

« УТВЕРЖДАЮ»
Ректор СибГМУ
Член-корреспондент РАМН
Профессор

В.В.Новицкий

2005 г.



ОТЧЕТ

О проведении клинических испытаний по оценке переносимости и безвредности препарата «ЛАЙФФЕРОН» на здоровых добровольцах при внутримышечном введении.

Томск, 2004 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 природного происхождения первого поколения (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-Липинг, 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 HBs 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:

интерферон альфа-2 рекомбинантный человеческий (субстанция)	- 0,5; 1; 3; 5 млн МЕ;
<u>вспомогательные вещества:</u>	
натрий хлористый	- 7,50 мг;
натрий фосфорнокислый двузамещенный 12-водный	- 4,53 мг;
натрий фосфорнокислый однозамещенный 2-водный	- 1,50 мг;
этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА, динатриевая соль)	- 0,10 мг;
полиоксиэтилен сорбитан моноолеат (твин-80)	- 0,10 мг;
метиловый эфир 4-гидроксибензойной кислоты (метилпарабен или нипагин)	- 1,00 мг;
глутатион окисленный	- 0,03 мг;
вода для инъекций	- до 1 мл.

В состав препарата Лайфферон, раствор для инъекций, по сравнению с препаратом Реаферон-ЕС сухим, предназначенным для приготовления инъекционных растворов, 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.

Цель исследования

Состоит в оценке переносимости и безвредности препарата «Лайфферон» на здоровых добровольцах при внутримышечном введении в дозе 3 млн.МЕ.

Задачи исследования

1. Изучить переносимость, частоту и характер побочных проявлений при внутримышечном введении препарата «Лайфферон»
2. Изучить влияние Лайфферона на наиболее значимые лабораторные показатели, отражающие функциональное состояние внутренних органов и систем: общий анализ крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, СОЭ, лейкоцитарная формула (содержание эозинофилов, сегментоядерных, палочкоядерных лейкоцитов, моноцитов, лимфоцитов); биохимический анализ крови: (содержание прямого и непрямого билирубин, общего белка и его фракций, активность ферментов АСАТ, АЛАТ, ШФ, альфа-амилаза, тимоловая проба, содержание глюкозы, мочевины креатинина, холестерина, триглицеридов, протромбиновый индекс); общий анализ мочи (удельный вес, содержание белка, сахара, лейкоцитов, эритроцитов, клеток эпителия).

Дизайн исследования

Открытое исследование в одной группе. Контролем служит исходное состояние добровольцев.

Продолжительность клинических испытаний

Активный период наблюдения составит 9 дней от начала введения препарата «Лайфферон». Добровольцы будут получать исследуемый препарат ежедневно в течение 3 дней по 3 млн. МЕ внутримышечно. Оценка состояния будет проводиться до лечения и далее в течение 1 недели после последнего введения препарата.

Критерии включения в исследование

Входными критериями отбора пациентов для исследования являются:

Лица обоего пола в возрасте 18-45 лет.

Масса тела добровольцев не должна выходить за пределы 20% от “идеальной” массы тела для данного пола, возраста и роста..

Отсутствие на протяжении последних 6 месяцев противовирусной терапии, применения стероидов, иммуномодуляторов.

Критерии исключения.

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

Группа испытуемых

Согласно критериям включения сформирована группа из 10 здоровых (5 женщин и 5 мужчин) добровольцев в возрасте 27-39 лет.

Схема назначения препарат и продолжительность приема

Препарат предоставлялся на испытание после контроля качества в ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

Дозировка и способ введения препаратов.

Ежедневное введение по 3 млн. МЕ «Лайфферона» внутримышечно в течение 3 дней в 8 часов утра.

Продолжительность приема препарата.

3 дня. Активный период наблюдения составил 9 дней.

Клиническое обследование.

Клиническое исследование включало в себя: сбор анамнеза, осмотр добровольцев и лабораторные и инструментальные методы исследования. Учет частоты и характера побочных проявлений при внутримышечном введении препарата Лайфферон проводили ежедневно в течение 10 дней. Лабораторные и инструментальные методы на 3 день введения (2 визит) и на 9 день (3 визит) от начала введения препарата. Контролем явилось исходное состояние добровольца (1 визит). Все сведения о добровольцах 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.

