



УДК 616-053.2-085.2/3

Н. Л. Аряев, В. Н. Кукушкин

ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА В ПРОСПЕКТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616-053.2-085.2/3

Н. Л. Аряев, В. Н. Кукушкин

ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА В ПРОСПЕКТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В работе изучались эффективность и безопасность использования ректального ИФ- α 2b в профилактике ОРВИ у детей раннего и дошкольного возраста. Показано положительное влияние препарата на общую заболеваемость ОРВИ, а также на продолжительность и тяжесть течения заболевания.

Ключевые слова: дети, вирусная инфекция, интерферон.

UDC 616-053.2-085.2/3

N. L. Aryayev, V. N. Kukushkin

THE STUDY OF THERAPEUTIC ACTIVITY OF DOMESTIC RECOMBINANT INTERFERON IN THE PROSPECTIVE TRIAL

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Background. The therapeutic effects of recombinant interferons were studied during the past decades. It was proven that this group of the drugs has antiviral effects based on inhibition of viral invasion inside of the cells, replication, and activation of immune defense mechanisms. The number of the drugs containing interferon includes nasal drops, parenteral forms and rectal suppositories. The evidence that rectal forms are more comfortable for the children is basing on the fact that its absorption from the rectum is comparable to those which has parenteral way of administration. The interest for this study was enhanced by the fact that domestic drug Vitaferon has wide range of doses and also contains ascorbinic acid as the antioxidant component.

Methods. It was the non-interventional, open-label, parallel group prospective trial with the follow-up period of 3 months. The study started in December 2013, which seems to be the pre-epidemic period. The children were randomly divided into 2 groups. Group A received Vitaferon for the prevention of ARVI according to scheme during 15 days. Group B received only non-specific prophylaxis of ARVI. After treatment period the ARVI morbidity was assessed in both groups.

Results. The demographic characteristics of the groups were equal which proves their identity. Also the previous morbidity rate and presence of chronic foci of infection in the groups were similar. In the post-treatment phase the ARVI morbidity in the group A was significantly lower in comparison with the group B. The number of complicated cases and duration of the single ARVI episode were less in the group A. Low relative risk for the ARVI development in the group A confirmed the effect of the drug.

Conclusion. It was proven that administration of Vitaferon may reduce the morbidity rate for ARVI in the pre-epidemic period. This drug seems to be well tolerable and safe.

Key words: children, viral infection, interferon.

Вступление

Эффективность и безопасность применения рекомбинантных интерферонов (ИФ) в педиатрии изучается на протяжении нескольких десятиле-

тий. Основными свойствами данной группы биосинтетических препаратов, привлекающими внимание клиницистов, являются иммуностропное, противовирусное, антимикробное, радиопротектив-

ное, антипролиферативное действие [1; 2]. Известны три основных класса интерферонов — альфа, бета и гамма; для ИФ- α и ИФ- β в большей степени характерны противовирусные свойства, тогда как



для ИФ- γ — иммунорегуляторные и антипролиферативные. В естественных условиях ИФ продуцируются лейкоцитами и фибробластами, стимуляторами их продукции являются различные вирусы, нуклеиновые кислоты, полифенолы [1]. Противовирусный эффект ИФ- α реализуется посредством препятствования проникновению вируса в здоровую клетку, подавления репродукции вируса в клетке, активации иммунной защиты против вируса. Все эти механизмы создают «антивирусное состояние» клетки, что способствует его элиминации из организма. Иммуномодуляция, являющаяся важной составной частью действия ИФ, опосредована активацией макрофагов и НК-клеток, активацией Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, регуляцией выработки цитокинов (интерлейкиновых, фактора некроза опухолей), усилением экспрессии рецепторов и антигенов, индукцией иммунорегуляторных белков в Т-лимфоцитах, активацией дендритных клеток [3; 4].

История применения ИФ в профилактике и лечении острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) берет свое начало в 60-х годах прошлого века, когда были опубликованы первые результаты крупномасштабного исследования эффективности местного интраназального применения лейкоцитарного человеческого ИФ, участниками которого стали более 14 000 человек. Последующие достижения молекулярной биологии позволили создать более безопасные лекарственные средства на основе ИФ- α , полученного генно-инженерным путем [5].

