

Оценка эффективности экстренной профилактики гриппа и других ОРВИ у детей с помощью препарата «Реаферон-ЕС-Липинт»

М.Г.Позднякова¹, В.Л.Максакова¹, И.Л.Колыванова¹, В.М.Николаева¹,

Т.И.Крайнова², С.В.Усова³, М.К.Ерофеева¹

ГУ НИИ гриппа РАМН¹, Санкт-Петербург,

Территориальное Управление Федеральной Службы Роспотребнадзора², СПб,

ГНЦ ВБ «Вектор», ЗАО «Вектор Медика»³, п. Кольцово, Новосибирск

Аннотация: Среди многочисленной группы препаратов, рекомендованных для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ, особое место занимают интерфероны и индукторы интерферонов. Новый отечественный рекомбинантный альфа-2b интерферон идентичен человеческому лейкоцитарному альфа-2b интерферону, обладает противовирусной, иммуномодулирующей и интерфероногенной активностью. В работе продемонстрирован опыт применения пероральной формы липосомального препарата рекомбинантного альфа-2b интерферона – «Реаферон-ЕС-Липинт» для экстренной профилактики гриппа и других ОРВИ у детей. Использование этого препарата для профилактики гриппа и ОРВИ в дозе 250 000 МЕ 2 раза в неделю, в течение 4 недель оказалось эффективным в группе детей младшего школьного возраста (7-10 лет) и выразилось в снижении частоты возникновения случаев гриппа и ОРВИ, а также в преобладании легких форм течения заболеваний.

Перечень ключевых слов: грипп, профилактика, индекс эффективности, интерферон.

Для корреспонденции:

Ерофеева Мариана Константиновна, заведующая лабораторией испытаний новых средств защиты против вирусных инфекций ГУ НИИ гриппа РАМН, доктор медицинских наук. 197376, СПб, ул. Проф. Попова, д. 15/17, тел./факс: (812) 234-60-32.

E-mail: mariana_erof@mail.ru

Введение

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) по числу случаев занимают лидирующее положение в инфекционной патологии человека в современных условиях. Специфическая профилактика ОРВИ ограничена гриппом. Помимо возбудителей гриппа, известно еще более 200 вирусов, вызывающие гриппоподобные респираторные инфекции, против них профилактические прививки не проводятся. В связи с этим не прекращается поиск новых препаратов, которые способны неспецифически стимулировать иммунную систему с целью повышения резистентности организма к разным вирусам. Новой и весьма перспективной группой противовирусных препаратов являются интерфероны и индукторы интерферона. По механизму действия интерфероны относятся к цитокинам, их синтез натуральными киллерами, клетками моноцитарного ряда и дендритными клетками предшествует формированию специфических иммунных реакций [1,2,3].

Рекомбинантный альфа-2b интерферон идентичен человеческому лейкоцитарному альфа-2b интерферону, обладает противовирусной, иммуномодулирующей и интерфероногенной активностью. Пероральная форма липосомального препарата рекомбинантного альфа-2b интерферона – «Реаферон-ЕС-Липинт» с успехом применяется в комплексной терапии гепатита В. Преимуществами липосомальной формы препарата «Реаферон-ЕС-Липинт» является большая устойчивость в организме, что определяет длительное действие, пероральный путь введения, исключая передачу инфекций через шприц, повышенное интерферониндуцирующее действие, отсутствие побочных эффектов, а также отсутствие импортных аналогов реаферона, выпускаемых в форме липосом.

В соответствии с требованиями Фармакологического и Фармакопейного государственного комитета были проведены необходимые доклинические исследования препарата: физико-химические и биологические свойства, специфическая активность (противовирусная), идентичность природному интерферону, безвредность, острая и хроническая токсичность на разных видах животных. «Реаферон-ЕС-Липинт» зарегистрирован и разрешен к медицинскому применению МЗ РФ, регистрационное удостоверение МЗ РФ Р № 000821/01-2001 от 16.11.2001г.

Теоретические предпосылки и лабораторные исследования позволили считать, что оригинальный отечественный препарат «Реаферон-ЕС-Липинт» будет эффективен для профилактики и терапии гриппа и ОРВИ.