Осмотр добровольца: рост, вес, термометрия, состояние кожных покровов и слизистых оболочек, величина лимфоузлов, 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, моноцитов, лимфоцитов);
- 2.Биохимический анализ крови: (содержание прямого и непрямого билирубин, общего белка и его фракций, активность ферментов АСАТ, АЛАТ,ШФ, альфа-амилаза, тимоловая проба, содержание глюкозы, мочевины, креатинина, холестерина, триглицеридов, протромбиновый индекс);
- 3.Общий анализ мочи (удельный вес, содержание белка, сахара, лейкоцитов, эритроцитов, клеток эпителия);
- 4.УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, почек, щитовидной железы;
- 5.Функциональные исследования (ЭКГ, флюорография)
- 6.Анализ крови на ВИЧ, сифилис, маркеры вирусных гепатитов (В, С)
- 7.Для женщин тест на беременность

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 добровольцы не получали препараты рекомбинантного интерферона.

Кровь всех добровольцев перед включением в настоящее исследование была проверена на наличие возбудителей гепатитов В,С,Д (определение HbsAg, анти-HDV, анти-HCV), СПИД (определение антител к ВИЧ), сифилиса. Результаты исследования –отрицательные.

Частота развития нежелательных эффектов при внутримышечном введении Лайфферона представлена в таблице № 1. Наибольшее число нежелательных эффектов отмечается в первый день введения препарата. Препарат вводили утром. Все добровольцы отмечают подъем температуры через 4-6 часов после введения препарата: у 2 наблюдаемых до 39°C, у 6- до 38,5°C. После второго введения препарата повышение температуры до 38,5°C отмечалось у 5 человек, до 37,5 °C –у 4. А после третьего введения подъем температуры до 38,5°C отмечался только у одного добровольца.

Все наблюдаемые жаловались на появление болей в суставах (коленные, локтевые) в первый день введения препарата, к пятым суткам боли прекратились у всех наблюдаемых. Наиболее часто добровольцы жаловались на головную боль, озноб, отсутствие аппетита, слабость. Эти симптомы носили ярко выраженный характер в первый день введения препарата, в основном к 4 дню наблюдения эти симптомы исчезали.

Ни у одного добровольца не было выявлено аллергических реакций.

Оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы у добровольцев (ЭКГ-исследование) проводили до начала введения препарата Лайфферон и на 10 день исследования (6 день после окончания введения препарата). Электрокардиографические исследования не выявили повышения частоты сердечных сокращений и изменений параметров ЭКГ под влиянием исследуемого препарата. Все показатели ЭКГ не выходили за пределы допустимых колебаний.

Данные по экоскопическому исследованию внутренних органов свидетельствуют об отсутствии негативного действия на структуру органов (таблица 2). Признаки хронического холецистита вне обострения выявлены у всех наблюдаемых. Трехкратное внутримышечное введение препарата

Лайфферон по 3млн.МЕ каждый день не привело к изменению структуры внутренних органов.

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 добровольцев, получавших Лайфферон по 3 млн.МЕ ежедневно в течение трех дней выявлены достоверные изменения в количестве лейкоцитов и тромбоцитов (таблица 3). Установлено достоверное уменьшение числа лейкоцитов на 3 (последний день введения препарата) и на 9 день (6 день после последнего введения препарата). Отмечается статистически значимое уменьшение числа тромбоцитов на 9 день наблюдения. Несмотря на то, что изменения количества лейкоцитов и тромбоцитов носили достоверный характер, значения этих показателей не выходили за пределы физиологической нормы: для лейкоцитов $-(4,78-7,69) \times 10^9 \text{ \textbackslash л}$, тромбоцитов- 180000-320000.

Таблица 3. Гематологические показатели у добровольцев при внутримышечном введении препарата Лайфферон.

Исследуемые показатели	1 визит	2 визит	3 визит
Эритроциты, $10^{12} \text{ \textbackslash л}$			
	4,5±0,4	4,4±0,3	4,3±0,2
Лейкоциты, $10^9 \text{ \textbackslash л}$			
	5,99±1,2	4,63±0,6, p<0,05	4,78±0,7, p<0,05
Тромбоциты, $10^9 \text{ \textbackslash л}$			
	245.7±23,8	232,0±26,6	225,1±18,5, p<0,05
Гемоглобин, г\л			
	136,2±14,4	135,8±12,4	131,6±12,0

Значения показателей красной крови (количество эритроцитов и содержание гемоглобина) не претерпевают существенных изменений при трехкратном внутримышечном введении Лайфферона. Одним из показателей, отражающих физико-химические свойства крови, является скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Введение препарата не вызывает изменений СОЭ: среднее значение перед применением Лайфферона равнялось $8,7 \pm 3,5$, на 3 день- $6,7 \pm 2,3$ и на 9 день- $7,5 \pm 3,7$. Значения СОЭ не выходили за пределы физиологической нормы: для женщин 2-15 мм\час, для мужчин- 1-10 мм\час.

