



« УТВЕРЖДАЮ»

Ректор СибГМУ

Академик РАМН

Профессор

В.В.Новицкий

«15» июня 2005 г.

ОТЧЕТ

О проведении клинических испытаний «Оценка безопасности, переносимости препарата «ЛАЙФФЕРОН», и изучение динамики накопления интерферона в крови больных хроническим вирусным гепатитом В при внутримышечном введении »

Томск, 2005 г.

Введение

В настоящее время препараты интерферона широко используются в практике здравоохранения для лечения многих тяжелых вирусных заболеваний, большого круга онкологических болезней, для профилактики гриппа и ОРЗ. Интерфероны влияют на многие реакции инфекционного и противоопухолевого иммунитета.

В нашей стране разрешены для применения в практике здравоохранения препараты ИФН первого поколения (природного происхождения) и интерфероны второго поколения (рекомбинантные). К препаратам первого поколения относятся: интерферон лейкоцитарный человеческий сухой для интраназального применения; интерферон человеческий лейкоцитарный, свечи; интерферон лейкоцитарный человеческий очищенный концентрированный сухой «Локферон»; лейкинферон. К препаратам второго поколения относятся препараты рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2: Реаферон-ЕС, Интераль, Виферон, Кипферон, Реаферон-ЕС-Липинт, Инфагель и др.

Широкое парентеральное применение интерферонов выявило ряд нежелательных побочных эффектов, таких как: гриппоподобный синдром, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, синдром депрессии, аутоиммунный синдром (ревматоидный артрит, волчаночный синдром), тромбоцитопеническая пурпура, угнетение костно-мозгового кроветворения, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, ишемический колит, мелена, сепсис, отслоение сетчатки, ухудшение слуха, импотенция. Как правило, указанные негативные явления наблюдаются при передозировке или длительных, многомесячных курсах лечения интерфероном (вирусные гепатиты, опухоли и др.). Важно отметить, что встречаемость перечисленных осложнений не превышает 1,5 %, причем большинство из них имеют обратимый характер и исчезают после отмены препарата. При обкалывании очага поражения возможно развитие местной воспалительной реакции: конъюнктивальная реакция, отёк конъюнктивы.

В настоящее время в ЗАО «Вектор-Медика» разработан и промышленно производится препарат «Реаферон-ЕС, порошок для приготовления инъекционного раствора по 500000, 1000000, 3000000 или 5000000 МЕ», который представлен в виде сухой лиофилизированной (лиофилизат) лекарственной формы, содержащей в качестве активного вещества высокоочищенный интерферон альфа-2 рекомбинантный человеческий. В качестве стабилизатора препарат содержит человеческий донорский альбумин, в конечной концентрации не более 5 мг\мл, проверенный на отсутствие НВs антигена и антител к вирусу СПИД. Реаферон-ЕС, как и многие препараты, содержащие интерферон, широко применяется для лечения хронических вирусных гепатитов В и С, ряда онкологических заболеваний. Ряд побочных эффектов, таких как аллергические реакции, возможность заражения гепатитами и ВИЧ-инфекцией и другими заболеваниями, передающимися через кровь, может быть связана с наличием в препарате человеческого донорского альбумина. В связи с этим разработка препарата Лайфферон обоснована стремлением к расширению лекарственных средств интерферонового ряда, а главное, необходимостью исключения из их состава альбумина как компонента крови, потенциального переносчика инфекционных заболеваний.

Препарат Лайфферон представлен в виде жидкой лекарственной формы, содержащей в качестве активного вещества высокоочищенный интерферон альфа-2 рекомбинантный человеческий, полученный на основе генетически измененного штамма культуры клеток *Escherichia coli* SG 200-50 (pIF 16) и, в отличие от препарата Реаферон-ЕС, сухого для инъекций, не содержащий человеческий сывороточный альбумин.

Жидкая лекарственная форма Лайфферон – водный раствор для внутримышечного введения в 1 мл содержит в качестве активного вещества интерферон альфа-2

рекомбинантный человеческий (субстанция) и вспомогательные вещества: натрий хлористый, натрий фосфорнокислый двузамещенный 12-водный, натрий фосфорнокислый однозамещенный 2-водный, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА, динатриевая соль), полиоксиэтилен сорбитан моноолеат (твин-80), метиловый эфир 4-гидрооксибензойной кислоты (метилпарабен или нипагин), глутатион окисленный и вода для инъекций.

