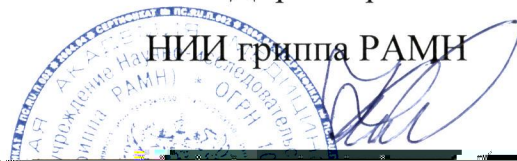


“УТВЕРЖДАЮ”

“УТВЕРЖДАЮ”

Директор

НИИ гриппа РАМН



## Содержание

1. Введение. Обоснование исследования, особенности препарата.
  2. Цель исследования, исследуемый препарат.
  3. Дизайн исследования
  4. Результаты исследования.
    - 4.1. Эпидемиологическая ситуация по гриппу в России и Санкт-Петербурге зимой 2005г.
    - 4.2. Анализ клинико-эпидемиологических наблюдений
- Выводы и рекомендации
- Литература
- Приложения: рисунок 1, таблица 1.

### **Список исполнителей**

1. Ерофеева М.К. – д.м.н., руководитель лаборатории
  2. Максакова В.В. – к.м.н., ведущий научный сотрудник
  3. Крыжанова И.Л. – к.б. н., старший научный сотрудник
- 
4. Позднякова М.Г. , научный сотрудник
  5. Николаева В.М., научный сотрудник
  6. Любомирова Т.Н., лаборант-исследователь
  7. Князева Л.Я., врач-педиатр
  8. Степанова Г.А., врач - педиатр
  11. Крайнова Т.И., эпидемиолог

## 1. ВВЕДЕНИЕ

### ОСОБЕННОСТИ ПРЕПАРАТА. ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Название и описание изучаемого препарата: лекарственное средство «Реаферон-ЕС-Липинт лиофилизированный порошок для приготовления раствора для приема внутрь (флаконы) 500000 МЕ/мл» содержит в одной дозе (флаконе): рекомбинантный альфа-2-интерферон (500000 МЕ), нейтральный фосфолипид лецитин (75 мг), холестерин (10 мг), витамин Е (10 мг), витамин С (15 мг), сахарозу, хлориды, фосфаты в виде натриевых солей. Препарат выпускается в сухом виде, при добавлении воды препарат восстанавливает липосомальную структуру.

«Реаферон-ЕС-Липинт» зарегистрирован и разрешен к медицинскому применению МЗ РФ, регистрационное удостоверение МЗ РФ Р №000821/01-2001 от 16.11.2001г.

Краткое изложение клинически важных данных, полученных в результате доклинических и клинических исследований, которые имеют отношение к дан-

~~ного исследования. Клиническое исследование «Реаферон-ЕС-Липинт» про-~~

кровь и находиться там длительное время (до 6 ч). Полученные данные позво-

лили приступить к проведению её клинических испытаний.

В 2002 г. в ГУ НИИ гриппа РАМН (г. С.-Петербург) проведены полевые эпидемиологические испытания Реаферона в качестве средства неспецифической профилактики ОРВИ у взрослых в период полиэтиологического сезонного подъема острой респираторной заболеваемости. За время 4-х недельного курса профилактического приема «Реаферона-ЕС-Липинта» по 500000 ед. с интервалом 3-4 суток в защищаемой группе из 309 наблюдаемых заболело ОРВИ 24 человека ( $7,8 \pm 1,5 \%$ ), в контрольной группе заболело 53 человека из 303 ( $17,5 \pm 2,3 \%$ ); индекс эффективности был равен 2,2, продолжительность заболевания в основной группе была короче на 0,6 дня, осложнения возникали реже в 1,6 раза. Побочных явлений при приеме препарата не отмечено.

Изучение эффективности и безопасности препарата «Реаферон-ЕС-Липинт» в составе комплексной терапии гриппа и других острых респираторных заболеваний проводилось на базе Военно-мелипинской Академии (г.

Санкт-Петербург, 2002 г.). Исследования показали, что применение препарата у больных среднетяжелыми формами гриппа и других ОРЗ привело к статистически значимому уменьшению длительности объективных признаков синдрома общей инфекционной интоксикации, продуктивного кашля и снижению частоты встречаемости случаев развития осложнений гриппа и ОРЗ. Так, частота встречаемости таких бактериальных осложнений, как пневмония, а также частота встречаемости осложненного течения гриппа и других ОРЗ была достоверно меньше при лечении «Реаферон-ЕС-Липинтом», что, вероятно, связано с наличием иммуномодулирующего действия препарата. Установленное достоверное снижение частоты развития носовых кровотечений в группе больных, получавших «Реаферон-ЕС-Липинт», можно связать с торможением цитопатического действия вирусов гриппа на клетки сосудистой стенки. Применение препарата характеризовалось хорошей переносимостью. Ни в одном случае побочных явлений зарегистрировано не было.

