

Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

Relevant articles published in the specialized foreign journals

COVID-19

Влияние COVID-19 на диагностику болезней сердца во всем мире

Einstein AJ, Shaw LJ, Hirschfeld C et al; INCAPS COVID Investigators Group. International Impact of COVID-19 on the Diagnosis of Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77 (2): 173–85. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.10.054

Актуальность. Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 отрицательно повлияла на диагностику и лечение неинфекционных заболеваний. Количественная оценка влияния пандемии на доступность диагностических исследований при сердечно-сосудистых заболеваниях, которые остаются основной причиной смертности по всему миру, произведена не была.

Цель. Оценить влияние COVID-19 на объем диагностических процедур и мер по обеспечению безопасности при сердечно-сосудистых заболеваниях во всем мире.

Методы. Международное агентство по атомной энергии (International Atomic Energy Agency) провело глобальное исследование для оценки изменений объема диагностических процедур и мер по обеспечению безопасности при сердечно-сосудистых заболеваниях, обусловленных влиянием COVID-19. Данные об объеме неинвазивных и инвазивных исследований сердца были получены из разных стран-участников в период с марта по апрель 2020 г. Проведено сравнение полученных данных с данными за март 2019 г. Установлены доступность средств индивидуальной защиты и связанные с пандемией изменения, касающиеся проведения исследований.

Результаты. Данные получены из 909 центров, оказывающих кардиологическую помощь амбулаторно и в условиях стационара в 108 странах. С марта 2019 г. по март 2020 г. объем проводимых процедур уменьшился на 42%, а с марта 2019 г. по апрель 2020 г. – на 64%. Частота проведения трансторакальной эхокардиографии снизилась на 59%, чреспищеводной эхокардиографии – на 76%, а стресс-тестов – на 78%, при этом частота зависела от вида стресс-теста. Частота проведения коронарной ангиографии (инвазивной или КТ-коронарографии) снизилась на 55% ($p < 0,001$ для каждой процедуры). Применение многомерной регрессионной

модели выявило значительно большее снижение частоты проведения процедур в центрах, расположенных в странах с более низким валовым внутренним продуктом. Расположение центров в странах с низким доходом и доходом ниже среднего коррелировало с дополнительным снижением объема проводимых кардиологических процедур на 22%, а также с меньшей доступностью средств индивидуальной защиты и телемедицинской помощи.

Выводы. Пандемия COVID-19 связана со значительным и резким сокращением объема диагностических исследований при сердечно-сосудистых заболеваниях по всему миру, она оказала особенно сильное влияние на экономически неблагополучные страны. Необходимы дальнейшие исследования сердечно-сосудистых исходов и связанных с COVID-19 изменений оказания медицинской помощи.

COVID-19 и онкологические заболевания: от основных механизмов до разработки вакцин с применением нанотехнологий

Han HJ, Nwagwu C, Anyim O, Ekweremadu C, Kim S. COVID-19 and cancer: From basic mechanisms to vaccine development using nanotechnology. *Int Immunopharmacol* 2021; 90: 107247. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107247

Пандемия вызванной вирусом SARS-CoV-2 коронавирусной инфекции COVID-19 повлекла за собой невиданные ранее последствия, серьезно повлияв на наше общество из-за длительного инкубационного периода, непредсказуемо высокой заболеваемости, а также отсутствия эффективных вакцин. Интересным является мнение о наличии связи между COVID-19 и онкологическими заболеваниями. У пациентов с онкологическими заболеваниями чаще наблюдается ухудшение состояния, для них характерна более высокая смертность вследствие контакта с вирусом. Таким образом, вакцины представляют собой многообещающий инструмент минимизации связанных с новыми штаммами вируса рисков у онкологических пациентов. Тем не менее все еще существуют ограничения, которые следует принимать во внимание, в том числе эффективность вакцин против

