

# **CLINICAL OVERVIEW**

# Клинический обзор

Название препарата:

Ларифан 2,5 mg/2ml раствор для инъекций

Активное вещество: *Lariphanum*

*(Acidum ribonucleinicum duplicatum)*

Фирма заявитель:

**ООО «Ларифан», Латвия**  
**(SIA „Larifans” Latvija)**

Обзор подготовил:

**Янковскис Станислав Казимирович, М.Д.,**  
ассоц. профессор каф. фармакологии  
Рижского университета имени Страдыня

Рига, Dzirciema 16, LV 1007

**Рига, 2009**

## Содержание

	Стр.
1. Общая характеристика препарата	3
2. Обзор биофармацевтический	4
3. Обзор клинической фармакологии	4
4. Обзор об эффективности	5
5. Обзор об безопасности	18
6. Сравнительная оценка риска и выгоды	20
7. Литература	21
8. Сведения об эксперте	24

## 1. Общая характеристика препарата

### Название препарата::

Ларифан раствор для инъекций 2,5 mg/2ml

**Терапевтическая категория:** противовирусное и иммуномодулирующее средство

**Качественный и количественный состав:** Acidum ribonucleinicum duplicatum

В одном флаконе в 2 мл содержится 2,5 мг активного вещества

**Лекарственная форма:** раствор для инъекций во флаконах

**Вспомогательные вещества:** натрия хлорид, вода для инъекций

Данный обзор относится к клиническим свойствам препарата „Ларифан 2,5mg/2ml” раствор для инъекций, который как активную составную часть содержит двуспиральную рибонуклеиновую кислоту природного происхождения.

Препарат „Ларифан 2,5mg/2ml”раствор для инъекций зарегистрирован в Латвии 29.04.2004 года под N. 04-0230 и перерегистрирован в 2009 году. В послерегистрационном периоде изготовлено и сдано в реализацию 6712 инъекционных доз, одному больному на курс лечения предусмотрено 4 дозы. Больным с вторичным иммунодефицитом, а также при лечении рецидивирующей герпес инфекции курс лечения можно повторить через один или несколько месяцев. Ознакомившись с подготовленным периодическим отчетом о безопасности препарата (PSUR), констатирую, что не было решений на остановку регистрации или запрета на распространение препарата по поводу безопасности. Также не было оснований для изменения рекомендованной дозы или схемы курсового лечения. Не получено сообщений о нежелательных побочных явлениях.

Из выше изложеного вытекает, что препарат „Ларифан 2,5mg/2ml раствор для инъекций” не является к данному моменту новым веществом или комбинацией новых веществ подлежащих внедрению.

Показаниям к применению препарата „Ларифан 2,5mg/2ml раствор для инъекций” являются следующие состояния: рецидивирующая герпес инфекция различной локализации, а также состояние вторичного иммунодефицита любого происхождения, в том числе вызванного вирусными инфекциями или противоопухолевыми средствами. Последнее определяет целесообразность его применения у онкологических больных.

В препарат включенное активное вещество является препаратом дсРНК природного происхождения получаемый из бактерий *Escherichia coli*, которые инфицированы бактериофагом. По химическому строению это двуспиральная рибонуклеиновая кислота (дсРНК).

### Общая характеристика активного вещества

Ларифан - это двуспиральная рибонуклеиновая кислота, получаемая биотехнологическим путём из бактерий *Escherichia coli*, инфицированных бактериофагом. Активным веществом ларифана является двуспиральная РНК (дсРНК). В обзоре приведенное описание биологических свойств относится только к данному препарату (и может не совпадать со свойствами других - синтетических и по химическому строению похожих препаратов нуклеиновых кислот), поэтому в тексте в дальнейшем применяется условное название - дсРНК-Ларифан.

Одной из основных характерных свойств дсРНК-Ларифан является его способность индуцировать образование интерферона в организме. Таким образом, действие препарата определяется индуцированным интерфероном, а также активностью самой молекулы дсРНК. То, что действие происходит посредством интерферона,

определяет широкий спектр противовирусного действия препарата (интерфероны, как известно, являются универсальными противовирусными препаратами). В экспериментальных системах чувствительными оказались многие вирусы, практически все, которые до сих пор изучались. Экспериментальные системы показали, что противовирусный спектр дсРНК-Ларифана очень широкий (вирус клещевого энцефалита, энцефаломиокардита, энцефаломиелиита лошадей, *Sindbis*, *Semiliki*, *rabies* и др. вирусы). Клинический опыт до сих пор показал выраженную противовирусную активность главным образом при герпес и папилломах, а также при инфекциях вызванных респираторными вирусами, в том числе гриппа.

ДсРНК-Ларифан применяется в онкологии. В экспериментальных моделях опухолей полученные данные показали замедление роста первичных опухолей под влиянием дсРНК-Ларифана, и особенно на метастазирование злокачественных опухолей. В онкологической клинике наблюдали убедительный терапевтический эффект при базалиомах, получены хорошие результаты при метастатических плевритах и перитонитах. Ларифан особенно перспективный для иммунотерапии при злокачественных новообразованиях, так как одновременно он является противоопухолевым средством и иммуномодулятором. ДсРНК-Ларифан активизирует первичный иммуногенез, который угнетен при онкопатологии. ДсРНК-Ларифан прямым воздействием активизирует Т-клетки, НК клетки, дает адьювантный эффект, а также активирует специфические нуклеарные энзимные системы. Имеются указания, что происходит регуляция экспрессии некоторых генов, которые имеют значение в реализации противоопухолевого иммунитета. Одновременно дсРНК-Ларифан влияет и на эффекторные клетки, усиливая HLA экспрессию и активируя CD8+ лимфоциты, таким образом увеличивая клеточные потенции иммунореактивности.

## 2. Биофармацевтический обзор

Предлагаемый регистрации препарат „Ларифан 2,5mg/2ml раствор для инъекций” предусмотрен для парентерального введения, поэтому не нужны исследования биоэквивалентности. Препарат „Ларифан 2,5mg/2ml раствор для инъекций” является оригинальным препаратом.

## 3. Обзор клинической фармакологии

### Фармакодинамика

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное и иммуностимулирующее средство

Ларифан - это двуспиральная рибонуклеиновая кислота природного происхождения, получаемая биотехнологическим способом из бактерий *Escherichia coli*, инфицированных бактериофагом. Ларифан имеет плеiotропную биологическую активность, как способность индуцировать интерферон, вызывать противовирусный, иммуномодулирующий, противоопухолевой и антимуtagenный эффекты. Интерферониндуцирующая активность Ларифана доказана как в исследованиях на людях, так и в опытах на различных видах животных. Динамика образования и титры индуцированного интерферона зависят от способа введения препарата. В плазме крови человека интерферон находят спустя 10 часов после введения ректальных суппозиторий Ларифана, после п/к и в/м инъекций максимальные титры обнаружены через 6-10 часов, после применения аэрозоля – уже через 2 часа. По ходу лечения больных рецидивирующим герпесом повышение титров альфа и гамма интерферонов отмечается после каждой инъекции. В смывах с конъюнктивы глаза человека, взятых через 4 часа после аппликации мази Ларифана, обнаружено выраженное повышение титра альфа

интерферона.

