

## Результаты многоцентрового, проспективного, открытого, неконтролируемого исследования эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В

Т.А. Андреева<sup>1</sup>, И.Л. Давыдкин<sup>2</sup>, А.Н. Мамаев<sup>3</sup>, В.В. Вдовин<sup>4</sup>, И.А. Лавриченко<sup>1</sup>,  
В.Н. Константинова<sup>1</sup>, Н.И. Климова<sup>1</sup>, И.В. Куртов<sup>2</sup>, М.С. Шамина<sup>2</sup>, А.П. Момот<sup>3</sup>,  
Д.Е. Белозеров<sup>3</sup>, П.В. Свирин<sup>4</sup>, Е.Э. Шиллер<sup>4</sup>, А.М. Шустер<sup>5</sup>, Д.А. Кудлай<sup>5</sup>

<sup>1</sup>СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», Городской центр по лечению гемофилии; Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; <sup>3</sup>КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1; <sup>4</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9; <sup>5</sup>АО «ГЕНЕРИУМ»; Россия, 123317, Москва, ул. Тестовская, 10

**Контактные данные:** Татьяна Андреевна Андреева [srbhemothilia@mail.ru](mailto:srbhemothilia@mail.ru)

В ходе многоцентрового, проспективного, открытого, неконтролируемого исследования изучены эффективность и безопасность отечественного рекомбинантного фактора IX (rFIX, нонаког альфа, Иннонафактор®, АО «ГЕНЕРИУМ») при профилактическом лечении 15 пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой ( $n = 10$ , активность FIX менее 1 %) и среднетяжелой ( $n = 5$ , активность FIX 1–2 %) гемофилией В. Среди включенных в исследование было 8 подростков в возрасте от 12 до 18 лет и 7 взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше. Иннонафактор вводили в дозе 40–50 МЕ/кг (пациентам в возрасте от 12 до 18 лет) и в дозе 40–46 МЕ/кг (пациентам в возрасте 18 лет и старше) 2 раза в неделю с интервалом 72–96 ч. Длительность профилактической терапии составляла  $26 \pm 1$  нед (не менее 50 дней введения исследуемого препарата).

Среднее значение повышения активности FIX (K-value) через 30 мин после введения препарата Иннонафактор во всей группе пациентов составило  $1,38 \pm 0,34$  МЕ/дл на МЕ/кг, у подростков –  $1,26 \pm 0,11$  МЕ/дл на МЕ/кг, у больных в возрасте 18 лет и старше –  $1,53 \pm 0,46$  МЕ/дл на МЕ/кг ( $p = 0,165$ ). Среднее значение степени восстановления активности FIX (in vivo recovery) у всех 15 пациентов составило  $60,38 \pm 13,44$  %, у взрослых пациентов –  $62,91 \pm 18,71$  %, у подростков –  $58,17 \pm 7,03$  % ( $p = 0,563$ ).

На фоне профилактического лечения препаратом Иннонафактор было зарегистрировано 18 геморрагических эпизодов у 7 (46,7 %) пациентов. Геморрагические эпизоды регистрировались в основном у подростков – 17 (94,4 %) случаев. Среднее количество эпизодов кровотечений у 15 пациентов за весь период наблюдения составило  $1,2 \pm 1,7$ , у подростков –  $2,1 \pm 1,9$ . Из 18 геморрагических эпизодов 13 (72,2 %) кровотечений были посттравматическими, 5 (27,8 %) – спонтанными (все они наблюдались у подростков). Среднее количество эпизодов спонтанных кровотечений, возникших в течение 72 ч после введения препарата Иннонафактор, за весь период исследования (основной критерий эффективности) у всех 15 пациентов составило  $0,3 \pm 0,8$ , у подростков –  $0,6 \pm 1,1$ . Все зарегистрированные геморрагические эпизоды были легкими (8, или 44,4 %) или среднетяжелыми (10, или 55,6 %). Среди спонтанных кровотечений 2 (40 %) эпизода были легкими и 3 (60 %) среднетяжелыми (дополнительный критерий эффективности). Для купирования 6 (33,3 %) геморрагических эпизодов (2 легких и 4 среднетяжелых) не потребовалось дополнительного введения препарата, 10 (55,6 %) геморрагических эпизодов (6 легких и 4 среднетяжелых) купировались после 1 введения препарата Иннонафактор, для купирования 2 (11,1 %) эпизодов средней тяжести потребовалось 3 введения препарата. Для купирования 3 (60 %) спонтанных геморрагических эпизодов (1 легкого и 2 среднетяжелых) не потребовалось дополнительного введения препарата, остальные 2 (40 %) эпизода (1 легкий и 1 среднетяжелый) были купированы одним введением препарата Иннонафактор. Среднее количество препарата Иннонафактор, введенное всем больным за период профилактического лечения, составило  $134,3 \pm 33,1$  тыс. МЕ, подросткам –  $122,4 \pm 36,0$  тыс. МЕ, взрослым пациентам –  $147,9 \pm 25,4$  тыс. МЕ. Суммарное количество препарата Иннонафактор, введенное всем 15 больным (дополнительный критерий эффективности), составило 2014 тыс. МЕ, подросткам – 979 тыс. МЕ, взрослым пациентам – 1035 тыс. МЕ.

Во время 2-го и 4-го визитов у всех 10 (100 %) пациентов с тяжелой гемофилией В остаточная активность FIX через 72–96 ч после введения препарата Иннонафактор была 1 % и более (дополнительный критерий эффективности), во время 3-го визита таких больных было 9 (90 %). Среди пациентов со среднетяжелой гемофилией В число больных с остаточной активностью FIX 2 % и более через 72–96 ч после введения препарата Иннонафактор (дополнительный критерий эффективности) во время 2, 3 и 4-го визитов составило 80 % (4 из 5). В ходе исследования было зарегистрировано 5 нежелательных явлений (НЯ), из них 2 (40 %) были лабораторными и 3 (60 %) – клиническими. Все НЯ были легкой степени тяжести и, по мнению врача-исследователя, не были связаны с исследуемым препаратом. Тромбозомболических осложнений и иммуногенных реакций не зарегистрировано. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Иннонафактор как для профилактики, так и для остановки кровотечений у пациентов 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В.