Первое эпидемиологическое исследование препарата «Реаферон-ЕС-Липинт», как средства неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ, было проведено зимой 2002г. в ГУ НИИ гриппа РАМН среди взрослых 18-20 лет [4]. Профилактический курс приема

препарата в течение 4-х недель позволил снизить заболеваемость гриппом и другими ОРВИ в основной группе по сравнению с контрольной в 2,2 раза (индекс эффективности). Отмечено сокращение продолжительности заболеваний в основной группе, осложнения возникали в 1,6 раза реже. Переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов зарегистрировано не было. Кроме того, было отмечено некоторое положительное последствие препарата.

В этот же период проводилось изучение эффективности и безопасности препарата «Реаферон-ЕС-Липинт» в составе комплексной терапии гриппа и других ОРВИ на базе Военно-медицинской Академии [5]. 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 развития осложнений гриппа и ОРВИ. Отмечена хорошая переносимость препарата. Ни в одном случае побочных явлений зарегистрировано не было. Полученные положительные результаты при изучении эпидемиологической и клинической эффективности препарата у взрослых позволили перейти к изучению эффективности «Реаферон-ЕС-Липинта» среди детей.

Целью настоящего исследования была оценка профилактической эффективности и обоснование целесообразности применения препарата «Реаферон-ЕС-Липинт» в детских коллективах с высоким риском перекрестного инфицирования респираторными вирусами в период эпидемии гриппа и сезонного подъема заболеваемости другими ОРВИ.

Материалы и методы

Исследуемый препарат: торговое название: «Реаферон-ЕС-Липинт». Активный компонент - интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b. Спецификация: лиофилизированный порошок для приготовления раствора для приема внутрь (флаконы) 500 000 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 зашифрованном виде. Методику шифрования определял ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

Плацебоконтролируемые, рандомизированные эпидемиологические наблюдения проведены в детских коллективах 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 плацебо получили 184 ребенка и препарат «Реаферон-ЕС-Липинт» - 200 детей. Из них в возрасте 7-10 лет было 58 детей в группе, получавших препарат и 43 ребенка в группе плацебо, в возрасте 11-14 лет - по 102 наблюдаемых в каждой группе, и подростков в возрасте 15 лет - 40 человек в основной группе и 39 - в группе плацебо. Каждому из наблюдаемых была предоставлена вся информация о препарате и целях исследования.

Критериями включения для отбора пациентов были возраст – 7–15 лет и письменное информированное согласие. Критериями исключения являлись гиперчувствительность к интерферону и другим компонентам препарата, а также тяжелые аллергические реакции в анамнезе.

Схема приема: оба препарата применяли в январе-феврале 2005г., 2 раза в неделю с интервалом 3 -4 дня в течение 4 недель (28 дней), т.е. 8 раз. Наблюдение за детьми, оценку состояния их здоровья и анализ заболеваемости ОРВИ проводили в течение 4 недель до применения препаратов, 4 недели – во время приема препаратов, 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. 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 250 000 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. Одна доза (250 000 МЕ/мл) вводилась медицинским работником ребенку в рот с помощью шприца одноразового использования (без иглы) за 30 минут до еды.

Результаты и обсуждение

По данным Федерального Центра по гриппу и ОРЗ ГУ НИИ гриппа РАМН эпидемия гриппа в России в сезон 2004-05гг. была вызвана вирусами гриппа подтипа А(Н3N2) и типа В [6]. По данным Территориального Управления Федеральной Службы Роспотребнадзора в Санкт-Петербурге в январе-феврале 2005г. ситуация по гриппу устойчиво сохранялась на неэпидемическом уровне. В последнюю неделю февраля -

первую неделю марта в возрастных группах детей дошкольного и школьного возрастов наметилась тенденция увеличения еженедельно регистрируемых случаев заболеваний гриппом и ОРВИ. В ГУ НИИ гриппа РАМН от больных: 9-ти детей в возрасте 1-12 лет и 4-х взрослых, переболевших в феврале-марте 2005г., было выделено 13 вирусов гриппа: 11 вирусов – А(Н3N2), 1 вирус – А(Н1N1) и 1 вирус типа В.

