

Индивидуализированный подход к профилактической терапии пациентов с тяжелой гемофилией А

Н.И. Зозуля¹, А.Г. Румянцев²

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4;

²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Надежда Ивановна Зозуля zozulya.n@blood.ru

Пациентам с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А традиционно назначается стандартная профилактика препаратом фактора свертывания VIII (FVIII), целью которой является достижение нуля кровотечений в год и остаточной активности FVIII не менее 1 %. У многих пациентов стандартный подход не позволяет достичь этих целей, что связано с целым рядом факторов: возраст больного, образ жизни, уровень физической активности, состояние суставов, мышечный тонус, комплаентность пациента, индивидуальный фармакокинетический (ФК) ответ на введение FVIII. В зависимости от уровня физической активности целевая остаточная активность FVIII может составлять 2, 3 или даже 5 %. В настоящее время активно изучается и внедряется в клиническую практику индивидуализированный подход к лечению пациентов с тяжелой формой гемофилии А, основанный на ФК-профиле пациента. Индивидуализация профилактики у пациентов с тяжелой формой гемофилии — реальная потребность врача и пациента. Отмечается высокая вариабельность значений периода полувыведения FVIII у разных больных. Необходим контроль длительности периода времени, когда остаточная активность FVIII составляет менее 1 %, т. е. периода, напрямую связанного с риском возникновения спонтанных кровотечений. Для пациентов, получающих лечение препаратом октоког альфа, разработано программное обеспечение (ПО) myPKFiT* на основе web-приложения, позволяющее моделировать режим дозирования с учетом ФК-профиля пациента на основании определения активности FVIII в 2 образцах крови. ПО позволяет изменять (повышать) целевой уровень остаточной активности FVIII, учитывая образ жизни и уровень физической активности пациента. Возможности ПО позволяют наглядно продемонстрировать больному активность FVIII при различных дозах и интервалах введения препарата, а также обозначить риски, возникающие при пропуске приема препарата. Таким образом, myPKFiT решает важную задачу индивидуализированного подхода к подбору и коррекции терапии, способствует улучшению сотрудничества и взаимопонимания врача и пациента, повышению приверженности больного к терапии и достижению оптимальных результатов.

Ключевые слова: гемофилия А, профилактика препаратом фактора свертывания VIII, остаточная активность фактора свертывания VIII, индивидуальный фармакокинетический профиль пациента, октоког альфа, программное обеспечение myPKFiT на основе web-приложения

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-89-94

Individualized approach to profilactic treatment in patients with severe hemophilia A

N.I. Zozulya¹, A.G. Rumyantsev²

¹National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyi Zykovskiy proezd, Moscow, 125167, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;

1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Patients with a severe and moderate form of hemophilia A have traditionally been prescribed standard prevention with a coagulation factor VIII (FVIII), the goal of which is to achieve zero bleedings per year and a remaining activity of FVIII no fewer than 1 %. The standard approach does not allow achieving these goals in many patients due to a variety of factors: age of the patient, lifestyle, level of physical activity, condition of joints, muscle tone, patient compliance, individual pharmacokinetic (PK) response to FVIII administration. The target remaining activity of FVIII may be 2, 3 or even 5 % depending on the level of physical activity. Nowadays an individualized approach to the treatment of patients with severe hemophilia A based on the patient's PK profile is actively being explored and implemented in clinical practice. Individualization of prevention in patients with severe hemophilia is a real need for the physician and patient. There is a high variability in the values of the half-life period of FVIII in different patients. It is necessary to monitor the duration of the time period when the remaining activity of FVIII is less than 1 %, i.e., the period which is directly linked to the risk of spontaneous hemorrhage. For the patients getting treatment of Octocog alfa there has been developed the software (SW) myPKFiT* on the basis of web application which allows to simulate a dosage regimen taking into account the patient's PK profile based on the determination of FVIII activity in 2 blood sample. The SW allows changing (increase) the target level of the remaining activity of FVIII considering the lifestyle and the level of physical activity of the patient. The ability of SW allows the patient to demonstrate the activity of FVIII at various doses and intervals of drugs, as well as identify the risks that arise when a drug is missed. Therefore, myPKFiT solves an important task of the individualized approach to selection and correction of therapy, improves the collaboration and mutual understanding between the physician and the patient, up regulates of the patient adherence to the therapy and achieves optimal results.

