

Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы)

И.Л.Давыдкин¹, В.Ю.Зоренко², Т.А.Андреева³, В.Н.Константинова³, О.Э.Залепухина³, Н.И.Климова³, Г.В.Мишин², А.В.Кречетова², И.В.Куртов¹, М.С.Шамина¹, Е.С.Фатенкова¹, О.А.Гусьякова¹, А.М.Шустер⁴, Д.А.Кудлай⁴, С.В.Лукьянов⁴, А.Ю.Борозинец⁴

¹НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, Самара, Российская Федерация;

²Гематологический научный центр Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

³Городская поликлиника №37, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁴ЗАО «ГЕНЕРИУМ», Москва, Российская Федерация

Изучены эффективность и безопасность нового отечественного рекомбинантного фактора IX – FIX (нонаког альфа, Иннонафактор®, ЗАО «ГЕНЕРИУМ») в лечении по требованию 18 больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В. Пациенты согласно рандомизации были разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы ($n = 9$) получали препарат Иннонафактор, 2-й группы – препарат Октапейн Ф® (“Octapharma pharmazeutika produktionsges mbH”, Австрия). В 1-й группе было 6 пациентов с тяжелой формой гемофилии В (активность FIX менее 1%) и 3 пациента со среднетяжелой формой заболевания (активность FIX 1–5%), во 2-й группе – 4 пациента с тяжелой формой гемофилии В (активность FIX менее 1%) и 5 пациентов со среднетяжелой формой заболевания (активность FIX 1–4%). За период наблюдения (13 ± 1 нед) у пациентов 1-й группы было зарегистрировано 64 геморрагических эпизода, из них 51 (79,7%) легких и 13 (20,3%) среднетяжелых. У пациентов 2-й группы было зарегистрировано 70 геморрагических эпизодов, из них 4 (5,7%) легких, 65 (92,9%) среднетяжелых и 1 (1,4%) тяжелый. Среднее количество эпизодов кровотечений у пациентов 1-й группы ($7,11 \pm 3,72$) оказалось чуть меньше, чем у пациентов 2-й группы ($7,78 \pm 5,22$; $p > 0,05$). Средняя суммарная длительность кровотечений и средняя длительность одного эпизода кровотечения были меньше у пациентов 1-й группы ($9,44 \pm 5,53$ против $13,78 \pm 15,39$ дня и $1,3 \pm 0,43$ против $1,65 \pm 1,38$ дня), различия оказались статистически незначимы для обоих показателей ($p > 0,05$). Подавляющее большинство кровотечений было купировано 1–2 введениями препаратов: 64 (100%) эпизода в 1-й группе и 67 (95,71%) эпизодов во 2-й группе, различия между группами оказались статистически незначимыми ($p = 0,512$). Среднее количество введений препарата для купирования одного геморрагического эпизода оказалось меньше в 1-й группе ($1,06 \pm 0,08$ против $1,39 \pm 0,89$), но различия оказались статистически незначимыми ($p = 0,96$). Пациентам 1-й группы за весь период наблюдения в среднем потребовалось меньше введений препарата для купирования кровотечений ($7,56 \pm 3,91$), чем пациентам 2-й группы ($11,56 \pm 11,2$), однако различия оказались статистически незначимыми ($p = 0,859$). Среднее количество препарата для купирования одного эпизода кровотечения в 1-й группе оказалось меньше ($3346,01 \pm 801,51$ МЕ), чем во 2-й группе ($4264,38 \pm 2987,58$ МЕ; $p > 0,05$). Среднее количество препарата для купирования всех эпизодов кровотечений у одного больного в 1-й группе было меньше ($23\ 222,22 \pm 11\ 659,52$ МЕ), чем во 2-й группе ($35\ 722,22 \pm 34\ 726,71$ МЕ; $p = 0,929$). Среднее значение максимальной оценки степени выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале во время эпизодов кровотечений у пациентов 1-й группы ($5,5 \pm 1,6$ балла) статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя у пациентов 2-й группы ($5,38 \pm 1,19$ балла; $p = 0,914$). Таким образом, исследование показало, что Иннонафактор эффективен для остановки кровотечений у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В, результаты его применения сопоставимы с результатами использования препарата Октапейн Ф. Препарат Иннонафактор является безопасным, а его использование не сопровождается токсическими, тромбогенными, иммуногенными и аллергическими реакциями.

