

УДК 618:578.825.11

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РУФЕРОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ С ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

(о проведении ограниченных клинических испытаний лекарственного средства Руферон-Рн (III фаза))

С.Н. Занько, В.А. Матвеев, В.В. Шевцова, И.В. Смирнова, И.П. Виталева, О.Л. Платонова

УО «Витебский государственный медицинский университет»  
УЗ «ВГКБСМП» г. Витебск

### ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с решением Фармакологического комитета (протокол №2 от 25.02.2010) о назначении ограниченных клинических испытаний лекарственного средства «Руферон-Рн» и Приказа Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 17.03.2010 № 01-03-09/2900 «О проведении ограниченных клинических испытаний лекарственных средств» и решением комитета по этике (протокол №2) при УЗ «ВГКБСМП» от 30 апреля 2010 г., в ЛПУ «ВГКБСМП» в июне 2010 года было начато проведение клинического исследования лекарственного средства «Руферон-Рн» (далее «Руферон») суппозитории ректальные, содержащие ИФН человеческого рекомбинантный альфа-2b активностью 1000000 МЕ) производства ООО «Рубикон», Республика Беларусь.

ИФН альфа-2b – высокоочищенный белок, полученный посредством рекомбинантной ДНК. Биологическая активность реализуется посредством связывания со специфическими мембранными рецепторами клеток. В результате ускоряется дифференцировка, повышается активность естественных киллеров и Т-лимфоцитов. Интерфероны стимулируют фагоцитоз, регулируют взаимоотношения между звеньями клеточного и гуморального иммунитета, продукцию медиаторов воспаления, нормализуя динамику воспалительного процесса.

Противовирусное действие ИФН альфа-2b связано с прямым тормозящим влиянием на основные этапы вирусной репликации, повышением эффективности иммунного лизиса инфицированных клеток.

Исследование фармакокинетики рекомбинантных альфа-2 ИФН показало, что их ректальное введение способствует более длительной циркуляции препаратов в

сыворотке крови, чем внутривенное или внутримышечное.

Применяется в комплексной терапии урогенитальной инфекции, в том числе у беременных (хламидиоз, генитальный герпес, цитомегаловирусная инфекция, бактериальный вагиноз, рецидивирующей влагалитический кандидоз, микоплазмоз).

Цель: Оценка клинической эффективности и безопасности лекарственного средства «Руферон», суппозитории ректальные 1000000 МЕ (ООО «Рубикон», Республика Беларусь) при применении у пациенток с генитальным герпесом.

Задачи:

1. Оценить эффективность лекарственного средства «Руферон», суппозитории ректальные 1000000 МЕ (ООО «Рубикон», Республика Беларусь) при применении у пациенток с генитальным герпесом в качестве адьювантной терапии.
2. Определить безопасность лекарственного средства «Руферон», суппозитории ректальные 1000000 МЕ (ООО «Рубикон», Республика Беларусь) при применении у пациенток с генитальным герпесом в качестве адьювантной терапии.

Исследование выполнено по протоколу открытого рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах больных с активным контролем (стандартная терапия генитального герпеса).

Испытания проведены на 30 больных женского пола в возрасте от 18 лет до 45 лет с клинически и лабораторно верифицированным диагнозом генитального герпеса (первичного либо в фазе обострения) в режиме амбулаторных посещений.

Продолжительность периода лечения испытуемым лекарственным средством составляет 10 дней.

Программой исследования были определены следующие первичные и вторичные параметры эффективности:

- первичные - исчезновение ДНК вируса герпеса I-II;
- вторичные - продолжительность существования каждого из клинических проявлений заболевания, оценка выраженности каждого из клинических проявлений заболевания, общая продолжительность течения рецидива заболевания.

Оценка безопасности препарата проводилась по шкале UKU. Максимальная продолжительность участия испытуемых в исследовании составила 22 дня.

