

## Результаты исследования эпидемиологической эффективности йодантипирина как средства экстренной профилактики клещевого энцефалита

Худолей В.Н.<sup>1</sup>, Замятина Е.В.<sup>1</sup>, Кропоткина Е.А.<sup>1</sup>, Лукашова Л.В.<sup>2</sup>,  
Лепёхин А.В.<sup>2</sup>, Данчинова Г.А.<sup>3, 4</sup>, Злобин В.И.<sup>5</sup>

## The results of epidemiological effectiveness study of Jodantipyrin as a drug for immediate prophylaxis of tick-borne encephalitis

Khudolei V.N., Zamyatina Ye.V., Kropotkina Ye.A., Lukashova L.V.,  
Lepyoikhin A.V., Danchinova G.A., Zlobin V.I.

<sup>1</sup> ООО «НТМ», г. Томск

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>3</sup> НЦ медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН, г. Иркутск

<sup>4</sup> Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

<sup>5</sup> НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, г. Москва

© Худолей В.Н., Замятина Е.В., Кропоткина Е.А. и др.

Йодантипирин — противовирусный препарат, индуктор эндогенного интерферона. Относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов производных пиразолона. Основным механизмом противовирусного действия йодантипирина является его способность индуцировать эндогенные интерфероны I и II типа, что подтверждено результатами многочисленных и детальных доклинических и клинических исследований. В настоящее время накоплен многолетний опыт применения препарата в качестве профилактического средства при клещевом энцефалите и данные постмаркетингового мониторинга его безопасности. Этот опыт подтверждает эффективность йодантипирина в профилактике клещевого энцефалита.

Jodantipyrin is an antiviral medicament, inductor of endogenous interferon. It relates to the group of nonsteroidal antiinflammatory medicaments of pyrazolone derivative. The principal mechanism of Jodantipyrin antiviral effect is its ability to induce endogenous interferons of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> types, what has been confirmed by the results of numerous and detailed preclinical and clinical trials. At the present time a long-term experience of this medicament application as a prophylactic agent in case of tick-borne encephalitis and data of postmarketing monitoring of the medicament safety have been accumulated. This experience confirms efficacy of the medicament in prophylaxis of tick-borne encephalitis.

### Введение

В настоящее время проводится апробация различных препаратов для неспецифической профилактики клещевого энцефалита (КЭ). В частности, в Томске и Томской области с 1996 г. активно применяется для профилактики и лечения клещевого энцефалита йодантипирин (ЙА). Препарат разработан фармакологами, технологами, инфекционистами Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) (г. Томск), химиками Томского политехни-

ческого университета, вирусологами и клиницистами Новосибирского государственного медицинского университета и НИИ вакцин и сывороток (г. Томск).

ЙА — оригинальный противовирусный препарат, относящийся к группе нестероидных противовоспалительных средств производных пиразолона, утвержденный к применению ФК МЗ РФ для профилактики и комплексного лечения КЭ 13 августа 1996 г., а в 2001 г. — для комплексного лечения геморрагической лихорадки с почечным

Худoley В.Н., Замятина Е.В., Кропоткина Е.А. и др. *тивности...*

синдромом (РУ 96/316/5; ЛС-002505 от 29.12.2006 г. и ЛСР-000055/08 от 17.01.2008 г.).

## Механизм действия ЙА

Существуют доказательства непосредственной противовирусной активности препарата, основанные на наблюдении за подавлением РНК вирусов в клеточных культурах *in vitro* с использованием штамма вируса КЭ Абсеттаров [4, 8]. Однако основным механизмом противовирусного действия ЙА является его способность индуцировать эндогенные интерфероны (ИФН) I и II типов. В 1989 и 2008 гг. в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи проводились испытания интерферогенной активности ЙА, которые подтвердили, что препарат обладает ИФН-индуцирующей активностью в отношении  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ИФН [3, 5]. В 2008 г. на кафедре фармацевтической технологии СибГМУ экспериментально исследовались мембраностабилизирующие свойства ЙА. Исследование было построено на использовании двух экспериментальных моделей, сопровождаемых перекисным окислением мембранных липидов в опытах *in vivo*: ссц-гепатита и окислительного стресса у животных, индуцированного внутривенной инъекцией третбутила гидропероксида. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у препарата антиоксидантной активности и способности стабилизировать мембраны клеток [10].