COVID-19 у лиц с ослабленным иммунитетом, возможное взаимодействие между вакциной и опухолью, а также индивидуальные особенности пациента. Необходима эффективная вакцинная платформа, основанная на применении нанотехнологий, которая позволит не только искоренить инфекцию, но и повысить эффективность вакцинации у страдающих онкологическими заболеваниями лиц с ослабленным иммунитетом, обеспечить масштабируемость производства и распространение вакцины по всему миру, а также быстроту и точность доставки. В данном обзоре мы коротко изложили современные представления о COVID-19 и клинические перспективы, уделив особое внимание связи между COVID-19 и онкологическими заболеваниями и разработке специализированных вакцин с применением нанотехнологий. Мы предложили различные способы введения вакцины против COVID-19. Результаты настоящего исследования будут способствовать поиску способов профилактики и лечения COVID-19, в особенности у лиц с ослабленным иммунитетом.

Пульмонология

Массивное легочное кровотечение из-за бронхиального свища

Agustin M, Shay S, Gonzalez J et al. Massive Pulmonary Hemorrhage from Bronchial Varix. *Case Rep Pulmonol* 2020; 2020: 9175785. DOI: 10.1155/2020/9175785

Бронхиальный свищ – это редкое легочное заболевание, которое может приводить к жизнеугрожающим кровотечениям. Диагностику затрудняет слабая выраженность нарушений, выявляемых при рентгенографическом и бронхоскопическом исследованиях. Рассмотрен случай массивного кровохарканья, вызванного кровоточащим бронхиальным свищом. Из-за отсутствия возможности неотложной комплексной эндобронхиальной терапии на острове Гуам в данном слу-

Систематический обзор бессимптомных случаев COVID-19

Gao Z, Xu Y, Sun C et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect* 2021; 54 (1): 12–6. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.05.001

Вспышка коронавирусной инфекции COVID-19, начавшаяся в конце декабря 2019 г., причинила значительный ущерб более чем 200 странам и регионам по всему земному шару. Однако появляется все больше данных о том, что многие пациенты с COVID-19 не имеют симптомов или болеют в легкой форме, будучи при этом способными передавать инфекцию. Имеются трудности со скринингом на бессимптомную инфекцию, которые затрудняют профилактику заболевания и борьбу с эпидемией на национальном уровне. В данной статье приведен обзор характеристик, лечения и исходов бессимптомных случаев COVID-19. Мы надеемся, что приведенный обзор окажется полезным для ранней профилактики заболевания и борьбы с данной угрозой здоровью населения по всему миру.

чае первоначально применили введение транексамовой кислоты в виде ингаляций и внутривенно. Затем применили эндобронхиальную блокаду кровоточащих дыхательных путей с помощью эндобронхиальной инстилляцией раствором адреналина. Эмболизация бронхиальной артерии остановила кровотечение. Из-за тяжелой гипоксии, развившейся вследствие двусторонней закупорки просвета бронхов сгустками крови, пациента переместили в положение лежа на животе. Вентиляцию легких в положении лежа на животе проводили по 17 ч два дня подряд, периодически извлекая сгустки крови из дыхательных путей лежащего на животе пациента щипцами для бронхоскопии. Эти манипуляции способствовали улучшению вентиляции легких и оксигенации. Пациенту была проведена радикальная операция – резекция бронхиального рукава.

Кардиология

Клинические рекомендации АСС/АНА по ведению пациентов с клапанными пороками сердца, 2020 г.: краткий обзор: отчет Объединенного комитета Американского колледжа кардиологов (АСС) и Американской кардиологической ассоциации (АНА) по разработке клинических рекомендаций

Writing Committee Members, Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiol-

ogy/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77 (4): 450–500. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.035. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2021; 77 (9): 1276. PMID: 33342587.

Цель. Краткий обзор клинических рекомендаций по ведению пациентов с клапанными пороками сердца содержит рекомендации для врачей-клиницистов по диагностике и лечению клапанных пороков сердца, а также необходимую справочную документацию.

Методы. Расширенный поиск литературных источников (исследований, обзоров и других англоязычных публикаций по исследованиям с участием людей) в базах данных PubMed, EMBASE и Cochrane, базе данных Агентства медицинских исследований и качества (Agency for Healthcare Research and Quality Reports) и других удовлетворяющих требованиям настоящих рекомендаций базах данных проводили с 1 января 2010 г. до 1 мая 2020 г.