Ларифан, также как и интерферон, можно считать универсальным противовирусным средством, потому что тот прекращает репликацию вирусов на этапах общих для всех вирусов. Антивирусные эффекты ларифана установлены *in vitro*, а также и *in vivo*. Противовирусное действие Ларифана в клинике обнаружено при инфекциях, вызванных вирусами *herpes* (кератиты, аденовирусные кератоконъюнктивиты, вирусные заболевания кожи и слизистых различной локализации), при пролиферативных процессах, вызванных вирусами папилломы (бородавки, папилломы), при вирусных инфекциях дыхательных путей (грипп и другие респираторные инфекции, риниты). В случаях рецидивирующих герпетических инфекций достигается уменьшение числа рецидивов и длительные ремиссии.

Ларифан имеет противоопухолевую активность и обладает свойствами иммуномодулятора. У онкологических больных Ларифан оказывает положительное влияние на количественные параметры клеточного иммунитета, в особенности на эффекторное звено. Иммуномодулирующее действие выявляется при локальном и системном применении. При локальном применении Ларифан вызывает местный лимфоцитоз и повышение количества НК клеток. Ларифан в инъекциях увеличивает общее количество лимфоцитов и отдельных их субпопуляций ( $CD8^+$ ,  $CD16^+$  и  $CD38^+$ ), стимулирует цитотоксичность Т-лимфоцитов, активизирует макрофаги и стимулирует их фагоцитарную активность, повышает активность НК клеток, действует в качестве иммуноадьюванта.

### Фармакокинетика

Рибонуклеиновые кислоты в организме подвергаются воздействию рибонуклеаз, которые в природе широко распространены и легко расщепляют односпиральную РНК, и только в небольшой мере воздействуют на дсРНК. Однако специфически дсРНК расщепляет только рибонуклеаза III, которая присуща приматам, но её не находят в организме низших животных. Поэтому судьба дсРНК в организме животных и человека существенно отличается, и нет основания проводить изучение фармакокинетики ларифана на животных. В организме человека имеющаяся РН-аза III за короткое время расщепляет дсРНК до олигонуклеотидов, которые не отличаются от естественных метаболитов организма. Установлено, что неэкранизованная, свободная молекула дсРНК после контакта с сывороткой человека в течение первых часов расщепляется на низкомолекулярные фрагменты и теряет интерферониндуцирующую активность. Низкомолекулярным фрагментам нет характерной для дсРНК молекулы биологической активности и их невозможно отличить от естественных метаболитов организма.

## 4. Обзор эффективности

Обоснованием для регистрации инъекционного раствора ларифана служили результаты, полученные при его многоцентровом клиническом испытании в период с 1987 -1999 года. Клиническое испытание инъекционной формы ларифана организовал и координировал Институт Микробиологии Академии Наук бывшей ЛССР (позже Институт Микробиологии и вирусологии Латвии). Изучение проведено в 8 различных медицинских учреждениях на территории бывшей СССР и в Латвии. Медицинские учреждения, где проводились исследования, в то время являлись ведущими базами клинических исследований Фармкомитета. Практические наблюдения накоплены в периоде последних 20 лет.

## ОБЗОРНАЯ ТАБЛИЦА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Название медицинского учреждения	Время исследования	Количество больных
1. Кафедра кожных болезней 1 го Московского медицинского института	1989 г.	250
2. Кафедра дерматологии Киевского института усовершенствовании врачей	1989 г.	170
3. Клиническая больница «Гайльэзерс» и центр неврологии Университетской больницы им. П.Страдыня	1997 г.	400
4. Кафедра офтальмологии Латвийской Медицинской академии	1997 г.	120
5. Государственный центр туберкулеза и болезней легких	1990 г.	20
6. Латвийский онкологический центр	1987 г.	75
7. Кабинет иммунотерапии раковых заболеваний консультативной поликлиники Университетской больницы им. П Страдыня	1987 г. - 1999 г.	155
8. Государственный центр здоровья семьи	1996 г. - 1999 г.	188

### 1. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В КЛИНИКЕ КАФЕДРЫ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРВОГО МОСКОВСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА

Главной задачей исследования было оценить эффективность и надежность инъекционной формы ларифана у больных с диагнозом – рецидивирующая герпесвирусная инфекция.

#### **Изучаемый препарат**

Ларифан был произведен в институте Микробиологии А. Кирхенштайна при Латвийской Академии наук, лиофилизированная инъекционная форма произведена на экспериментальном заводе института Органического синтеза при Латвийской Академии наук. Ларифан фасуется по 10 мг в ампулы и лиофилизуется.

Препарат применяется для больных с диагнозом **рецидивирующая герпесвирусная инфекция**.

В исследование включены больные с тяжелыми формами герпесвирусной инфекции, у которых бывали частые рецидивы заболевания. Во время лечения Ларифаном пациенты не получали других противовирусных препаратов – ни общего, ни локального действия.

#### Схема использования Ларифана.

Препарат вводится в виде инъекций подкожно в дозировке 10 мг. Курс лечения – 4 дозы с трехдневными интервалами.

В исследование было задействовано 250 больных в возрасте от 25 до 52 лет, в том числе 115 мужчин и 135 женщин. Список больных с историями болезни и номерами амбулаторных карт см. в отчете Первого московского Медицинского института. Характеристика больных, включенных в исследование **до начала терапии** Ларифаном, следующая:

#### 1) деление больных по клиническому течению болезни

Количество больных	Частота рецидивов	Продолжительность ремиссий
13	непрерывно	без ремиссий
68	2 раза в месяц	несколько дней
81	1 раз в месяц	несколько недель
88	каждый второй месяц	1,5 месяца

2) у 142 больных рецидивы кроме локального процесса проявлялись также как **тяжелые изменения общего самочувствия** – лихорадка, повышенная температура тела, слабость, быстрая утомляемость, головная боль, региональная лимфаденопатия, ганглиониты, ганглиорадикулоневриты,

#### 3) Все больные с герпесвирусной инфекцией болели уже продолжительное время:

Количество больных	Продолжительность болезни до начала терапии ларифаном
122	6 месяцев – 3 года
96	3 – 10 лет
32	более 10 лет

#### 4) деление больных по локализации процесса:

Количество больных	Локализация процесса
138	Генитальный герпес
22	Район <i>gluteus</i>
54	лицо
36	диссеминированный герпес

**Критерии оценки эффективности** терапии Ларифаном - продолжительность очередного рецидива, тяжесть проявления, продолжительность ремиссий, тяжесть следующего рецидива, частота рецидивов.

Терапия Ларифаном начата на 1-3 день после появления первых симптомов, которые проявлялись:

локально – отёк и гиперемия, зуд, болезненность,  
общее – лихорадка, слабость, повышенная температура тела.

#### Анализ результатов

У 232 больных лечение ларифаном дало терапевтический эффект, у 18



больных эффекта не было.

Терапевтический эффект инъекций ларифана в течение курса лечения:

Инъекция Ларифана	Динамика объективных симптомов	Динамика субъективных симптомов	Время появления и стабилизации терапевтического эффекта
1.	Не появляются новые везикулы, начинают ссыхаться и регрессировать имеющиеся везикулы.	Исчезает болезненность, зуд на месте повреждения, уменьшается усталость, нормализуется температура тела	Клиническая симптоматика меняется в течение первых суток после инъекции
2.	Продолжается регрессия процесса	Субъективные жалобы незначительны	5-ый день после начала лечения
3.	В большинстве случаев процесс уже полностью регрессировал	Субъективных жалоб нет	9-ый день после начала лечения
4.	Рецидив уже полностью ликвидирован	Рецидив уже полностью ликвидирован	12-ый день после начала лечения, процесс полностью ликвидирован

Терапевтический эффект более выражен у больных, процесс заболевания у которых изначально был более тяжелым. **Продолжительность рецидивов**, которая до лечения составляла 5-20 дней, сокращается до 3-5 дней, у 232 больных рецидивы сократились в среднем в 2-3 раза

В последующие 6 месяцев наблюдения изменяется **частота рецидивов**, и соответственно удлиняются ремиссии.