Ключевые слова: гемофилия В, рекомбинантный препарат фактора IX, Иннонафактор, Октапейн Ф, лечение по требованию, эффективность, безопасность

Efficacy and safety of Innonafactor in on-demand treatment of patients with severe and moderate hemophilia B: Results of part 2 of phase II–III clinical trial

I.L.Davydkin¹, V.Yu.Zorenko², T.A.Andreeva³, V.N.Konstantinova³, O.E.Zalepukhina³, N.I.Klimova³, G.V.Mishin², A.V.Krechetova², I.V.Kurtov¹, M.S.Shamina¹, E.S.Fatenkova¹, O.A.Gusyakova¹, A.M.Shuster⁴, D.A.Kudlai⁴, S.V.Lukyanov⁴, A.Yu.Borozinets⁴

¹Institute of Hematology, Transfusiology, and Intensive Care, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation;

²Hematological Center, Moscow, Russian Federation;

³Municipal Health Center No. 37, St. Petersburg, Russian Federation;

⁴GENERIUM, Moscow, Russian Federation

The efficacy and safety of a new Russian recombinant factor IX – FIX (nonacog alpha, Innonafactor®, GENERIUM) are evaluated in 18 patients with severe and moderate hemophilia B, receiving on-demand therapy. The patients were divided at random into 2 groups: group 1 (9 patients) received Innonafactor, group 2 (9 patients) received Octanine F® (Octapharma pharmazeutika produktionsges GmbH, Austria). Group 1 consisted of 6 patients with severe hemophilia B (FIX activity below 1%) and 3 patients with moderate hemophilia B (FIX activity 1–5%). Group 2 consisted of 4 patients with severe hemophilia B (FIX activity below 1%) and 5 patients with moderate hemophilia B (FIX activity 1–4%). A total of 64 bleeding episodes were recorded in group 1 patients over the period of observation (13 ± 1 weeks), 51 (79.7%) of these mild and 13 (20.3%) moderate. Group 2 patients had 70 bleeding episodes: 4 (5.7%) mild, 65 (92.2%) moderate, and 1 (1.4%) severe. The mean number of bleeding episodes in group 1 patients (7.11 ± 3.72) was slightly less than in group 2 patients (7.78 ± 5.22; $p > 0.05$). The mean summary duration of bleeding episodes and the mean duration of one bleeding episode were less in group 1 patients (9.44 ± 5.53 vs. 13.78 ± 15.39 days and 1.3 ± 0.43 vs. 1.65 ± 1.38 days), the differences were negligible for both parameters ($p > 0.05$). The overwhelming majority of bleeding episodes were arrested by one or two drug injections: 64 (100%) episodes in group 1 and 67 (95.7%) in group 2, the difference between the groups was negligible ($p = 0.512$). The mean number of drug injections needed to arrest a bleeding episode was less in group 1 (1.06 ± 0.08 vs. 1.39 ± 0.89), the difference between the groups was negligible ($p = 0.96$). Group 1 patients were in need of lesser number of injections of the drug to arrest bleeding episodes (7.56 ± 3.91) than group 2 patients (11.56 ± 11.1), though the difference was negligible ($p = 0.859$). The mean drug dose arresting one bleeding episode was less in group 1 (3346.1 ± 801.51 IU) than in group 2 (4264.38 ± 2987.58 IU; $p > 0.05$). The mean drug amount needed for arresting all bleeding episodes in 1 patient was less in group 1 than in group 2 (23 222.22 ± 11 659.52 vs. 35 722.22 ± 34 726.71 IU; $p = 0.929$). The mean maximum intensity of the painful syndrome according to visual analog scale in group 1 (5.5 ± 1.6 points) differed negligibly from the value in group 2 patients (5.38 ± 1.19 points; $p = 0.914$). Hence, Innonafactor effectively arrested bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B, its efficacy comparable with that of Octanine F. Innonafactor proved to be a safe drug, its use involving no toxic, thrombogenic, immunogenic, or allergic reactions.

Key words: hemophilia B, recombinant factor IX, Innonafactor, Octanine F, on-demand treatment, efficacy, safety

Мы продолжаем серию публикаций, посвященных применению отечественного рекомбинантного фактора свертывания крови IX – rFIX (нонаког альфа, Иннонафактор®, ЗАО «ГЕНЕРИУМ»). 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 тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (II–III фаза) (протокол №КИ-14/11) состояло из двух частей. Дизайн исследования представлен на рисунке. В ходе 1-й части исследования указанные препараты назначали в режиме профилактики, в ходе 2-й части исследования – по требованию. Результаты 1-й части исследования были опубликованы ранее [1]. В данной статье мы приводим результаты 2-й части указанного исследования.

Пациенты и методы

Исследование проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.), Федеральным законом РФ от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утвержден приказом Федерального агентства по техничес-

кому регулированию и метрологии от 27.09.2005 №232-ст), приказом Минздрава России от 19.06.2003 №266 «Об утверждении Правил клинической практики в РФ» и другими действующими нормативно-правовыми документами.

Каждый пациент до начала исследования 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 (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).

Продолжительность 2-й части исследования для каждого пациента, не включая период скрининга, составляла 13 ± 1 нед (3 мес).

Спонсор исследования – ЗАО «ГЕНЕРИУМ».

В связи с отсутствием на российском рынке оригинального препарата наонакога альфа (Бенефикс®, «Вайет Фарма С.А.», Испания) в качестве препарата сравнения использовали плазматический FIX – pdFIX (Октанайн Ф), поскольку данный препарат включен в Национальный стандарт РФ [2] 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, регист-

Для корреспонденции:

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

Статья поступила 21.05.2015 г., принята к печати 22.06.2015 г.

