

“APROBADO”

Director del IE IIC de la gripe de la ARCM,
Académico de la ARCM, Profesor, D.Sc. biológicas

_____ O.I. Kiselev

“ _____ ” _____, 2007

INFORME

Estudio de la eficacia clínica y la inocuidad del uso profiláctico del medicamento Anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

- Auspiciador del estudio:** OOO «NPF «MATERIA MEDICA HOLDING»
9, 3rd Samotyochy per., Moscow, 127473
- Medicamento estudiado:** Anaferon
- Investigador responsable:** Erofeeva M.K. – D.M.Sc, dirigente del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM
- Los investigadores:** Maksakova V.L. – Ph.D., colaborador científico principal del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM
- Kolyvanova I.L. – Ph.D.biol., colaborador científico experto del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM
- Pozdnyakova M.G. – colaborador científico del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM
- Nikolaeva V.M. – colaborador científico del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM
- Lyubomirova T.N. – auxiliar de laboratorio-investigador del laboratorio de de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM
- Weber V.E. – médico-terapeuta
- Golovacheva E.G., Ph.D., colaborador científico experto de la sección de infecciones víricas respiratorias en los niños del IE IIC de la gripe de la ARCM
- Voytsehovskaya E.M. – colaborador científico experto del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM
- Amosova I. – colaborador científico expeto del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

Nombre del estudio: estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento Anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

Nombre del medicamento estudiado: Anaferon

Auspiciador: OOO «NPF «MATERIA MEDICA HOLDING»

Fecha de inicio del estudio: 31.10.2006

Fecha de culminación del estudio: 12.04.2007

Nombre y puesto del investigador responsable:

Erofeeva M.K., D.M.Sc, dirigente del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM

Tel. (812) 234-60-32

Durante la ejecución de este estudio todos los investigadores siguieron las Reglas de realización de las pruebas clínicas de calidad en la Federación Rusa, las Prescripciones Europeas de GCP y la Declaración Helsinki. Todos los trabajos clínicos realizados conforme a este informe, corresponden a las reglas GCP y a las Reglas de realización de las pruebas clínicas de calidad en la Federación Rusa.

Fecha de composición del informe: octubre-noviembre de 2007.

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

Breve resumen

Nombre del auspiciador/compañía: OOO «NPF «MATERIA MEDICA HOLDING»
Nombre del producto final: Anaferon
Nombre de la sustancia activa: mezcla de las diluciones homeopáticas C12, C30 y C200 de anticuerpos afinopurificados al interferón-gamma humano.
Nombre del estudio: estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento Anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos
Investigador responsable: Erofeeva M.K. Los investigadores: Maksakova V.L., Kolyvanova I.L., Pozdnyakova M.G., Nikolaeva V.M., Lyubomirova T.N., Weber V.E., Golovacheva E.G., Voytsehovskaya E.M., Amosova I.
Centro de investigación: Laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM
Períodos de estudio: 31.10.2006 – 12.04.2007
Objetivo: evaluar la eficacia profiláctica de Anaferon en las condiciones de elevación epidémica o estacional de la enfermedad de la gripe y otras IRAV.
<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La edad del paciente de 18-25 años; 2. La ausencia de los síntomas catarrales en la nasofaringe; 3. La capacidad del paciente de evaluar adecuadamente su estado; 4. La presencia del consentimiento informado del paciente para la realización del estudio. <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La edad del paciente – menor a 18 y mayor a 25 años; 2. La aparición de alguna reacción indeseable debido al tratamiento; 3. La presencia de enfermedades descompensadas o estados agudos capaces de influir sustancialmente en el resultado del estudio; 4. Los enfermos que reciben otra terapia antivírica e inmunomoduladora; 5. La participación en cualquier otra prueba clínica en los últimos 3 meses.
<p>El medicamento testado, la dosis y el modo de uso, el número de serie:</p> <p>Anaferon (OOO «NPF «MATERIA MEDICA HOLDING»); PY № 003362/01, de 28.04.04. El medicamento estudiado Anaferon contiene la mezcla de las diluciones homeopáticas C12, C30 y</p>

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

<p>C200 de anticuerpos afinopurificados al interferón-gamma humano.</p> <p>Excipientes: lactosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio.</p> <p>El medicamento es producido en forma de pastillas de color blanco a blanco con matiz crema o grisáceo, de forma plana-cilíndrica, con trazo y bisel a los bordes, con la superficie llana y homogénea.</p> <p>El medicamento se usó por el siguiente esquema: 1 pastilla diaria durante 3 meses (se recomendaba mantener la pastilla en la boca hasta su completa disolución).</p> <p>Serie del medicamento usado en el estudio – K040106.</p>
<p>La terapia de comparación, la dosis y el modo del tratamiento, el número de serie: placebo.</p> <p>La administración se realizó por el esquema idéntico al de Anaferon.</p> <p>Serie del medicamento usado en el estudio – K030106.</p>
<p>Duración del estudio – 5 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento profiláctico con el medicamento – 3 meses (12.02.07); • La observación después del curso de profilaxis – 2 meses (desde 12.02.07 hasta 12.04.07).
<p>Evaluación de la eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El índice de enfermedad en los grupos de observación; • La cantidad de enfermos durante el periodo de profilaxis según los grupos de observación; • El índice de eficacia, el coeficiente de eficacia en los grupos de observación; • La duración de las IRAV y la cantidad de formas complicadas de las IRAV que surgen bajo el tratamiento profiláctico con el medicamento; • La dinámica de los datos del estudio serológico.
<p>Evaluación de la inocuidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La presencia y el carácter de los efectos indeseados, su vinculación a la administración del medicamento; • La evaluación de las quejas subjetivas del paciente, los datos de los exámenes clínicos.
<p>Conclusión resumida</p> <p>Los resultados de la evaluación de la eficacia y la inocuidad:</p> <p>En el grupo que recibió anaferon, después de 3 meses de profilaxis cayeron enfermos 19 personas (20,0%), al mismo tiempo, en el grupo de placebo se registraron 27 casos de enfermedad (29,3%). Así, el tratamiento con anaferon contribuyó al descenso del índice de enfermedad en 1,5 veces (IE) en comparación con placebo, el CE se compuso de 33,3. 2 meses después de concluir el tratamiento con los medicamentos, las diferencias de los parámetros de la enfermedad entre los grupos se conservaron en el mismo nivel. En el grupo de anaferon 21 personas (22,1%), en el grupo de placebo – 30 personas (32,6%). El IE se mantuvo igual a 1,5. Los datos obtenidos testimonian el positivo efecto profiláctico</p>