Больные опытной группы помимо основного лечения согласно протоколу получали фармакотерапию ЛС

**Таблица 1** Терапия генитального герпеса (первичного или в фазе обострения) в сравниваемых группах

Опытная группа	Контрольная группа
<p>Лечение согласно Приказу МЗ РБ Ацикловир внутрь 0,2 г* 5 раз/сут – 5 дней. Местно: 5 % мазь (крем) ацикловира наносили на пораженные участки кожи и слизистых оболочек аногенитальной области в течение 7 дней.</p> <p>Дополнительно: «Руферон» по 1 суппозиторию ректально 1 раз в сутки (каждые 24 часа) в течение 10 суток (только в опытной группе).</p>	<p>Лечение согласно Приказу МЗ РБ Ацикловир внутрь 0,2 г* 5 раз/сут – 5 дней. Местно: 5 % мазь (крем) ацикловира наносили на пораженные участки кожи и слизистых оболочек аногенитальной области в течение 7 дней.</p>

«Руферон». Пациентки контрольной группы получали основное лечение генитального герпеса согласно протоколу. Лечение осуществлялось консервативным путем с применением стандартных процедур терапии, представленных в табл. 1 согласно Приказу МЗ РБ от 29.10.2009 №1020 «Клиническая практика диагностики и лечения пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем».

В соответствии с рекомендациями, представленными в утвержденной «Программе и методике клинических испытаний ЛС «Руферон» (далее «Программой испытаний»), статистическую обработку проводили с использованием следующих методов: критерия Стьюдента, точного метода Фишера, метода углового преобразования Фишера, критерия Вилкоксона.

В статистический анализ включались данные пациентов, полностью выполнивших программу испытаний. Различия считались достоверными при вероятности  $p < 0,05$ .

Анализ результатов проводился с использованием программ для статистической обработки данных STATISTICA for WINDOWS 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 30 взрослых добровольцев, которые соответствовали критериям подбора пациентов для исследования препарата «Руферон» и подписали информированное согласие. Общее число пациентов в исследовании было определено в соответствии с «Программой испытаний». Все включенные в анализ пациентки совершили 4 запланированных визита и прошли полный цикл необходимых обследований. Кроме того, 2 пациентки контрольной группы совершили еще 1 визит на 21 день от начала лечения соответственно в связи с сохранением в половых путях ДНК ВПГ I-II при 4 визите. Незапланированных визитов больных по медицинским показаниям в ходе исследования не было.

Средний возраст пациенток составил: в основной группе - 27,  $4 \pm 5,2$  года, в контрольной группе - 31,  $1 \pm 5,4$  года ( $P > 0,05$ ). Клиническая характеристика пациентов опытной и контрольной групп представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, существенных различий между сравниваемыми группами ни по характеру процесса (пер-

вичный генитальный герпес, рецидив), ни по тяжести заболевания отмечено не было.

При микроскопическом исследовании влагалищного содержимого у всех (100%) пациенток опытной и контрольной групп перед началом лечения было зафиксировано повышение количества лейкоцитов  $> 15$  в поле зрения с наличием большого количества эпителиальных клеток. Данные показатели соответствуют 3 степени чистоты влагалища.

Всем включенным в исследование пациенткам с целью уточнения распространенности герпетического процесса кроме стандартного осмотра осуществлялась кольпоскопия. При этом у 8 женщин опытной и 11 контрольной группы были диагностированы хронические воспалительные процессы шейки матки (хронический цервицит, эндоцервицит, эрозия), рассматриваемые нами как сопутствующие заболевания. В дальнейшем данным пациенткам было рекомендовано лечение патологии шейки матки другими специальными методами.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что по основным клинико-лабораторным параметрам опытная и контрольная группы были сравнимыми.

## ПЕРВИЧНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Представление результатов исследования осуществлялось в виде процентной доли достигнутых в ходе лечения эффектов от всей популяции пациентов, леченных ЛС «Руферон» (15 пациентов), и сравнивались с аналогичными данными 15 пациентов контрольной группы, получавших лечение генитального герпеса согласно Приказу МЗ РБ.

При исследовании материала слизистой влагалища, шейки матки и участков кожных проявлений при первом визите ВПГ I-II методом ПЦР обнаруживался у 100% пациенток в обеих группах (это являлось критерием включения женщин в исследование). В дальнейшем нами констатированы следующие результаты лечения (табл. 3).

