

О.В. Стасишин, к.м.н., старший науковий співробітник ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів

Профілактичне лікування гемофілії — стратегія вибору



О.В. Стасишин

Гемофілія — вроджене захворювання, що передається як рецесивна ознака, зчеплена з X-хромосомою; воно обумовлене дефіцитом або молекулярними аномаліями факторів згортання крові VIII/IX і характеризується тяжкими масивними кровотечами різної локалізації.

Виділяють дві форми гемофілії. Перша — класична, названа гемофілією А, спричиняється недостатністю фактора VIII, зустрічається частіше (у 87-94% від загальної кількості хворих на гемофілію). Друга — гемофілія В, обумовлена недостатністю фактора IX (6-13% випадків).

Розповсюдженість гемофілії А у більшості європейських країн становить 15-20 випадків на 100 тис. чоловічого населення, або, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Всесвітньої федерації гемофілії (ВФГ), 1 на 5-10 тис. новонароджених хлопчиків, гемофілії В — 1 на 30 тис. У світі нараховується близько 400 тис. хворих на гемофілію.

Виділяють три ступені тяжкості гемофілії А та В: тяжкий, помірний, легкий, які корелюють із рівнем фактора згортання VIII/IX в плазмі. Частка пацієнтів із тяжкою та помірною формами становить 60-70% від загальної кількості, а в 90% хворих з тяжкою гемофілією виникають повторні спонтанні крововиливи в м'язи та суглоби, у більшості випадків у ранньому дитячому віці. Найчастіше уражень зазнають колінні, ліктьові, гомілково-ступневі суглоби, в яких унаслідок повторних крововиливів розвивається гемофілійна артропатія. Прогресування пошкодження в суглобах спричиняє обмеження рухів, атрофію м'язів та хронічний біль. Повторні епізоди крововиливів та хронізація процесу, що є характерними особливостями гемофілійної артропатії, завдають великих страждань пацієнту та призводять до ранньої інвалідації. Тому сьогодні основною метою лікування гемофілії є попередження артропатії, якого можна досягнути профілактичним введенням, починаючи з раннього дитячого віку, препаратів — концентратів факторів згортання.

Види лікування

Основний патогенетичний принцип лікування гемофілії — це позитивна замісна трансфузійна терапія препаратами концентратів факторів VIII або IX.

Виділяють кілька способів лікування гемофілії: залежно від місця проведення (домашнє, амбулаторно-поліклінічне, стаціонарне) та від лікувального режиму, який призначають пацієнту (терапія за вимогою, або необхідністю, та профілактична).

Зараз у всьому світі широко використовують домашнє лікування, у разі якого пацієнти самостійно або з допомогою батьків (опікунів) у домашніх умовах вводять препарати факторів згортання крові за перших ознак кровотечі чи крововиливу або з профілактичною метою. Перед початком домашнього лікування необхідно навчити пацієнтів і/або їхніх батьків розпізнавати ранні ознаки кровотечі/крововиливу та техніці виконання внутрішньовенних ін'єкцій. Домашня терапія є найефективнішою, тому що значно скорочується проміжок часу між виникненням геморагічного синдрому і початком його лікування, таким чином зменшується тривалість останнього та об'єм застосованого препарату.

Терапія за вимогою передбачає введення препарату за перших ознак кровотечі або крововиливу, її метою є зупинення кровотечі. Ця тактика не знижує частоту кровотеч, не попереджує виникнення небезпечних для життя кровотеч і розвиток інвалідизуючих змін у пацієнтів із

гемофілією, а також не запобігає субклінічним крововиливам або кровотечам.

Профілактичне лікування — це регулярна замісна трансфузійна терапія концентратами факторів згортання крові, яку проводять із метою попередження кровотечі, тобто не після, а до неї. Вперше була впроваджена в кінці 1950-х років І.М. Nilsson у Швеції. Це дуже важливий метод лікування, тому що дозволяє:

- попередити появу кровотечі або крововиливу;
- запобігти пошкодженню суглобів;
- знизити ризик розвитку інгібіторів;
- зменшити потребу госпіталізації та хірургічних операцій;
- покращити якість життя пацієнтів.

Спеціалісти ВООЗ і ВФГ рекомендують профілактичне лікування як оптимальне рішення для людей із тяжкою формою гемофілії. Розпочинати профілактику слід у віці 1-2 років і продовжувати її протягом життя.

