

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА «ЛАЙФФЕРОН», ЛИОФИЛИЗАТ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ, 9 000 000 МЕ С УЧАСТИЕМ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Н.Н. Рындюк¹, З.И. Гинько¹, Р.П. Алейников¹, И.В. Василевич¹, В.И. Кузубов¹,
С.В. Усова², О.Н. Мухина², М.Г. Шарыпова², С.И. Таргонский²

¹ФГУЗ Медико-санитарная часть № 163 ФМБА России,

²ЗАО «Вектор-Медика», р.п. Кольцово, Новосибирская область

В статье представлены результаты клинических испытаний нового препарата, содержащего интерферон – Лайфферон в дозе 9000000 МЕ для внутримышечного применения с привлечением здоровых добровольцев.

Безопасность новой дозировки препарата Лайфферон оценивалась на основании наблюдения за состоянием добровольцев и клиническо-лабораторного обследования в течение 30 суток после введения препарата.

В результате испытания было установлено, что Лайфферон в дозе 9 000 000 МЕ является переносимым и безопасным.

Итогом исследований явилась разработка инструкции по применению новой дозировки препарата.

Ключевые слова: Лайфферон, клинические испытания, безопасность, переносимость

CLINICAL TRYALS OF TOLERABILITY AND SAFETY OF LYOPHILIC «LAYFFERON», 9 000 000 IU FOR INTRAMUSCULAR SOLUTION WITH PARTICIPATION OF HEALTHY VOLUNTEERS

Ryndyuk N.N., Ginko Z.I., Aleynikov R.P., Vasilevich I.V., Kuzubov V.I.,
Usova S.V., Muhina O.N., Sharypova M.G., Targonskiy S.I.

In the article results of clinical tryal of the new drug containing interferon – Layfferon, 9000000 IU intramuscular solution in healthy volunteers are presented.

Safety and tolerability of the new dosage of Layfferon was estimated on the basis of supervision over a condition of volunteers, clinical and laboratory inspection within 30 day after introduction of a preparation.

As a result of test it has been established, that Layfferone a doze 9 000 000 IUt is safe and tolerated. Study results have allowed to create the instruction on application for new dosage of the drug.

Keywords: Layfferon, clinical trials, the safety, tolerability

В настоящее время в практике здравоохранения для лечения многих тяжелых вирусных заболеваний, широкого спектра онкологических болезней, для профилактики гриппа и ОРЗ широко используют препараты интерферонов (ИФ). ИФ влияют на многие реакции инфекционного и противоопухолевого имму-

нитета. Несмотря на многочисленность и неоднородность семейства естественных ИФ, основное внимание исследователей-онкологов было сосредоточено на ИФ- α в связи с их уникальными биологическими свойствами.

Клинически подтвержденная активность рекомбинантных ИФ- α в режиме монотерапии

отмечена при раке почки, волосато-клеточном лейкозе, саркоме Капоши, хроническом миелолейкозе, В- и Т-клеточных лимфомах, множественной миеломе, меланоме кожи (МК). Все это привело к тому, что сегодня рекомбинантные ИФ- α официально зарегистрированы как противоопухолевые агенты более чем в 40 странах.

Используя новейшие достижения науки в области создания лекарственных средств, ЗАО «Вектор-Медика» постоянно ведет работу над усовершенствованием технологии производства. Одним из направлений научного поиска на современном этапе является совершенствование компонентного состава, результатом которого стало создание нового препарата, содержащего интерферон, – Лайфферона. В состав Лайфферона взамен сывороточного альбумина введены вспомогательные вещества: реополиглокин, сорбит, мочевины, каждое из которых в сухой форме лекарственных средств для парентерального применения выполняет определенную функцию по стабилизации в процессе изготовления, хранения и применения в виде инъекционных растворов.

В 2010 г. на базе Федерального государственного учреждения здравоохранения МСЧ № 163 ФМБА России закончены клинические испытания по оценке переносимости и безопасности препарата «Лайфферон», лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения (9 000 000 МЕ). В испытаниях приняли участие 12 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 35 лет. Активный период наблюдения одного участника составил 30 дней. Группа испытуемых формировалась в соответствии с требованиями протокола клинических испытаний, утвержденного этическим комитетом и Национальным органом контроля ГИСК им. Л.А. Тарасевича Роспотребнадзора. В результате исследования были подтверждены безопасность и удовлетворительная переносимость препарата. Итогом исследований явилась разработка инструкции по применению новой дозировки препарата, направленная на утверждение Главному государственному санитарному врачу Г.Г. Онищенко.

