

Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Иннонафактор (результаты I фазы клинического исследования у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В)

В.Ю.Зоренко¹, Г.В.Мишин¹, Т.В.Северова¹, А.М.Шустер², Д.А.Кудлай², С.В.Лукьянов², А.Ю.Борозинец²

¹Гематологический научный центр Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

²ЗАО «ГЕНЕРИУМ», Москва, Российская Федерация

В ходе I фазы клинического исследования изучены фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость нового отечественного рекомбинантного фактора свертывания крови IX – FIX (нонаког альфа, Иннонафактор®, ЗАО «ГЕНЕРИУМ»). После скринингового обследования и отмывочного периода длительностью не менее 4 дней в исследование были включены 12 мужчин в возрасте от 23 до 50 лет с тяжелой ($n = 6$) и среднетяжелой ($n = 6$) формой гемофилии В. Пациентов последовательно включали в 3 группы: в 1-й группе ($n = 3$) Иннонафактор вводили внутривенно медленно однократно в дозе 25 МЕ/кг; во 2-й группе ($n = 6$) – однократно в дозе 50 МЕ/кг, затем после 4 дней наблюдения за клиническим состоянием и контроля лабораторных показателей – однократно в дозе 75 МЕ/кг; в 3-й группе ($n = 3$) – однократно в дозе 100 МЕ/кг. Введение препарата Иннонафактор в дозах 50 и 75 МЕ/кг приводило к нормализации активности FIX и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) уже через 15 мин после введения. Нормальная активность FIX сохранялась в течение не менее 1 ч после введения препарата Иннонафактор в дозе 50 МЕ/кг и в течение 6 ч после введения препарата в дозе 75 МЕ/кг; снижение активности FIX менее 5% наблюдалось не ранее чем через 72 ч после введения обеих доз препарата. Диагностически значимое увеличение АЧТВ наблюдалось только спустя 12 ч после введения препарата в дозе 50 МЕ/кг и спустя 24 ч после введения препарата в дозе 75 МЕ/кг. После однократного применения препарата Иннонафактор в дозе 50 и 75 МЕ/кг происходили быстрое накопление препарата в крови [среднее значение времени достижения максимальной концентрации (C_{\max}) – T_{\max} составило $0,33 \pm 0,13$ ч] с достижением средней C_{\max} в зависимости от введенной дозы ($53,18 \pm 9,79$ МЕ/дл для дозы 50 МЕ/кг и $94,35 \pm 18,47$ МЕ/дл для дозы 75 МЕ/кг) и постепенное его выведение из организма [среднее значение площади под кривой зависимости концентрации FIX в плазме крови от времени исследования ($AUC_{0-96\text{ ч}}$) – $1069,9 \pm 321,1$ МЕ/дл \times ч для дозы 50 МЕ/кг и $1604,2 \pm 389,41$ МЕ/дл \times ч для дозы 75 МЕ/кг, $AUC_{0-\infty}$ – $1125,49 \pm 300,36$ и $1700,82 \pm 369,95$ МЕ/дл \times ч, период полувыведения ($T_{1/2}$) – $24,05 \pm 7,67$ и $25,18 \pm 6,16$ ч соответственно]. Переносимость препарата Иннонафактор была хорошей независимо от введенной дозы. Лимитирующая дозу токсичность не установлена, так как максимально переносимая доза превышает исследуемые дозы препарата Иннонафактор. Однократное применение препарата Иннонафактор в дозах от 25 до 100 МЕ/кг не сопровождалось токсическими, тромбогенными, иммуногенными и аллергическими реакциями.

Ключевые слова: гемофилия В, рекомбинантный фактор свертывания крови IX, наонаког альфа, Иннонафактор®, фармакокинетика, безопасность, переносимость

Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Innonafactor: Results of phase I clinical study in patients with severe and moderate hemophilia B

V.Yu.Zorenko¹, G.V.Mishin¹, T.V.Severova¹, A.M.Shuster², D.A.Kudlai², S.V.Lukyanov², A.Yu.Borozinets²

¹Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation;

²GENERIUM Firm, Moscow, Russian Federation

The pharmacokinetics, safety, and tolerability of a new Russian recombinant factor IX (FIX; nonacog alpha, Innonafactor®, "GENERIUM" Firm) were studied in phase I clinical study. After a screening examination and washing-off period of at least 4 days 12 men aged 23–50 years with severe ($n = 6$) and moderate ($n = 6$) hemophilia B were eligible for the study. The patients were included in 3 groups in succession: in group 1 ($n = 3$) Innonafactor was injected intravenously (slowly) in a single dose of 25 IU/kg; group 2 ($n = 6$) patients received a single dose of 50 IU/kg and after 4 days of clinical observations and laboratory testing a single dose of 75 IU/kg; in group 3 ($n = 3$) the drug was injected in a single dose of 100 IU/kg. Injection of Innonafactor in doses of 50 and 75 IU/kg led to normalization of FIX activity and activated partial thromboplastin time (APTT) as soon as just 15 min after the injection. Normal activity of FIX persisted during at least 1 h after injection of Innonafactor in a dose of 50 IU/kg and during 6 h after the dose of 75 IU/kg; the activity of FIX less than 5% was seen not earlier than 72 h after injection of the drug in both doses. A diagnostically significant increase of APTT was recorded only 12 h after the drug injection in a dose of 50 IU/kg and 24 h after the dose of 75 IU/kg. Innonafactor rapidly accumulated in the blood after a single injection in doses of 50 or 75 IU/kg. The mean time needed to attain the maximum concentration (C_{\max}) – T_{\max} – was 0.33 ± 0.13 h and depended on the drug dose with the mean of 53.18 ± 9.79 IU/dl for the dose of 50 IU/kg and 94.35 ± 18.47 IU/dl for the dose of 75 IU/kg. The drug was then gradually eliminated: the mean area under the curve representing the relationship between plasma FIX concentration and time ($AUC_{0-96\text{ h}}$) was 1069.9 ± 321.1 IU/dl \times h for the dose of 50 IU/kg and 1604.2 ± 389.41 IU/dl \times h for the dose of 75 IU/kg, $AUC_{0-\infty}$ – 1125.49 ± 300.36 and 1700.82 ± 369.95 IU/dl \times h, half-life period ($T_{1/2}$) – 24.05 ± 7.67 and 25.18 ± 6.16 h, respectively. Innonafactor was well tolerated irrespective of the dose. The limiting dose toxicity was not determined, as the maximum tolerable dose was higher than the studied doses of the drug. Innonafactor in a single dose of 25–100 IU/kg caused no toxic, thrombogenic, immunogenic, or allergic reactions.

Key words: hemophilia B, recombinant factor IX, nonacog alpha, Innonafactor®, pharmacokinetics, safety, tolerability

Гемофилия В – врожденное нарушение свертываемости крови, наследуемое по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу и связанное с дефицитом или молекулярными дефектами фактора свертывания крови IX (FIX) [1–3]. Гемофилия В – вторая по частоте форма гемофилии, диагностируется у 1 из 30 000 мальчиков, рожденных живыми, во всех этнических группах [4].