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 | 3 | 7 |
| СамГМУ Минздрава России (Самара) | 2 | 3 | 5 |

рацию показателей жизненно важных функций – артериального давления (АД), температуры тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхания (ЧД), определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), активности FIX, титра ингибитора к FIX, концентрации D-димера, комплекса тромбин–анти тромбин (кТАТ), 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 сут.

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;
- наличие не менее одного эпизода кровотечения за последние 6 нед.

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 $100,0 \times 10^9/л$);
- наличие признаков существующих или недавних тромбозов, фибринолиза или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- наличие ВИЧ, подтвержденное выявлением АТ по результатам иммуноферментного анализа;
- повышенная чувствительность к наокагу альфа или препарату Октанайн 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 HBV и HCV (активность трансаминаз, превышающая в 5 раз верхнюю границу нормы);

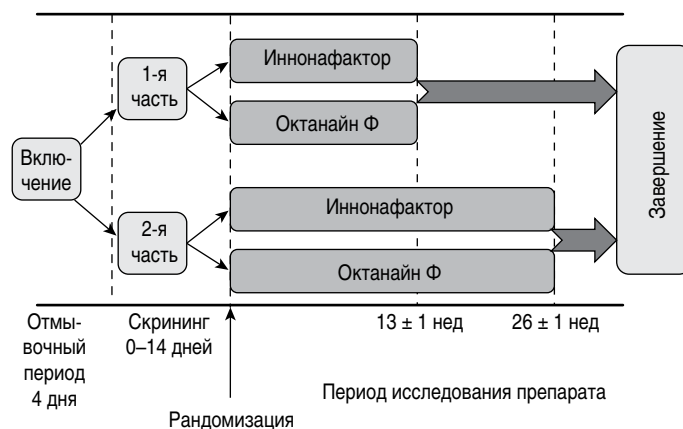


Рисунок. Дизайн исследования.

- 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.

Для участия во 2-й части исследования были отобраны 19 больных гемофилией В, однако на этапе скрининга 1 больной отказался от дальнейшего участия в исследовании. Таким образом, во 2-ю часть исследования были включены 18 больных со среднетяжелой (n = 8, активность FIX 1–5%) 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) – Октанайн Ф (см. рисунок; см. табл. 1).

Для купирования возникающих кровотечений Иннонафактор или Октанайн Ф вводили внутривенно струйно медленно (в течение 2–5 мин). Разовую дозу и кратность введения рассчитывали с учетом тяжести и локализации кровотечения и необходимого повышения активности FIX по общепринятым для рекомбинантных и плазматических факторов свертывания крови формулам [2, 3]:

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

$$\text{Необходимое количество препарата (в МЕ)} = \frac{\text{Масса тела (в кг)} \times \text{Необходимое повышение активности FIX (\% или МЕ/дл)} \times 0,8 \text{ (МЕ/кг на МЕ/дл)}}{\text{Активность FIX (\% или МЕ/дл)}} \quad (2)$$

Использование разных формул для расчета доз исследуемых препаратов обусловлено тем, что существует различие в степени наблюдаемого восстановления активности (in vivo recovery) FIX в плазме крови [4–9]. Введение 1 МЕ pdFIX 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 наонакога 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.

Пациенты получали лечение в домашних условиях и в течение всего периода исследования вели дневник, в котором фиксировали все случаи кровотечений, оценивали их тяжесть, отмечали количество введений препарата

(Иннонафактор или Октапейн Ф), которое потребовалось для купирования кровотечения, а также оценивали выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, от 0 до 10 баллов). После окончания исследования (13 ± 1 нед) проводили обследование пациентов, аналогичное тому, которое выполняли на этапе скрининга, за исключением определения МНО, АТ к ВИЧ, HBV и HCV.

Основным критерием эффективности препаратов являлось количество введений препарата для купирования одного эпизода кровотечения с учетом его степени тяжести (например, при легких и среднетяжелых кровотечениях 70% и более эпизодов кровотечений должны купироваться после однократного введения препарата, 20 ± 3% эпизодов – после повторного введения препарата, 10 ± 3% эпизодов – после 3 введений препарата), дополнительными критериями – количество введений препарата для купирования кровотечений за весь период наблюдения, среднее количество препарата для купирования одного эпизода кровотечения, степень выраженности болевого синдрома по ВАШ.

Оценку безопасности препаратов проводили на основании следующих критериев:

- частота и тяжесть нежелательных явлений, связанных с применением препаратов;
- частота тромбоэмболических 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, температуры 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 – χ^2 -критерий. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

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. Средняя масса тела пациентов 1-й группы (78,78 ± 22,03 кг) была несколько меньше, чем пациентов 2-й группы (83,22 ± 16,73 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.

