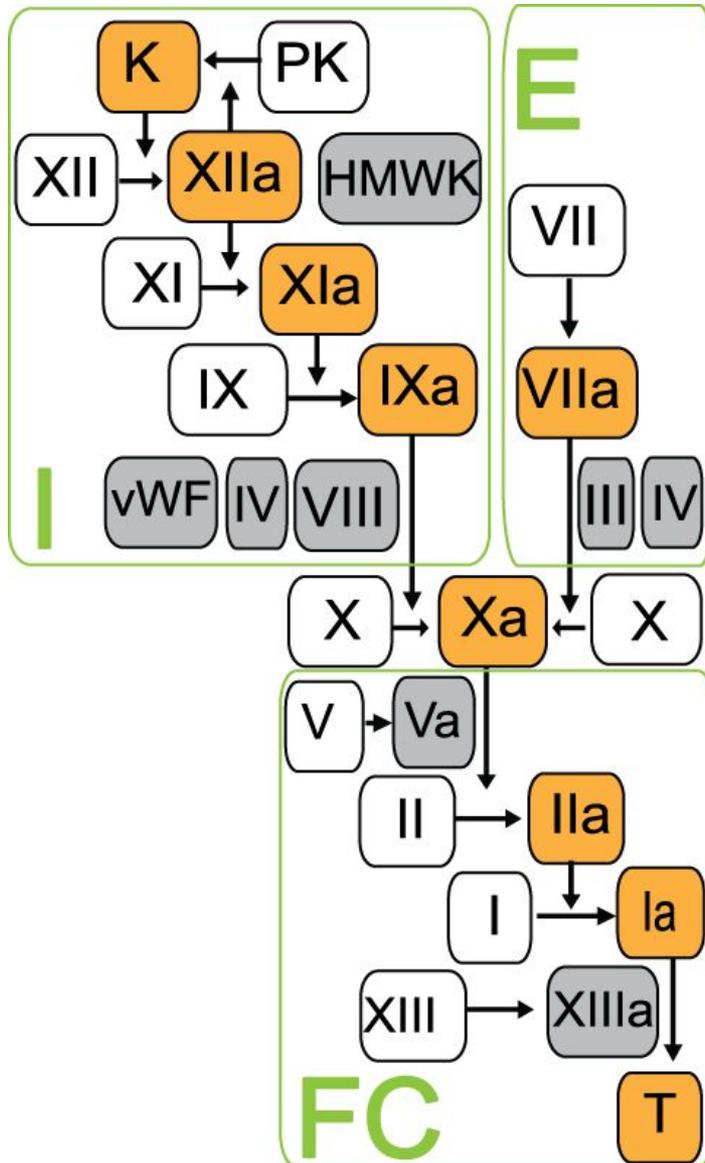


Биофармацевтика, занятие 8
Белки системы гемостаза и
терапевтические ферменты

Иван И. Воробьев, К.Х.Н.
ptichman@gmail.com

МГУ, ФФМ
13.05.13

Каскад свертывания крови

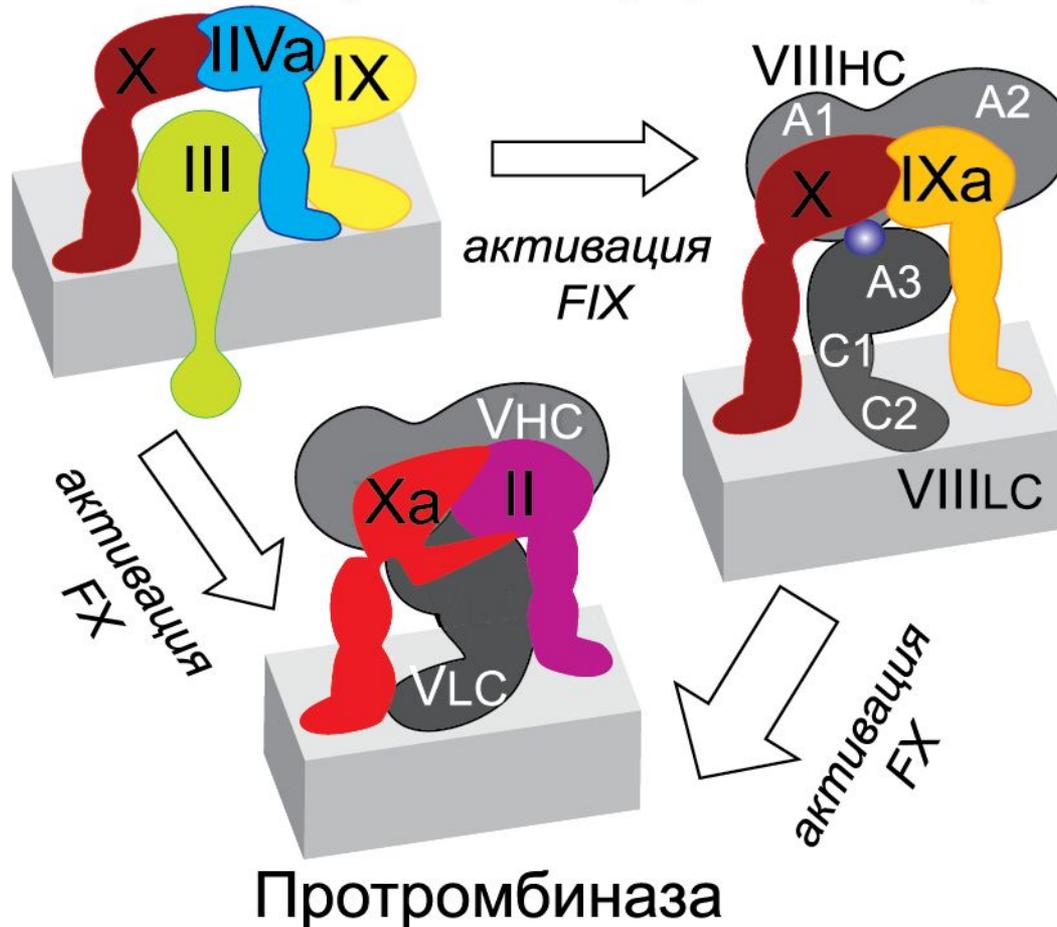


#	Название	Свойства	Путь
I	Фибриноген		Е, I
II	Протромбин	ВКЗ, СП	Е, I
III	Тканевый фактор, тромбопластин	НЭК	Е
IV	Ca ⁺⁺	НЭК	Е, I
V	АС-глобулин, проакселерин	НЭК	Е, I
VII	Проконвертин	ВКЗ, СП	Е
VIII	Антигемофильный глобулин	НЭК	I
IX	Фактор Кристмаса	ВКЗ, СП	I
X	Фактор Стюарта-Прауэра	ВКЗ, СП	Е, I
XI	Предшественник тромбопластина	СП	I
XII	Фактор Хагеманна	СП	I
XIII	Фибринолигаза (а), фибрин-стабилизирующий фактор	ТГ	Е, I
vWF	Фактор Виллебранда	НЭК	I
PK	Фактор Флетчера, плазменный прекалликреин	СП	Е, I
HMWK	Фактор Фитцджеральда, высокомолекулярный кининоген плазмы	НЭК	I

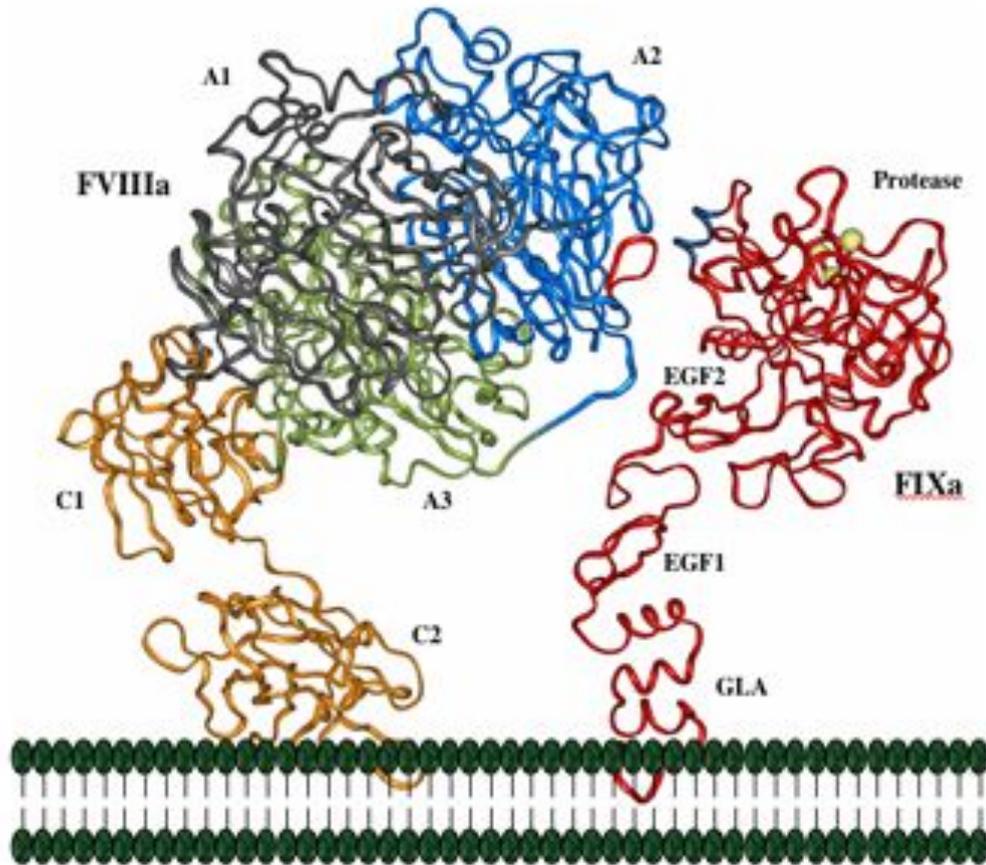
Ферментные комплексы

каскада

Теназа внешнего пути Теназа внутреннего пути

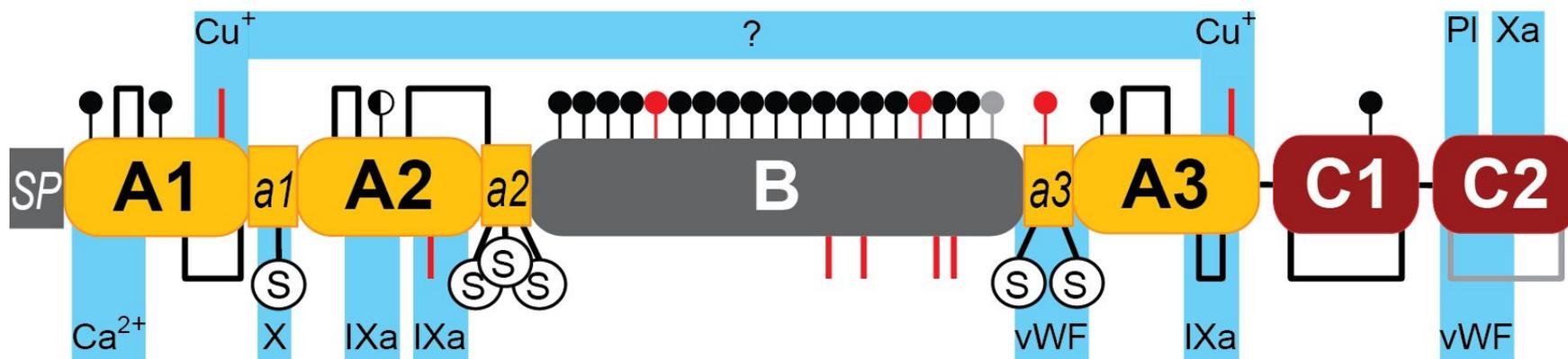


Structure of “X-ase” complex



Enzyme complex «X-ase». FVIIIa (left) и FIXa (right) are attached to cell membrane. Catalytic residues of FIXa are shown in yellow. Area of direct contact between FVIIIa and FIXa are loop 558 in A2 domain of FVIIIa (red) and alpha helix 330 in FIXa (blue).