Структура. Многие положения из более ранних клинических рекомендаций по ведению пациентов с клапанными пороками сердца обновлены с учетом новых данных; представлены новые способы диагностики и лечения клапанных пороков сердца. Настоящий обзор содержит только те положения из полной версии клинических рекомендаций, в которых особое внимание уделено диагностическим исследованиям, хронометражу, выбору хирургических и катетерных вмешательств, а также рекомендациям по проведению лекарственной терапии. Читатель может найти ссылки на полную версию рекомендаций – графические модели, тексты и таблицы, содержащие подробное обоснование и описание практического применения отдельных рекомендаций, а также таблицы доказательств, данные из которых были использованы для разработки настоящих клинических рекомендаций.

Машинное обучение и будущее кардиологии: обзор современного состояния, подготовленный журналом Американского колледжа кардиологов (JACC)

Quer G, Arnaout R, Henne M, Arnaout R. Machine Learning and the Future of Cardiovascular Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77 (3): 300–13. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.030

Роль врачей всегда сводилась к анализу доступных данных с целью идентифицировать диагностические характеристики, которые позволят провести лечение и оценить его эффективность. В настоящее время стало возможным создание все более сложных алгоритмов машинного обучения, помогающих врачам-клиницистам решать указанные задачи. Машинное обучение может оказаться полезным как для пациентов, так и для кардиологов лишь в том случае, если врачи-клиницисты будут активно применять новые алгоритмы на практике. Цель настоящего обзора состоит в том, чтобы познакомить врачей-клиницистов, не являющихся экспертами в области компьютерного анализа данных, с основными концепциями машинного обучения, которые позволят врачам лучше ориентироваться в теме, а также с основными литературными источниками и разработками. Коротко изложено содержание текущих публикаций по машинному обучению в кардиологии, приведен библиометрический обзор с общедоступными кодами, позволяющими провести аналогичный анализ данных по любой представляющей интерес теме, а также выбрать описания клинических случаев. И, наконец, представлены несколько способов привлечения врачей в эту развивающуюся отрасль.

Эндокринология

Надпочечниковая недостаточность

Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2021; 397 (10274): 613–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00136-7

Надпочечниковая недостаточность может быть обусловлена врожденной патологией надпочечников, вторичной гипопункцией надпочечников, вызванной дефицитом адренокортикотропного гормона, или подавлением выработки адренокортикотропного гормона при приеме глюкокортикоидов или экзогенных опиоидов. Характерными клиническими проявлениями заболевания являются непреднамеренная потеря массы тела, анорексия, постуральная гипотензия, сильная слабость, боль в мышцах и животе, а также гипонатриемия. Кроме того, у пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью часто развиваются гиперпигментация кожи и тяга к соленой пище. Диагностировать надпочечниковую недостаточность обычно удается не сразу, поскольку первые симптомы часто бывают неспецифическими; необходимо повышать осведомленность врачей в отношении предупреждения надпочечниковых кризов. Несмотря на современную

заместительную стероидную терапию, у пациентов с первичной и вторичной надпочечниковой недостаточностью наблюдается снижение качества жизни и трудоспособности, а также высокая смертность. В целях профилактики надпочечниковых кризов, которые возникают у 50% пациентов с надпочечниковой недостаточностью после постановки диагноза, необходимо активно, раз за разом учить пациентов контролировать работу надпочечников, в том числе предоставляя рекомендации по увеличению дозы препаратов при интеркуррентных заболеваниях, во время прохождения медицинских и стоматологических процедур, а также при сильном стрессе. Хорошей практикой для врачей является обеспечение пациентов стероидами, гидрокортизоном для парентерального введения, и обучение пациентов способам парентерального введения гидрокортизона в случае рвоты или тяжелого заболевания. Новые варианты доставки глюкокортикоидов позволяют улучшить качество жизни некоторых пациентов с надпочечниковой недостаточностью. По-видимому, в ближайшие несколько лет следует ожидать дальнейшего прогресса в области разработки препаратов для перорального и парентерального введения.