Токсикологические исследования безопасности подтвердили, что после длительного приема ЙА в дозах 50, 100 или 250 мг/кг массы тела никаких функциональных или структурных нарушений в органах и системах органов крыс и собак не наблюдается. Йодантипирин не обладает мутагенными и аллергогенными свойствами и не влияет на репродуктивную функцию [7].

## Противопоказания к использованию ЙА

Индивидуальная непереносимость ЙА и других йодсодержащих препаратов, гиперфункция щитовидной железы, выраженные нарушения функции печени и почек, беременность, период лактации, детский возраст до 14 лет.

Результаты исследования эпидемиологической эффективности...

## Клинические испытания ЙА при геморрагической лихорадке с почечным синдромом

В 2001 г. сотрудниками Башкирского государственного медицинского университета (БГМУ) изучалась эффективность ЙА в комплексной терапии различных клинических форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Оценивали клиническую эффективность и безопасность ЙА в лечении ГЛПС. Выбор данного препарата был связан с наличием у него, помимо иммуномодулирующих, ИФН-индуцирующих свойств, также и мембраностабилизирующего эффекта [6].

При исследовании клинической эффективности ЙА было выявлено значительное снижение длительности и выраженности клинической симптоматики, снижение частоты перевода на гемодиализ. Включение ЙА в терапию ГЛПС оказывало нормализующее влияние на процессы липопероксидации, что проявлялось в снижении содержания диеновых конъюгатов, сопряженных триенов, кетодиенов в группах со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания, в сравнении с группой контроля. Статистически значимое снижение малонового диальдегида выявлено только в группе со среднетяжелой формой заболевания. Со стороны антиокислительной системы показатели активности супероксиддисмутазы эритроцитов были статистически значимо выше, чем в группе с общепринятой терапией. Включение ЙА в терапию ГЛПС оказывало нормализующее влияние на показатели клеточного иммунитета, способствовало возрастанию интерферонсинтезирующей способности лейкоцитов при среднетяжелой форме ГЛПС, уменьшению генерации активных форм кислорода и увеличению индекса индукции фагоцитов. Препарат не оказывал влияния на общее содержание тироксина, трийодтиронина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови, однако наблюдалось более частое возникновение синдрома диспепсии (тошнота, рвота) [1, 2, 9, 11].

Таким образом, проведенные исследования позволяют рекомендовать йодантипирин для

комплексной терапии больных среднетяжелой и тяжелой формами геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

### Клинические испытания ЙА при профилактике и лечении КЭ

Клинические испытания ЙА для профилактики и комплексного лечения КЭ проводились в СибГМУ группой ученых под руководством профессора Лепехина, в которую входили профессора Топовская, Сокерина и Зорина. Испытания были одобрены заведующим кафедрой микробиологии профессором Красноженовым и научным советом университета в апреле 1999 г. ЙА назначался лицам после укуса клеща по следующей схеме: 900 мг (9 таблеток) в первые 2 дня, затем 600 мг в последующие 2 дня и 300 мг в последующие 5 дней. Эти дозы равномерно разделялись на три приема в день. В клинических испытаниях сравнивалась эффективность ЙА и стандартных доз иммуноглобулина человека, полученного из сыворотки крови лиц с положительной реакцией на вирус клещевого энцефалита. В 1-ю группу входили добровольцы, принимавшие ЙА (460 человек), во 2-ю — лица, принимавшие вирус-специфический иммуноглобулин (11 195 человек), пациенты 3-й группы, служившей контрольной, не получали срочной профилактики (467 человек). В исследовании принимали участие только те пациенты, контакт которых с вирусом клещевого энцефалита был подтвержден положительными результатами серологических анализов клеща или крови пациента. Из 11 195 человек, получавших специфический антивирусный иммуноглобулин, развитие клещевого энцефалита было зарегистрировано у 201 (1,79%) человека. В контрольной группе, не получавшей терапии, заболели 10 (2,1%) человек из 467. В группе пациентов, принимавших ЙА, заболели лишь 3 (0,65%) человека из 460. Обобщенное отношение Мантеля—Хэнсцеля в 95% показывает, что различия между группами, принимавшими препараты, было статистически значимым [12, 13].