На фармацевтическом рынке Украины в настоящее время представлен достаточно большой спектр препаратов ИФ, которые можно разделить в зависимости от способа применения: парентеральные, назальные, оральные, ректаль-

ные [2; 6]. Область применения парентеральных форм ИФ- α 2b в педиатрии ограничена, в основном, лечением хронических вирусных гепатитов, а также некоторых злокачественных новообразований. Широкое использование данных препаратов (интрон, лаферон, роферон) сдерживается высокой стоимостью курса лечения, повышенной вероятностью развития побочных эффектов. Рекомбинантные ИФ- α для назального применения (грипферон, назоферон) при длительном использовании могут угнетать синтез собственного ИФ; эти препараты подвержены частичному разрушению на слизистой оболочке полости носа, что делает их лечебный эффект недолгим. Перспективным представляется использование человеческого лейкоцитарного ИФ- α для орального применения (липоферон), однако у данного препарата существуют возрастные ограничения (не показан до трехлетнего возраста).

Один из наиболее безопасных и удобных в отношении комплаенса способов применения лекарственных средств в педиатрии — ректальный путь их введения. Ректальная форма ИФ обеспечивает простотой, безболезненностью и безопасностью способ введения действующего вещества, что важно в педиатрической практике. Ректальное применение ИФ обеспечивает системное действие и в то же время способствует более длительной циркуляции препарата в крови, чем при внутривенном или внутримышечном введении препаратов рекомбинантных ИФ- α . Это было подтверждено исследованиями, проводившимися в рамках Европейского проекта по изучению проницаемости слизистых оболочек и кожных покровов (EMPRO) [2; 7]. Продемонстрировано, что скорость прохождения лекарственного вещества с молеку-

лярной массой до 30 кД (данный показатель для ИФ- α — 19 кД) через слизистую оболочку прямой кишки в кровь совпадает со скоростью при внутримышечном введении. Важным представляется также тот факт, что длительное применение рекомбинантного ИФ в свечах не приводит к образованию в организме антител, нейтрализующих активность ИФ.

С учетом вышеизложенного, наше внимание привлечено отечественный препарат рекомбинантного ИФ- α 2b витаферон. Данный препарат выпускается в различных дозировках (по 250 тыс., 500 тыс., 1 и 3 млн МЕ в 1 свече), что делает удобным и варьируемым его использование в различных возрастных группах. В состав витаферона входит также аскорбиновая кислота в дозе 15–22 мг, усиливающая антиоксидантный эффект основного компонента. Согласно рекомендациям производителя, витаферон следует применять совместно с витамином Е в суточной дозе 3–15 мг. Также следует заметить, что в состав некоторых других препаратов рекомбинантного интерферона витамин Е входит в большей дозе, что не согласуется с требованиями Фармакопеи. Чрезвычайно важным, с нашей точки зрения, является тот факт, что витаферон, согласно «Инструкции по использованию медицинского иммунобиологического препарата», разрешен к применению у новорожденных, в том числе у недоношенных детей [8]. Перечень препаратов, разрешенных к применению в неонатологии, достаточно узок и в настоящее время постоянно пересматривается и обновляется. Формулярным комитетом Государственного экспертного центра МЗ Украины.

Материалы и методы исследования

Целью данной работы явилось изучение эффективности



витаферона (ректальные суппозитории рекомбинантного ИФ- α 2b) в профилактике респираторной заболеваемости у детей раннего и дошкольного возраста. По дизайну исследование было моноцентровым, открытым, неинтервенционным, проспективным в параллельных группах, с наблюдательным периодом 3 мес. В качестве контингента обследуемых детей был выбран коллектив «закрытого» учреждения — одного из Домов ребенка Одессы. Такой выбор был сделан с учетом нескольких факторов. Во-первых, дети в таком относительно изолированном коллективе имеют сходные особенности протекания инфекционного процесса. Во-вторых, тип инфицирующего агента в случае возникновения инфекции будет у них также сходным. В-третьих, наличие медицинских работников в данном коллективе обеспечивает более надежный контроль как за применением лекарственного средства (гарантируя практически 100 % compliance), так и за возможным развитием острого респираторного заболевания, что в данном исследовании являлось первичной конечной точкой. Таким образом, результаты исследования представляются более точными и достоверными ввиду относительной однородности исходной популяции и действующего на нее фактора, что позволяет минимизировать системную ошибку (bias).