Материалы и методы исследований

Контингент здоровых добровольцев.

В исследовании в качестве добровольцев приняли участие практически здоровые лица мужского пола (12 человек) в возрасте от 18 до 35 лет.

Исследование открытое, проводилось в одной группе. Контролем служило исходное состояние испытуемых.

Клинические материалы. Для оценки эффективности и безопасности препарата после введения брали клинические материалы (кровь, моча) для последующих общеклинических и биохимических исследований.

Методика включения добровольцев в исследование. С целью формирования группы добровольцев у всех лиц, изъявивших желание участвовать в клиническом исследовании, брали кровь из вены для определения наличия или отсутствия маркеров гепатитов В, С, антител к ВИЧ. Далее включение кандидатов в добровольцы проводили с учетом следующих медицинских противопоказаний:

- известная гиперчувствительность к интерферону и другим компонентам препарата (реополиглокин, мочевины, сорбит);
- тяжелые аллергические реакции в анамнезе;
- существующие в настоящем или прошлом психические заболевания;
- настоящая алкогольная или наркотическая зависимость;
- наличие аутоиммунных заболеваний;
- наличие тяжелых соматических заболеваний (хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, нейроэндокринной системы, печени, почек);
- инфицирование вирусами гепатитов В, С;
- наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, туберкулеза.

У всех испытуемых было проведено фоновое лабораторно-инструментальное обследование, включающее общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. Окончательное решение о допуске добровольцев к участию в исследовании принималось после анализа результатов всех проведенных исследований. Испытуемые не имели служебной или иной зависимости от лиц, имеющих отношение к проведению исследований и (или) заинтересованных в его результатах. Лица, допущенные к участию в исследовании, были проинформированы врачом-исследователем о цели и условиях, о ходе и пользе исследования, конфиденциальности, возможном риске для испытуемого и условиях страхования, после чего добровольцы подписали «Информированное согласие» на участие в исследовании. В исследовании принимали участие только лица мужского пола.

Порядок использования препарата

ЛАЙФФЕРОН, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 9 000 000 МЕ.

Международное непатентованное название: интерферон альфа 2b

В процессе исследования новой дозировки препарата «Лайфферон, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 9 000 000 МЕ» использована следующая схема приема препарата: по 9 млн МЕ через день, три инъекции.

Непосредственно перед применением содержимое ампул растворяли в 1 мл воды для инъекций до полного растворения.

Методы оценки переносимости и безопасности препарата

С целью оценки переносимости и безопасности новой дозировки препарата «Лайфферон» каждый доброволец (согласно Протоколу исследования) был осмотрен врачами-исследователями и подвергся комплексному клиническому и лабораторно-инструментальному исследованию.

Активный период наблюдения одного пациента составил 30 дней. Исследование включало скрининговый визит («Скрининг»), посещение в стационар накануне приема препарата («Визит 1»), «Визит 2» – первое введение препарата; «Визит 3» – через 24 ч после первого введения препарата, «Визит 4» – второе введение препарата, «Визит 5» – через 24 ч после второго введения препарата; «Визит 6» – третье введение препарата; «Визит 7» – через 24 ч после третьего введения препарата; «Визит 8» – через 10 дней после первого введения препарата; «Визит 9» – на 20-й день после первого введения препарата и «Визит 10» – на 30-й день после первого введения препарата. Таким образом, добровольцы посещали клинику 11 раз.

Для оценки безопасности проводили общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

Учитывали следующие показатели:

- общий анализ крови – количество эритроцитов, содержание гемоглобина, количество лейкоцитов, форменных элементов крови, СОЭ;

- биохимический анализ крови – общий белок, общий билирубин, холестерин, глюкоза, мочевины, креатинин, активность аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), ПТИ;

- общий анализ мочи – удельный вес, белок, сахар, эритроциты, лейкоциты, микроскопия;

- данные электрокардиографического исследования (при наличии показаний).

При оценке переносимости препарата все побочные реакции, имеющие место в ходе клинических исследований, регистрировали в Индивидуальной регистрационной карте испытуемого. Наличие побочной реакции определяли как какое-либо неблагоприятное изменение исходных (до введения препарата «Лайфферон») показателей здоровья добровольца: общие проявления - головная боль, подъем температуры, тошнота, рвота, нарушения стула, появление высыпаний, отеки) и местные реакции на введение препарата - гиперемия, зуд, отек места введения.