До начала приема препаратов показатели заболеваемости ОРВИ в обеих группах наблюдения существенно не различались по тяжести и длительности течения заболеваний. В период приема препаратов заболевшие дети были обследованы лабораторно. Методом иммунофлюоресцентной диагностики в феврале 2005г. было обследовано 20 заболевших детей, 8 детей 7-10 лет и 12 детей 11-14 лет. Возбудители гриппа и ОРЗ были обнаружены в 13 случаях: 6 в группе детей младшего возраста - 1 вирус гриппа А, 1 вирус гриппа В, 2 респираторно-синцитиальных вируса, 2 вируса парагриппа; 7 среди детей старшего возраста – 1 вирус гриппа А, 5 аденовирусов, 1 вирус парагриппа. При вирусологическом обследовании в феврале 2005г. 12-ти детей с диагнозами ОРВИ и у одного ребенка 7-ми лет, принимавшего препарат плацебо, на культуре клеток МДСК был выделен вирус гриппа подтипа А (Н3N2). Таким образом, можно предположить, что у детей младшего школьного возраста заболевания были вызваны преимущественно вирусами гриппа, а у детей старшего возраста преобладала циркуляция вирусов негриппозной этиологии, в частности, аденовирусная инфекция.

Все лица, принимавшие препараты с профилактической целью, отмечали хорошую их переносимость, удовлетворительные органолептические свойства. Нежелательных явлений, связанных с применением препаратов, не было зарегистрировано ни в одном случае. Известно, что побочные эффекты наблюдаются при индивидуальной непереносимости, передозировке или длительном применении ИФН и имеют дозозависимый характер. В нашем наблюдении дети от 7 до 15 лет получали по 250 000 МЕ 2 раза в неделю (500 000 МЕ в неделю), т.е. всего 2 000 000 МЕ за четыре недели, в то время как при лечении гепатита В суммарная доза «Реаферона ЕС-липид» на курс лечения у детей составляет от 15 000 000 до 30 000 000 МЕ. Побочные и аллергические реакции, жалобы на функции желудочно-кишечного тракта и других систем организма отсутствовали.

Как известно, отмечено влияние возрастных особенностей на систему ИФН [1]. В педиатрии выявлены, по крайней мере, 3 периода несовершенства функционирования системы ИФН: период новорожденности (ранний период развития системы ИФН); дети от 1 до 3-х лет и дети младшего школьного возраста. В 3-й период синтез ИФН у детей не достигает уровня у взрослых. При любом инфекционном процессе способность к

продукции альфа и гамма ИФН клеток крови снижалась в обратной зависимости от интенсивности перекисного окисления липидов. Сравнительное определение интерферонового статуса у взрослых и детей свидетельствует о существенно меньшей способности лейкоцитов и лимфоцитов детей к продукции альфа и гамма ИФН. Чем меньше возраст, тем в большей степени снижены эти показатели.

Анализ заболеваемости за время приема «Реаферон-ЕС-Липинта» позволил выявить профилактическую эффективность препарата среди детей 7-10 лет. Показатели заболеваемости в основной и контрольной группах были соответственно 8,6 и 11,6%, т.е. дети, регулярно принимавшие «Реаферон-ЕС-Липинт», в 1,3 раза реже болели гриппом и ОРВИ (ИЭ). Среди детей старшего возраста отчетливого профилактического эффекта препарата выявить не удалось, что сказалось и на суммарной оценке профилактической эффективности препарата среди всех наблюдаемых. В период приема суммарный показатель заболеваемости среди всех детей 7-15 лет, регулярно принимавших препарат «Реаферон-ЕС-Липинт» (6,5%), практически не отличался от соответствующего показателя в группе плацебо (7,1%). В то же время, среди принимавших «Реаферон-ЕС-Липинт» с профилактической целью и заболевших, преобладали легкие формы.