В исследование было включено 104 ребенка, которые случайным образом были разделены на две группы. В группе А (54 ребенка) для профилактики острого респираторного заболевания назначался витаферон. Детям из группы Б (50 человек) проводилась неспецифическая профилактика ОРВИ без использования иммуностимулирующей терапии (витаминация, адаптогены, закаливание). В ис-

следование не включались дети с иммунодефицитными состояниями, тяжелыми соматическими и декомпенсированными хроническими заболеваниями с выраженным снижением общей реактивности организма, множественными врожденными пороками развития или генетическими синдромами.

Исследование было начато в предэпидемический по ОРВИ период (декабрь 2013 г.), что объяснялось целью работы и ожидаемыми сроками проявления эффектов препарата. В данном исследовании использовался (в соответствии с возрастом обследуемых детей) препарат витаферон-1, содержащий 250 тыс. МЕ рекомбинантного ИФ- α 2b в 1 суппозитории. Режим применения и дозирования был подобран нами, исходя из инструкции по применению препарата. Так, профилактический курс применения витаферона у детей группы А составил 15 дней (в течение 5 дней — по 1 суппозиторию 2 раза в день, затем в течение 10 дней — по 1 суппозиторию 1 раз в день). Такой курс представлялся нам достаточно надежным и эффективным в аспекте продолжительности, а также удобным с экономической точки зрения (использовались две упаковки препарата). Следует отметить, что, согласно инструкции по использованию препарата, схема реабилитационной терапии детям от 1 до 7 лет с рецидивирующими

вирусно-бактериальными инфекциями респираторного тракта и ЛОР-органов рассчитана на 9,5 нед.

На фоне применения витаферона и в последующие 3 мес. проводили контроль общего состояния детей и, прежде всего, регистрацию острой респираторной заболеваемости. Результаты наблюдений обрабатывались методами вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Дети, распределенные в обследуемые группы, были однородны по возрасту, полу, показателям физического развития (выраженным по индексу массы тела, ИМТ), имели сходную фоновую заболеваемость ОРВИ за предыдущий год, а также примерно одинаковую распространенность хронических очагов инфекций ЛОР-органов (табл. 1). Такая однородность групп важна для интерпретации результатов исследования.

Была проанализирована динамика заболеваемости ОРВИ после окончания курса профилактической терапии на протяжении 3 мес. (рис. 1).

Отмечено, что общая заболеваемость ОРВИ (число новых случаев) среди детей, получавших в качестве профилактической терапии витаферон, незначительно повышалась на протяжении последующих 3 мес. наблюдения. Данное наблюдение позволяет конста-

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп до включения в исследование

Параметр	Группа А	Группа Б
Средний возраст, мес.	46,1 \pm 2,0	44,5 \pm 2,2
Соотношение мальчики/девочки	26/28	30/20
Средний ИМТ, кг/м ²	17,2 \pm 1,4	16,9 \pm 1,6
Заболеваемость ОРВИ за предыдущий год, случаи	75	79
Распространенность хронических очагов инфекции ЛОР-органов, случаи	13	11



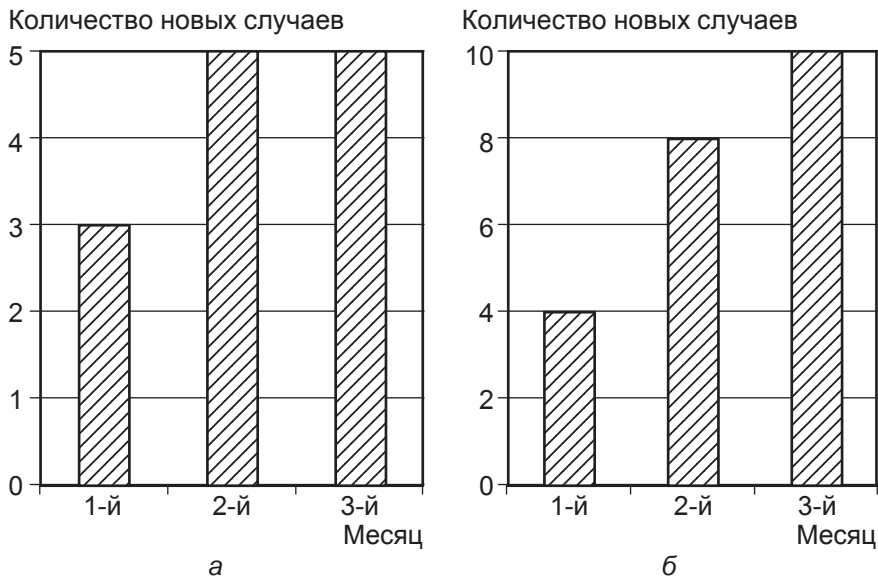


Рис. 1. Частота новых случаев острой респираторной вирусной инфекции в обследованных группах: а — группа А; б — группа Б