На основании проведенных исследований важно отметить хорошую пе-

реносимость препарата. Во время проведения клинических исследований «Реаферон-ЕС-Липинга» в 2001-2002 гг. не было зарегистрировано осложнений и побочных эффектов.

## **2.ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Оценка профилактической эффективности и обоснование целесообразности применения Реаферона в детских коллективах интернатного типа с высоким риском перекрестного инфицирования респираторными вирусами в период эпидемии гриппа и сезонного подъема заболеваемости другими ОРВИ.

## **ИССЛЕДУЕМЫЙ ПРЕПАРАТ**

Торговое название: «Реаферон-ЕС-Липинг»

Активный компонент- интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b.

Спецификация: лиофилизированный порошок для приготовления раствора для приема внутрь (флаконы) 500000 МЕ/мл.

Производитель: Закрытое акционерное общество «Вектор-Медика», п. Кольцово, Новосибирской области.

Плацебо – препарат, содержащий те же компоненты, но без альфа-2b - интерферона.

Спецификация: лиофилизированный порошок для приготовления раствора для приема внутрь (флаконы)

Производитель: Закрытое акционерное общество «Вектор-Медика», п. Кольцово, Новосибирской области.

Препараты предоставлены в шифрованном виде - препарат серии № 7 и

препарат серии № 2. Методику шифрования определяет ГИСК им. Л.А. Тарасе-

### **3.ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование.

Наблюдаемый контингент.

Детские коллективы интернатного типа. Формирование групп наблюдения было проведено в каждом коллективе методом случайной выборки по таблице случайных чисел. Единица выборки и наблюдения - ребенок. Всего в двух группах было 410 детей, по 205 в каждой группе. В окончательную разработку были включены 384 ребенка, которые регулярно получили один из шифрованных препаратов (препарат серии №2 получили 184 ребенка и серии №7 - 200 детей).

Из них в возрасте 7-10 лет было 58 детей в группе № 7 и 43 ребенка в группе № 2, в возрасте 11-14 лет - по 102 наблюдаемых в каждой группе, и подростков в возрасте 15 лет - 40 человек в группе № 7 и 39 - в группе № 2.

Каждый из участников исследования имел право получить от врача-исследователя всю информацию, касающуюся результатов исследования и профилактики. Наличие письменного информированного согласия всех участников было обязательным.

Критерии включения.

Входными критериями отбора пациентов для исследования:

- возраст – 7 – 15 лет
- информированное согласие

Критерии исключения:

- гиперчувствительность к интерферону и другим компонентам препарата;
- тяжелые аллергические реакции;

Выбывшие пациенты не были заменены.

Активный период наблюдения составил 28 дней.

Прием препарата происходил 2 раза в неделю с интервалом 3 дня (по понедельникам и четвергам или по вторникам и пятницам в разных коллективах). Продолжительность курса приема препаратов – 4 недели (28 дней), т.е. 8 раз.

Оценка состояния детей проводилась в течение 4 недель до применения препарата, 4 недели – прием препарата, и далее 4 недели после окончания курса.

**Дозировка и способ введения препарата.**

Непосредственно перед применением флаконы с шифрованными препаратами освобождались от фольги, горлышки флаконов и края пробок обтирали стерильной ваткой, смоченной в 3 % растворе перекиси водорода. Затем флаконы открывали и ставили в специальный штатив. В каждый флакон добавляли по 2 мл дистиллированной или кипяченой воды комнатной температуры. При легком встряхивании штатива в течение 1-5 мин. во флаконах образовалась однородная белая суспензия. Поскольку одна доза для ребенка составляла 250000 МЕ/мл, содержимое каждого флакона при помощи одноразового шприца делилось пополам.

Для приема препаратов наблюдаемых детей приглашали в медицинский кабинет детского учреждения.