Количество больных	Частота рецидивов
103	Рецидивов нет
129	Количество рецидивов уменьшилось в 2-3 раза*
18	Частота рецидивов не уменьшилась

\*Рецидивы, которые проявляются после лечения, протекают легче и короче в 2-3 раза.

Так как ларифан является индуктором интерферона, у больных, получавших ларифан, проверялся т.н. статус интерферона. Проверку проводили в Вирусологическом институте Медицинской Академии наук СССР. Проверка статуса интерферона, которая включает в себя как уровень интерферона в сыворотке крови пациента, так и функциональную активность лейкоцитов ( индуцируя интерферон в лейкоцитах человека в условиях *in vitro* с различными специфическими индукторами) подтвердила, что ларифан является активным индуктором интерферона и иммуностимулятором. О действии ларифана, как иммуностимулятора говорит также увеличение числа нормальных клеток-киллеров в сыворотке крови пациентов во время терапии

ларифаном. Упомянутые свойства лежат в основе механизма противовирусного действия ларифана.

Больные **контрольных групп** получали другие противовирусные препараты – ДНК-азу, виразол, бонафтон, хеленин. Результаты показали, что терапевтический эффект ларифана в группе превышает результаты, получаемые при применении вышеупомянутых препаратов.

**Побочные эффекты** проявляются у части больных в виде повышенной температуры, чаще всего после первой инъекции. У 23 больных температура повысилась до 39<sup>0</sup>С, у 9 была субфебрильной. Иногда температурная реакция появляется и после повторной инъекции, но позже больше не повторяется. Другие побочные эффекты не наблюдались.

**Безвредность и переносимость.** Все больные хорошо переносили инъекции ларифана, не было ни одного случая прерывания лечения из-за непереносимости препарата, не наблюдались аллергические проявления или жалобы со стороны внутренних органов. С целью подтвердить безвредность ларифана во время и после лечения были сделаны клинические и биохимические анализы. Ни в одном случае не были констатированы отклонения от нормы. Таким образом, исследования в клинике кафедры кожных и венерических болезней Первого Московского медицинского института подтвердили, что

1. Ларифан в виде подкожных инъекций в дозе 10мг 4 раза с трехдневным интервалом обеспечивает выраженный терапевтический эффект у больных с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией;
2. Препарат хорошо переносится. У некоторых больных наблюдается кратковременное повышение температуры тела;
3. Ларифан по своей терапевтической активности превосходит другие сравниваемые противовирусные препараты – ДНК-азу, виразол, бонафтон, хеленин.

## 2. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ ЛАРИФАНА НА КАФЕДРЕ ДЕРМАТОЛОГИИ КИЕВСКОГО ИНСТИТУТА УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

В соответствии с решением Фармакологического комитета министерства Здравоохранения СССР от 2 октября 1987 года на кафедре дерматологии Киевского Института усовершенствования врачей проводилось клиническое исследование производимого в Латвии противовирусного препарата – ларифана.

### Исследуемый препарат

Ларифан был произведен в институте Микробиологии А. Кирхенштайна при Латвийской Академии наук, лиофилизированная инъекционная форма произведена на экспериментальном заводе института Органического синтеза при Латвийской Академии наук. Ларифан фасуется по 10 мг в аппулы и лиофилизируется.

В исследование включены 170 больных с тяжелыми формами **рецидивирующей герпесвирусной инфекции.**

Количество больных	Частота рецидивов	Продолжительность болезни до начала терапии ларифаном
--------------------	-------------------	---

170	1 – 2 раза в месяц	До 8 лет
-----	--------------------	----------

**Предварительное лечение.** Предварительное лечение было малоэффективной. Больные получали индукторы интерферона (госипол, мегосин) и герпесополивакцину. Госипол и мегосин дали только кратковременный эффект, немного сократили продолжительность рецидивов, но не влияли на частоту рецидивов.

#### Схема использования Ларифана

Лиофилизированный препарат растворяли в 2 мл 0,5% раствора новокаина или 0,9% раствора NaCl и вводили подкожно в дозе 10 мг с интервалом в три дня. Во время исследования больные не получали другие противовирусные препараты (ни системического, ни локального действия)

Терапевтический эффект инъекций ларифана во время курса лечения:

Инъекция Ларифана	Динамика объективных симптомов	Динамика субъективных симптомов	Время появления и стабилизации терапевтического эффекта
1.	Прекратилось дальнейшее развитие процесса, началась регрессия высыпаний.	Исчезли местные и общие жалобы – зуд, болезненность, чувство жжения, усталость, слабость.	Клинические проявления изменяются в первые дни после инъекций
2.	После второй инъекции полная регрессия локального процесса.	Исчезли субъективные жалобы.	5-ый день после начала лечения
3.	Процесс полностью регрессировал	Субъективных жалоб нет	9-ый день после начала лечения
4.	Рецидив полностью ликвидирован	Рецидив полностью ликвидирован	12-ый день после начала лечения

#### Сравнение терапевтического эффекта изучаемого препарата с эффектом других противовирусных препаратов

Применяемый препарат	Влияние на продолжительность рецидива	Влияние на частоту рецидивов
Ларифан в инъекциях	Сокращает продолжительность рецидива, быстро ликвидирует объективные и субъективные жалобы.	Прекращает появление рецидивов или уменьшает их частоту
Мазь Госипола	Уменьшает продолжительность рецидива	Не влияет
Мазь Мегосина	Сокращает продолжительность рецидива	Не влияет
Герпес поливакцина	У части больных вызывает обострение процесса	

#### Побочные эффекты

У 34 больных после второй инъекции наблюдалось кратковременное повышение

температуры тела (до 38<sup>0</sup> С), которое легко переносилось и исчезло без применения дополнительных медикаментов. Другие побочные явления не наблюдались.

**Безвредность и переносимость.** Все больные хорошо переносили инъекции ларифана, не было ни одного случая прерывания лечения из-за непереносимости препарата, не наблюдались аллергические проявления или жалобы со стороны внутренних органов. В результате применения препарата не наблюдалось изменений гематологических показателей.

Таким образом на кафедре дерматологии Киевского Института усовершенствования врачей доказано, что подкожные инъекции ларифана вызывают выраженный терапевтический эффект в случаях рецидивирующей герпесвирусной инфекции и выраженный противорецидивный эффект. Препарат не токсичен и не вызывает побочных эффектов; по сравнению с левамизолом (декарис), который применяют для лечения дерматозов, эффект ларифана наступает быстрее и более выражен, курс лечения короче, переносимость лучше.

Результаты обоих вышеупомянутых клинических исследований Фармакологический комитет СССР признал убедительными. Специализированная экспертная комиссия по противовирусным препаратам при Фармакологическом комитете министерства Здравоохранения СССР рассмотрела результаты на заседании комиссии 6 марта 1991 года и утвердила результаты исследований и рекомендовала препарат для клинического использования.

