

# Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы)

Т.А.Андреева<sup>1</sup>, В.Ю.Зоренко<sup>2</sup>, И.Л.Давыдкин<sup>3</sup>, В.Н.Константинова<sup>1</sup>, О.Э.Залепухина<sup>1</sup>, Н.И.Климова<sup>1</sup>, Г.В.Мишин<sup>2</sup>, А.В.Кречетова<sup>2</sup>, И.В.Куртов<sup>3</sup>, М.С.Шамина<sup>3</sup>, Е.С.Фатенкова<sup>3</sup>, О.А.Гусякова<sup>3</sup>, А.М.Шустер<sup>4</sup>, Д.А.Кудлай<sup>4</sup>, С.В.Лукьянов<sup>4</sup>, А.Ю.Борозинец<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Городская поликлиника №37, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Гематологический научный центр Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup>НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, Самара, Российская Федерация;

<sup>4</sup>ЗАО «ГЕНЕРИУМ», Москва, Российская Федерация

В ходе контролируемого рандомизированного, открытого в параллельных группах, проспективного многоцентрового клинического исследования изучены эффективность и безопасность нового отечественного рекомбинантного фактора IX – FIX (нонаког альфа, Иннонафактор®, ЗАО «ГЕНЕРИУМ») в сравнении с плазматическим препаратом Октанайн® Ф (фильтрованный) (“Octapharma Pharmazeutika Produktionsges mbH”, Австрия) при профилактике кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (1-я часть клинического исследования II–III фазы). После скринингового обследования и 4-дневного отмывочного периода 18 пациентов со среднетяжелой ( $n = 8$ ) и тяжелой ( $n = 10$ ) формой гемофилии В согласно рандомизации были разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы ( $n = 9$ ) получали Иннонафактор, 2-й группы ( $n = 9$ ) – Октанайн Ф. В 1-ю группу включены 4 пациента с тяжелой формой (активность FIX менее 1%) и 5 пациентов со среднетяжелой формой гемофилии В (активность FIX 1–3%), во 2-ю группу – 6 пациентов с тяжелой формой (активность FIX менее 1%) и 3 пациента со среднетяжелой формой гемофилии В (активность FIX 1–2,6%). С целью профилактики кровотечений Иннонафактор вводили внутривенно струйно медленно в разовой дозе  $50 \pm 5$  МЕ/кг, Октанайн Ф – в дозе  $30 \pm 5$  МЕ/кг; препараты вводили 2–3 раза в неделю в течение  $26 \pm 1$  нед (6 мес). Основным критерием эффективности того или иного препарата являлась средняя частота кровотечений за 6 мес профилактического лечения [планируемая частота определена с учетом результатов оценки эффективности оригинального препарата Бенефикс® («Пфайзер», США) и составляла  $9 \pm 3$  случая], дополнительными критериями – тяжесть возникших кровотечений, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и активность FIX до и через 30 мин после введения препарата в сравнении с нормальными значениями. Геморрагические эпизоды на фоне профилактического лечения наблюдались у 2 (22,2%) пациентов 1-й группы и у 4 (44,4%) пациентов 2-й группы. У пациентов 1-й группы было зарегистрировано 2 геморрагических эпизода средней тяжести, у пациентов 2-й группы – 10 геморрагических эпизодов. Во 2-й группе у 2 пациентов кровотечения были легкими, у 1 пациента средней тяжести и у 1 пациента кровотечение было тяжелым. Статистически значимых различий в зависимости от степени тяжести геморрагических эпизодов между группами не получено ( $p = 0,3$ ). Среднее количество кровотечений за анализируемый период у пациентов 1-й группы составило  $0,22 \pm 0,44$ , у пациентов 2-й группы –  $1,11 \pm 1,97$ , различия оказались статистически незначимыми ( $p = 0,24$ ). У пациентов обеих групп средняя частота кровотечений не выходила за границы планируемого диапазона. Таким образом, исследование показало, что Иннонафактор эффективен для профилактики кровотечений у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В, результаты его применения сопоставимы с результатами использования препарата Октанайн Ф. Исследование также показало, что Иннонафактор по своим фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам сопоставим с препаратом Октанайн Ф. Введение препарата Иннонафактор пациентам с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В сопровождалось нормализацией АЧТВ и активности FIX, а также повышением активности FIX и степени восстановления активности FIX. Применение препарата Иннонафактор являлось безопасным и не сопровождалось токсическими, тромбогенными, иммуногенными и аллергическими реакциями.

*Ключевые слова:* гемофилия В, рекомбинантный препарат фактора IX, Иннонафактор, Октанайн Ф, профилактическое лечение, эффективность, безопасность

## Efficiency and safety of Innonafactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B: Results of part 1 of phase II–III clinical trial

T.A.Andreeva<sup>1</sup>, V.Yu.Zorenko<sup>2</sup>, I.L.Davydkin<sup>3</sup>, V.N.Konstantinova<sup>1</sup>, O.E.Zalupkhina<sup>1</sup>, N.I.Klimova<sup>1</sup>, G.V.Mishin<sup>2</sup>, A.V.Krechetova<sup>2</sup>, I.V.Kurtov<sup>3</sup>, M.S.Shamina<sup>3</sup>, E.S.Fatenkova<sup>3</sup>, O.A.Gusyakova<sup>3</sup>, A.M.Shuster<sup>4</sup>, D.A.Kudlai<sup>4</sup>, S.V.Lukyanov<sup>4</sup>, A.Yu.Borozinets<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Municipal Health Center No. 37, St. Petersburg, Russian Federation;

<sup>2</sup>Hematological Research Center, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>Institute of Hematology, Transfusiology, and Intensive Care, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation;

<sup>4</sup>GENERIUM, Moscow, Russian Federation

The efficiency and safety of a new Russian recombinant factor IX – FIX (nonacog alpha, Innonafactor®, GENERIUM) in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B (part 1 of phase II–III clinical trial) were studied in a controlled randomized open in parallel groups prospective multicenter clinical trial in comparison with plasma-derived FIX – Octanine® F (filtered) (Octapharmazeutika Produktionsges mbH, Austria). After screening examination and 4-day washing-out period, 18 patients with moderate ( $n = 8$ ) and severe ( $n = 10$ ) hemophilia B were divided at random into 2 groups, 9 per group. Group 1 patients received Innonafactor, group 2 patients received Octanine F. Group 1 included 4 patients with severe (FIX activity less than 1%) and 5 patients with moderate hemophilia B (FIX activity 1–3%). Group 2 included 6 patients with severe (FIX activity less than 1%) and 3 patients with moderate hemophilia B (FIX activity 1–2%). In order to prevent bleeding episodes, Innonafactor was infused intravenously slowly in a single dose of  $50 \pm 5$  IU/kg, Octanine F in a dose of  $30 \pm 5$  IU/kg; the drugs were injected 2–3 times weekly during  $26 \pm 1$  weeks (6 months). The main criterion of this or that drug efficacy was the incidence of bleeding episodes over 6 months of prophylaxis (expected number of bleeding episodes was estimated with consideration for the efficacy of Benefix®, an original drug (Pfizer, USA), and was  $9 \pm 3$  episodes), additional criteria were severity of bleeding episodes, activated partial thromboplastin time (aPTT), and FIX activity before and 30 min after the drug injection in comparison with normal values. Bleeding episodes during prophylaxis were recorded in 2 (22%) patients in group 1 and in 4 (44%) patients of group 2. Two moderate bleeding episodes were recorded in group 1, and 10 bleeding episodes in group 2. In group 2 bleeding episodes were mild in two patients, moderate in one patient, and severe in one patient. The groups virtually did not differ by the severity of bleeding episodes ( $p = 0.3$ ). The mean number of bleeding episodes over the analyzed period was  $0.22 \pm 0.44$  in group 1 and  $1.11 \pm 1.97$  in group 2; the differences were negligible ( $p = 0.24$ ). The mean incidence of bleeding episodes was within the planned range of values in both groups. Hence, Innonafactor proved to be an effective drug for prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B. The results of its use were comparable with the results of Octanine F prophylaxis. In addition, the results indicated the similarity of the pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of Innonafactor and Octanine F. Infusion of Innonafactor to patients with severe and moderate hemophilia B led to normalization of aPTT and FIX activity, and enhancement of incremental recovery and *in vivo* recovery. Innonafactor proved to be safe, the prophylaxis was not associated with toxic, thrombogenic, immunogenic, or allergic reactions. *Key words: hemophilia B, recombinant factor IX, Innonafactor, Octanine F, prophylaxis, efficacy, safety*

