

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-209-213

Отечественные рекомбинантные факторы свертывания крови: технологические предпосылки создания и результаты клинических исследований

С.А. Волкова¹, Д.А. Кудлай^{2,3}, М.Д. Богомолова¹, Е.А. Сироткин¹, Ю.А. Сорокина¹¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва³АО «ГЕНЕРИУМ», Москва

Увеличение продолжительности и качества жизни пациентов с гемофилией А и В возможно только благодаря эффективной коррекции нарушений гемостаза, обусловленных дефицитом факторов свертывания крови VIII и IX. Рекомбинантные факторы свертывания крови занимают все большее место в профилактическом лечении пациентов. Разработка, производство и применение отечественных рекомбинантных факторов свертывания расширили возможности и доступность профилактической терапии больных гемофилией. Результаты проведенных клинических исследований эффективности и безопасности отечественных препаратов продемонстрировали их сопоставимость с плазматическими факторами свертывания как по эффективности, так и по безопасности применения.

Ключевые слова: гемофилия, рекомбинантные факторы свертывания крови, Октофактор, Иннонафактор

Волкова С.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 209–213. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-209-213

Russian recombinant coagulation factors: the technological background and the results of clinical studies

С.А. Volkova¹, Д.А. Kudlay^{2,3}, М.Д. Bogomolova¹, Е.А. Sirotkin¹, Yu.A. Sorokina¹¹Privolzhsky Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow³JSC GENERIUM, Moscow

The prolongation of survival and the improvement of quality of life in patients with hemophilia A and B are only possible if hemostatic disorders caused by coagulation factor VIII and IX deficiency are managed effectively. Recombinant coagulation factors are playing an ever-increasing role in the preventive care of affected patients. The development, production and use of domestic recombinant coagulation factors opened up new treatment opportunities and improved access to preventive care for hemophilia patients. The results of clinical studies on the efficacy and safety of the Russian recombinant factors showed that they had similar efficacy and safety compared to the plasma derived clotting factors.

Key words: hemophilia, recombinant coagulation factors, Octofactor, Innonafactor

Volkova S.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 209–213. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-209-213

Гемофилия А (дефицит фактора свертывания крови VIII (FVIII)) и гемофилия В (дефицит фактора свертывания крови IX (FIX)) – наиболее распространенные наследственные коагулопатии, требующие заместительной терапии препаратами факторов свертывания крови. Геморрагический синдром гематомного типа с кровоизлияниями в крупные суставы – неотъемлемая часть жизни пациентов с данной патологией без адекватной заместительной терапии. Несмотря на преимущественно семейный анамнез диагноз гемофилии может оказаться неожиданным для семьи. Гены, кодиру-

ющие FVIII и FIX, сцеплены с X-хромосомой. В 30% случаев встречаются случаи спонтанной мутации этих генов [1].

Первое упоминание о наследственной коагулопатии обнаружено в еврейских текстах II века н. э., запрещающих обрезание для тех детей, у которых в прошлом была семейная история как минимум 2 умерших братьев после этой процедуры. Как «королевская болезнь» гемофилия стала широко известна, поскольку королева Великобритании Виктория была носителем патологического аллеля, проявившего себя у ее потомков по мужской линии [2].

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 15.11.2021

Принята к печати 06.12.2021

Контактная информация:

Волкова Светлана Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист гематолог Минздрава Нижегородской области
Адрес: 603155, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 18
E-mail: vsvetl@gmail.com

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 15.11.2021

Accepted 06.12.2021

Correspondence:

Svetlana A. Volkova, cand. med. sci., an associate professor at the V.G. Vogradik Department of Hospital Therapy and General Medical Practice of the Privolzhsky Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chief Hematologist of the Ministry of Healthcare of the Nizhny Novgorod Region
Address: 18 Verkhnevolzhskaya Embankment, Nizhny Novgorod 603155, Russia
E-mail: vsvetl@gmail.com