Исследование лейкоцитарной формулы периферической крови добровольцев показало (таблица 4), что введение препарата сопровождается уменьшением сегментоядерных нейтрофилов: более значимые изменения выявлены на 3 день наблюдения ($53,7 \pm 11,7$; p<0,05), к 9 дню наблюдается их повышение до $55,1 \pm 9,7$ (p<0,05). Необходимо отметить, что уменьшение числа сегментоядерных нейтрофилов не выходили за пределы физиологической нормы (42-72).

Введение препарата вызвало статистически значимое увеличение числа моноцитов на 3 день наблюдения до $6,8 \pm 1,9$ ($p < 0,05$), к 9 дню их количество снижалось до $5,2 \pm 3,2$. Аналогичные изменения претерпевает число лимфоцитов: отмечается увеличение их количества на 3 день с $29,5 \pm 4,1$ до $38,4 \pm 9,7$ ($p < 0,05$), с последующим незначительным снижением до $36,8 \pm 10,5$. Количество эозинофилов не претерпевало существенных изменений, что свидетельствует об отсутствии аллергического действия препарата.

Таблица 4. Лейкоцитарная формула крови периферической добровольцев (%) при 3 дневном введении

Сроки наблюдения	Базофилы	Эозинофилы 0,5-5,0	Нейтроилы		Лимфоциты 19-37	Моноциты 3-11
			Палочко-ядерные	Сегментоядерные 42-72		
1 визит		$2,1 \pm 1,6$		$63,8 \pm 2,8$	$29,5 \pm 4,1$	$4,9 \pm 2,0$
2 визит		$1,5 \pm 1,0$		$53,7 \pm 11,7$ $p < 0,05$	$38,4 \pm 9,7$ $p < 0,05$	$6,8 \pm 1,9$ $p < 0,05$
3 визит		$2,5 \pm 1,4$		$55,1 \pm 9,7$ $p < 0,05$	$36,8 \pm 10,5$	$5,2 \pm 3,2$

Таким образом при введении Лайфферона в составе периферической крови добровольцев происходят умеренные сдвиги, выраженные в уменьшении числа сегментоядерных нейтрофилов, увеличении числа моноцитов и лимфоцитов.

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

Общепризнанно, что печени принадлежит основная роль в синтезе белков плазмы крови. Уровень содержания общего белка отличается большой стабильностью и в нормальных условиях колебания его очень незначительны. Концентрация общего белка в какой-то мере позволяет нам судить о протеосинтетической функции печени. Результаты исследования показали, что введение Лайфферона не влияет на уровень содержания общего белка крови добровольцев, что свидетельствует об отсутствии повреждающего действия препарата на белково-образующую функцию печени (таблица 5).

Таблица 5. Показатели уровня общего белка в сыворотке крови добровольцев.

Исследуемые показатели	1 визит	2 визит	3 визит
Общий белок, г\л	$72,3 \pm 3,9$	$70,6 \pm 2,0$ ($p > 0,05$)	$71,8 \pm 2,3$ ($p > 0,05$)

Аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, амилаза -основная энзимологическая триада, характеризующая состояние печеночных клеток.

Для выявления возможного повреждающего действия Лайфферона на печень исследовали активность ферментов щелочной фосфатазы, альфа-амилазы,

аминотрансфераз, а также уровень общего билирубина сыворотки крови добровольцев (таблица 6).

Таблица 6. Показатели активности ферментов и содержания билирубина в сыворотке крови

Периоды наблюдения	Показатели
1 визит 2 визит 3 визит	Общий билирубин, мкмоль\л (норма: 8,55-20,5)
	12,9±1,8
	14,8±2,4 (p>0,05)
	14,0±2,5 (p>0,05)
1 визит 2 визит 3 визит	Щелочная фосфатаза, МЕ\л (норма: муж-менее 270 , жен- менее 240 МЕ\л
	165,3±9,2
	163,4±12,6 (p>0,05)
	166,1±12,9 (p>0,05)
1 визит 2 визит 3 визит	Альфа-амилаза, МЕ\л (норма: менее 100 МЕ\л)
	48,4±11,9
	50,5±15,5 (p>0,05)
	56,1±14,3 (p>0,05)
1 визит 2 визит 3 визит	Аспаратаминотрансфераза, U\л (норма: муж-до 40 U\л, Жен-до 31U\л)
	27,3±3,3
	28,9±6,5 (p>0,05)
	27,0±4,1 (p>0,05)
1 визит 2 визит 3 визит	Аланинаминотрансфераза, U\л (норма: муж-до 40 U\л, Жен-до 31U\л)
	26,9±6,1
	24,4±6,1 (p>0,05)
	25,9±4,1(p>0,05)

Как показали проведенные исследования, трехкратное введение Лайфферона в дозе 3млн.МЕ не вызывало существенных изменений уровня общего билирубина и активности указанных ферментов. Колебания исследуемых показателей носило функциональный характер и не выходило за интервалы физиологической нормы.