В состав препарата Лайфферон, раствор для инъекций, по сравнению с препаратом Реаферон-ЕС сухим, введены дополнительно вспомогательные вещества нипагин, глутатион окисленный, твин-80, ЭДТА динатриевая соль, каждое из которых в жидких формах лекарственных средств для парентерального применения выполняет определенную функцию по стабилизации инъекционных растворов в процессе изготовления и хранения. Нипагин используется как консервант (ФС 42-1460-89; НД 42-7043-97), твин-80 (Полисорбат-80) – как стабилизатор неустойчивых в растворах лекарственных веществ, в том числе предотвращающий агрегацию белковых молекул (ФС 42-2540-88), ЭДТА – «отрицательный катализатор», способный образовывать комплексные (хелатные) соединения с примесями ионов тяжелых металлов, вызывающих окислительные процессы в растворах лекарственных веществ (ФС 42-2136-89).

Перечисленные вспомогательные вещества – стабилизаторы - разрешены к применению при производстве инъекционных растворов Приказом МЗ СССР № 110 от 17.02.1969 г. и широко используются, в том числе в мировой практике.

Введенный в состав препарата Лайфферон окисленный глутатион препятствует образованию «неправильных» дисульфидных связей, выступает в качестве защитного агента интерферона, подвергаясь быстрее, чем интерферон, деструкции в условиях хранения препарата при температуре выше 25°C. Окисленный глутатион в России допущен к медицинскому применению в виде растворов с концентрацией от 1 до 3% - препарат Глутоксим-98), который практически не имеет побочных действий, не взаимодействует с водорастворимыми лекарствами и используется в качестве иммуномодулятора при различных иммунодефицитных состояниях, а также в качестве гепатопротектора при лечении острых и хронических гепатитов С и Д. Как дополнительно введенное вспомогательное вещество в количествах от 0,01 до 0,03 мг/мл, глутатион окисленный не изменяет терапевтическую эффективность Лайфферон. Препарат сохраняет стабильность в течение двух лет.

Проведенные ограниченные исследования на добровольцах новой лекарственной формы рекомбинантного интерферона –альфа-2 Лайфферон продемонстрировали безвредность и достаточно хорошую переносимость препарата, в то же время позволили выявить и ряд побочных эффектов, впрочем, свойственных всем, в том числе и природным, препаратам интерферона. Это гриппоподобный синдром-повышенная температура, головная боль, миалгия, легкая лейкопения, заложенность носа. Следует отметить, что все эти побочные явления были преходящими, отмечались лишь в первые 3-4 дня после начала применения препарата.

Несмотря на пирогенную реакцию, сопровождающуюся развитием у большинства добровольцев тех или иных побочных явлений (головная боль, слабость, ломота в теле, снижение аппетита) общее состояние страдало мало и переносимость препарата в целом была удовлетворительной. Все перечисленные побочные эффекты полностью исчезали через 6-10 часов после последнего введения препарата.

Реакция со стороны периферической крови характеризовалась уменьшением числа лейкоцитов (на 3 и на 9 день наблюдения), тромбоцитов (на 9 день наблюдения),

уменьшением сегментоядерных нейтрофилов; увеличением числа моноцитов (на 3 день наблюдения) и лимфоцитов (3 день наблюдения). Необходимо отметить, что все значения изучаемых показателей не выходили за пределы физиологической нормы.

Со стороны биохимических показателей крови, отражающих функциональное состояние печени и почек, достоверных изменений не выявлено.

Таким образом, новая лекарственная форма рекомбинантного интерферона-«Лайфферон, раствор для инъекций» является слабо реактогенным и безопасным препаратом.

Цель исследования

Состоит в оценке безопасности и переносимости препарата «Лайфферон» (препарат сравнения «Реаферон-ЕС») в терапии больных хроническим вирусным гепатитом В.