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

moderado de anaferon después del tratamiento.

En los pacientes que enfermaron y que recibieron anaferon, la duración promedio de las IRAV se compuso de 8,1 días-cama; en el grupo que recibió placebo – 9,7 días-cama. Además, la enfermedad en los pacientes del grupo de anaferon transcurrió de forma menos complicada (se notaron 8 casos (8,4%) con formas complicadas, mientras que en los pacientes del grupo de placebo este parámetro se compuso de 10,8).

Conclusiones:

1. La situación epidemiológica por gripe y otras IRAV, en San Petersburgo, en invierno de 2007 fue caracterizada por un transcurso monótono, un bajo nivel de enfermedad entre la población adulta y la heterogénesis de la población del agente patógeno circulante.
2. Los datos del análisis serológico (IHA, AIE) testimonian la reducción de la circulación de los virus de la gripe y el descenso del nivel de infección entre las personas que tomaban anaferon, en comparación con los pacientes que tomaban placebo.
3. Se ha mostrado que el curso profiláctico de 3 meses con anaferon contribuyó al descenso de la frecuencia del surgimiento de la gripe y las ERA en 1,5 veces, en comparación con placebo, tanto durante el periodo de administración del medicamento ($> 0,05$), así como por todo el período de observación ($p < 0,05$).
4. El tratamiento profiláctico de anaferon contribuyó a transcurso más leve de la enfermedad en caso de su surgimiento, como también a la reducción de la frecuencia de las formas complicadas (en 1,3 veces) y al acortamiento de la duración promedio de la enfermedad (en 1,6 días), en comparación con los parámetros correspondientes del grupo de placebo.
5. Durante la realización de las pruebas clínico-epidemiológicas, en el invierno de 2006-2007. se reveló una buena tolerancia, cualidades organolépticas satisfactorias, la ausencia de efectos secundarios, reacciones alérgicas y quejas de trastornos de las funciones del tracto intestinal y otros sistemas del organismo de la persona sometida a prueba con el medicamento anaferon.

Fecha de composición del informe: octubre-noviembre de 2007

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos**Contenido**

1. Aspecto ético.....	7
2. Los investigadores y la estructura administrativa del estudio.....	7
3. Introducción.....	8
4. Objetivo del estudio.....	10
5. Tareas del estudio.....	10
6. Plan del estudio.....	10
6.1. Criterios de inclusión.....	11
6.2. Criterios de exclusión.....	11
6.3. Medicamentos estudiados.....	12
6.4. Evaluación de la eficacia.....	13
6.5. Evaluación de la inocuidad.....	14
6.6. Tratamiento estadístico de los resultados del estudio.....	15
7. Resultados y la discusión.....	15
7.1. La situación epidemiológica de la gripe en Rusia y San Petersburgo en el invierno del año 2007.....	15
7.2. Contingentes observados.....	17
7.3. Resultados del estudio.....	17
7.4. Evaluación de inocuidad.....	23
8. Conclusiones.....	23
9. Recomendaciones.....	24
10. Literatura.....	25

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos**1. Aspecto ético**

El estudio fue realizado conforme a las Reglas de realización de las pruebas clínicas de calidad en la Federación Rusa (estándar del sector OCT 42-511-99, aprobado el 29.12.98, puesto en vigencia el 01.01.99; estándar del sector ГОСТ 52379-2005, aprobado el 27.09.2005, puesto en vigencia el 01.04.2006), Orden № 266 del Ministerio de Sanidad pública de la Federación Rusa del 19.06.2003 (sobre la aprobación de las reglas de práctica clínica en la Federación Rusa), Ley federal «Sobre los medios medicinales» del 22.06.1998 № 86-ФЗ (con los cambios y suplementos del año 2000 № 2 art. 126, 2002 № 1 art. 2 y 2003 № 2 art. 167), Manual de «Buena práctica clínica para la prueba de medios medicinales en la Comunidad Europea» y la Declaración Helsinki de la Asociación Mundial Médica. Todos los pacientes antes de su inclusión en el estudio conocieron la información sobre el estudio y firmaron el blanco de consentimiento informado para la participación en el estudio clínico.