Мета профілактики — перевести захворювання з тяжкої форми в помірну, досягнувши мінімального рівня фактора VIII (IX) >2%, а в деяких випадках і в легку (рівень фактора VIII (IX) >5%).

Результатом понад 50-річного світового досвіду застосування концентратів факторів згортання крові VIII та IX стало сформування основної концепції ефективного лікування гемофілії, в якій профілактиці захворювання відведена основна роль. На початку 1990-х рр. були підведені підсумки 25-річного спостереження за хворими, які отримували профілактичне лікування; це підтвердило необхідність застосування цього методу у дітей із рівнем фактора VIII (IX) <1% з перших років життя (І.М. Nilsson, 1992). Шведський досвід, як і дослідження інших європейських країн, свідчить про те, що люди, які страждають на гемофілію, можуть вести нормальний спосіб життя, якщо їм доступна профілактика. Показники середньої тривалості життя шведських хворих із легкою та помірною гемофілією зараз наближаються до показників середньої тривалості життя громадян Швеції. У пацієнтів із тяжкою формою гемофілії в 1900 р. очікувана тривалість життя не перевищувала 15 років, у 1990 р. — 55 років. Причиною того, що в 1990 р. середня тривалість життя хворих була на 20 років меншою, ніж у середньому для всього населення, була незначна кількість пацієнтів, які дожили до 55 років, що обумовлено високою смертністю хворих в попередні роки.

Спостереження за шведськими хворими (n=121), яким почали проводити профілактику до 10 років, показало, що розвиток артропатії залежить від віку, в якому було розпочато профілактичне лікування. Було виявлено, що перебіг захворювання в тих, кому розпочали профілактику до 3 років (в середньому ортопедична оцінка становила 0 балів), був кращим, ніж у тих, хто розпочав профілактику у віці 3-5 або 6-9 років.

Побічних явищ та ускладнень під час проведення профілактики спостерігається не більше, ніж під час лікування за вимогою. Також немає серйозних технічних проблем та незручностей, пов'язаних із великою кількістю введення препарату для підтримання постійного рівня фактора.

Профілактична терапія — це прерогатива дитячого та підліткового віку, однак пацієнти, яким понад 20 років, потребують

продовження лікування за індивідуальними показаннями — за наявності мезенхімальної дисплазії та патології суглобів. Можливості профілактичного лікування в кожній країні залежать від рівня її економічного розвитку, соціальних стандартів, особливостей ментальності населення. У розвинених державах частка хворих на тяжку форму гемофілії, які отримують профілактичне лікування, коливається в широких межах. У 2003 р. в гемофілічних центрах Європи постійну профілактику отримували 80-100% хворих хлопчиків. (S. Bjorkman, 2005). У Канаді цей показник сягав 77% (S. Brown., 2003), а в США будь-яку профілактику отримували лише 44% хворих на тяжку форму гемофілії, з них — 20% хлопчиків до 5 років (V.S. Blanchette, 2003). Ці відмінності в діапазоні охоплення профілактикою обумовлені різницею в організації охорони здоров'я в різних країнах і, можливо, в методах оцінки співвідношення затрат та переваг.

Якщо держава готова до вирішення цієї соціальної проблеми, то перед спеціалістами — лікарями-гематологами, зокрема педіатрами, стоять три основні завдання: коли розпочати лікування і коли закінчити; доза препарату та схема його введення; венозний доступ у пацієнта.

Актуальним є також вибір препарату — фактора згортання крові. На даний час в Україні зареєстровані та закуповуються за кошти державного та місцевих бюджетів препарати, які виготовлені з донорської плазми, та концентрати генно-інженерного походження (рекомбінантні). Усі препарати виготовлені з використанням високоякісних технологій, що гарантують вірусну безпеку, терапевтичну ефективність. Відрізняються за сировиною (географією донорів плазми), генно-інженерним клітинним субстратом, модифікаціями технологічного циклу, географією виробничих можливостей, діапазоном дозування в одному флаконі, комплектацією упаковки, повнотою інформації в анотації до препарату.