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, на 5000 новорожденных мужского пола, вне зависимости от расовой принадлежности и национальности, рождается 1 мальчик с гемофилией А [1]. В структуре заболеваний, объединенных термином гемофилия, на гемофилию А приходится 85% случаев, на гемофилию В – 13% и на долю гемофилии С (дефицит фактора свертывания крови XI) – не более 2% случаев. Нормальным считается диапазон активности FVIII и FIX 50–150%. В соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями, в зависимости от активности факторов свертывания крови выделяют легкую (> 5%), средней тяжести (1–5%) и тяжелую (< 1%) формы заболевания [3]. Чаще иных встречаются последние 2 формы, основными проявлениями которых уже в первые годы жизни ребенка являются гемартрозы и кровоизлияния в мышцы, спорадические случаи кровотечений из слизистых, не зависящие от степени повреждения тканей. Также с возрастом учащается риск жизнеугрожающих кровотечений и кровоизлияний со стороны желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, в области шеи/горла и забрюшинных гематом. Пациенты с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии нуждаются в заместительной терапии дефицитным фактором свертывания крови. Диагноз гемофилии устанавливают при наличии 2 из 3 критериев: активность FVIII или FIX ниже нормы, наличие мутации в 1 из представленных генов и/или отсутствие приобретенных коагулопатий.

Несмотря на простоту диагностики, согласно последнему опубликованному метаанализу Комитета по данным и демографии Всемирной федерации гемофилии, распространенность данного заболевания выше, чем предполагалось ранее [4]. Ожидаемое число пациентов с гемофилией во всем мире составляет 1 125 000, из которых 418 000 должны иметь тяжелую форму заболевания. Рассчитанная распространенность случаев для всех форм гемофилии А и В на 100 000 мужчин составляет 17,1 и 3,8 соответственно, для тяжелой формы заболевания – 6,0 и 1,1 соответственно. Установление диагноза при рождении явилось важной вехой на пути к оценке потерянных лет жизни и лет жизни с инвалидностью и бременем болезни. При рождении распространенность всех форм гемофилии А и В выше и составляет 24,6 и 5,0 случая соответственно на 100 000 лиц мужского пола, тяжелых форм заболевания – 9,5 и 1,5 случая соответственно. Эти данные позволили сделать вывод, что даже в странах с высоким уровнем дохода имеет место недостаток продолжительности жизни, составляющий 30% (37% для тяжелой формы) при гемофилии А и 24% (27% для тяжелой формы) при гемофилии В.

Актуальность своевременного эффективного лечения гемофилии – коррекции дефекта свертывания крови для предотвращения тяжелых многократно повторяющихся кровотечений, приводящих к инвалидизации больных, – сомнений не вызывает. Современные методы лечения гемофилии включают купирование эпизодов кровотечения, их профилактику с помощью заместительной терапии, генетическое консультирование семьи, физическую реабилитацию для улучшения качества жизни пациентов [3, 5]. Целью профилактического лечения является перевод тяжелой формы гемофилии в среднюю или легкую.

Можно выделить несколько этапов в развитии методов заместительной «факторной» терапии гемофилии, которые предвосхитили «нефакторную» и стали предшественниками «генетической» терапии данного заболевания [1, 2, 5].

Еще в середине прошлого века люди приступили к лечению гемофилии путем введения сначала цельной крови, затем свежезамороженной плазмы и криопреципитата плазмы с высокой концентрацией фибриногена, FVIII и FIX [2, 5]. Криопреципитат мог транспортироваться и вводиться самим пациентом. Это был значительный шаг к созданию концентратов плазматических FVIII и FIX, полученных в последующем из плазмы крови человека. Высочайшая популяризация донорства в конце 1970-х – начале 1980-х годов давала возможность производить плазменный концентрат FVIII и FIX с использованием плазмы более чем у 2000 доноров первоначально без вирусиактивирующих технологий. Значимый успех в терапии «по требованию» и во внедрении профилактики кровотечений плазматическими факторами, приведший к удлинению продолжительности жизни пациентов, был омрачен выявленными фактами трансмиссии вирусов гепатита В и С и в последующем вируса иммунодефицита человека. Заражение практически половины пула пациентов с гемофилией в США и Европе вирусом иммунодефицита человека и 80% больных гепатитом С способствовало поиску вирусиактивирующих технологий.