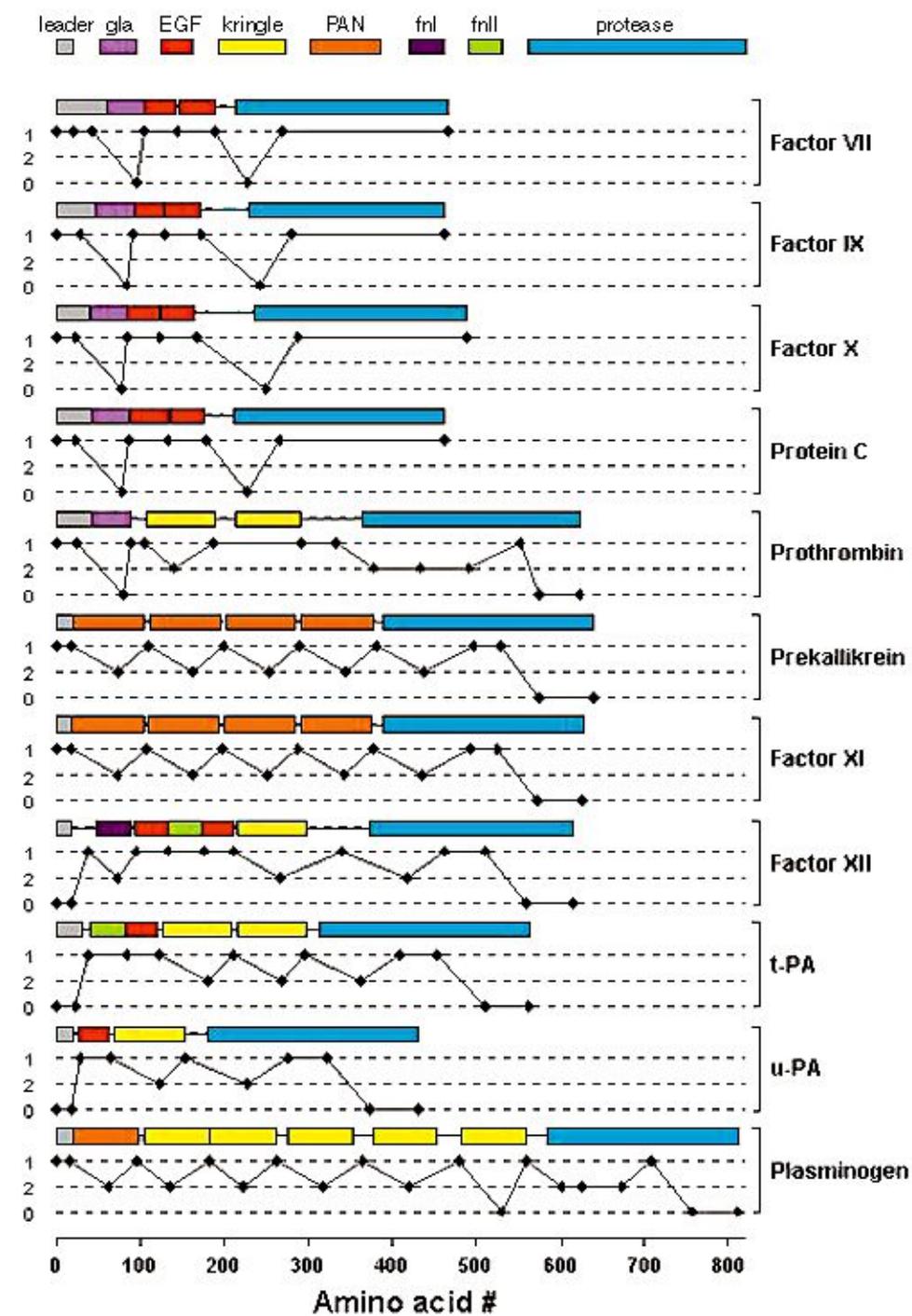
Белковые факторы свертывания крови



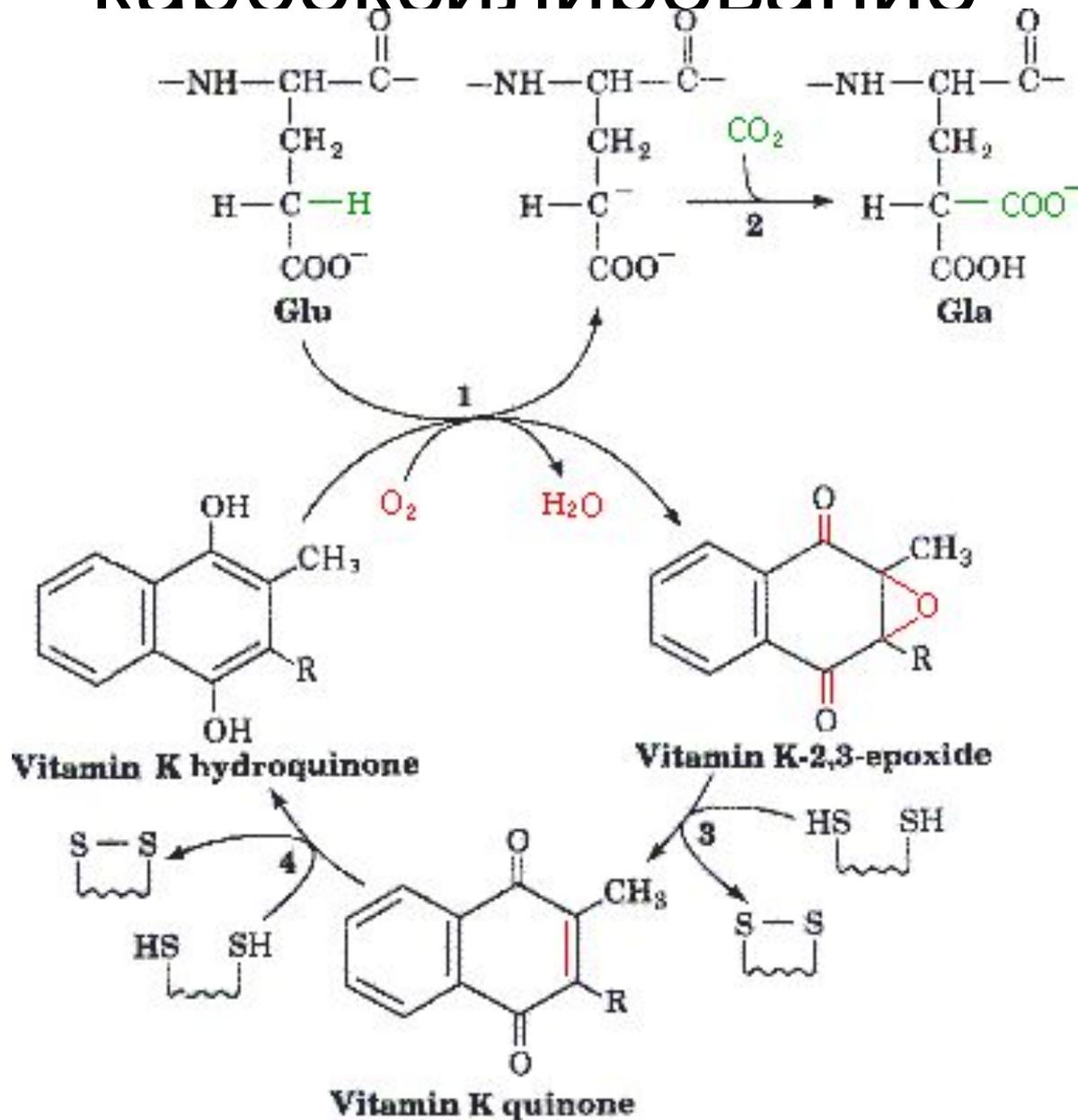
Фактор VIII

Фактор IX

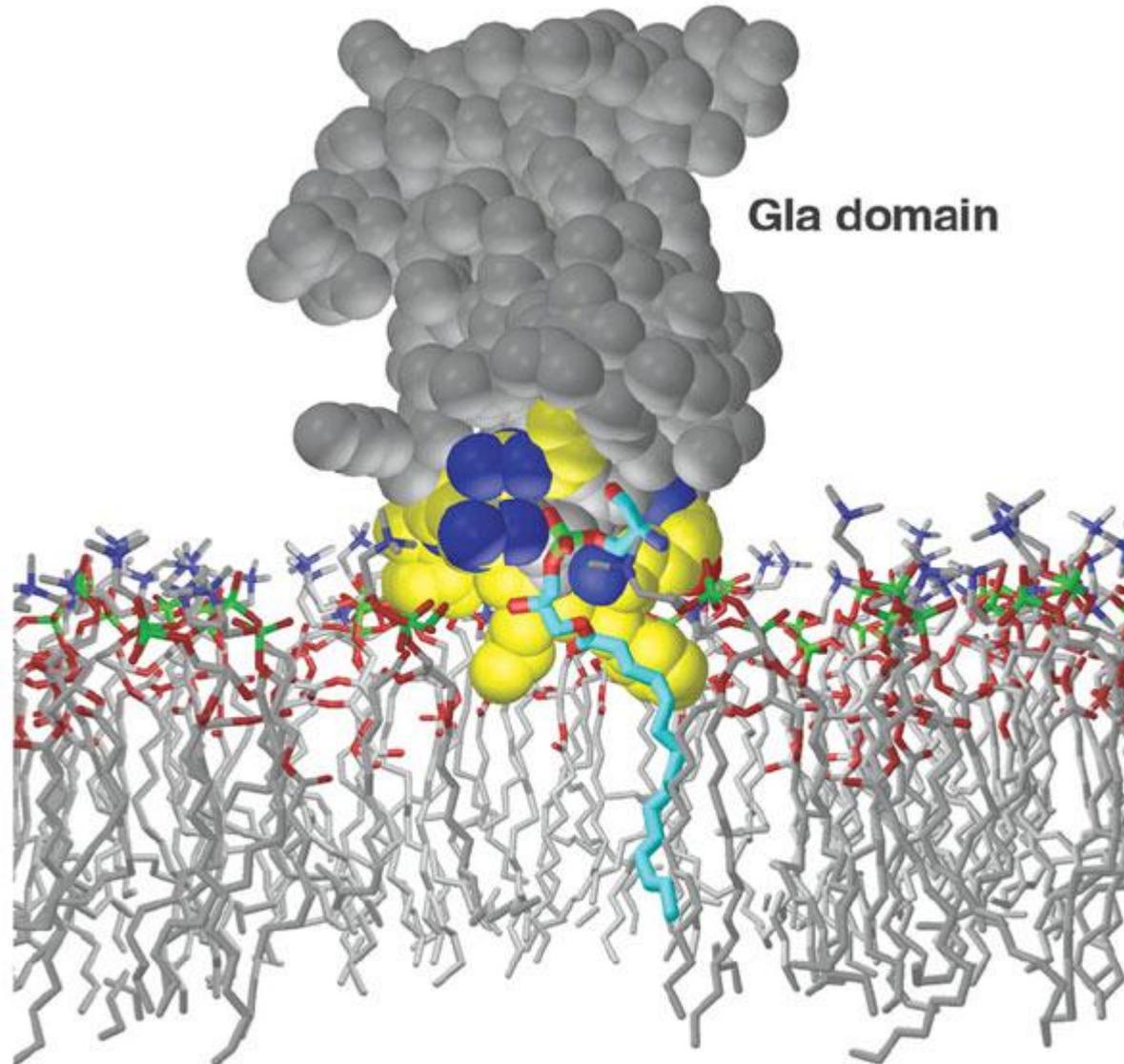
ВИТАМИН К- ЗАВИСИМЫЕ БЕЛКИ



Gla-домен и гамма-карбоксилирование



Gla-домен обеспечивает связывание с мембраной



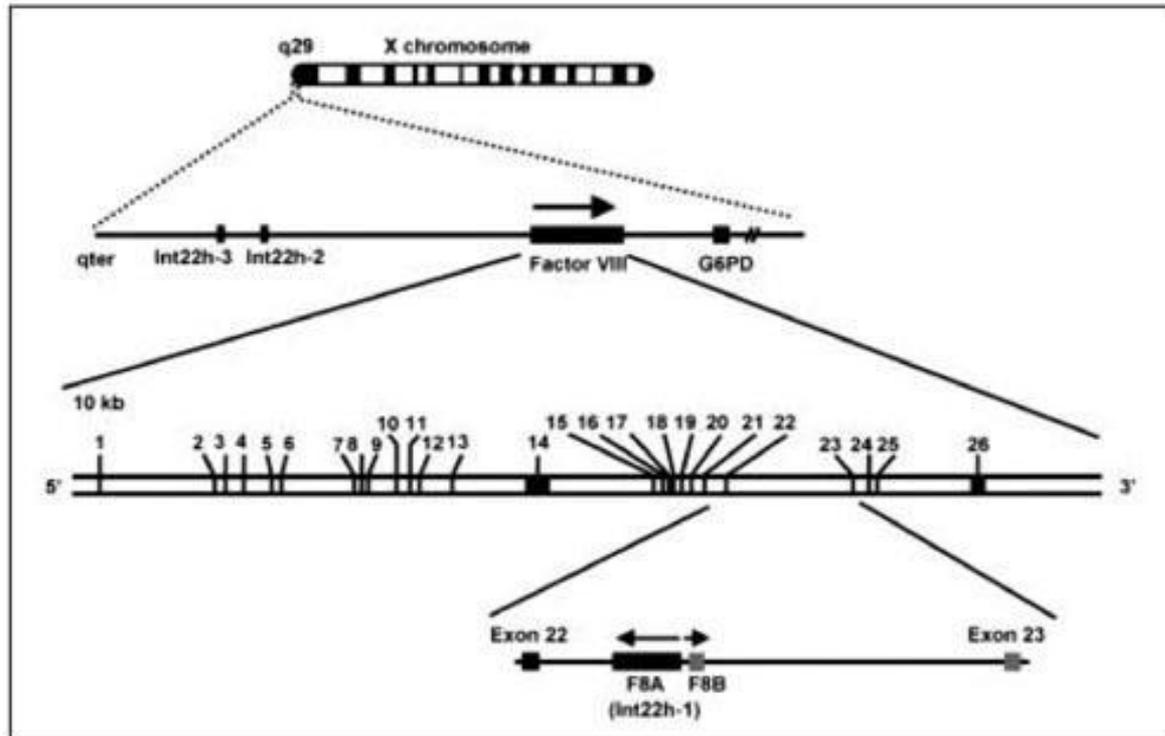
Наследуемые патологии системы гемостаза

Название	Частота	Тип наследования	Измененный ген
Гемофилия А	1 : 10 000	X- хромосома	Ф VIII
Гемофилия Б	1 : 50 000	X- хромосома	Ф IX
Гемофилия С	1 : 100 000	Аутосомальный рецессивный	Ф XI
Болезнь фон Виллебрандта	1 : 10 000 (клинически значимые формы)	Аутосомальный, доминантный или рецессивный	Фактор фон Виллебрандта
Врожденная недостаточность антитромбина	1 : 5000	Аутосомальный доминантный	АТ III

Гемофилия

- Гемофилия А и В – X-связанные рецессивные генетические заболевания, вызываемые дефектами генов факторов VIII и IX.
- Частота встречаемости около 1 случая на 5000 мужчин для А и 1 на 30 000 мужчин для В.
- Требуют постоянной заместительной терапии факторами свертывания крови.

Ген фVIII



- Ген фVIII находится в X хромосоме (Xq28)
- Длина 186 т.п.о., 26 экзонов (приблизительно соответствуют доменам белка фVIII).
- Длина мРНК - 9 т.п.о. (кодирующая область 7053 п.о.)
- Длинные интроны (14-32 кб)
- Наиболее частая мутация при гемофилии – в самом длинном из интронов (№22, 32кб)

Особенности гемофилии А

- Необходимы регулярные инфузии препаратов, содержащих ФVIII
- Частое заражение пациентов вирусом гепатита С и ВИЧ
- Неконтролируемые кровотечения требуют сложного хирургического вмешательства
- Появление ингибитора ФVIII (антител) является частым событием, до 40% случаев

Терапия гемофилии А

Вид терапии	Эффективность	Риск заражения вирусами	Цена	Применимость при наличии ингибитора
Переливание плазмы крови	низкая	+	Низкая	-
Криопреципитат	высокая	+	Низкая	+/-
Концентрат ФVIII	высокая	+/-	Средняя	+/-
Высокоочищенный ФVIII	высокая	+/-	Высокая	+
Рекомбинантный ФVIII	высокая	-	Высокая	+