**Ключевые слова:** пациенты в возрасте 12 лет и старше, гемофилия В, рекомбинантный фактор IX, нонаког альфа, Иннонафактор, профилактическое лечение, эффективность, безопасность

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-20-32

## Results of a multicenter, prospective, open, uncontrolled study of the efficacy and safety of the drug Innonafactor in patients aged 12 years and older with severe and moderate hemophilia B

T.A. Andreeva<sup>1</sup>, I.L. Davydkin<sup>2</sup>, A.N. Mamaev<sup>3</sup>, V.V. Vdovin<sup>4</sup>, I.A. Lavrichenko<sup>1</sup>, V.N. Konstantinova<sup>1</sup>, N.I. Klimova<sup>1</sup>, I.V. Kurtov<sup>2</sup>, M.S. Shamina<sup>2</sup>, A.P. Momot<sup>3</sup>, D.Ye. Belozeroz<sup>3</sup>, P.V. Svirin<sup>4</sup>, E.E. Shiller<sup>4</sup>, A.M. Shuster<sup>5</sup>, D.A. Kudlay<sup>5</sup>

<sup>1</sup>City polyclinic № 37, City center for the treatment of hemophilia; 6 Gorokhovaya St., Saint Petersburg, 191186, Russia;

<sup>2</sup>Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <sup>3</sup>Regional Clinical Hospital; 1 Lyapidevskogo St., Barnaul, 656024, Russia; <sup>4</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital Department of Health in Moscow; 1/9 4<sup>th</sup> Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; <sup>5</sup>JSC "Generium"; 10 Testovskaya St., Moscow, 123317, Russia

The multicentre prospective open uncontrolled study investigated efficiency and safety of national recombinant factor IX (rFIX, nonacog alfa, Innonafactor<sup>®</sup>, JSC "Generium" for preventive treatment of 15 patients at the age of 12 years and older with severe ( $n = 10$ , FIX activity  $< 1\%$ ) and moderate ( $n = 5$ , FIX activity 1–2%) hemophilia B. Patients included to the study were 8 adolescents from 12 to 18 years and 7 adults at the age of 18 years and older. Innonafactor was administered at a dose of 40–50 IU/kg (in patients at the age of 12–18 years) and at a dose of 40–46 IU/kg (in patients at the age of 18 and older) twice a week with an interval of 72–96 h. The duration of preventive therapy was  $26 \pm 1$  week (not less than 50 days of administration of drug study).

The average value of increasing the FIX activity (K-value) in 30 min after administration of Innonafactor was  $1.38 \pm 0.34$  IU/dl of IU/kg in the whole group of the patients,  $1.26 \pm 0.11$  IU/dl of IU/kg in adolescents,  $1.53 \pm 0.46$  IU/dl of IU/kg in patients at the age of 18 years and older ( $p = 0.165$ ). The average value of the recovery degree of the FIX activity was  $60.38 \pm 13.44\%$  in all 15 patients,  $62.91 \pm 18.71\%$  – in adults,  $58.17 \pm 7.03\%$  – in adolescents ( $p = 0.563$ ).

During preventive treatment with the Innonafactor drug 18 hemorrhagic episodes were registered in 7 (46.7%) patients. Hemorrhagic episodes were registered mainly among adolescents, 17 (94.4%) of the cases. The average number of bleeding episodes in 15 patients for the whole observation period was  $1.2 \pm 1.7$ , in adolescents –  $2.1 \pm 1.9$ . 13 (72.2%) episodes among 18 hemorrhagic episodes were post-traumatic, 5 (27.8%) – spontaneous (all have been observed in adolescents). The average number of spontaneous bleeding episodes that occurred within 72 h after administration of the Innonafactor, during the entire period of the study (the main criterion of efficiency) in all 15 patients was  $0.3 \pm 0.8$ , and in adolescents –  $0.6 \pm 1.1$ . All registered hemorrhagic episodes were mild (8, or 44.4%) or moderate (10, or 55.6%). Among spontaneous bleeding 2 (40%) episodes were mild and 3 (60%) – moderate (additional criterion of efficiency). 6 (33.3%) hemorrhagic episodes (2 mild and 4 moderate) required additional drug administration for the relief, 10 (55.6%) of hemorrhagic episodes (6 mild and 4 moderate) were stopped after 1 injection of the Innonafactor, 2 (11.1%) episodes of moderate severity took 3 drug administration. 3 (60%) spontaneous hemorrhagic episodes (1 mild and 2 moderate) did not require additional administration of the drug for relief, the remaining 2 (40%) episodes (1 mild and 1 moderate) were treated with a single injection of the Innonafactor. The average amount of drug Innonafactor injected in all patients during the period of preventive treatment, was  $134.3 \pm 33.1$  thousand IU, in adolescents –  $122.4 \pm 36.0$  thousand IU, in adult patients –  $147.9 \pm 25.4$  thousand IU. The total amount of drug Innonafactor injected in all 15 patients (additional criterion of efficiency), was 2014 thousand IU, in adolescents – 979 thousand IU, in adult patients – 1035 thousand IU.

During the 2<sup>nd</sup> and 4<sup>th</sup> visits in all 10 (100%) patients with severe hemophilia B residual FIX activity in 72–96 h after administration of the Innonafactor was 1% or more (additional criterion of efficiency), during the 3<sup>rd</sup> visit there were 9 (90%) such patients. Among patients with moderate hemophilia B the number of patients with residual FIX activity of 2% or more in 72–96 h after administration of the Innonafactor (additional criterion of efficiency) during the 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> visits was 80% (4 of 5). During the study 5 adverse events (AES) were registered, 2 (40%) events were laboratory and 3 (60%) events – clinical. All AES were mild severe and, according to clinical investigator, were not related to the study drug. Thromboembolic complications and immunogenic reactions were not registered. Thus, the obtained data demonstrate the efficiency and safety of the drug Innonafactor both to prevent and stop bleeding in patients at the age of 12 years and older with severe and moderate hemophilia B.

**Key words:** patients' aged 12 years and older, hemophilia B, recombinant factor IX, nonacog alfa, Innonafactor, prophylactic treatment, efficacy, safety

### Введение

Иннонафактор<sup>®</sup> (нонаког альфа) – первый синтезированный в России (АО «ГЕНЕРИУМ») рекомбинантный фактор свертывания крови IX (rFIX) для лечения больных гемофилией В. С момента создания препарата в 2011 г. был проведен ряд доклинических и клинических исследований. В ходе I фазы клинического исследования были изучены фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Иннонафактор, вводимого однократно

в разных дозах у больных гемофилией В (протокол № КИ-13/11) [1, 2], а в ходе II–III фазы клинического исследования (контролируемое, рандомизированное, открытое в параллельных группах, проспективное, многоцентровое клиническое исследование по протоколу № КИ-14/11) – эффективность и безопасность препарата Иннонафактор в сравнении с препаратом Октанайн<sup>®</sup> Ф (фильтрованный) (“Ostapharma Pharmazeutika Produktionsges m.b.H.”, Австрия) в профилактике (1-я часть) и лечении (2-я часть) кро-

вотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В [3, 4]. Исследования показали, что отечественный rFIX (Иннонафактор) по фармакокинетическим свойствам, эффективности и безопасности сопоставим с плазматическим FIX (Октанайн Ф) и его можно использовать как для купирования геморрагических эпизодов, так и в качестве профилактического лечения у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В [2–4]. На основании результатов сравнительного исследования эффективности и безопасности препарата Иннонафактор Минздрав России выдал регистрационное удостоверение для медицинского применения препарата в Российской Федерации (РФ) (ЛП-002662 от 20.10.2014 г.). Иннонафактор применяется в РФ для лечения гемофилии В с 2014 г.