Key words: hemophilia A, prophylaxis with the preparation of coagulation factor VIII, residual activity of coagulation factor VIII, individual pharmacokinetic profile of patient, octocog alfa, myPKFiT software based on web application

Актуальность

Гемофилия А — наследственное заболевание, характеризующееся нарушением свертываемости крови в результате снижения синтеза фактора свертывания крови VIII (FVIII). Заболевание наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой. При этом наследуются тип и тяжесть заболевания. Частота встречаемости гемофилии А составляет 1:10 000 мужского населения. Возраст верификации диагноза зависит от базовой активности FVIII [1]. При тяжелой форме гемофилии (FVIII < 1 %) заболевание, как правило, диагностируют в раннем возрасте на основании необъяснимых кровотечений и гематом, возникающих в неонатальном периоде и после того, как ребенок начинает ползать. Для снижения риска кровотечений и предотвращения развития инвалидизирующей артропатии вследствие частых гемартрозов пациентам назначают профилактическое лечение концентратами FVIII [1]. Первичная профилактика, начатая в раннем возрасте в дозах 25–40 МЕ/кг, является «золотым стандартом» лечения [2]. Вторичная профилактика, которая назначается больным, уже имеющим признаки повреждения суставов, снижает прогрессирование гемофилической артропатии и улучшает мобильность [3].

Современный подход к профилактике

Первоначальная концепция профилактики основывалась на клиническом наблюдении, что у пациентов со среднетяжелой гемофилией (FVIII 1–5 %) реже происходят кровотечения, в том числе гемартрозы, и реже развивается артропатия в сравнении с пациентами, имеющими тяжелую гемофилию [4]. Отсюда возникло представление о необходимости поддержания активности FVIII > 1 % для обеспечения снижения числа кровотечений и уменьшения развития артропатии [4]. Первым и одним из самых крупных исследований, посвященных изучению взаимосвязи остаточной активности FVIII и частоты кровотечений у пациентов с тяжелой гемофилией, получающих профилактическую терапию, является работа P.W. Collins et al. [5]. В ходе этого исследования были проанализированы данные о лечении 143 пациентов (44 больных в возрасте 1–6 лет и 99 — в возрасте 10–65 лет; FVIII < 1 %), получавших терапию препаратом октоког альфа (торговое наименование Адвейт®* — rFVIII-PFM, рекомбинантный полноцепочечный FVIII 3-го поколения, не содержащий человеческих и животных белков). У больных, получавших стан-

дартную профилактику FVIII (25–40 МЕ/кг, не менее 3 раз в неделю), были определены индивидуальные фармакокинетические (ФК) профили FVIII и установлены периоды времени, когда остаточная активность FVIII была ниже 1, 2 и 5 %. С помощью дневников фиксировались кровотечения и инфузии FVIII. Оказалось, что у пациентов, не имевших кровотечений, период времени с остаточной активностью FVIII < 1 % был в 2 раза короче по сравнению с больными, имевшими хотя бы одно кровотечение [5]. Результаты этого исследования показали, что с увеличением длительности периода снижения остаточной активности FVIII < 1 % происходит увеличение числа кровотечений и гемартрозов [5].

Вместе с тем результаты целого ряда исследований свидетельствуют о том, что остаточная активность FVIII ≥ 1 % может быть недостаточной для предупреждения спонтанных кровотечений в суставы: в анализе с участием 122 пациентов с легкой гемофилией было обнаружено, что суставные кровотечения не возникают при активности FVIII > 12 % [6]. Другое исследование, проведенное в Нидерландах, продемонстрировало, что у пациентов со среднетяжелой гемофилией развитие гемартрозов не наблюдалось при уровне FVIII > 3 % [7]. Таким образом, критический фенотип заболевания с частыми спонтанными кровотечениями зависит от многих факторов, которые не всегда связаны с остаточной активностью FVIII. К ним относятся: возраст больного, образ жизни, уровень физической активности, состояние суставов, мышечный тонус, комплаентность пациента, индивидуальный ФК-ответ на введение FVIII [2, 8].

Знание ФК-параметров необходимо для оценки активности FVIII, достигаемой после инфузии, а также его устойчивости при циркуляции в плазме крови, обеспечивающей поддержание гемостаза. Остаточная активность FVIII значительно отличается у пациентов с гемофилией и зависит от таких показателей, как возраст, масса тела больного и особенности его метаболизма, влияющих на ФК-параметры [9]. Так, у взрослых пациентов после инфузии FVIII в дозе 30 МЕ/кг активность FVIII через 48 ч может колебаться от 2 до 12 %, а время достижения активности FVIII > 1 % находится в интервале от 51 до 110 ч [9].