Задачи исследования

1. Изучить динамику накопления интерферона в крови больных в сравнении с коммерческим препаратом “Реаферон-ЕС”.
2. Определение безопасности и переносимости препарата “Лайфферон”, выявление возможных побочных эффектов при внутримышечном введении.

Дизайн исследования

Сравнительное рандомизированное исследование. Контролем служит коммерческий препарат «Реаферон-ЕС».

Продолжительность клинических испытаний:

Активный период наблюдения составит 1 месяц от начала терапии препаратами. Больные получали исследуемый препарат ежедневно в течение курса лечения по 3 млн. МЕ внутримышечно. Оценка состояния проводилась до лечения и далее в течение 1 месяца.

Критерии включения в исследование

Входными критериями отбора пациентов для исследования являются:

1. возраст – 18-50лет;
2. подтверждение клинического диагноза наличием в крови HBs-Ag или анти-HBs, анти-HBc-IgG, определяемых методом ИФА; ДНК вируса гепатита В, определяемого методом ПЦР;
3. исключение инфицированности пациента вирусами гепатитов А, С, Д;
4. отсутствие выраженного фиброза или цирроза печени;
5. повышенная активность фермента аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы при скрининге или на протяжении последнего месяца до начала терапии;
6. отсутствие на протяжении последних 6 месяцев противовирусной терапии, применени стероидов, иммуномодуляторов.

Критерии исключения.

Критериями, не позволяющими принять участие в исследованиях, являются:

1. гиперчувствительность к интерферону и другим компонентам препарата;
2. тяжелые аллергические реакции;
3. желание добровольца прекратить свое участие в исследованиях;
4. несоблюдение добровольцем правил участия в исследованиях;
5. наличие серьезного неблагоприятного события (SAE);
6. беременность или кормящие матери;
7. существующие в настоящем или прошлом психические заболевания, настоящая алкогольная или наркотическая зависимость;
8. наличие аутоиммунных заболеваний;
9. наличие тяжелых соматических заболеваний (хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, нейроэндокринной системы, печени, почек);
10. военнослужащие;
11. лица, находящиеся под стражей в следственных изоляторах и отбывающие наказания в местах лишения свободы;
12. лица инфицированные вирусами гепатитов А,С, Д;
13. лица с ВИЧ-инфекцией и сифилисом.

Группа испытуемых

Согласно критериям включения сформировано две группы: в первую группу вошли 10 больных хроническим гепатитом В (2 женщины и 8 мужчин) в возрасте от 17 до 53 лет. Больные первой группы принимали препарат № 7. Вторая группа сформирована также из 10 больных хроническим гепатитом В (2 женщины и 8 мужчин) в возрасте от 19 до 52 лет, для лечения которых использовали препарат № 4.

Схема назначения препарата и продолжительность приема

Препараты предоставлялись на испытание после контроля качества в ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Препараты были зашифрованы в ГИСК им.Л.А.Тарасевича: препарат №7 и препарат № 4.

Дозировка и способ введения препаратов.

Препараты вводились ежедневное внутримышечно по 3 млн. МЕ в течение 30 дней ежедневно в 8 часов утра.

Продолжительность приема препарата.

Активный период наблюдения составил 30 дней

Сопутствующая терапия.

Все пациенты, участвующие в исследовании, получали гепатопротекторы, витамины. Допустимо внутривенное введение глюкозо-солевых растворов и прием жаропонижающих препаратов по показаниям.

Клиническое обследование.

Клиническое исследование включало в себя: сбор анамнеза, осмотр пациентов и лабораторные и инструментальные методы исследования. Учет частоты и характера побочных проявлений при внутримышечном введении препаратов проводили ежедневно в течение 30 дней. Лабораторные и инструментальные методы проводились перед началом введения препарата (1 визит) и на 30 день (42 визит) от начала введения препарата. Для изучения динамики накопления интерферона в крови больных забор крови проводили в 8, 11,12,14,17,20 (3,4,5,6,7.визиты) часов на 1 и 15 (23,24,25,26 и 27 визит) сутки лечения.

Контролем явилось исходное состояние пациентов (1 визит). Все сведения о пациентах заносили в Индивидуальные Регистрационные Карты, Дневник наблюдения.