**Л**ечение гемофилии В заключается в восполнении дефицита фактора свертывания крови IX (FIX) для остановки кровотечения (лечение по требованию) или поддержания необходимой активности FIX для снижения риска возникновения кровотечений (профилактическое лечение) [1, 2]. Профилактический режим предотвращает развитие гемофилической артропатии и обеспечивает более высокое качество жизни пациентов [3, 4]. Однако результаты Канадского национального исследования профилактического лечения гемофилии свидетельствуют о том, что при гемофилии В по сравнению с гемофилией А значительно меньшая доля пациентов получает профилактическое лечение (32 против 69% пациентов с тяжелой формой заболевания) [5]. Отчасти это может быть объяснено существующим представлением о более легком течении гемофилии В по сравнению с гемофилией А и меньшим количеством исследований профилактического лечения у больных гемофилией В, чем у больных гемофилией А [5–8].

Независимо от режима терапии в лечении гемофилии В могут использоваться как плазматические (pdFIX), так и рекомбинантные (rFIX) препараты FIX. Последние обладают не только высокой эффективностью в лечении и профилактике геморрагических эпизодов у больных гемофилией В, но и

высокой степенью безопасности [3, 9–20], и именно с использованием этих препаратов связывают дальнейший прогресс в лечении гемофилии В [21].

На совещании ведущих экспертов РФ в области специализированной помощи больным гемофилией было рекомендовано пересмотреть национальный стандарт терапии гемофилии с учетом мировых тенденций [22], с акцентом на профилактическую модель лечения, позволяющую уменьшить инвалидизацию больных и повысить качество их жизни. При профилактическом лечении гемофилии предусмотреть применение как плазматических, так и рекомбинантных препаратов [23]. Однако до недавнего времени в России для лечения больных гемофилией В были доступны только pdFIX.

В 2011 г. в России был создан отечественный rFIX (нонаког альфа, Иннонафактор®, ЗАО «ГЕНЕРИУМ»). Иннонафактор – воспроизведенное биологическое лекарственное средство, аналогичное по составу оригинальному препарату наонакога альфа (Бенефикс®, «Пфайзер», США).

Изучение фармакокинетических свойств, безопасности и переносимости препарата Иннонафактор в ходе I фазы клинического исследования у больных с тяжелой и средне-тяжелой формой гемофилии В показало, что уже через 15 мин после введения препарата в дозах 50 и 75 МЕ/кг наблюдается нормализация активности FIX и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ); применение препарата в изучаемых дозах (от 25 до 100 МЕ/кг) является безопасным и не сопровождается токсическими, тромбогенными, иммуногенными и аллергизирующими реакциями [24].

#### Для корреспонденции:

Андреева Татьяна Андреевна, кандидат медицинских наук, заведующая Городским центром по лечению гемофилии

Адрес: 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6

Телефон/Факс: (812) 315-4871

E-mail: spbhemophilia@mail.ru

Статья поступила 08.02.2015 г., принята к печати 20.03.2015 г.

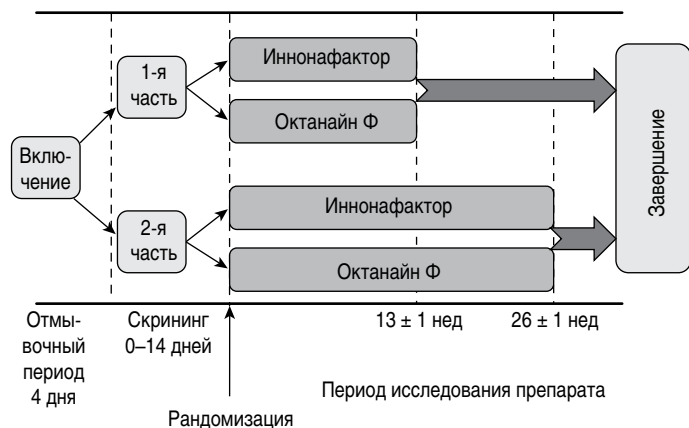


Рисунок. Дизайн исследования.

С учетом вышеизложенного было проведено контролируемое рандомизированное, открытое в параллельных группах, проспективное многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Иннонафактор в сравнении с препаратом Октанайн® Ф (фильтрованный) (“Octapharma Pharmazeutika Produktionsges mbH”, Австрия) у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В II–III фазы (протокол № КИ-14/11). Исследование состояло из двух частей. В ходе **1-й части исследования** оценивали эффективность и безопасность препарата Иннонафактор в сравнении с препаратом Октанайн Ф **при профилактике кровотечений** у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В, в ходе **2-й части исследования** – эффективность и безопасность препарата Иннонафактор в сравнении с препаратом Октанайн Ф **при лечении возникших кровотечений** у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В. Дизайн исследования представлен на рисунке. Данная статья посвящена результатам 1-й части исследования.

### Пациенты и методы

Исследование проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association – WMA, 2008), Федеральном законе РФ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ, Национальном стандарте РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 №232-ст), приказе Минздрава России от 19.06.2003 №266 «Об утверждении Правил клинической практики в РФ» и в других действующих нормативных документах.

Каждый пациент предварительно получил информационный листок пациента с описанием исследования и дал добровольное письменное подтверждение своего согласия на участие в нем.

В исследовании приняли участие 3 центра: Гематологический научный центр (ГНЦ) Минздрава России (Москва), главный исследователь – руководитель отдела гемофилии и других коагулопатий ГНЦ Минздрава России, доктор мед. наук, проф. В.Ю.Зоренко; городская поликлиника №37

Таблица 1. Распределение пациентов на группы в медицинских учреждениях, участвующих в исследовании

Центр	Группа пациентов		Всего
	1-я (Иннонафактор) (n = 9)	2-я (Октанайн Ф) (n = 9)	
ГНЦ Минздрава России (Москва)	3	3	6
Городская поликлиника №37 (Санкт-Петербург)	4	4	8
СамГМУ Минздрава России (Самара)	2	2	4

(Санкт-Петербург), главный исследователь – заведующая Городским центром по лечению гемофилии, канд. мед. наук Т.А.Андреева; Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ) Минздрава России, главный исследователь – заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии СамГМУ Минздрава России, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ Минздрава России, доктор мед. наук, проф. И.Л.Давыдкин (табл. 1).

Дата начала исследования: 16.11.2012; дата окончания исследования: 08.08.2013. Продолжительность 1-й части исследования для каждого пациента, не включая период скрининга, составляла  $26 \pm 1$  нед (6 мес).

Спонсор исследования – ЗАО «ГЕНЕРИУМ».

В связи с отсутствием на российском рынке оригинального препарата нонакога альфа (Бенефикс®, «Вайет Фарма С.А.», Испания) в качестве препарата сравнения использовали рdFIX (Октанайн Ф), поскольку данный препарат включен в Национальный стандарт РФ [25] и широко используется для лечения больных гемофилией В в России.