Препараты применялись перорально. 1 доза (250000 МЕ/мл) выливалась в рот ребенка медицинским работником или самостоятельно под контролем медработника за 30 минут до еды.

**Сопутствующая терапия.**

Все пациенты, участвующие в исследовании, получали в случае заболевания гриппом и ОРВИ необходимые жаропонижающие, антибактериальные и другие препараты, а также физиотерапевтические процедуры.

На каждого больного заполняли Индивидуальную Регистрационную Карту (ИРК). Данные о пациенте конфиденциальны. В ИРК указывали его инициалы и номер. Кроме того, заполняли список наблюдаемых, с указанием инициалов пациентов и их года рождения.

Форма информации для наблюдаемого и информированного согласия прилагается к данному протоколу.

*Информированное согласие подписывал один из родителей пациента или попечитель в двух экземплярах (один экземпляр отдавали наблюдаемому, другой*



прилагали к файлу исследователя). Дата подписания информированного согласия фиксировалась в ИРК.

Если пациент удовлетворял критериям включения и исключения, то он был включен в исследование.

Выполнение пациентом предписаний контролировалось врачом-исследователем.

Выявление нежелательных явлений.

Исследователь тщательно контролировал состояние каждого пациента во время проведения профилактики. Оценивалась серьезность, интенсивность и связь с исследуемым препаратом нежелательных явлений.

Определение типа и степени тяжести нежелательных явлений.

Выделяли нежелательные явления, серьезные нежелательные явления и неожиданные нежелательные явления.

По связи нежелательного явления и приема исследуемого препарата: высокая вероятная взаимосвязь, вероятная взаимосвязь, сомнительная взаимосвязь, нет взаимосвязи и, неподдающаяся оценке, взаимосвязь.

По интенсивности нежелательных явлений выделяли нежелательные явления легкой, средней и тяжелой степени.

Регистрация нежелательных явлений.

Все нежелательные явления регистрировали в ИРК на странице нежелательных явлений с указанием даты начала, прекращения, интенсивности.

Первичные параметры эффективности:

- возникновение заболевания;
- длительность заболевания;
- наличие температурной реакции;
- наличие признаков ринита;
- наличие гиперемии зева.

Статистический анализ результатов.

Параметры эффективности были оценены с помощью статистических методов.

Данные по безопасности оценивали по частоте возникновения нежелательных явлений.

#### **4. Результаты исследования.**

##### **4.1 Эпидемиологическая ситуация по гриппу в России и Санкт-Петербурге зимой 2005 г.**

По данным Федерального Центра по гриппу и ОРЗ ГУ НИИ гриппа РАМН эпидемия гриппа в России в сезон 2004-05 гг. была вызвана вирусами гриппа подтипа А(Н3N2) и типа В. Первые вспышки гриппа, повлиявшие на увеличение регистрируемой заболеваемости ОРВИ среди детей дошкольного и школьного возрастов, появились на северо-западе страны в г. Архангельске во второй половине декабря 2004 г. Областным территориальным управлением Роспотребнадзора в городе был введен ряд ограничительных мероприятий. Однако, в первые две недели января 2005 г. в этом городе заболеваемость гриппом и ОРЗ превышала эпидемические пороги у детей в возрасте от 3 до 6 лет и у школьников.

Во всех других наблюдаемых городах России эпидемиологическая ситуация по гриппу в первой половине января была неопределенной в связи с новогодними и рождественскими каникулами, повлиявшими на изменение режима работы медицинских учреждений и обращаемости населения к врачам.

Начало распространения эпидемии гриппа по городам страны было отмечено во второй половине января. При этом приоритетными контингентами, вовлекавшимися в эпидемический процесс, были школьники и дети дошкольного возраста от 3 до 6 лет.

По стране в целом эпидемия продолжалась 14 недель и закончилась к началу апреля. С другой стороны, в двух мегаполисах России - в Москве и в Санкт-Петербурге, заболеваемость на протяжении 19 недель 2005 г. фактически не превышала эпидемических порогов в отдельных возрастных группах. Весьма своеобразно эпидемиологическая обстановка по гриппу и ОРЗ развивалась в С.-Петербурге. До начала марта ситуация по гриппу устойчиво сохранялась на

неэпидемическом уровне. С начала этого месяца в возрастных группах детей дошкольного и школьного возрастов, по сравнению с январем и февралем, наметилась тенденция увеличения еженедельно регистрируемых случаев гриппа и ОРЗ. Однако показатели заболеваемости в последующие недели не имели нарастания с достижением пика, характерного даже для умеренных эпидемий. Это обстоятельство позволяет заключить, что эпидемический процесс при гриппе в С.-Петербурге в данном сезоне проявился в «стертой» форме (рис.1).