Сбор анамнеза: перенесенные и сопутствующие заболевания, принимаемые препараты, употребление наркотиков и алкоголя, перенесенные травмы, операции, переливание крови и компонентов крови.

Выяснение эпиданамнеза: определялся приблизительный момент заражения или пути заражения вирусом гепатита В (половой, бытовой - внутрисемейный, употребление внутривенно наркотиков, регулярное посещение маникюрного салона, татуаж, иглоукалывание, вертикальный, медицинские манипуляции – диагностические и лечебные)

Осмотр пациентов: рост, вес, термометрия, состояние кожных покровов и слизистых оболочек, величина лимфоузлов, наличие «печеночных знаков»,

величина лимфатических узлов, состояние ротоглотки, перкуссия и аускультация сердца, АД, ЧСС, пульс, перкуссия и аускультация легких (частота дыхательных движений), пальпация живота – область эпигастрия, тонкого и толстого кишечника, размеры, консистенция, болезненность печени, болезненность в точке желчного пузыря, и в проекции поджелудочной железы, пальпация селезенки, симптом Пастернацкого.

Лабораторные и инструментальные методы исследования:

- 1.Общий анализ крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, СОЭ, лейкоцитарная формула (содержание эозинофилов, сегментоядерных, палочкоядерных лейкоцитов);
- 2.Биохимический анализ крови: (содержание общего, прямого и непрямого билирубина, активность ферментов АСАТ, АЛАТ, альфа-амилаза, тимоловая проба, содержание глюкозы);
- 3.Общий анализ мочи (удельный вес, содержание белка, сахара, лейкоцитов, эритроцитов, клеток эпителия);
- 4.УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, почек, щитовидной железы;
5. Статическая сцинтиграфия печени
- 6.Анализ крови на ВИЧ, сифилис,
- 7.Для женщин тест на беременность
- 8.Определение маркеров вирусных гепатитов: анти-ВГА, анти ВГД, анти-ВГС и к структурным и неструктурным белкам гепатита С, РНК вируса гепатита С в ПЦР, HBs-Ag и анти-HBs, анти-HBc-IgM и анти-HBc- суммарные (G), ДНК гепатита В методом ПЦР.

9. Определение α -ИФН в крови больных хроническим вирусным гепатитом В:

на 1-й день и в 15 день получения препаратов (в 8 часов утра, в 11 часов, в 12 часов, в 14 часов, в 17 часов, в 20 часов. Для тестирования антивирусной активности препаратов *in vitro* использовали метод подавления цитопатогенного действия вируса везикулярного стоматита (ВВС) штамм "Индиана" в культуре диплоидных фибробластов лёгкого эмбриона человека (Л-68), выращенной в монослое в 96 - луночных микроплатах фирмы "Linbro".

Лабораторные и инструментальные исследования проводили на базе городской больницы № 3 г. Томска.

Критерии безопасности.

Оценивали на основании частоты встречаемости и длительности негативных эффектов. При этом учитывали появление температуры и сроки нормализации температуры; появление и выраженность негативных эффектов (головная боль, боль в суставах, зуд, крапивница, слабость, тошнота) и сроки их исчезновения. Также учитывали субъективную оценку переносимости препарата добровольцами. Жалобы, которые возникали после введения препарата, добровольцы заносили в Дневник наблюдения.

Статистическая обработка результатов исследования

Использовали методы описательной статистики с определением числовых характеристик переменных - средней арифметической (M), средней ошибки выборки (m). Определяли достоверность различия (p) в независимых и репрезентативных выборках, которую проверяли по t -критерию Стьюдента.

Результаты исследования

До настоящего исследования больные не получали препараты рекомбинантного интерферона.

Одним из критериев включения больных в исследование было наличие маркеров гепатита В и отсутствие маркеров гепатита С, Д и А (таблица 1).

Кровь всех больных перед включением в настоящее исследование была проверена на наличие возбудителей СПИД (определение антител к ВИЧ), сифилиса. Результаты исследования –отрицательные.