Таблица 2. Характеристики пациентов, включенных в исследование

| Показатель | Группа пациентов | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------|-----------------------------|------|
| | 1-я (Иннонафактор) (n = 9) | | 2-я (Октапейн Ф) (n = 9) | |
| | абс. | % | абс. | % |
| Возраст, годы: | | | | |
| средний ($M \pm SD$) | 34,67 ± 11,46 | | 35,33 ± 12,66 | |
| медиана | 33 | | 34 | |
| разброс | 20–53 | | 19–58 | |
| Масса тела, кг: | | | | |
| средняя ($M \pm SD$) | 78,78 ± 22,03 | | 83,22 ± 16,73 | |
| медиана | 87 | | 80 | |
| разброс | 55–120 | | 60–108 | |
| индекс массы тела, кг/м ² | 25,99 ± 6,81 | | 26,74 ± 5,76 | |
| Длительность симптомов гемофилии В, годы: | | | | |
| средняя ($M \pm SD$) | 34,11 ± 11,41 | | 34,89 ± 13,12 | |
| медиана | 34 | | 35 | |
| Давность диагноза, годы: | | | | |
| средняя ($M \pm SD$) | 31,22 ± 11,70 | | 33,11 ± 13,37 | |
| медиана | 27 | | 32 | |
| Степень тяжести гемофилии В: | | | | |
| тяжелая | 6 | 66,7 | 4 | 44,4 |
| среднетяжелая | 3 | 33,3 | 5 | 55,6 |
| Частота обострений геморрагического синдрома: | | | | |
| 1 раз в неделю и более | 1 | 11,1 | 2 | 22,2 |
| 1 раз в месяц и более | 8 | 88,9 | 7 | 77,8 |
| Гемофилическая артропатия (скрининг) | 6 | 66,7 | 8 | 88,9 |
| АТ к HCV (скрининг) | 5 | 55,6 | 6 | 66,7 |
| АТ к HBV (скрининг) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| АТ к ВИЧ (скрининг) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Артериальная гипертензия (скрининг) | 3 | 33,3 | 1 | 11,1 |
| Аллергические реакции в анамнезе | 4 | 44,4 | 3 | 33,3 |
| Предшествующая терапия: | | | | |
| pdFIX и rFIX | 3 | 33,3 | 5 | 55,6 |
| pdFIX | 6 | 66,7 | 4 | 44,4 |
| Длительность периода от последнего применения препарата до включения в исследование, дни: | | | | |
| средняя ($M \pm SD$) | 11,78 ± 10,45 | | 10,44 ± 9,37 | |
| медиана | 8 | | 6 | |
| разброс | 5–38 | | 5–34 | |
| Оперативные вмешательства в анамнезе | 0 | 0 | 1 | 11,1 |

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 незначительно преобладали пациенты с тяжелой формой гемофилии В (66,7%), а во 2-й группе – со среднетяжелой формой гемофилии В (55,6%).

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

Гемофилическая артропатия, включающая деформирующий артроз крупных суставов, была выявлена у 6 (66,7%) пациентов 1-й группы и у 8 (88,9%) пациентов 2-й группы. Наиболее часто регистрировалось поражение обоих коленных суставов, реже – локтевых и голеностопных суставов. Поражение тазобедренного сустава было выявлено только у одного больного.

АТ к HCV были выявлены у 5 (55,5%) пациентов 1-й группы и у 6 (66,7%) пациентов 2-й группы. АТ к HBV и ВИЧ не выявлены.

Артериальную гипертензию в 3 раза чаще регистрировали у пациентов 1-й группы (33,3 против 11,1%). У одного пациента из 2-й группы по данным ЭКГ была выявлена синусовая аритмия; у другого пациента из этой же группы была выявлена миопия.

Аллергические реакции в анамнезе на введение препаратов также несколько чаще наблюдались у пациентов 1-й группы (44,4 против 33,3%) и в основном были связаны с введением свежзамороженной плазмы или криопреципитата.

Доля пациентов, которые до включения в исследование получали rFIX и pdFIX, была меньше в 1-й группе (33,3 против 55,6%). Средняя продолжительность периода с момента последнего применения препарата до включения в исследование была чуть больше в 1-й группе (11,78 ± 10,45 против 10,44 ± 9,37 дня).

Оперативные вмешательства в анамнезе по причине проявлений и для лечения осложнений геморрагического синдрома проводились только одному (11,1%) пациенту 2-й группы – синовэктомия левого коленного сустава и вскрытие гематомы левой голени.

Показатели фармакокинетики и фармакодинамики

Во время проведения скрининга у пациентов обеих групп были выявлены выраженная гипокоагуляция и низкая активность FIX. В конце исследования (13 ± 1 нед, после отмывочного периода продолжительностью не менее 4 сут) указанные изменения сохранялись (табл. 3).

У всех пациентов, включенных в исследование, в обеих группах значение МНО на этапе скрининга было в пределах нормы, что исключало наличие у пациентов наследственной или приобретенной геморрагической коагулопатии другого генеза, не связанной с гемофилией В (см. табл. 3).

Характеристика геморрагических эпизодов

Количество зарегистрированных эпизодов кровотечений у пациентов обеих групп представлено в табл. 4. В общей сложности у пациентов 1-й группы было зарегистрировано

64 геморрагических эпизода, из них 51 (79,7%) легких и 13 (20,3%) среднетяжелых, 52 (81,25%) спонтанных и 12 (18,75%) посттравматических. Среднее количество эпизодов у пациентов этой группы составило 7,11 ± 3,72 (табл. 5).

