымкент, Қазақстан)

Әдебиетке шолуда гемофилия А ауруында қолданылатын VIII қан ұю факторын рекомбинантты препаратын сипаттайтын түсінікті ақпараттар бар. Биологиялық, биофармацевтикалық қасиеттері бойынша, қауіпсіз және тиімді, нарықта қолжетімді препараттар жөнінде мәліметтер берілген. VIII қан ұю факторын рекомбинантты препаратын қолданған кезде аллоантител (ингибиторлар) пайда болу қауіпі туралы ерекше көңіл бөлінген. Салыстырмалы талдама қортындысы барысында 3-ұрпақты препарат Адвейт алынды, ол абсолютті вирусты және прионды қауіпсіз, ингибиторлеу қасиетін минималдыға жақындатып, иммуносупрессия пайда болуы жойылған.

Кілт сөздер: гемофилия, VIII қан ұю факторы, рекомбинанты препарат, қауіпсіз, ингибиторлар