По данным Территориального Управления Федеральной Службы Роспотребнадзора в г. Санкт-Петербурге незначительный рост заболеваемости отмечен в последнюю декаду февраля и первую неделю марта 2005г. До этого времени вирусы гриппа в С.-Петербурге не выделялись. В лаборатории эволюционной изменчивости вирусов гриппа ГУ НИИ гриппа было выделено 13 вирусов гриппа от больных, переболевших в феврале - марте: 11 вирусов – А(Н3N2), 1 вирус – А(Н1N1) и 1 вирус типа В, от 9-и детей в возрасте 1 –12 лет и 4-х взрослых.

#### **4.2. Анализ клинико-эпидемиологических наблюдений.**

Препараты применяли у детей и подростков в возрасте 7 – 15 лет в течение 4-х недель два раза в неделю, с 25 января по 14 февраля 2005г. Все лица, принимавшие препараты с профилактической целью, отмечали хорошую его переносимость, удовлетворительные органолептические свойства, отсутствие побочных и аллергических реакций, жалоб на функции желудочно-кишечного тракта и других систем организма.

До начала приема препаратов показатели заболеваемости ОРВИ в обеих группах существенно не различались по тяжести и длительности течения заболеваний.

Анализ заболеваемости гриппом и другими ОРВИ в детских коллективах за весь период наблюдения свидетельствуют о невысокой эффективности препарата №7 (таблица 1).

Суммарный показатель заболеваемости среди детей 7 -15 лет, регулярно принимавших препарат серии №7 (6,5 %), существенно не отличался от соот-

ветствующего показателя в серии №2 (7,1 %). Индекс эффективности (ИЭ) = 1,1. В группе детей младшего возраста (7-10 лет) показатель заболеваемости среди принимавших препарат серии №7 составил 8,6 %, а среди принимавших препарат серии №2 - 11,6%. ИЭ равнялся 1,3. В группе подростков 15 лет, принимавших препарат серии №7, заболевших не было, в то же время среди принимавших препарат серии №2 заболевания ОРВИ регистрировались (7,7 %). Следует подчеркнуть, что в С.-Петербурге до начала марта 2005 года ситуация по

Регистр заболеваемости сезонным гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями в Санкт-Петербурге по

болевания равнялась 9,5 и 9,6 в каждой из групп, а в последующие 4 недели – 7,8 и 8,4 дня в группе №7 и группе №2, соответственно (разница в показателях составила 0,6 дня). В то же время в группе препарата №7 в клинической картине по тяжести заболевания преобладали легкие формы.

### **Выводы и рекомендации**

1. В процессе проведения клинико-эпидемиологических испытаний выявлена хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов, удовлетворительные органолептические качества препаратов №2 и №7.
2. Эпидемиологическая ситуация по гриппу и другим ОРВИ, сложившаяся в Санкт-Петербурге зимой 2005 г. и связанная с монотонным характером и невысоким уровнем заболеваемости, отсутствием вспышек среди детских контингентов, затруднила выявление профилактической эффективности препарата «Реаферон-ЕС-Липинт» у детей.
3. Профилактический курс приема препарата серии №7 в январе-феврале 2005г. среди детей 7-10 лет способствовал снижению в 1,3 раза частоты возникновения заболеваний гриппом и другими ОРВИ в этой группе по сравнению с группой принимавших препарат серии