Согласно данным ФК-исследований препарата октоког альфа, проведенных с участием взрослых и детей, его период полувыведения варьируется от 6 до 25 ч [10]. В работе P.W. Collins et al. 2010 г. изучалось влияние индивидуальных различий периода

* Адвейт® — РУ ЛП-002447 от 05.05.2014.

полувыведения и частоты введения FVIII на остаточную активность FVIII. Было установлено, что у маленьких пациентов (возраст — 1–6 лет), имеющих период полувыведения FVIII, равный 7,4 ч (5 %), и у детей, имеющих период полувыведения 13,1 ч (95 %), после однократной инфузии FVIII в дозе 30 МЕ/кг время снижения активности FVIII до 1 % различалось на 32,9 ч [11]. Для детей старшего возраста и взрослых пациентов (возраст — 10–65 лет) это различие достигало 57 ч при вариации периода полувыведения с 7,5 до 16,5 ч. [11]. Расчеты показали, что при наличии у пациента, взрослого или ребенка, самого короткого периода полувыведения только ежедневный режим дозирования FVIII (15 МЕ/кг каждый день), эквивалентный дозе 30 МЕ/кг, вводимой через день, может обеспечить отсутствие периодов снижения остаточной активности FVIII < 1 %. При использовании у этих больных режима введения препарата FVIII через день или каждые 72 ч длительность периодов снижения остаточной активности FVIII < 1 % прогрессивно увеличивается и сопровождается повышением риска спонтанных кровотечений [11].

В настоящее время активно изучается и внедряется в клиническую практику индивидуализированный подход к лечению гемофилии, основанный на таких особенностях пациента, как персональный ФК-профиль [2, 8]. Целью недавно проведенного анализа L.A. Valentino et al. являлось сравнение эффективности и безопасности 2 режимов профилактики (стандартного и основанного на ФК-показателях) и режима терапии по требованию препаратом октоког альфа [12]. В исследование были включены 66 пациентов в возрасте 7–59 лет, имеющие уровень базальной активности FVIII ≤ 2 %. После 6 мес терапии по требованию больных рандомизировали для получения в течение 12 мес стандартной (20–40 МЕ/кг через день) и основанной на ФК-параметрах (20–80 МЕ/кг каждый 3-й день) профилактики. Оба режима терапии были направлены на поддержание остаточной активности FVIII > 1 %. В сравнении с лечением по требованию профилактическая терапия препаратом октоког альфа сопровождалась уменьшением годичной частоты кровотечений на 99,4 %, улучшением показателей качества жизни, в том числе снижением интенсивности боли независимо от того, какой режим терапии использовался, — стандартный или подобранный по ФК [12]. Также группы профилактического лечения не различались между собой по частоте развития нежелательных явлений и объему потребления FVIII. Полученные в ходе исследования данные дают возможность рассматривать профилактику, основанную на ФК, в качестве эффективной и безопасной альтернативы стандартной профилактики, позволяю-

щей при равном потреблении FVIII сократить общее количество инфузий FVIII на 1 инфузию в неделю или 52 инфузии за год [12].

Тем не менее даже в рандомизированных клинических исследованиях у ряда пациентов не всегда удается снизить годовую частоту кровотечений и гемартрозов как минимум до 2 эпизодов в год, причиной чему являются различия в ФК FVIII у различных больных. Чтобы дать оценку индивидуальному ответу пациента в возрасте ≥ 12 лет на новый препарат FVIII, должна быть доступна информация по ФК ранее вводимого препарата фактора до первой инъекции исследуемого продукта (историческое значение показателя восстановления и период полувыведения). Образцы крови забирают перед введением FVIII в дозе 25–50 МЕ/кг, а затем после введения через 15 мин, 30 мин и через 1, 3, 6, 9, 24, 28 и 32 ч. Если вводится доза 50 МЕ/кг, то дополнительно берут образец через 48 ч. Таким образом, для построения ФК-кривой у пациентов ≥ 12 лет необходим забор крови в 10–11 временных точках [13]. Для соблюдения приверженности к исследованию у детей количество образцов крови снижено до 5: базовый уровень (до инфузии), через 1, 10, 24 и 48 ч после инфузии. Но в зависимости от типа концентрата FVIII (например, длительного периода полувыведения) могут потребоваться дополнительные временные точки [13].