Переваги профілактики

• **Захист від спонтанних кровотеч та крововиливів.** Проведено декілька порівняльних клінічних досліджень із застосуванням різних схем профілактики за інтенсивністю і/або лікуванням за вимогою, із використанням історичних груп порівняння та паралельних контрольних груп пацієнтів із тяжкою формою гемофілії А (J.A. Aznar, 2000; R. Khoriaty, 2005; R. Ljung, 1999; M.J. Manco-Johnson, 1994, 2000; E.C. Rodrigues-Merchan, 2003). Більшість отриманих даних указує на істотне зменшення частоти появи кровотеч у групах хворих, які отримували профілактику, порівняно з тими, кого лікували за вимогою, як і в осіб, у яких профілактика була інтенсивна або розпочиналася раніше порівняно з пацієнтами, яких лікували менш інтенсивно або в яких профілактику було розпочато пізніше. Ці результати підтверджені недавно завершеним проспективним рандомізованим клінічним дослідженням у дітей, у цій групі частота появи кровотеч зменшилася на 90% (W. Kreuz et al., 2006). У 45 пацієнтів, яким була проведена первинна профілактика рекомбінантним препаратом фактора згортання крові VIII, реєстрували в середньому 6 епізодів кровотеч на рік, а у пацієнтів, які лікувалися за вимогою, — 31, тобто в 5 разів більше (J.M. Lusher et al., 2003). Результати

проведеного багатоцентрового дослідження демонструють, що у хворих, які отримували профілактичне лікування, кількість гемартрозів на рік у 10 разів менша, ніж у пацієнтів, які знаходилися на лікуванні за вимогою, — 0,47 і 4,9 відповідно (M.J.A. Manco-Johnson, 2005).

• **Захист від руйнування суглобів та інвалідації.** Метою профілактики є, по суті, зменшення кількості крововиливів у суглоби та небезпечних для життя кровотеч. Важливим також є захист суглобів немовлят і дітей молодшого віку, які страждають на гемофілію, від виникнення запального процесу в синовіальній оболонці, що призводить до артропатії. Захисне значення профілактичного лікування підтверджують опубліковані результати досліджень та історичний огляд. Привертає увагу той факт, що його застосування зменшує частоту хірургічних втручань (R.A. Gruppo, 2003; I.M. Nilsson, 1976). У минулому об'єктивно визначити ортопедичний стан та рухливість суглобів утруднювало застосування різних шкал оцінювання. На сьогодні прийнято єдиний міжнародний стандарт оцінки стану суглобів для виявлення ранніх ознак функціональних змін суглобів у дітей, що є ключовим елементом оцінки ефективності застосування профілактики. Робоча група експертів з фізіотерапії, яка є частиною міжнародної групи з вивчення профілактики, виділила найбільш чутливу шкалу для виявлення ранніх ознак артропатії і дегенеративних змін у суглобах, розроблену нещодавно в м. Денвері групою Manco-Johnson і в м. Стокгольмі доктором Petrini в рамках Європейського веб-порталу лікування гемофілії у дітей (група PedNet, 2006).

Перше проспективне рандомізоване клінічне дослідження з контрольною групою стосовно профілактики проведено у Північній Америці. У ньому взяли участь діти дошкільного віку. Одним із завдань було визначити, в якій мірі профілактичне лікування, розпочате перед другим у житті крововиливом у суглоби або під час нього, запобігає артропатії (M.J. Manco-Johnson, 2007). Хлопчиків у віці від 6 міс до 6 років довільно поділили на дві групи: пацієнти першої отримували повну профілактику, а другої — лікувалися інтенсивно, за вимогою. У дослідженні застосовано рекомбінантний препарат фактора VIII. Під час первинного аналізу оцінювали ступінь ушкодження кісток у хрящів (на основі рентген- та МРТ-дослідження шести суглобів — гомілково-ступневих, колінних та ліктьових. У другу чергу оцінювали кількість геморагічних епізодів, кількість інфузій, загальну кількість призначеного рекомбінантного фактора VIII.

Зроблено висновки за даними МРТ про те, що у 93% пацієнтів, які отримували профілактичне лікування, і тільки у 55%, які отримували терапію за необхідністю, були відсутні ознаки артропатії. Кількість крововиливів у суглоби у дітей з посиленим епізодичним лікуванням не завжди відповідала виявленим структурним змінам під час МРТ-дослідження — у 18% випадках ані пацієнти, ані лікарі не фіксували суглобових кровотеч. Це свідчить про те, що хронічні субклінічні кровотечі можуть суттєво впливати на ураження суглобів.