Помимо случаев передачи вирусов гепатита В и С существенным недостатком использования плазменных препаратов факторов свертывания является ограниченность человеческих ресурсов для их массового создания из плазмы крови. Наиболее перспективными и безопасными в этом аспекте стали рекомбинантные препараты, разработанные с применением технологий генной инженерии [6]. Основными преимуществами такой терапии по сравнению с плазменными факторами свертывания крови являются: независимость от донорской плазмы, высокая степень очистки от сопутствующих белковых компонентов, высокая специфическая активность

и вирусная безопасность. Открытие гена *FVIII* в 1984 г. позволило начать разработку рекомбинантных концентратов на основе молекулярных технологий. Концентрат рекомбинантного FVIII (rFVIII) стал доступен в 1992 г., концентрат FIX – в 1998 г. [5].

Современные рекомбинантные факторы свертывания крови сложны в производстве. На первом этапе выделенный человеческий ген, кодирующий синтез FVIII или FIX, встраивают в геном клеток-продуцентов, которые могут продуцировать соответствующий рекомбинантный фактор. При этом конструированная молекула ДНК встраивается в вектор (на основе вирусов либо плазмид) и последний внедряется в клетку-продуцент рекомбинантного белка (клетки микроорганизмов, растений, млекопитающих).

Следующий этап включает замораживание и хранение клеток-продуцентов. После оттаивания в специальном биореакторе клетки высвобождают в питательный раствор rFVIII или рекомбинантного FIX (rFIX). Затем рекомбинантные белки очищают с помощью различных методов, включая хроматографию, в целях обеспечения максимальной безопасности препарата.

Компания «ГЕНЕРИУМ» впервые в России создала инновационную экспрессионную платформу на основе эффективных плазмидных векторов и клеточных линий млекопитающих, позволившую наладить синтез фармсубстанций мороктокога альфа (BDDrFVIII), нонакога альфа (rFIX) и эптакога альфа (активированного) (rFVIIa), востребованных для лечения гемофилии А и В, в том числе осложненных развитием ингибиторов [7]. Разработка препаратов для лечения гемофилии включала многоэтапный процесс, состоявший из последовательно проводимых физико-химических, доклинических и клинических исследований перспективных молекул в соответствии с российскими и международными регуляторными требованиями [8, 9].

В ходе доклинических исследований препаратов BDDrFVIII (Октофактор), rFIX (Иннонафактор) на релевантных лабораторных животных были получены результаты, подтвердившие их безопасность, специфическую фармакологическую активность, а также низкую иммуногенность. Клинические исследования препаратов факторов свертывания крови планировались и проводились в соответствии с российскими требованиями к проведению клинических исследований лекарственных средств, а также руководствами Европейского агентства по лекарственным средствам по клиническим исследованиям препаратов FVIII (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009) и FIX (EMA/CHMP/BPWP/144552/2009) [10–12]. Клинические исследования проводились поэтапно с последовательным изучением и оценкой фармакокинетических свойств,

безопасности и эффективности препаратов у разных групп пациентов до и после регистрации [13].

Для лечения гемофилии А была начата разработка отечественного мороктокога альфа (Октофактор). В 2011 г. в ходе I фазы клинических исследований были изучены переносимость, безопасность и фармакокинетические свойства мороктокога альфа после однократного применения разных доз у 12 ранее леченных пациентов с гемофилией А (возраст $39,4 \pm 11,1$ года). В ходе исследования были установлены хорошая переносимость и безопасность препарата в диапазоне доз от 10 до 60 МЕ/кг у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А после однократного введения. Применение мороктокога альфа в дозах 25 и 50 МЕ/кг приводило к нормализации активности FVIII и активированного частичного тромбопластинового времени уже через 15 мин после введения, после дозы 50 МЕ/кг нормальная активность FVIII сохранялась в течение как минимум 6 ч, а снижение активности FVIII менее 5% отмечалось спустя 48 ч. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составил $12,69 \pm 1,35$ ч, повышение активности FVIII (K-value) – $1,79 \pm 0,26$ МЕ/дл на МЕ/мл [14].

В ходе контролируемого, рандомизированного, открытого в параллельных группах, проспективного, многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор в сравнении с препаратом Октанат у больных гемофилией А (II–III фаза) с участием 18 пациентов (возраст $34,11 \pm 10,9$ года) в группе профилактического лечения и 18 пациентов в группе лечения «по требованию» (возраст $40,8 \pm 10,9$ года) была выявлена высокая эффективность мороктокога альфа в дозе 25–35 МЕ/кг при профилактическом лечении в течение более 50 дней введения, а также при лечении «по требованию» развившихся кровотечениях в стандартных дозах, сопоставимая по оцениваемым параметрам эффективности с результатами лечения препаратом сравнения. Применение мороктокога альфа было таким же безопасным в исследуемой группе больных гемофилией А, как и препарата сравнения, в обеих группах нежелательные реакции отмечены не были [15, 16].