Указанные выше исследования проводились у взрослых пациентов (старше 18 лет). Согласно руководству по клиническим исследованиям препаратов FIX Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, EMEA), оценка безопасности и эффективности нового препарата FIX должна быть ступенчатой и сначала проводиться у 20 ранее леченых пациентов старше 12 лет, в процессе не менее 50 дней введения препарата. Согласно данному руководству, общее число больных в исследовании эффективности и безопасности нонакога альфа перед исследованием препарата у детей младше 12 лет должно составить 20 человек старше 12 лет. С учетом результатов проведенного клинического исследования II–III фазы (№ КИ-14/11) у 9 пациентов старше 18 лет [3] требуется оценка эффективности и безопасности препарата Иннонафактор не менее чем у 11 пациентов в возрасте старше 12 лет.

В связи с вышеуказанным было проведено многоцентровое, проспективное, открытое, неконтролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В (активность FIX 2 % и менее), IV фаза исследования, протокол № КИ-40/15. Данная статья посвящена результатам этого исследования.

**Основная задача исследования** – изучить эффективность препарата Иннонафактор для профилактики развития кровотечений путем оценки частоты их развития за период исследования.

**Дополнительные задачи исследования:**

1. Оценить эффективность препарата Иннонафактор для остановки кровотечений, возникших на фоне профилактического лечения, путем подсчета количества инъекций для купирования 1 эпизода спонтанного или посттравматического кровотечения с учетом его степени тяжести.

2. Определить остаточную активность FIX на фоне профилактической терапии препаратом Иннонафактор через 72–96 ч после введения препарата.

3. Оценить безопасность препарата Иннонафактор при профилактическом лечении путем оценки частоты, характера и интенсивности нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением исследуемого препарата.

#### Пациенты и методы

Исследование проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.), Федеральными законами РФ «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 и «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ от 21.11.2011, Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232-ст).

Участие в исследовании было добровольным. Свое согласие на участие больные подтверждали путем подписания информационного листка пациента с формой информированного согласия. Несовершеннолетние больные в возрасте от 14 до 18 лет должны были подписать информационный листок несовершеннолетнего пациента (от 14 до 18 лет) с формой информированного согласия, а родители (усыновители) всех несовершеннолетних пациентов (в возрасте от 12 до 18 лет) – информационный листок для родителей (усыновителей) несовершеннолетнего пациента с формой информированного согласия.

В исследовании приняли участие 4 центра: Городская поликлиника № 37 (Санкт-Петербург), главный исследователь – заведующая Городским центром по лечению гемофилии к.м.н. Т.А. Андреева; Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы (МДГКБ), главный исследователь – врач-гематолог отделения общей гематологии с патологией гемостаза В.В. Вдовин; Самарский государственный медицинский университет Минздрава России (СамГМУ), главный исследователь – заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии д.м.н., проф. И.Л. Давыдкин; Краевая клиническая больница (Барнаул), главный исследователь – заведующий централизованной лабораторией патологии гемостаза д.м.н. А.Н. Мамаев.

Дата начала исследования (дата включения первого пациента) – 26.01.2016, дата окончания исследования (дата завершения участия в исследовании последнего пациента) – 22.11.2016.

Спонсор исследования – АО «ГЕНЕРИУМ».

После отмывочного периода длительностью не менее 4 сут (96 ч) проводили скрининговое обследование

пациентов, которое включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, регистрацию показателей жизненно важных функций (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, титра ингибитора к FIX, концентрации D-димеров, комплекса тромбин-антитромбин (ТАТ), фрагментов протромбина 1 + 2, выполнение общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, определение антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), поверхностного антигена вируса гепатита В (HBs-Ag) и антител к вирусу гепатита С (HCV). Длительность периода скринингового обследования составляла не более 14 сут.

**Критерии включения пациентов в исследование:**

- возраст от 12 до 60 лет (на момент отбора в исследование);
- тяжелая или среднетяжелая форма гемофилии В (активность FIX менее 1 и 1–2 % соответственно);
- отсутствие ингибитора к FIX при проведении скрининга и в анамнезе заболевания (титр ингибитора менее 0,6 БЕ по результатам пробы Неймеген);
- предшествующее применение препаратов FIX (150 дней введения и более);
- подписанное совершеннолетним либо несовершеннолетним пациентом и/или одним из его родителей (усыновителей) информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии невключения пациентов в исследование:**

- наследственная или приобретенная геморрагическая коагулопатия другого генеза (не связанная с гемофилией В);
- превышение верхней границы нормы МНО локальной лаборатории в 1,5 раза и более;
- наличие признаков тромбозов, фибринолиза или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- инфицированность ВИЧ;
- наличие в анамнезе пациента аллергических реакций на введение наонакога альфа;
- предшествующее применение препарата Иннонафактор, в том числе в ходе клинических исследований I или II–III фазы;
- хирургическое вмешательство, запланированное на время участия пациента в исследовании (за исключением операций, необходимых по экстренным медицинским показаниям во время исследования);
- нарушение функции почек, при котором концентрация сывороточного креатинина более чем в 1,5 раза превышает верхнюю границу нормы локальной лаборатории;

- тяжелая печеночная недостаточность или болезнь печени в активной форме, в том числе вызванная вирусами гепатитов В и С (активность трансаминаз, превышающая в 5 раз верхнюю границу нормы локальной лаборатории);
- тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее  $100,0 \times 10^9/\text{л}$ );
- острые инфекционные заболевания;
- тяжелые соматические заболевания, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на безопасность пациента и его способность соблюдать требования протокола;
- психические заболевания, тяжелые когнитивные расстройства, алкогольная или наркотическая зависимость;
- участие в другом клиническом исследовании в период до 14 дней перед включением в данное исследование.

По результатам скринингового обследования для участия в исследовании были отобраны 15 пациентов мужского пола в возрасте от 12 до 38 лет с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В (активность FIX менее 2 %). Среди больных, включенных в исследование, были 8 подростков в возрасте от 12 до 18 лет и 7 взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше.

Иннонафактор вводили внутривенно струйно медленно (в течение 2–5 мин).

Длительность профилактической терапии составляла  $26 \pm 1$  нед (не менее 50 дней введения исследуемого препарата).

При профилактической терапии разовая доза препарата Иннонафактор составляла 40–50 МЕ/кг для пациентов в возрасте от 12 до 18 лет и 40–46 МЕ/кг для пациентов в возрасте 18 лет и старше с интервалом 72–96 ч (2 раза в неделю: понедельник, четверг или вторник, пятница). Разовую дозу округляли в сторону увеличения или уменьшения так, чтобы она была кратна дозировкам препарата Иннонафактор во флаконах – 250, 500 или 1000 МЕ. Введению первой дозы предшествовал отмывочный период продолжительностью не менее 4 сут (96 ч) с момента последнего введения используемого ранее препарата FIX, этот отмывочный период мог совпадать с периодом скрининга.