В соответствии с общим дизайном исследования после отмывочного периода длительностью не менее 4 сут (96 ч) проводили скрининговое обследование пациентов, которое включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, регистрацию показателей жизненно важных функций – артериального давления (АД), температуры тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхания (ЧД), определение АЧТВ, международного нормализованного отношения (МНО), активности FIX, титра ингибитора к FIX, концентрации D-димера, комплекса тромбин–анти тромбин (кТAT), фрагментов протромбина 1 + 2 (pF1 + 2), выполнение общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, определение антител (АТ) к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), АТ к вирусам гепатита В (HBV) и С (HCV), запись электрокардиограммы (ЭКГ). Длительность периода скринингового обследования составляла до 14 суток.

#### Критерии включения пациентов в исследование:

- тяжелая или среднетяжелая форма гемофилии В (активность FIX менее 1 и 1–5% соответственно);
- отсутствие ингибитора к FIX при проведении скрининга и в анамнезе заболевания (титр ингибитора менее 0,6 БЕ по результатам Неймеген пробы);
- предшествующее применение препаратов FIX (150 дней введения и более) по данным медицинской документации.

#### Критерии исключения пациентов из исследования:

- возраст моложе 18 лет и старше 60 лет;
- наследственная или приобретенная геморрагическая коагулопатия другого генеза (не связанная с гемофилией В),

сопровождающаяся превышением верхней границы нормы МНО в 1,5 раза и более;

- тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее  $100,0 \times 10^9/l$ );
- наличие признаков существующих или недавних тромбозов, фибринолиза или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- наличие ВИЧ, подтвержденное выявлением АТ по результатам иммуноферментного анализа;
- повышенная чувствительность к нонакогу альфа или препарату Октапейн Ф;
- ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, в том числе в анамнезе, облитерирующий эндартериит;
- почечная недостаточность (концентрация креатинина, превышающая верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза);
- тяжелая печеночная недостаточность или болезнь печени в активной форме, в том числе вызванная HВV и HСV (активность трансаминаз, превышающая в 5 раз верхнюю границу нормы);
- острые инфекционные заболевания;
- тяжелые соматические заболевания;
- психические заболевания, тяжелые когнитивные расстройства, алкогольная или наркотическая зависимость;
- участие в клиническом исследовании другого лекарственного препарата в период до 14 дней перед включением в данное исследование.

В 1-ю часть исследования были отобраны 19 больных гемофилией В, однако на этапе скрининга 1 больной отказался от дальнейшего участия в исследовании. В результате в исследование были включены 18 больных со среднетяжелой ( $n = 8$ , активность FIX 1–3%) и тяжелой ( $n = 10$ , активность FIX менее 1%) формой гемофилии В, которые согласно рандомизации были распределены в 2 группы: 1-я группа ( $n = 9$ ) получала Иннонафактор, 2-я группа ( $n = 9$ ) – Октапейн Ф (см. рисунок; см. табл. 1).

С целью профилактики кровотечений Иннонафактор вводили внутривенно струйно медленно (в течение 2–5 мин) в разовой дозе  $50 \pm 5$  МЕ/кг каждые 3 дня (2–3 раза в неделю) в течение  $26 \pm 1$  нед (6 мес). Октапейн Ф назначали в дозе  $30 \pm 5$  МЕ/кг каждые 3 дня (2–3 раза в неделю), длительность лечения была такой же, что и при использовании препарата Иннонафактор.

В ходе исследования были запланированы 4 посещения врача: 1-е посещение (этап рандомизации) соответствовало 1-му дню введения препарата и 3 посещения в сроки  $8 \pm 1$ ,  $17 \pm 1$  и  $26 \pm 1$  нед. Во время каждого из посещений до введения препарата проводили клиническое обследование, измеряли АД, температуру тела, определяли ЧСС, ЧД, АЧТВ, активность FIX, концентрацию D-димера, кТАТ, рF1 + 2. Во время 2, 3 и 4-го посещений выполняли общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, определяли титр ингибитора к FIX, во время 4-го посещения записывали ЭКГ. Кроме того, во время каждого из посещений через 30 мин после введения препарата определяли АЧТВ, активность FIX, концентрацию D-димера, кТАТ, рF1 + 2.

Во время каждого из 3 первых посещений пациенты получали препарат и дневник пациента, в котором фиксирова-

ли все случаи кровоточивости, возникшие в период исследования, и проводили оценку выраженности болевого синдрома в случае возникновения гемартроза по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов.

При возникновении кровотечения для его остановки в ходе исследования вводили Иннонафактор или Октапейн Ф; оба препарата вводили внутривенно струйно медленно (в течение 2–5 мин). Разовую дозу и кратность введения препарата рассчитывали с учетом тяжести и локализации кровотечения и необходимого повышения активности FIX по общепринятым для рекомбинантных и плазматических препаратов формулам [25, 26]:

$$\begin{matrix} \text{Необходимое} & & \text{Необходимое} \\ \text{количество} & \text{Масса} & \text{повышение} \\ \text{препарата} & = \text{тела} & \text{активности} \\ \text{Иннонафактор} & \text{(в кг)} & \text{FIX (\% или} \\ \text{(в МЕ)} & & \text{МЕ/дл)} \end{matrix} \times \begin{matrix} 1,2 \text{ (МЕ/кг} \\ \text{на МЕ/дл)} \end{matrix} \quad (1)$$

$$\begin{matrix} \text{Необходимое} & & \text{Необходимое} \\ \text{количество} & \text{Масса} & \text{повышение} \\ \text{препарата} & = \text{тела} & \text{активности} \\ \text{Октапейн Ф} & \text{(в кг)} & \text{FIX (\% или} \\ \text{(в МЕ)} & & \text{МЕ/дл)} \end{matrix} \times \begin{matrix} 0,8 \text{ (МЕ/кг} \\ \text{на МЕ/дл)} \end{matrix} \quad (2)$$

Различие формул для расчета доз исследуемых препаратов обусловлено тем, что существует различие в степени наблюдаемого восстановления активности (*in vivo* recovery – IVR) FIX в плазме крови [9–12, 27–29]. Введение 1 МЕ рdFIX на 1 кг массы тела пациента повышает активность FIX в плазме крови примерно на 1,3% (или 1,3 МЕ/дл), тогда как введение 1 МЕ нонакога альфа на 1 кг массы пациента повышает активность FIX примерно на 0,8% (или 0,8 МЕ/дл).

При легких (несильных поверхностных или ранних) кровотечениях необходимая активность FIX составляла 20–40% (или МЕ/дл), частота введения – каждые 12–24 ч, длительность лечения – 1–2 дня до остановки кровотечения. При среднетяжелых кровотечениях (например, одиночные гемартрозы, кровоизлияние в мышцу или гематома) необходимая активность FIX составляла 30–60% (или МЕ/дл), частота введения – каждые 12–24 ч, длительность лечения – 3–4 дня и более до разрешения болевого синдрома и острого нарушения функции. При тяжелых (угрожающих жизни) кровотечениях или кровотечениях в жизненно важные органы (например, центральную нервную систему, заглоточное или забрюшинное пространство) необходимая активность FIX составляла 60–100%, частота введения – каждые 8–24 ч, длительность лечения до устранения угрозы жизни [25, 26].

Основным критерием эффективности того или иного препарата являлась средняя частота кровотечений за 6 мес профилактического лечения (планируемая частота определена с учетом результатов оценки эффективности препарата Бенефикс и составляла  $9 \pm 3$  случая), дополнительными критериями – тяжесть возникших кровотечений, АЧТВ и активность FIX до и через 30 мин после введения препарата в сравнении с нормальными значениями. Нормальными считали активность FIX более 50% и значение АЧТВ менее 45 с.

Повышение активности FIX через 30 мин после введения препарата (incremental recovery – K-value, МЕ/дл на МЕ/кг) рассчитывали по формуле:

$$K\text{-value} = C_{30 \text{ мин}} / D_{IV}, \quad (3)$$

где  $C_{30 \text{ мин}}$  – концентрация FIX через 30 мин после введения препарата в МЕ/дл,  $D_{IV}$  – доза введенного препарата в МЕ/кг. Значения  $C_{30 \text{ мин}}$  были скорректированы на соответствующие исходные значения концентрации FIX до введения препарата.