В июне — сентябре 2008 г. на базе Центра клещевых инфекций НЦ медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН г. Иркутска проводилась науч-

но-практическая работа по изучению эпидемиологической эффективности ЙА при проведении экстренной профилактики КЭ. Из пациентов, обратившихся по поводу укуса клеща, было сформировано две группы: опытная группа, состоящая из лиц, получавших в качестве профилактического средства ЙА, и контрольная группа, куда вошли лица, которым назначали иммуноглобулин человека против КЭ. В каждую группу было включено 50 не вакцинированных ранее против данной инфекции жителей г. Иркутска в возрасте от 18 до 70 лет при обязательном условии обнаружения с помощью ИФА в снятом с них клеще или в крови (при невозможности исследования клеща) антигена вируса КЭ. Средний возраст пациентов опытной группы был 40 лет, контрольной — 43 года. В первой группе мужчины составили 62%, во второй — 51%. Профилактические препараты назначали строго по инструкциям производителей. Все испытуемые принимали ЙА по схеме в течение 9 дней. Дозировка иммуноглобулина зависела от массы тела пациента и в контрольной группе составила от 5 до 10 мл. Образцы сыворотки крови пациентов в обеих группах исследовали методом ИФА на присутствие антигена вируса КЭ и наличие специфических антител через 2 и 4 нед после проведенной экстренной профилактики.

В опытной группе через 2 нед у 10% пациентов сохранялся антиген вируса КЭ. У 1 пациентки наряду с антигеном были обнаружены IgM-антитела к вирусу КЭ. Через 4 нед антиген и антитела у данной пациентки не выявлены. В течение месяца после укуса клеща антиген вируса КЭ сохранялся лишь у 1 пациента, который не предъявлял никаких жалоб весь период наблюдений.

Только у каждого третьего пациента контрольной группы обнаружены IgG-антитела к вирусу КЭ через 2 нед, хотя, исходя из инструкции по применению иммуноглобулина, период полувыведения антител из организма составляет 4—5 нед. В течение месяца антитела сохранились лишь у 13%. У 4% пациентов антиген вируса КЭ выявлялся в крови через 2 нед, антитела у них не обнаружены.

*Худoley В.Н., Замятина Е.В., Кропоткина Е.А. и др.*  
*тивности...*

В обеих группах больных КЭ не было. Исследование будет продолжено в следующем эпидсезоне.

В июне — сентябре 2008 г. в г. Томске на базе кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии СибГМУ, филиала НПО «Микроген» МЗ РФ в г. Томске изучали влияние ЙА на спонтанную продукцию ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . В исследовании принимала участие группа лиц (10 человек) с фактом присасывания клеща и антигенемией вируса клещевого энцефалита. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 60 лет (мужчины и женщины), добровольное обращение в медицинское учреждение по поводу факта присасывания клеща в период 24–48 ч, наличие антигена вируса КЭ в крови (ИФА), отсутствие в анамнезе фактов присасывания клещей в предыдущие годы и перенесенного КЭ, а также вакцинации против КЭ, отсутствие противопоказаний к применению ЙА. Содержание медиаторов воспаления определяли в сыворотке крови методом ИФА с использованием коммерческих тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Этапы иммунологического обследования: до проведения экстренной профилактики ЙА, через 48 ч и 10 сут. Для статистической обработки данных применяли парный тест Стьюдента с вычислением среднего значения и стандартной ошибки ( $M \pm m$ ;  $p < 0,05$ ).

Результаты исследования свидетельствовали о достоверном увеличении продукции ИФН- $\alpha$  (5,35–24,3 пг/мл) у 5 (50%) лиц с различной интенсивностью антигенемии вируса КЭ через 48 ч после проведения экстренной профилактики ЙА и у 2 (20%) человек через 10 сут (6,56–8,28 пг/мл). Повышение концентрации ИФН- $\gamma$  регистрировали у 3 (30%) обследованных через 48 ч (2,26–12,74 пг/мл) и у 2 (20%) — через 10 сут (1,4–5,23 пг/мл). Необходимо отметить отсутствие заболевших в группе наблюдавшихся с профилактическим приемом ЙА и реализацией его интерферонотропного эффекта. Исследования продолжают.