Неврология

Международные консенсусные рекомендации по оценке результатов восстановления функции верхних конечностей после инсульта

Duncan Millar J, VAN Wijck F, Pollock A, Ali M. *International consensus recommendations for outcome measurement in post-stroke arm rehabilitation trials. Eur J Phys Rehabil Med* 2021; 57 (1): 61–8.

Актуальность. Существующие рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) реабилитационных методов для восстановления функции верхних конечностей после инсульта используют обширный диапазон показателей исходов, что затрудняет объединение данных при определении эффективности. Опубликованные рекомендации также не учитывают мнения пациентов, переживших инсульт, лиц, осуществляющих уход, и врачей-клиницистов относительно необходимости и важности учета исходов и показателей.

Цель. Создать международные консенсусные рекомендации по выбору показателей исходов для использования в будущих РКИ восстановления функции верхних конечностей после инсульта с учетом исходов, имеющих важное значение для пациентов, переживших инсульт, лиц, осуществляющих уход, и врачей-клиницистов. Рекомендации основаны на использовании набора инструментов для стандартизации показателей, используемых в рамках исследований восстановления функции верхних конечностей (Standardizing Measurement in Arm Rehabilitation Trials – SMART Toolbox).

Дизайн. Проведение международного электронного Дельфи-опроса в два раунда и консенсусная конференция.

Условия проведения. Онлайн и на базе университета.

Выборка. Группа из 55 исследователей и врачей-клиницистов из 18 стран, имеющих опыт проведения реабилитации для восстановления подвижности верхних конечностей после инсульта (электронный Дельфи-опрос); 13 исследователей и врачей-клиницистов, 2 пациента, переживших инсульт, 1 лицо, осуществляющее уход (консенсусная конференция).

Методы. Используя систематический поиск показателей исходов в опубликованных результатах РКИ,

мы провели международный электронный Дельфи-опрос исследователей и врачей-клиницистов в два раунда, чтобы определить наиболее значимые показатели и включить их в набор инструментов. Показатели, в отношении которых был достигнут консенсус (получившие $\geq 60\%$ согласия), были классифицированы в соответствии с «Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (ICF)»; психометрические свойства были определены с использованием литературных источников и исследовательских ресурсов. Во время финальной консенсусной конференции эксперты заинтересованных сторон выбрали показатели для включения в набор инструментов.

Результаты. Участники электронного Дельфи-опроса выдвинули предложение обсудить 28/170 показателей на финальной консенсусной конференции. Эксперты заинтересованных сторон (n=16) выбрали следующие показатели для включения в набор инструментов: визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома (ВАШ)/числовая шкала оценки боли (0–10), динамометрия, тест для оценки функции руки (ARAT), двигательный функциональный тест Вольфа (WMFT), индекс Бартела, индекс моторики и шкала Фугл–Мейера (для разных отделов верхней конечности), тест «коробка и кубики», регистр двигательной активности 14, тест с девятью колышками, шкала функциональной независимости FIM, опросник EQ-5D, канадская шкала производительности труда и модифицированная шкала Рэнкина.

Выводы. Набор инструментов SMART Toolbox представляет собой уточненный набор показателей для оценки исходов, которые заинтересованные стороны сочли значимыми применительно к каждой категории системы классификации ICF.

Применение в клинической реабилитации. Представленный набор инструментов облегчит сбор данных для проведения анализа эффективности, таким образом обеспечив доказательства, которые могут быть использованы в клинической практике. Врачи-клиницисты смогут использовать указанный набор инструментов для выбора показателей, позволяющих реализовать пациент-ориентированный подход.

Ревматология

Систематический обзор рекомендаций по применению метотрексата при ревматоидном артрите

Valerio V, Kwok M, Loewen H et al. *Systematic review of recommendations on the use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol* 2021; 40 (4): 1259–71.

Цель. Большинство рекомендаций по применению метотрексата (МТ) при ревматоидном артрите (РА) было выпущено в развитых странах. Их актуальность в глобальном масштабе остается под вопросом. Мы рассмотрели существующие рекомендации по применению МТ при РА и выделили вопросы, которые могут быть актуальны в наименее развитых странах.