По данным Всемирной федерации гемофилии (World Federation of Hemophilia) в 2012 г. в 109 странах мира насчитывалось 172 373 больных гемофилией, из них у 28 008 (16,2%) была диагностирована гемофилия В [5]. Тяжелая форма заболевания встречается у 30–45% больных [1, 2]. Для гемофилии В характерны спонтанные и обильные посттравматические кровотечения и кровоизлияния разной локализации [1–3]. При отсутствии адекватного лечения заболевание может привести к развитию артропатии, ранней инвалидизации пациента, а в некоторых случаях – к летальному исходу [3, 4, 6–9].

В последние два десятилетия лечение больных гемофилией В значительно улучшилось, что связано с появлением препаратов FIX – сначала плазматических (pdFIX), а затем и рекомбинантных (rFIX). Хотя за это время безопасность pdFIX значительно повысилась благодаря тщательному обследованию доноров и отбору плазмы, использованию многочисленных методов и ступеней очистки и инактивации вирусов [10], все равно существует опасность передачи прионов, некапсулированных вирусов и других неизвестных патогенов с препаратами, получаемыми из плазмы крови [11–15].

Клонирование гена FIX в 1982 г. [16, 17] открыло путь к созданию препаратов с использованием генетически модифицированных клеток яичников китайского хомячка – rFIX. Это стало возможным в 1998 г. [18, 19]. Поскольку в процессе производства rFIX не используются белки животного и человеческого происхождения (в том числе альбумин), конечный продукт не представляет опасности в плане передачи инфекций.

До 2013 г. единственным препаратом rFIX был нонаког альфа (Бенефикс® «Пфайзер», США) [18]. В 2014 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) и Австралийская администрация лекарственных средств (Australian Therapeutic Goods Administration – TGA) одобрили к применению нонаког гамма (BAX326, Rixubis, “Baxter Healthcare Corp.”, США) [20].

Многочисленные публикации свидетельствуют о высокой безопасности и клинической эффективности препаратов rFIX в лечении и профилактике геморрагических эпизодов у больных гемофилией В [20–32].

В РФ в настоящее время в лечении пациентов с гемофилией В используются только препараты pdFIX: Октанайн Ф®

(«Октафарма», Швеция), Иммуни® («Бакстер», Австрия), Аймафикс ДИ® («Кедрион», Италия), Мононайн® (“SCL Behring”, Германия) и др. [33]. Нонаког альфа (Бенефикс®, «Вайет Фарма С.А.», Испания) был зарегистрирован в России с 2002 по 2007 г., однако в страну не поступал. После длительного перерыва препарат был повторно зарегистрирован к применению в РФ в октябре 2011 г., однако до настоящего момента препарат так и не поступил в страну.

В 2011 г. в России был создан отечественный нонаког альфа. Препарат получил название Иннонафактор® (ЗАО «ГЕНЕРИУМ», Россия). Иннонафактор является первым синтезированным в России rFIX и может рассматриваться как отечественное воспроизведенное биологическое лекарственное средство, поскольку имеет аналогичный состав и дозировки с препаратом Бенефикс® («Пфайзер», США).

Иннонафактор представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 55 кД, состоящий из 415 аминокислотных остатков, который продуцируется модифицированной перевиваемой линией клеток яичников китайского хомячка СНО 1Е6, хранящейся во Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов Государственного НИИ генетики и селекции промышленных микроорганизмов (Москва).

С учетом отсутствия опыта широкого применения в РФ зарегистрированного rFIX (нонакога альфа) несомненный интерес представляет проведение клинических исследований отечественного препарата Иннонафактор.

Настоящее исследование проведено с целью оценки фармакокинетических свойств, безопасности и переносимости препарата Иннонафактор после однократного введения разных доз препарата пациентам с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (I фаза, протокол № КИ-13/11).

Задачи исследования у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В:

1. Установить **максимально переносимую дозу** препарата Иннонафактор (в практически возможном диапазоне доз).
2. Изучить **безопасность** однократно вводимых изучаемых доз препарата Иннонафактор.
3. Определить **основные фармакокинетические параметры** препарата Иннонафактор после однократного введения изучаемых доз препарата.
4. Определить влияние однократно введенных изучаемых доз препарата Иннонафактор на **показатели свертываемости крови**.
5. Оценить **степень иммуногенности и выраженности аллергизирующих свойств** однократно введенных изучаемых доз препарата Иннонафактор.

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» № 61-ФЗ от 12.04.2010, 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

Для корреспонденции:

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) 613-2469

Факс: (495) 656-0658

E-mail: v.zorenko@mail.ru

Статья поступила 23.11.2014 г., принята к печати 16.12.2014 г.

№ 266 «Об утверждении Правил клинической практики в РФ» от 19.06.2003 и в других действующих нормативных документах.

Каждый пациент до начала исследования получил информационный листок (ИЛ) пациента с описанием исследования и дал добровольное письменное подтверждение своего согласия на участие в нем.

Исследование выполняли на базе Гематологического научного центра Минздрава России (Москва).

Дата начала исследования – 28.09.2011; дата окончания исследования – 10.03.2012.

Спонсор исследования – ЗАО «ГЕНЕРИУМ».

Для участия в исследовании были отобраны 13 пациентов.

После отмывочного периода длительностью не менее 4 суток (96 ч) проводили скрининговое обследование пациентов, которое включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, измерение артериального давления (АД), температуры тела, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхания (ЧД), определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), активности FIX (FIX:C), титра ингибитора к FIX, концентрации D-димера и титров специфических IgE, IgM к FIX, выполнение общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, определение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), антител (АТ) к вирусам гепатита В (HBV) и С (HCV), запись электрокардиограммы (ЭКГ). Длительность скринингового обследования составляла до 14 суток.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст от 18 до 60 лет;
- тяжелая или среднетяжелая форма гемофилии В (активность FIX менее 1 и 1–5% соответственно);
- отсутствие ингибитора к FIX;
- предшествующее применение препаратов FIX (100 дней введения и более).

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;
- повышенная чувствительность к нонокату альфа;
- 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 печеночных 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 другом клиническом исследовании, а также выход из него в период до 30 дней перед включением в данное исследование.

По результатам скринингового обследования критериям включения в исследование соответствовали 12 из 13 отобранных пациентов; у 1 пациента была выявлена гемофилия А. В исследование были включены 12 мужчин с гемофилией В в возрасте от 23 до 50 лет, из них тяжелая форма заболевания была установлена у 6 пациентов, среднетяжелая форма – у 6 пациентов.

Пациентов последовательно включали в 1-ю, 2-ю и 3-ю группы (рис. 1):

- в 1-й группе ($n = 3$) Иннонафактор вводили внутривенно однократно в дозе 25 МЕ/кг;
- во 2-й группе ($n = 6$) Иннонафактор вводили внутривенно однократно в дозе 50 МЕ/кг, затем после 4 дней наблюдения за клиническим состоянием и контроля лабораторных показателей Иннонафактор вводили внутривенно однократно в дозе 75 МЕ/кг;
- в 3-й группе ($n = 3$) Иннонафактор вводили внутривенно однократно в дозе 100 МЕ/кг.

