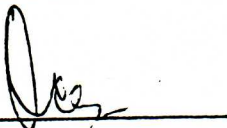


УТВЕРЖДАЮ



Доктор врач Московского
Института Педиатрии и Детской
Гериатрии РАССО РФ
Оссокина Г. Г.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ II ФАЗА

(переносимость и эффективность)

ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ РЕКОМБИНАНТНОГО

альфа2-ИНТЕРФЕРОНА У ДЕТЕЙ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ,

АССОЦИИРОВАННЫМ С НЕ-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.

МОСКВА 1995

ОГЛАВЛЕНИЕ.

| | |
|--|---|
| Сведения об исполнителях | 1 |
| Цель испытаний, критерии, требования, оценки | 2 |
| Описание результатов испытаний | 4 |
| Клинические примеры | |
| Заключение | |

Клиническое изучение препарата липосомальной формы рекомбинантного альфа2-интерферона (производство НПО "Вектор") на II фазе клинических испытаний (переносимость и эффективность) проводилось у больных гломерулонефритом, ассоциированным с HB-вирусной инфекцией, как в активной репликативной форме (HBsAg, HBEAg, анти-HBc IgM), так и в неактивной (HBsAg, анти-HBc IgG и/или анти-HBe), в открытом сравнительном исследовании.

База исследования: Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗиМП РФ

Главный исследователь: В. Н. С. отдела нефрологии, д. м. н. Длин Владимир Викторович.

Исполнители:

Маржарян Арминэ Степановна - научный сотрудник отдела нефрологии, к. м. н.

Катяшева Ольга Викторовна - врач отдела нефрологии.

Байгильдина Лейла Мамедовна - врач отдела нефрологии, к. м. н.

Задорожная Татьяна Михайловна - врач отдела нефрологии

Абрамян Артак Аротовна - с. н. с. отдела эпидемиологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи.

ЦЕЛЬ ИСПЫТАНИЯ.

Изучение переносимости и эффективности липосомальной формы рекомбинантного альфа2-интерферона в лечении пациентов с гломерулонефритом у больных (гломерулонефритом (ГН), ассоциированным с HB-вирусной инфекцией). Определение переносимости, эффективности и безопасности применения препарата.

Краткое описание.

1. Пациенты с документально подтвержденным диагнозом гломерулонефрита, ассоциированного с HB-вирусной инфекцией, как в ли

тивной репликативной форме (HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM), так и в неактивной (HBsAg, анти-HBc IgG и/или анти-HBe).

2. Дети в возрасте от 3 до 15 лет, страдающие вышеуказанным заболеванием.

3. Добровольное согласие родителей пациента на участие в клиническом испытании.

Группу испытуемых, получающих липосомальную форму рекомбинантного альфа2-интерферона составляют 16 детей.

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ.

1. Отказ родителей пациента участвовать в клинических испытаниях.

2. Отсутствие ассоциации гломерулонефрита и HB-вирусной инфекции, либо наличие только анамнестических антител (анти-HBs, анти-HBc IgG).

ТРЕБОВАНИЯ К КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ.

Контрольная группа была сформирована из больных, отвечающих критериям включения. Больные данной группы не принимали липосомальную форму рекомбинантного альфа2-интерферона. Терапия больных контрольной группы включала в себя рекомбинантный альфа2-интерферона (не липосомальную форму) ректально в виде микселизма, растворенный в физиологическом растворе. Контрольную группу составили 12 детей с различными клинико-морфологическими вариантами гломерулонефрита.

ПРИНЦИП РАСПРЕДЕЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПО ГРУППАМ.

Распределение больных по группам осуществлялось по мере их поступления в стационар.

СХЕМА НАЗНАЧЕНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ.

Препарат липосомальная форма рекомбинантного альфа2-ин-

интерферона назначался детям per os в течение 10 дней 2 раза в сутки и затем в течение 1 месяца через день 1 раз в сутки на ночь в дозе 500 тысяч МЕ детям дошкольного возраста (до 7 лет) и 1 млн МЕ - школьникам.

СОПУТСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ.

В период включения больного в данное исследование и ранее больной не получал никаких препаратов, которые относятся к группе интерферонов. Больные получали общепринятую терапию при гломерулонефрите (преднизолон и/или иммуносупрессивные препараты).

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ.

Клиническая эффективность липосомальной формы рекомбинантного альфа2-интерферона оценивалась двойко, как в отношении

ТАБЛИЦА 1

ТАБЛИЦА 2

... ..

ТАБЛИЦА 3

... ..

... ..

ТАБЛИЦА 4

... ..

... ..

В таблице 1 приведен общий список больных по мере их поступления, но отдельно основная и контрольная группы. Здесь дана классификация больных по группам "контроль", "опыт", а также дана дата начала терапии и обобщенные результаты эффективности.