Протромбиновый комплекс при ингибиторной форме	средняя	+/-	Средняя	++
ФVIIa при ингибиторной	высокая	-	Высокая	++

ЛС рекомбинантного фактора

VIII

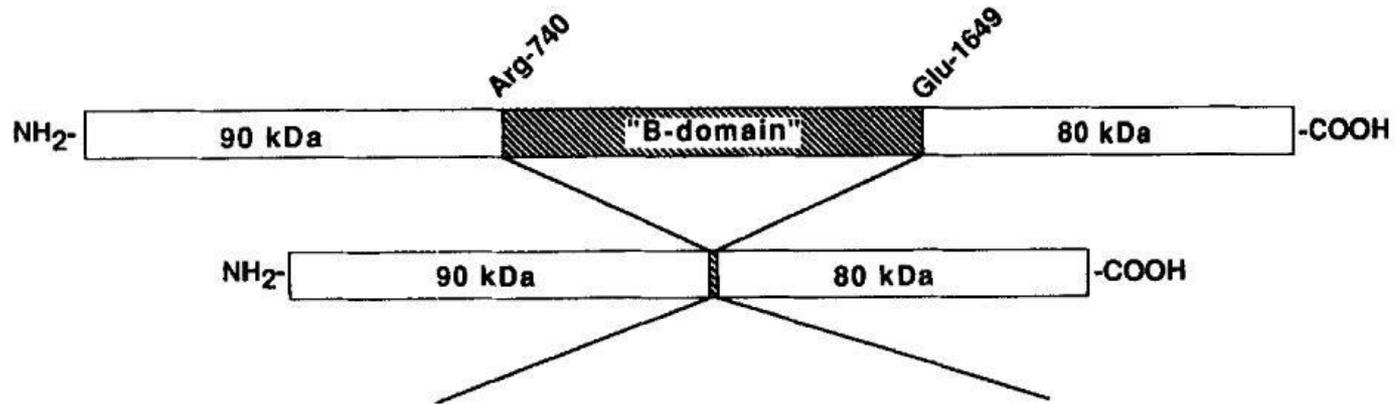
Название	Kogenate [®] , Helixate [®]	Kogenate FS [®] , Kogenate Bayer [®] , Helixate FS [®] , Helixate NexGen [®]	Recombinate [®] , Bioclata [®]	Advate [®]	ReFacto [®]	Xyntha [®] , ReFacto AF [®]
Производитель	Bayer Healthcare		Baxter		Pfizer	
Поколение	1	2	1	3	2	3
Разрешение на продажу в США	1993	2000	1992	2003	2000	2008
Линия-производитель	ВНК		СНО		СНО	
Гетерологичные гены	FVIII		FVIII, vWF		FVIII BDD SQ	
Белки в культуральной среде	Белки плазмы крови человека		БСА, апротинин	Нет	БСА	Нет
Иммуноаффинная хроматография	Да		Да		Да	Нет
Стабилизатор	ЧСА	Сахароза	ЧСА	Маннитол, трегалоза	Сахароза	
Вспомогательные вещества	ЧСА	Сахароза	ЧСА	Маннитол, трегалоза	Сахароза	
Стерилизация	ДР	ДР	Пастеризация	ДР	ДР	ДР, НФ

Примечание. ЧСА – человеческий сывороточный альбумин, БСА – бычий сывороточный альбумин, ДР – обработка детергентом и растворителем, НФ – нанофильтрация.

Особенности рекомбинантного фVIII

- Исключительно длинная кДНК – 9 т.п.о.
- Ограниченная секреция продукта клетками
- Нестабильность продукта в культуральной среде
- Большой размер полипептида – требует использования крупнопористых сорбентов
- Повышенные требования к отсутствию посторонних примесей и инактивации вирусов

ФVIII с делецией В-домена



Type 1:	{	rVIII SRE	AI EPR SFSQNSR ----- EITRT
		rVIII TRE	AI EPR SFSQNSRHPSTR ----- EITRT
		rVIII HRE	AI EPR SFSQNSRHPSTRQKQFNATTIPQNDIEKTDPWFAHR-EITRT
Type 2:	{	rVIII SQ	AI EPR SFSQN ----- PPV LKRHQ R - EITRT
		rVIII RH	AI EPR SFSQN ----- SRHQ R - EITRT
Type 3:	{	rVIII RE	AI EPR ----- EITRT
		rVIII RRE	AI EPR R ----- EITRT
		rVIII R3	AI EPR RR ----- EITRT
		rVIII R4	AI EPR RRR ----- EITRT
		rVIII R5	AI EPR RRRR ----- EITRT

Рекомбинантный фVIII с делецией В-домена

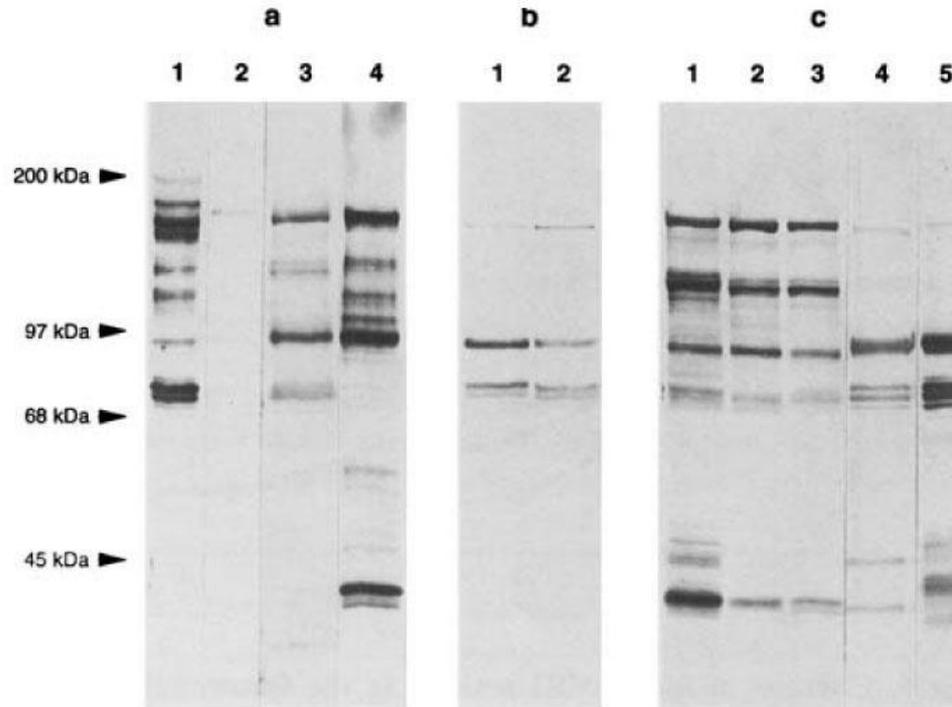
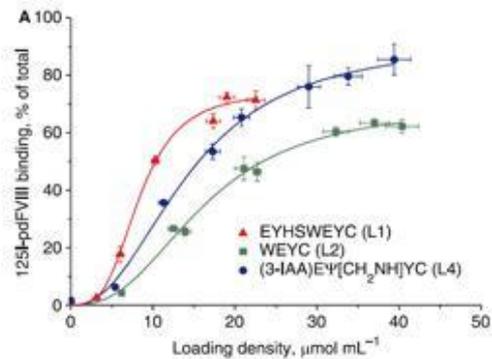
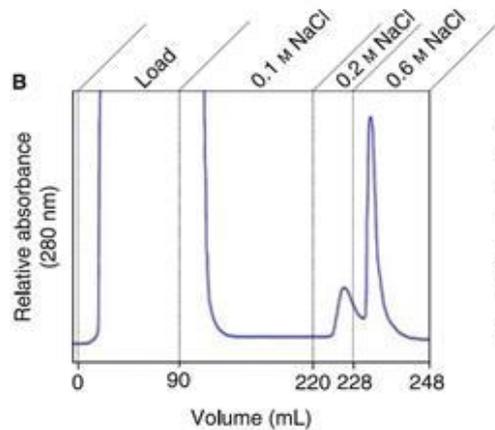
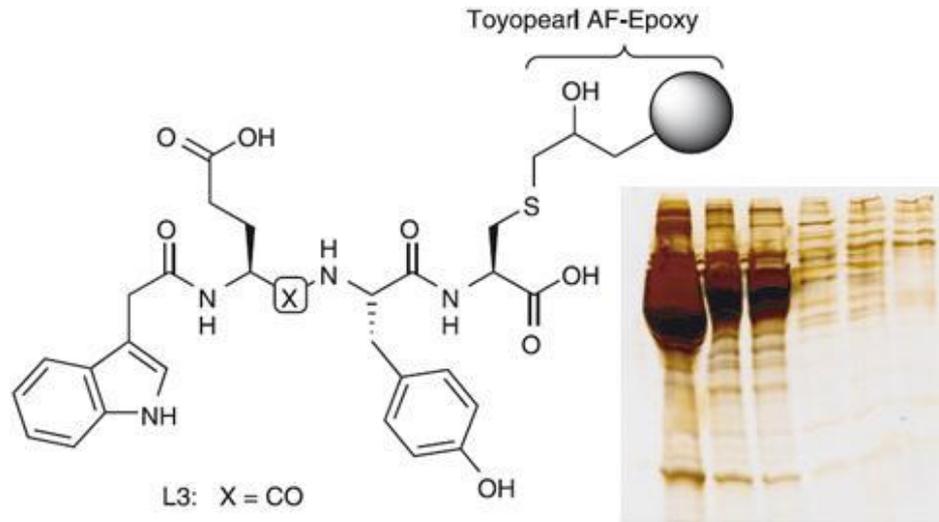