2. Los investigadores y la estructura administrativa del estudioEl investigador responsable:

Mariana Konstantínovna Erofeeva – D.M.Sc, dirigente del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM.

Los investigadores:

- Maksakova V.L. – Ph.D., colaborador científico principal del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM;
- Kolyvanova I.L. – Ph.D.biol, colaborador científico experto del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM;

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

- Pozdnyakova M.G. – colaborador científico del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM;
- Nikolaeva V.M. – colaborador científico del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM;
- Lyubomirova T.N. – auxiliar de laboratorio-investigador del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM;
- Weber V.E. – médico-terapeuta;
- Golovacheva E.G., Ph.D., colaborador científico experto de la sección de infecciones respiratorias víricas en los niños del IE IIC de la gripe de la ARCM;
- Voytsehovskaya E.M. – colaborador científico experto del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM;
- Amosova I. – colaborador científico experto del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM.

El ejecutor de los trabajos del Programa:

El laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM.

El laboratorio tiene muchos años de experiencia en la evaluación de la eficacia profiláctica de distintos antivirus y medicamentos inmunoestimulantes en las colectividades del tipo internado con alto riesgo de infección cruzada en concordancia con las exigencias internacionales para la realización de las pruebas clínicas.

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos**3. Introducción**

La gripe y otras infecciones respiratorias agudas virales (IRAV), por su número de casos, ocupan una posición principal en la patología infecciosa moderna del humano. La profiláctica específica de las enfermedades respiratorias se limita a la gripe, que compone, ahora, en los adultos no más del 20% de todos los casos de las IRAV. Como complemento a la vacunación contra la gripe y para la profiláctica de las IRAV no gripales masivas, son recomendados los medios de profiláctica no específica – algunos medicamentos antivíricos químicos (rimantadina, etc.) y las sustancias inmunológicas (interferones y sus inductores, etc.). Para cursos prolongados del uso de medicamentos con el fin de profilaxis de la gripe y otras IRAV durante las epidemias y las elevaciones estacionales se tiene que usar medicamentos máximamente seguros. Estos medios, destinados para su amplio uso en los humanos sanos, ante todo, deben estar privados de cualquier efecto secundario negativo, con el cual a veces hay que resignarse junto a la prescripción de medicamentos en los humanos enfermos.

El medicamento Anaferon se constituye de la mezcla de las diluciones homeopáticas C12, C30 y C200 de anticuerpos afinopurificados al interferón-gamma humano en dosis ínfimas. El medicamento está registrado en el MS de la Federación Rusa (certificado de registro № 003362/01 de 28.04.2004) y permitido para el uso médico.

Junto a su administración en condiciones del estado patológico, las dosis ínfimas de los anticuerpos ejercen una acción modificadora en el regulador endógeno correspondiente, restableciendo su actividad y modulando los procesos, funcionalmente conjugados con él. Junto a su administración profiláctica, las dosis ínfimas de los anticuerpos aumentan las capacidades de reserva del sistema funcional del organismo. Los resultados de los estudios clínicos realizados de otro medicamento de dosis ínfimas de anticuerpos al interferón-gamma humano – Anaferon para niños – en calidad de medio para la terapia y la profiláctica de la gripe han mostrado que en los niños éste acelera el proceso de curación y

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

obstaculiza el desarrollo de la inmunodeficiencia secundaria. Anaferon posee la capacidad de modular los parámetros del estatus de los interferones, aumentar la producción de los interferones funcionalmente activos alfa/beta y el interferón gamma de la sangre periférica por los leucocitos.

En relación a lo precedente se ha visto la necesidad actual de realizar el estudio de la eficacia y la inocuidad del uso del medicamento Anaferon para la profiláctica de la gripe y las IRAV de otra etiología.

4. Objetivo del estudio

La evaluación de la eficacia profiláctica de Anaferon en los adultos de las colectividades de tipo internado con alto riesgo de infección cruzada por los virus respiratorios en condiciones de elevación epidémica o estacional de la enfermedad de la gripe y otras.

5. Tareas del estudio

La realización de la observación epidemiológica con el control «ciego doble» en los grupos aleatorios de personas adultas que reciben los medicamentos cifrados de Anaferon o placebo.

La evaluación de la inocuidad y la detección de los posibles efectos secundarios del medicamento estudiado.

6. Plan de estudio

Bajo observación se encontró una colectividad de tipo internado con una comunicación estrecha personal de veinticuatro horas dentro de la colectividad en las clases de estudios, etc. junto a al contacto limitado con la población exterior de la ciudad. En el estudio fueron incluidos los miembros de la colectividad, de los cuales se obtuvo el consentimiento informado para la participación. Junto al tratamiento irregular de los medicamentos (más de cinco por ciento) por cualquier motivo, el observado era excluido del estudio.

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos**6.1. Criterios de inclusión:**

1. La edad del paciente - 18-25 años;
2. La ausencia de los síntomas catarrales en la nasofaringe;
3. La capacidad del paciente de evaluar adecuadamente su estado;
4. La presencia del consentimiento informado del paciente para la realización del estudio.

6.2. Criterios de exclusión:

1. La edad del paciente menor a 18 y mayor a 25 años;
2. La aparición de la reacción indeseable al tratamiento;
3. La presencia de las enfermedades descompensadas o los estados agudos, capaces de influir sustancialmente en el resultado del estudio;
4. Los enfermos que reciban otra terapia antivírica e inmunomoduladora;
5. La participación en cualquier otra prueba clínica en los últimos 3 meses.