Разовую дозу препарата Иннонафактор для купирования возникающих посттравматических или спонтанных кровотечений на фоне профилактической терапии рассчитывали с учетом тяжести и локализации кровотечения и необходимого повышения активности FIX по формуле [5, 6]:

$$\text{Необходимое количество препарата (в МЕ)} = \text{Масса тела (в кг)} \times \text{Необходимое повышение активности FIX (\% или МЕ/дл)} \times 1,3 \text{ (МЕ/кг на МЕ/дл)}$$

В ходе исследования были запланированы 4 посещения врача (визита): 1-е посещение – 1-й день введения препарата и 3 посещения на сроках  $4 \pm 1$  нед,  $16 \pm 1$  нед и  $26 \pm 1$  нед. Во время 1-го визита до введения препарата проводили физикальный осмотр, оценивали показатели жизненно важных функций, до введения исследуемого препарата и через 30 мин после определяли АЧТВ, активность FIX, концентрацию D-димеров, комплекс ТАТ, фрагменты протромбина 1 + 2. Во время 3 последующих посещений до введения препарата проводили физикальный осмотр, оценивали показатели жизненно важных функций, определяли АЧТВ, активность FIX, титр ингибитора к FIX, концентрацию D-димеров, комплекс ТАТ, фрагменты протромбина 1 + 2, выполняли общий и биохимический анализы крови, во время 4-го визита дополнительно выполняли общий анализ мочи.

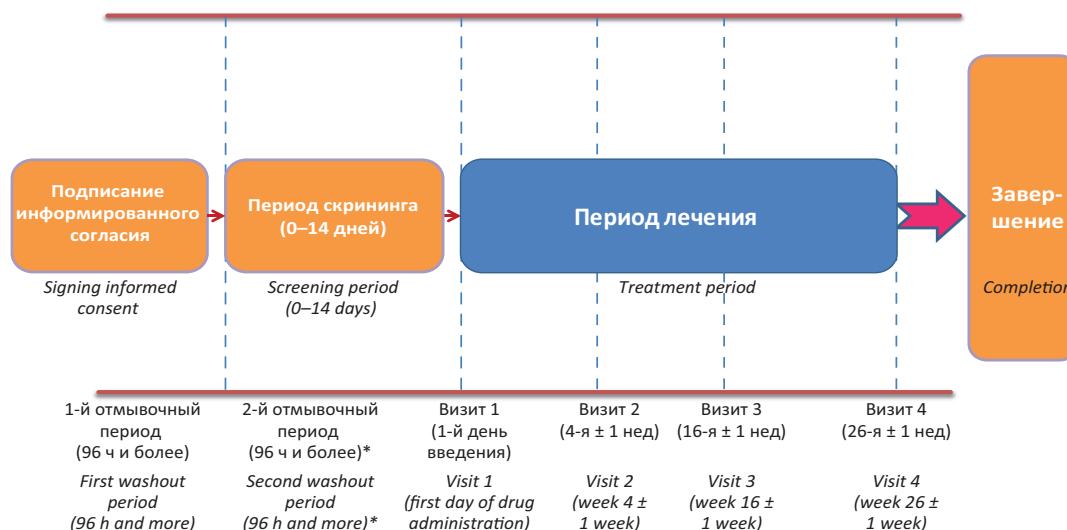
Дизайн исследования представлен на рисунке.

В течение всего периода исследования ( $26 \pm 1$  нед) пациенты или их родители вели дневник, в котором фиксировали все введения исследуемого препарата с указанием цели введения (профилактика, лечение, профилактика дополнительная) и разовой дозы препарата, все эпизоды кровоточивости, их продолжительность, локализацию и тип кровотечения (внутреннее или наружное, спонтанное или посттравматическое). Во время посещений врач-исследователь оценивал тяжесть кровотечений. Также регистрировались количество инъекций и доза препарата Иннонафактор, которые потребовались для купирования развившихся кровотечений.

Основаниями досрочного прекращения участия в данном исследовании (**критериями исключения**) отдельного пациента являлись:

- реакция гиперчувствительности, связанная с введением исследуемого препарата;
- появление ингибитора к FIX (титр ингибитора 0,6 БЕ и более по результатам пробы Неймеген), подтвержденное повторным исследованием;
- развитие серьезного НЯ, связанного с исследуемым препаратом;
- несоблюдение требований протокола;
- отказ совершеннолетнего либо несовершеннолетнего пациента и/или его родителей (усыновителей) от участия в исследовании;
- изменение течения заболевания пациента, требующее неотложного хирургического или терапевтического вмешательства, которое, по мнению врача-исследователя, должно включать запрещенную сопутствующую терапию;
- неэффективность исследуемого препарата при профилактической терапии или лечении кровотечений по требованию.

Основным критерием эффективности являлось количество спонтанных кровотечений, возникших в течение 72 ч после введения препарата Иннонафактор, за  $26 \pm 1$  нед профилактического лечения, дополнительными критериями – степень тяжести спонтанных кровотечений, количество введений препарата Иннонафактор для купирования 1 эпизода спонтанного или посттравматического кровотечения с учетом его тяжести, общее количество препарата Иннонафактор, введенного за период профилактической



Дизайн исследования эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В (\* – 2-й отмывочный период проводили в том случае, если при проведении скрининга вводили препарат FIX)

Study design of the efficiency and safety of the drug Innonafactor in patients at the age of 12 years and older with severe and moderate hemophilia B (\* – 2<sup>nd</sup> washout period was carried out when the drug FIX was administered during screening)

терапии и лечения по требованию, число пациентов с тяжелой гемофилией В с остаточной активностью FIX 1 % и более и число больных со среднетяжелой гемофилией В с остаточной активностью FIX 2 % и более через 72–96 ч после введения препарата Иннонафактор на фоне профилактической терапии.

Все 15 пациентов, отобранных для участия в исследовании, завершили его без существенных отклонений от протокола и были включены в анализ эффективности терапии.

Активность FIX определяли с помощью унифицированного одностадийного клоттингового метода. Повышение активности FIX через 30 мин после введения исследуемого препарата (incremental recovery – K-value, МЕ/дл на МЕ/кг) рассчитывали по формуле:

$$K\text{-value} = C_{30\text{ мин}} / D_{iv},$$

где  $C_{30\text{ мин}}$  – концентрация FIX через 30 мин после введения препарата Иннонафактор (МЕ/дл),  $D_{iv}$  – доза внутривенно введенного препарата (МЕ/кг).

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

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

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

Оценку безопасности препарата Иннонафактор проводили на основании следующих критериев:

- частота и тяжесть НЯ, связанных с применением исследуемого препарата;
- частота аллергических реакций;
- частота образования ингибирующих антител к FIX (титр ингибитора 0,6 БЕ и более по результатам пробы Неймеген, подтвержденный повторным исследованием);
- частота тромбозов, эмболических осложнений, а также частота клинически значимого повышения концентрации D-димера, комплекса ТАТ, фрагментов протромбина 1 + 2 (превышение верхней границы нормы локальной или центральной лаборатории в 2 раза и более);
- частота возникновения патологических изменений общего и биохимического анализов крови, показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧД, температура тела).