Частота развития нежелательных эффектов при внутримышечном введении исследуемого и контрольного препаратов представлена в таблице № 2. Наибольшее число нежелательных эффектов отмечается в первые дни введения обоих препаратов. Препараты вводили утром. Начиная с 3 дня лечения больные, принимавшие препарат № 4, отмечали наличие температуры утром: максимальное число пациентов (9) с температурой до 38°C зарегистрировано на 5-6 дни лечения, к 9 дню наблюдения температура до $37,5^{\circ}\text{C}$ сохранилась у 2 больных. Подъем вечерней температуры отмечали 9 пациентов на 8 день лечения, к 12 дню наблюдения температура до $37,5^{\circ}\text{C}$ сохранялась только у 1 больного. Аналогичные повышения температуры установлены и в группе пациентов, принимавших препарат № 7. Однако, необходимо отметить, что в этой группе на 5-6 дни наблюдения в утренние часы зафиксирована более высокая температура до $39,5^{\circ}\text{C}$ у 2 больных и до $38,0^{\circ}\text{C}$ у 7 пациентов по сравнению с группой больных, принимавших препарат № 4, к 9 дню лечения утренняя температура отмечалась только у 1 больного. Максимальный подъем вечерней температуры ($39,5^{\circ}\text{C}$) установлен

на 8-9 дни наблюдения у 3 больных, температура держалась высокой ($38,5^{\circ}\text{C}$) у 1 больного в течение 14 дней. Таким образом внутримышечное введение препаратов сопровождалось повышением температуры как в утреннее, так и в вечернее время, более выраженное в группе больных принимавших препарат № 7.

Все наблюдаемые жаловались на появление болей в суставах (коленные, локтевые), начиная с 3 дня введения препаратов: к 9 суткам боли прекратились в группе, принимавших препарат № 4 и к 16 дню- в группе, принимавших препарат №7.

Наиболее часто больные обеих групп жаловались на головную боль, озноб, отсутствие аппетита, слабость. Эти симптомы носили ярко выраженный характер в первые дни (4-6) введения препаратов, большая длительность указанных симптомов наблюдалась в группе, принимавших препарат № 7, однако, в основном к 16 дню наблюдения эти симптомы исчезали.

Ни у одного добровольца не было выявлено аллергических реакций.

Изучено влияние препаратов на симптомы общей инфекционной интоксикации больных (таблица 3). Под действием препаратов отмечается уменьшение болей в области печени, исчезает желтушность склер и темная окраска мочи. На протяжении всего срока наблюдения сохраняются печеночные ладони и сосудистые звездочки.

Одним из показателей реактивности организма человека являются гематологические изменения, происходящие в организме в результате различных воздействий. Показатели периферической крови (количество гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов) в течение суток могут изменяться под влиянием физических нагрузок, приема пищи, поэтому для исключения ошибок исследования проводились в одно и то же время- утром.

При исследовании морфологического состава периферической крови больных, получавших препарат № 7 ежедневно в течение месяца, выявлены достоверные изменения в количестве тромбоцитов (таблица 4). Установлено достоверное уменьшение числа тромбоцитов на 30 день наблюдения. Несмотря на то, что изменения количества лейкоцитов и тромбоцитов носили достоверный характер, значения этих показателей не выходили за пределы физиологической нормы: тромбоцитов- 180000-320000.

Отмечается тенденция к снижению количества тромбоцитов и в группе больных, получавших препарат № 4, но эти изменения были статистически не достоверны.

Таблица 4. Гематологические показатели у больных хроническим гепатитом В при внутримышечном введении интерфероновых препаратов.

Наименование показателей	Препарат № 7		Препарат № 4	
	1 визит	42 визит	1 визит	42 визит
Эритроциты, $10^{12} \text{ \textbackslash л}$				
	4,38±0,08	4,40±0,12	4,19±0,09	4,22±0,09
СОЭ, мм\час				
	6,3± 1,6	9,7±2,91	5,7±0,85	8,3±1,75
Тромбоциты, $10^9 \text{ \textbackslash л}$				
	270,5±20,9	202,5±15,4 p<0,05	232,6±12,6	201,9±11,9
Гемоглобин, г\л				

	142,0±4,6	132,9±3,7	128,2±3,1	128,7±2,6
--	-----------	-----------	-----------	-----------