Si el paciente satisfacía a los criterios de inclusión y exclusión, él era incluido en el estudio. El cumplimiento de las prescripciones por el paciente era controlada por el médico-investigador. Los pacientes excluidos no eran sustituidos.

Antes de comenzar el uso profiláctico de Anaferon cada grupo de estudios en la colectividad fue dividido en 2 subgrupos iguales según sus mesas para comer. Por modo casual se determinaba, que grupo recibiría la serie del medicamento y que grupo la otra. Tal distribución del contingente observado abastece igual probabilidad de infectar a todos los observados con los agentes patógenos de las infecciones respiratorias. Así, la unidad de extracto era el subgrupo aleatorio (el método clúster), la unidad de observación – la persona.

En concordancia con la cifra del subgrupo los empleados del instituto daban 1 pastilla del medicamento directamente en el comedor antes del almuerzo con el control de su consumo y el registro en la lista de personas observadas. Las pastillas

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

se mantenían en la boca hasta su completa disolución. La duración del curso profiláctico de tratamiento con Anaferon debía componerse de 3 meses pero debido a las vacaciones invernales, cuando era imposible controlar la regularidad del tratamiento, el período de tratamiento con el medicamento fue aumentado en 12 días. Así, el plazo del tratamiento con los medicamentos fue el siguiente: el comienzo – el 31 de octubre 2006, la culminación– el 12 de febrero 2007

La observación del contingente continuó durante 5 meses: 3 meses de administración del medicamento y 2 meses después de culminar el curso.

A cada observado se le rellenaba una tarjeta individual de registro (TIR), en la cual se indicaba sus iniciales y número, se registraban los criterios de inclusión y exclusión, los datos de la anamnesis y los datos del examen físico. A cada TIR se adicionaba una tarjeta de observación clínico-epidemiológica.

6.3. Los medicamentos estudiados

Anaferon (OOO «NPF «MATERIA MEDICA HOLDING») – PY № 003362/01 de 28.04.04. El medicamento contiene la mezcla de las diluciones homeopáticas C12, C30, C200 de anticuerpos afinopurificados al interferón gamma humano. Excipientes: lactosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio. El medicamento es producido en forma de pastillas de color blanco hasta blanco con matiz crema o grisáceo, de forma plana-cilíndrica, con trazo y bisel a los bordes, con la superficie llana y homogénea. El esquema profiláctico de tratamiento usado en el estudio – 1 pastilla al día, diariamente durante 3 meses.

Placebo de Anaferon es idéntico en la composición de las sustancias excipientes al medicamento estudiado pero no contiene la sustancia activa. El aspecto exterior y el embalaje de placebo no se distinguían de Anaferon excepto en el número de serie del medicamento en el empaque. El esquema de tratamiento de placebo era el mismo al de Anaferon.

Ambos medicamentos eran concedidos de manera cifrada por la empresa productora OOO «NPF «MATERIA MEDICA HOLDING») (los investigadores no

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

sabían la conformidad de las series entre el medicamento activo y placebo). Cada grupo de pacientes recibía el medicamento de una serie determinada. Después de culminar la prueba fue realizado el desciframiento de las series: la serie K040106 – Anaferon, la serie K030106 – placebo.

6.4. Evaluación de la eficacia

Para evaluar la eficacia profiláctica del medicamento se realizó:

1. El registro de los datos subjetivos del paciente (en cada visita);
2. El examen objetivo (en cada visita);
3. A 54 pacientes (27 personas de cada grupo) se les realizó el examen de laboratorio:
 - La determinación del contenido de antígenos del agente patógeno en las fosas nasales por el método de anticuerpos fluorescentes (en la 1 visita y después de 3 meses);
 - El estudio serológico – la determinación de anticuerpos específicos por los métodos IHA y AIE en los sueros frescos de la sangre (en la 1 visita y después de 3 meses) con la posibilidad de detectar los virus de la gripe (A, B), la paragripe, el adenovirus y el RS-virus.

Durante la administración de los medicamentos, los pacientes eran examinados cada día, midiendo de manera duplicada la temperatura corporal, el pulso, la respiración y la frecuencia cardiaca, además, era evaluada la condición general del enfermo, la presencia o la ausencia de los síntomas de intoxicación, como también, el estado de las epidermis, los nódulos linfáticos periféricos, la mucosa de la boca, las amígdalas, la expresividad del síndrome catarral, los datos de la percusión y auscultación del corazón y los pulmones, el estado de los órganos de la cavidad abdominal, el sistema nervioso y óseo-muscular. Los datos de los exámenes se registraban en la TIR.

En calidad de criterios de la eficacia de la profilaxis se evaluaron el índice de enfermedad por grupos de observación, la cantidad de enfermos en los grupos

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

comparados durante los períodos de profiláctica y observación de los pacientes, como también la duración de la enfermedad surgida y la cantidad de las formas complicadas según los grupos de observación.

La detección de los enfermos fue realizada por el recurso de éstos al puesto médico de la colectividad. La diagnosis primaria de la enfermedad era realizada por el médico de servicio de la colectividad. Él determinaba su lugar de terapia y prescribía los remedios. Todos los pacientes que participaban en el estudio recibían, en caso de la enfermedad de la gripe y las IRAV, los antipiréticos, antibacterianos y otros medicamentos, como también procedimientos fisioterápicos. Anaferon no se prescribía a los participantes del estudio que caían enfermos.