### 3. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ ЛАРИФАНА В ЦЕНТРЕ НЕВРОЛОГИИ КЛИНИЧЕСКОЙ УНИВЕРСИТЕТСКОЙ БОЛЬНИЦЫ ИМ. П. СТРАДЫНЯ И В КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ «ГАЙЛЬЭЗЕРС» (6 И 7 ОТДЕЛЕНИЯ).

Исследование проводилось на основании решения заседания президиума Фармакологического и Фармакопейного комитета министерства Здравоохранения Латвийской Республики от 6 октября 1995 года.

Название клинического исследования «Исследование терапевтического эффекта инъекционной формы ларифана при вирусных инфекциях нервной системы». Фаза изучения: II – III.

#### А. Клиническое исследование в 7 Клинической Рижской городской больнице.

Исследование проводили профессор Г.Энья, заведующая 7 отделением доцент М.Годлевска и ответственный исполнитель Э.Крике.

**Исследуемый препарат:** ларифан в инъекциях. Ларифан вводится подкожно, доза 5 мг, в курсе 3 дозы. Вторую дозу препарата вводят через 24 часа после первой, третью – с трехдневным интервалом.

В исследование включены 120 больных в возрасте от 15 до 83 лет, в том числе 47 мужчин и 73 женщин.

Распределение больных по диагнозам:

Количество больных	Диагноз
44	<i>Varicella zoster</i> ганглионит и генерализованная форма
29	Клещевой энцефалит (лихорадочная и менингеальная форма)
47	Цитомегаловирусная (герпес) инфекция

Анализ результаты показывает, что у больных, которые употребляли ларифан,

клинический ход болезни был доброкачественнее по сравнению с пациентами, которые получали обычную стандартную терапию.

Диагноз	Положительные эффекты терапии ларифана по сравнению со стандартной терапией
Varicella zoster	Образование высыпаний остановлено, на 2-4 дня сокращается период высыпаний, значительно сокращается время лечения
Серозные менингиты, вызванные клещевым энцефалитом и цитомегаловирусом	Заметно ускоряется санация ликвора, быстро нормализуется температура тела, быстрее исчезает менингеальный синдром, ни в одном случае не было второй температурной волны.

У 112 больных под влиянием ларифана обнаружено выраженное повышение уровня интерферона в сыворотке крови.

Побочные эффекты: в 41 случаях инъекции ларифана вызвали кратковременное повышение температуры тела. Других побочных явлений не наблюдалось.

Был сделан вывод, что ларифан является значительным препаратом в лечении нейроинфекции вирусной этиологии.

#### **В. Клиническое исследование в центре неврологии клинической Университетской больницы им. П.Страдыня.**

**Исследуемый препарат:** Ларифан вводится в виде инъекций подкожно в дозе 5 или 10 мг. Курс лечения – 4 дозы с трехдневным интервалом.

Исследование проводилось с 280 больными в возрасте от 15 до 63 лет, в том числе 89 мужчинами и 191 женщинами.

Препарат вводился больным с различными вирусными менингитами, менингоэнцефалитами и в их результате возникшими вторичными очаговыми повреждениями нервной системы.

В течение исследования выяснилось, что для конкретного исследования выбрана неподходящая клиническая база. В неврологический центр, в основном, попадают пациенты, у которых острая фаза болезни, вызванная вирусами, прошла и уже образовались очаговые поражения нервной системы, которые дают различные неврологические симптомы без присутствия этиологического фактора – вируса. В связи с этим применение противовирусных препаратов является запоздалой и не может давать терапевтический эффект.

Клинические наблюдения с больными клещевым энцефалитом показывают, что эффект противовирусного препарата зависит от периода болезни.

Период болезни	Результат терапии ларифаном	Терапевтический эффект
Первая стадия	Понижается температура тела, не развивается вторая стадия болезни, санация ликвора происходит в среднем за 13 дней (в контроле 25-30 дней)	+
Вторая стадия	Температура понижается после первой или второй инъекции, уменьшаются или исчезают неврологические симптомы, болезнь не прогрессирует.	+
Асимптоматический интервал	Прогрессия болезни продолжается, развивается вторая стадия.	-
Выздоровление	Не влияет	-

Для иллюстрации приведены 3 случая, когда в центр поступали больные в острой фазе болезни и эффект терапии ларифаном был особенно выражен.

Больной	Диагноз	Клинический эффект (после 4 инъекций ларифана)*
Н.Б., 44 г.	Клещевой энцефалит в острой стадии с начальными симптомами очагового повреждения.	Резкое понижение температуры тела, исчезновение неврологических симптомов в течение первых суток.
А.Ф., 15 г.	Краснуха, менингоэнцефалит, кома, судороги, состояние критическое.	В течение трех дней выведен из критического состояния, полностью здоров через 3 недели.
А.П. 15 г.	Герпетический менингоэнцефалит, наступает атония, кома, судороги, состояние критическое.	В течение 4 дней выводит из критического состояния.

\* По оценке лечащего врача положительный терапевтический эффект дал именно ларифан, так как применяемая до этого стандартная терапия была неэффективна. Уровни интерферона в сыворотке крови после инъекций ларифана в этом исследовании также были повышены.

#### 4. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ ЛАРИФАНА В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ РСУ

Исследование проводили профессор Г.Лагановска, врач-офтальмолог К.Баумане

В исследование включены пациенты с кератоконъюнктивитами, вызванными вирусом *herpes simplex*.

Общее количество больных – 120 (от 19 до 47 лет), в том числе 92 мужчин и 28 женщины.

Больные, включенные в исследование, получили 0,2 мл 0,1% инъекцию ларифана субконъюнктивально 1 раз в день. За предыдущие три месяца перед началом терапии ларифаном, больные не получали никакой другой противовирусной терапии.

Контрольная группа 100 человек, которые 5 раз в день применяли 3% мазь ацикловира.

##### Результаты:

Группа больных	Результат лечения	Побочные эффекты
Исследуемая группа – инъекции ларифана	Очень быстрая эпителизация роговицы, в течение 1-2 дней.	Преходящее раздражение конъюнктивы
Контрольная группа – мазь ацикловира.	Эпителизация роговицы в среднем за 5 дней	Не наблюдаются

В данном исследовании ларифан был очень эффективным средством при лечении кератоконъюнктивита, вызванного *herpes simplex*, так как произошла эпителизация поврежденной роговицы, что важно для избежания поздних осложнений. Материалы опубликованы в Журнале Латвийских врачей в 1997 году.

#### 5. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ ЛАРИФАНА В ГОСУДАРСТВЕННОМ ЦЕНТРЕ ТУБЕРКУЛЕЗА И БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ

Ларифан в инъекциях проверялся на онкологических больных 4 стадии в Государственном центре Туберкулеза и болезней легких.

В исследование включены 20 больных в возрасте от 32 до 80 лет.

**Диагноз болезни** – метастатический экссудативный плеврит после

первичной бронхогенной карциномы:	13 больных
первичной карциномы грудной железы:	4 больных
карциномы яичников:	1 больной
мезотелиомы:	1 больной
гипернефромы	1 больной

Ларифан вводится интраплеврально в дозе 5 мг (иногда 10 мг). Частота введения зависит от интенсивности экссудации, так как препарат вводят во время аспирации экссудата. Обычно это 3-4 инъекции с недельными или месячными интервалами. Во время терапии ларифаном больные не получали других противораковых препаратов.

