

## ЗВІТ ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ

Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження з метою оцінки ефективності, переносимості, місцевої та загальної інтерферонорефрактерності лікарського засобу Новірин, таблетки 500 мг, виробництва АТ «Київський вітамінний завод» використовуваного в терапії пацієнтів з рецидивуючою герпесвірусною інфекцією I, II типу

**Клінічна база:** Львівський обласний клінічний діагностичний центр, регіональний центр алергології та клінічної імунології м. Львів

**Відповідальний виконавець:** д.мед.н., професор, завідувач кафедри Клінічної імунології та алергології Чоп'як Валентина Володимирівна

У даному звіті представлені матеріали рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження з метою оцінки ефективності, переносимості, місцевої та загальної інтерферонорефрактерності лікарського засобу Новірин, таблетки 500 мг, виробництва АТ «Київський вітамінний завод» для лікування пацієнтів з рецидивуючою герпесвірусною інфекцією I, II типу. Проводилася оцінка клінічної, імунологічної, протівірусної ефективності препарату Новірин з визначенням його місцевої і системної інтерферонорефрактерності після лікування (90 днів) та у віддалений період (180 днів). Проведено порівняльний аналіз результатів лікування пацієнтів з легким та середнім і тяжким перебігом рецидивуючої HSV 1/2-інфекції, які отримували Новірин і Новірин+Ацикловір та хворих, які отримували плацебо та плацебо+Ацикловір.

Основна група (ОГ)	Контрольна група (КГ)
<p><b>1 підгрупа</b> отримувала препарат Новірин протягом 3-х місяців (доза 100 мг/кг/добу в період загострення (14 днів), підтримуюча доза становила 50 мг/кг/добу - в період ремісії).</p> <p><b>2 підгрупа</b> отримувала препарат Новірин (100 мг/кг/добу) + Ацикловір протягом 14 днів (в період загострення), після чого прийом Новірину тривав до 3-х місяців у підтримуючій дозі 50 мг/кг/добу. У разі загострення захворювання повторно призначалися: Новірин (100 мг/кг/добу) + Ацикловір протягом 14 днів і т.д.</p>	<p><b>1 підгрупа</b> отримувала плацебо протягом 3-х місяців (доза 100 мг/кг/добу в період загострення (14 днів), підтримуюча доза становила 50 мг/кг/добу - в період ремісії).</p> <p><b>2 підгрупа</b> отримувала плацебо (100 мг/кг/добу) + Ацикловір протягом 14 днів (в період загострення), після чого прийом плацебо тривав до 3-х місяців у підтримуючій дозі 50 мг/кг/добу. У разі загострення захворювання повторно призначався: плацебо (100 мг/кг/добу) + Ацикловір протягом 14 днів і т.д.</p>

Клінічне випробування проведено відповідно до вимог Державного Експертного Центру МОЗ України щодо випробування препаратів за рандомізованою, подвійно сліпою, плацебо-контрольованою програмою. Це дослідження проводилось відповідно до Протоколу (поправок до нього), GCP та чинного законодавства.

У дослідженні брали участь 200 пацієнтів (основна група) обох статей у віці від 18 до 75 років з рецидивуючою герпесвірусною інфекцією I та II типу в стадії загострення, які знаходилися на амбулаторному лікуванні у Львівському обласному клінічному діагностичному центрі — клінічної бази кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Контрольну групу склали 44 практично здорові особи, відповідного віку та статі.

## ВИСНОВКИ

1. Клінічна ефективність Новірину в хворих з легким перебігом рецидивуючої HSV1/2 – інфекції після лікування становила 73,5%, у віддалений період - 85,8%; у хворих з середнім і тяжким після лікування становила 64,0%, у

віддалений період — 70,4%. Загальна клінічна ефективність усіх лікованих хворих Новірином після лікування становила 62,2 % і у віддалений період — 72,3 %.

2. Імунологічна ефективність Новірину в хворих з легким перебігом рецидивуючої HSV1/2-інфекції після лікування становила 68,9%, у віддалений період — 72,5%; у хворих з середнім і тяжким перебігом після лікування становила 63,5%, у віддалений період — 57,2%. Загальна імунологічна ефективність усіх лікованих хворих Новірином після лікування становила 62,2 % і у віддалений період — 72,3 %.

3. Середня вірусологічна ефективність Новірину в хворих з легким перебігом рецидивуючої HSV1/2-інфекції у віддалений період становить — 88,6%; у хворих з середнім і тяжким перебігом у віддалений період — 60,9%. Загальна вірусологічна ефективність усіх лікованих хворих Новірином після лікування становила 62,2 % і у віддалений період — 72,3%.

4. Загальна ефективність Новірину у в хворих з легким перебігом рецидивуючої HSV1/2-інфекції після лікування становила 71,2%, у віддалений період — 82,3%; у хворих з середнім і тяжким перебігом після лікування становила 63,8%, у віддалений період — 62,2%. Загальна ефективність усіх лікованих хворих Новірином після лікування становила 62,2 % і у віддалений період — 72,3 %.