У пациентов 2-й группы в общей сложности было зарегистрировано 70 геморрагических эпизодов, из них 4 (5,7%) легких, 65 (92,9%) среднетяжелых и 1 (1,4%) тяжелый, 53 (75,7%) спонтанных и 17 (24,3%) посттравматических. Среднее количество эпизодов у пациентов этой группы составило 7,78 ± 5,22 (см. табл. 5). Таким образом, среднее количество эпизодов кровотечений у пациентов 1-й группы было чуть меньше, чем у пациентов 2-й группы ($p > 0,05$).

Таблица 3. Значения АЧТВ, активности FIX и МНО на этапе скрининга и в конце исследования

| Показатель | Скрининг | В конце исследования (13 ± 1 нед, после отмывочного периода продолжительностью не менее 4 сут) |
|---------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АЧТВ, с: | | |
| 1-я группа (Иннонафактор) | 74,66 ± 15,06 | 72,09 ± 16,76 |
| 2-я группа (Октанайн Ф) | 82,51 ± 24,35 | 82,03 ± 32,62 |
| Активность FIX, %: | | |
| 1-я группа (Иннонафактор) | 2,39 ± 1,52 | 3,18 ± 1,69 |
| 2-я группа (Октанайн Ф) | 1,97 ± 1,36 | 2,59 ± 1,55 |
| МНО: | | |
| 1-я группа (Иннонафактор) | 1,02 ± 0,11 | Не определяли |
| 2-я группа (Октанайн Ф) | 0,98 ± 0,055 | Не определяли |

Таблица 4. Количество эпизодов кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В, получавших препараты Иннонафактор и Октанайн Ф по требованию

| Количество эпизодов кровотечений | Группа пациентов | |
|----------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| | 1-я (Иннонафактор) (n = 9) | 2-я (Октанайн Ф) (n = 9) |
| 2 | 0 | 2 |
| 3 | 1 | 0 |
| 4 | 1 | 1 |
| 5 | 2 | 1 |
| 6 | 2 | 1 |
| 9 | 1 | 0 |
| 10 | 0 | 1 |
| 12 | 0 | 2 |
| 13 | 2 | 0 |
| 17 | 0 | 1 |

Таблица 5. Характеристика кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В, получавших препараты Иннонафактор и Октанайн Ф по требованию

| Показатель | Группа пациентов | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| | 1-я (Иннонафактор) (n = 9) | 2-я (Октанайн Ф) (n = 9) |
| Количество кровотечений: | | |
| общее | 64 | 70 |
| среднее ($M \pm SD$) у одного больного | 7,11 ± 3,72 | 7,78 ± 5,22 |
| | 3–13 | 2–17 |
| Тяжесть кровотечений: | | |
| легкие | 13 | 4 |
| средней тяжести | 51 | 65 |
| тяжелые | 0 | 1 |
| Характер кровотечений: | | |
| спонтанные | 52 | 53 |
| посттравматические | 12 | 17 |
| Средняя длительность всех эпизодов кровотечений за период наблюдения ($M \pm SD$), дни | | |
| | 9,44 ± 5,53 | 13,78 ± 15,39 |
| Средняя длительность одного эпизода кровотечения ($M \pm SD$), дни | | |
| | 1,3 ± 0,43 | 1,65 ± 1,38 |

Суммарная длительность кровотечений у пациентов 1-й группы варьировала от 3 до 21 дня и в среднем составила $9,44 \pm 5,53$ дня. Средняя длительность одного эпизода кровотечений составила $1,3 \pm 0,43$ дня.

Суммарная длительность кровотечений у пациентов 2-й группы варьировала от 2 до 51 дня и в среднем составила $13,78 \pm 15,39$ дня, что оказалось на 45,9% больше, чем в 1-й группе. Средняя длительность одного эпизода кровотечения составила $1,65 \pm 1,38$ дня, что оказалось на 26,9% больше, чем в 1-й группе.

Эффективность

В 1-й группе пациентов однократное введение препарата Иннонафактор привело к купированию кровотечения в 60 (93,75%) случаях (во всех случаях легкого кровотечения и в 47, или 92,2%, случаях среднетяжелого кровотечения), двукратное введение препарата – в 4 (6,25%) случаях. Во 2-й группе пациентов однократного введения препарата Октаин Ф было достаточно для купирования кровотечения в 59 (84,28%) случаях (во всех случаях легкого кровотечения и в 55, или 84,6%, случаях среднетяжелого кровотечения), двукратного введения препарата – в 8 (11,43%) случаях (12,3% случаях среднетяжелого кровотечения), для купирования одного (1,43%) эпизода среднетяжелого кровотечения потребовалось 3 введения, для купирования еще одного

(1,43%) эпизода среднетяжелого кровотечения – 4 введения, и в одном (1,43%) случае тяжелое кровотечение остановилось только после 22 введений препарата Октаин Ф (табл. 6). Таким образом, подавляющее большинство кровотечений было купировано 1–2 введениями препаратов: 64 (100%) эпизода в 1-й группе и 67 (95,71%) эпизодов во 2-й группе, различия между группами оказались статистически незначимыми ($p = 0,512$).