Методы статистической обработки результатов исследований. Оценку результатов клинико-лабораторного обследования испытуемых проводили по отношению к фоновым значениям показателей. Статистическую обработку результатов осуществляли общепринятыми методами.

Результаты исследований**Оценка переносимости и безопасности препарата "Лайфферон, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 9 000 000 МЕ"**

Безопасность новой дозировки препарата Лайфферон оценивали на основании наблюдения за состоянием добровольцев и клинико-лабораторного обследования в течение 30 сут после введения препарата.

Основной комплекс клинических и лабораторно-инструментальных исследований выполнен специалистами ФГУЗ МСЧ № 163 в период наблюдения испытуемых в стационаре в течение первых 7 дней после трехкратного введения (с интервалом 1 день), а также при последующем амбулаторном посещении клиники.

Переносимость новой дозировки препарата Лайфферон оценивали на основании изучения частоты и выраженности местных и общих реакций. Наиболее характерным симптомокомплексом, регистрируемым у добровольцев после применения препарата Лайфферон 9 млн МЕ, являлось развитие гриппоподобного синдрома, что согласуется с данными по исследованию различных препаратов интерферона. Он проявляется развитием лихорадки, ознобом, недомоганием, слабостью, головной болью, миалгиями, артралгиями, тошнотой, плохим аппетитом и может развиваться после первых доз препарата (табл.).

Распределение пациентов в зависимости от степени выраженности температурной реакции

Границы температурной реакции, t°С	Количество человек		
	после 1-го введения	после 2-го введения	после 3-го введения
36,0-37,0	-	1	7
37,1-37,5	-	1	3
37,6-38,0	-	9	2
38,1-38,5	7	1	-
38,6-39,0	2	-	-
39,1-39,5	1	-	-
39,6-39,9	2	-	-
Общее количество пациентов с гипертермией	12	11	5

Данные таблицы свидетельствуют, что первое введение препарата вызвало лихорадку у всех испытуемых группы. Температура поднималась до фебрильных значений и достигала максимума за 5-8 ч (в среднем $5,8 \pm 0,3$ ч).

Максимальная температурная реакция выше 39°С зарегистрирована у 3 испытуемых, у остальных наблюдалась фебрильная реакция (38,1-39,0°С). Для снижения лихорадки 9 добровольцам назначен парацетамол, 1 пациенту с температурой 39,4°С введена литическая смесь (анальгин+димедрол), у 3 добровольцев температура снизилась без дополнительного назначения жаропонижающих средств.

Максимальный период нормализации температуры составил 11 ч (у 1 добровольца), минимальный – 4 ч (у 2 испытуемых). В среднем период нормализации температуры у испытуемых составил $6,3 \pm 0,6$ ч. Помимо подъема температуры у добровольцев регистрировали умеренную головную боль в 3 случаях (25%), заложенность носа – в 6 (50%), легкую артралгию и миалгию у 1 человека (8,3%), озноб у 3 человек (25%), недомогание – у 1 (8,3%). Указанные симптомы возникали на фоне повышенной температуры, были преходящими и полностью нормализовались в течение суток после первого введения препарата.

При повторных инъекциях Лайфферона регистрировали более легкое течение гриппоподобного симптома.

Температурную реакцию на вторую инъекцию препарата наблюдали у 11 (91,6%) добровольцев, у 1 (8,4%) испытуемого температура не поднималась, но он отмечал легкую головную боль.

Подъем температуры до фебрильных значений 38,3°С наблюдали у 1 (8,4%) испытуемого, период нормализации температуры у него составил 2 ч.

Субфебрильную температуру регистрировали у 10 (83,3%) добровольцев максимальный период нормализации температуры составил 7 ч (у 1 испытуемого), минимальный период – 1 ч. В среднем период нормализации температуры после второго введения препарата Лайфферон составил $3,6 \pm 0,6$ ч.

На фоне повышения температуры общее самочувствие испытуемых не нарушалось, других гриппоподобных симптомов (озноба, миалгий, артралгий, слабости, тошноты) не зарегистрировано.

Таким образом, установлено, что второе введение препарата Лайфферон легче переносится здоровыми добровольцами, температурная реакция меньше выражена, чем после первого введения, быстрее нормализуется, общее самочувствие страдает мало.