**Контроль** – больные, которым после аспирации экссудата вводились другие противораковые препараты или не вводилось ничего, и у которых интенсивность экссудации только усиливалась.

**Результаты** (опубликованы в Вестнике Латвийской академии Наук в 1997 г.)

У всех 20 больных после введения ларифана резко уменьшалось выделение жидкости в плевральную полость уже после первой инъекции. После 3-5 раз экссудация уменьшалась, заметно облегчая состояние больного, а также увеличивая продолжительность жизни у этих терминальных пациентов.

Группа больных	Клинический результат	Побочные эффекты
Больные, получавшие ларифан	Резко уменьшается объем экссудата, после нескольких инъекций экссудация прекращается. Увеличивается продолжительность жизни. В экссудате наблюдается повышение активности опухолевых лимфоцитов. Со временем в седименте экссудата не обнаруживаются злокачественные клетки.	Кратковременная температурная реакция в трех случаях. Других нежелательных побочных эффектов нет.
Больные, не получавшие ларифан (контроль)	Количество экссудата в плевральной полости увеличивается с каждым разом.	Не наблюдаются

Таким образом, интраплевральное применение ларифана у больных метастатическим экссудативным плевритом заметно облегчает общее состояние, улучшает качество жизни и увеличивает ее продолжительность. В основе наблюдаемого эффекта – активация иммунной системы (иммунокомпетентных клеток). Больные инъекции ларифана переносят хорошо, нежелательные **побочные эффекты** не наблюдались, за исключением кратковременной температурной реакции в 3 случаях.

## 6. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ ЛАРИФАНА В ЛАТВИЙСКОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ

**Главная задача исследования** – проанализировать **переносимость и безвредность** инъекций ларифана при многократном и длительном применении препарата. Исследование проводилось в 1987 – 1989 годах.

Общее количество больных – 75 больных в возрасте с 15 до 75 лет, 51 женщина, 24 мужчин.

В исследование включены онкологические пациенты со следующими диагнозами: рак молочной железы, меланома кожи, рак прямой кишки, злокачественные процессы другого характера (рабдомиосаркомы, остеосаркомы, рак поджелудочной железы, рак яичников, рак кишечника и др).

Больные получали инъекции ларифана в дозах 10 мг, 5 мг, реже 2,5 мг. Курс состоял из 4 инъекций, между которыми месячный интервал.

Оценивались побочные эффекты, показатели клинических и биохимических анализов.

Наблюдаемые побочные эффекты	Частота встречающихся побочных эффектов (в % от 508 введений)
Кратковременное повышение температуры тела до 37,2 – 38 °С (редко до 39 °С)*	4,3
Лихорадка	1,9
Головная боль	1
Понижение артериального давления (из 100 измерений)	1



Зуд	0,5
Высыпания	0,3

\* Температурная реакция не была связана не с серией препарата, не с дозой, не с кратностью инъекции. Она также не была связана с диагнозом или особенностями больного.

Побочные эффекты не кумулируются при повторных введениях препарата.

У 13 больных была проверена картина крови до и через 12-24 часа после инъекции ларифана.

Не наблюдалось разницы в числе эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, соотношении моноцитов и лимфоцитов, количестве гемоглобина.

Была анализирована группа больных меланомой, которые после радикальной операции длительно получали иммунотерапию, в том числе ларифан (или не получали химиотерапию).

В группе 14 больных, каждый больной получил 4 курса, состоявших из 4 инъекций (по одной каждую неделю). Разовая доза во время 1-3 курса составляла 5 мг, во время 4 курса – 2,5 мг. Между курсами интервал в 1,5 – 2 месяца, таким образом, общее время применения препарата составляет примерно 10 месяцев.

**Анализы**, взятые до начала лечения и после каждого следующего курса.

Показатель	Перед введением ларифана	После 1 курса	После 2 курса	После 3 курса	После 4 курса
Лейкоциты $10^3$	6,4	5,7	6,5	6,2	6,0
Лимфоциты $10^3$	1,4	1,35	1,3	1,2	1,2
Моноциты	350	280	300	280	340
Белок г/л	75	74	75	78	74
Холестерин мм/л	7,8	7,5	7,0	7,5	7,0
АЛАТ, един.	0,4	0,4	0,4	0,5	0,4
АСАТ, един.	0.3	0.3	0.3	0.3	0.27
Тимоловая реакция, един.	3,5	4,0	3,0	4,5	2,5
Реакция гиперчувствительности замедленного типа на антиген опухоли, мм	14	16	15	13	
Реакция гиперчувствительности замедленного типа на ПГА, мм	29	26	32	26	

Все проверенные параметры находятся в пределах физиологической нормы и не меняются во время длительного применения ларифана. Во время исследования одновременно были собраны наблюдения эмпирического характера о стабилизации онкологического процесса, а также о прямом антитуморальном влиянии.

**Результаты исследования** говорят о хорошей переносимости и безвредности

инъекций ларифана не только при кратковременном (применяя ларифан как противовирусный препарат), но и при длительном применении препарата. Серьезных и тяжелых побочных эффектов не наблюдалось.

**7., 8. ПРИМЕНЕНИЕ ИНЪЕКЦИЙ ЛАРИФАНА БОЛЬНЫМ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ И РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В КАБИНЕТЕ ИММУНОТЕРАПИИ РАКА КОНСУЛЬТАТИВНОЙ ПОЛИКЛИНИКИ КЛИНИЧЕСКОЙ УНИВЕРСИТЕТСКОЙ БОЛЬНИЦЫ ИМ. СТРАДЫНЯ И В ГОСУДАРСТВЕННОМ ЦЕНТРЕ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ**

В период с 1987 по 1999 год в кабинете иммунотерапии рака консультативной поликлиники клинической университетской больницы им. Страдыня и в Государственном центре здоровья семьи, иммунопрепараты, в том числе Ларифан и Ригвир, применялись для лечения сотен больных с подавленной иммунной системой. Среди этих больных много онкологических больных (155 больных), а также больные с другими диагнозами: сексуально-трансмиссивные заболевания (герпес инфекция, хламидиоз и др.), простатиты, мастопатии, оофориты, гнойные воспаления кожи и др. (188 больных). С этими больными преимущественно работала как иммунолог-консультант хабилитированный доктор медицины, заслуженный ученый и почетный член Латвийской Академии Наук Айна Мученице.

Были сделаны выводы, что:

- применяя ларифан, ни в одном случае не нужно было прерывать его употребление из-за непереносимости, которая не наблюдалась и при повторном и при длительном применениях ( в течении 2 лет). не наблюдались нежелательные побочные эффекты (температура, головная боль и т.д.)
- нет аллергических проявлений, а наоборот – противоаллергические эффекты
- длительное применение ларифана не вызывало у онкологических больных изменения гематологических и биохимических показателей.

## Выводы

1. Обнаружен терапевтический эффект Ларифана при рецидивирующей инфекции вирусом герпес. Более, чем у половины больных в течение 6 месяцев наблюдения рецидивов не было; рецидивы, которые появлялись после лечения, протекали легче и в 2-3 раза быстрее.

2. Инъекции Ларифана эффективны при раннем лечении нейроинфекций вирусной этиологии.

3. Ларифан в высшей проверенной дозе (10 мг), что в два-четыре раза превышает обычную терапевтическую дозу, у части больных, преимущественно после первой инъекции, вызывал пирогенную реакцию. Иногда температурная реакция появляется и после следующей инъекции, но позже не повторяется. Это прогнозируемое, нормальное свойство, характерное для двухниточной структуры РНК и по-видимому связана с индукцией пирогенных цитокинов. Пирогенная реакция наблюдается также у препаратов интерферона.