После регистрации препарата Октофактор в 2013 г. для лечения гемофилии А у взрослых пациентов было начато проспективное, многоцентровое клиническое исследование его эффективности и безопасности у детей в возрасте от 12 до 18 лет с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А. В ходе исследования у 12 подростков с тяжелой формой гемофилии А на фоне профилактического лечения мороктокогом альфа было зарегистрировано 3 (17,6%) спонтанных кровотечения. Среднее количество эпизодов спонтанных кровотечений, возникших в течение 48 ч после введения препарата

Октофактор, составило $0,27 \pm 0,65$, что свидетельствовало о низкой частоте обострений геморрагического синдрома на фоне профилактического лечения. Среднее количество введений мороктокога альфа для купирования 1 геморрагического эпизода составило $1,6 \pm 0,86$ [17].

Для получения дополнительной информации о применении мороктокога альфа у большего числа пациентов в пострегистрационном периоде были проведены новые исследования. В проспективное, многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Октофактор IV фазы были включены 30 больных гемофилией А старше 18 лет. В исследовании была установлена низкая средняя частота всех геморрагических эпизодов – $1,4 \pm 2,58$ случая, а также спонтанных кровотечений – $1,13 \pm 2,19$ случая. Профилактическое лечение позволило поддерживать остаточную активность FVIII 1% и более у большинства пациентов (83%). Для купирования 1 геморрагического эпизода в среднем требовалось $1,2 \pm 0,56$ введения препарата [18].

С 2016 по 2017 г. в 30 исследовательских центрах было проведено крупное проспективное, многоцентровое, открытое, наблюдательное исследование эффективности и безопасности мороктокога альфа, в которое вошли 237 больных гемофилией А. Эффективность мороктокога альфа была подтверждена отсутствием спонтанных кровотечений в течение 48–72 ч после введения препарата у большинства пациентов (67%) на фоне профилактического лечения, низким средним числом спонтанных кровотечений в течение 48–72 ч после введения препарата, составившим $1,4 \pm 3,2$ эпизода на 1 пациента [19].

Практически параллельно для лечения гемофилии В разрабатывался rFIX с международным непатентованным наименованием нонаког альфа (Иннонафактор). В 2011 г. в ходе клинического исследования I фазы были изучены переносимость, безопасность и фармакокинетические свойства препарата после однократного применения у 12 ранее леченных пациентов (возраст $35,6 \pm 9,7$ года) с гемофилией В. Полученные результаты позволили установить хорошую переносимость и безопасность препарата в диапазоне доз от 25 до 100 МЕ/кг у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В после однократного введения. Применение нонакога альфа в дозах 50 и 75 МЕ/кг приводило к нормализации активности FIX и активированного частичного тромбопластинового времени уже через 15 мин после введения, после дозы 75 МЕ/кг нормальная активность FIX сохранялась в течение как минимум 6 ч, а снижение активности FIX менее 5% отмечалось не ранее чем через 72 ч. T1/2 составил $24,05 \pm 7,67$ ч, повышение активности FIX (K-value) – $1,05 \pm 0,21$ МЕ/дл на МЕ/мл [20].

На следующем этапе было проведено проспективное, многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Иннонафактор в сравнении с препаратом Октанайн Ф у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В (II–III фазы), включавшее 18 больных (возраст $34,1 \pm 9,5$ года) в группе профилактического лечения и 18 пациентов (возраст $34,7 \pm 11,4$ года) в группе лечения «по требованию». Полученные результаты позволили установить эффективность нонакога альфа при профилактическом лечении – среднее количество кровотечений составило $0,22 \pm 0,44$, а также при лечении «по требованию» – среднее количество введений препарата для купирования 1 геморрагического эпизода соответствовало $1,06 \pm 0,08$. Среднее количество кровотечений в группе сравнения составило $1,11 \pm 1,97$, тогда как при лечении «по требованию» в группе сравнения среднее количество введений препарата для купирования 1 геморрагического эпизода составило $1,39 \pm 0,89$. Полученные результаты для нонакога альфа статистически значимо не различались с данными препарата сравнения ($p > 0,05$). Применение нонакога альфа было таким же безопасным, как и препарата сравнения, и не сопровождалось развитием нежелательных реакций [21, 22].