Fig. 3. Western blot analysis using polyclonal anti-(factor VIII) antibodies raised against plasma factor VIII. (a) Type 1 factor VIII deletion derivatives: lane 1, plasma factor VIII; lane 2, r-VIII SRE; lane 3, r-VIII TRE; lane 4, r-VIII HRE. (b) Type 2 factor VIII deletion derivatives: lane 1, r-VIII SQ; lane 2, r-VIII RH. (c) Type 3 factor VIII deletion derivatives: lane 1, r-VIII RE; lane 2, r-VIII RRE; lane 3, r-VIII R3; lane 4, r-VIII R4; lane 5, r-VIII R5.

Очистка рекомбинантного фVIII без использования антител



ЛС рекомбинантного фактора

IX

- МНН нонаког альфа (торговое название Бенефикс), одобрен для применения в США и странах ЕС в 1997 г.
- Получают в клетках CHO, культивируемых в питательной среде, не содержащей сыворотки или других продуктов животного происхождения.
- Выделение и очистку рекомбинантного FIX проводят при помощи четырех хроматографических стадий, не используя иммуноаффинную хроматографию.
- Потенциально присутствующие вирусы удаляют при помощи нанофильтрации на фильтре с порогом отсека 70 кДа.
- В готовой лекарственной форме нонакога альфа не используется альбумин человека.
- Флаконы по 250–2000 МЕ лиофилизованного белка (~1-8 мг). хранение при комнатной температуре.

Методы вирус-инактивации биологических субстанций

- Обработка детергентом и растворителем
- Удаление при хроматографии
- Пастеризация в растворе
- Тепловая обработка лиофилизата
- Нанофильтрация при помощи мембран
- Стандартная цель при разработке процессов вирус-инактивации – понижение титра модельных вирусов на 7-14 порядков.

Рекомбинантный фактор VIIa

- МНН эптаког альфа (активированный), торговое – НовоСэвен РТ.
- Показания – кровотечения при ингибиторной форме гемофилии, приобретенная гемофилия
- Флакон с лиофилизатом 1-8 мг и шприц с растворителем. Типичная дозировка – 90 мкг/кг в/в болюсно каждые 2 ч до прекращения кровотечения
- Способ получения – секреция клетками ВНК в культуральную среду с сывороткой, иммуноаффинная хроматография, активация при очистке, вирус-инактивация детергентом и нанофильтрацией
- Только **3%** выпускаемого препарата используются по назначению, остальные **97%** - для остановки кровотечений различной этиологии.

Технология получения фактора VIIa (upstream)

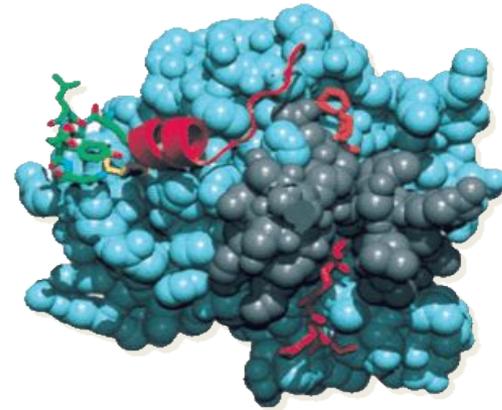
Рабочий банк клеток-
продуцентов фVII

Культура в матрицах

Культура в
роллерных бутылках

Культура в биореакторе

Замораживание
культуральной жидкости



Технология получения фактора VIIa (downstream)



- ...a study published in the New England Journal of Medicine reviewed reports of adverse events with NovoSeven in FDA's Adverse Event Reporting System database from March 25, 1999 to Dec. 31, 2004. Among 431 adverse events, 168 described 185 thromboembolic events. About 151 reports were due to use of NovoSeven for off-label indications: in patients without hemophilia.
- ...Novo Nordisk withdrew a pending supplemental application in the European Union (EU) for treatment of acute intracerebral hemorrhage (ICH) in adults after EU authorities had requested additional safety and efficacy data. ... the primary endpoint was not attained in the pivotal Phase III ICH trial...
- NovoSeven is being used by the U.S. military to treat critically wounded U.S. troops in Iraq, despite this being an off-label indication... However, the Army medical command considers NovoSeven a medical breakthrough that gives front-line physicians a way to control deadly bleeding. Physicians in Iraq have used it in more than 1,000 patients (11/2006). Military doctors report patients requiring transfusions of 10 or more units of blood have a 25%-50% chance of dying from their injuries, and that there is enough evidence of NovoSeven's effectiveness to continue its use. As noted by one physician, "Patients who are hemorrhaging to death, they get the drug and it stops. Factor VII saves their lives." However, military physician in Germany and U.S. have reported unusual and sometimes fatal blood clots in soldiers evacuated from Iraq, including unexplained strokes, heart attacks and pulmonary embolisms, or blood clots in the lungs; and some suspect NovoSeven is the cause. Determining the precise cause of blood clots is rarely possible, making it difficult to establish definitively whether NovoSeven is responsible for these adverse events. The U.S. military continues to use NovoSeven in Iraq (and presumably other areas of active combat).

Рекомбинантный тромбин

- МНН – rhThrombin, торговое название – Recothrom, разрешен к применению только в США
- Получают в клетках CHO как протромбин с удаленным Gla-доменом и заменой лидерного пептида.
- Продукт частично активируется до тромбина при секреции, полностью – в процессе очистки путем автокатализа.
- Лекарственная форма – лиофилизат по 5000 МЕ и 20000 МЕ (~1,7 мг и ~6,7 мг).
- Применение – местное, в области разрезов при хирургии, раствор или смесь с желатиновой губкой.
- Самый неудачный рекомбинантный белок в фармацевтике – доля рынка 13% от всех препаратов тромбина, цена за МЕ в 2 раза выше, чем для тромбина быка, но всего лишь \$68 за флакон (а за 1,2 мг

The **risks** associated with cattle thrombin may stay with patients long after surgery¹

Patients with antibodies to cattle thrombin products should not be re-exposed due to the risk of developing postsurgical immune-mediated coagulopathy.² In a recent clinical trial, 1 in 6 surgical patients with likely prior exposure to cattle thrombin had antibodies to cattle thrombin.³

Minimize these risks with RECOTHROM

RECOTHROM, the *only* recombinant human thrombin, is 100% free of cattle plasma and as effective as cattle thrombin.^{4,5}

In a phase 3 study of RECOTHROM compared to cattle thrombin, adverse events were reported with similar frequency in both treatment groups, and no reported adverse events were considered causally related to antibody formation in either group. Limited data (n=6) exist regarding re-exposure to RECOTHROM.



RECOTHROM[®]
THROMBIN, TOPICAL
(RECOMBINANT)
Rethink your thrombin

Indication: RECOTHROM Thrombin, topical (Recombinant) is indicated as an aid to hemostasis whenever oozing blood and minor bleeding from capillaries and small venules is accessible and control of bleeding by standard surgical techniques is ineffective or impractical.

Important Safety Information: For topical use only—do not inject directly into the circulatory system. Potential risk of thrombosis if absorbed systemically. Do not use for the treatment of massive or brisk arterial bleeding or in patients with known

hypersensitivity to RECOTHROM, any components of RECOTHROM or hamster proteins.

No specific adverse events have been established as adverse reactions causally related to RECOTHROM administration. In a clinical study comparing RECOTHROM to bovine thrombin, adverse events were reported with similar frequency in both treatment groups. The most common event was incision site complication. Limited data (n=6) are available on repeat exposure to RECOTHROM.

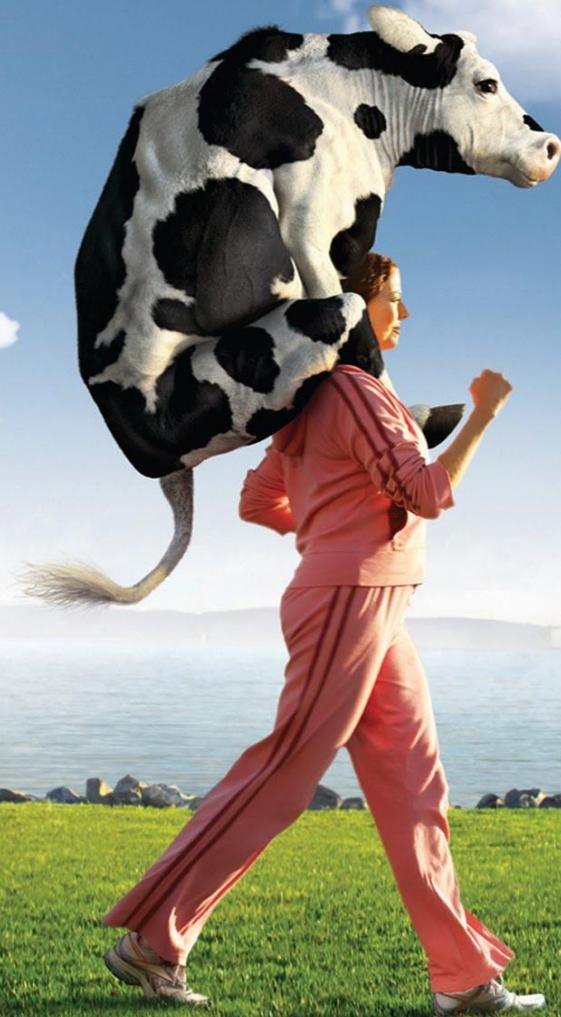
Please see Brief Summary of full Prescribing Information on next page.