Однако даже с учетом сокращения количества временных интервалов для забора образцов в условиях реальной клинической практики это практически невыполнимо, в связи с чем была изучена возможность построения ФК-кривой по одной, двум и трем точкам [14]. Результаты исследования показали, что образцы крови, взятые через 4, 24 и 48 ч, дают практически такую же информацию о ФК, как полное исследование на основе 7–10 образцов. Даже один тест на активность FVIII через 24 ч предоставил адекватные данные для корректировки первоначальной дозы и дал прогноз активности FVIII через 5–17 мес, который не был заметно хуже прогнозов, основанных на полном ФК-анализе [14]. Данная модель была валидирована. Стала ясна ее практическая ценность. Далее, основываясь на популяционной ФК препарата октоког альфа и байесовском подходе, было разработано программное обеспечение (ПО) myPKFiT** на основе web-приложения для моделирования режимов дозирования препарата октоког альфа (Адвейт®) с использованием индивидуальных ФК-профилей пациентов с гемофилией А [15]. С помощью myPKFiT на основании определения активности FVIII не менее чем в 2 образцах крови (через 3 ч и между 24 и 32 ч после инфузии) можно построить ФК-кривые, узнать ФК-параметры, такие как кли-

** myPKFiT — регистрационное удостоверение на медицинское изделие № P3H 2017/6449 от 09.11.2017.

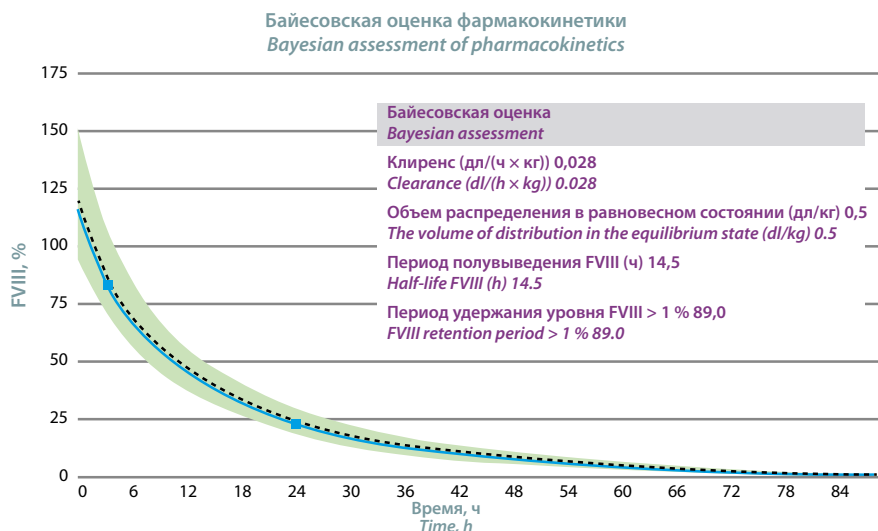


Рис. 1. Пример популяционной ФК-кривой и ФК-кривой пациента

Fig. 1. An example of a population pharmacokinetic curve and a patient's pharmacokinetic curve

ренс, объем распределения, период полувыведения (рис. 1). Можно определить длительность периода времени, когда активность FVIII находится выше или ниже заданного значения (рис. 2) [16]. ПО позволяет моделировать режимы дозирования препарата октоког альфа с учетом образа жизни, уровня физической активности пациента, изменяя (повышая) целевой уровень остаточной активности FVIII. Возможности ПО позволяют наглядно продемонстрировать больному активность FVIII при различных режимах дозирования и интервалах введения препарата, а также обозначить риски, возникающие при пропуске инъекции. Таким образом, туPKFiT решает важную задачу индивидуализированного подхода к подбору и коррекции терапии, способствует улучшению сотрудничества и взаимопонимания врача и пациента, повышению приверженности больного к терапии и достижению оптимальных результатов.