Среднее количество введений препарата для купирования одного геморрагического эпизода оказалось меньше в 1-й группе ($1,06 \pm 0,08$ против $1,39 \pm 0,89$), но различия оказались статистически незначимы ($p = 0,96$).

Что касается дополнительных критериев эффективности, то пациентам 1-й группы за весь период наблюдения в среднем потребовалось меньше введений препарата для купирования кровотечений ($7,56 \pm 3,91$), чем пациентам 2-й группы ($11,56 \pm 11,2$), однако различия оказались статистически незначимыми ($p = 0,859$). Среднее количество препарата для купирования одного эпизода кровотечения в 1-й группе оказалось меньше ($3346,01 \pm 801,51$ МЕ), чем во 2-й группе ($4264,38 \pm 2987,58$ МЕ; $p > 0,05$). Среднее количество препарата для купирования всех эпизодов кровотечений у одного больного в 1-й группе было меньше ($23\,222,22 \pm 11\,659,52$ МЕ), чем во 2-й группе ($35\,722,22 \pm 34\,726,71$ МЕ; $p = 0,929$). Среднее значение максимальной оценки степени выраженности болевого синдрома по ВАШ во время эпизодов кровотечений у пациентов 1-й группы ($5,5 \pm 1,6$ балла) статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя у пациентов 2-й группы ($5,38 \pm 1,19$ балла; $p = 0,914$; табл. 7). На фоне лечения в обеих группах происходило снижение выраженности боли до 0 баллов – в течение $1,06 \pm 0,08$ дня в 1-й группе и в течение $1,39 \pm 0,89$ дня во 2-й группе, что косвенно может свидетельствовать о сходной эффективности препаратов Иннонафактор и Октаин Ф в лечении гемофилической артропатии.

Безопасность

В процессе лечения препаратами Иннонафактор и Октаин Ф каких-либо значимых изменений в объективном статусе пациентов не наблюдалось, показатели функции жизненно важных органов оставались стабильными.

У 3 пациентов 1-й группы, у которых исходно наблюдалась артериальная гипертензия, к моменту окончания исследования АД несколько снизилось, но в целом оставалось выше 140/90 мм рт. ст., у одного пациента из 2-й группы АД оставалось стабильно повышенным – 140/90 мм рт. ст.

Во время проведения скрининга и последующего обследования в конце исследования средние значения показателей общего анализа крови не выходили за пределы нормальных значений в обеих группах. Выявленные у отдельных пациентов изменения в общем анализе крови в конце исследования были расценены как нежелательные явления легкой степени.

На этапе скрининга у пациентов 2-й группы среднее значение активности аланинаминотрансферазы ($53,31 \pm 42,23$ МЕ/л) несколько превышало верхнюю границу нормы и оставалось повышенным к концу исследования ($49,5 \pm 46,42$ МЕ/л). Средние значения остальных показателей биохимического анализа крови на этапе скрининга и в конце исследования

Таблица 6. Эффективность препаратов Иннонафактор и Октаин Ф у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (основной критерий эффективности)

| Количество введений препарата | Количество купированных эпизодов кровотечений Иннонафактор (n = 64) | | Октаин Ф (n = 70) | |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------|-------------------|-------|
| | абс. | % | абс. | % |
| 1 | 60 | 93,75 | 59 | 84,28 |
| 2 | 4 | 6,25 | 8 | 11,43 |
| 3 | 0 | 0 | 1 | 1,43 |
| 4 | 0 | 0 | 1 | 1,43 |
| 22 | 0 | 0 | 1 | 1,43 |

Таблица 7. Эффективность препаратов Иннонафактор и Октаин Ф у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (дополнительные критерии эффективности)

| Показатель | Группа пациентов | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | 1-я (Иннонафактор) (n = 9) | 2-я (Октаин Ф) (n = 9) |
| Среднее количество введений препарата для купирования кровотечений за весь период наблюдения | $7,56 \pm 3,91$ | $11,56 \pm 11,2$ |
| Среднее количество препарата для купирования одного эпизода кровотечения (M ± SD), МЕ | $3346,01 \pm 801,51$ | $4264,38 \pm 2987,58$ |
| Среднее количество препарата для купирования всех эпизодов кровотечения у одного больного (M ± SD), МЕ | $23\,222,22 \pm 11\,659,52$ | $35\,722,22 \pm 34\,726,71$ |
| Среднее значение максимальной оценки степени выраженности болевого синдрома по ВАШ во время эпизодов кровотечений, баллы | $5,5 \pm 1,6$ | $5,38 \pm 1,19$ |

не выходили за пределы нормальных значений в обеих группах. Выявленные у отдельных пациентов изменения в биохимическом анализе крови в конце исследования были расценены как нежелательные явления легкой степени.