References: 1. Ness P, Creer M, Rodgers GM, et al; the Recognition, Evaluation and Treatment of Acquired Coagulopathy Consensus (RETACC) Panel. Building an immune-mediated coagulopathy consensus: early recognition and evaluation to enhance post-surgical patient safety. *Patient Saf Surg.* 2009;3(1):8. 2. Thrombin-JMI [package insert]. Bristol, TN: King Pharmaceuticals, Inc.; 2007. 3. Singla NC, Ballard JL, Moretto G, Randolph CD Jr, Rensiers KL, Alexander WA. A phase 3b, open-label, single-group immunogenicity and safety study of topical recombinant thrombin in surgical hemostasis. *J Am Coll Surg.* 2009;209(1):68-74. 4. Chapman WC, Singla N, Genyk Y, et al. A phase 3, randomized, double-blind comparative study of the efficacy and safety of topical recombinant human thrombin and bovine thrombin in surgical hemostasis. *J Am Coll Surg.* 2007;205(2):256-265. 5. RECOTHROM [package insert]. Seattle, WA: ZymoGenetics, Inc.; 2009.

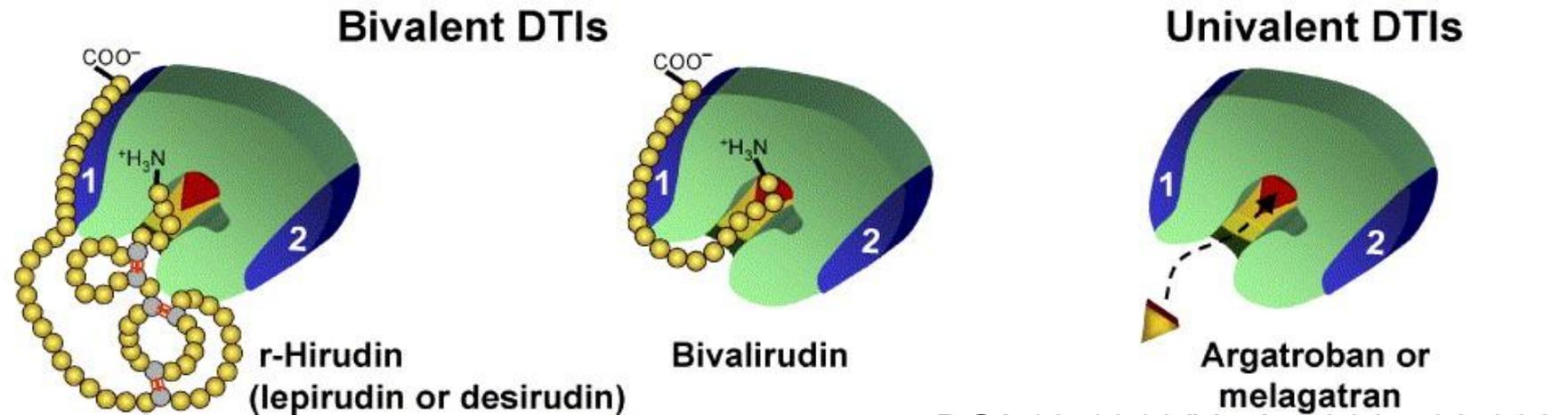
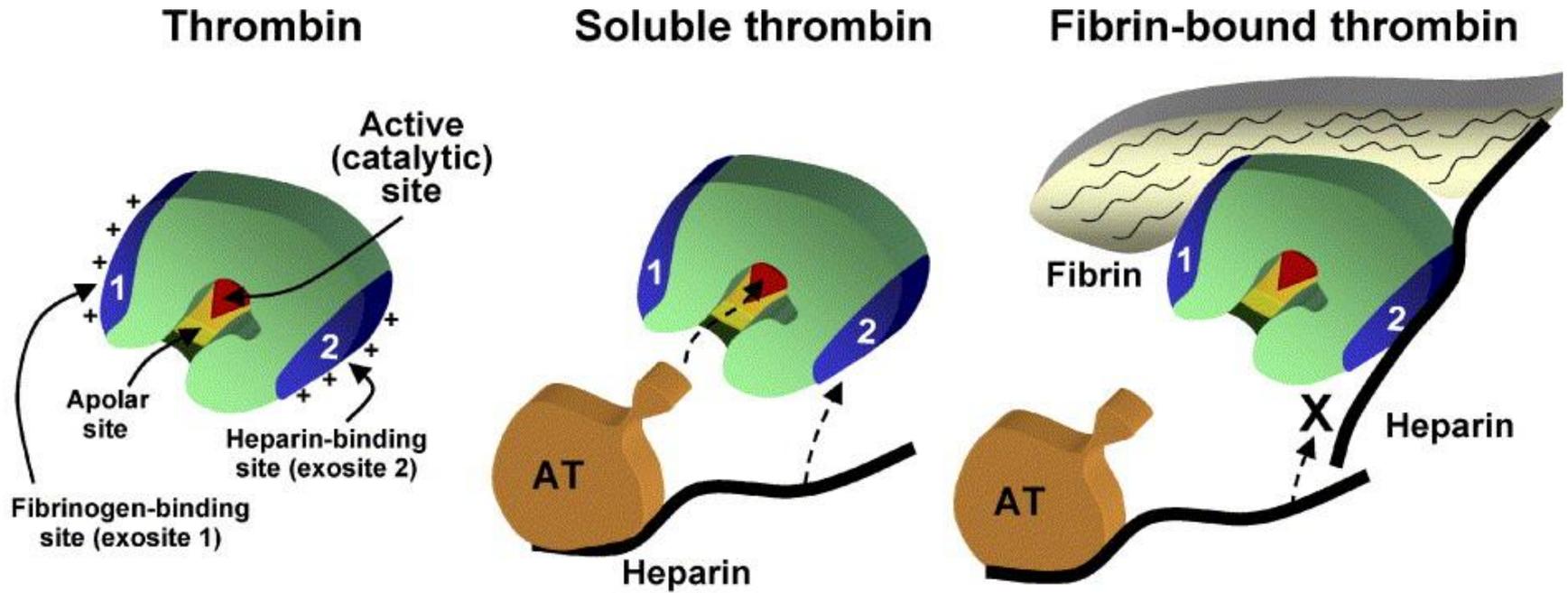
RECOTHROM is a registered trademark of ZymoGenetics, Inc. ©2009 ZymoGenetics, Inc. All rights reserved. RT264-00, July 2009

To learn more, call 1-888-
or visit www.RECOTHROM.com

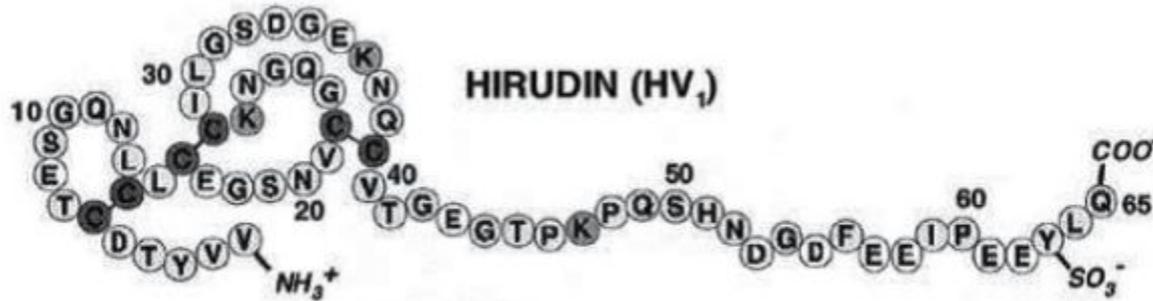
ZYMOGENETICS[®]



Антикоагулянты – ингибиторы тромбина

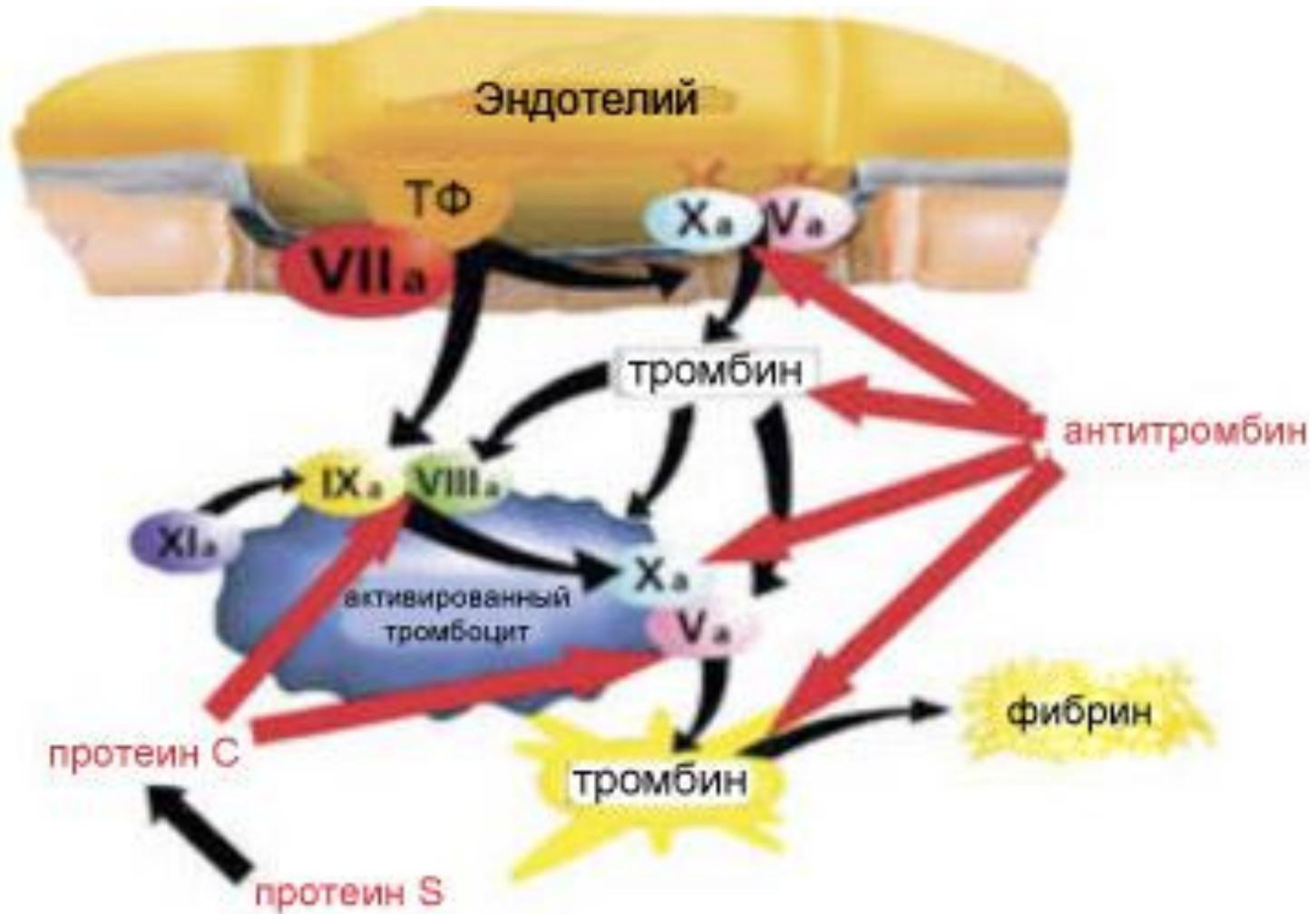


Рекомбинантный гирудин



- Рефлюдан, МНН Лепирудин
- Получают секрецией в дрожжах *S.cerevisiae*, замена Ile на Leu на N-конце, не сульфатирован.
- Лиофилизат по 50 мг с маннитолом, T_{1/2}=80 мин
- Показания – гепарин-индуцированная тромбоцитопения (0.76% пациентов, получавших нефракционированный

Антитромбин-III



Наследственный дефицит антитромбина-III

- Дефицит АТ III наследуется по аутосомно-доминантному пути и встречается у 0,2–0,4% населения.
- Большинство носителей этой патологии гетерозиготны, и уровень АТ III колеблется у них в пределах от 40 до 70%. Гомозиготный дефицит АТ III не совместим с жизнью.
- Известны два типа гетерозиготного дефицита этого фактора. При первом типе снижено его количество в циркуляции, а при втором нарушена функция, но его количество нормально. У больных с венозными тромбозами частота дефицита АТ III составляет 5%.
- Стандартная терапия – антикоагулянты, АТ-III при хирургических вмешательствах и родах