• **Захист від утворення інгібітора.** Аналіз трьох раніше проведених досліджень у попередньо нелікованих пацієнтів показують,

Таблиця. Порівняння якості життя хворих на гемофілію, які лікуються за вимогою, та тих, які отримують профілактику: аналіз результатів згідно зі шкалою SF-36 у ВІЛ-негативних пацієнтів (Royal et al., 2002)

Категорія SF-36	На вимогу (n=388)		Профілактика (n=219)		p
	середнє значення	Ді	середнє значення	Ді	
Фізична активність	65,71	1,76	72,72	2,19	<0,01
Обмеження, пов'язані з фізичним здоров'ям	64,14	2,92	69,27	3,63	>0,05
Соматичний біль	58,51	1,93	72,57	2,40	<0,001
Загальна оцінка стану здоров'я	57,41	1,72	67,54	2,13	<0,001
Вітальність	61,28	1,34	62,64	1,67	>0,05
Соціальне функціонування	74,85	1,84	80,89	2,68	<0,05
Емоції	83,40	2,40	83,84	2,98	>0,05
Психічний стан	74,63	1,32	79,67	1,64	<0,01
Багатофакторний аналіз (тест MANCOVA)					<0,001

що ранній початок первинної профілактики може зменшити і навіть елімінувати ризик розвитку інгібітора порівняно з лікуванням за вимогою, за якого препарат вводять після початку кровотечі.

У групах, які отримували профілактичне лікування, інгібітор з'являється значно рідше, ніж у дітей, які отримували терапію за вимогою. Питання, який механізм лежить в основі цього явища, залишається дискусійним, однак є гіпотеза, що захисний вплив може виникати внаслідок ранньої експозиції антигену фактора VIII, яка з'являється за відсутності активної кровотечі. Імунна система не є ані налаштованою, ані стимульованою, щоб відповідати на «сигнали загрози», які могли би змінити імунологічну реакцію з толерантною щодо введення фактора VIII на продукуючу антитіла проти нього.

• **Зменшення кількості госпіталізацій, операцій та інвалідацій.** За даними аналізу 11-річного спостереження за 156 пацієнтами з тяжкою гемофілією (95 хворих отримували профілактичне лікування у Швеції, 61 — лікувався за вимогою в Норвегії) було виявлено, що кількість госпіталізацій пацієнтів у першій групі була у 2 рази меншою, ніж у другій (K.S. Carlsson et al., 2003). Кількість інвазивних процедур, проведених кожному хворому, була в 4 рази менша в групі пацієнтів, яким здійснювали профілактику, порівняно з групою лікування за вимогою. Під час порівняння кількості радикальних хірургічних операцій, пов'язаних із гемофілією, виявили, що в першій групі було проведено всього 9 операцій, а в другій — 76, тобто у 8 разів більше.

Після завершення дослідження з'ясувалося, що 33% хворих, які були на лікуванні за вимогою, мали інвалідність і достроково вийшли на пенсію. У групі пацієнтів, які отримували терапію в профілактичному режимі, лише 9% мали інвалідність, що відповідає частці інвалідів у загальній популяції, де цей показник становить 7%. Крім того, хворі, які лікувалися за вимогою, у більшій мірі потребували сторонньої допомоги або реабілітаційних пристосувань, таких як інвалідні крісла/коляски та спеціально обладнані автомобілі.

Вартість лікування і перспектива якості життя

Профілактика — це оптимальний режим лікування для хворих на гемофілію, який має як медичну, так і соціальну складову. Головною перешкодою для її проведення у всіх країнах світу є висока вартість, що обумовлена високою ціною концентратів факторів згортання крові та становить 80-90% від загальної. Профілактична терапія стає все дорожчою зі збільшенням кількості використаного концентрату фактора згортання крові (порівняно з лікуванням за вимогою). Крім того, на загальний кошторис лікування протягом усього життя хворого більшою мірою впливає вартість хірургічних втручань, госпіталізацій, ортопедичної допомоги, ендопротезування суглобів та реабілітації. Доведено,

що профілактика зменшує витрати на медичну та соціальну опіку, пов'язану з інвалідацією пацієнтів. Оптимізація вартості лікування може також залежати від індивідуально підібраних схем введення, що враховують фармакокінетичні особливості хворого, мінімальну величину ефективної дози та вид використаного концентрату фактора VIII.