Таким образом использование лиофилированной формы рекомбинантного альфа2-интерферона способствует развитию ремиссии как гепатита у большинства больных так и уменьшению течения болезни

| Дата поступления | № вкл-ния | Пол | ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ГН | | ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ГЕПАТИ | |
|------------------|-----------|-----|---|-----------|------------------------------|-----------|
| | | | Выполнение требований и отсутствие противопоказаний | улучшение | без эффекта | улучшение |
| 4 | 1.94 | муж | да | + | | + |
| 5 | 1.94 | муж | да | + | | + |
| 6 | 1.94 | муж | да | + | | + |
| 7 | 1.94 | муж | да | + | | |
| 8 | 1.94 | муж | да | + | | |
| 9 | 1.94 | муж | да | + | | |
| 10 | 1.94 | муж | да | + | | |
| 11 | 1.94 | муж | да | + | | |
| 12 | 1.94 | муж | да | + | | |
| 13 | 1.94 | муж | да | + | | |
| 14 | 1.94 | муж | да | + | | |
| 15 | 1.94 | муж | да | + | | |
| 16 | 1.94 | жен | да | + | | |
| 17 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 18 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 19 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 20 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 21 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 22 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 23 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 24 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 25 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 26 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 27 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 28 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 29 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 30 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 31 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 32 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 33 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 34 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 35 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 36 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 37 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 38 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 39 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 40 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 41 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 42 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 43 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 44 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 45 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 46 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 47 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 48 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 49 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 50 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 51 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 52 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 53 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 54 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 55 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 56 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 57 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 58 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 59 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 60 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 61 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 62 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 63 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 64 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 65 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 66 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 67 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 68 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 69 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 70 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 71 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 72 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 73 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 74 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 75 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 76 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 77 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 78 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 79 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 80 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 81 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 82 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 83 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 84 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 85 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 86 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 87 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 88 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 89 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 90 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 91 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 92 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 93 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 94 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 95 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 96 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 97 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 98 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 99 | 1.95 | жен | да | + | | |
| 100 | 1.95 | жен | да | + | | |

| ОСНОВНАЯ ГРУППА № | |
|-------------------|-----------|
| 1.94 | Зержик |
| 1.94 | Лебедев |
| 1.94 | Зивазов |
| 1.94 | Стебаков |
| 1.94 | Анисимов |
| 1.94 | Казимов |
| 2.94 | Бабий А. |
| 2.94 | Петрушев |
| 2.94 | Парлаган |
| 1.95 | Хазов Р. |
| 1.95 | Орлова |
| 1.95 | Лоптева |
| 1.95 | Найчук |
| 1.95 | Бокарева |
| 1.95 | Ляпунова |
| 1.95 | Краснопол |
| 1.95 | Абдулаев |

| КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА | |
|--------------------|-----------|
| 0.91 | Петрушев |
| 0.92 | Медведев |
| 1.93 | Мухачева |
| 1.93 | Тимоцук |
| 1.93 | Хубаев Р. |
| 1.93 | Казимов |
| 1.93 | Ахмедшин |
| 1.93 | Моисейче |
| 1.94 | Сажин А. |
| 1.94 | Серен Ю. |
| 1.94 | Петров С. |
| 1.95 | Текаев О. |

Однако достоверной разницы по сравнению с контрольной группой в отношении эффективности терапии не отмечено (таблица 2).

Таблица 2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ РЕКОМБИНАНТНОГО

ВАКЦИНЫ С СВЯЗАННОЙ С НЕЙРОНАМИ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТЬЮ (в %) *

| ГРУППЫ | КОЛИЧЕСТВО | | ПОЛ | | ВОЗРАСТ | | ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ | | | |
|-------------|------------|----|-----|---|---------|------|-----------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | | | | | | НЕФРИТА | | НВ-вир. инфекция | |
| | | | | | | | улуч- шение | без эф- фекта | улуч- шение | без эф- фекта |
| ОСНОВНАЯ | 17 | 12 | 5 | 5 | 12 | 64,7 | 35,3 | 64,7 | 35,3 | 1. С |
| КОНТРОЛЬНАЯ | 12 | 8 | 4 | 2 | 10 | 66 | 34 | 66 | 34 | 2. Р |

В динамике лечения наблюдалось уменьшение частоты НВс-ан-
гемии и анти-НВс IgM у больных основной и контрольной
группы.

Далее в виде иллюстрации приводятся 4 клинических примера:

на основании данных анамнеза - в течение 3 лет наблюдается по поводу патологии печени, которая проявляется в виде увеличения размеров печени, повышения активности трансаминаз и обнаружения маркеров вируса гепатита В (ВГВ).

При поступлении печень не увеличена, билирубин (прямой и непрямой) - в пределах нормы, аланиновая трансаминаза повышена - 136 нмоль/л с. (норма до 40 нмоль/л с.), выявляются маркеры ВГВ: HBsAg, HBeAg, анти-HBc суммарные. Остальные маркеры (анти-HBs, анти-HBc IgM и анти-HBe) - были отрицательными.

Ребенок получал липосомальную форму реферона в течение 4

непрямой) - в пределах нормы, аланиновая трансаминаза не повышена.