Значения показателей красной крови (количество эритроцитов и содержание гемоглобина) не претерпевают существенных изменений в крови больных как при внутримышечном введении препарата № 4, так и препарата № 7. Одним из показателей, отражающих физико-химические свойства крови, является скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Отмечается тенденция к повышению СОЭ в обеих группах наблюдения.: среднее значение перед применением препарата № 4 равнялось 5,7±0,85, на 30 день- 8,3±1,75; при применении препарата № 7 в первый день- 7,5±3,7, на 30 день- 9,7±2,91. Указанные изменения носили не достоверный характер и не выходили за пределы физиологической нормы: для женщин 2-15 мм\час, для мужчин- 1-10 мм\час.

Исследование лейкоцитарной формулы периферической крови больных показало (таблица 5), что введение препаратов сопровождается незначительным уменьшением количества сегментоядерных нейтрофилов к 30 дню наблюдения в обеих группах. Необходимо отметить, что уменьшение числа сегментоядерных нейтрофилов не выходили за пределы физиологической нормы (42-72 %).

Введение препарата № 4 вызывало у больных, статистически значимое уменьшение числа эозинофилов на 30 день наблюдения до 1,0±0,0(p<0,05). Аналогичные изменения претерпевает число эозинофилов в группе больных, принимавших препарат № 7: отмечается уменьшение их количества на 30 день с 6,4±1,5 до 3,2±0,79 (p>0,05). Уменьшение количества эозинофилов свидетельствует об отсутствии аллергического действия препарата.

Таблица 5. Влияние интерфероновых препаратов на лейкоцитарная формула периферической крови пациентов (%)

Наименование показателей	Препарат № 7		Препарат № 4	
	1 визит	42 визит	1 визит	42 визит
Эозинофилы (0,5-5,0)				
	6,4±1,5	3,2±0,79	5,0±1,0	1,0±0,0 p<0,05
Палочкоядерные лейкоциты				
	5,71±0,79	2,0±0,44 p<0,05	3,3±0,67	3,25±0,65
Сегментоядерные лейкоциты (42-72)				
	59,4±4,2	57,5±4,3	44,8±3,15	42,0±3,29
Лейкоциты, 10 ⁹ \л				
	6,11±0,71	3,69±0,37 p<0,05	5,83±0,36	3,77±0,35 p<0,05

Ежедневное в течение месяца внутримышечное введение препаратов вызывало статистически значимое уменьшение количества лейкоцитов в обеих группах к 30 дню наблюдения. В группе, принимавших препарат № 7, количество лейкоцитов ниже нижней границы нормы наблюдалось у 7 больных, в группе лиц, принимавших препарат № 4- у 6. Нормальное содержание лейкоцитов в крови здоровых людей составляет (4,78-7,69)×10⁹\л.

Содержание палочкоядерных лейкоцитов при введении препарата № 4 не претерпевает изменений в процессе лечения. Установлено статистически значимое уменьшение палочкоядерных лейкоцитов в крови больных хроническим гепатитом В при применении препарата № 7

Таким образом, при введении препаратов в составе периферической крови больных происходят умеренные сдвиги, выраженные в уменьшении числа лейкоцитов и эозинофилов.

Основная часть биохимических процессов, осуществление которых направлено на поддержание внутренней среды организма, протекает в печени.

Для выявления возможного повреждающего действия нового препарат, содержащего рекомбинантный интерферон альфа 2, на печень исследовали активность ферментов(аминотрансфераз, альфа-амилазы) а также уровень общего билирубина сыворотки крови больных (таблица 6). Известно, что ферменты довольно четко отражают течение болезни и зарекомендовали себя надежными критериями, характеризующими период болезни (острый, хронический) и ее возможное обострение. Нередко активность ферментов изменяется до проявления клинических признаков обострения, например, повышение АлАТ предшествует увеличению содержания билирубина, ухудшению самочувствия больного. При оценке степени выздоровления ферменты оказались более информативными показателями по сравнению с другими биохимическими тестами. Так, определение активности аминотрансфераз более достоверно отражает степень репаративных процессов в печени, чем содержание билирубина.