Методы. В электронных базах данных и реестрах был проведен поиск рекомендаций по применению МТ при РА. Повторы были удалены. При наличии нескольких версий одних и тех же рекомендаций была использована самая последняя версия. Исследователи использовали опросник AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) для оценки качества рекомендаций. Рассмотрены схожесть рекомендаций и расхождения между ними.

Результаты. После удаления повторов были обнаружены 1693 уникальные ссылки; было просмотрено 25 полных текстов, 12 текстов были использованы для нарративного синтеза. Средние показатели по шкале AGREE II составляли 33,3–83,3%. Рекомендации предназначены для ревматологов и поставщиков медицинских услуг, задействованных в оказании помощи при РА. Большинство рекомендаций затрагивало некоторые, но не все аспекты из следующего перечня: оценка исходных показателей «до МТ» (7/12; 58%), назначение МТ (10/12; 83,3%), уменьшение побочных эффектов МТ (6/12; 50%) и особые соображения, например периоперационное ведение пациента (8/12; 66,7%). Рекомендации в отношении проведения обследования перед на-

значением МТ, наблюдения и необходимости приема добавок с фолиевой кислотой совпадали. Указанные аспекты могут быть использованы в качестве основы для разработки рекомендаций по применению МТ для наименее развитых стран. Расхождения между рекомендациями касались начальной дозы МТ, оптимального маршрута оказания медицинской помощи, подбора дозы и интервалов для контроля токсичности.

Выводы. Существующие рекомендации охватывают не все аспекты применения МТ, в них присутствуют расхождения по актуальным аспектам использования МТ. Необходимо адаптировать указанные рекомендации для использования в наименее развитых странах.

Основные положения. В данной статье приведен краткий обзор действующих рекомендаций по применению метотрексата для лечения ревматоидного артрита. Обнаружены совпадения в отношении следующих вопросов: обследование пациента до назначения метотрексата, необходимость приема добавок с фолиевой кислотой и контроль токсичности. Расхождения между рекомендациями касаются начальной и максимальной дозы метотрексата, подбора дозы и частоты обследований.

Нефрология

Европейский консенсус по диагностике и лечению остеопороза при хронической почечной недостаточности (стадии G4-G5D)

Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S et al; European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36 (1): 42–59. DOI: 10.1093/ndt/gfaa192

Контроль чрезмерного количества переломов у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) стадий G4-G5D по-прежнему представляет собой серьезный вызов. Тому есть две причины. Во-первых, патофизиология хрупкости скелета у пациентов с ХПН G4-G5D стадия сложна и многогранна – она представляет собой комбинацию связанных со старением (первичный остеопороз у мужчин / постменопаузальный остеопороз),

приемом препаратов и ХПН аномалий костей. Во-вторых, действующий арсенал препаратов для лечения остеопороза не был предназначен для пациентов с ХПН G4-G5D стадии или испытан на них. Отчасти это связано со сложностью диагностики остеопороза в таких специфических условиях и боязнью осложнений. Сомнения относительно оптимальных подходов к диагностике и лечению подпитывают инерцию повседневной клинической практики. Цель настоящего консенсуса состоит в том, чтобы пересмотреть и обновить сведения об исследовании и диагностике остеопороза у пациентов с ХПН G4-G5D стадии, а также рассмотреть доступные терапевтические вмешательства и способы их применения для разработки стратегий профилактики патологических переломов. Соответственно, настоящий консенсус направлен на выработку согласованного подхода к лечению остеопороза у пациентов с ХПН G4-G5D стадии, который придет на смену существующим вариантам оказания медицинской помощи и «терапевтическому нигилизму».