5. У хворих з легким перебігом рецидивуючої HSV1/2-інфекції, які отримували Новірин число рецидивів зменшилося у віддалений період у 2,4 рази; на тлі застосування плацебо число рецидивів практично не змінилося. Застосування Новірин+Ацикловір у хворих з середнім та тяжким перебігом інфекції, число рецидивів зменшилося у віддалений період — 2,3 рази; у хворих, які отримували плацебо+Ацикловір — в 1,1 рази. Окрім цього застосування Новірину сприяло зменшенню тривалості епізодів рецидивів на 1,7 днів.

6. Кількість CD8+CD28+-лімфоцитів у хворих, які отримували Новірин та Новірин+Ацикловір, виявилася вірогідно меншою, а число CD56+CD69+-лімфоцитів — вірогідно більшим, ніж у здорових осіб. Застосування Новірину та Новірин+Ацикловір сприяло опосередковано ймовірному зменшенню вірусного навантаження (зниження CD56+CD69+-лімфоцитів) та відновленню фізіологічного противірусного імунного захисту (збільшення CD8+CD28+-лімфоцитів).

7. Використання Новірину чи його комбінації з Ацикловіром порівняно з хворими, які отримували плацебо і плацебо+Ацикловір після лікування, сприяло стабілізації імунних механізмів, формуванню противірусної фізіологічної імунної відповіді, на що вказували підвищення кількості CD8+CD28+-лімфоцитів та зниження CD8+CD28--лімфоцитів на тлі зменшення активованих CD45+CD56+CD69+-лімфоцитів.

8. У хворих з рецидивуючою HSV 1/2-інфекцією, які отримували Новірин і Новірин+Ацикловір, концентрація IFN-α виявилася вірогідно більшою до лікування у слині в 1,99 рази та в крові- в 2,14 рази, в порівнянні зі здоровими особами. Після першого тижня лікування рівень IFN-α в слині збільшувався в 1,66 рази, у крові вірогідно не змінювався, а на кінець сьомого тижня лікування рівень IFN-α залишався вищим в 1,34 рази в слині, у порівнянні з вихідним рівнем, в крові залишався незмінним. Після завершення лікування та у віддалений період рівень IFN-α в досліджуваних середовищах практично не відрізнявся від здорових осіб.

9. У хворих, які отримували Новірин виявлено підвищення рівня IFN-α в слині впродовж перших 7 днів лікування в 1,7 рази, впродовж 45-52 дня лікування – у 1,15 рази, в подальшому з нормалізацією рівня IFN-α після лікування та у віддалений період. У хворих, які отримували Новірин+Ацикловір концентрація IFN-α в слині була у 2-3 рази меншою, порівняно з хворими, які отримували лише Новірин; його вміст поступово знижувався в процесі лікування і досягав границі норми рівня IFN-α здорових осіб на 90-й день, залишаючись стабільним у віддалений період.

10. На основі проведених досліджень встановлено, що застосування Новірину у хворих з різним перебігом рецидивуючої HSV1/2-інфекцією не викликає місцевої та системної інтерферонорефрактерності впродовж 12 тижнів лікування.

11. Отримані результати кореляційного аналізу між рівнем IFN-α в слині та кількістю CD8+CD28--лімфоцитів у крові, а також рівнем IFN-α в слині та кількістю CD45+CD56+CD69+-лімфоцитів у крові, дозволяють стверджувати, що після лікування та у віддалений період посилюється зв'язок між кількістю аутоагресивних цитотоксичних лімфоцитів, проліферативною здатністю натуральних кілерів та синтезом IFN-α, що вказує опосередковано на зменшення вірусного навантаження та ризик розвитку аутоагресії.

12. У хворих дослідної групи з легким та середнім і тяжким перебігом рецидивуючої HSV1/2-інфекції після лікування (відповідно Новірин або Новірин+Ацикловір) вірогідно підвищувався вміст сечової кислоти (у крові і сечі), креатиніну, глюкози, активність АЛТ, АСТ; у віддалений період рівень креатиніну, сечової кислоти (у крові і сечі) та активність АЛТ, АСТ вірогідно знижувалась, а концентрація глюкози наростала, але всі показники не виходили за межі рівнів цих показників від здорових осіб.

13. У хворих з рецидивуючою HSV1/2-інфекцією загальне число побічних реакцій легкого ступеня, які не вимагали відміни препарату і проходили самостійно без призначення додаткового лікування, і можливо були пов'язані із прийманням досліджуваного препарату з легким перебігом (отримували Новірин) становило 12,5%, з середнім і тяжким (отримували Новірин+Ацикловір) — 23,3%. До них відносилися: головний біль, біль в черевній порожнині, нудота, серцебиття, підвищена нервозність.

14. Проведений порівняльний аналіз безпеки препарату Новірин після лікування та у віддалений період при прийманні добової дози 50 мг/кг (до 4,0 г) з добовою дозою 100 мг/кг ваги (вище 4,0 г) показав відсутність вірогідної різниці при прийманні різної добової дози препарату.

15. Перенесення досліджуваного препарату Новірин у добовій дозі до 4 грам та в добовій дозі більше 4 грам за оцінкою пацієнтів становило: добра — 87,5 % та 85,7 %, задовільна — 12,5% та 14,3%, відповідно; за оцінкою лікарів-дослідників виявилась однаковою незалежно від дози і становило: добре — 91,1%, задовільне — 8,9%. Незадовільного перенесення не було.