4. Ларифан в клинике использовался в разовых дозах 2,5 мг, 5 мг и 10 мг. Во всех этих дозах переносимость была хорошей. Ни в одном случае не нужно было прекращать применение инъекций из-за непереносимости, она также не наблюдалась при повторных курсах и при продолжительном применении (даже в течении 2 лет).

5. Препарат не только не вызывает аллергических явлений, но даже наоборот - обладает антиаллергическим действием.

6. Даже длительное применение Ларифана не вызывает изменения гематологических и биохимических показателей.

7. ДсРНК в организме подвержена действию рибонуклеазы III. Имеющаяся в человеческом организме РН-аза III в течении нескольких минут расщепляет дсРНК до олигонуклеотидов, неотличимых от обычных метаболитов организма.

8. У Ларифана в экспериментах на животных обнаружено умеренное эмбриотоксическое действие, тератогенность не обнаружена. Препарат нельзя применять во время беременности и кормления. Это указано в клинической информации.

9. Препарат «Ларифан 2,5мг/2мл раствор для инъекций» клинически изучен, данные исследований Ларифана всесторонне отражены в публикациях, о них сообщалось на международных симпозиумах и конгрессах, материалы исследований включены в материалы диссертаций.

## 5. Обзор безопасности

В клиническом обзоре для оценки препарата использованы литературные данные, полученные из медицинских научных журналов.

Просмотрены следующие материалы изданий:

- 1) *Proceedings of Latvian Acad. Sci. Section B*
- 2) Научные Статьи/ЛМА, медицинские базовые науки
- 3) Научные конференции РСУ
- 4) Журнал Латвийских врачей
- 5) *Medicine*,
- 6) *4-th Baltic Congress of Oncology, Tartu*
- 7) *The third Annual International Melanoma Research Congress, The Netherlands*
- 8) Российский Биотерапевтический Журнал, Москва
- 9) *1. Nordic- Baltic Oral Medicine Conferece, Malmo, Sweeden*
- 10) *Baltic Dental and Maxillo-facial Journal*
- 11) *2<sup>nd</sup> Baltic Scientific conference of Dentistry."*
- 12) *BIT Life Sciences 1st Annual World Summit of Antivirals, July 20-22, 2008, Kunming, China*

В вышеуказанных изданиях найдены публикации о применении ларифана и ларифан-содержащих продуктов. В этих публикациях приведены данные положительных клинических результатов применения, но не обнаружено ни одного указания на нежелательные побочные эффекты.

Проведя поиск в базах данных *Medline un Toxnet* по ключевым словам *Larifan* или *Acidum ribonucleinicum duplicatum*, не в одной из них не найдено указаний на специфические исследования по безопасности или на выявление вызванных ими нежелательных побочных эффектов.

Ознакомившись с подготовленным производителем периодическим отчетом о безопасности препарата (*PSUR*), констатирую, что не было решений на остановку регистрации или запрета на распространение препарата по поводу безопасности. Также не было оснований для изменения рекомендованной дозы или схемы курсового лечения. Производителем не было получено сообщений о нежелательных побочных явлениях.

Ларифан не рекомендуется применять совместно с интерфероном или другими препаратами цитокинов, потому что комбинированное применение может усилить появление побочных эффектов (повышение температуры, лихорадка, изменение артериального давления, головная боль); не рекомендуется применять совместно с кортикостероидами, потому что те могут подавлять действие ларифана. Об этом имеются соответствующие указания в информации о применении препарата.

Данные полученные в преклинических стандартных исследованиях о фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенности и токсическом влиянии на репродуктивность не указывают на особый риск для человека. Однако, результаты полученные в исследованиях репродуктивности на животных нельзя перенести в отношении человека, поэтому не рекомендуется препарат применять во время беременности и в период кормления грудью.

В редких случаях наблюдаются прогнозируемые побочные эффекты, которые по сущности могут быть связаны со специфическим действием дсРНК молекулы – с индукцией пирогенных цитокинов. Это кратковременное проходящее повышение температуры, реже наблюдается лихорадка, понижение артериального давления, головная боль, кожный зуд.

#### *Передозировка*

##### Острая передозировка

Большие дозы могли бы вызвать выраженные выше упомянутые побочные явления. В таком случае обосновано применение жаропонижающих средств для понижения температуры, а также показаны противогистаминные средства и вазотоники, если понижается артериальное давление. До сих пор сообщений о случаях передозировки не поступало.

Молекуле дсРНК присуща естественная пирогенность, и это не связано с наличием эндотоксина или другой примеси.

ДсРНК существенно не влияет на витальные физиологические функции - кровяное давление, дыхание, функцию печени и почек. Изучение токсичности повторных доз не выявило специфической токсичности для систем органов.

В исследовании фармакологических и токсикологических свойств ларифана участвовали ведущие институты в этой отрасли того времени бывшей СССР, и эта разработка была включена в темы Госплана. Результаты исследований регулярно докладывались на конгрессах и симпозиумах в бывшей СССР и на международном уровне. По материалам изучения ларифана защищены несколько докторских диссертаций. Таким образом, ларифан является фармакологически, токсикологически и клинически хорошо изученным препаратом.

## **6. Сравнительная оценка выгоды и риска**

Активное вещество предлагаемого для регистрации препарата является двуспиральная рибонуклеиновая кислота (дсРНК).

Препарат „Ларифан 2,5 mg/2ml раствор для инъекций” зарегистрирован в Латвии 29.04.2004 года под N. 04-0230 и перерегистрирован повторно в 2009 году.

Препарат в лекарственной форме „Ларифан 2,5 mg/2ml раствор для инъекций” применяется для коррекции различных состояний вторичного иммунодефицита и лечения вирусных инфекций.

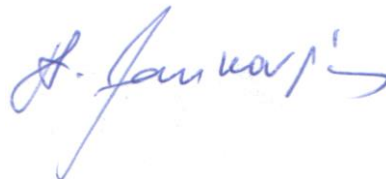
За период после регистрации препарата не было сообщений о нежелательных побочных реакциях, таких нет и в мировой научной литературе.

В литературе найдены публикации о иммуностимулирующем и противовирусном действии препарата в клинике, в то же время нет публикаций об отсутствии эффективности или об непереносимости лекарственной формы.