Рекомбинантный АТ-III

- АТryn, МНН Antithrombin alfa
- Источник – молоко трансгенных коз
- Лиофилизат по 1750 МЕ (250 мг),
вспомогательные вещества – глицин, NaCl,
цитрат натрия.
- Дозировки – около 1 флакона для повышения
уровня АТ-III до нормального и ~1 флакон за 5
часов для поддержания уровня.
- T_{1/2} рекомбинантного АТ-III понижено в 8-10
раз из-за уменьшения уровня процессинга N-
связанных олигосахаридов

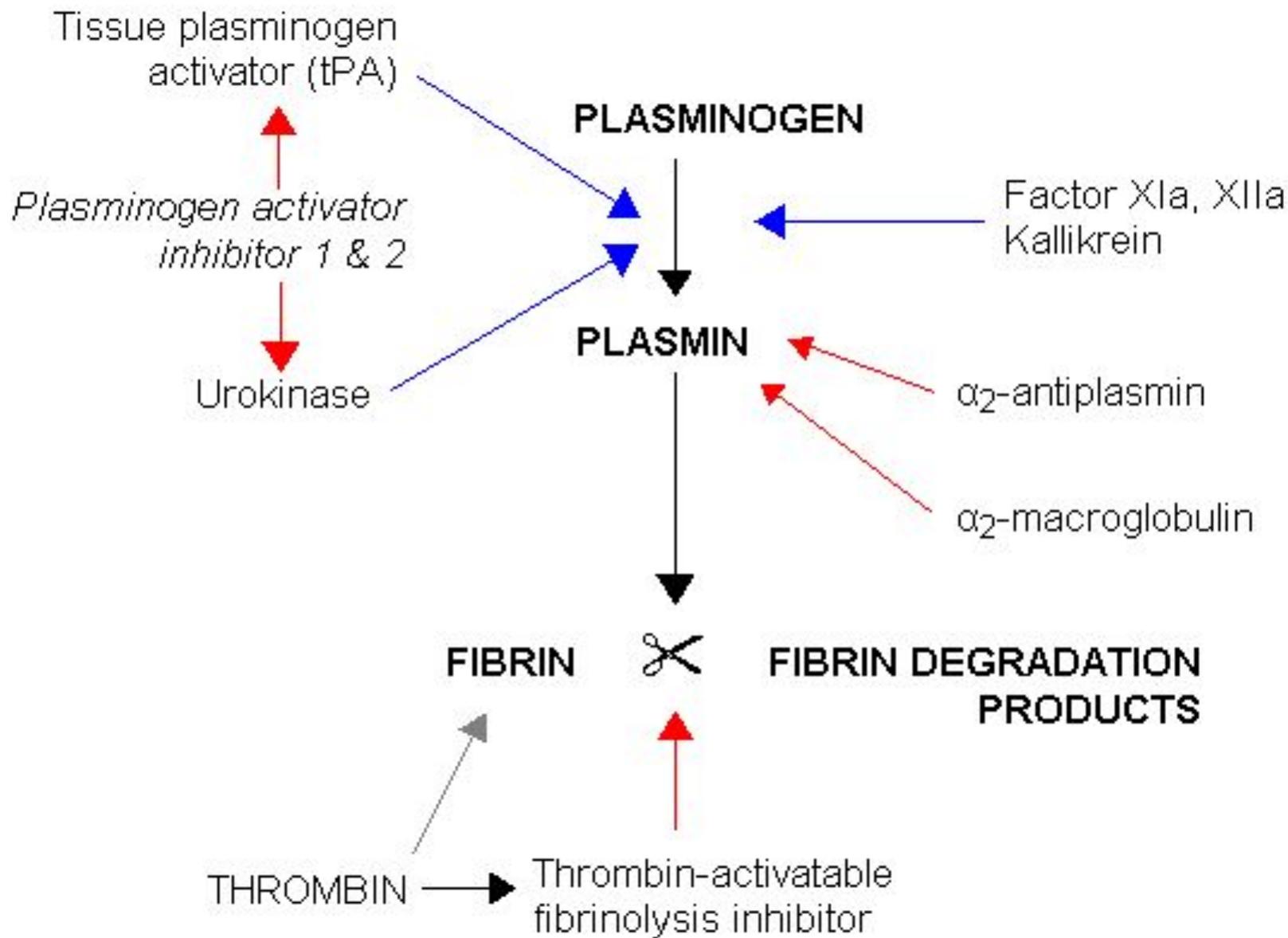
Получение трансгенных коз

- кДНК АТ-III человека под контролем промотора и регуляторных последовательностей гена бета-казеина козы
- Первичные трансгенные животные F0 получены микроинъекцией плазмиды в ядра клеток ранних эмбрионов и их имплантацию суррогатным матерям
- Животные-продуценты F1 и F2 получены скрещиванием высокопродуктивных F0

Процесс производства АТ-III

- Маточный банк трансгенных животных – образцы замороженной спермы и отобранные козы F0 и F1
- Рабочий банк – отобранные козлы и козы из потомства F0 и F1, образцы замороженной спермы отобранных козлов.
- Размер стада продуцентов – 1500 голов, порода группы “Swiss breed”
- Типичная продуктивность одной козы – 3 кг АТ-III в год
- Выход продукта – 55%, процесс очистки включает микрофльтрацию, хроматографию на иммобилизованном гепарине, анионообменную, гидрофобную, ультрафльтрацию и

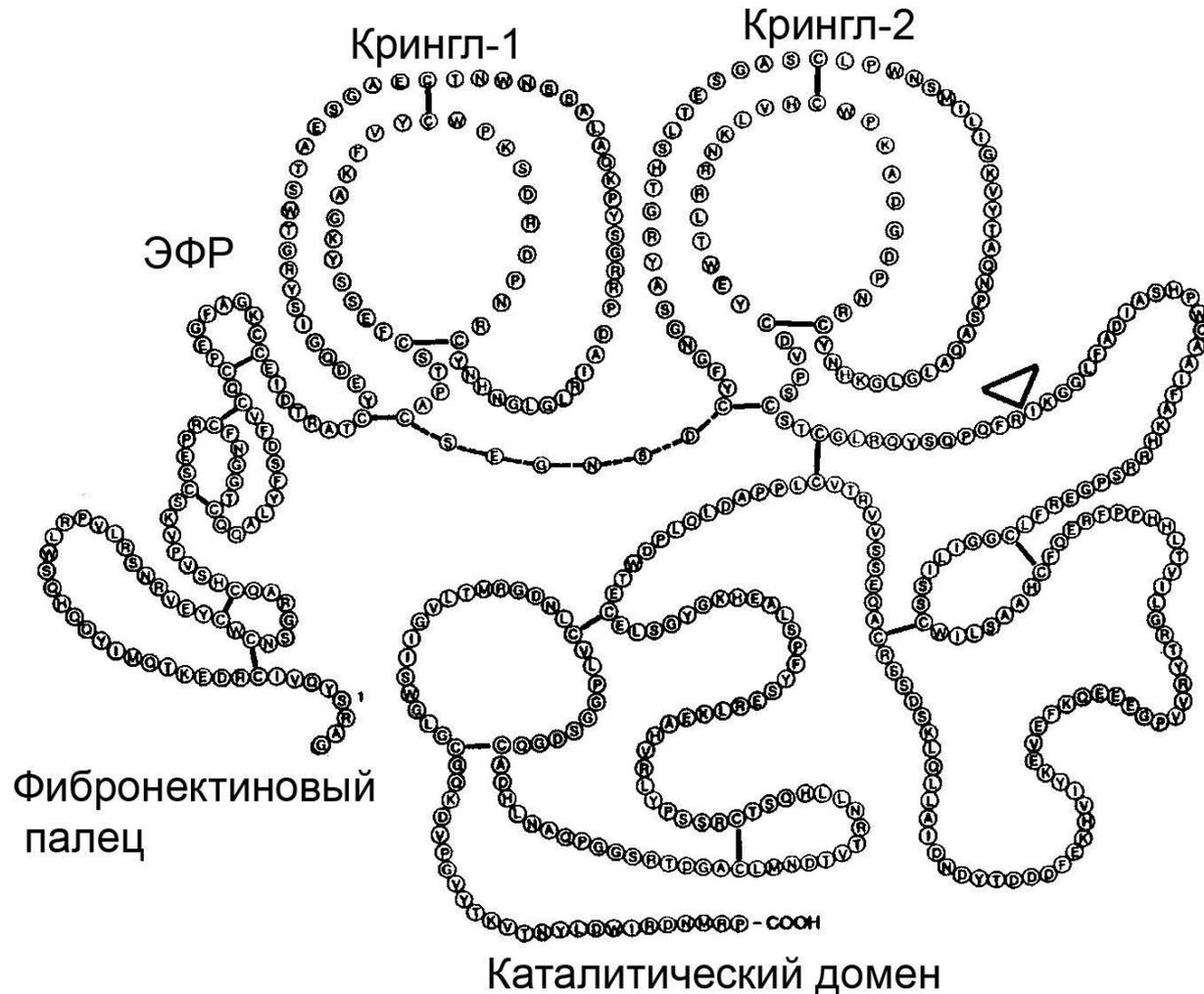
Каскад фибринолиза



Инфаркт миокарда (ИМ)

- Острый ИМ относится к самым распространенным причинам смерти во всех странах.
- Около половины смертельных исходов при ИМ происходят уже после помещения больного в стационар и по большей части могут быть предотвращены своевременным лечением.
- Одним из существенных факторов смертности и инвалидизации больных является невозможность быстро устранить тромб в коронарной артерии и восстановить кровоснабжение пораженного участка сердечной мышцы.

Структурно-функциональная характеристика доменов ТАП



Крингл-1 -связывание с рецептором (в печени);

Крингл-2- низкоаффинное связывание с фибрином;

Фибронектиновый палец (fibronectin finger) - связывание с фибрином с высокой аффинностью;

ЭФР (EGF) печеночный клиренс (выведение через печень);

Домен сериновой протеиназы – каталитическая активность, связывание с ингибитором ТАП 1 типа;

Сайты гликозилирования - клиренс (выведение через клетки эндотелия печени)