Степень восстановления активности FIX (*in vivo recovery* – IVR, %) рассчитывали по формуле:

$$IVR = \frac{K\text{-value} \times 45 \times (100 - Ht \text{ пациента})}{(100 - \text{нормальное значение Ht})}, \quad (4)$$

где Ht – гематокрит; при расчетах использовали нормальное значение Ht, равное 40%.

Оценку безопасности препаратов проводили на основании следующих критериев:

- частота и тяжесть нежелательных явлений, связанных с применением препаратов;

- частота тромбозомболических осложнений;
- частота клинически значимого повышения концентрации D-димера (превышение в 2 раза верхней границы нормы), кТАТ, рF1 + 2 (в сочетании с клиническими признаками тромбоза);
- частота аллергических реакций;
- частота образования ингибирующих АТ к FIX;
- частота изменений показателей общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, ЭКГ;
- частота возникновения патологических изменений показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧД, температура тела).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы SPSS, версия 17.0. Показатели представлены в виде среднего значения ( $M$ ) ± стандартное отклонение ( $SD$ ), медианы ( $Me$ ) и минимального и максимального значений. Для сравнения количественных показателей использовали непараметрический критерий Вилкоксона–Манна–Уитни ( $U$ ), качественных показателей –  $\chi^2$ -критерий. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 2, из которой видно, что пациенты сравниваемых групп практически не различались между собой по основным показателям за небольшим исключением.

В обеих группах преобладали лица молодого возраста. Средний возраст пациентов 1-й группы (34,11 ± 9,49 года) был несколько меньше, чем пациентов 2-й группы (37,33 ± 13,32 года).

Средняя масса тела пациентов 1-й группы (77,89 ± 11,37 кг) была несколько больше, чем пациентов 2-й группы (72,78 ± 11,76 кг), однако различия оказались статистически незначимыми и не могли повлиять на эффективность проводимой терапии, тем более что дозы препаратов рассчитывали на 1 кг массы тела.

Средняя длительность наличия симптомов гемофилии В и давность постановки диагноза были несколько меньше у пациентов 1-й группы, чем у пациентов 2-й группы, однако это также не могло повлиять на эффективность проводимой терапии.

В 1-й группе было больше пациентов со среднетяжелой формой гемофилии В, а во 2-й группе преобладали пациенты с тяжелой формой гемофилии В.

Частота обострений геморрагического синдрома до включения в исследование была сопоставима в сравниваемых группах.

Гемофилическая артропатия, включающая деформирующий артроз крупных суставов, была выявлена у 8 (88,9%) пациентов в каждой из сравниваемых групп. Чаще всего регистрировалось поражение левого коленного и обоих голеностопных суставов.

АТ к HCV выявлены у всех 9 пациентов 1-й группы, тогда как во 2-й группе – у 7 (77,8%) пациентов.

Артериальную гипертензию в 2 раза чаще регистрировали у пациентов 2-й группы (22,2 против 11,1%).

Таблица 2. Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа пациентов			
	1-я (Иннонафактор) (n = 9)		2-я (Октанайн Ф) (n = 9)	
	абс.	%	абс.	%
Возраст, годы:				
средний ( $M \pm SD$ )	34,11 ± 9,49		37,33 ± 13,32	
медиана	31		37	
разброс	24–51		18–58	
Масса тела, кг:				
средняя ( $M \pm SD$ )	77,89 ± 11,37		72,78 ± 11,76	
медиана	80		70	
разброс	63–92		53–90	
Длительность симптомов гемофилии В, годы:				
средняя ( $M \pm SD$ )	34,44 ± 9,48		37,44 ± 13,52	
медиана	32		38	
разброс	24–51		18–58	
Давность диагноза, годы:				
средняя ( $M \pm SD$ )	33,89 ± 9,69		35,44 ± 13,58	
медиана	31		38	
разброс	24–51		16–52	
Степень тяжести гемофилии В:				
тяжелая	4	44,4	6	66,7
среднетяжелая	5	55,6	3	33,3
Частота обострений геморрагического синдрома:				
1 раз в неделю и более	2	22,2	3	33,3
1 раз в месяц и более	5	55,6	5	55,6
1 раз в год и более	2	22,2	1	11,1
Гемофилическая артропатия (скрининг)	8	88,9	8	88,9
АТ к HCV (скрининг)	9	100	7	77,8
АТ к HBV (скрининг)	0	0	0	0
АТ к ВИЧ (скрининг)	0	0	0	0
Артериальная гипертензия (скрининг)	1	11,1	2	22,2
Аллергические реакции в анамнезе	4	44,4	4	44,4
Предшествующая терапия:				
pdFIX и rFIX	5	55,6	4	44,4
pdFIX	4	44,4	5	55,6
Длительность периода от последнего применения препарата до включения в исследование, дни:				
средняя ( $M \pm SD$ )	5,44 ± 3,4		6 ± 3,39	
медиана	5		6	
разброс	0–13		0–13	
Оперативные вмешательства в анамнезе	4	44,4	4	44,4

Таблица 3. Значения АЧТВ и активности FIX до и после введения препаратов Иннонафактор и Октаин Ф

Показатель	Скрининг	Посещение							
		1-е		2-е		3-е		4-е	
		до введения	через 30 мин после введения	до введения	через 30 мин после введения	до введения	через 30 мин после введения	до введения	через 30 мин после введения
АЧТВ, с:									
1-я группа (Иннонафактор)	77,4 ± 22,75	87,13 ± 34,57	38,49 ± 4,93	68,16 ± 23,53	38,98 ± 4,87	67,44 ± 10,28	39,9 ± 2,99	68,61 ± 23,73	38,04 ± 3,63
2-я группа (Октаин Ф)	73,76 ± 16,12	82,94 ± 19,27	40,52 ± 4,33	68,61 ± 11,30	41,53 ± 4,07	71,14 ± 10,78	41,27 ± 3,77	68,47 ± 10,96	41,49 ± 3,45
Активность FIX, %:									
1-я группа (Иннонафактор)	1,97 ± 1,07	2,02 ± 0,95	59,28 ± 21,26	4,07 ± 3,68	70,69 ± 28,98	3,77 ± 3,21	63,77 ± 19,95	4,19 ± 4,17	64,17 ± 22,25
2-я группа (Октаин Ф)	2,26 ± 1,14	1,93 ± 1,11	45,68 ± 21,88	3,93 ± 3,26	42,91 ± 24,79	2,56 ± 1,75	42,74 ± 23,15	3,03 ± 1,76	42,74 ± 19,94

Аллергические реакции в анамнезе на введение препаратов наблюдались у одинакового числа (44,4%) пациентов в обеих группах, проявлялись ознобом, крапивницей и были связаны в основном с введением свежезамороженной плазмы.

Доля пациентов, которые до включения в исследование получали rFIX и pdFIX, была несколько больше в 1-й группе (55,6 против 44,4%). Средняя продолжительность периода с момента последнего применения препарата до включения в исследование была примерно одинаковой в обеих группах (5,44 ± 3,4 против 6 ± 3,39 дня).

Оперативные вмешательства в анамнезе по причине проявлений геморрагического синдрома и его осложнений выполнялись у одинакового числа (44,4%) пациентов в обеих группах. В 1-й группе артротомия правого коленного сустава был выполнен у 1 пациента, синовэктомия левого и правого голеностопных суставов – у 1 пациента, эндопротезирование правого коленного сустава – у 2 пациентов. Во 2-й группе синовэктомия левого коленного сустава и эндопротезирование правого коленного сустава были выполнены у 1 пациента, эндопротезирование левого плечевого сустава – у 1 пациента, эндопротезирование левого тазобедренного сустава – у 1 пациента, эндопротезирование левого и правого коленных суставов – у 1 пациента.