После одобрения применения нонакога альфа у взрослых пациентов было проведено многоцентровое, проспективное, открытое, неконтролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В с активностью FIX $\leq 2\%$ (IV фаза). В исследование были включены 15 пациентов с гемофилией В в возрасте от 12 лет до 31 года, из них 8 человек в возрасте от 12 до 18 лет. При профилактическом лечении частота всех случаев геморрагических эпизодов составила $1,2 \pm 1,7$, тогда как частота эпизодов спонтанных кровотечений, возникших в течение 48 ч после введения нонакога альфа, была равна $0,3 \pm 0,8$, что свидетельствовало о низкой частоте обострений геморрагического синдрома на фоне профилактического лечения. Применение нонакога альфа было безопасным и не сопровождалось нежелательными реакциями [23].

Результаты клинических и наблюдательных исследований отечественных рекомбинантных препаратов FVIII и FIX, показавшие их эффективность и безопасность, позволили начать их широкое применение в лечении гемофилии в Российской Федерации. Применение мороктокога альфа и нонакога альфа в клинической практике позволило расширить возможности лечения гемофилии и повысить доступность рекомбинантных препаратов для пациентов с гемофилией А и В в России.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Volkova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6476-7281>

Kudlay D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Bogomolova M.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8332-8049>

Sirotkin E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6480-5057>

Sorokina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>

Литература

- Nathwani A.C. Gene therapy for hemophilia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2019; 2019 (1): 1–8.
- Castro H.E., Briceño M.F., Casas C.P., Rueda J.D. The history and evolution of the clinical effectiveness of haemophilia type A treatment: a systematic review. Indian J Hematol Blood Transfus 2014; 30 (1): 1–11.
- Клинические рекомендации: Гемофилия, 2018 г., ID:127. [Электронный ресурс] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/127_1
- Iorio A., Stonebraker J.S., Chambost H., Makris M., Coffin D., Herr C., Germini F. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. Ann Intern Med 2019; 171 (8): 540–6.
- Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Современные подходы к лечению гемофилии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (3): 131–8.
- Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука; 2018. 524 с.
- Гриценко Т.А., Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л., Данилова О.Е., Кривова С.П., Кузьмина Т.П. и др. Болезни крови в амбулаторной практике. Под ред. Давыдкина И.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 272 с. DOI: 10/33029/9704-5916-4-НЕМ-2020-1-272
- Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Фармакокинетика и фармакодинамика 2014; (1): 21–36.
- Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. Астана; 2016. 714 с. [Электронный ресурс] URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89
- Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 28.11.2018) «Об обращении лекарственных средств». [Электронный ресурс] URL: <https://base.garant.ru/12174909>
- Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. 2011: 20.
- Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor FIX products. EMA/CHMP/BPWP/144552/2009. 2011: 20.
- Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2019; 98 (1): 9–17.
- Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Кудлай Д.А., Бородинец А.Ю. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013; 12 (2): 30–7.
- Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013; 12 (3): 29–37.
- Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II и III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013; 12 (4): 31–7.
- Вдовин В.В., Андреева Т.А., Давыдкин И.Л., Свиринов П.В., Шиллер Е.Э., Петров В.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017; 4 (1): 61–70.
- Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении у пациентов с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018; 5 (3): 60–73.
- Зозуля Н.И., Яструбинская О.И., Беляева С.С., Потапова В.М., Давыдкин И.Л., Куртов И.В. и др. Результаты наблюдательного исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019; 6 (2): 30–47.
- Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Бородинец А.Ю. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Иннонафактор (результаты I фазы клинического исследования у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014; 13 (4): 39–49.
- Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015; 14 (1): 65–75.
- Давыдкин И.Л., Зоренко В.Ю., Андреева Т.А., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015; 14 (2): 50–8.
- Андреева Т.А., Давыдкин И.Л., Мамаев А.Н., Вдовин В.В., Лавриченко И.А., Константинова В.Н. и др. Результаты многоцентрового, проспективного, открытого, неконтролируемого исследования эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017; 4 (4): 20–32.