Анализ состояния испытуемых после третьей инъекции препарата Лайфферон показал, что подъем температуры регистрировался у 5

(41,7%) добровольцев, во всех случаях температурная реакция была субфебрильной. Максимальный период нормализации температуры составил 5 ч (у 1 добровольца), в среднем субфебрилитет сохранялся на протяжении $2,8 \pm 0,5$ ч. Общее самочувствие не нарушалось у 3 (25%) человек. У 2 (16,6%) добровольцев на фоне нормальной температуры отмечали умеренную головную боль, легкую миалгию (см табл.).

Местных реакций после введения препарата не отмечено ни в одном случае.

Безопасность новой дозировки препарата Лайфферон оценивали как на основании клинического обследования здоровых добровольцев, так и проведения лабораторно-инструментальных исследований.

Кроме развития гриппоподобного синдрома, одним из характерных побочных явлений при интерферонотерапии являются изменения показателей периферической крови в виде лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, лимфоцитоза, реже – анемии.

При исследовании показателей общего анализа крови к 5-му визиту (через 24 ч после второго введения препарата) у 6 (50%) добровольцев было выявлено незначительное уменьшение количества сегментоядерных нейтрофилов до 42, 43, 45, 44, 37 и 32% по сравнению с исходным уровнем соответственно. Одновременно происходило увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов в среднем в 2,6 раза по сравнению со скрининговым исследованием - с $1,41 \pm 0,66$ до $3,66 \pm 1,77\%$, при этом ни у одного из добровольцев показатели не выходили за верхние пределы нормальных значений.

К 7-му визиту (через 24 ч после третьего введения препарата) пониженное количество сегментоядерных нейтрофилов до 29 и 39% сохранялось у 2 (16,6%) человек и вновь возникло еще у 4 (33,3%) добровольцев – до 40, 38, 28, 39%. Количество палочкоядерных нейтрофилов выросло в 3,7 раза – до $5,25 \pm 3,51\%$ по сравнению со скрининговым исследованием ($1,41 \pm 0,66\%$) и в 1,5 раза – по сравнению с исследованиями при 5-м визите ($3,66 \pm 1,77\%$).

При последующих визитах (визиты 8, 9, 10 - через 10, 20 и 30 дней после первого введения препарата соответственно) у всех добровольцев наблюдалось постепенное повышение количества сегментоядерных нейтрофилов и небольшое снижение содержания палочкоядерных нейтрофилов. На 8-м визите нейтропения до 36 и 34% сохранялась у 2 (16,6%) человек, на

9-м визите – до 41 и 45% также у 2 (16,6%) испытуемых. К 10-му визиту у 100% пациентов содержание нейтрофилов находилось в пределах нормальных значений.

На 5-м визите (после второго введения препарата) у 3 (25%) человек отмечали незначительный лимфоцитоз – до 42, 43 и 51%. К 7-му визиту у всех троих показатели количества лимфоцитов нормализовались, а у 5 (41,7%) других добровольцев повысились до 45, 46, 46, 47 и 52%. Через 10 дней после первого введения препарата (4 дня после последнего введения) лимфоцитоз до 52 и 50% сохранялся только у 2 (16,6%) из этих добровольцев, через 20 дней количество лимфоцитов у них находилось в пределах нормы. На 9-м визите лимфоцитоз до 46% был зарегистрирован только у 1 (8,3%) человека, до этого не имеющего отклонений в показателях общего анализа крови. На последнем 10-м визите повышения содержания лимфоцитов не отмечено ни у одного добровольца.

При анализе содержания в крови эритроцитов, гемоглобина, общего количества лейкоцитов, эозинофилов, моноцитов, тромбоцитов, а также СОЭ и цветного показателя выявлено, что на протяжении всего исследования их величины находились в пределах физиологической нормы и имели незначительные колебания.

Исследование в динамике биохимического анализа крови (общий билирубин, общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин, холестерин, АСТ, АЛТ, ПТИ, С-реактивный белок) показало, что данные результаты находились в пределах физиологических норм и существенно не отклонялись от фоновых значений.

При оценке показателей общего анализа мочи не выявлено отклонений от нормальных значений удельного веса, не обнаружено белка, сахара на всем протяжении исследования.

Электрокардиографическое исследование также не выявило изменений в процессе клинического исследования.