Для оценки влияния Лайфферона на углеводный обмен определяли содержание глюкозы в сыворотке крови добровольцев. Не было отмечено существенных изменений уровня содержания глюкозы в сыворотке крови добровольцев, получавших Лайфферон, во все периоды наблюдения (таблица 7).

Таблица 7. Уровень глюкозы в сыворотке крови добровольцев

Периоды наблюдения	Глюкоза (норма: 3,5-5,7 ммоль\л)
--------------------	--------------------------------------

1 визит	4,8±0,2
2 визит	4,6±0,4 (p>0,05)
3 визит	4,6±0,3 (p>0,05)

Уровень глюкозы во все сроки наблюдения находился в интервале от 4,1 до 4,9 ммоль\л, что свидетельствует об отсутствии 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 добровольцев

Периоды наблюдения	Тимоловая проба (норма: 0-4Ед)
1 визит	1,6±0,6
2 визит	1,96±0,6 (p>0,05)
3 визит	2,07±0,49 (p>0,05)

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

На протяжении всего срока наблюдения не отмечалось изменений уровня холестерина и триглицеридов у добровольцев, получавших Лайфферон в дозе 3млн.МЕ, что свидетельствует об отсутствии влияния препарата на липидный обмен (таблица 9).

Таблица 9. Содержание общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови

Исследуемые показатели	1 визит	2 визит	3 визит
Общий холестерин,ммоль\л			
	4,1±0,14	4,13±0,23	
Триглицериды,ммоль\л			
	1,58±0,28	1,60±0,38	1,54±0,34

При изучении гемостаза (протромбиновый индекс) на фоне введения Лайфферона не установлено существенных изменений ПТИ (таблица 10).

Таблица 10. Изменение протромбинового индекса в процессе введения Лайфферона добровольцам.

Периоды наблюдения	ПТИ (норма:
1 визит	92,1±5,9
2 визит	92,5±4,9 (p>0,05)
3 визит	91,8±5,5 (p>0,05)

Концентрация мочевины зависит не только от интенсивности ее синтеза, но и выведения. Определение мочевины является важным диагностическим тестом, характеризующим не только состояние белкового обмена, но и функционального состояния почек и печени. Определение креатинина по диагностической ценности не уступает мочеvine. Концентрация креатинина в сыворотке крови здоровых людей относительно постоянна в результате строгой зависимости между его образованием и выделением. Содержание креатинина составляет до 0,12. На протяжении 10 дневного наблюдения уровни содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови добровольцев, подвергшихся воздействию Лайфферона, соответствовали средним величинам, характерным для здорового человека, и существенно не отличались от исходных показателей в начале исследования. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии повреждающего действия изучаемого препарата на функцию почек (таблица 11).

Таблица 11. Содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови добровольцев при 3-х кратном внутримышечном введении Лайфферона

Периоды наблюдения	Показатели
	Мочевина, ммоль\л (норма: 1,7-7,5)
1 визит	2,4±0,7
2 визит	2,6±0,8 (p>0,05)
3 визит	2,5±0,7 (p>0,05)
	Креатинин, ммоль\л (до 0,12)
1 визит	0,081±0,017
2 визит	0,086±0,008 (p>0,05)
3 визит	0,083±0,013 (p>0,05)

Для выявления влияния препарата Лайфферон 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 добровольца. Изменение удельного веса мочи представлено в таблице 12.

Таблица 12. Изменение удельного веса мочи при внутримышечном введении препарата Лайфферон добровольцам.

Периоды наблюдения	Удельный вес мочи
1 визит	1019,6±2,6
2 визит	1018,7±3,1 (p>0,05)
3 визит	1017,6±2,4 (p>0,05)

Заключение

Проведенные ограниченные исследования 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.

Руководитель испытания: зав. кафедрой инфекционных болезней ФПК и ППС СибГМУ,
профессор Чуйкова К.И. _____

Исполнители:
ассистент кафедры инфекционных болезней ФПК и ППС СибГМУ ,к.м.н.,
Катаныхова Людмила Леонидовна _____

ординатор инфекционного отделения 3-ей городской клинической больницы
Вожяков Сергей Валерьевич _____

ассистент кафедры инфекционных болезней ФПК и ППС СибГМУ Помыткина
Мария Ильинична _____

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