Если ни у одного из пациентов 1-й группы не развивалось связанных с введением препарата Иннонафактор нежелательных явлений III степени тяжести и более по шкале токсичности СТСАЕ 4.03 [34], то набор в группу прекращали

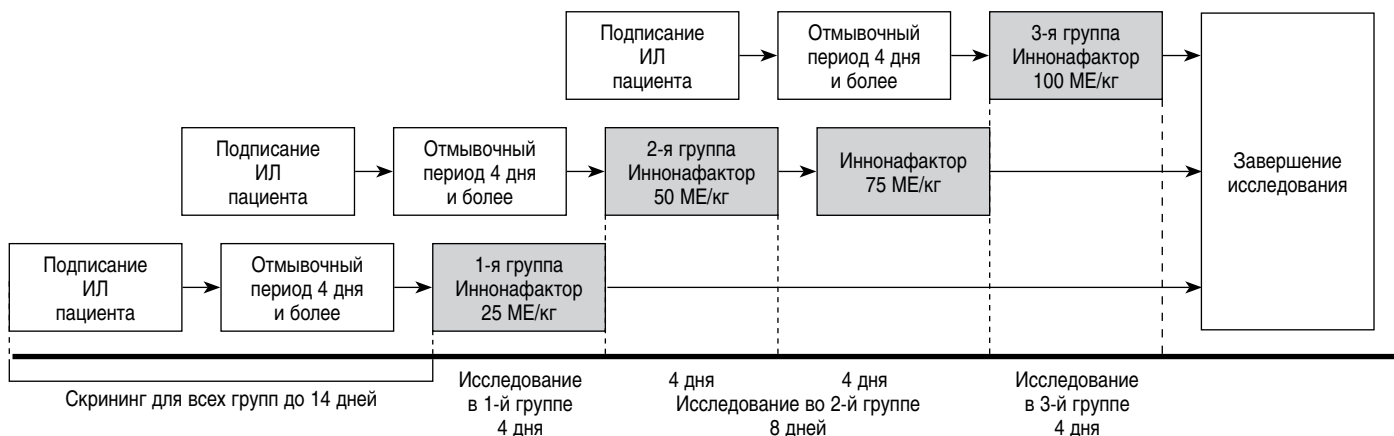


Рис. 1. Дизайн исследования.

и осуществляли набор в следующую группу. Было также предусмотрено, что если у одного из пациентов в группе разовьется нежелательное явление III степени тяжести и более по шкале СТСАЕ 4.03, то в эту группу будут набраны дополнительно 3 пациента. Если нежелательные явления указанной степени тяжести разовьются у 2 пациентов и более из данной увеличенной группы, то дальнейшее повышение дозы производиться не будет, а дополнительные 3 пациента будут включены в группу с предыдущей дозой. В том случае, если только у одного пациента из увеличенной группы разовьется нежелательное явление III и более степени тяжести по шкале токсичности СТСАЕ 4.03, то набор в группу будет прекращен и начат набор в следующую группу и т.д. Применение такой схемы планировалось до определения лимитирующей дозу токсичности или использования всех предусмотренных протоколом доз препарата Иннонафактор. В том случае, если ограничивающая дозу токсичность была бы определена в одной из групп, предыдущая более низкая доза была бы объявлена максимально переносимой.

Переносимость и безопасность однократно вводимых доз препарата Иннонафактор (25, 50, 75 и 100 МЕ/кг) изучали у всех пациентов, включенных в исследование, фармакокинетику и риск тромбогенных осложнений (концентрацию D-димера) – у пациентов 2-й группы. Для оценки возможных иммуногенных и аллергизирующих свойств препарата Иннонафактор пациентам всех групп через 14 дней после введения препарата определяли титры ингибитора к FIX и специфических IgE, IgM к FIX.

Методы и частота обследования пациентов на этапе скрининга, до введения препарата Иннонафактор и в ходе исследования указаны в табл. 1 и 2.

Продолжительность исследования, включая отмывочный период, в 1-й и 3-й группах составляла 8 дней, во 2-й группе – 12 дней, без учета периода скрининга (0–14 дней) и завершающего посещения (см. рис. 1). Продолжительность исследования, включая завершающее посещение и скрининговый период, составляла во всех группах не менее 18 дней.

Нормальными считали активность FIX более 50% и значение АЧТВ менее 45 с.

Таблица 1. Методы и частота обследования пациентов 1-й и 3-й групп в ходе исследования

Параметр	Скрининг (до 14 дней)	Обследование до и после введения препарата Иннонафактор						14-й день
		до введения	24 ч	48 ч	72 ч	96 ч		
Физикальный осмотр	+	+	+	+	+	+		
АД, ЧСС, ЧД, температура тела	+	+	+	+	+	+		
АЧТВ	+						+	
МНО	+							
FIX:С	+							
Ингибитор к FIX	+							
Концентрация D-димера	+						+	
Титр специфических IgE, IgM к FIX	+						+	
Общий анализ крови	+						+	
Биохимический анализ крови	+						+	
Общий анализ мочи	+						+	
ВИЧ	+							
АТ к HBV и HCV	+							
ЭКГ	+						+	

Таблица 2. Методы и частота обследования пациентов 2-й группы до и после введения препарата Иннонафактор в дозе 50 и 75 МЕ/кг

Параметр	Скрининг (до 14 дней)	до введения препарата в дозе 50 МЕ/кг	Обследование до и после введение препарата Иннонафактор										14-й день после введения препарата в дозе 75 МЕ/кг	
			15 ± 5 мин	30 ± 5 мин	1 ч ± 5 мин	3 ч ± 10 мин	6 ч ± 15 мин	12 ч ± 30 мин	24 ± 2 ч	48 ± 2 ч	72 ± 2 ч	96 ± 2 ч		
Физикальный осмотр	+													+
АД, ЧСС, ЧД, температура тела	+	+		+	+						+	+	+	+
АЧТВ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
МНО	+													
FIX:С	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Ингибитор к FIX	+													+
Концентрация D-димера	+			+							+			+
Титр специфических IgE, IgM к FIX	+													+
Общий анализ крови	+													+
Биохимический анализ крови	+													+
Общий анализ мочи	+													+
ВИЧ	+													
АТ к HBV и HCV	+													
ЭКГ	+													+

У пациентов 2-й группы определяли следующие фармакокинетические параметры:

- K_{el} – константа скорости элиминации;
- $T_{1/2}$ – период полувыведения;
- AUC (area under the curve) $_{0-96\text{ ч}}$ – площадь под кривой зависимости концентрации (активности) FIX в плазме крови от времени в течение 96 ч после однократного введения препарата;
- $AUC_{0-\infty}$ – площадь под кривой зависимости концентрации FIX в плазме крови от времени, экстраполированная на бесконечность;
- MRT (mean residence time) – среднее резидентное время;
- CL – клиренс;
- C_{max} – максимальная концентрация FIX в плазме крови;
- T_{max} – время достижения C_{max} ;
- K-value – повышение активности FIX;
- IVR (*in vivo* recovery) – восстановление активности FIX *in vivo*.

Поскольку FIX имеет эндогенную природу, у всех пациентов активность FIX до введения препарата была отлична от нуля. Поэтому расчет площади под фармакокинетической кривой (AUC) проводили для значений активности FIX, скорректированных путем вычитания исходных значений. При этом отрицательные значения заменяли нулевыми.

Индивидуальные значения площади под кривыми «концентрация–время» – как $AUC_{0-96\text{ ч}}$, так и $AUC_{0-\infty}$, C_{max} и T_{max} определяли некомпартментным методом по данным кривой «концентрация–время» каждого пациента. За C_{max} принимали наибольшее из измеренных значений, T_{max} – соответствующее время наблюдаемой C_{max} . $AUC_{0-96\text{ ч}}$ вычисляли методом трапеций.