Как видно из табл. 3, в обеих группах пациентов на фоне проводимого лечения наблюдалась положительная динамика процесса в виде исчезновения ДНК ВПГ I-II из половых путей. При этом на фоне применения препарата «Руферон» элиминация происходила существенно быстрее, чем в случае стандартного режима терапии ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе у двух женщин ДНК ВПГ

Таблица 2 Клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп

Группы обследованных	Первичный генитальный герпес Абс (%)	Рецидив генитального герпеса Абс (%)	Легкая форма, Абс (%)	Среднетяжелая форма, Абс (%)
Основная n=15	4 (27%)	11 (73%)	7 (47%)	8 (53%)
Контрольная n=15	6 (40%)	9 (60%)	8 (53%)	7 (47%)
Достоверность различий	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Примечание: форму и степень тяжести процесса устанавливали на основании клинических данных.

Таблица 3 Динамика исчезновения ДНК ВПГ I-II в группах сравнения

Показатель	Основная группа n=15 Абс/(%)			Контрольная группа n=15 Абс/(%)				p
	1) 1 сутки	2) 6-8 сутки	3) 11-12 сутки	4) 1 сутки	5) 6-8 сутки	6) 11-12 сутки	7) 21-22 сутки	
Наличие ДНК вируса герпеса I-II	15 (100)	0	0	15 (100)	8 (53,3)	2 (13,3)	0	$P_{2-5} < 0,05$ $P_{3-6} > 0,05$

I-II продолжала обнаруживаться в ходе 4 визита, и элиминация возбудителя произошла только к 21-22 дню от начала терапии. В опытной группе тест на ДНК ВПГ I-II у всех больных стал отрицательным уже во время третьего визита на 6-8 день лечения.

Наряду с элиминацией ДНК ВПГ I-II в сравниваемых группах оценивалась динамика объективных симптомов генитального герпеса.

Продолжительность существования таких симптомов заболевания, как гиперемия и отечность, в основной и контрольной группе достоверно не отличалась. В то же время отмечена достоверно меньшая ( $p < 0,05 - < 0,01$ ) длительность герпетических высыпаний, выделений и паховой лимфаденопатии у пациентов, получавших лечение ЛС «Руферон». В целом продолжительность основных симптомов заболевания у больных, получавших ЛС «Руферон» также оказалась ниже, чем в контроле ( $p < 0,05$ ).

У женщин, получавших ЛС «Руферон» положительная динамика основных клинических проявлений заболевания была более быстрой, чем на фоне стандартной терапии ( $p < 0,01 - 0,001$  для таких симптомов, как выделения и гиперемия на 3-4,  $p < 0,03 - 0,001$  – гиперемия, выделения и высыпания на 6-8 день от начала лечения). После окончания курса терапии (4 визит - 11-12 день от начала лечения) явное клиническое улучшение было зафиксировано в обеих сравниваемых группах, однако в контрольной у 2 женщин сохранялась паховая лимфаденопатия, а у 5 ( $P < 0,03$  в сравнении с опытной группой) остатки высыпаний. Наблюдение за этими пациентками вне рамок данного исследования (не предусмотрено «Программой испытаний») показало полное исчезновение указанных симптомов в течение недели.

В основной и контрольной группах наблюдалась сходная положительная динамика анализировавшихся субъективных симптомов заболевания. В то же время, такой признак, как зуд в случае приема препарата «Руферон» исчезал достоверно быстрее, чем при использовании стандартной терапии генитального герпеса: у 66,7% и только 26,7% больных к 6-8 дню лечения соответственно ( $P < 0,03$ ). За счет этого итоговые данные динамики всей совокупности патологических симптомов у больных, получавших «Руферон», также были несколько более предпочтительны.

Анализ данных подтверждает принципиальную сопоставимость сравниваемых групп по изначальной степени выраженности симптомов заболевания: ни по одному из анализировавшихся параметров больные, получавшие, как только стандартную терапию генитального герпеса, так и ее сочетание с ЛС «Руферон» значимо между собой не различались ( $P > 0,05$ ).