Заключение

Результаты клинического обследования добровольцев и проведенные лабораторно-инструментальные исследования свидетельствовали об отсутствии значительных отклонений показателей функций различных органов и систем после введения новой дозировки препарата Лайфферон в сравнении с фоновыми значениями. Все наблюдаемые реакции явля-

лись характерными для всех интерферонсодержащих препаратов при парентеральном введении и носили преходящий характер.

Наиболее сильно проявлялся гриппоподобный синдром после первого введения препарата. Температура тела поднималась до фебрильных значений, при этом общее самочувствие страдало незначительно. Нормализация температуры и исчезновение жалоб достигалось приемом жаропонижающих препаратов (парацетамол при температуре тела выше 38°C) в течение 10-12 часов с момента введения препарата. После второго введения фебрилитет наблюдался только у 1 добровольца, у 10 человек была субфебрильная температура, у 1 не было температурной реакции. Прием жаропонижающих средств не потребовался ни одному из испытуемых. После третьего введения у 5 добровольцев отмечался незначительный субфебрилитет, у 7 – температура тела находилась в пределах физиологической нормы.

Со стороны гематологической картины после второго и третьего введения наблюдался незначительный лимфоцитоз у 9 человек и нейтропения у 6 человек. К 30-му дню наблюдения все показатели вернулись в пределы физиологической нормы.

Тромбоцитопении, характерной для введения интерферонсодержащих препаратов, не было отмечено ни у одного добровольца. Не наблюдалось также снижения общего количества лейкоцитов и эритроцитов.

Со стороны других исследуемых показателей (общий билирубин, общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин, холестерин, АСТ, АЛТ,

ПТИ, С-реактивный белок, общий анализ мочи, данные ЭКГ) отклонений от нормальных физиологических значений не наблюдалось.

Местных реакций на введение препарата не отмечалось ни в одном случае.

Выводы

1. Установлено, что препарат Лайфферон, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 9 000 000 МЕ, безопасен при применении. Общие реакции на применение препарата носили преходящий характер, местных реакций на введение не наблюдалось.

2. При применении препарата Лайфферон, 9 000 000 МЕ, возможно возникновение реакций, характерных для всех интерферонсодержащих препаратов. Наиболее выражено проявляется гриппоподобный синдром с повышением температуры тела и незначительным ухудшением общего самочувствия после первого введения, после повторных введений интенсивность его значительно снижается, в некоторых случаях гриппоподобный синдром не проявляется. При необходимости эффективно купируется жаропонижающими средствами.

3. При повторных введениях могут возникать изменения в гематологической картине (нейтропения, лимфоцитоз), которые носят преходящий характер, и после окончания применения препарата показатели возвращаются к физиологической норме. Для оценки состояния кроветворной системы при использовании препарата Лайфферон, 9 000 000 МЕ, необходимо контролировать общий анализ крови каждые 2 нед.

Контактная информация:

Рындюк Наталья Николаевна – зам. начальника ФГУЗ МСЧ №163 ФМБА России по медицинской части.
Тел.: 8-383-336-71-03, e-mail: health70@mail.ru

Стационар особо опасных инфекций. Тел.: 8-383-336-70-50, e-mail: msch163@fmbamail.ru

Алейников Роман Павлович – заведующий стационара особо опасных инфекций

Гинько Зоя Ивановна – врач-инфекционист

Василевич Илья Владимирович – врач анестезиолог реаниматолог стационара особо опасных инфекций

Кузубов Владимир Иванович – начальник ФГУЗ МСЧ №163 ФМБА России.

Тел.: 8-383-336-72-01, e-mail: msch163@fmbamail.ru

Усова Светлана Владимировна – зам. генерального директора по качеству ЗАО "Вектор-Медика", к.м.н.

Тел.: 8-383-363-32-96, доб.139, 8-913-734-68-48, e-mail: cvu@farm.vector.nsc.ru

Мухина Ольга Николаевна – менеджер по качеству ЗАО "Вектор-Медика".

Тел.: 8-383 363-32-96, доб.254, mucina@farm.vector.nsc.ru

Шарыпова Марьяна Григорьевна – менеджер по качеству ЗАО "Вектор-Медика", sharypova@farm.vector.nsc.ru

Тел.: 8-383 363-32-96 доб.149

Таргонский Сергей Николаевич – первый зам. директора, к.физ.-мат.н., Тел.: 8-383-363-32-96, e-mail: office@farm.vector.nsc.ru