#### **Вывод**

Соотношение выгоды и риска для препарата „Ларифан 2,5 mg/2ml раствор для инъекций” производства SIA „Larifan” (Латвия) сохраняется положительным, и препарат рекомендуется для дальнейшего клинического применения в соответствии с утвержденной инструкцией. ,

**Янковскис Станислав Казимирович, М.Д.,  
ассоц. профессор каф. фармакологии  
Рижского университета имени Страдыня**



## 7. Литература

Отчёты и отзывы исполнителей (1 -3) и публикации (4 - 42)

1. Отчёт о клиническом изучении препарата «Ларифан» для подкожных инъекций Первый Московский медицинский институт 1989 г.
2. Отчёт о клиническом изучении препарата «Ларифан» Киевский институт усовершенствования врачей 1989 г.
3. Отзыв о клиническом исследовании инъекционной форме препарата Ларифан. Рига, хабилированный доктор медицинских наук, почётный член АН Латвии А.Муцениеце.
4. Г.Я.Фелдмане, А.Э.Дук, А.Х.Буйкис, В.П.Ложа, Ю.Б.Умбрашко Изучение токсикологических свойств индуктора интерферона – двухцепочечной РНК. Индукторы интерферона, Москва, 1982 г. 70 – 76.
5. Г.Я.Фелдмане, Ю.Б.Умбрашко, А.Х.Буйкис, А.Э.Дук, Л.Э.Полуэктова, Ж.П.Граудиня, В.П.Осе, В.П.Ложа Физико-химические и биологические свойства двухспиральной РНК – индуктора интерферона Вопросы вирусологии 1984. 4.463
6. Л.А.Камалян, Г.Я.Фелдмане, и др. О биологической активности дсРНК у больных раком шейки матки. В сборнике «Неспецифические стимуляторы в иммунотерапии опухолей», Рига 1985, 199 – 204.
7. Г.Я.Фелдмане, А.Э.Дук, Б.К.Кипена, Б.А.Попена. Биологические свойства двухспиральной РНК и переносимость его у онкологических больных. Изд. Томского Университета, Томск 1989. стр.88 – 90.
8. Р. Ж. Брувере, Г. Я. Фелдмане, Л. С. Глинкина, Р. Р. Гарклава, Б. Л. Кипена, С. В. Валейня. Изучение иммуномодулирующего действия ларифана на здоровых людей и больных раком молочной железой - Изучение индуктора интерферона - двухспиральной РНК в различных биологических системах. Рига, 1989 с. 152-158.
9. В.Д.Мейкшане, Р.Р.Гарклава, Г.Я.Фелдмане. Эффект применения ларифана для лечения больных папилломой гортани. В сборнике «Изучение индуктора интерферона – двухспиральной РНК в различных биологических системах» Рига 1989, 149 – 151.
10. Г.Я.Фелдмане, Б.К.Кипена, Б.А.Попена, А.Э.Дук. Клиническая безвредность и переносимость ларифана онкологическими больными. В сборнике «Изучение индуктора интерферона – двухспиральной РНК в различных биологических системах» Рига 1989, 141 – 147.
11. R. Brūvere, G. Feldmane, A. Dūks, J. Zariņa. A study of the immunomodulating action of a double-stranded RNA drug Lariphan. Proc Latv. Acad. Sci. 1991, Nr. 11, p. 120-124.
12. V. Loža, A. Dūks, V. Grabovska, J. Umbrāško, G. Feldmane. Modulation of the antiproliferative and antiviral effects of interferon by using double-stranded ribonucleic acids. Proc Latv. Acad. Sci. 1991, Nr. 12, p. 74-81
13. R. Bruvere, G. Feldmane, A. Duks, B. Kipena, J. Zarina. Local Immunomodulating Effects of Lariphan and Their Clinical Consequences in Patients with Metastatic Pleuritis. Baltic Immunologist Assembly Abstracts. Riga-Jurmala, 1991, p.13.
14. A. Duks, R. Bruvere, G. Feldmane, B.. Kipena, J. Zarina. The Biological Effects of Lariphan - an Immunomodulator of Natural Origin. - Medical Biotechnology, Immunization and AIDS. International Conference Abstracts. Leningrad, 1991, S 2-8

15. G. Feldmane, R. Bruvere, A. Duks, A. Buike. Lariphan - a Drug of Pleiotrope Action with Immunomodulatory Activity. - 1-st Immunological Congress of Latvia. Abstracts. Riga, 1991, p. 15.
16. R. Malickaite. Immunomodulation of the secondary immunodeficiencies. Dissertation for the Medical Science Doctor's degree. Heart Surgery Clinic of Vilnius University.
17. G. Feldmane, A. Duks, J. Zarina, R. Bruvere. Effects of Interferon Inducer in Patients with Metastatic Pleuritis. 8-th Internat. Congress of Immunology, August 23-28, 1992, Budapest, Hungary. Abstracts. 1992, p. 186, W-34/6.
18. Suržiks M., Dūks A., Djatlova N., Glazunovs E., Feldmane G., Timkovskis A. Larifāna un tā ekranizēto savienojumu ar polilizīniem izturība pret cilvēka seruma nukleāzēm. Antibiotikas un ķīmijterapija, 1993, N.7 (38):21-25
19. R. Brūvere, O. Heisele, Ā. Volrāte et al. A Study of the Immune State of the Patients during Zimozan, Lariphan and Rigvir Therapy. – Baltic Immunologic Society Meeting, Abstracts. 1995. p. 11.
20. G. Feldmane, J. Umbraško, Ā. Buiķe, V. Loža. LR patents Nr 10653
21. Dabiskās dubultspirāliskās ribonukleīnskābes, interferona induktora un modulatora iegūšanas paņēmiens. 1995. gada 20. augusts.
22. V. Loža, G. Feldmane. Biomodulatory functions of the double-stranded ribonucleic acids. Acta Medica Baltica 1996. v.3, p. 12-17.
23. V. Loža, M. Pilmane, R. Brūvere, G. Feldmane, Ā. Volrāte, V. Ose, F. Sundler. Double-stranded ribonucleic acids in cells during induced differentiation. Acta Medica Baltica 1996. v.3, p. 22-30
24. G. Feldmane, Ā. Volrāte, I. Logina, G. Lagonovska, J. Bikova, T. Mileiko. Antiviral activity of Lariphan - a double-stranded RNA: clinical studies. Xth International Congress of Virology, Jerusalem, Israel, 11-16 august, 1996, p. 196, Abstr. PW 32-28.
25. J. Berzinsh, I. Logina, I. Supe, G. Feldmane. Focal Neurological Syndromes in Tick-borne Encephalitis in Latvia. 2<sup>nd</sup> Nordic – Baltic Congress “Prevention in Focus”, Riga, Latvia 1996, 61.
26. G. Feldmane, A. Volrate, E. Krike, G. Enina, G. Laganovska, I. Logina, A. Zilevica. Clinical utility of an interferon inducer Lariphan. European Society for Clinical Virology Progress in Clinical Virology, Bologna, Itali, 1997, 203.
27. M. Godļevska, Ģ. Enina, G. Feldmane, E. Kriķe, Ā. Volrāte, J. Zariņa. The results of using the interferon inducer – Lariphan in treatment of viral infections of the nervous system. 2<sup>nd</sup> Baltic Congress of Neurology, Riga, 1997, 51.
28. G. Feldmane, R. Brūvere, Ā. Volrāte, J. Zariņa. The effect of Lariphan on the exudative processes in patients with metastatic pleuritis. - First International Meeting on Advances in the Knowledge of Cancer Management. June 28 to July 1, 1997. Abstracts. Viena, Austria, 1997, p. 74.
29. G. Feldmane, Ā. Volrāte, R. Brūvere. Lariphan - the product of natural origin for medicine. - International Conference "Natural Substances for Health and Beauty". Riga, 1997, p. 37.
30. R. Brūvere, G. Feldmane, M. Pilmane, Ā. Volrāte, V. Loža. Dubultspirāliskās RNS starpšūnu un iekššūnu saziņā. - Pasaules trešais latviešu ārstu kongress, Rīga, 1997. g. 25-28 jūnijs. Tēzes. 1997., lpp. 21.