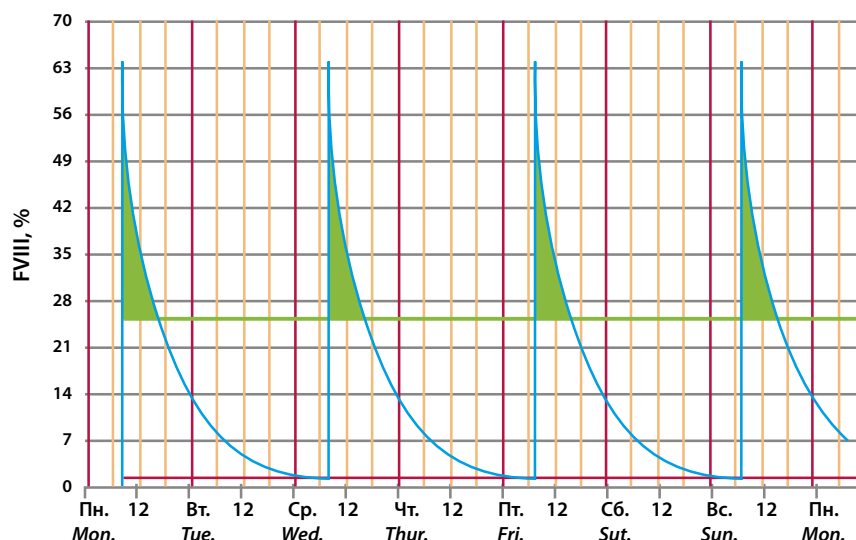
Клинический случай

Пациент, 18 лет с диагнозом тяжелая гемофилия А, подтвержденным генетическим анализом, выявившим делецию нуклеотидов 5467–5468 в экзоне 23 [17]. Первый гемартроз правого голеностопного сустава появился в возрасте 18 месяцев. Больной первоначально получал терапию препаратами FVIII по требованию, в возрасте 9 лет начал профилактическое лечение. В настоящее время получает профилактическую терапию препаратом октоког альфа в дозе 1500 МЕ (20 МЕ/кг) 3 раза в неделю по понедельникам, средам и пятницам. У пациента развилась артропатия обоих голеностопных суставов, в большей степени справа. Больной ведет малоподвижный образ жизни. Профилактическая терапия была достаточно эффективной в течение нескольких

лет, но за последний год имели место 5 эпизодов кровотечений: 2 гемартроза в правый голеностопный сустав, 1 — в левый, 1 гемартроз в правый коленный сустав и 1 — в правый плечевой сустав. Анализ всего 2 образцов крови с помощью ПО туPKFiT показал, что период полувыведения введенного FVIII составил 12,4 ч. С помощью программы было вычислено, что профилактическая доза поддерживала FVIII на уровне 2 % в течение 48 ч. Эти данные не дают оснований предполагать, что недостаточная доза FVIII являлась причиной увеличения частоты эпизодов кровотечений. Фактическое годовое потребление пациентом препарата октоког альфа — 174 000 МЕ, что составляет 74 % от расчетной годовой дозы (234 000 МЕ) [17].

Больной сообщил о том, что иногда пропускал введение препарата, либо проводил их в другое время или в другие дни, отклоняясь от предписанного ему режима дозирования. Пропуская 1 введение в неделю, пациент оказывался в ситуации, когда активность FVIII была < 1 % в течение более чем 46 ч [17]. В исследовании P.W. Collins et al. было продемонстрировано, что увеличение времени, в течение которого активность FVIII снижается < 1 %, ассоциируется с увеличением числа кровотечений и гемартрозов, и в наибольшей степени это связано с нарушением пациентами предписанного режима введения препарата [5].

Низкая приверженность больного к лечению была связана с неудобствами выполнения инъекций на рабочем месте, а также с недооценкой им необходимости профилактики в связи с низкой частотой кровотечений в анамнезе [17]. В данном случае снижение частоты инъекций под контролем ФК-параметров может быть ключевым фактором для повышения приверженности пациента к предписанной терапии. Применение ПО туPKFiT по-



	Понедельник Monday	Вторник Tuesday	Среда Wednesday	Четверг Thursday	Пятница Friday	Суббота Saturday	Воскресенье Sunday
Доза (МЕ) Dose (IU)	486		486		486		486
Доза (МЕ/кг) Dose (IU/kg)	37,4 37.4		37,4 37.4		37,4 37.4		37,4 37.4
Время > 25 % Time > 25 %	9 ч 9 h		9 ч 9 h		9 ч 9 h		9 ч 9 h
Время < 1 % Time < 1 %	1 ч 1 h		0 ч 0 h		0 ч 0 h		0 ч 0 h

Рис. 2. Пример режима дозирования на неделю. Зеленым цветом отмечены периоды, когда активность FVIII > 25 %

Fig. 2. Example of dosing regimen for a week. Green indicates periods when the activity of FVIII > 25 %

зволilo создать ФК-профиль данного больного и предложить ему индивидуальный план лечения. Было показано, что ему можно увеличить интервал между введениями до 72 ч при сохранении остаточной активности FVIII > 1 %, но с увеличением общей дозы препарата с 22 200 до 28 270 МЕ в месяц [17].