На этапе скрининга нормальные показатели общего анализа мочи были выявлены у 3 пациентов 1-й группы и у 5 пациентов 2-й группы, незначительные изменения – у 3 пациентов 1-й группы и у 2 пациентов 2-й группы, выраженные (клинически значимые) изменения – у 3 пациентов 1-й группы и у 2 пациентов 2-й группы. К концу исследования нормальные показатели общего анализа мочи регистрировались у 5 пациентов 1-й группы и у 3 пациентов 2-й группы, незначительные изменения в общем анализе мочи – у 2 пациентов 1-й группы и у 3 пациентов 2-й группы, выраженные (клинически значимые) изменения – у 2 пациентов 1-й группы и у 3 пациентов 2-й группы. Выявленные у отдельных пациентов изменения в общем анализе мочи в конце исследования были расценены как нежелательные явления легкой степени.

На этапе скрининга незначительные изменения на ЭКГ были зарегистрированы у 5 пациентов 1-й группы и у 6 пациентов 2-й группы, включая одного пациента с синусовой аритмией с ЧСС 56–75 ударов в 1 мин, выраженные (клинически значимые) изменения в виде синусовой тахикардии с ЧСС 129 ударов в 1 мин на фоне артериальной гипертензии – у одного пациента 1-й группы. К концу исследования число пациентов с небольшими отклонениями на ЭКГ в обеих группах не изменилось – 5 и 6 пациентов соответственно. У одного пациента 1-й группы сохранялись выраженные (клинически значимые) изменения на ЭКГ в виде синусовой тахикардии с ЧСС 110 ударов в 1 мин на фоне артериальной гипертензии, которая была отнесена к проявлению сопутствующего заболевания и не являлась нежелательным явлением.

На этапе скрининга средняя концентрация D-димера была нормальной в обеих группах. При повторном исследовании (13 ± 1 нед) нормальные значения концентрации D-димера (более 500 мкг/л) сохранялись в обеих группах, несмотря на незначительное повышение среднего значения исследуемого параметра в 1-й группе и его незначительное снижение во 2-й группе (табл. 8).

Исходно средняя концентрация кТАТ также была нормальной в обеих группах. При повторном исследовании было зарегистрировано повышение средней концентрации кТАТ выше верхней границы нормы как в 1-й, так и во 2-й группах. Данное повышение концентрации кТАТ было расценено как клинически незначимое, поскольку не сопровождалось клиническими проявлениями и повышением остальных показателей тромбогенности.

На этапе скрининга средняя концентрация рF1 + 2 была нормальной в обеих группах. При повторном исследовании было выявлено снижение средней концентрации рF1 + 2 в обеих группах, однако ее значения не выходили за пределы нормы.

Таким образом, в ходе исследования не выявлено клинически значимых изменений концентрации D-димера, кТАТ и рF1 + 2 в обеих группах. Средние значения концентрации D-димера и рF1 + 2 были в пределах нормы в конце исследования, что свидетельствует о низком риске тромбооб-

разования при лечении препаратами Иннонафактор и Октанайн Ф.

В ходе исследования были зарегистрированы 16 нежелательных явлений у 10 пациентов: 8 нежелательных явлений у 4 пациентов 1-й группы и 8 нежелательных явлений у 6 пациентов 2-й группы. Подавляющее большинство (13, или 81,25%) нежелательных явлений были лабораторными. Весь спектр зарегистрированных нежелательных явлений за анализируемый период представлен в табл. 9. Большинство нежелательных явлений (14, или 87,5%) были несерьезными и легкими. У одного пациента 2-й группы были зарегистрированы 2 серьезных нежелательных явления средней степени тяжести – множественные гематомы лица и сотрясение головного мозга, по поводу которых пациент был госпитализирован.

Связь большинства нежелательных явлений с введением препаратов была расценена как сомнительная – 62,5% случаев в обеих группах, 75% случаев в 1-й группе и 50% случаев во 2-й группе; в 4 (25%) случаях связь была расценена как условная; в 2 (12,5%) случаях развития серьезного нежелательного явления связь не подлежала классификации. Нежелательные явления, которые могли иметь определенную, вероятную и

Таблица 8. Показатели тромбогенности на этапе скрининга и в конце исследования

| Показатель | Скрининг | В конце исследования (13 ± 1 нед) |
|---------------------------|-----------------|-----------------------------------|
| D-димер, мкг/л: | | |
| 1-я группа (Иннонафактор) | 229,11 ± 310,05 | 299,78 ± 322,02 |
| 2-я группа (Октанайн Ф) | 189,06 ± 232,29 | 158,17 ± 177,5 |
| кТАТ, мкг/л | | |
| 1-я группа (Иннонафактор) | 3,481 ± 1,88 | 8,72 ± 8,73 |
| 2-я группа (Октанайн Ф) | 3,93 ± 2,96 | 6,02 ± 3,79 |
| рF1 + 2, пмоль/л: | | |
| 1-я группа (Иннонафактор) | 170,11 ± 135,04 | 70,71 ± 43,88 |
| 2-я группа (Октанайн Ф) | 138,67 ± 62,85 | 113,67 ± 43,27 |