Оценку безопасности терапии препаратом Иннонафактор проводили у всех 15 пациентов.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы Stata 14. В анализ включали данные только имеющихся наблюдений, отсутствующие значения не восстанавливали. Значения показателей представлены в виде средних величин (M) и их стандартных отклонений (SD), медианы (Me) и минимального и максимального значений.

Для оценки динамики лабораторных показателей и показателей работы жизненно важных органов в ходе наблюдения (между визитами) использовали тест Фридмана. При выявлении статистически значимых различий *post-hoc* попарные сравнения средних значений показателей во время различных визитов и на этапе скрининга проводили с помощью теста Вилкоксона. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Характеристики пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 1.

Аллергологический анамнез: у 1 (6,7 %) пациента отмечалась аллергическая реакция на ацетилсалициловую кислоту.

Из сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование, наблюдались: хронический вирусный гепатит С (у 6, или 40 %), гемофилическая артропатия (у 2, или 13,3 %), миопия (у 2, или 13,3 %), артериальная гипертензия (у 1, или 6,7 %), дистония церебральных сосудов (у 1, или 6,7 %), розацеа (у 1, или 6,7 %).

Антитела к HCV на этапе скрининга были выявлены у 3 (20 %) больных, у всех пациентов, включенных в исследование, отсутствовали HBs-Ag и антитела к ВИЧ.

В течение 6 мес, предшествовавших включению в исследование, у всех пациентов отмечались спонтанные и/или посттравматические внутренние кровотечения – гематомы и гемартрозы. У большинства больных наблюдались гемартрозы голеностопных и коленных суставов: гемартроз правого и левого голеностопных суставов – у 10 (66,7 %) и 8 (53,3 %) пациентов соответственно, гемартроз правого и левого коленных суставов – у 7 (46,7 %) и 5 (33,3 %) больных соответственно. У 5 (33,3 %) больных отмечался гемартроз правого локтевого сустава, у 1 (6,7 %) пациента наблюдалось наружное кровотечение.

В течение 6 мес до включения в исследование все пациенты получали плазматические препараты FIX (Иммунин, Октанайн Ф, Мононайн).

### Показатели фармакокинетики и фармакодинамики

При обследовании во время скрининга и 1-го визита у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В, включенных в исследование, до введения препарата Иннонафактор отмечалась выраженная гипокоагуляция. Среднее значение АЧТВ на этапе скрининга составило  $81,83 \pm 24,87$  с (табл. 2), что в 2 раза превышало верхнюю границу нормы (референсные значения АЧТВ – 25,5–43,0 с). У 13 (86,7 %) пациентов удлинение АЧТВ было клинически значимым, у 2 (13,3 %) – клинически незначимым. Активность FIX была исходно низкой и на этапе скрининга составила  $1,10 \pm 0,61$  %. Гипокоагуляция и низкая актив-

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с гемофилией В, включенных в исследование

Показатель	Значение	
	абс.	%
<b>Возраст, годы</b>		
средний (M ± SD)	20,5 ± 8,4	
медиана	17	
разброс	12–38	
<b>Масса тела, кг</b>		
средняя (M ± SD)	59,3 ± 15,5	
медиана	55	
разброс	34–87	
<b>Давность постановки диагноза, годы</b>		
10–15	7	46,6
16–25	4	26,7
более 25	4	26,7
<b>Степень тяжести гемофилии В</b>		
тяжелая (FIX менее 1 %)	10	66,7
среднетяжелая (FIX 1–2 %)	5	33,3
<b>Частота геморрагического синдрома</b>		
1 раз в неделю и более	4	26,7
1 раз в месяц и более	9	60
1 раз в год	2	13,3
<b>Гемофилическая артропатия (скрининг)</b>	2	13,3
<b>Антитела к HCV (скрининг)</b>	3	20
<b>HBs-Ag (скрининг)</b>	0	0
<b>Антитела к ВИЧ (скрининг)</b>	0	0
<b>Артериальная гипертензия (скрининг)</b>	2	13,3
<b>Аллергические реакции в анамнезе</b>	1	6,7
<b>Оперативные вмешательства в анамнезе</b>	4	26,7

**Table 1.** The characteristics of patients with hemophilia B, included in the study

Indicator	Value	
	abs.	%
<b>Age, years</b>		
average (M ± SD)	20.5 ± 8.4	
median	17	
range	12–38	
<b>Body weight, kg</b>		
average (M ± SD)	59.3 ± 15.5	
median	55	
range	34–87	
<b>Time of diagnosis, years</b>		
10–15	7	46.6
16–25	4	26.7
more than 25	4	26.7
<b>Severity of hemophilia B</b>		
severe (FIX less 1 %)	10	66.7
moderate (FIX 1–2 %)	5	33.3
<b>The frequency of hemorrhagic syndrome</b>		
once a week or more	4	26.7
once a month or more	9	60
once a year or more	2	13.3
<b>Hemophilic arthropathy (screening)</b>	2	13.3
<b>HCV Antibody (screening)</b>	3	20
<b>HBs-Ag (screening)</b>	0	0
<b>HIV antibody (screening)</b>	0	0
<b>Hypertension (screening)</b>	2	13.3
<b>Allergic reactions in anamnesis</b>	1	6.7
<b>Surgical intervention in history</b>	4	26.7

ность FIX сохранялись у пациентов и во время 1-го визита до введения препарата Иннонафактор. Среднее значение АЧТВ до введения препарата Иннонафактор составило  $80,07 \pm 32,13$  с. Через 30 мин после введения коагуляционная активность FIX повысилась до  $59,97 \pm 15,62$  %, что сопровождалось нормализацией АЧТВ, среднее значение которого составило  $39,27 \pm 8,17$  с. Во время 2, 3 и 4-го визитов перед вве-

дением препарата Иннонафактор АЧТВ было резко повышено, но его значения были меньше, чем во время проведения скрининга.

На фоне профилактического введения препарата Иннонафактор активность FIX была более 5 % (см. табл. 2). Поддержание остаточной активности FIX более 1 % у больных с тяжелой гемофилией В и более 2 % у пациентов со среднетяжелой формой

Таблица 2. Значения АЧТВ и активности FIX у пациентов с гемофилией В при скрининге и во время посещений (визитов)

Показатель	Скрининг	Посещение				
		1-е		2-е	3-е	4-е
		до введения препарата	через 30 мин после введения препарата			
АЧТВ, с	81,83 ± 24,87	80,07 ± 32,13	39,27 ± 8,17	56,54 ± 17,61	63,62 ± 16,73	61,95 ± 15,87
Активность FIX, %	1,10 ± 0,61*	1,04 ± 1,76*	59,97 ± 15,62	6,33 ± 4,24	5,55 ± 3,64	5,00 ± 4,12

**Примечание.** \* – n = 12, у 3 пациентов из Краевой клинической больницы (Барнаул) анализ был выполнен на качественном уровне (активность FIX составила менее 1 %).