Анализ заболеваемости детей 7-15 лет за последующие 4 недели после прекращения профилактического курса приема препаратов показал, что в группе «Реаферон-ЕС-Липинта» заболело ОРВИ 25 человек (12,5%), тогда как в группе плацебо заболело 30 человек (16,3%). За этот период наблюдения суммарный ИЭ составил 1,3, что свидетельствует о положительном последствии препарата «Реаферон-ЕС-Липинт». При этом в младшей возрастной группе детей 7-10 лет показатели заболеваемости были 8,6% («Реаферон-ЕС-Липинт») и 30,2% (плацебо), ИЭ оказался намного выше и составил 3,5. То есть, как и в наблюдениях на взрослых, после окончания профилактического курса не было отмечено повышения заболеваемости в основной группе. Можно предположить, что либо часть восприимчивых к определенным вирусам детей перенесла под прикрытием препарата инфекционный процесс в бессимптомной форме, либо проявился иммуномодулирующий эффект «Реаферон-ЕС-Липинта», выражающийся в нормализации ряда иммунных показателей - содержания СД4, СД56, СД16, повышение уровня альфа-2 интерферона, фагоцитарной активности лимфоцитов и иммуноглобулинов G [3].

В нашем исследовании у детей 7-10 лет мы наблюдали картину, которая также могла косвенно свидетельствовать о нормализации у них иммунологических показателей под влиянием приема препарата. Заболеваемость в основной группе и в период приема препарата «Реаферон-ЕС-Липинта» и после приема оставалась на одном и том же уровне - 8,6%, в то время как в контрольной группе эти показатели увеличились в 2,6 раза, в

период приема и после прекращения дачи препарата показатели заболеваемости были соответственно 11,6% и 30,2%.

Таким образом, использование препарата «Реаферон-ЕС-Липинт» для профилактики гриппа и ОРЗ в дозе 250 000 МЕ 2 раза в неделю, в течение 4 недель оказалось эффективным в группе детей младшего школьного возраста (7-10 лет) и проявилось в снижении частоты возникновения случаев гриппа и ОРВИ, а также в преобладании легких форм течения заболеваний. Показанная нами в исследованиях 2002г. хорошая переносимость и выраженная профилактическая эффективность «Реаферон-ЕС-Липинта» у юношей 18-20 лет (при приеме по такой же схеме, но в дозе 500 000 МЕ) предполагает возможность использования препарата в этой же дозе и для детей старшего школьного возраста [4].

Заключение

В процессе проведения клинико-эпидемиологических испытаний «Реаферон-ЕС-Липинт» в январе-феврале 2005г. среди детей 7-15 лет, общей численностью 410 человек, выявлена хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов, удовлетворительные органолептические качества препарата. Профилактический курс приема «Реаферон-ЕС-Липинта» по схеме- 2 раза в неделю по 250 000 МЕ, в течение 4-х недель, способствовал снижению частоты возникновения заболеваний гриппом и другими ОРВИ среди детей 7-10 лет по сравнению с лицами, принимавшими препарат-плацебо (ИЭ=1,3). В этой возрастной группе отмечено положительное последствие препарата «Реаферон-ЕС-Липинта» и снижение заболеваемости в 3,5 раза (ИЭ=3,5, $p<0,05$) в течение месяца после окончания профилактического курса.

Препарат может быть рекомендован для экстренной профилактики гриппа и других ОРВИ у детей и взрослых в период эпидемий гриппа или сезонного подъема заболеваемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). - М. - 2005. – 368 с.
2. Киселев О.И. и др. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРЗ. Дизайн препаратов на основе полимерных носителей. СПб. - 2002. - 132 с.
3. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты. СПб. - Полисан. - 1998 - 156 с.
4. Ерофеева М.К., Максакова В.Л., Колыванова И.Л. и др. Реаферон-ЕС-Липинт как средство экстренной профилактики гриппоподобных вирусных заболеваний «Цитокины и воспаление» 2004. – Т. 2. - №4. -С 44-47.
5. Лобзин Ю.В., Львов Н.И., Колокольцов А.А. 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. - С. 3-11.
6. «О ситуации по гриппу в мире и России в сезон 2004-2005г.г.» Информационное письмо. ГУ НИИ гриппа РАМН, Федеральный центр по гриппу и ОРЗ. 2005.

ИСТОЧНИК: [Более подробно о профилактике и лечении гриппа препаратом Реаферон-ЕС Липинт смотрите на сайте **www.lipint.ru**.](#)