$AUC_{0-\infty}$ вычисляли по формуле:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-96\text{ ч}} + C_{96\text{ ч}}/K_{el96\text{ ч}} \quad (1),$$

где $C_{96\text{ ч}}$ и $K_{el96\text{ ч}}$ – значения C и K_{el} в последней пробе (в момент времени $T_{96\text{ ч}}$).

K_{el} оценивали с помощью линейной регрессии по логарифмически преобразованным значениям активности FIX, относящимся к нисходящей (терминальной) части фармакокинетической кривой (временные точки 24–96 ч).

MRT вычисляли на основе статистической теории моментов как $AUMC_{inf}/AUC_{inf}$.

$AUMC_{inf}$ – первый статистический момент – площадь под кривой «произведение концентрации на время–время» от нулевого момента до бесконечности – вычисляли по формуле:

$$AUMC_{inf} = AUMC_{96\text{ ч}} + \frac{C_{96\text{ ч}} \times T_{96\text{ ч}}}{K_{el}} + \frac{C_{96\text{ ч}}}{K_{el}^2} \quad (2)$$

CL препарата вычисляли по формуле:

$$CL = \frac{D_{iv}}{AUC} \quad (3),$$

где D_{iv} – доза препарата, вводимая пациенту – 50 и 75 МЕ/кг.

K-value вычисляли по формуле:

$$K\text{-value} = C_{max} / D_{iv} \quad (4)$$

IVR вычисляли по формуле:

$$IVR = \frac{K\text{-value} \times 45 \times (100 - Ht \text{ пациента})}{(100 - \text{нормальное значение } Ht)} \quad (5),$$

где Ht – гематокрит, при расчетах за нормальное значение Ht принимали 40%.

Расчеты проводили в соответствии с принципами статистической обработки данных при выполнении клинических исследований [35, 36].

Оценку безопасности препарата Иннонафактор проводили на основании следующих критериев:

- частота и тяжесть нежелательных явлений, связанных с применением препарата;
- частота тромбозомболических осложнений;
- частота аллергических реакций;
- частота клинически значимого повышения концентрации D-димера;
- частота образования ингибирующих АТ к FIX;
- частота возникновения специфических IgE, IgM 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. Значения параметров представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD).

Результаты исследования и их обсуждение

Инициальные характеристики пациентов и распределение их на группы в соответствии с дизайном исследования представлены в табл. 3. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $40,3 \pm 9,1$ года (медиана 39 лет), пациентов 2-й группы – $31,5 \pm 7,8$ года (медиана 31 год), 3-й группы – $39,3 \pm 13,3$ года (медиана 46 лет), всех пациентов – $35,7 \pm 9,7$ года.

Средняя масса тела пациентов 1-й группы составила $75,7 \pm 15$ кг (медиана 77 кг, 60–90 кг), пациентов 2-й группы – $76,3 \pm 14,5$ кг (медиана 75,5 кг, 60–92 кг), пациентов 3-й группы – $77,3 \pm 8,7$ кг (медиана 75 кг, 70–87 кг), всех пациентов – $76,4 \pm 12,3$ кг (медиана 76 кг, 60–92 кг).

До включения в исследование геморрагические эпизоды у всех больных регистрировались с частотой 1 раз в месяц и более. Оперативные вмешательства в анамнезе по причине проявлений и осложнений геморрагического синдрома проводились у 8 (66,7%) больных.

Поражение суставов отмечалось у 8 (66,7%) пациентов. Поражение правого локтевого сустава зарегистрировано у 1 (8,3%) пациента, левого коленного сустава – у 5 (41,7%) пациентов, правого коленного сустава – у 3 (25%) пациентов, левого голеностопного сустава – у 2 (16,7%) пациентов,

Таблица 3. Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование, и распределение их на группы в соответствии с дизайном исследования

№ наблюдения	Возраст, годы	Степень тяжести гемофилии В	Группа
1	50	Среднетяжелая	1-я
2	39	Среднетяжелая	1-я
3	32	Среднетяжелая	1-я
4	32	Тяжелая	2-я
5	44	Тяжелая	2-я
6	24	Тяжелая	2-я
7	30	Среднетяжелая	2-я
8	36	Среднетяжелая	2-я
9	23	Тяжелая	2-я
10	48	Тяжелая	3-я
11	46	Тяжелая	3-я
12	24	Среднетяжелая	3-я

правого голеностопного сустава – у 1 (8,3%) пациента, правого плечевого сустава – у 1 (8,3%) пациента.

Все пациенты, включенные в исследование, ранее получали как pdFIX, так и rFIX; непосредственно перед включением в исследование все пациенты получали pdFIX (Агемфил В или Иммунин).

Исследование фармакокинетики у пациентов 2-й группы

Динамика средних значений активности FIX после введения препарата Иннонафактор в дозах 50 и 75 МЕ/кг у пациентов 2-й группы (n = 6) изображена на рис. 2. Активность FIX на этапе скрининга и до введения препарата Иннонафактор была менее 5% и составила $2,1 \pm 1,5$ и $2,3 \pm 1,2\%$ соответственно. Через 15 мин после введения препарата Иннонафактор отмечалось значительное повышение активности FIX: после введения препарата в дозе 50 МЕ/кг среднее значение активности FIX составило $52 \pm 5,6\%$, в дозе 75 МЕ/кг – $91,2 \pm 14,1\%$. Через 1 ч после введения препарата происходило постепенное снижение активности FIX, при этом активность FIX оставалась в пределах нормы в течение не менее 1 ч после введения препарата Иннонафактор в дозе 50 МЕ/кг и в течение 6 ч после введения препарата в дозе 75 МЕ/кг. Следует отметить, что среднее значение активности FIX через 72 ч после введения препарата Иннонафактор в дозе 50 МЕ/кг было равно $6,1 \pm 1,5\%$, в дозе 75 МЕ/кг – $6,8 \pm 1,9\%$, т.е. практически не снижалось менее 5%.

По результатам измерений активности FIX в плазме крови после введения двух доз препарата Иннонафактор были построены индивидуальные фармакокинетические кривые для каждого пациента 2-й группы (рис. 3) и для группы в целом (рис. 4). Из рисунков видно, что фармакокинетические кривые носят пикообразный характер: введение препарата Иннонафактор сопровождается резким повышением активности FIX до нормальных значений с последующим постепенным снижением практически до исходного значения через 96 ч. Высота фармакокинетических кривых после введения препарата Иннонафактор в дозе 75 МЕ/кг выше, чем после введения препарата в дозе 50 МЕ/кг. Вместе с тем, снижение активности FIX после введения препарата в дозе 50 МЕ/кг более пологое, а после введения препарата в дозе 75 МЕ/кг более резкое. Фармакокинетические кривые отражают прямую пропорциональную зависимость активности FIX от величины введенной дозы препарата Иннонафактор.