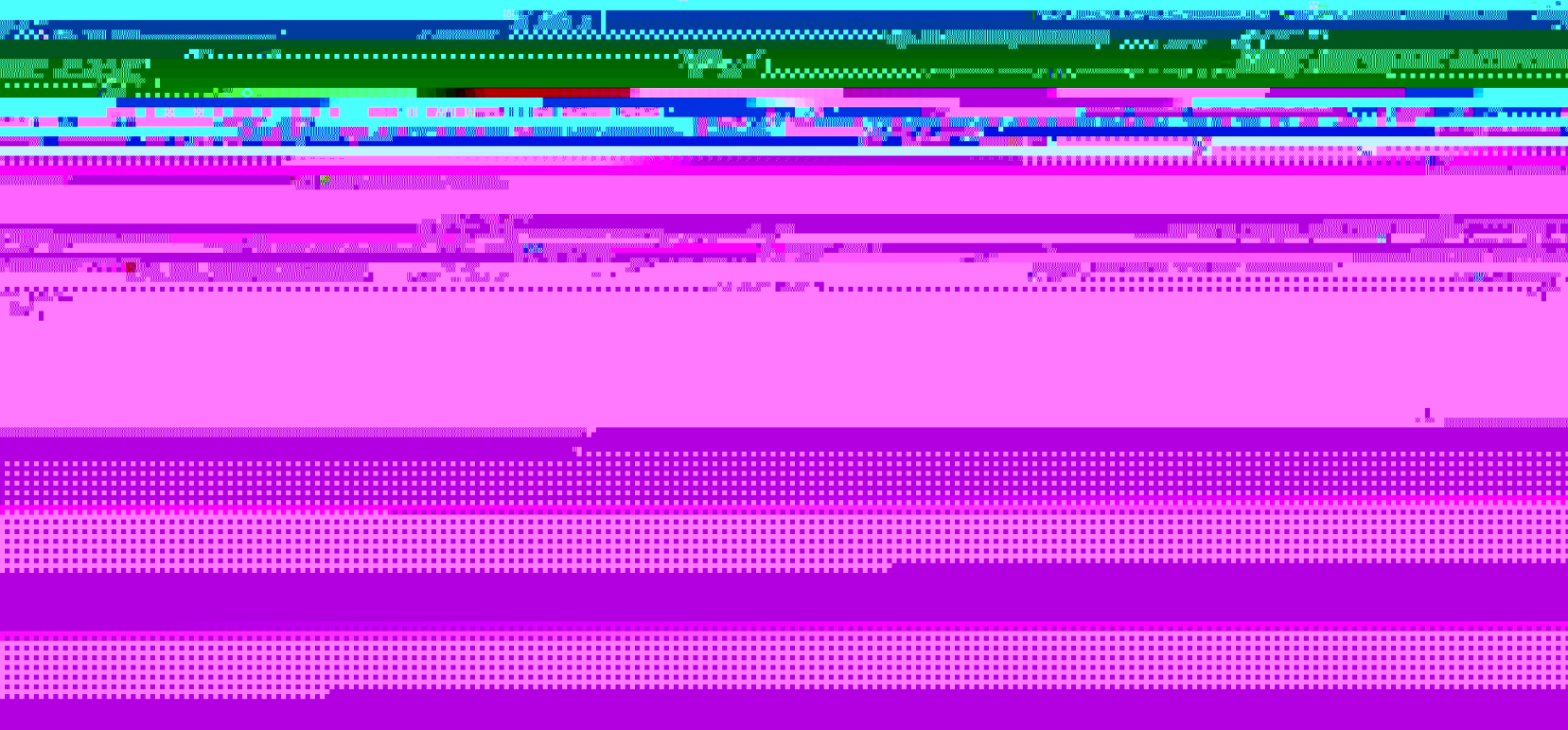
---

№2. Отмечено положительное последствие в течение месяца препарата серии №7 в этой возрастной группе ( $ИЭ=3,5$ ,  $p<0,05$ ). За весь период наблюдения ИЭ у детей 7 – 10 лет составил 2,4 ( $p<0,05$ ).

### Дифференциальная геометрия

12

ТАМБЛА



## ЛИТЕРАТУРА

1. Ю.Б. Белоусов. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М. 2000.
2. Приказ МЗ РФ № 266 от 19.06.2003 г. «Правила клинической практики в Российской Федерации».
3. Ю.В. Лобзин, Н.И. Львов, А.А. Колокольников. Клиническая эффективность

препарата «Реаферон-Ес-Липинт липосомальный» в комплексной терапии больных гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями при пероральном способе применения. «Реаферон-Ес-Липинт». Сборник статей и тезисов. п. Кольцово, 2003 г. с.3-11.