#### Показатели фармакодинамики и фармакокинетики

Во время проведения скрининга и обследования на каждом из этапов (посещений) было установлено, что у пациентов обеих групп до введения препаратов отмечалась выраженная гипокоагуляция, о чем свидетельствовало значительное удлинение АЧТВ. Через 30 мин после введения обоих препаратов происходили статистически

значимое ( $p < 0,05$ ) укорочение и нормализация АЧТВ (табл. 3). Различия между группами статистически незначимы ( $p > 0,05$ ).

Во время проведения скрининга и на каждом из этапов (посещений) у пациентов обеих групп до введения препаратов регистрировалась низкая активность FIX (менее 5%). Через 30 мин после введения обоих препаратов происходило резкое повышение активности FIX. Следует отметить, что после введения препарата Иннонафактор происходила нормализация активности FIX (активность FIX составляла более 50%), в то время как введение препарата Октаин Ф не приводило к нормализации активности FIX (активность FIX составляла менее 50%).

Значения повышения активности FIX и степени восстановления активности FIX в результате введения двух препаратов приведены в табл. 4. Статистически значимых различий между сравниваемыми группами пациентов не обнаружено ( $p > 0,05$ ), однако у пациентов 1-й группы отмечались чуть более высокие значения указанных показателей при обследовании во время 2–4-го посещения.

Таким образом, изучение динамики АЧТВ, активности FIX и степени восстановления активности FIX показало, что оба препарата обладают сходными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами.

#### Эффективность

Средняя разовая доза препарата Иннонафактор для профилактического лечения составила 3861,11 ± 626,39 МЕ, препарата Октаин Ф – 2333,33 ± 515,39 МЕ. Различия средних разовых доз препаратов для профилактического лечения были обусловлены использованием в исследовании более высокой разовой дозы препарата Иннонафактор (50 ± 5 МЕ/кг) по сравнению с препаратом Октаин Ф (30 ± 5 МЕ/кг). Среднее количество препарата Иннонафактор, введенного с профилактической целью за весь период исследования, составило 218 555,56 ± 41 656,67 МЕ, препарата Октаин Ф – 131 472,22 ± 29 916,67 МЕ.

Среднее число доз препаратов Иннонафактор и Октаин Ф, введенных за весь период профилактического лечения, было одинаковым в обеих сравниваемых группах – 56,44 ± 3,17 и 56,33 ± 4,74 соответственно.

Геморрагические эпизоды на фоне профилактического лечения наблюдались у 2 (22,2%) пациентов 1-й группы и у 4 (44,4%) пациентов 2-й группы. У пациентов 1-й группы было зарегистрировано 2 геморрагических эпизода

Таблица 4. Значения повышения активности FIX и степени восстановления активности FIX после введения препаратов Иннонафактор и Октаин Ф

Показатель	Посещение			
	1-е	2-е	3-е	4-е
K-value, МЕ/дл на МЕ/кг:				
1-я группа (Иннонафактор)	1,19 ± 0,38	1,39 ± 0,58	1,25 ± 0,36	1,24 ± 0,32
2-я группа (Октаин Ф)	1,26 ± 0,38	1,09 ± 0,33	1,13 ± 0,28	1,14 ± 0,29
IVR, %:				
1-я группа (Иннонафактор)	49,91 ± 14,84	57,31 ± 24,46	51,0 ± 15,4	51,9 ± 13,57
2-я группа (Октаин Ф)	52,96 ± 14,62	46,89 ± 15,85	47,56 ± 13,57	49,05 ± 15,68

(по 1 у каждого пациента). Среднее количество кровотечений у пациентов 1-й группы составило  $0,22 \pm 0,44$ . У обоих пациентов 1-й группы кровотечения были средней тяжести; одно кровотечение было десневым, другое – в правый локтевой сустав; одно кровотечение было спонтанным, другое – посттравматическим. Оценка болевого синдрома при внутрисуставном кровотечении по ВАШ составила 2 балла. Количество эпизодов кровотечений у пациентов 2-й группы варьировало от 1 до 6. Всего в этой группе было зарегистрировано 10 геморрагических эпизодов. Среднее количество кровотечений у пациентов 2-й группы составило  $1,11 \pm 1,97$ . У 2 пациентов кровотечения были легкими, у 1 пациента средней тяжести и у одного пациента кровотечение было тяжелым. В зависимости от локализации кровотечения распределились следующим образом: десневые кровотечения – 4, кровоизлияния в правый или левый коленный сустав – 6. Из 10 зарегистрированных кровотечений 5 (50%) кровотечений были спонтанными и 5 (50%) кровотечений – посттравматическими. У 1 пациента внутрисуставное кровотечение не сопровождалось болевым синдромом, оценка болевого синдрома по ВАШ при остальных внутрисуставных кровотечениях была следующей: 3 балла – 1 кровотечение, 4 балла – 2 кровотечения, 5 баллов – 1 кровотечение, 9 баллов – 1 кровотечение. Таким образом, среднее количество кровотечений за анализируемый период оказалось меньше у пациентов 1-й группы, хотя различия оказались статистически незначимыми ( $p = 0,24$ ). У пациентов обеих групп средняя частота кровотечений не выходила за границы планируемого диапазона. Статистически значимых различий в зависимости от степени тяжести геморрагических эпизодов между группами не получено ( $p = 0,3$ ). У пациентов 1-й группы кровотечения продолжались 1 и 3 дня, а у пациентов 2-й группы суммарная длительность эпизодов кровотечений составляла 2, 3, 6 и 7 дней.

Для купирования эпизодов кровотечений у двух пациентов 1-й группы потребовалось 4000 и 13 000 МЕ препарата Иннонафактор. Во 2-й группе у 1 пациента кровотечение легкой степени тяжести остановилось самостоятельно (без внеочередного введения препарата); остальным 3 пациентам для купирования 2, 6 и 1 эпизода кровотечения было введено 4000 МЕ, 11 000 МЕ, 23 000 МЕ препарата Октаин Ф соответственно.

Среднее количество препарата Иннонафактор, введенного с профилактической и лечебной целями за период исследования ( $26 \pm 1$  нед), составило  $220\,444,44 \pm 43\,517,56$  МЕ и было на 0,86% больше среднего количества препарата, введенного с профилактической целью. Аналогичное количество препарата Октаин Ф составило  $135\,694,44 \pm 28\,052,9$  МЕ и оказалось на 3,2% больше среднего количества препарата, введенного с профилактической целью, что было обусловлено дополнительным введением препарата по требованию для купирования развившихся эпизодов кровотечений.

Таким образом, препарат Иннонафактор в дозе  $50 \pm 5$  МЕ/кг продемонстрировал высокую эффективность в профилактическом лечении больных со среднетяжелой и тяжелой формой гемофилии В, сходную с таковой при применении препарата Октаин Ф в дозе  $30 \pm 5$  МЕ/кг.

### Безопасность

В ходе профилактического применения препаратов Иннонафактор и Октаин Ф каких-либо значимых изменений в объективном статусе пациентов не наблюдалось, показатели функции жизненно важных органов не отличались от нормальных значений и от значений аналогичных показателей в период скрининга.

У 2 пациентов с артериальной гипертензией, получавших Иннонафактор, и у 1 пациента, лечившегося препаратом Октаин Ф, АД постепенно нормализовалось к 4-му посещению в результате соответствующей гипотензивной терапии.

При обследовании во время скрининга и последующих посещениях средние значения показателей общего анализа крови не выходили за пределы нормальных значений в обеих группах. Выявленные у отдельных пациентов изменения в общем анализе крови на различных этапах обследования были расценены как нежелательные явления легкой степени (табл. 5).