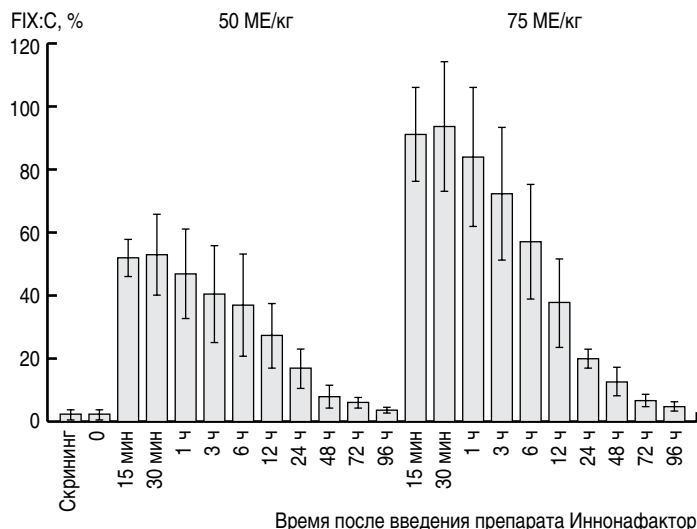


Рис. 2. Активность FIX у пациентов 2-й группы до и после введения препарата Иннонафактор в дозах 50 и 75 МЕ/кг. Здесь и на рис. 4, 5 и 7 указаны средние значения (M ± SD) и 95% доверительные интервалы.

Фармакокинетические параметры пациентов 2-й группы после введения препарата Иннонафактор в дозе 50 и 75 МЕ/кг представлены в табл. 4, из которой видно, что средние значения K_{el} , $T_{1/2}$, MRT и T_{max} практически не отличались при использовании двух доз препарата. $AUC_{0-96 ч}$ и $AUC_{0-\infty}$ были больше после введения препарата Иннонафактор в дозе 75 МЕ/кг – на 49,9 и 51% соответственно. После введения препарата в дозе 75 МЕ/кг C_{max} была значительно больше (на 77,4%), чем после введения препарата в дозе 50 МЕ/кг. Значение K-value и IVR были также больше после введения препарата Иннонафактор в дозе 75 МЕ/кг – на 18,1 и 20,6% соответственно.

Исследование фармакодинамики у пациентов 2-й группы

На этапе скрининга и до введения препарата у всех пациентов отмечалась выраженная гипокоагуляция: среднее значение АЧТВ составило 79 ± 22 и $71,6 \pm 6,3$ с соответственно. Через 15 мин после введения препарата Иннонафактор отмечались нормализация коагуляции и снижение АЧТВ до нормальных значений: после введения препарата в дозе 50 МЕ/кг среднее значение АЧТВ составило 42 ± 2 с, а после введения препарата в дозе 75 МЕ/кг – $37,7 \pm 3,9$ с. В дальнейшем нормальное значение АЧТВ сохранялось в течение не менее 6 ч после введения препарата Иннона-

Таблица 4. Фармакокинетические параметры пациентов 2-й группы после введения препарата Иннонафактор в дозах 50 и 75 МЕ/кг

Параметр	Доза препарата Иннонафактор, МЕ/кг			
	50		75	
	Разброс (min-max)	Среднее значение (M ± SD)	Разброс (min-max)	Среднее значение (M ± SD)
K_{el} , 1/ч	0,021–0,052	0,032 ± 0,012	0,022–0,038	0,029 ± 0,007
$T_{1/2}$, ч	13,33–33,01	24,05 ± 7,67	18,24–31,51	25,18 ± 6,16
$AUC_{0-96 ч}$, МЕ/дл × ч	879,05–1720,66	1069,9 ± 321,1	975,18–2191	1604,2 ± 389,41
$AUC_{0-\infty}$, МЕ/дл × ч	938,31–1730,28	1125,49 ± 300,36	1093,36–2235,44	1700,82 ± 369,95
$AUC_{0-96 ч}$, %	0,56–9,51	5,40 ± 3,72	1,99–10,81	6,12 ± 3,9
MRT, ч	21,85–37,06	29,71 ± 5,81	22,51–35,82	29,54 ± 6,57
CL, дл/ч	1,88–4,75	3,62 ± 1,08	2,63–6,63	3,64 ± 1,49
C_{max} , МЕ/дл	41,60–70,3	53,18 ± 9,79	70,0–118,3	94,35 ± 18,47
T_{max} , ч	0,25–0,5	0,33 ± 0,13	0,25–0,5	0,33 ± 0,13
K-value, МЕ/дл на МЕ/кг	0,77–1,41	1,05 ± 0,21	0,93–1,54	1,24 ± 0,25
IVR, %	32,15–55,89	41,96 ± 8,36	38,5–64,59	50,61 ± 9,9

Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Иннонафактор (I фаза клинического исследования)