6.5. Evaluación de la inocuidad

La inocuidad del medicamento se evaluó en razón a las quejas subjetivas del paciente, los datos del examen clínico general, la ausencia de los efectos secundarios y las complicaciones. Todos los efectos indeseados observados por el paciente o el médico durante el estudio eran registrados en la tarjeta individual de registro.

6.6. Tratamiento estadístico de los resultados del estudio

La conclusión sobre la eficacia y la inocuidad del medicamento estudiado se hacía por el investigador en razón de todos los datos objetivos y subjetivos obtenidos durante el estudio. En el análisis de la eficacia se incluían solamente los datos de aquellos pacientes que habían recibido el curso íntegro de profiláctica con el medicamento estudiado. En el análisis de la inocuidad se incluían los datos de todos los pacientes que habían aceptado el medicamento estudiado por lo menos una vez.

Los datos se trataban estadísticamente y se comparó en el grupo principal y de control, para lo cual se usó el programa Statistica 6.0. y las tablas electrónicas MS

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

Excel 5.0. La veracidad de las diferencias entre los grupos comparados fue determinada por medio del criterio t-Student para las variables independientes.

7. Resultados y la discusión

7.1. La situación epidemiológica de la gripe en Rusia y San Petersburgo en invierno del año 2007

Según los datos del Centro Federal de la gripe y ERA del IE IIC de la gripe de la ARCM, la epidemia del año 2007 fue moderada por su intensidad y heterogénea respecto a los agentes patógenos, provocada sólo por 3 virus de la gripe, con circulación preponderante de los virus de los subtipos A (H3N2) y A (H1N1). El comienzo de la epidemia de la gripe en Rusia, en el invierno del año 2007 se registró en la segunda semana de enero entre los niños de edad preescolar, en algunas ciudades del Extremo Oriente, Siberia y en Vladikavkaz. En algunas ciudades y grupos de edad de la población, la duración de la epidemia osciló considerablemente. En promedio, en las ciudades, era mayor en los niños de 3-6 años y se compuso de 8,6 semanas, aproximadamente igual fue en los niños de 0 a 2 años de edad y en los colegiales - 6,5 semanas, en promedio. En la población de 15 años de edad y mayor y en la población en general este parámetro se compuso de 4,3 y 4,6 semanas.

Según la Dirección Territorial del Servicio Federal Rospotrebnadzora en San Petersburgo el aumento de la enfermedad comenzó en la semana del 29 de enero - 04 de febrero 2007 y continuó hasta el 01.04.07 (Tabla 1, figura 1). Así, tanto como en toda Rusia, en primer lugar, en el proceso epidémico estuvieron envueltos los niños de edad preescolar y escolar. En el laboratorio de la variabilidad de evolución de los virus de la gripe del IE IIC de la gripe, en San Petersburgo, en el invierno 2006-2007 fueron reproducidos 102 virus de la gripe de los niños y adultos enfermos, de éstos, 48 virus fueron – A (H3N2), 46 virus – A (H1N1) y 8 virus tipo B

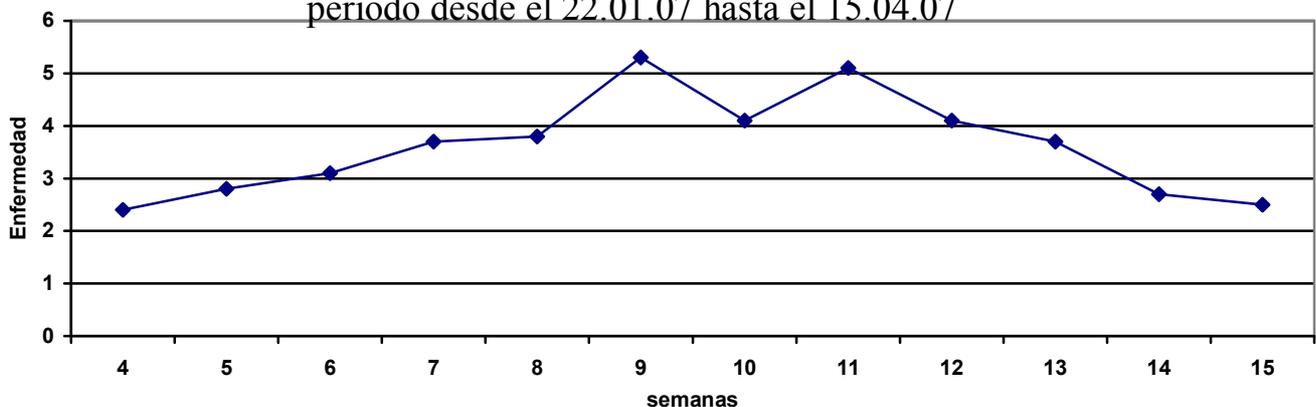
Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

Tabla 1

El índice de enfermedad de la gripe y las ERA en San Petersburgo desde el 01.01.07 hasta el 09.04.2007.