Предварительные результаты исследований указывают на высокую эпидемиологическую эф-

*Результаты исследования эпидемиологической эффек-*

фективность ЙА, сопоставимую с таковой специфического противозенцефалитного иммуноглобулина, традиционно применяющегося для экстренной профилактики КЭ.

Клинические наблюдения и постмаркетинговый мониторинг использования ЙА для профилактики КЭ проводятся регулярно на территориях эндемичных регионов России. Так, в г. Санкт-Петербурге за период 2002–2008 гг. из 70 315 обратившихся за медицинской помощью по поводу присасывания клещей в профилактических целях курсовую дозу ЙА получили 31 495 человек. Из них в последующем КЭ заболели 29 (0,1%) человек. Специфический иммуноглобулин (ИГ) был введен 18 454 пациентам, заболевших в этой группе — 17 (0,1%). В Иркутской области в течение 2001–2007 гг. в целях профилактики КЭ у 18 813 лиц, подвергшихся нападению клещей, ИГ был введен 12 421, из которых в последующем заболели 63 (5,07%) человека, а химиофилактику ЙА получили 6 392, из них заболели 9 (1,41%) человек. На территории Вологодской области за 2007–2008 гг. химиофилактику ЙА получили 18 484 человека, из них КЭ заболели 7 (0,04%). Группа лиц, получивших специфический ИГ, составила 4 383 человека, из них 2 (0,05%) человека заболели КЭ.

## **Заключение**

Таким образом, накопленные к настоящему времени эпидемиологические и клинические данные, отсутствие статистически значимых различий в выборках при анализе данных материалов позволяют сделать вывод об эффективности и безопасности ЙА в качестве средства неспецифической профилактики КЭ.

## **Литература**

1. *Абдулова Г.Р.* Клинико-лабораторная эффективность применения йодантипирина в комплексном лечении больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2000.
2. *Алехин Е.К., Хунафина Д.Х., Абдулова Г.Р.* Результаты клинического изучения препарата йодантипирина у больных с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. 2000.
3. *Ершов Ф.И.* Отчет о проведении испытаний интерферонотропной активности препарата йоданти-

**Материалы 5-й Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии»**

- пирина. НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, 1989.
4. Крылова Н.В., Леонова Г.Н. Сравнительное исследование эффективности различных иммуномодулирующих веществ при лечении клещевого энцефалита // *Вопр. вирусологии.* 2001. № 46. С. 25–28.
  5. Мезенцева М.В. Изучение интерферониндуцирующего действия препарата йодантипирина. НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, 2008.
  6. Музарбаева Р.Т. Система интерферона и иммунный статус больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, разработка новых способов терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2001.
  7. Саратиков А.С., Новожеева Т.П., Лившиц Н.С. и др. Предклинические испытания безопасности йодантипирина // *Эксперим. клинич. фармакология.* 1998. № 61. С. 57–59.
  8. Саратиков А.С., Яворовская В.Е., Прищеп Т.П. и др. Противовирусное действие производных пирозолона на клеточные культуры в лабораторных условиях // *Фармакол. токсикол.* 1973. № 36. С. 67–73.
  9. Хунафина Д.Х. Отчет о клиническом изучении препарата йодантипирина в качестве средства для лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Уфа, 1999.
  10. Чучалин В.С., Радькин А.В. Отчет об экспериментальном исследовании мембраностабилизирующих свойств лекарственного препарата йодантипирина. Томск: СибГМУ.
  11. Шайхулина Л.Р. Состояние процессов пероксидации у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом на фоне терапии с применением йодантипирина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2004.
  12. Яворовская В.Е., Саратиков А.С., Федоров Ю.В. и др. Йодантипирин – средство для лечения и профилактики клещевого энцефалита // *Эксперим. клинич. фармакология.* 1998. № 61. С. 51–53.
  13. Яворовская В.Е., Саратиков А.С., Федоров Ю.В. и др. Лечебный и профилактический эффект 4-йодантипирина против экспериментального клещевого энцефалита / *Вопр. вирусологии.* 1994. № 39. С. 136–138.