Table 2. Values of APTT and the activity of FIX in patients with hemophilia B at screening and during the visits

Indicator	Screening	Visit				
		1 <sup>st</sup>		2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	4 <sup>th</sup>
		before the drug administration	in 30 min after the drug administration			
APTT, s	81.83 ± 24.87	80.07 ± 32.13	39.27 ± 8.17	56.54 ± 17.61	63.62 ± 16.73	61.95 ± 15.87
FIX activity, %	1.10 ± 0.61*	1.04 ± 1.76*	59.97 ± 15.62	6.33 ± 4.24	5.55 ± 3.64	5.00 ± 4.12

**Note.** \* – n = 12, the analysis of 3 patients of Regional Clinical Hospital (Barnaul) was performed on a qualitative level (the activity of the FIX was less than 1 %).

заболевания являлось дополнительным критерием эффективности профилактической терапии препаратом Иннонафактор.

K-value через 30 мин после введения препарата Иннонафактор во всей группе пациентов составило  $1,38 \pm 0,34$  (0,82–2,07) МЕ/дл на МЕ/кг. У подростков аналогичный показатель составил  $1,26 \pm 0,11$  МЕ/дл на МЕ/кг и статистически значимо не отличался от такового в группе пациентов в возрасте 18 лет и старше –  $1,53 \pm 0,46$  МЕ/дл на МЕ/кг ( $p=0,165$ ). Полученные данные свидетельствуют о хороших фармакокинетических свойствах препарата у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В.

IVR у всех 15 пациентов составило  $60,38 \pm 13,44$  %. Среднее значение IVR у взрослых пациентов (18 лет и старше) –  $62,91 \pm 18,71$  % и оно статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя у подростков (от 12 до 17 лет) –  $58,17 \pm 7,03$  % ( $p = 0,563$ ).

#### Исследование международного нормализованного отношения, концентрации D-димера, комплекса тромбин-антитромбин и титра ингибитора к FIX на этапе скрининга

У всех пациентов, включенных в исследование, значение МНО на этапе скрининга было в пределах нормы. Среднее значение МНО составило  $1,05 \pm 0,07$ .

У 1 пациента на этапе скрининга было зарегистрировано повышение концентрации D-димера до

940 мкг/л, что, по мнению врача-исследователя, не являлось клинически значимым отклонением от референсных значений. Средняя концентрация D-димера ( $n = 11$ ) на этапе скрининга составила  $200,9 \pm 259,2$  мкг/л, у 4 больных из Краевой клинической больницы (Барнаул) анализ был проведен на качественном уровне (концентрация D-димера составила менее 500 мкг/л).

Среднее значение комплекса ТАТ на этапе скрининга составило  $5,98 \pm 2,27$  нг/мл. Среднее значение фрагментов протромбина 1 + 2 на этапе скрининга составило  $56\,948,8 \pm 24\,760,7$  пг/мл.

У всех 15 пациентов, включенных в исследование, в ходе скринингового обследования отсутствовали ингибирующие антитела к FIX (титр менее 0,6 БЕ по результатам пробы Неймеген).

#### Эффективность

На фоне профилактического лечения препаратом Иннонафактор было зарегистрировано 18 геморрагических эпизодов у 7 (46,7 %) пациентов. У 3 больных наблюдался 1 геморрагический эпизод, у 2 – по 3, у 1 пациента – 4, у 1 – 5 эпизодов. Среднее количество эпизодов кровотечений у всех 15 пациентов за весь период наблюдения составило  $1,2 \pm 1,7$ . Геморрагические эпизоды регистрировались преимущественно у подростков – 17 (94,4 %) из 18 эпизодов. Среднее количество эпизодов кро-



вотечений у 8 подростков за весь период наблюдения составило  $2,1 \pm 1,9$ .

Из 18 геморрагических эпизодов 13 (72,2 %) кровотечений были посттравматическими, 5 (27,8 %) – спонтанными. Спонтанные кровотечения наблюдались у 3 пациентов (все они были в возрасте от 12 до 18 лет), из них у 2 больных было по 1 кровотечению, у 1 пациента – 3 кровотечения, 2 из которых были средней степени тяжести. Среднее количество эпизодов спонтанных кровотечений, возникших в течение 72 ч после введения препарата Иннонафактор, за весь период исследования (основной критерий эффективности) у всех 15 пациентов составило  $0,3 \pm 0,8$ , у подростков –  $0,6 \pm 1,1$ .

Была известна длительность 17 геморрагических эпизодов, из них 10 (58,8 %) продолжались менее 1 сут, 2 (11,8 %) – 1–2 сут, 5 (29,4 %) – 2 сут и более. Сведения о длительности спонтанных кровотечений были доступны в 4 случаях, из них 2 (50 %) кровотечения длились менее 1 сут, 1 (25 %) – 1–2 сут, 1 (25 %) – 2 сут и более.

Все зарегистрированные геморрагические эпизоды были легкими (8, или 44,4 %) или среднетяжелыми (10, или 55,6 %; табл. 3). Среди спонтанных кровотечений 2 (40 %) эпизода были легкими и 3 (60 %) – среднетяжелыми (дополнительный критерий эффективности).

Среди всех зарегистрированных кровотечений 15 (83,3 %) были внутренними и 3 (16,7 %) – наружными. Локализация кровотечений, развившихся у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В на фоне профилактического лечения препаратом Иннонафактор, представлена в табл. 4.

Для купирования 6 (33,3 %) геморрагических эпизодов (2 легких и 4 среднетяжелых) не потребовалось дополнительного введения препарата, 10 (55,6 %) геморрагических эпизодов (6 легких и 4 среднетяжелых) купировались после 1 введения препарата Иннонафактор, для купирования 2 (11,1 %) эпизодов средней тяжести потребовалось 3 введения препарата. Для купирования 3 (60 %)

спонтанных геморрагических эпизодов (1 легкого и 2 среднетяжелых) не потребовалось дополнительного введения препарата, остальные 2 (40 %) эпизода (1 легкий и 1 среднетяжелый) были купированы 1 введением препарата Иннонафактор.

У взрослых пациентов за весь период наблюдения был зарегистрирован только 1 эпизод легкого посттравматического кровотечения, который купировался 1 введением препарата.

Среднее количество препарата Иннонафактор, введенное всем пациентам за период профилактического лечения, составило  $134,3 \pm 33,1$  тыс. МЕ, у подростков этот показатель составил  $122,4 \pm 36,0$  тыс. МЕ, у взрослых пациентов –  $147,9 \pm 25,4$  тыс. МЕ. Суммарное количество препарата Иннонафактор, введенное всем 15 больным (дополнительный критерий эффективности), составило 2014 тыс. МЕ, подросткам – 979 тыс. МЕ, взрослым пациентам – 1035 тыс. МЕ.

Дополнительную профилактику для предупреждения возможных посттравматических кровотечений проводили 3 пациентам: 2 больным в разовой дозе 2000 МЕ (перед проведением проводниковой анестезии при лечении зуба, для предупреждения возможных посттравматических кровотечений перед игровой спортивной тренировкой) и 1 пациенту в разовой дозе 1500 МЕ (для предупреждения кровотечения после прикуса языка).