Año 2007		Los grupos de edad									
Nº de semana	Índice de enfermedad por semana	0-2		3-6		7-14		15 y mayores		En total	
		N total	por 1000	N total	por 1000	N total	por 1000	N total	por 1000	N total	por 1000
1	01.01-07.01	1347	12,3	1200	9,0	955	2,9	1374	0,3	4845	1,1
2	08.01-14.01	4941	45,1	4043	30,2	3751	11,3	9251	2,3	21996	4,8
3	15.01-21.01	3874	35,4	3903	29,2	4438	13,3	9028	2,2	21243	4,6
4	22.01-28.01	4184	38,2	4609	34,4	5561	16,7	9863	2,4	24217	5,3
5	29.01-04.02	4813	43,9	5418	40,5	7544	22,6	11456	2,8	29231	6,3
6	05.02-18.02	4832	44,1	5563	41,6	8447	25,4	12602	3,1	31451	6,8
7	12.02-18.02	5093	46,5	5643	42,2	8412	25,3	15018	3,7	34166	7,4
8	19.02-25.02	4822	44,0	5562	41,6	7587	22,8	15251	3,8	33222	7,2
9	26.02-04.03	6063	55,4	7092	53,0	9725	29,2	21501	5,3	44381	9,6
10	05.03-11.03	4689	42,8	5866	43,2	7824	23,5	16516	4,1	34895	7,6
11	12.03-18.03	5980	54,6	7331	54,8	9238	27,7	20582	5,1	43131	9,4
12	19.03-25.03	4829	44,1	6145	45,9	6747	20,3	16354	4,1	34075	7,4
13	26.03-01.04	4402	40,2	5536	41,4	4023	12,1	14662	3,6	28623	6,2
14	02.04-08.04	3938	35,6	4571	34,1	4094	12,3	10872	2,7	23440	5,1
15	09.04-15.04	3838	35,0	4440	33,2	4431	13,3	10197	2,5	22907	5,0

Figura 1. El índice de enfermedad de la gripe y las ERA en San Petersburgo por 1000 pobladores entre las personas de 15 años y mayores en el periodo desde el 22.01.07 hasta el 15.04.07



Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos**7.2. Contingentes observados**

Los medicamentos se aplicaron en los jóvenes de 18-20 años de edad. Bajo observación se encontraban 95 personas que tomaban el medicamento de la serie K040106 (Anaferon) y 92 que tomaban el medicamento de la serie K030106 (placebo), el número total observado fue compuesto por 187 personas. Todos los pacientes correspondían a los criterios de inclusión / exclusión del estudio.

7.3. Resultados del estudio

Antes de comenzar la administración de los medicamentos, los parámetros de la enfermedad de las IRAV en ambos grupos no se distinguieron sustancialmente se compusieron de 7,4 y 8,7, respectivamente, en los grupos de Anaferon y placebo (Tabla 3).

Los resultados del examen de IF han mostrado que en los plazos indicados, en la colectividad circularon principalmente los virus de etiología no gripal. Después de culminar un curso profiláctico de 3 meses de administración de los medicamentos, el número de personas en el grupo de Anaferon resultó en 1,25 veces menos (29,6%) que en el grupo de placebo (37,0%). El número general de detecciones positivas en el grupo de Anaferon fue menor en 1,6 veces en comparación con el grupo de placebo (29,6% y 48,0%). Estos datos se pueden apreciar como resultado del efecto al tratamiento de Anaferon en el nivel de infección.

Los resultados del estudio serológico (IHA) de las pruebas de sangre tomadas a las personas observadas antes de comenzar la realización del curso profiláctico, mostraron la presencia de altos títulos de anticuerpos a los 3 virus de la gripe en la mayoría de personas. Así, los títulos de anticuerpos protectores al virus de la gripe A (H1N1) en los primeros sueros fueron detectados en 90,2%, al virus A(H3N2) – en 60,8%, al virus de la gripe B – en 84,3% de las personas examinadas. El número de personas con el aumento, a 4 veces, de los títulos de anticuerpos a los virus de la gripe A(H1N1), A(H3N2) y B, en los sueros tomados después de terminar el

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

tratamiento con los medicamentos fue insignificante. En el grupo que tomaba Anaferon, las seroconversiones se notaron solamente en 2 personas (2,1% al virus de la gripe B), entre los que tomaban placebo las seroconversiones fueron notadas en 7 personas (7,6%), e.d. 3,6 veces más a menudo (Tabla 2).

Según el AIE, en el grupo de placebo también se notó 3,1 veces más de seroconversiones a los virus de la gripe. En 3 personas del grupo de placebo se registró la infección mixta – en dos personas circulaba al mismo tiempo el virus de la gripe A(H3N2) y B, en uno – los virus A(H1N1) y B. En el grupo de Anaferon las infecciones mixtas, según el IHA no eran registradas. Estos datos correspondieron por completo con los resultados obtenidos junto al planteamiento de la reacción AIE.

Los datos obtenidos testimonian el descenso del nivel de infección en la colectividad bajo el tratamiento profiláctico con Anaferon.

En cuanto a la circulación de los virus de etiología no gripal, no se notó semejante conformidad.

Tabla 2

Los resultados del examen serológico (IHA, AIE) de las personas que tomaban Anaferon con el objetivo profiláctico (desde el 31.10.06 hasta el 12.02.07)

Medicamento, número de personas		Número de personas con el aumento de 4 veces los títulos de Ac a los virus de la gripe			
		A(H1N1)	A(H3N2)	B	En total
IHA					
Anaferon n=95	N total	0	0	2	2
	por 100	-	-	2,1	2,1
Плацебо	N total	2	1	4	7

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

n=92	por 100	2,2	1,1	4,3	7,6
AIE					
Anaferon n=95	N total	0	0	2	2
	por 100	-	-	2,1	2,1
Placebo n=92	N total	1	1	4	6
	por 100	1,1	1,1	4,3	6,5

Los resultados de la observación clínico-epidemiológica han mostrado que durante un curso de 3 meses de profiláctica en el grupo de Anaferon cayeron enfermas 19 personas (20,0%), al mismo tiempo en el grupo de placebo se registraron 27 casos de enfermedades (29,3%).