Ребенок получал липосомальную форму реферона в течение 4 недель в дозе 500 тыс Ед x 2 р. в д. 10 дней ежедневно, затем через день на ночь до 4 недель пер оз.

В результате лечения произошла сероконверсия - HBsAg в анти-HBs, что косвенно свидетельствует об улучшении иммунного ответа на вирусные антигены.

Таким образом, использование липосомальной формы реферона у ребенка с HB-вирусной инфекцией привело к сероконверсии, что позволило провести ребенку иммуносупрессивную терапию азатиоприном по поводу основного заболевания.

Пример 3.

Больная Ляпунова Л., 1980 года рождения (и. б. N 382 за 1995 год) находилась на лечении в отделе нефрологии МНИИ

При поступлении печень увеличена до 1,5 см, плотная, билирубин (прямой и непрямой) - в пределах нормы, аланиновая трансаминаза - 70 Ед в 1 мл сыворотки (норма до 40 Ед в 1 мл сыворотки), аспартатаминотрансфераза - 100 Ед в 1 мл сыворотки (норма до 40 Ед в 1 мл сыворотки), алкал. фосфатаза - 100 Ед в 1 мл сыворотки (норма до 100 Ед в 1 мл сыворотки), гамма-ГТ - 100 Ед в 1 мл сыворотки (норма до 40 Ед в 1 мл сыворотки), креатинин - 0,8 мг в 100 мл сыворотки (норма до 1,0 мг в 100 мл сыворотки), мочевина - 10 мг в 100 мл сыворотки (норма до 10 мг в 100 мл сыворотки), электролиты в пределах нормы.

тельными.

Ребенок получал липосомальную форму реферона в течение 4 недель в дозе 500 тыс Ед x 2 р. в д. 10 дней ежедневно, затем через день на ночь до 4 недель per os.

В результате лечения сократилась печень, нормализовались трансаминазы и произошла сероконверсия- HBsAg в анти-HBs, что косвенно свидетельствует об улучшении иммунного ответа на вирусные антигены.

Таким образом, использование липосомальной формы реферона у ребенка с хроническим вирусным гепатитом В привело к снижению активности воспалительного процесса и сероконверсии. При этом не наблюдалось никаких побочных явлений терапии, в том числе и в отношении манифестации тромбоцитопенической пурпуры.

Пример 4.

Больной Стебаков А., 1982 года рождения (и. б. N 4186 за 1994 год) находился на лечении в отделе нефрологии МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздравмедпрома с 15.11.1994 г. с диагнозом: Гломерулонефрит, гематурическая форма, активность I, III. Хронический вирусный гепатит В, активная фаза.

Диагноз хронического вирусного гепатита В был поставлен на основании данных анамнеза - в течение 4 лет наблюдается по поводу патологии печени, которая проявляется в виде увеличения размеров печени, повышения активности трансаминаз и обнаружения маркеров вируса гепатита В (ВГВ).

При поступлении печень не увеличена, желтушная (прямой и непрямой) - в пределах нормы, аланиновая трансаминаза повышена - 61,5 нмоль/л с. (норма до 40 нмоль/л с.), выявляются маркеры ВГВ: HBsAg, анти-HBeAg, анти-HBc суммарные. Остальные маркеры ВГВ - были отрицательными.

Ребенок получал липосомальную форму реферона в течение 4

недель в дозе 500 тыс Ед x 2 р. в д. 10 дней ежедневно, затем через день на ночь до 4 недель per os.

В результате лечения нормализовалась аланиновая трансаминаза и произошла сероконверсия- HBsAg в анти-HBs, что косвенно свидетельствует об улучшении иммунного ответа на вирусные антигены.

Таким образом, использование липосомальной формы реаферона у ребенка с хроническим вирусным гепатитом В привело к снижению активности воспалительного процесса и сероконверсии. При этом не наблюдалось никаких побочных явлений терапии, более того на фоне терапии уменьшилась выраженность гематурии. Вероятно нефрит патогенетически связан с HB-вирусной инфекцией.

Полученные в результате проведенных испытаний предварительные данные свидетельствуют о том, что препарат липосомальная форма рекомбинантного альфа2-интерферона может применяться для медицинских целей в нефрологической практике в случае ассоциации гломерулонефрита с HB-вирусной инфекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

В результате проведенных клинических испытаний установлено, что липосомальная форма реинтерферона эффективна в комплексной терапии больных с гломерулонефритом, ассоциированным с HB-вирусной инфекцией и по эффективности не уступает рекомбинантному интерферону при использовании его ректально. Побочных эффектов использования липосомальной формы рекомбинантного интерферона не отмечено. Оральной форма применения препарата удобнее ректальной и хорошо переносится детьми. При использовании препарата отмечается улучшение у части детей как со стороны клинико-лабораторных проявлений гепатита, так и нефрита.

Таким образом, рекомендуется использование липосомальной формы рекомбинантного альфа2-интерферона у детей, страдающих гломерулонефритом, ассоциированным с HB-вирусной инфекцией.