Тканевой активатор плазминогена

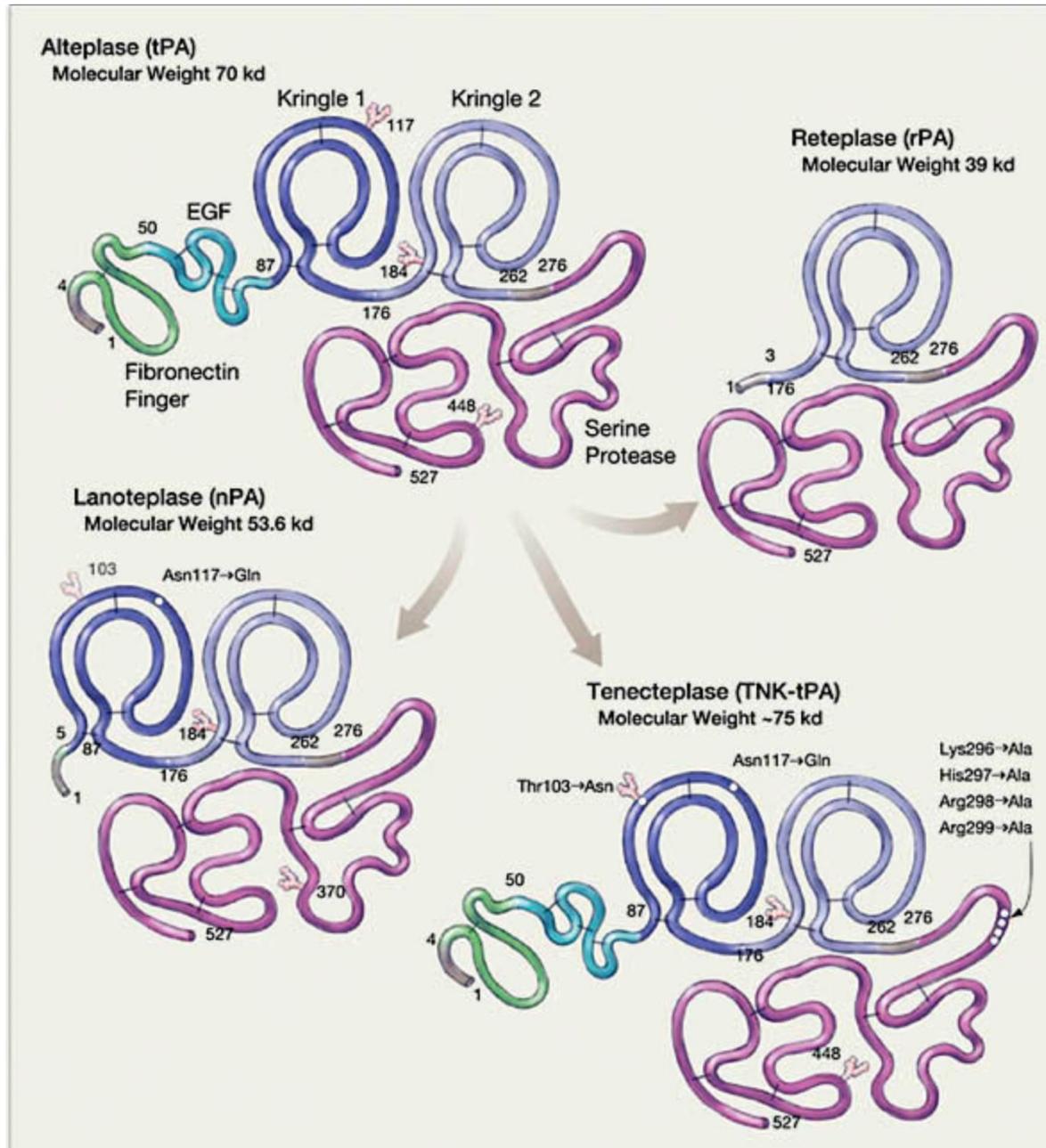


Table 1. Pharmacological Characteristics of Fibrinolytics Derived From tPA*

	tPA	rPA	nPA	TNK-tPA
Plasma half-life, mean (SD), min	3.5 (1.4)	14 (6)	47 (13)	17 (7)
Plasma clearance, mean (SD), mL/min	572 (132)	283 (101)	57 (19)	151 (55)
Excretion	Hepatic	Renal/hepatic	Hepatic	Hepatic
Mode of administration	Bolus + infusion over 90 min†	Double bolus 30 min apart	Single bolus	Single bolus
Dose	≤100 mg†	10 U + 10 U	120 kU/kg	30-50 mg‡
Weight-adjusted dosing	Yes	No	Yes	Yes
Fibrin specificity§	++	+	+	++++
Cost, US\$	2750	2750	NA	2750

*tPA indicates tissue-type plasminogen activator (alteplase); rPA, reteplase; nPA, lanoteplase; TNK-tPA, tenecteplase; and NA, not applicable as nPA is not commercially available.

†Bolus: 15 mg. Infusion: 0.75 mg/kg, not exceeding 50 mg over 30 minutes; 0.5 mg/kg, not exceeding 35 mg over the next hour.

‡For TNK-tPA dosing, see Table 2.

§Semiquantitative scale based on depletion of fibrinogen and other measures of systemic anticoagulation.

||Based on average wholesale price listings in *Drug Topics Red Book 2000* and November Update (Tenecteplase [TNKase] for thrombolysis. *Med Lett Drugs Ther.* 2000;42:106).

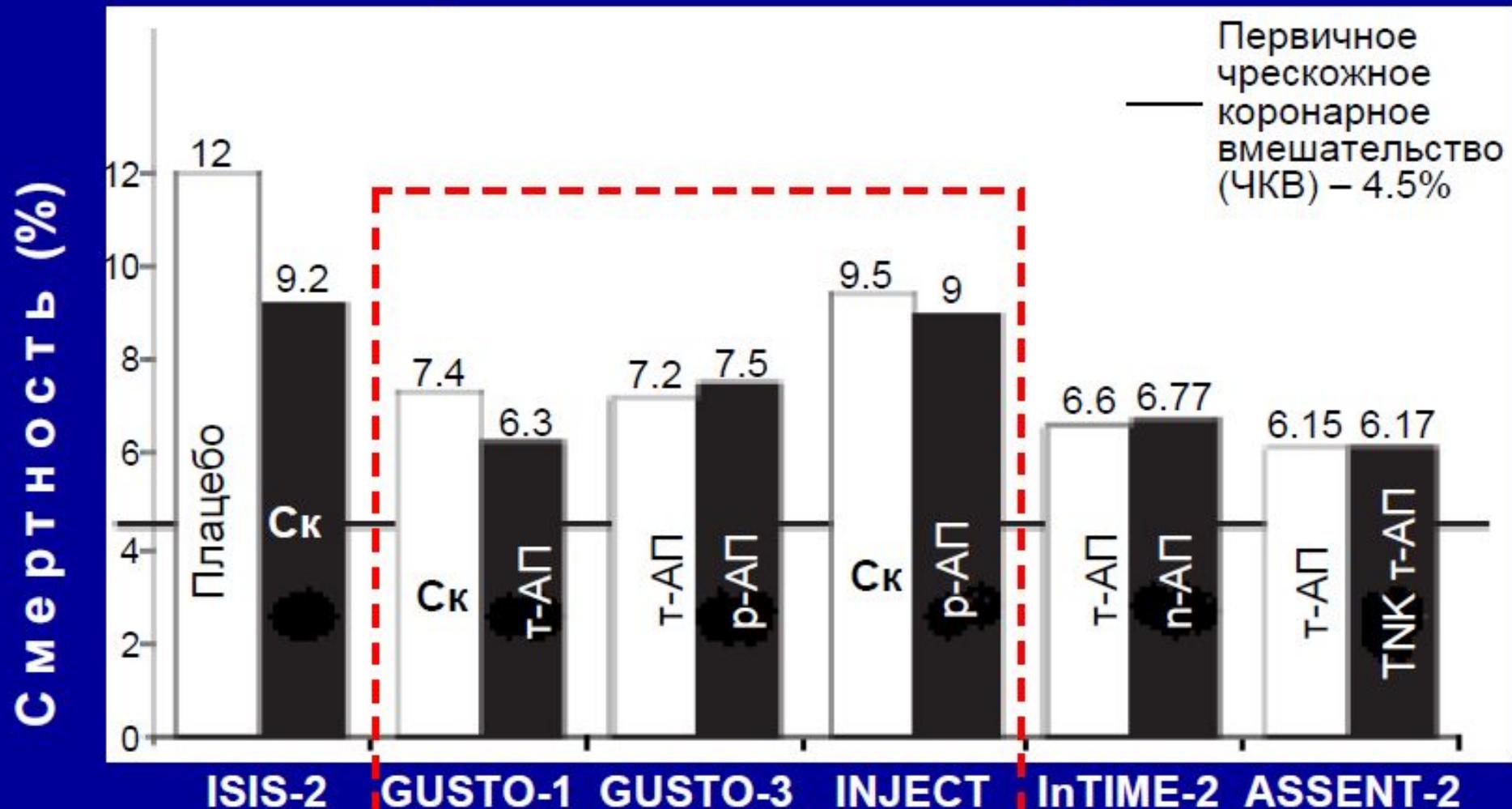
Эволюция тромболитических препаратов

- **Первое поколение тромболитиков** (СК, УК) не обладает фибрин-специфичностью, то есть активируется как связанный с фибрином тромба, так и свободно циркулирующий ПЛГ. Это приводит к значительному системному фибринолизу, истощению в кровотоке фибриногена и альфа2-антиплазмина, что увеличивает риск неконтролируемых внутренних кровотечений.
- **Второе поколение тромболитиков** (препараты полноразмерного ТАП, проурокиназы, анистреплазы, стафилокиназы) характеризуется высокой специфичностью по отношению к связанному с фибрином ПЛГ, но вызывает умеренный системный фибринолиз, сопровождаемый повышенным риском внутричерепных кровоизлияний.
- **Препараты третьего поколения** (делеционные варианты ТАП - ретеплаза, тенектеплаза, монтеплаза, ланотеплаза; химерные молекулы, содержащие активные фрагменты ТАП или УК) наряду с высокой избирательностью действия обладают различными дополнительными преимуществами и достаточно безопасны, многие из этих лекарств еще проходят клинические испытания.

Поколения препаратов на основе ТАП

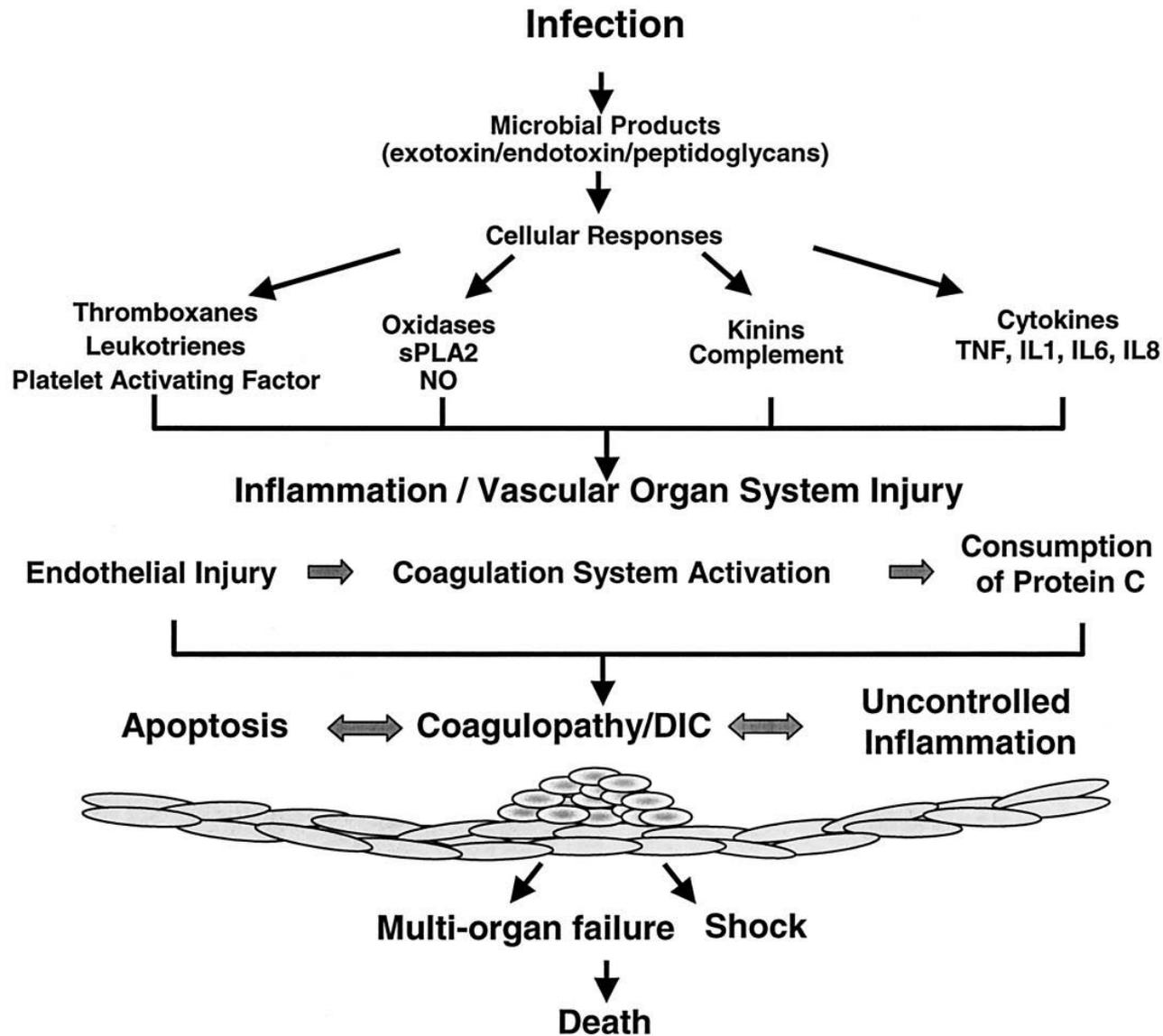
- Полноразмерный ТАП, равно как стрептокиназа и урокиназа, быстро выводится из циркуляции: время полужизни в плазме человека СК - 18 мин, УК - 16 мин и полноразмерного ТАП - 9 мин.
- Вследствие этого, полноразмерный ТАП необходимо вводить путем продолжительной инфузии.
- Длительная обработка пациента системным введением активаторов стимулирует фибринолитическую систему, результатом чего являются опасные кровотечения из-за разрушения фибриногена и предрасположенность пациента к ретромбозам из-за истощения плазминогена.