31. O. Heisele, A. Ferdats, R. Brūvere, G. Feldmane, R. Petrovska. Altered expression of melanoma associated antigens by the immunomodulators rigvir and lariphan. - J. Tumor Marker Oncology, 1998, vol 13, No 2, p. 55.
32. Feldmane G., Chapenko S., Kozireva S., Volrate Ā., Murovska M. Antiviral effect of double-stranded RNA - Lariphan on HHV-8 production in virus producing cell culture. Abstract Book of XI th International Congress of Virology 9 - 13 August 1999. Sydney Australia p. 309 - 310.
33. R. Brūvere, M. Pilmane, G. Feldmane, Ā. Volrāte, V. Loža. Kinetics of Cell- Derived Double-Stranded Ribonucleic Acids During Differentiation. Analytical Cellular Pathology, 1999, Vol. 18, N 1, p. 16.
34. Ģertrūde Eniņa, Elita Kriķe, Māra Godļevska, Guna Feldmane, Ārija Volrāte Interferona induktora larifāna lietošanas rezultāti virusālas etioloģijas neirotinfekciju ārstēšanā. Latvijas ārstu žurnāls 2000., 7, 14.
35. R.Brūvere, M. Pilmane, G. Feldmane, Ā Volrāte, D. Pjanova, V. Loža. Intracellular double-stranded RNA structures stimulated by different stress factors. Proc. Latvian Acad. Sci. Section B, 2000, Vol. 54, N 1/2, p. 18-24.
36. G.Feldmane, S.Chapenko, S.Kozireva, Ā.Volrāte, M.Murovska Inhibitory effect of Lariphan – a double-stranded RNA on viral load in HHV-8 producing cell culture BCBL-1. ZRaksti / LMA, medicīnas bāzes zinātnes, 2001, pp.127-128.
37. D. Pjanova, R. Brūvere, Ā. Volrāte, G. Feldmane, N. Gabruseva, V. Loža. Double-stranded RNA induced by interferon in human cell cultures correlates with apoptosis Proc. Latvian Acad. Sci. Section B, 2002, Vol. 56, N 1/2, pp. 24-29.
38. R.Brūvere, G.Feldmane. Rigvir un Larifāns - jauni imūnpreparāti. Medicine, 2005. okt., 14
39. G.Feldmane. Jaunas tendences pretgripas preparātu izveidē. Medicine, 2005. nov. 21.
40. A.Muceniece, R.Brūvere, G.Feldmane, D.Venskus. Metodiskā norādes biopreparātu Rigvir, Larifāns lietošanai onkoloģijā un sekundāro imūndeficītu profilaksei. Medicine, 2006. jūnijs-augusts, 16-18.
41. R.Brūvere, G.Feldmane, A.Ferdats, O.Heisele, A.Muceniece, D.Venskus. Experience of adjuvant therapy for malignant melanoma using virus-derived biomodulators developed in Latvia. 4-th Baltic Congress of Oncology. Tartu, 2006, May 25-27. 148.
42. R.Brūvere, G.Feldmane, A.Ferdats, O.Heisele, A.Muceniece. Adjuvant immunotherapy with virus-mediated biomodulators developed in Latvia: experimental and clinical data. Melanoma Research V.16, Suppl.1, Sept 2006. Abstracts of the perspectives in melanoma X and the third Annual International Melanoma Research Congress, Noordwijk, The Netherlands S 33-34



## 8. Сведения об эксперте

### CURRICULUM VITAE

#### PERSONAL DATA

First name/ Last name: **Stanislavs Jankovskis**

Date and place of birth: June 18, 1949, District Daugavpils, Latvia  
Address/ Contact phone: home - Elisabetes Str. 27-7, LV-1010, Riga, Latvia,  
Phone + (371) – 67325791, mob. + (371)- 29645791  
office - Riga Stradins University, Faculty of Medicine,  
Dep. of Pharmacology; 16, Dzirciema Str., LV1007, Riga  
Phone + (371) - 67450708; 67613517

#### EDUCATION

Training course "Safety assesment of estrogen therapy", March, 2005 (Lisbon)  
ICH-GCP Training, Institute for Research & Development (Witten), IX, 2001  
3<sup>rd</sup> course for EU Preclinical Assessors, Copenhagen, October 1999  
2<sup>nd</sup> course for EU Preclinical Assessors, Lisbon, October 1998  
Training course in clinical pharmacology in Groningen Academic Hospital  
(Holland), August 1998  
Qualification advanced courses at the Sanct-Petersburga Medical Institute  
Childrenhospital (1984)  
Qualification training (with Board certification) in pulmonology at the Center  
for Tuberculosis Control in Riga (1974-1975)  
Qualification training (with Board certification) in internal medicine at Talsi  
district hospital (1973-1973)  
Graduated from the Riga Medical Institute, Faculty of Medicine (1966-1972)

#### ADDITIONAL EDUCATION

*Biomedical Research Ethics (Baltic Countries), Training in Otepää, (April, 2006)*  
*Ethics in Research, (Norway & Baltic Countries), Training, organized by Council  
Europa, Bioetics Divisin, Sigulda, September, 2002*  
Qualification training courses at the Latvian Academy of Science (with Board  
certification) on ISSO series 9000-9001 (October, 1996)  
Qualification training courses at the Latvian Academy of Science (with Board  
certification) in quality control system audit (November, 1996)

#### SCIENTIFIC DEGREE

Dr. med.(Ph D) - conferred on in 1977, thesis: "The pharmacological  
investigation of polymeric derivatives of tetracaine", worked out at RMI,  
defended at the 3-rd Medical Institute (Institute of Dentistry ) in Moscow (Russia)

#### ACADEMIC TITLE

Assoc. professor since 2008

#### WORK EXPERIENCE

Assoc. professor at Riga Stradins University (2008 - up to now)  
Docent at Riga Stradins University (1994-2008)  
Lecturer at RMI (1977-1994)  
Junior Research Associate at RMI (1975-1976)  
A head of the clinical-biochemistry laboratory of this hospital (1973-1974)

A therapist at the regional hospital of district Talsi (Latvia) (1972-1973)

#### SCIENTIFIC ACTIVITIES

Drug interactions, drug safety and efficacy. Participation in projects at CPMP Safety Working Party at EMEA (London, 1998-2000); participation in projects at PERF (PanEuropean Regulatory Forum) working group, 2000-2001 (London). Problem based pharmacology teaching (INDEPH international network- Groningen experience). Safety of estrogens containing medicinal products – clinical trial project. Biomedical Research, Biobizness, Clinical trials and Ethics. Participation in seminars in Sigulda, Riga (Latvia), Malmo (Sweden) organized by Nordic Council.

#### MEMBERSHIP IN PROFESSIONAL AND NONGOVERNMENTAL ORGANIZATIONS

Latvian Scientific society of pharmacology, Latvian Scientific society of toxicology, Latvian Independent Ethical Expert Comity for Clinical Trials. Presentations for professional physicians associations repeatedly: Latvian Family doctors Association, Latvian Dentistry Association, Latvian Pharmacy Association, Latvian Allergology Association, Latvian Dermatology Association, Latvian Peditry Association, Latvian Psychiatry Association, Latvian Gerontology Association.

#### PUBLICATIONS

More than 100 articles, 4 author's certificates, 10 patents, 5 rationalization proposals

#### KNOWLEDGE OF LANGUAGES

Latvian – native; Russian, English and German – completely.

#### ADDITIONAL INFORMATION

Skills: Familiar with MS Windows & Excel; driving licence (categories: B) since 1976

March, 2009