Визначення якості життя, обумовленої станом здоров'я (health-related quality of life — HRQoL), стало істотним елементом оцінки результатів лікування, тому що дозволяє проаналізувати стан здоров'я хворого на підставі як клінічних ознак, так і його самопочуття. За тяжких форм гемофілії HRQoL залежить обернено пропорційно від віку пацієнта, що, очевидно, пов'язано з наростанням вікових суглобових змін. Профілактика дозволяє істотно покращити HRQoL не тільки у сфері фізичного здоров'я, а й у соціальній та психологічній (табл.).

Стосовно коштів, витрачених на лікування, застосовується термін «вартість року життя в певній якості» (quality-adjusted life year — QALY). Сьогодні триває проспективне клінічне дослідження під назвою ESPRIT (Evaluation Study on Prophylaxis: a Randomized Italian Trial), яке має на меті оцінити вплив профілактики на QALY.

Дискусійні питання

1. **Коли розпочати і коли закінчити профілактику?** Не у всіх дітей, хворих на тяжку форму гемофілії, бувають кровотечі — щороку навіть у 10% із них взагалі може не бути значних кровотеч. Перший гемартроз може з'явитися пізніше, ніж кровотечі інших локалізацій, — у віці 1,2-3 роки. Також не всі суглоби, в яких виникають крововиливи, в майбутньому стають суглобамішенями, в яких розвивається хронічний синовіт. Окрім цих клінічних ситуацій враховується вчасність початку профілактики та її проведення в дитячому та підлітковому віці, щоб забезпечити безперервний ріст та дозрівання скелетної системи. Опубліковані дані вказують на те, що процес ушкодження суглобів може розпочатися в дуже ранньому віці, і тому як оптимальний варіант пропонується вводити курс профілактики після першого крововиливу в суглоб (або перших двох) (Donadell-Claeysens, 2006).

Стосовно того, коли можна закінчити профілактичну терапію, треба зауважити, що процес дегенерації суглобів стає меншою проблемою в дорослому віці у зв'язку із припиненням росту. У молодих пацієнтів, у яких профілактичне лікування перерване на 21-му році життя, показники функцій суглобів, що визначають їх функціональні порушення, можуть не збільшуватися, а частота кровотеч може стабілізуватися або навіть зменшуватися (порівняно з підгрупою, яка отримувала профілактику на 4 роки довше) (E. Santagostino, 2005). Тому питання про припинення профілактичного лікування або перехід на менш інтенсивні схеми введення препаратів потрібно вирішувати індивідуально для кожного пацієнта.

2. **Дозування.** У хворих із легкою та помірно формами гемофілії спонтанні крововиливи в суглоби виникають рідко. Вважається, що концентрація фактора VIII вища, ніж 1%, зменшує ризик несподіваних кровотеч, однак не кожний пацієнт поділяє цю думку. Зміна клінічного перебігу захворювання вимагає іноді індивідуального підбору схеми лікування до фармакокінетичних параметрів або збільшення дози препарату в окремих хворих. Ефективною виявилася «ескалаторна» (ступінчаста) схема лікування, запропонована G.E. Rivard, у якій спочатку концентрат

фактора вводять один раз на тиждень, збільшуючи надалі частоту введення тільки тим пацієнтам, у яких виникають кровотечі. Такий підхід має додаткову перевагу: дає можливість виявити хворих, яким можна застосовувати менш інтенсивне лікування, що зменшує необхідність постійних внутрішньовенних катетерів.

Внутрішньовенний доступ

Оптимальним шляхом введення препаратів факторів згортання крові є периферійні вени. Але в немовлят та дітей молодшого віку ін'єкції є вкрай болючими, вени тонкі та ламкі. Тому для проведення профілактики у дітей раннього віку застосовують спеціальні пристрої, що покращують доступ до вен. Вони захищають вени та попереджують утворення рубців. Є два типи таких пристроїв: імплантовані і зовнішні (центральні підшкірні венозні катетери).