При обследовании во время скрининга и последующих посещениях средние значения показателей биохимического анализа крови не выходили за пределы нормальных значений в обеих группах, за исключением средних значений активности аланинаминотрансферазы и аспартатамино-трансферазы (АСТ) у пациентов 2-й группы, которые были повышены, как на этапе скрининга, так и во время всех последующих посещений. Выявленные у отдельных пациентов изменения в биохимическом анализе крови на различных этапах обследования были расценены как нежелательные явления легкой степени (см. табл. 5).

Во время скрининга нормальные показатели общего анализа мочи отмечались у 5 пациентов 1-й группы и у 7 пациентов 2-й группы, незначительные изменения были выявлены у 3 пациентов 1-й группы и у 1 пациента 2-й группы, выраженные (клинически значимые) изменения – у 1 пациента 1-й группы и у 1 пациента 2-й группы. При обследовании во

Таблица 5. Нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В, получавших Иннонафактор и Октаин Ф

Нежелательные явления	Группа пациентов				Всего	
	1-я (Иннонафактор) (n = 9)		2-я (Октаин Ф) (n = 9)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Общее количество	6	100	12	100	18	100
Клинические:						
гемартроз правого коленного сустава	0	0	1	8,3	1	5,6
Лабораторные:						
гипергликемия	0	0	1	8,3	1	5,5
гиперкалиемия	0	0	1	8,3	1	5,5
гиперурекемия	1	16,7	0	0	1	5,5
лейкоцитоз	2	33,3	1	8,4	3	16,7
лимфоцитоз	0	0	2	16,7	2	11,1
нейтропения	0	0	1	8,3	1	5,5
эозинофилия	0	0	1	8,3	1	5,5
лейкоцитурия	1	16,7	1	8,3	2	11,1
протеинурия	1	16,7	0	0	1	5,6
повышение активности АСТ	0	0	1	8,4	1	5,6
повышение концентрации общего билирубина	0	0	1	8,4	1	5,6
повышение концентрации прямого билирубина	0	0	1	8,3	1	5,6
снижение концентрации сывороточного железа	1	16,6	0	0	1	5,6

Таблица 6. Связь зарегистрированных в ходе исследования нежелательных явлений с введением препаратов Иннонафактор и Октанайн Ф

Связь с введением препарата	Группа пациентов				Всего	
	1-я (Иннонафактор) (n = 9)		2-я (Октанайн Ф) (n = 9)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Сомнительная	5	83,3	9	75	14	77,7
Условная	1	16,7	2	16,7	3	16,7
Не подлежащая классификации	0	0	1	8,3	1	5,6
Итого...	6	100	12	100	18	100

время 3-го посещения выраженные (клинически значимые) изменения в общем анализе мочи были выявлены у 2 пациентов 1-й группы. К концу исследования нормальные показатели общего анализа мочи регистрировались у 7 пациентов 1-й группы и у 5 пациентов 2-й группы, незначительные изменения в общем анализе мочи были выявлены у 3 пациентов 2-й группы, выраженные (клинически значимые) изменения – у 1 пациента 1-й группы и у 1 пациента 2-й группы. Выявленные у отдельных пациентов изменения в общем анализе мочи на различных этапах обследования были расценены как нежелательные явления легкой степени (см. табл. 5).

На этапе скрининга незначительные изменения на ЭКГ были зарегистрированы у 5 пациентов 1-й группы и у 6 пациентов 2-й группы. К концу исследования (во время 4-го посещения) число пациентов с небольшими отклонениями на ЭКГ в обеих группах практически не изменилось – 5 и 6 пациентов соответственно. Выраженных (клинически значимых) изменений на ЭКГ у пациентов в ходе исследования не зарегистрировано.

В ходе исследования средняя концентрация D-димера оставалась в пределах нормы в обеих группах, во время всех посещений (за исключением 3-го посещения во 2-й группе) через 30 мин после введения препаратов происходило ее небольшое повышение по сравнению с исходным значением.

У пациентов 1-й группы среднее значение кТАТ было незначительно (клинически незначимо) повышено на этапе скрининга ( $4,88 \pm 1,81$  мкг/л) и при обследовании во время 1-го посещения до введения препарата Иннонафактор ( $4,27 \pm 2,44$  мкг/л), тогда как у пациентов 2-й группы в эти периоды исследования среднее значение кТАТ было в пределах нормы. При обследовании во время 3-го и 4-го посещений среднее значение кТАТ до введения препарата было несколько (клинически незначимо) повышено как у пациентов 1-й группы ( $10,1 \pm 4,74$  и  $5,88 \pm 5,05$  мкг/л соответственно), так и у пациентов 2-й группы ( $4,58 \pm 2,28$  и  $4,92 \pm 2,82$  мкг/л соответственно). Через 30 мин после введения препарата Иннонафактор наблюдалось небольшое повышение кТАТ во время 1, 2 и 4-го посещений (на 0,69, 0,84 и 2,63 мкг/л соответственно) и снижение кТАТ во время 3-го посещения (на 0,6 мкг/л). У пациентов 2-й группы через 30 мин после введения препарата Октанайн Ф отмечалось повышение среднего значения кТАТ во время 1-го и 2-го посещений (на 0,22 и 0,75 мкг/л соответственно) и снижение среднего значения кТАТ во время 3-го и 4-го посещений (на 0,11 и 0,96 мкг/л соответственно). У пациентов 1-й группы среднее значение рF1 + 2 было несколько

(клинически незначимо) повышено на этапе скрининга ( $275,44 \pm 170,11$  пмоль/л). Во время остальных посещений у пациентов обеих групп среднее значение рF1 + 2 было в пределах нормы как до, так и после введения препаратов Иннонафактор и Октанайн Ф.

Таким образом, в ходе исследования не выявлено клинически значимых изменений концентрации D-димера, кТАТ и рF1 + 2 в обеих группах как до, так и через 30 мин после введения препаратов Иннонафактор и Октанайн Ф, что свидетельствует о низком риске тромбообразования при лечении обоими препаратами.

В ходе исследования были зарегистрированы 18 нежелательных явлений у 10 пациентов: 6 нежелательных явлений у 4 пациентов 1-й группы и 12 нежелательных явлений у 6 пациентов 2-й группы. Подавляющее большинство (17, или 94,4%) нежелательных явлений были лабораторными. Весь спектр зарегистрированных нежелательных явлений за анализируемый период представлен в табл. 5. Все нежелательные явления были несерьезными и легкими, за исключением одного (5,6%) у пациента 2-й группы, которое было расценено как серьезное и тяжелое. Пациент был госпитализирован в гематологическое отделение с подозрением на внутрисуставной перелом коленного сустава. Среди нежелательных явлений чаще регистрировались лейкоцитоз – 3 (16,7%) случая, лимфоцитоз и лейкоцитурия – по 2 (11,1%) случая. Все остальные нежелательные явления регистрировали не чаще 1 раза за весь период наблюдения.

Связь подавляющего большинства нежелательных явлений с введением препаратов была расценена как сомнительная – в 83,3% случаев в 1-й группе и в 75% случаев во 2-й группе; в 3 (16,7%) случаях связь посчитали условной. Связь серьезного нежелательного явления с введением препарата Октанайн Ф отсутствовала. Нежелательные явления, которые могли иметь определенную, вероятную и возможную связь с введением какого-либо из препаратов, в ходе исследования не зарегистрированы (табл. 6).

Изменение режима дозирования препарата на время госпитализации потребовалось только одному пациенту с серьезным нежелательным явлением, ему же проводили дополнительную терапию – наложение гипсовой лонгеты.

Большинство нежелательных явлений (14, или 77,8%) не имели последствий, из них 3 случая в 1-й группе и 11 случаев во 2-й группе. Остальные 4 (22,2%) нежелательных явления на момент сбора и обработки данных еще продолжались, из них 3 случая в 1-й группе и 1 случай во 2-й группе.