Педиатрия

Круп – одно из клинических проявлений новой коронавирусной инфекции у детей

Kamali Aghdam M, Shabani Mirzaee H, Eftekhari K. Croup Is One of the Clinical Manifestations of Novel Coronavirus in Children. *Case Rep Pulmonol* 2021; 2021: 8877182. DOI: 10.1155/2021/8877182

Клинические проявления новой коронавирусной инфекции разнообразны – симптомы могут затрагивать дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт и даже нервную систему. Поражение дыхательных путей обычно представляет собой инфекцию верхних дыхательных путей или пневмонию, однако может про-

являться и другими легочными заболеваниями. Трехлетний мальчик поступил с кашлем, охриплостью голоса и стридором. Пациента лечили дексаметозоном и ингаляциями адреналина. У него диагностировали круп. В результате лечения симптомы ненадолго отступили, однако кашель внезапно усилился – он сопровождался дыхательной недостаточностью и судорогами. Пациента интубировали и подключили к аппарату искусственной вентиляции легких. Из-за эпидемии коронавирусной инфекции ему провели исследование назо-фарингеального секрета методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), которое дало положительный результат. Ребенка изолировали. Из-за избыточной секреции в ды-

хательных путях и ухудшения общего состояния ему провели бронхоскопию, которая выявила картину, соответствующую бактериальному трахеиту. Пациент получал антибиотики широкого спектра действия, анти-вирусные препараты и поддерживающее лечение. В конце концов, после четырех недель лечения ребенка выписали в хорошем состоянии. Круп является одним из респираторных симптомов новой коронавирусной инфекции; он может представлять собой фактор риска развития бактериального трахеита. Таким образом, наличие клинических симптомов крупа свидетельствует о необходимости проведения ПЦР-теста на коронавирусную инфекцию.

Гемостазиология

Фармакокинетика и фармакодинамика эмицизумаба у больных гемофилией А с ингибиторами фактора VIII: исследование HAVEN 1

Schmitt C, Adamkewicz JI, Xu J et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Emicizumab in Persons with Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors: HAVEN 1 Study. *Thromb Haemost* 2021; 121 (3): 351–60. DOI: 10.1055/s-0040-1717114

Эмицизумаб – это биспецифическое моноклональное антитело, которое связывает активированный фактор IX (FIXa) и фактор X, обеспечивая функциональную замену отсутствующего фактора VIIIa и способствуя восстановлению эффективного гемостаза у пациентов с гемофилией А. В статье приведены результаты исследования биомаркеров фармакокинетики и фармакодинамики при гемофилии А с ингибиторами фактора VIII в фазе III исследования HAVEN 1 (NCT02622321). Образцы крови 112 пациентов с гемофилией А, получающих эмицизумаб подкожно в дозировке 1,5 мг/кг один раз в неделю, были проанализированы в центральных лабораториях. При проведении исследования фармакокинетики концентрации эмицизумаба измеряли с помощью валидированной иммунохимической тест-системы. Фармакодинамические параметры измеряли посредством хромогенного анализа активности фактора VIII с применением человеческих факторов (Nu-phen Biophen FVIII:C), помимо этого использовали активируемое фактором XIa образование тромбина. Было

проведено измерение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПТВ), уровней антигенов факторов IX и X, фибриногена, D-димера и фрагментов протромбина 1.2. На протяжении всего исследования минимальную концентрацию эмицизумаба поддерживали на уровне ≥ 50 мкг/мл. Активность, подобная фактору VIII, и образование тромбина (пиковое значение) коррелировали с концентрацией эмицизумаба и оставались выше 20 Ед/дл и 100 нМоль соответственно при еженедельном приеме поддерживающей дозы. В теории это могло способствовать переходу тяжелой формы гемофилии А в легкую форму. Субтерапевтические концентрации эмицизумаба обеспечивали нормализацию АЧТВ. Лечение эмицизумабом не оказало значимого влияния на концентрации антигенов факторов IX и X в плазме, так же как и на уровень фибриногена, протромбиновое время (международное нормализованное отношение), а также уровни D-димера и фрагментов протромбина 1.2. При введении эмицизумаба раз в неделю в рамках исследования HAVEN 1 фармакокинетический профиль демонстрирует сохранение устойчивой терапевтической концентрации препарата в плазме, что согласуется с популяционными фармакокинетическими моделями. Фармакокинетический профиль, фармакодинамические параметры и биомаркеры безопасности подтверждают установленную эффективность эмицизумаба в отношении профилактики гемофилии А с ингибиторами фактора VIII.