Перешкоди

1. **Висока вартість концентратів.** Основним чинником, що обмежує універсальне застосування профілактики, є висока вартість концентратів. Фінансовий аспект унеможливає доступ до цього методу для багатьох хворих на гемофілію, особливо в країнах, що розвиваються. Висновки щодо аналізу вартості й користі профілактичного лікування недостатньо впливають на політику в цій галузі охорони здоров'я, зокрема через брак стандартів і методологічні труднощі в оцінці якості життя.

2. **Проблематичний доступ до медикamentів.** Доступ до препаратів у країнах третього світу також є питанням, що потребує розв'язання. Особливо в тих, де не застосовуються рекомбінантні продукти.

3. **Співпраця з пацієнтом.** Підпорядкування регулярній схемі введення препаратів факторів згортання крові вимагає

дисциплінованості й розуміння користі профілактичного лікування як з боку хворої дитини, так і з боку її батьків. У деяких випадках буває, що пацієнт не поінформований або недостатньо розуміє надану йому інформацію, у результаті чинить опір лікуванню за суворими схемами, яке є досить стомлюючим. В інших випадках через соціальні погляди і брак часу профілактичне лікування стає нерегулярним або переривається.

4. **Побічні явища.** Несприятливий вплив під час профілактики звичайно пов'язаний з концентратом фактора згортання або обладнанням, яке забезпечує внутрішньовенний доступ для введення концентрату фактора згортання.

Висновки

1. Профілактичне лікування необхідно проводити у дітей, хворих на тяжку форму гемофілії, для підтримання рівня фактора згортання VIII (IX) >1% з метою зменшення частоти спонтанних кровотеч, попередження або сповільнення темпів розвитку артропатії, покращення якості життя.

2. Під час проведення первинної профілактики доцільно застосовувати у пацієнтів один і той же тип препаратів, не допускаючи часті заміни.

3. Вторинну профілактику доцільно проводити дорослим пацієнтам із тяжкою формою гемофілії з метою сповільнення прогресування розвитку артропатії, зниження потреби проведення ортопедичних операцій.

4. Регулярна профілактична терапія порівняно з лікуванням за вимогою знижує ризик розвитку інгібітора.

5. Профілактичне лікування дає можливість жити активним життям, займатися спортом, відвідувати школу, працювати. Воно також покращує якість життя, формує більш спокійне ставлення до хвороби.

3

Ему нужна

надежная защита суставов

Ранняя профилактика с использованием продуктов линии Коджинейт способствует:

- Значимому снижению относительного риска повреждения суставов, что подтверждено при МРТ, в сравнении с уменьшением относительного риска при лечении по требованию¹

83% Уменьшение относительного риска повреждения суставов

- Снижению риска возникновения кровотечений при профилактике в сравнении с лечением по требованию¹

Снижение частоты любых видов кровотечений на 81,5%, и на 87% уменьшение кровозлияний, ведущих к повреждению суставов ежегодно

надежная защита

Коджинейт ФС

Гемобинарный фактор свертывания крови VIII (антигемофильный фактор VIII)

Настоящая жизнь... Надежная защита

Коджинейт ФС
Антигемофильный фактор VIII рекомбинантный

Загальна характеристика. Основні фізико-хімічні властивості: тверда речовина від білого до жовтого кольору і розчинник для приготування розчину для ін'єкцій. Склад: 1 флакон містить 250, 500 або 1000 міжнародних одиниць (МО) антигемофильного фактора. За встановленим ВОЗ стандартом для фактора згортання крові людини (FVIII) одна МО приблизно дорівнює активності FVIII в 1 мл прату свіжої людської плазми. Показання до застосування. Лікування класичної гемофілії (гемофілії А) та профілактика кровотеч. Профілактичне лікування пацієнтів дитячого віку для зменшення розвитку спонтанних епізодів кровотеч у разі гемофілії А та значного зменшення ризику ураження суглобів у порівнянні з епізодичним лікуванням. Антигемофильний фактор (гемобинальний) не містить фактора фон Вільбранда та не пов'язаний у разі лікування фактора фон Вільбранда. Протипоказання. Відомо непереносимість або алергічні реакції на компоненти препарату. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування.

LPN/Україна/ін. 2011-08-18/0977/UKR

Bayer HealthCare

За детальною інформацією про препарат просям обратитись в подразделение Bayer Schering Pharma 04071, г. Клео, ул. Верейной Вал, 4-6, 3 этаж. Тел.: (044) 220-33-14, www.bayer.ua

1. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007;357(6):535-544.