Se determinó el índice de eficacia y el coeficiente de eficacia epidémica. El índice de eficacia (IE) muestra, en cuantas veces la enfermedad entre las personas que tomaban el medicamento estudiado (a) fue menor a la enfermedad entre las personas que tomaba placebo (b): $IE = b/a$. El coeficiente de eficacia epidémica (el parámetro de seguridad) testimonia qué porcentaje de personas que tomaron el medicamento estudiado está protegido de las enfermedades y está determinado por la fórmula (2):

$$C = \frac{100(b-a)}{b} \%$$

Junto al tratamiento con Anaferon, el IE fue compuesto por 1,5 (e.d. el medicamento contribuyó al descenso de la frecuencia de surgimiento de las enfermedades en 1,5 veces), el CE fue igual a 33,3 (Tabla 3).

En los 2 meses posteriores de observación después de culminar la administración de los medicamentos, la diferencia en los parámetros de la enfermedad se conservó en el mismo nivel. En el grupo de Anaferon se enfermaron 21 personas (22,1%), en el grupo de placebo – 30 personas (32,6%), el IE se mantuvo igual a 1,5. Los datos obtenidos testimonian un positivo efecto

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

profiláctico moderado después del tratamiento con Anaferon. Un análisis más detallado del índice de enfermedad de la gripe y las ERA se muestra en la tabla 4, donde todos los casos de la gripe y las ERA durante la profiláctica están distribuidos por meses.

Tabla 3

Índice de enfermedad de la gripe y las ERA entre las personas que tomaron el curso profiláctico de Anaferon, por períodos (31.10.2006-12.04.2007)

Medicamento	Número de personas observadas	El índice de enfermedad de la gripe y las ERA por períodos										
		antes		Durante el tratamiento (31.10.06-12.02.07)			2 meses después de culminar el curso profiláctico (13.02 -12.04.07)			Por todo el período de observación (31.10.06-12.04.07)		
		abs.	por 100	abs.	por 100	IE	abs.	por 100	IE	abs.	por 100	IE
Anaferon	95	7	7,4 ± 2,6	19	20,0 ± 4,1	1,47	21	22,1 ± 4,25	1,5	40	42,1 ± 5,06	1,47*
Placebo	92	8	8,7 ± 2,9	27	29,3 ± 4,7	-	30	32,6 ± 4,88	-	57	62,0 ± 5,06	-

Nota: * la diferencia entre los grupos es confiable cuando $p < 0,05$

Tabla 4

El índice de enfermedad de la gripe y las ERA durante la profiláctica con Anaferon, por meses (31.10.2006-12.02.2007 r)

Medicamento, Número de personas en el grupo	El índice de enfermedad por meses				En total	
	noviembre	diciembre	enero	febrero		
Anaferon n=95	abs.	7	1	2	9	19
	por 100	7,4	1,05	2,1	9,5	20,0±4,1
	IE	<1,0	1,0	4,7	1,4	1,5

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

Placebo n=92	abs.	5	1	9	12	27
	por 100	5,4	1,1	9,1	13,04	29,3±4,7

En la tabla 5 está reflejada la duración del transcurso de la enfermedad durante la profiláctica. En las personas que cayeron enfermas y que recibieron Anaferon con el objetivo profiláctico, la duración media de la enfermedad fue compuesta por 8,1 días-cama, en el grupo que recibió placebo, este parámetro fue compuesto por 9,7 (Tabla 5). Así el tratamiento profiláctico de Anaferon permitió reducir la duración media de la enfermedad en 1,6 días, en comparación con placebo. Como ya fue notado antes, los enfermos durante la enfermedad no tomaban Anaferon con el objetivo terapéutico.

Además de la frecuencia del surgimiento de la gripe y las IRAV y su duración, también se evaluaba la gravedad del transcurso de la enfermedad. En el grupo de Anaferon se notaron 8 casos (8,4%) con complicaciones (la bronquitis, la angina, la sinusitis). Entre las personas que tomaban placebo, este parámetro se compuso de 10,8%, e.d. supero en 1,3 veces al valor del grupo de Anaferon (Tabla 6).

Tabla 5

La duración del transcurso de la gripe y las ERA en las personas que tomaron Anaferon con el fin profiláctico (octubre de 2006 - febrero de 2007)

Medicamento	Número de observados	Número de enfermos	La duración de la enfermedad en días													Número total de días sin capacidad de trabajo	Duración promedio de la ausencia de la capacidad de trabajo
			4	5	6	7	8	9	10	11	13	14	15	19	25		
Anaferon	95	19	0	0	1/6	6/42	6/48	3/27	2/20	1/11	0	0	0	0	0	154	8,1 diferencia en días -1,6

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

Placebo	92	27	1/4	2/10	5/30	4/28	4/32	0	3/30	2/22	1/13	1/14	1/15	2/38	1/25	261	9,7
----------------	----	----	-----	------	------	------	------	---	------	------	------	------	------	------	------	-----	------------

Tabla 6

La frecuencia de las complicaciones de la gripe y las IRAV durante la profiláctica con Anaferon (octubre de 2006 – febrero de 2007)

Medicamento	Número de personas observadas	Las complicaciones de la gripe y las ERA		Incluyendo				
		Número abs. (por 100)	IE	La angina	La bronquitis	La rinitis	La sinusitis	La agudización de la tonsilitis crónica.
Anaferon	95	8 (8,4)	1,3	3	1	1	2	1
Placebo	92	10 (10,8)	-	4	2	2	2	0

Así, Anaferon se ha dado a conocer como un medicamento con acción antivírica, acelerando el proceso de curación y obstaculizando la asociación de la infección secundaria.