Сомнительная и условная связь с введением одного из двух сравниваемых препаратов, а также преимущественно легкая степень тяжести зарегистрированных нежелательных явлений свидетельствуют о сходной безопасности препаратов Иннонафактор и Октанайн Ф.

При проведении скрининга у 8 пациентов 1-й группы и у 9 пациентов 2-й группы активность ингибитора к FIX была равна 0, а у 1 пациента 1-й группы титр ингибитора к FIX составил 0,1 БЕ. Во время 2, 3 и 4-го посещений титр ингибитора к FIX ни у кого из пациентов не определялся, что свидетельствует о низкой иммуногенности препаратов Иннонафактор и Октанайн Ф.

Тромбозмболических осложнений и аллергических реакций в ходе исследования не зарегистрировано.



## Выводы

1. Иннонафактор в дозе 45–55 МЕ/кг эффективен для профилактического лечения больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В, результаты его применения сопоставимы с результатами использования препарата Октабайн Ф в дозе 25–35 МЕ/кг.

2. Иннонафактор по своим фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам сопоставим с препаратом Октабайн Ф. Введение препарата Иннонафактор пациентам с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В сопровождается нормализацией АЧТВ и активности FIX, а также повышением активности FIX и степени восстановления активности FIX.

3. Применение препарата Иннонафактор является безопасным и не сопровождается токсическими, тромбогенными, иммуногенными и аллергическими реакциями.

## Литература

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-47.
2. Franchini M, Frattini F, Crestani S, Sissa C, Bonfanti C. Treatment of hemophilia B: focus on recombinant factor IX. *Biologics*. 2013;7:33-8.
3. Windyga J, Solano Trujillo MH, Hafeman AE. BAX326 (RIXUBIS): a novel recombinant factor IX for the control and prevention of bleeding episodes in adults and children with hemophilia B. *Ther Adv Hematol*. 2014;5(5):168-80.
4. Gringeri A, Ewenstein B, Reininger A. The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many? *Haemophilia*. 2014;20(4):459-63.
5. Biss TT, Chan AK, Blanchette VS, Iwenofu LN, McLimont M, Carcao MD. The use of prophylaxis in 2663 children and adults with haemophilia: results of the 2006 Canadian national haemophilia prophylaxis survey. *Haemophilia*. 2008;14(5):923-30.
6. Schulman S, Eelde A, Holmström M, Ståhlberg G, Odeberg J, Blombäck M. Validation of a composite score for clinical severity of hemophilia. *J Thromb Haemost*. 2008;6(7):1113-21.
7. Lowe GD, Ludlam CA. Less severe bleeding in hemophilia B than in hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2008;6(11):1982-3.
8. Tagariello G, Iorio A, Santagostino E, Morfini M, Bisson R, Innocenti M, et al. Comparison of the rates of joint arthroplasty in patients with severe factor VIII and IX deficiency: an index of different clinical severity of the 2 coagulation disorders. *Blood*. 2009;114(4):779-84.
9. White GC 2nd, Beebe A, Nielsen B. Recombinant factor IX. *Thromb Haemost*. 1997;78(1):261-5.
10. Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL; Recombinant Factor IX Study Group. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood*. 2001;98(13):3600-6.
11. Poon MC, Lillicrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study. *Thromb Haemost*. 2002;87(3):431-5.
12. Ewenstein BM, Joist JH, Shapiro AD, Hofstra TC, Leissing CA, Seremetis SV, et al. Pharmacokinetic analysis of plasma-derived and recombinant F IX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B. *Transfusion*. 2002;42(2):190-7.
13. Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, Pasi KJ, Heisel MA, Blanchette VS, et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood*. 2005;105(2):518-25.
14. Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST, et al. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2007;13(3):233-43.
15. Franchini M, Lippi G, Montagnana M, Targher G, Zaffanello M, Salvagno GL, et al. Anaphylaxis in patients with congenital bleeding disorders and inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20(4):225-9.
16. Astermark J, Santagostino E, Keith Hoots W. Clinical issues in inhibitors. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl. 5):54-60.
17. Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, Ramirez ME, Kelly P, Roth DA. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2010;16(3):460-8.
18. Franchini M, Mannucci PM. Inhibitors of propagation of coagulation (factors VIII, IX and XI): a review of current therapeutic practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(4):553-62.
19. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia*. 2011;17(3):494-9.
20. Berntorp E, Keeling D, Makris M, Tagliaferri A, Male C, Mauser-Bunschoten EP, et al. A prospective registry of European haemophilia B patients receiving nonacog alfa, recombinant human factor IX, for usual use. *Haemophilia*. 2012;18(4):503-9.
21. Franchini M, Frattini F, Crestani S, Bonfanti C. Haemophilia B: current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(14):2053-63.
22. Стандарт медицинской помощи больным с наследственным дефицитом фактора VIII, с наследственным дефицитом фактора IX, болезнью Виллебранда (Утвержден приказом Минздрава России от 14.11.07 №705). Режим доступа: <http://rudocor.net/medicine2009/bz-sw/med-rmgug/index.htm>.
23. Тарасова ИС. Новые возможности профилактики осложнений гемофилии у детей и взрослых (итоги совещания экспертов, Москва, 30 августа 2010 г.). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2010;9(3):41-8.
24. Зоренко ВЮ, Мишин ГВ, Северова ТВ, Шустер АМ, Кудлай ДА, Лукьянов СВ и др. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Иннонафактор (результаты I фазы клинического исследования у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2014;13(4):39-49.
25. Протокол ведения больных. Гемофилия. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2006;3:18-74.
26. Румянцев АГ, Румянцев СА, Чернов ВМ. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
27. Kisker CT, Eisberg A, Schwartz B; Mononine Study Group. Prophylaxis in factor IX deficiency product and patient variation. *Haemophilia*. 2003;9(3):279-84.
28. Björkman S. A commentary on the differences in pharmacokinetics between recombinant and plasma-derived factor IX and their implications for dosing. *Haemophilia*. 2011;17(2):179-84.
29. Lissitchkov T, Matysiak M, Zavislska K, Laguna P, Gercheva L, Antonov A, et al. Head-to-head comparison of the pharmacokinetic profiles of a high-purity factor IX concentrate (AlphaNine®) and a recombinant factor IX (BeneFIX®) in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2013;19(5):674-8.

## References

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-47.
2. Franchini M, Frattini F, Crestani S, Sissa C, Bonfanti C. Treatment of hemophilia B: focus on recombinant factor IX. *Biologics*. 2013;7:33-8.
3. Windyga J, Solano Trujillo MH, Hafeman AE. BAX326 (RIXUBIS): a novel recombinant factor IX for the control and prevention of bleeding episodes in adults and children with hemophilia B. *Ther Adv Hematol*. 2014;5(5):168-80.