тировать относительно длительный эффект витаферона в отношении сохранения противовирусного иммунитета. В группе детей, получавших только неспецифическую профилактику, тренд повышения уровня заболеваемости был более значительным и прогрессивным.

При более детальном анализе случаев ОРВИ выявились следующие закономерности (табл. 2).

Выявлена статистически достоверная разница между общим количеством новых случаев ОРВИ между группами с преобладанием их среди детей, не получавших профилактику витафероном. В этой группе также отмечалось большее количество осложненных случаев ОРВИ. С другой стороны, средняя длительность одного эпизода ОРВИ была

достоверно короче в группе детей, получавших витаферон, по сравнению с группой контроля. Показатель относительного риска, отражающий влияние изучаемого фактора (в данном случае прием витаферона) на вероятность наступления конечного исхода (в данном случае развитие ОРВИ), был также значительно ниже в группе А. Это свидетельствует о протективном эффекте приема изучаемого препарата на респираторную заболеваемость.

Собственные данные согласуются с результатами исследований других отечественных авторов, отмечавших позитивный терапевтический эффект витаферона на выраженность и динамику симптомов гриппа, других ОРВИ, а также ветряной оспы и инфекционного мононуклеоза [2]. В

Таблица 2

Характер течения острой респираторной вирусной инфекции в обследованных группах

Параметр	Группа А	Группа Б
Общее количество новых случаев ОРВИ	13	22**
Количество осложненных случаев ОРВИ	2	6
Средняя длительность эпизода ОРВИ, дни	5,2±0,7	7,8±1,1*
Относительный риск (RR, 95 % ДИ)	1,24 (1,11–2,03)	3,46 (1,85–4,15)

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

данном исследовании ни у кого из детей не отмечалось развития побочных эффектов интерферонотерапии, что подтверждает хорошую переносимость витаферона.

Выводы

Применение витаферона в виде ректальных суппозиториях для профилактики ОРВИ по 15-дневной схеме у детей раннего и дошкольного возраста в «закрытом» коллективе в предэпидемический по ОРВИ период продемонстрировало достаточную эффективность и полную безопасность препарата. С целью более широкого внедрения отечественного препарата ректального ИФ- $\alpha 2b$ в клиническую педиатрическую практику необходимо дальнейшее изучение его влияния на предупреждение заболеваемости ОРВИ, в том числе среди новорожденных детей в эпидемический период, с лабораторным изучением показателей специфической и неспецифической иммунной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф. И. Ершов, О. И. Киселев. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 368 с.
2. Крамарев С. О. Обґрунтування застосування препаратів інтерферону при гострих респіраторних інфекціях у дітей / С. О. Крамарев, О. В. Виговська, О. Й. Гриневич // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2007. — № 10. — С. 23–26.
3. Острые респираторные заболевания у детей / С. О. Ключников, О. В. Зайцева, И. М. Османов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2008. — Прил. № 3. — С. 1–36.
4. Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии / Л. В. Колобухина, М. Ю. Щелканов, Л. Н. Меркулова [и др.] // Вестник РАМН. — 2011. — № 5. — С. 35–40.
5. Роль препаратов интерферона в терапии ОРВИ у детей грудного и раннего детского возраста / А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, Е. В. Каннер [и др.] // Здоровье ребенка. — 2014. — № 1. — С. 32–40.
6. Крамарев С. О. Алгоритми діагностики, лікування та профілактики



грипу у дітей / С. О. Крамарев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск. – 2009. – № 3.

7. Randall R. E. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures / R. E. Randall, S. Goodbourn // J. Gen. Virol. – 2008. – Vol. 89. – P. 41–47.