Во время 2-го и 4-го визитов у всех 10 (100 %) пациентов с тяжелой гемофилией В остаточная активность FIX через 72–96 ч после введения препарата Иннонафактор была 1 % и более (дополнительный критерий эффективности), во время 3-го визита таких пациентов было 9 (90 %). Среди пациентов со среднетяжелой гемофилией В число больных с остаточной активностью FIX 2 % и более через 72–96 ч после введения препарата Иннонафактор во время 2, 3 и 4-го визита составило 80 % (4 из 5).

Данные по оценке эффективности препарата Иннонафактор суммированы в табл. 5.

**Таблица 3.** Тяжесть кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В, зарегистрированных на фоне профилактического лечения препаратом Иннонафактор

Степень тяжести кровотечения	Все кровотечения		Спонтанные кровотечения	
	абс.	%	абс.	%
Легкая	8	44,4	2	40
Средняя	10	55,6	3	60
Тяжелая	0	0	0	0
<i>Итого</i>	<i>18</i>	<i>100</i>	<i>5</i>	<i>100</i>

**Table 3.** The severity of bleeding in patients with severe and moderate hemophilia B, registered during the period of preventive treatment with the Innonafactor drug

Severity of bleeding	All bleedings		Spontaneous bleedings	
	abs.	%	abs.	%
Mild	8	44.4	2	40
Moderate	10	55.6	3	60
Severe	0	0	0	0
<i>Total</i>	<i>18</i>	<i>100</i>	<i>5</i>	<i>100</i>

**Таблица 4.** Локализация кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В, зарегистрированных на фоне профилактического лечения препаратом Иннонафактор

Локализация кровотечения	Количество эпизодов	
	абс.	%
<b>Наружные</b>		
область лунки после выпадения зуба	1	5,5
носовое кровотечение	1	5,6
резаная рана II пальца правой руки	1	5,6
<b>Внутренние</b>		
гематома в области лба	3	16,8
гематома стопы	1	5,5
гематома передней брюшной стенки	1	5,5
гематома левого бедра	1	5,6
гематома правого запястья	1	5,5
гематома на левом боку	1	5,6
гемартроз правого голеностопного сустава	1	5,5
гемартроз левого голеностопного сустава	1	5,6
гематома правой пятки	1	5,5
гематома правой руки	1	5,6
гематома правой голени	1	5,5
гематома левого голеностопного сустава	1	5,6
гематома в результате прикуса языка	1	5,5
<b>Итого</b>	<b>18</b>	<b>100</b>

**Table 4.** Localization of bleedings in patients with severe and moderate hemophilia B, registered during the period of preventive treatment with the Innonafactor

Localization of bleeding	Number of episodes	
	abs.	%
<b>External</b>		
area after a tooth extraction	1	5.5
nasal hemorrhage	1	5.6
incised wound of second finger of right hand	1	5.6
<b>Internal</b>		
forehead hematoma	3	16.8
hematoma of the foot	1	5.5
hematoma of the anterior abdominal wall	1	5.5
hematoma of left thigh	1	5.6
hematoma of right wrist	1	5.5
hematoma on the left side	1	5.6
hemarthrosis of the right ankle	1	5.5
hemarthrosis of the left ankle	1	5.6
hematoma of the right heel	1	5.5
hematoma of the right hand	1	5.6
hematoma of the right leg	1	5.5
hemarthrosis of the left ankle	1	5.6
hematoma as a result of the tongue bite	1	5.5
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100</b>

**Таблица 5.** Эффективность препарата Иннонафактор у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В

Показатель	Значение
<b>Количество кровотечений</b>	
абсолютное	18
среднее (M ± SD)	1,2 ± 1,7
разброс	1–5
<b>Количество спонтанных кровотечений (основной критерий эффективности)</b>	
абсолютное	5
среднее (M ± SD)	0,3 ± 0,8
разброс	1–3
<b>Среднее количество препарата, введенное за период профилактического лечения (M ± SD), тыс. ME</b>	134,3 ± 33,1
<b>Общее количество препарата, введенное всем пациентам за период профилактического лечения (дополнительный критерий эффективности), тыс. ME</b>	2014

**Table 5.** The efficiency of the Innonafactor drug in patients with severe and moderate hemophilia B

Indicator	Value
<b>Number of bleedings</b>	
absolute	18
average (M ± SD)	1.2 ± 1.7
range	1–5
<b>The number of spontaneous bleeding (the main criterion of efficiency)</b>	
absolute	5
average (M ± SD)	0.3 ± 0.8
range	1–3
<b>The average amount of the drug injected for the period of prophylactic treatment (M ± SD), thousand IU</b>	134.3 ± 33.1
<b>The total amount of the drug, injected in all patients during the period of prophylactic treatment (additional criterion of efficiency), thousand IU</b>	2014

Таким образом, в результате профилактического введения препарата Иннонафактор у подавляющего большинства пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В удалось поддерживать остаточную активность FIX 1 % и более и 2 % и более соответственно, что привело к редкому возникновению спонтанных кровотечений. Небольшая частота и тяжесть развившихся кровотечений, быстрое их купирование с помощью непродолжительного введения препарата Иннонафактор в невысоких дозах свидетельствуют об эффективности препарата как для профилактики, так и для остановки кровотечений у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В.

### Безопасность

В ходе профилактического применения препарата Иннонафактор каких-либо значимых изменений в объективном статусе пациентов не наблюдалось, показатели функции жизненно важных органов оставались стабильными – статистически значимых различий между средними значениями всех показателей по данным теста Фридмана в процессе наблюдения (между визитами) не получено.

При анализе индивидуальных показателей общего анализа крови у 1 пациента отмечался лейкоцитоз на этапе скрининга и во время 2-го визита, во время 3-го и 4-го визитов количество лейкоцитов у данного больного находилось в пределах референсных значений, у другого пациента во время 4-го визита был выявлен относительный лимфоцитоз. В биохимическом анализе крови у 1 больного во время 4-го визита было зарегистрировано повышение концентрации общего белка. Клинически значимые изменения (относительный лимфоцитоз и гиперпротеинемия) во время 4-го визита, выявленные у одного и того же пациента, были расценены как НЯ.

В общем анализе мочи у 1 пациента на этапе скрининга были выявлены повышенная концентрация уробилиногена до 34 мкм/л и наличие эритроцитов до 20 в поле зрения. Во время 4-го визита клинически значимых отклонений от референсных значений в общем анализе мочи у этого больного не выявлено.

Статистически значимых различий между средними значениями всех показателей общего анализа крови в процессе наблюдения (между визитами) не выявлено.