4. Gringeri A, Ewenstein B, Reininger A. The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many? *Haemophilia*. 2014;20(4):459-63.
5. Biss TT, Chan AK, Blanchette VS, Iwenofu LN, McLimont M, Carcao MD. The use of prophylaxis in 2663 children and adults with haemophilia: results of the 2006 Canadian national haemophilia prophylaxis survey. *Haemophilia*. 2008;14(5):923-30.
6. Schulman S, Eelde A, Holmström M, Ståhlberg G, Odeberg J, Blombäck M. Validation of a composite score for clinical severity of hemophilia. *J Thromb Haemost*. 2008;6(7):1113-21.
7. Lowe GD, Ludlam CA. Less severe bleeding in hemophilia B than in hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2008;6(11):1982-3.
8. Tagariello G, Iorio A, Santagostino E, Morfini M, Bisson R, Innocenti M, et al. Comparison of the rates of joint arthroplasty in patients with severe factor VIII and IX deficiency: an index of different clinical severity of the 2 coagulation disorders. *Blood*. 2009;114(4):779-84.
9. White GC 2nd, Beebe A, Nielsen B. Recombinant factor IX. *Thromb Haemost*. 1997;78(1):261-5.
10. Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL; Recombinant Factor IX Study Group. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood*. 2001;98(13):3600-6.
11. Poon MC, Lillcrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study. *Thromb Haemost*. 2002;87(3):431-5.
12. Ewenstein BM, Joist JH, Shapiro AD, Hofstra TC, Leissing CA, Seremetis SV, et al. Pharmacokinetic analysis of plasma-derived and recombinant F IX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B. *Transfusion*. 2002;42(2):190-7.
13. Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, Pasi KJ, Heisel MA, Blanchette VS, et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood*. 2005;105(2):518-25.
14. Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST, et al. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2007;13(3):233-43.
15. Franchini M, Lippi G, Montagnana M, Targher G, Zaffanello M, Salvagno GL, et al. Anaphylaxis in patients with congenital bleeding disorders and inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20(4):225-9.
16. Astermark J, Santagostino E, Keith Hoots W. Clinical issues in inhibitors. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl. 5):54-60.
17. Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, Ramirez ME, Kelly P, Roth DA. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2010;16(3):460-8.
18. Franchini M, Mannucci PM. Inhibitors of propagation of coagulation (factors VIII, IX and XI): a review of current therapeutic practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(4):553-62.
19. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia*. 2011;17(3):494-9.
20. Berntorp E, Keeling D, Makris M, Tagliaferri A, Male C, Mauser-Bunschoten EP, et al. A prospective registry of European haemophilia B patients receiving nonacog alfa, recombinant human factor IX, for usual use. *Haemophilia*. 2012;18(4):503-9.
21. Franchini M, Frattini F, Crestani S, Bonfanti C. Haemophilia B: current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(14):2053-63.
22. Standart meditsinskoy pomoshchi bol'nym s nasledstvennym defitsitom faktora VIII, s nasledstvennym defitsitom faktora IX, bolezni'u Villebranda (Utverzhden prikazom Minzdravsotsrazvitiya RF ot 14.11.07 №705). Available at: <http://rudoctor.net/medicine2009/bz-sw/med-rmgug/index.htm>.
23. Tarasova IS. New potentialities of hemophilia complication prevention in children and adults (summing up the conference of experts, Moscow, August 30, 2010). *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2010;9(3):41-8. (In Russian).
24. Zorenko VYu, Mishin GV, Severova TV, Shuster AM, Kudlai DA, Lukyanov SV, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Innonafactor: Results of phase I clinical study in patients with severe and moderate hemophilia B. *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2014;13(4):39-49. (In Russian).
25. Protokol vedeniya bol'nykh. Gemofiliya. Problemy standartizatsii v zdravookhraneni. 2006;3:18-74. (In Russian).
26. Rumyantsev AG, Rumyantsev SA, Chernov VM. Gemofiliya v praktike vrachey razlichnykh spetsial'nostey. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. (In Russian).
27. Kisker CT, Eisberg A, Schwartz B; Mononine Study Group. Prophylaxis in factor IX deficiency product and patient variation. *Haemophilia*. 2003;9(3):279-84.
28. Björkman S. A commentary on the differences in pharmacokinetics between recombinant and plasma-derived factor IX and their implications for dosing. *Haemophilia*. 2011;17(2):179-84.
29. Lissitchkov T, Matysiak M, Zavijska K, Laguna P, Gercheva L, Antonov A, et al. Head-to-head comparison of the pharmacokinetic profiles of a high-purity factor IX concentrate (AlphaNine®) and a recombinant factor IX (BeneFIX®) in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2013;19(5):674-8.

**Информация о соавторах:**

Зоренко Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела гемофилии и других коагулопатий Гематологического научного центра Минздрава России  
 Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4А  
 Телефон: (495) 612-4392  
 Факс: (495) 612-4252  
 E-mail: v.zorenko@mail.ru

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета Минздрава России  
 Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89  
 Телефон: (846) 264-7972  
 Факс: (846) 241-9285  
 E-mail: dagi2006@rambler.ru

Константинова Валерия Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог Городского центра по лечению гемофилии  
 Адрес: 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6  
 Телефон/Факс: (812) 315-4871  
 E-mail: spbhemophilia@mail.ru

Залепухина Ольга Эрвиновна, врач-гематолог Городского центра по лечению гемофилии  
 Адрес: 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6  
 Телефон/Факс: (812) 315-4871  
 E-mail: spbhemophilia@mail.ru

Климова Нина Ивановна, руководитель лаборатории гемостаза Городского центра по лечению гемофилии  
 Адрес: 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6  
 Телефон/Факс: (812) 315-4871  
 E-mail: spbhemophilia@mail.ru

Мишин Георгий Владимирович, врач-ортопед отделения реконструктивно-восстановительной ортопедии больных гемофилией Гематологического научного центра Минздрава России  
 Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4А  
 Телефон: (495) 612-4392  
 Факс: (495) 612-4252  
 E-mail: georgiy-mishin@yandex.ru

Кречетова Анна Васильевна, кандидат медицинских наук, заведующая экспресс-лабораторией Гематологического научного центра Минздрава России  
 Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4А  
 Телефон: (495) 612-4392  
 Факс: (495) 612-4252

Куртов Игорь Валентинович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением гематологии №1 клиник Самарского государственного медицинского университета Минздрава России  
 Адрес: 443079, Самара, проспект Карла Маркса, 1656  
 Телефон: (846) 241-9150  
 Факс: (846) 241-9285  
 E-mail: sam-med@mail.ru

Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В

Шамина Мария Сергеевна, врач гематологического отделения №1  
клиник Самарского государственного медицинского университета  
Минздрава России  
Адрес: 443079, Самара, проспект Карла Маркса, 1656  
Телефон: (846) 241-9150  
Факс: (846) 241-9285  
E-mail: mashel83@yandex.ru

Фатенкова Елена Сергеевна, врач гематологического отделения №1  
клиник Самарского государственного медицинского университета  
Минздрава России  
Адрес: 443079, Самара, проспект Карла Маркса, 1656  
Телефон: (846) 241-9150  
Факс: (846) 241-9285

Гусякова Оксана Анатольевна, доктор медицинских наук,  
профессор кафедры фундаментальной биохимии с курсом лабораторной  
диагностики Самарского государственного медицинского университета  
Минздрава России, заведующая центральной лабораторией клиник  
Самарского государственного медицинского университета  
Минздрава России  
Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89  
Телефон: (846) 276-7800  
Факс: (846) 241-9285  
E-mail: apkrf2@rambler.ru

Шустер Александр Михайлович, академик РАЕН, кандидат биологических наук,  
председатель совета директоров ЗАО «ГЕНЕРИУМ»  
Адрес: 123317, Москва, ул. Тестовская, 10, 2-й подъезд  
Телефон: (495) 988-4794, доб. 7015  
Факс: (495) 988-4794  
E-mail: generium@generiumzao.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор,  
генеральный директор ЗАО «ГЕНЕРИУМ»  
Адрес: 123317, Москва, ул. Тестовская, 10, 2-й подъезд  
Телефон: (495) 988-4794, доб. 7035  
Факс: (495) 988-4794  
E-mail: dakudlay@generiumzao.ru

Лукьянов Сергей Викторович, доктор медицинских наук,  
начальник медицинского отдела ЗАО «ГЕНЕРИУМ»  
Адрес: 123317, Москва, ул. Тестовская, 10, 2-й подъезд  
Телефон: (495) 988-4794, доб. 7029  
Факс: (495) 988-4794  
E-mail: s.lukyanov@generiumzao.ru

Борозинец Антон Юрьевич, кандидат медицинских наук,  
ведущий специалист медицинского отдела ЗАО «ГЕНЕРИУМ»  
Адрес: 123317, Москва, ул. Тестовская, 10, 2-й подъезд  
Телефон: (495) 988-4794, доб. 7030  
Факс: (495) 988-4794  
E-mail: a.borozinets@generiumzao.ru

# На утверждение