8. Інструкція про застосування медичного імунобіологічного препарату ВІТАФЕРОН® Інтерферон альфа-2b людини рекомбінантний (затверджена Наказом МОЗ України від 22.02.2013 р. № 158). – К., 2013.

REFERENCES

1. Yershov F.I., Kiselyov O.I. *Interferony i ikh inductory* [Interferons and

their inductors]. Moscow, GEOTAR-Media, 2005. 368 p.

2. Kramarev S.O., Vyhovska O.V., Grynevych O.Y. The justification of interferons use in acute respiratory infections in children. *Klinichna imunologia. Alergologia. Infectologia* 2007; 10: 23-26.

3. Klyuchnikov S.O., Zaytseva O.V., Osmanov I.M. et al. Acute respiratory diseases in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2008; 3: 1-36.

4. Kolobukhina L.V., Shchelkanov M.Yu., Merkulova L.N. et al. Ethiotropic therapy of flu: the conclusions from last pandemy. *Vestnik RAMN* 2011; 5: 35-40.

5. Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Kanner E.V. et al. The role of interferons in the treatment of ARVI in infants and children. *Zdorovyie rebenka* 2014; 1: 32-40.

6. Kramarev S.O. The algorithms of diagnostics, treatment and prevention of flu in children. *Klinichna imunologia. Alergologia. Infectologia* 2009; 3.

7. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J. Gen. Virol.* 2008; 89: 41-47.

8. Instruction for the VITAFERON® human recombinant interferon alfa-2b (approved by the Order of Healthcare Ministry of Ukraine, 22.02.2013, N 158). Kiev, 2013.

Поступила 10.06.2014

УДК 615.4

З. О. Гіхер¹, А. В. Єгорова¹, Д. І. Александрова¹,
М. Я. Головенко², І. Ю. Борисюк², О. В. Карпова²

ОЦІНКА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ПРЕПАРАТІВ «МЕТАДОКСИЛ» ТА «АЛКОДЕЗ® ІС» З ВИКОРИСТАННЯМ ТЕСТУ «РОЗЧИНЕННЯ»

¹ ТДВ «ІНТЕРХІМ», Одеса, Україна,

² Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна

УДК 615.4

З. А. Гихер¹, А. В. Егорова¹, Д. И. Александрова¹, Н. Я. Головенко², И. Ю. Борисюк²,
О. В. Карпова²

ОЦЕНКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ФОРМ ПРЕПАРАТОВ «МЕТАДОКСИЛ» И «АЛКОДЕЗ® ІС» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ»

¹ ОДО «ИНТЕРХИМ», Одесса, Украина,

² Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина

На сегодняшний день очевидна актуальность проблемы рационального использования теста «Растворение» при изучении фармацевтической эквивалентности лекарственных средств на разных этапах их регистрации и перерегистрации. В статье изложена методика проведения теста «Растворение» с целью оценки фармацевтической эквивалентности таблетированных форм воспроизведенного препарата «АЛКОДЕЗ® ІС» (ОДО «ИНТЕРХИМ», Украина) и референтного препарата «Метадоксил» («Laboratori Baldacci S.p.A», Италия). Результаты проведенного исследования демонстрируют подобие профилей растворения изучаемого генерического и референтного препаратов, что доказывает их фармацевтическую эквивалентность.

Ключевые слова: метадоксин, тест «Растворение», фармацевтическая эквивалентность.

UDC 615.4

Z. O. Gikher¹, A. V. Yegorova¹, D. I. Aleksandrova¹, M. Ya. Golovenko², I. Yu. Borysyuk²,
O. V. Karpova²

ASSESSMENT OF PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE OF TABLET FORMS OF DRUGS «METADOXIL» AND «ALKODES® ІС» USING TEST «DISSOLUTION»

¹ SLC «INTERHIM», Odessa, Ukraine,

² O. V. Bogatskyi Physical-Chemical Institute NAS Ukraine, Odessa, Ukraine

Today relevance of the problem of rational use of test «Dissolution» in the study of pharmaceutical equivalence of drugs in different stages of registration and re-registration is obvious.

The **purpose** of this work is to develop the methodology of the test «Dissolution» to assess the pharmaceutical equivalence of the generic drug «ALKODES® ІС» 0.5 g tablets (SLC «INTERHIM», Ukraine), and the reference product «Metadoxil» 0.5 g tablets («Laboratori Baldacci S.p.A», Italy).