4. М.К. Ерофеева, В.Л. Максакова, И.Л. Кольванова и др. Оценка эффективности экстренной профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций с помощью генноинженерного препарата «Реаферон-Ес-

Приложение 1. Рисунок 1.

Заболееваемость гриппом и ОРВИ в Санкт-Петербурге  
(октябрь 2004 - март 2005 г.г.)

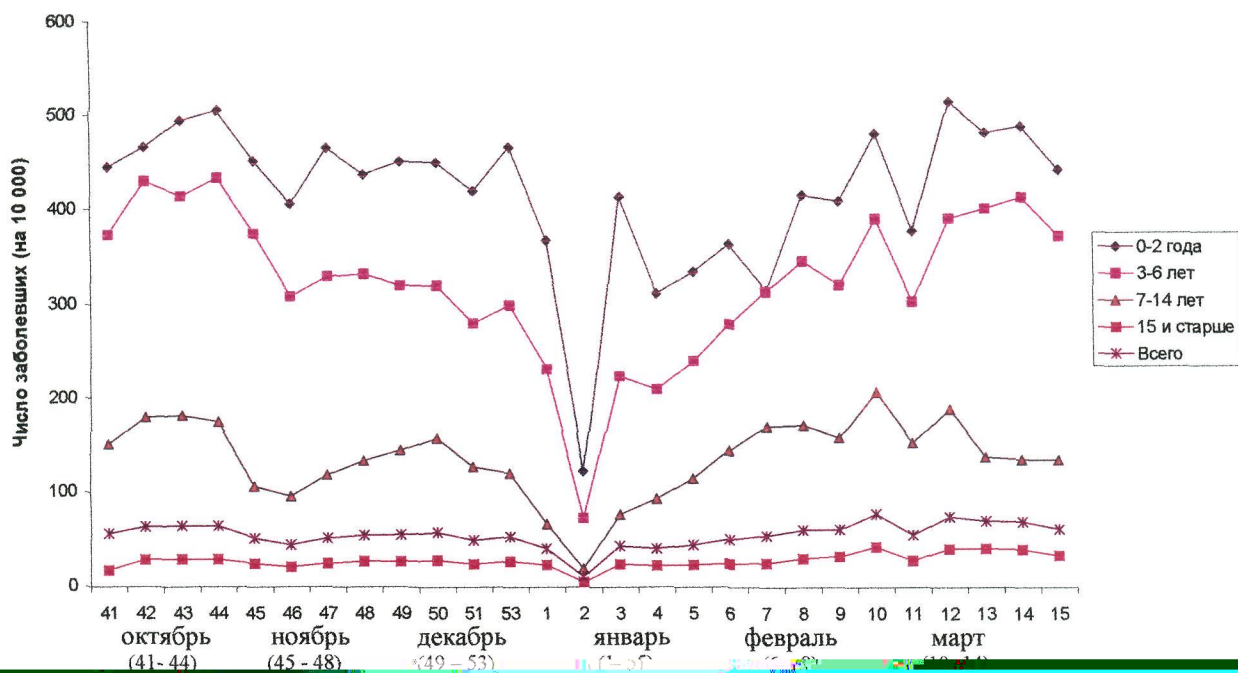




Таблица 1

Заболееваемость гриппом и другими ОРВИ в наблюдаемых коллективах (январь-апрель 2005г)

Препарат, серия	Группы, возраст, численность	Заболееваемость в период приема препарата			Заболееваемость после окончания приема препарата			Заболееваемость за весь период наблюдения		
		абс.ч.	на 100	ИЭ	Абс.ч.	На 100	ИЭ	абс.ч.	на 100	ИЭ
№7	7-10 лет n=58	5	8,6	1,3	5	8,6	3,5	10	17,2	2,4
	11-14 лет n=102	8	7,8	1<	14	13,7	<1	22	21,6	<1
	15 лет n=40	0	0		6	15,0	<1	6	15,0	1,4
	Всего n=200	13	6,5	1,1	25	12,5	1,3	38	19,0	1,2
№2	7-10 лет n=43	5	11,6		13	30,2		18	41,9	
	11-14 лет n=102	5	4,9		12	11,8		17	16,7	
	15 лет n=39	3	7,7		5	12,8		8	20,5	
	Всего n=184	13	7,1		30	16,3		43	23,4	