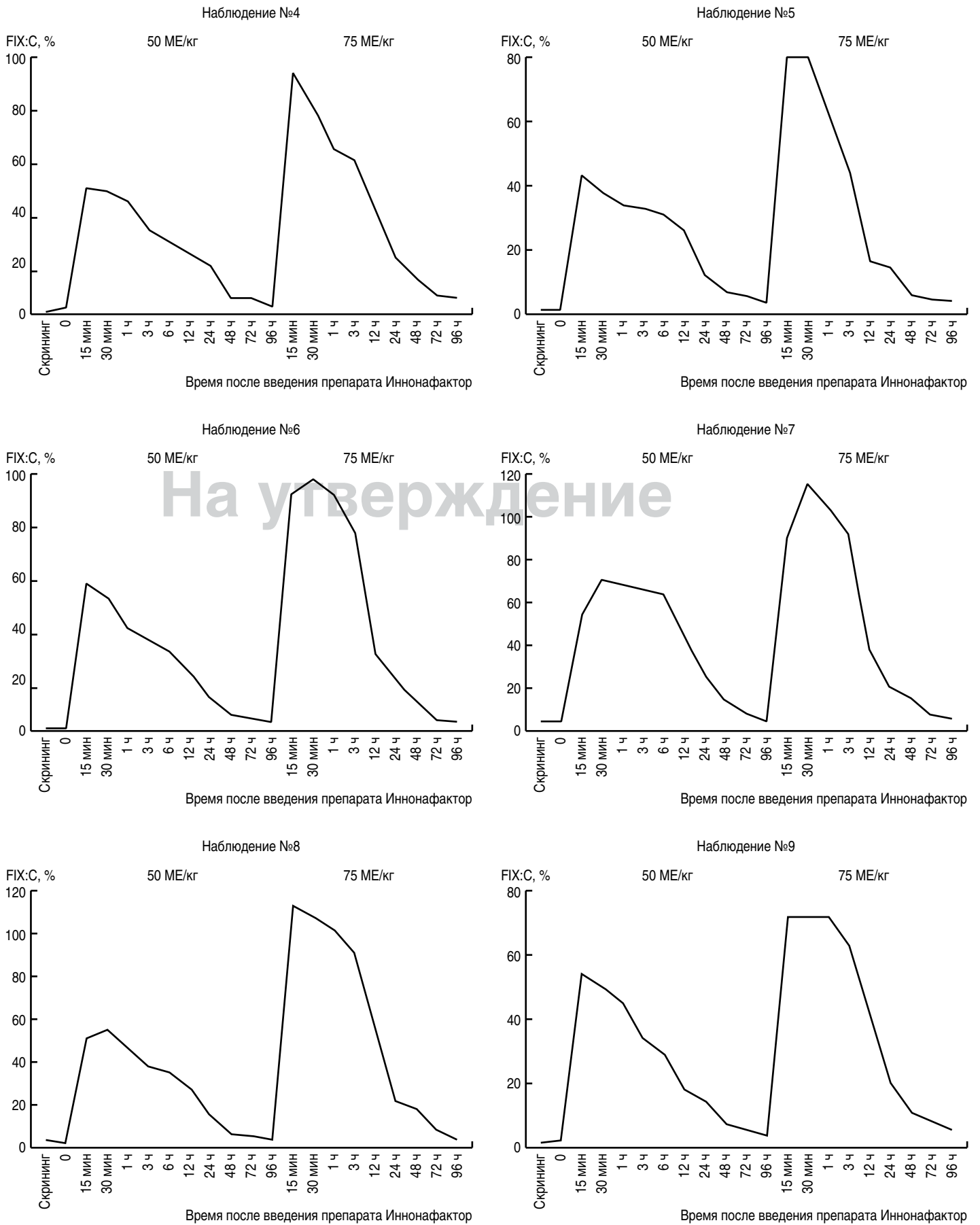


Рис. 3. Индивидуальные фармакокинетические кривые пациентов 2-группы по результатам измерения активности FIX после введения препарата Иннонафактор в дозах 50 и 75 ME/kg.

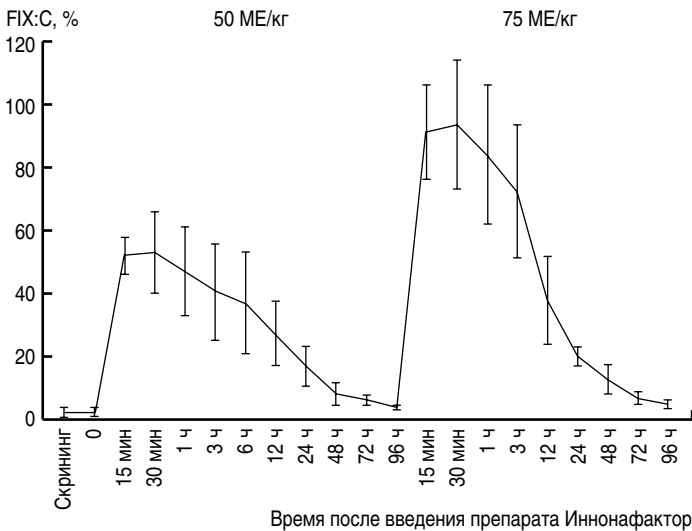


Рис. 4. Фармакокинетическая кривая пациентов 2-й группы по результатам средних значений активности FIX после введения препарата Иннонафактор в дозах 50 и 75 МЕ/кг.

фактор в дозе 50 МЕ/кг и в течение не менее 12 ч после введения препарата в дозе 75 МЕ/кг. Через 96 ч от момента введения препарата Иннонафактор вновь наблюдалась гипокоагуляция, о чем свидетельствовало увеличение среднего значения АЧТВ до $62 \pm 2,9$ и 67 ± 11 с соответственно (рис. 5).

После введения препарата Иннонафактор в дозе 50 МЕ/кг нормальные значения АЧТВ через 15 и 30 мин регистрировалась у всех 6 пациентов, через 1 ч – у 5 пациентов, через 3 и 6 ч – у 4 пациентов, через 12 ч – у 3 пациентов, через 24 ч – ни у одного из пациентов. После введения препарата Иннонафактор в дозе 75 МЕ/кг нормальные значения АЧТВ через 15, 30 мин, 1 и 3 ч регистрировались у всех 6 пациентов, через 6 и 12 ч – у 5 пациентов, через 24 ч – у 3 пациентов, через 48 ч – ни у одного из пациентов (рис. 6). Подобные изменения свидетельствуют о более длительной нормализации АЧТВ при использовании более высокой дозы препарата Иннонафактор.

Введение препарата Иннонафактор в дозах 50 и 75 МЕ/кг не сопровождалось клинически значимым повышением кон-

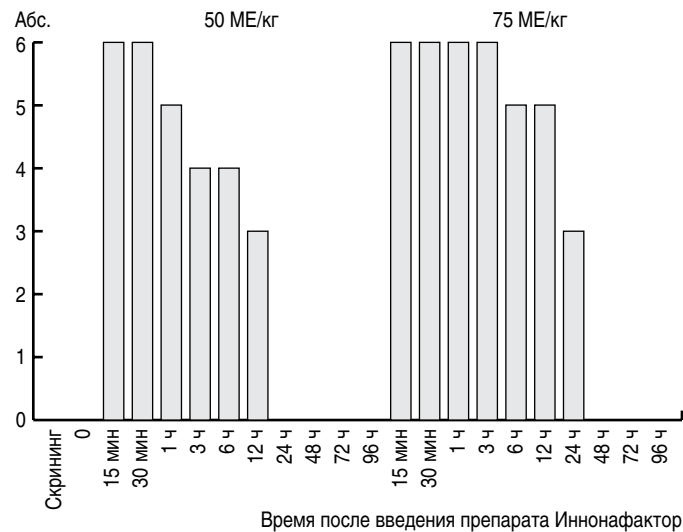


Рис. 6. Число пациентов 2-й группы с нормальным значением АЧТВ после введения препарата Иннонафактор в дозах 50 и 75 МЕ/кг.

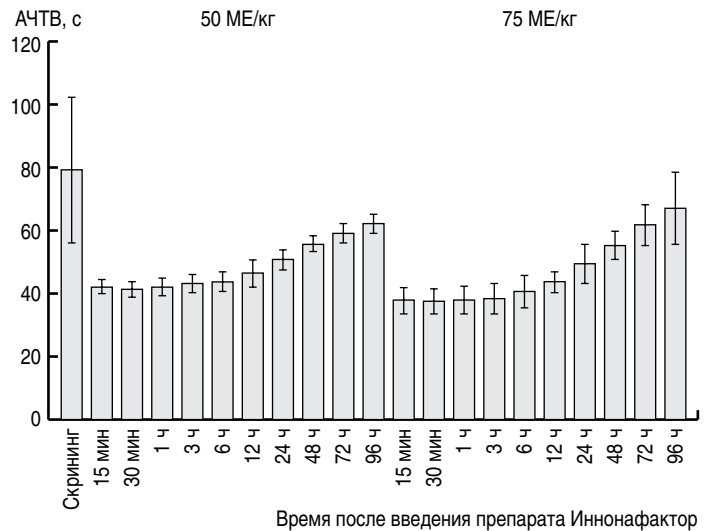


Рис. 5. Значения АЧТВ у пациентов 2-й группы до и после введения препарата Иннонафактор в дозах 50 и 75 МЕ/кг.

центрации D-димера, что свидетельствует о низком риске тромбообразования при использовании данного препарата (рис. 7). Тромбоэмболических осложнений у пациентов 2-й группы не наблюдалось.

У всех пациентов 2-й группы МНО на этапе скрининга было в пределах нормы. Среднее значение МНО составило $0,9 \pm 0,09$.