Таблица 6. Показатели активности ферментов и содержания билирубина в сыворотке крови больных хроническим гепатитом В.

Наименование показателей	Препарат № 7		Препарат № 4	
	1 визит	42 визит	1 визит	42 визит
Общий билирубин, мкмоль\л (норма: 8,55-20,5)				
	17,77±2,53	12,75±1,02 p>0,05	16,46±2,46	18,98±98 p>0,05
Непрямой билирубин				
	19,17±2,63	12,75±1,21 p<0,05	14,72±1,98	16,04±1,35
Альфа-амилаза, МЕ\л (норма: менее 100 МЕ\л)				
	10,68±2,75	28,31±3,24 p<0,05	16,7±2,18	26,21±2,64 p<0,05
Аспаратаминотрансфераза				
	0,69±0,14	0,29±0,04 p<0,05	0,94±0,25	0,85±0,18
Аланинаминотрансфераза				
	0,89±0,13	0,54±0,09	1,33±0,31	0,91±0,18

Как показали проведенные исследования, внутримышечное введение препаратов в дозе 3млн.МЕ ежедневно в течение одного месяца не вызывало существенных изменений уровня общего билирубина: в группе лиц, принимавших препарат № 7 отмечается снижение уровня билирубина к 30 дню наблюдения, а в группе лиц, которым вводили препарат № 4, содержание общего билирубина повышалось. Колебания значений этого показателя не выходило за пределы физиологической нормы (8,55-20,5 мкмоль\л).

Для оценки влияния препаратов на функцию поджелудочной железы использовали определение активности фермента альфа-амилаза в сыворотке крови больных. Отмечается увеличение активности фермента альфа-амилазы у больных обеих групп наблюдения. У трех больных, принимавших препарат № 4, установлено повышение активности фермента до 78, 52 и 45 МЕ\л. Однако, эти изменения не выходили за интервалы физиологической нормы (менее 100МЕ\л). При статистической обработке результатов исследования активности альфа-амилазы не установлено достоверных различий средних показателей для препарата № 4 препарата № 7 после лечения (при $p=0,95$).

Установлено незначительное снижение активности ферментов аланинаминотрансферазы в обеих группах наблюдения. Колебания исследуемого показателей не выходило за интервалы физиологической нормы. Статистически значимое уменьшение активности фермента АсАТ установлено в группе больных при приеме препарата №7.

Для оценки влияния препаратов на углеводный обмен определяли содержание глюкозы в сыворотке крови больных. Не было отмечено существенных изменений уровня содержания глюкозы в сыворотке крови пациентов, получавших как препарат № 4, так и препарат № 7, во все периоды наблюдения (таблица 7).

Таблица №7. Уровень глюкозы в сыворотке крови больных хроническим гепатитом В в процессе лечения препаратами, содержащими интерферон альфа 2β.

Группы наблюдения	Периоды наблюдения	Глюкоза (норма: 3,5-5,7 ммоль\л)
Препарат № 7	1 визит	4,18±0,12
	42 визит	4,77±0,36
Препарат № 4	1 визит	4,29±0,18
	42 визит	4,26±0,12

Уровень глюкозы во все сроки наблюдения находился в интервале от 4,1 до 4,9 ммоль\л, что указывает на отсутствие нежелательного побочного действия на функциональное состояние печени и поджелудочной железы. Как свидетельствуют результаты исследования изменения уровня глюкозы не выходили за пределы физиологической нормы (3,5-5,7 ммоль\л).

Для изучения субклинической реакции печени на введение препарата также использовали коллоидно-осадочные пробы(таблица 8).

Таблица 8. Значение тимоловой пробы у больных хроническим гепатитом В в процессе лечения препаратами, содержащими интерферон альфа 2β.

Группы наблюдения	Периоды наблюдения	Тимоловая проба (норма: 0-4ЕД)
-------------------	--------------------	------------------------------------

Препарат № 7	1 визит	1,78±0,52
	42 визит	2,87±0,45
Препарат № 4	1 визит	3,95±0,6
	42 визит	3,68±0,71

Как свидетельствуют представленные данные изменения не превышали регламентируемые значения (4ЕД).