Общая продолжительность заболевания в сравниваемых

группах, оцениваемая по времени исчезновения всех патологических клинических проявлений, представлена в табл. 4. Как видно из табл. 4, продолжительность как местных кожно-слизистых изменений, так и общая продолжительность заболевания в опытной группе больных, получавших наряду со стандартной терапией ЛС «Руферон», была достоверно меньше ( $p < 0,05$ ), чем в контроле.

При анкетировании пациенток по шкале UKU были проанализированы только те разделы, в рамках которых пациентки опытной или контрольной группы отметили те или иные изменения состояния. Хотя ни в одном случае врачи-исследователи не зафиксировали причинно-следственной связи последних с приемом использовавшихся для лечения генитального герпеса ЛС, для увеличения степени объективности нами были учтены все зарегистрированные потенциальные нежелательные эффекты.

По числу потенциальных нежелательных эффектов терапии пациенты основной и контрольной групп значимо не различались ( $P > 0,05$ ). При этом в опытной группе 4 из 7 выявленных симптомов существовали уже до начала терапии. Кроме того, на фоне продолжающегося лечения ЛС «Руферон» отмеченные изменения у всех пациентов исчезли. Следует также принять во внимание, что все зафиксированные нежелательные эффекты относились к «сомнительным или легкой степени», не требующим коррекции лечения или отмены ЛС. Отсутствие существенных различий сохранялось и при суммировании всех потенциальных нежелательных эффектов в основной и контрольной группах на 3-4, 6-8 и 11-12 дни от начала терапии ( $P > 0,05$ ).

Для итоговой оценки сравнительной эффективности терапии генитального герпеса с использованием и без использования ЛС «Руферон» использовали следующие понятия:

- Выздоровление – уменьшение всех объективных и субъективных клинических симптомов заболевания до выраженности  $< 1$  балла и исчезновение ДНК ВПГ I-II при исследовании материалов со слизистой влагалища, шейки матки и участков кожных поражений;
- Улучшение:
  - а) достижение указанного выше клинического эффекта при сохранении ДНК ВПГ I-II в исследуемых материалах;
  - либо
  - б) недостаточный клинический эффект (выраженность хотя бы одного из клинических симптомов  $> 1$  балла) при исчезновении в исследуемых материалах ДНК ВПГ I-II;
- Отсутствие эффекта – отсутствие необходимого клинического эффекта и сохранение в материалах ДНК

**Таблица 4** Общая продолжительность течения заболевания в группах сравнения

Показатель	Основная группа (n=15)	Контрольная группа (n=15)	Достоверность различий
Продолжительность существования местных кожно-слизистых изменений	2,4±0,8	7,7±2,3	$p < 0,05$
Общая длительность клинических проявлений заболевания	4,2±1,5	10,9±2,7	$p < 0,05$

**Таблица 5** Сравнительные результаты лечения генитального герпеса с использованием ЛС

Результаты	Опытная группа, n=15	Контрольная группа, n=15	Достоверность различий
Выздоровление	15 (100%)	8 (53,4%)	p<0,01
Улучшение	0	7 (46,6%)	p<0,01
Отсутствие эффекта	0	0	
Ухудшение	0	0	

ВПГ I-II;

- Ухудшение – усугубление клинических проявлений заболевания и сохранение в исследуемых материалах ДНК ВПГ I-II ;

Итоговые результаты лечения больных генитальным герпесом (11-12 день от начала терапии) с использованием ЛС «Руферон» и при применении стандартного режима терапии представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, эффективность терапии генитального герпеса с использованием ЛС «Руферон» была выше, чем стандартного режима лечения (p<0,01).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинического исследования ЛС отечественного производства «Руферон» показали, что препарат

обладает высокой эффективностью в лечении больных с первичным и рецидивирующим генитальным герпесом, существенно улучшающим результаты стандартной терапии указанной патологии. При этом он положительно влияет как на сроки элиминации ВПГ из половых путей, так и на динамику основных клинических симптомов заболевания. Терапия с включением ЛС «Руферон» уменьшает продолжительность местных кожно-слизистых изменений и общую длительность заболевания.

Препарат «Руферон» имеет хорошую переносимость и по параметрам безопасности существенно не отличается от стандартной схемы.

Препарат может быть рекомендован для клинического применения.