Исследование показателей коагулограммы у пациентов 1-й и 3-й групп

По данным скринингового обследования у пациентов 1-й и 3-й групп активность FIX была резко снижена, а ее значения соответствовали наличию у пациентов среднетяжелой и тяжелой формы гемофилии В. Среднее значение активности FIX в 1-й группе составило $4,57 \pm 0,31\%$, во 2-й группе – $2,63 \pm 1,91\%$. Отмечалась выраженная гипокоагуляция у пациентов обеих групп, более выраженная в 3-й группе пациентов, в которой было 2 пациента с тяжелой формой гемофилии В. На этапе скрининга среднее значение АЧТВ в

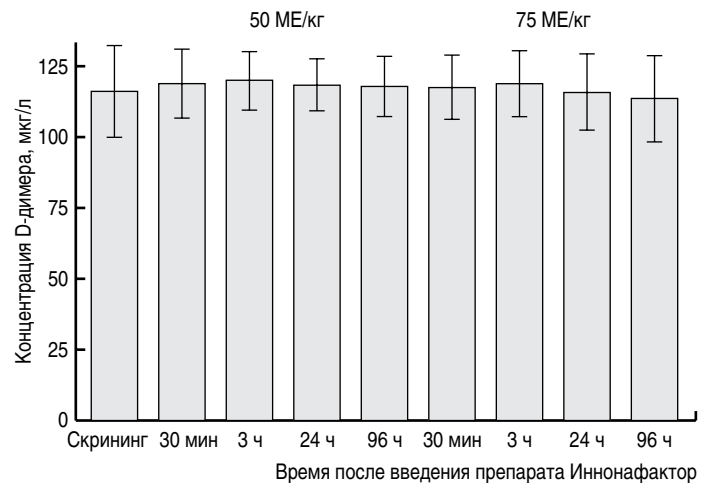


Рис. 7. Концентрация D-димера у пациентов 2-й группы до и после введения препарата Иннонафактор в дозах 50 и 75 МЕ/кг.

Таблица 5. Зарегистрированные в исследовании нежелательные явления

Нежелательное явление	№ наблюдения	Доза препарата Иннонафактор, МЕ/кг	Количество пациентов абс.	%	Степень тяжести	Серьезность	Связь с препаратом
Лейкоцитоз	8	75	1	8,3	Легкая	Несерьезное	Условная
Лимфоцитоз	10	50	1	8,3	Легкая	Несерьезное	Условная
Повышение активности АЛТ	9	75	2	16,7	Легкая	Несерьезное	Условная
Повышение активности АСТ	11	100	1	8,3	Легкая	Несерьезное	Условная
Повышение концентрации общего билирубина	10	75	1	8,3	Легкая	Несерьезное	Условная

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза.

1-й группе составило $59,67 \pm 3,21$ с (в 1,3 раза больше нормы), в 3-й группе – $121 \pm 52,12$ с (в 2,7 раза больше нормы). Через 96 ч после введения препарата Иннонафактор среднее значение АЧТВ составило $59,33 \pm 11,02$ и $56,33 \pm 4,04$ с соответственно, что было связано с прекращением действия препарата к этому времени. Концентрация D-димера (среднее значение $140,67 \pm 44,61$ мкг/л в 1-й группе и $113,33 \pm 4,16$ мкг/л в 3-й группе) и МНО (среднее значение $0,92 \pm 0,03$ в 1-й группе и $1,01 \pm 0,12$ в 3-й группе) на этапе скрининга были в пределах нормы. Значения концентрации D-димера через 96 ч после введения препарата были также в пределах нормы (среднее значение $139,67 \pm 46,26$ мкг/л в 1-й группе и $116 \pm 5,29$ мкг/л в 3-й группе), что свидетельствовало об отсутствии признаков тромбообразования. Тромбоэмболических осложнений у пациентов 1-й и 3-й групп не наблюдалось.

Исследование безопасности

После введения препарата Иннонафактор ни в одной из групп пациентов ни в одной временной точке не зафиксировано значимых отклонений показателей систолического и диастолического АД, ЧСС, ЧД, температуры тела от нормальных значений и от значений аналогичных показателей в период скрининга.

На этапе скрининга у 11 (91,7%) пациентов были выявлены изменения на ЭКГ в виде синусовой тахикардии, синусовой аритмии, поворота электрической оси сердца, нарушения процесса реполяризации миокарда, наличия признаков гипертрофии миокарда предсердий или желудочков, синдрома ранней реполяризации, блокады ножек пучка Гиса. Только у 1 (8,3%) пациента были зарегистрированы нормальные показатели ЭКГ. После введения препарата Иннонафактор у 3 из 11 пациентов, у которых были выявлены изменения на ЭКГ на этапе скрининга, показатели ЭКГ нормализовались, у остальных пациентов оставались без изменений. Полученные результаты могут косвенно свидетельствовать об отсутствии кардиотоксичности исследуемого препарата.

Как в период скрининга, так и через 96 ч после введения препарата Иннонафактор, ни в одной из групп пациентов не зарегистрировано патологических изменений в общих анализах мочи, что может свидетельствовать об отсутствии нефротоксического эффекта исследуемого препарата.

За весь период исследования препарата Иннонафактор было зарегистрировано 6 лабораторных нежелательных явлений у 4 (33,3%) пациентов: у 3 пациентов 2-й группы и у 1 пациента 3-й группы (табл. 5). Все 6 нежелательных явлений были легкими, а их связь с введением исследуемого препарата была расценена как условная. Проводимую тера-

пию пациентам с зарегистрированными лабораторными нежелательными явлениями не меняли.

Таким образом, в ходе исследования были зарегистрированы только лабораторные нежелательные явления, которые имели условную связь с введением препарата, были легкой степени тяжести и относились к несерьезным нежелательным явлениям. Полученные данные могут свидетельствовать о безопасности и хорошей переносимости препарата Иннонафактор.

Исследование алергизирующих свойств

По результатам скринингового обследования у всех пациентов отсутствовали специфические IgE и IgM к FIX. Аналогичные результаты были получены и через 14 дней после введения препарата Иннонафактор. Это может свидетельствовать об отсутствии алергизирующих свойств у препарата Иннонафактор после однократного применения в разных дозах.

Исследование иммуногенности

По результатам скринингового обследования у всех пациентов отсутствовал ингибитор к FIX. Через 14 дней после введения препарата Иннонафактор во всех исследуемых дозах ингибитор к FIX также не выявлен ни у одного из пациентов, что свидетельствует об отсутствии иммуногенных свойств у препарата Иннонафактор после однократного применения в разных дозах.

Выводы

1. Иннонафактор хорошо переносится больными с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В независимо от введенной дозы (от 25 до 100 МЕ/кг), а его введение не сопровождается развитием нежелательных явлений.

2. Лимитирующая дозу токсичность не установлена, так как максимально переносимая доза превышает исследуемые дозы препарата Иннонафактор.

3. Изучение фармакокинетических параметров показало, что после однократного введения препарата Иннонафактор в дозах 50 и 75 МЕ/кг происходит быстрое накопление препарата в крови с достижением максимальной концентрации в зависимости от введенной дозы и постепенное выведение его из организма.

4. Введение препарата Иннонафактор в дозах 50 и 75 МЕ/кг приводит к нормализации активности FIX и АЧТВ уже через 15 мин после введения. Нормальная активность FIX сохраняется в течение не менее 1 ч после введения препарата Иннонафактор в дозе 50 МЕ/кг и в течение не менее 6 ч после введения препарата в дозе 75 МЕ/кг, снижение

активности FIX менее 5% наблюдается не ранее чем через 72 ч после введения обеих доз препарата. Диагностически значимое увеличение АЧТВ наблюдается только спустя 12 ч после введения препарата в дозе 50 МЕ/кг и спустя 24 ч после введения препарата в дозе 75 МЕ/кг.