Заключение

Индивидуализация профилактики у пациентов с тяжелой формой гемофилии — реальная потребность врача и пациента. Отмечается высокая вариабельность значений периода полувыведения FVIII у разных больных. Необходим контроль длительности периода времени, когда остаточная активность FVIII составляет < 1 %, т. е. периода, напрямую связанного с риском возникновения спонтанных кровотечений. Использование ПО myPKFiT для моделирования режимов дозирования препарата октоког альфа с использованием индивидуальных ФК-профилей пациентов с гемофилией А позволяет достичь необходимого уровня FVIII и предотвратить возникновение кровотечений. При индивидуальном подборе профилактического режима необходимо учитывать фи-

зическую активность, образ жизни, индивидуальные ФК-параметры (период полувыведения), состояние суставов больного. ПО myPKFiT позволяет разрабатывать режимы профилактического лечения, адаптированные к потребностям конкретного пациента, помогает вести конструктивный диалог врача с больным для оптимизации терапии, повышая приверженность последнего к лечению. Простота практического использования основана на возможности определять активность FVIII всего в 2 временных точках. Внедрение ПО myPKFiT в повседневную практику позволит повысить эффективность терапии, основываясь на фармакокинетике и учитывая потребности пациента.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Спонсор исследования — ООО «Шайер Биотех Рус».

Sponsor of the research — LLC “Shire Biotech Rus”.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P. et al.; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1–47.
doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.
2. Reininger A.J., Chehadeh H.E. The principles of PK-tailored prophylaxis. *Haemostaseologie* 2013;33 Suppl :S32–5.PMID: 24169861.
3. Hay C.R. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):10–5.
doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01500.x.
4. Fischer K., Astermark J., van der Bom J.G. et al. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Haemophilia* 2002;8(6):753–60. PMID: 12410643.
5. Collins P.W., Blanchette V.S., Fischer K. et al.; rAHF-PFM Study Group. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7(3):413–20.
doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03270.x.
6. Den Uijl I.E., Mauser-Bunschoten E.P., Roosendaal G. et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia* 2011;17(6):849–53.
doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02539.x.
7. Den Uijl I.E., Biesma D., Grobbee D., Fischer K. Outcome in moderate haemophilia. *Blood Transfus* 2014;12 Suppl 1:s330–6.
doi: 10.2450/2012.0091-12.
8. Collins P.W. Personalized prophylaxis. *Haemophilia* 2012;18(Suppl. 4):131–5.
doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02838.x.
9. Collins P.W., Fischer K., Morfini M., Blanchette V.S., Björkman S.; International Prophylaxis Study Group Pharmacokinetics Expert Working Group. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2011;17(1):2–10.
doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02370.x.
10. Tarantino M.D., Collins P.W., Hay C.R. et al.; RAHF-PFM Clinical Study Group. 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. *Haemophilia* 2004;10(5):428–37.
doi: 10.1111/j.1365-2516.2004.00932.x.
11. Collins P.W., Björkman S., Fischer K. et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost* 2010;8(2):269–75.
doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03703.x.
12. Valentino L.A., Mammonov V., Hellmann A. et al.; Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost* 2012;10(3):359–67.
doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04611.x.
13. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA. Adopted by Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 26 July 2018. Режим доступа: [Электронный ресурс]. Дата доступа на сайт – 10 августа 2018. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2018/08/WC500253899.pdf.
14. Björkman S. Limited blood sampling for pharmacokinetic dose tailoring of FVIII in the prophylactic treatment of haemophilia A. *Haemophilia* 2010;16(4):597–605.
doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02191.x.
15. Manual of myPKFiT (Web-based Software for modeling of the dosage regimens of Advate with usage of individual pharmacokinetic profiles of patients with Hemophilia A, Certificate of authenticity, December, 15, 2016). Baxter Healthcare Corporation, USA, www.baxter.com.
16. Álvarez-Román M.T., Fernández-Bello I., De La Corte-Rodríguez H. et al. Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFiT® in patients with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia* 2017;23(1):e50–e54.
doi: 10.1111/hae.13141.
17. Parra R. myPKFit case study: PK-guided prophylaxis and adherence. XVII Workshop on Congenital Coagulopathies. Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis. Madrid May 29–30, 2015.

Статья поступила в редакцию: 01.08.2018. Принята в печать: 20.08.2018.

Article was received by the editorial staff: 01.08.2018. Accepted for publication: 20.08.2018.