7.4. Evaluación de la inocuidad

Todas las personas que tomaron el medicamento con el objetivo profiláctico, notaron su buena tolerancia, sus propiedades organolépticas, la ausencia de reacciones colaterales y alérgicas, así como también la ausencia de las quejas de los trastornos de las funciones del tracto gastrointestinal y otros sistemas del organismo.

8. Conclusiones

1. La situación epidemiológica de la gripe y otras IRAV en San Petersburgo en el invierno del año 2007 se caracterizó por la corriente monótona, el bajo

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

nivel del índice de enfermedad entre la población adulta y la heterogénesis de la población de los agentes patógenos circulantes.

2. Los datos del examen serológico (IHA, AIE) testimonian la reducción de la circulación de los virus de la gripe y el descenso del nivel de infección entre las personas que tomaron Anaferon, en comparación con los pacientes que tomaron placebo.
3. Se mostró que el curso profiláctico de 3 meses con Anaferon contribuyó al descenso de la frecuencia del surgimiento de la gripe y las ERA en 1,5 veces, en comparación con placebo, tanto durante la administración del medicamento ($p > 0,05$), así como por todo el período de observación ($p < 0,05$).
4. El tratamiento profiláctico con Anaferon contribuyó a un transcurso más leve de la enfermedad en caso de su surgimiento, como también a la reducción de la frecuencia de las formas complicadas (en 1,3 veces), el acortamiento promedio de la duración de la enfermedad (en 1,6 días), en comparación con los parámetros correspondientes del grupo de placebo.
5. Durante la realización de las pruebas clínico-epidemiológicas en invierno de 2006-2007 se reveló la buena tolerancia, las cualidades organolépticas satisfactorias, la ausencia de reacciones colaterales y alérgicas, tanto como las quejas del trastorno de las funciones del tracto gastrointestinal y otros sistemas del organismo de la persona sometida a prueba con el medicamento Anaferon.

9. Recomendaciones

El medicamento sometido a prueba, Anaferon, usando 1 pastilla al día durante 3 meses en la colectividad organizada de adultos ha mostrado su buena tolerancia, la ausencia de los efectos secundarios y la satisfactoria eficacia profiláctica que permite recomendarlo para la profiláctica de la gripe y las ERA durante el aumento epidémico o estacional del índice de enfermedad entre los adultos.

El investigador responsable:

Dirigente del laboratorio de de pruebas de los nuevos _____

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

medios de defensa contra las infecciones víricas, D.M.Sc. El ejecutor responsable:	_____	Erofeeva M.K.
colaborador científico principal del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas, Ph.D.	_____	Maksakova V.L.
Los ejecutores:		
colaborador científico experto del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM, Ph.D.biol.	_____	Kolyvanova I.L.
colaborador científico del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM	_____	Pozdnjakova M.G.
colaborador científico del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM	_____	Nikolaeva V.M.
auxiliar de laboratorio-investigador del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM	_____	Lyubomirova T.N.
Médico-terapeuta	_____	Weber V.E.
colaborador científico experto de la sección de infecciones víricas respiratorias en los niños del IE IIC de la gripe de la ARCM, Ph.D.	_____	Golovacheva E.G.
colaborador científico experto del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM	_____	Vojtsehovskaja E.M.
colaborador científico experto del laboratorio de pruebas de los nuevos medios de defensa contra las infecciones víricas del IE IIC de la gripe de la ARCM	_____	Amosova I.

LITERATURA

1. Belousov Y.B. Planificación y realización de los estudios clínicos de los medicamentos. – M., 2000.
2. Belyakov V.D., Semenenko G.A., Shraga M.K. Introducción a la epidemiología de las enfermedades infecciosas y no infecciosas del humano. M. Medica, 2001. – p.262.

Estudio doble ciego aleatorio placebo controlado de la eficacia profiláctica del medicamento anaferon junto a la gripe y otras IRAV en los adultos

3. Orden del MS de la Federación Rusa № 266 de 19.06.2003 «Reglas de la práctica clínica en la Federación Rusa».
4. Osidak L.V., Afanaseva O.I., Obraztsova E.V. y otros. Lo nuevo en profiláctica y terapia de la gripe y las IRAV en los niños. // Médico de cabecera. – 2003. – №2. – p. 75-76.
5. Epstein O.I., Belskiy Y.P., Sherstoboev E.Y. y otros. Mecanismos de las propiedades inmunológicas de los anticuerpos potenciados al interferon-gamma humano. // Boletín experimental de biología médica – 2001. – suplemento 3. – p.34-36.
6. Epstein O.I. Farmacología de las dosis ínfimas de anticuerpos a los reguladores endógenos de las funciones. Disertación... Dr. en ciencias médicas. – Tomsk, 2003.