Оценка показателей биохимического анализа крови с помощью критерия Фридмана выявила статистически значимые различия между средними значениями во время разных визитов по таким показателям,

как креатинин ( $p = 0,0421$ ), общий билирубин ( $p = 0,0162$ ), прямой билирубин ( $p = 0,0326$ ) и сывороточное железо ( $p = 0,0311$ ). Парное сравнение средних значений во время визитов с данными, полученными на этапе скрининга с помощью теста Вилкоксона, выявило статистически значимое повышение креатинина с  $72,89 \pm 14,63$  до  $77,13 \pm 14,32$  мкмоль/л ( $p = 0,0184$ ) к 4-му визиту, общего билирубина с  $9,19 \pm 4,36$  до  $12,06 \pm 3,83$  мкмоль/л ( $p = 0,0097$ ) к 3-му визиту, сывороточного железа с  $15,13 \pm 12,66$  до  $17,58 \pm 7,61$  мкмоль/л ( $p = 0,0356$ ) к 3-му визиту.

Концентрация D-димера в ходе исследования находилась в пределах референсных значений, что свидетельствовало о низком риске развития тромбозов.

Оценка комплекса ТАГ и фрагментов протромбина 1 + 2 в динамике не выявила статистически значимых различий между средними значениями показателей на всех этапах обследования (тест Фридмана –  $p = 0,110$  и  $p = 0,062$  соответственно). В то же время у 7 пациентов во время визитов наблюдалась концентрация фрагментов протромбина 1 + 2, превышающая верхнюю границу референсного значения центральной лаборатории более чем в 2 раза, однако эти значения были расценены врачом-исследователем как клинически незначимые и не сопровождалась клиническими признаками тромбоза.

В ходе исследования было зарегистрировано 5 НЯ у 3 пациентов. У 2 больных наблюдалось по 2 НЯ, у 1 пациента – только одно. Весь спектр зарегистрированных НЯ за период исследования представлен в табл. 6. Среди зарегистрированных НЯ 2 (40 %) были лабораторными и 3 (60 %) – клиническими. Все НЯ, зарегистрированные в ходе исследования, были легкой степени тяжести и, по мнению врача-исследователя, не были связаны с исследуемым препаратом.

Таким образом, характер НЯ и отсутствие причинно-следственной связи с введением препарата свидетельствуют о безопасности применения препарата Иннонафактор у пациентов с гемофилией В.

В ходе проведения исследования ни у одного из пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В не было зарегистрировано образования ингибирующих антител к FIX. Таким образом, полученные результаты указывают на низкую иммуногенность препарата Иннонафактор.

Тромбоэмболических осложнений и аллергических реакций у пациентов на фоне профилактической терапии препаратом Иннонафактор не зарегистрировано.

**Таблица 6.** *НЯ, зарегистрированные у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В, которые получали Иннонафактор*

НЯ	Количество НЯ	
	абс.	%
<i>Лабораторные</i>		
относительный лимфоцитоз	1	20
гиперпротеинемия	1	20
<i>Клинические</i>		
острая респираторная вирусная инфекция	1	20
артериальная гипертензия	1	20
артралгия	1	20
<i>Всего</i>	5	100

**Table 6.** *ASE registered in patients with severe and moderate hemophilia B who received the Innonafactor drug*

ASE	Number of ASE	
	abs.	%
<i>Laboratory</i>		
relative lymphocytosis	1	20
hyperproteinemia	1	20
<i>Clinical</i>		
acute respiratory viral infection	1	20
hypertension	1	20
arthralgia	1	20
<i>Total</i>	5	100

### Выводы

1. Иннонафактор, назначаемый в дозе 40–50 МЕ/кг пациентам в возрасте от 12 до 18 лет и в дозе 40–46 МЕ/кг пациентам в возрасте 18 лет и старше, эффективен для профилактики развития кровотечений у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В.

2. Препарат Иннонафактор в стандартных дозах эффективен для лечения развившихся геморрагических эпизодов у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В.

3. Введение препарата Иннонафактор в целях профилактики кровотечений пациентам с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (в дозе

40–50 МЕ/кг подросткам в возрасте от 12 до 18 лет и в дозе 40–46 МЕ/кг пациентам в возрасте 18 лет и старше) приводит к нормализации активности FIX с последующим ее сохранением на клинически значимом уровне в течение 72–96 ч после введения препарата.

4. Применение препарата Иннонафактор у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В в целях профилактики развития кровотечений является безопасным и не сопровождается тромбогенными, иммуногенными и аллергическими реакциями.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В. и др. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Иннонафактор (результаты I фазы клинического исследования у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;13(4):39–49. [Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Innonafactor: Results of phase I clinical study in patients with severe and moderate hemophilia B. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2014;13(4):39–49. (In Russ.)].
2. Тарасова И.С. Иннонафактор – первый отечественный рекомбинантный фактор свертывания крови IX. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;14(3):70–4. [Tarasova I.S. Innonafactor is the first domestic recombinant coagulation factor IX. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2014;14(3):70–4. (In Russ.)].
3. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты I-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(1):65–75. [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L. et al. Efficiency and safety of Innonafactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B: Results of part I of phase II–III clinical trial. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2015;14(1):65–75. (In Russ.)].
4. Давыдкин И.Л., Зоренко В.Ю., Андреева Т.А. и др. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(2):50–8. [Davydkin I.L., Zorenko V.Yu., Andreeva T.A. et al. Efficiency and safety of Innonafactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B: Results of part 2 of phase II–III clinical trial. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2015;14(2):50–8. (In Russ.)].
5. Воробьев А.И., Плющ О.П., Баркаган З.С. и др. Протокол ведения больных «Гемофилия». Проблемы стандартизации в здравоохранении 2006;3:18–74. [Vorobev A.I., Plyushch O.P., Barkagan Z.S. et al. Protocol for Patients' Management "Hemophilia". *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni* = *Problems of Standardization in Healthcare* 2006;3:18–74. (In Russ.)].
6. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 136 с. [Rumyantsev A.G., Rumyantsev S.A., Chernov V.M. Hemophilia in practice of doctors of various specialties. М.: GEOTAR-Media, 2013. 136 p. (In Russ.)].
7. Berntorp E., Keeling D., Makris M. 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. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02685.x.
8. Franchini M., Frattini F., Crestani S., Sissa C., Bonfanti C. Treatment of hemophilia B: focus on recombinant factor IX. *Biologics* 2013;7:33–8. doi: 10.2147/BTT.S31582.
9. Guideline on the Clinical Investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products /CHMP/ BPWP/144533/2009 [Электронный ресурс]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/06/WC500187409.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187409.pdf).
10. Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population //EMA/CHMP/EWP/147013/2004. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC50003066.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003066.pdf).
11. Guidelines for the management of hemophilia. 2<sup>nd</sup> edition. These guidelines were originally published by Blackwell Publishing in *Haemophilia*; Epub 6 JUL 2012. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x. [Электронный ресурс]. URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf>.
12. Pipe S.W. Recombinant clotting factors. *Thromb Haemost* 2008;99(5):840–50. doi: 10.1160/TH07-10-0593.
13. Recht M., Pollmann H., Tagliaferri A. et al. 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. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02436.x.
14. Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P. et al.; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1–47. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.