Основные испытания тромболитиков. Смертность за 30 или 35 дней



Ск – стрептокиназа, т-АП – тканевой активатор плазминогена (альтеплаза), р-АП – ретеплаза, п-АП – ланотеплаза, TNK-АП – тенектеплаза.

Сепсис



Treatment Approaches

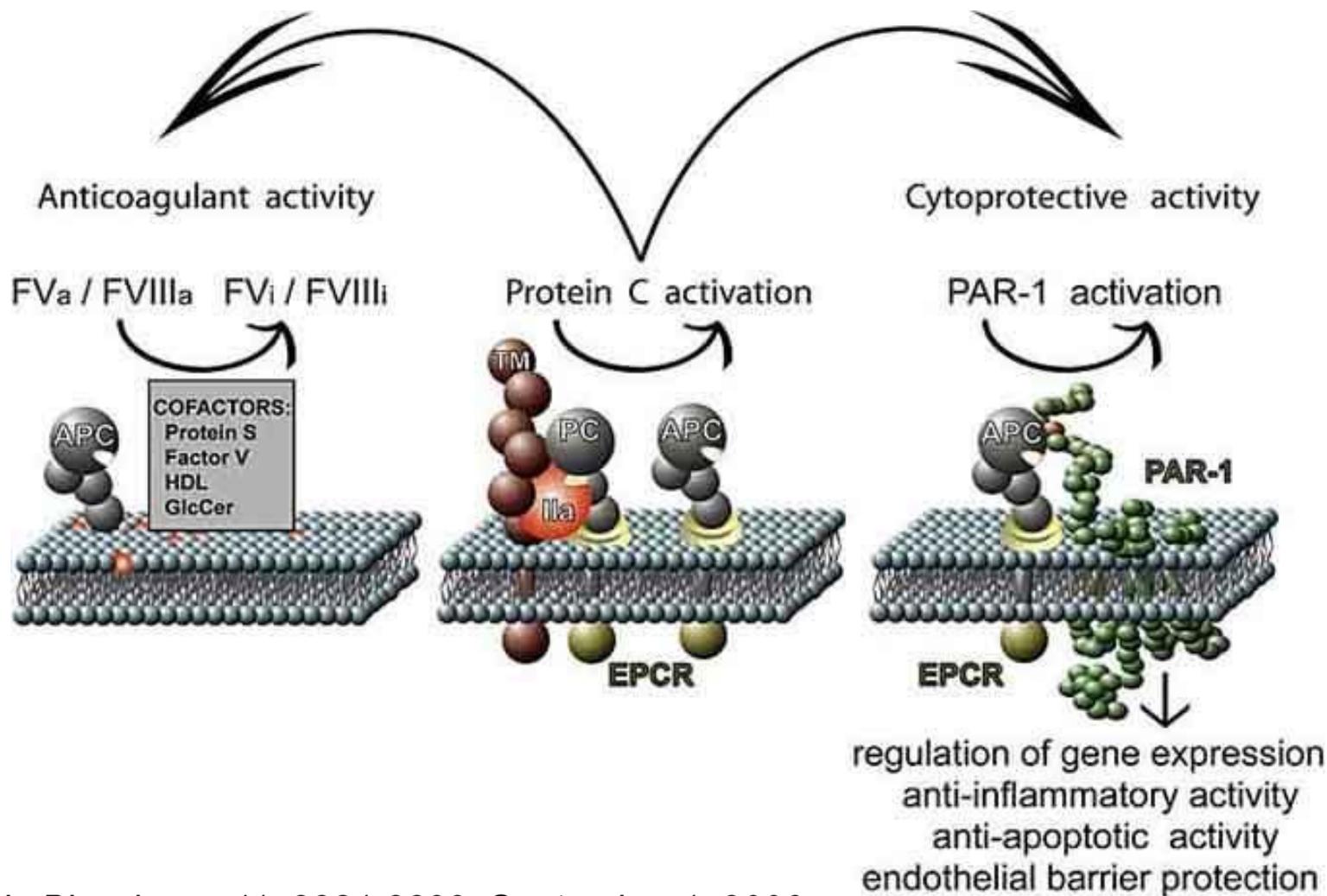
Block Endotoxin

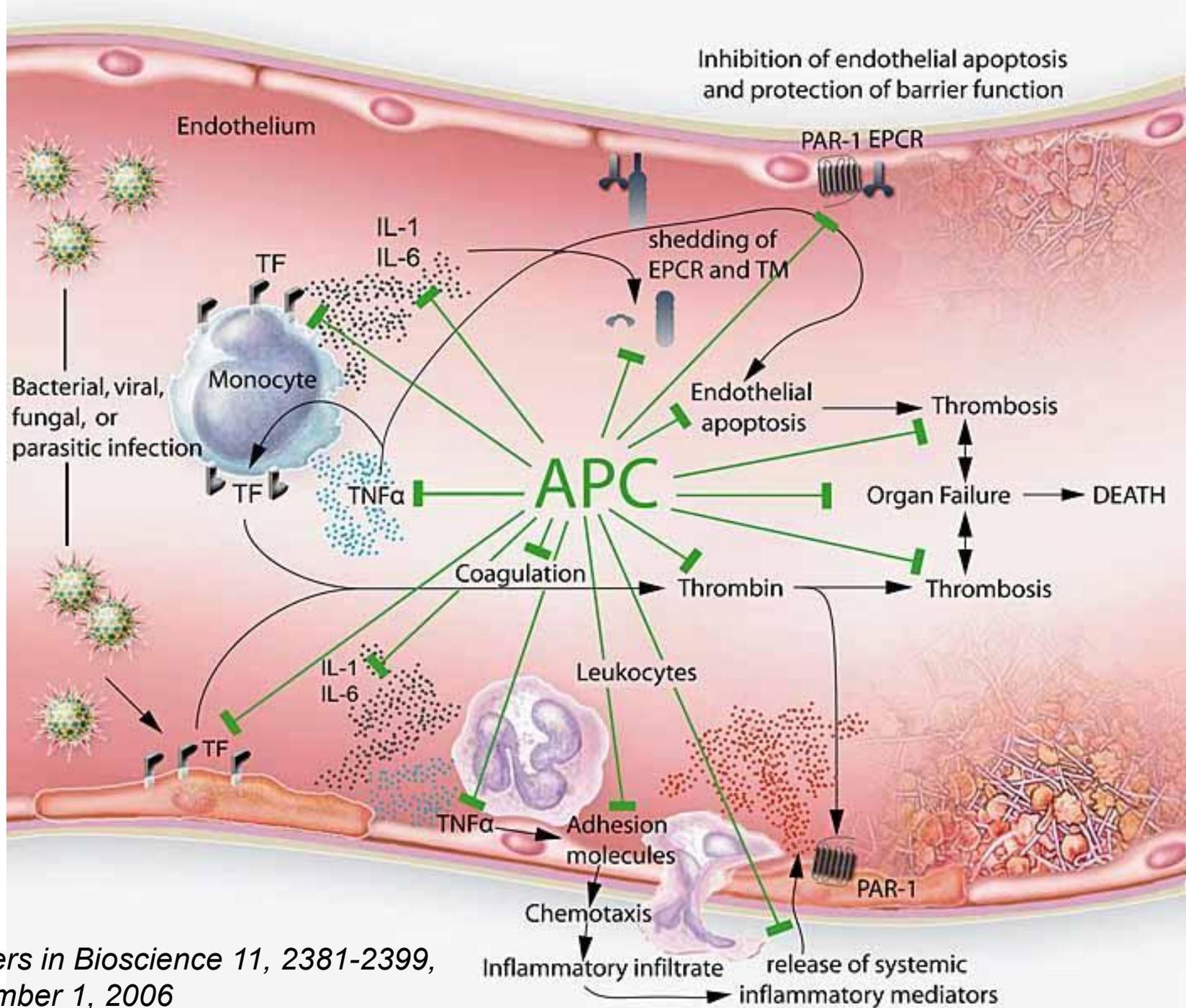
Block Mediators
(e.g. anti-TNF)

Block Coagulation

Cytoprotectives

Каскад свертывания крови и септический шок





Рекомбинантный АРС

- Зигрис (Xigris), МНН дротрекогин альфа
- Получают секрецией из клеток человека А-293 из-за необходимости поддерживать β -гидроксилирование Asp71
- Очистка без использования иммуноаффинной хроматографии – анионообменная хроматография с элюцией хлоридом кальция, активация тромбином
- Лиофилизат по 5 мг или 20 мг, введение в/в по 12-30 мкг/кг/ч в течение 48-96 ч

[Pharmacotherapy](#). 2002 Dec;22(12 Pt 2):182S-195S.

Pharmacology, clinical efficacy, and safety of drotrecogin alfa (activated).

[Rudis MI](#), [Fish DN](#).

Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, University of Southern California, Los Angeles, California 90033, USA.

rudis@hsc.usc.edu

Abstract

The protein C pathway, which plays an important role in maintaining normal hemostasis and is a critical link between the inflammatory and procoagulant host responses to infection, is involved in modulating the coagulation and inflammation associated with severe sepsis. Recombinant human activated protein C (APC), or drotrecogin alfa (activated), shares the intrinsic pharmacologic activity of endogenous APC. In the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial, drotrecogin alfa (activated) decreased absolute mortality by 6% and relative risk of mortality by 19% compared with placebo. Drotrecogin alfa (activated) is an important advancement in the treatment of adult patients with severe sepsis.

PMID: 12492225 [PubMed - indexed for MEDLINE]

FDA Drug Safety Communication: Voluntary market withdrawal of Xigris [drotrecogin alfa (activated)] due to failure to show a survival benefit

Safety Announcement

[10-25-2011] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is informing healthcare professionals and the public that on October 25, 2011, Eli Lilly and Company announced a worldwide voluntary market withdrawal of Xigris [drotrecogin alfa (activated)]. In a recent study, Xigris failed to show a survival benefit for patients with severe sepsis and septic shock.

Xigris treatment should not be started in new patients. Xigris treatment should be stopped in patients being treated with Xigris.

All remaining Xigris product should be returned to the supplier from whom it was purchased.

In a recently completed clinical trial (PROWESS-SHOCK trial), Xigris failed to show a survival benefit. In this trial of 1696 patients, 851 patients were enrolled in the Xigris arm and 845 patients were enrolled in the placebo arm. Results based on preliminary analyses done by Eli Lilly and Company, that were submitted to the FDA, showed a 28-day all cause mortality rate of 26.4% (223/846) in Xigris-treated patients compared to 24.2% (202/834) in placebo-treated patients, for a relative risk of 1.09; 95% CI (0.92, 1.28), and P-value = 0.31 (not statistically significant).

<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm277114.htm>

Следующее занятие 9

Ферменты, Антитела.

- Врожденный дефицит ферментов и острые состояния, требующие терапии ферментами, аспарагиназа, ДНКаза I, глюкоцереброзидаза, галактозидаза, уратоксидаза, супероксид дисмутаза, лактаза
- Получение моноклональных антител, химерные и гуманизированные антитела.
- Функциональные фрагменты антител, фаг-дисплей.
- Взаимодействие антител и лимфоцитов, опухолевые антигены, острое воспаление и иммуносупрессия.