Для выявления влияния препаратов на выделительную функцию почек проводили общий анализ мочи (удельный вес, содержание белка, сахара, лейкоцитов, эритроцитов, клеток эпителия). В течение всего периода наблюдения не было выявлено патологических изменений в моче ни у одного больного.

Одной из основных задач исследования явилось изучение динамики накопления интерферона в крови больных хроническим гепатитом В при внутримышечном введении нового препарата. Для этого кровь забирали на 1-й день и 15 день приема препаратов (в 8 часов утра, в 11 часов, в 12 часов, в 14 часов, в 17 часов, в 20 часов. Динамика накопления интерферона в крови больных представлена на рис.1. При первом введении препарата № 4 концентрация сывороточного интерферона достигала максимальных цифр через 4 часа(240,6±30,6МЕ\мл), оставаясь практически без изменений к 6 часу (230,8±30,6МЕ\мл), и уменьшаясь до минимальных значений (62,5±12,8 МЕ\мл) к 12 часам от начала инъекции. Аналогичные изменения происходят и с содержанием интерферона в крови больных, принимавших внутримышечно препарат № 7 : концентрация интерферона к 4 часу наблюдения достигает 259,8±38,6 МЕ\мл , однако к 6 часу концентрация снижается почти в два раза до 135,4±24,4 МЕ\мл и к 12 часу наблюдения достигает 42,9±8,5МЕ\мл.

Представляло интерес изучить динамику изменения концентрации интерферона на фоне лечения (рис 2). На 15 день лечения концентрация интерферона в сыворотке крови больных, принимавших препарат № 4, перед введением препарата составила 122,1±36,5 МЕ\мл , введение препарата вызывало увеличение концентрации к 4 часу до 259,8±38,6 МЕ\мл с постепенным снижением до 72,4 ±13,7 МЕ\мл к 12 часу. Концентрация интерферона в крови больных, принимавших препарат № 7, к 3 часу нарастала до максимальных величин (195,8±25,1 МЕ\мл) и уменьшалась до 18,3±2,85 МЕ\мл к концу наблюдения. Таким образом, введение обоих препаратов, содержащих рекомбинантный интерферон альфа 2, вызывает однотипные изменения концентрации сывороточного интерферона в крови больных хроническим гепатитом В.

Заключение

Проведенные клинические исследования новой лекарственной формы рекомбинантного интерферона –альфа-2 Лайфферон и коммерческого препарата Реаферон –ЕС продемонстрировали безвредность и достаточно хорошую переносимость препаратов, в то же время позволили выявить и ряд побочных эффектов, впрочем, свойственных всем , в том числе и природным, препаратам интерферона. Это гриппоподобный синдром-повышенная температура, головная боль, миалгия, легкая лейкопения, заложенность носа. Следует отметить, что все эти побочные явления были преходящими , отмечались лишь в основном в первые 10 дня после начала применения препаратов.

Несмотря на пирогенную реакцию, сопровождающуюся развитием у большинства пациентов тех или иных побочных явлений (головная боль, слабость, ломота в теле, снижение аппетита) общее состояние страдало мало и переносимость препаратов № 4 и № 7 в целом была удовлетворительной.

Реакция со стороны периферической крови характеризовалась уменьшением числа лейкоцитов и эозинофилов.

Со стороны биохимических показателей крови, отражающих функциональное состояние печени и почек, достоверных изменений не выявлено.

Итоги проведенных исследований показали, что концентрация сывороточного интерферона максимально повышается к 3-4 часам после введения препаратов и постепенно уменьшается к 12 часам.

Таким образом, рассматриваемый безальбуминовый препарат и препарат сравнения при парентеральном введении в одинаковых дозировках являются терапевтическими эквивалентными.

Руководитель испытания

Заведующая кафедрой инфекционных

болезней ФПК и ППС, д.м.н.,

Профессор



К.И. Чуйкова

Исполнители:

Ассистент кафедры, к.м.н.



Л.Л. Катаныхова

Ассистент кафедры



М.И. Помыткина

Врач-ординатор инфекционного

отделения гор.больницы № 3



С.В. Вожаков

Источник: [Официальный сайт иммунопрепарата Лайфферон - препарата на основе рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2.](#)