Таблица 9. Нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В, получавших Иннонафактор и Октанайн Ф

| Нежелательные явления | Группа пациентов | | | | Всего | |
|------------------------------------------|----------------------------|------|--------------------------|------|-------|------|
| | 1-я (Иннонафактор) (n = 9) | | 2-я (Октанайн Ф) (n = 9) | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Общее количество | 8 | 100 | 8 | 100 | 16 | 100 |
| Клинические: | | | | | | |
| сотрясение головного мозга | 0 | 0 | 1 | 12,5 | 1 | 6,25 |
| множественные гематомы лица | 0 | 0 | 1 | 12,5 | 1 | 6,25 |
| острое респираторное заболевание | 0 | 0 | 1 | 12,5 | 1 | 6,25 |
| Лабораторные: | | | | | | |
| лейкоцитоз | 1 | 12,5 | 1 | 12,5 | 2 | 12,5 |
| лимфоцитопения | 1 | 12,5 | 0 | 0 | 1 | 6,25 |
| эозинофилия | 1 | 12,5 | 1 | 12,5 | 2 | 12,5 |
| повышение СОЭ | 1 | 12,5 | 0 | 0 | 1 | 6,25 |
| гиперпротеинемия | 1 | 12,5 | 0 | 0 | 1 | 6,25 |
| гиперурикемия | 1 | 12,5 | 0 | 0 | 1 | 6,25 |
| повышение концентрации общего билирубина | 1 | 12,5 | 0 | 0 | 1 | 6,25 |
| повышение активности АСТ | 0 | 0 | 1 | 12,5 | 1 | 6,25 |
| снижение сывороточного железа | 0 | 0 | 1 | 12,5 | 1 | 6,25 |
| гематурия | 1 | 12,5 | 1 | 12,5 | 2 | 12,5 |

СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Таблица 10. 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 | 6 | 75 | 4 | 50 | 10 | 62,5 |
| Условная | 2 | 25 | 2 | 25 | 4 | 25 |
| Не подлежащая классификации | 0 | 0 | 2 | 25 | 2 | 12,5 |
| Итого... | 8 | 100 | 8 | 100 | 16 | 100 |

возможную связь с введением какого-либо из препаратов, в ходе исследования не зарегистрированы (табл. 10).

Дополнительное медикаментозное лечение и другие лечебные мероприятия проводили только одному пациенту с серьезными нежелательными явлениями в период госпитализации.

Все нежелательные явления закончились без последствий.

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.

На этапе скрининга у всех пациентов титр ингибитора к FIX был равен 0. В конце исследования ингибитор не выявлен ни у одного пациента, что свидетельствует о низкой иммуногенности препаратов Иннонафактор и Октанайн Ф.

Тромбоэмболических осложнений и аллергических реакций в ходе исследования не зарегистрировано.

Выводы

1. Применение препарата Иннонафактор в стандартных дозах при лечении развившихся геморрагических эпизодов у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В эффективно и сопоставимо с результатами использования препарата Октанайн Ф.

2. Использование препарата Иннонафактор по требованию для остановки возникших кровотечений у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В безопасно и не сопровождается токсическими, тромбогенными, иммуногенными и аллергическими реакциями.

Литература

1. Андреева ТА, Зоренко ВЮ, Давыдкин ИЛ, Константинова ВН, Залепухина ОЭ, Климова НИ и др. 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). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2015;14(1):65-75.
2. Протокол ведения больных. Гемофилия. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2006;3:18-74.
3. Румянцев АГ, Румянцев СА, Чернов ВМ. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
4. White GC 2nd, Beebe A, Nielsen B. Recombinant factor IX. Thromb Haemost. 1997;78(1):261-5.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Lissitchkov T, Matysiak M, Zaviliska 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. Andreeva TA, Zorenko VYu, Davydkin IL, Konstantinova VN, Zalepukhina OE, Klimova NI, et al. 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. Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology. 2015;14(1):65-75. (In Russian).
2. Протокол ведения больного. Гемофилия. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2006;3:18-74. (In Russian).
3. Rumyantsev AG, Rumyantsev SA, Chernov VM. Gemofiliya v praktike vrachey razlichnykh spetsial'nostey. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. (In Russian).
4. White GC 2nd, Beebe A, Nielsen B. Recombinant factor IX. Thromb Haemost. 1997;78(1):261-5.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Lissitchkov T, Matysiak M, Zaviliska 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, 4
 Телефон: (495) 612-4392
 Факс: (495) 612-4252
 E-mail: v.zorenko@mail.ru

Андреева Татьяна Андреевна, кандидат медицинских наук, заведующая Городским центром по лечению гемофилии
 Адрес: 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6
 Телефон/Факс: (812) 315-4871
 E-mail: spbhemophilia@mail.ru

Константинова Валерия Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог Городского центра по лечению гемофилии
Адрес: 191186, Россия, 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, Россия, 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, Россия, 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, 4
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, 4
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

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 РАН, 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