5. Иннонафактор является безопасным препаратом, поскольку его однократное применение в изучаемых дозах у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В не сопровождается токсическими, тромбогенными, иммуногенными и аллергизирующими реакциями.

Литература

1. Баркаган ЗС. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина; 1988.
2. Баркаган ЗС, Момот АП. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед; 2001.
3. 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.
4. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361(9371):1801-9.
5. World Federation of Hemophilia report on the Annual Global Survey 2012. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2013. Available at: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1574.pdf>.
6. Elander J, Barry T. Analgesic use and pain coping among patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2003;9(2):202-13.
7. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kind P, Lee CA. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia*. 1999;5(6):378-85.
8. Molho P, Rolland N, Lebrun T, Dirat G, Courpied JP, Crougts T, et al. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. *Haemophilia*. 2000;6(1):23-32.
9. Aznar JA, Magallón M, Querol F, Gorina E, Tusell JM. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia*. 2000;6(3):170-6.
10. Kim IS, Choi YW, Kang Y, Sung HM, Sohn KW, Kim YS. Improvement of virus safety of an antihemophilic factor IX by virus filtration process. *J Microbiol Biotechnol*. 2008;18(7):1317-25.
11. Azzi A, Ciappi S, Zakrzewska K, Morfini M, Mariani G, Mannucci PM. Human parvovirus B19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally attenuated factor VIII concentrates. *Am J Hematol*. 1992;39(3):228-30.
12. Ludlam CA, Turner ML. Managing the risk of transmission of variant Creutzfeldt Jakob disease by blood products. *Br J Haematol*. 2006;132(1):13-24.
13. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet*. 2007;370(9585):439-48.
14. Peden A, McCauley L, Head MW, Love S, Ward HJ, Cousens SN, et al. Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(2):296-304.
15. Sharp CP, Lail A, Donfield S, Gomperts ED, Simmonds P. Virologic and clinical features of primary infection with human parvovirus 4 in subjects with hemophilia: frequent transmission by virally inactivated clotting factor concentrates. *Transfusion*. 2012;52(7):1482-9.
16. Kurachi K, Davie EW. Isolation and characterization of a cDNA coding for human factor IX. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982;79(21):6461-4.
17. Choo KH, Gould KG, Rees DJ, Brownlee GG. Molecular cloning of the gene for human anti-haemophilic factor IX. *Nature*. 1982;299(5879):178-80.
18. Pipe SW. Recombinant clotting factors. *Thromb Haemost*. 2008;99(5):840-50.
19. Franchini M, Frattini F, Crestani S, Sissa C, Bonfanti C. Treatment of hemophilia B: focus on recombinant factor IX. *Biologics*. 2013;7:33-8.
20. 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.
21. White GC 2nd, Beebe A, Nielsen B. Recombinant factor IX. *Thromb Haemost*. 1997;78(1):261-5.
22. 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.
23. 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.
24. Ewenstein BM, Joist JH, Shapiro AD, Hofstra TC, Leissinger 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Astermark J, Santagostino E, Keith Hoots W. Clinical issues in inhibitors. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl. 5):54-60.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Румянцев АГ, Румянцев СА, Чернов ВМ. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
34. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). Available at: <http://www.krasnozhon.ru/images/704.pdf>.
35. Guidance for Industry. E9 Statistical Principles for Clinical Trials; 1998. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/RegulatoryInformation/Guidances/ucm073137.pdf>.
36. Lee ET, Wang JW. Statistical methods for survival data analysis. 3rd ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2003.

References

1. Barkagan ZS. Gemorragicheskie zabolovaniya i sindromy. Moscow: "Meditsina" Publ.; 1988. (In Russian).
2. Barkagan ZS, Momot AP. Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narusheniy gemostaza. Moscow: "N'yudiamed" Publ.; 2001. (In Russian).
3. 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.
4. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361(9371):1801-9.

5. World Federation of Hemophilia report on the Annual Global Survey 2012. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2013. Available at: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1574.pdf>.
6. Elander J, Barry T. Analgesic use and pain coping among patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2003;9(2):202-13.
7. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kind P, Lee CA. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia*. 1999;5(6):378-85.
8. Molho P, Rolland N, Lebrun T, Dirat G, Courpied JP, Crouchs T, et al. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. *Haemophilia*. 2000;6(1):23-32.
9. Aznar JA, Magallón M, Querol F, Gorina E, Tusell JM. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia*. 2000;6(3):170-6.
10. Kim IS, Choi YW, Kang Y, Sung HM, Sohn KW, Kim YS. Improvement of virus safety of an antihemophilic factor IX by virus filtration process. *J Microbiol Biotechnol*. 2008;18(7):1317-25.
11. Azzi A, Ciappi S, Zakvrzewska K, Morfini M, Mariani G, Mannucci PM. Human parvovirus B19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally attenuated factor VIII concentrates. *Am J Hematol*. 1992;39(3):228-30.
12. Ludlam CA, Turner ML. Managing the risk of transmission of variant Creutzfeldt Jakob disease by blood products. *Br J Haematol*. 2006;132(1):13-24.
13. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet*. 2007;370(9585):439-48.
14. Peden A, McCauley L, Head MW, Love S, Ward HJ, Cousens SN, et al. Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(2):296-304.
15. Sharp CP, Lail A, Donfield S, Gomperts ED, Simmonds P. Virologic and clinical features of primary infection with human parvovirus 4 in subjects with hemophilia: frequent transmission by virally inactivated clotting factor concentrates. *Transfusion*. 2012;52(7):1482-9.
16. Kurachi K, Davie EW. Isolation and characterization of a cDNA coding for human factor IX. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982;79(21):6461-4.
17. Choo KH, Gould KG, Rees DJ, Brownlee GG. Molecular cloning of the gene for human anti-haemophilic factor IX. *Nature*. 1982;299(5879):178-80.
18. Pipe SW. Recombinant clotting factors. *Thromb Haemost*. 2008;99(5):840-50.
19. Franchini M, Frattini F, Crestani S, Sissa C, Bonfanti C. Treatment of hemophilia B: focus on recombinant factor IX. *Biologics*. 2013;7:33-8.
20. 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.
21. White GC 2nd, Beebe A, Nielsen B. Recombinant factor IX. *Thromb Haemost*. 1997;78(1):261-5.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Astermark J, Santagostino E, Keith Hoots W. Clinical issues in inhibitors. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl. 5):54-60.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Rummyantsev AG, Rummyantsev SA, Chernov VM. Gemofiliya v praktike vrachey razlichnykh spetsial'nostey. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ.; 2013. (In Russian).
34. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). Available at: <http://www.krasnozhon.ru/images/704.pdf>.
35. Guidance for Industry. E9 Statistical Principles for Clinical Trials; 1998. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/RegulatoryInformation/Guidances/ucm073137.pdf>.
36. Lee ET, Wang JW. Statistical methods for survival data analysis. 3rd ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2003.

Информация о соавторах:

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

Северова Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, врач лаборатории диспансерного научно-методического отдела больных гемофилией Гематологического научного центра Минздрава России
 Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4А
 Телефон: (495) 612-4392
 Факс: (495) 612-4252

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: Москва, 123317, 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