

Применение сверхмалых доз антител к гамма-интерферону в лечении и профилактике вирусных инфекций

А. Н. ВАСИЛЬЕВ, С. А. СЕРГЕЕВА, М. В. КАЧАНОВА, С. А. ТАРАСОВ,
У. В. ЕЛФИМОВА, Ю. Л. ДУГИНА, О. И. ЭПШТЕЙН

Институт доклинической и клинической экспертизы лекарственных средств Научного центра экспертизы средств медицинского применения, Материа Медика Холдинг, Москва

Use of Ultralow Doses of Antibodies to Gamma-Interferon in the Treatment and Prophylaxis of Viral Infections

A. N. VASILYEV, S. A. SERGEEVA, M. V. KACHANOVA, S. A. TARASOV, U. V. ELFIMOVA, YU. L. DUGINA, O. I. EPSTEIN

Institute of Preclinical and Clinical Investigation of Drugs, Scientific Centre of Investigation of Medical Products, Moscow.
Materia Medica Holding, Moscow

В настоящее время вирусные инфекции — ведущая причина заболеваемости во всем мире. Результаты проведенных клинических исследований доказывают эффективность и безопасность препарата сверхмалых доз антител к интерферону гамма-анаферон (лекарственная форма для детей — анаферон детский) — иммуномодулятора с противовирусной активностью, в лечении и профилактике широкого спектра вирусных инфекций (более 20 нозологий), вызываемых как РНК, так и ДНК содержащими вирусами. Высокая эффективность препарата и отсутствие нежелательных явлений, связанных с его приемом, делает анаферон препаратом выбора в лечении различных вирусных инфекций, в том числе у детей младше 1 года.

Ключевые слова: анаферон, анаферон детский, сверхмалые дозы антител к гамма-интерферону человека, иммуномодулятор, противовирусные средства, вирусные инфекции.

Viral infections are at present the leading cause of morbidity in the world. The clinical trials of gamma-anaferon (pediatric formulation) in the treatment and prophylaxis of a great number of viral infections (more than 20 nosological forms) due to the RNA- and DNA-containing viruses demonstrated its efficacy and safety. Gamma-anaferon is an immunomodulator with antiviral activity containing ultralow doses of antibodies to interferon. The high efficacy of anaferon and no adverse effects allowed to consider it as the drug of choice in the treatment of various viral infections including those in children under 1 year.

Key words: anaferon, pediatric anaferon, ultralow doses of antibodies to human gamma-interferon, immunomodulator, antiviral agents, viral infections.

На сегодняшний день вирусные инфекции являются ведущей причиной заболеваемости во всем мире и, по прогнозам ВОЗ, в XXI веке роль инфекции в структуре общей заболеваемости будет только возрастать. По официальным статистическим данным, ежегодно в России регистрируется более 30 млн вирусных инфекционных заболеваний, причем вне учета остаются многочисленные легкие клинические и бессимптомные формы. Чрезвычайно актуальна проблема инфекционных заболеваний у детей (особенно первого года жизни): по данным ВОЗ, среди причин смертности у детей на долю инфекционных болезней приходится около 63%. Неудивительно, что именно противовирусные препараты занимают одно из первых мест среди наиболее интен-

сивно разрабатываемых в последние годы лекарственных средств.

Для противовирусной терапии в настоящее время применяются как химиопрепараты, действующие непосредственно на вирусы; так и иммуномодуляторы (в том числе индукторы интерферонов), корректирующие вирусопосредованные нарушения иммунитета. Наилучшие результаты в лечении вирусных инфекций достигаются при комбинации всего арсенала перечисленных выше средств.

В последнее время в лечении вирусных инфекций широко используют иммуномодуляторы. Спектр иммуномодуляторов постоянно расширяется (синтетические средства, интерфероны и их индукторы, витамины, гормоны, микроэлементы и др.). Наиболее перспективными препаратами являются индукторы интерферонов.

Индукторы интерферонов являются препаратами с комбинированным эффектом: этиотроп-

© Коллектив авторов, 2008

Адрес для корреспонденции: Москва, ул. Щукинская, д. 6. ИДКЭЛС.

ным и иммуномодулирующим. Они представляют собой весьма разнородное по составу семейство высоко- и низкомолекулярных природных (мегосин, кагоцел, ридостин и др.) и синтетических соединений (амиксин, полудан, неовир, циклоферон и др.), объединённых способностью повышать в организме образование эндогенного интерферона. Эффективность индукторов интерферонов показана при ряде вирусных заболеваний (ОРВИ, грипп, герпесвирусные инфекции, гепатиты).

К современному лекарственному средству, успешно сочетающему в себе как противовирусное, так и иммуномодулирующее действие, относится отечественный препарат на основе сверхмалых доз антител к гамма-интерферону (ИФН-у) человека — анаферон (лекарственная форма для детей — анаферон детский). Препарат оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие, стимулирует гуморальный и клеточный иммунный ответ. Повышает продукцию антител (включая секреторный IgA), активизирует функции Т-эффекторов, Т-хелперов (Тх), нормализует их соотношение. Повышает функциональный резерв Тх и других клеток, участвующих в иммунном ответе. В условиях вирусной инфекции индуцирует образование эндогенных «ранних» интерферонов (*a/fi*) и ИФН γ . Является индуктором смешанного Тх1 и Тх2-типа иммунного ответа: повышает выработку цитокинов Тх1 (ИФН-у, ИЛ-2) и Тх2 (ИЛ-4, ИЛ-10), нормализует (модулирует) баланс Тх1/Тх2 активностей. Повышает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов. Снижает концентрацию вируса в пораженных тканях. Обладает антимутационными свойствами.

В настоящей статье представлен обзор результатов клинических исследований эффективности и безопасности анаферона в лечении и профилактике вирусных инфекций.

Профилактическая и/или лечебная эффективность и безопасность препарата изучена в отношении широкого спектра инфекций (более 20 нозологий) в ходе контролируемых рандомизированных клинических исследований, проведенных в ряде ведущих медицинских учреждений страны (ГУ НИИ гриппа РАМН, ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, ГОУ ВПО ММА им. И. М. Сеченова, ФГУ НИИ детских инфекций Росздрава, ГНЦ Институт иммунологии ФМБА, ГОУ ВПО ВолГМУ Росздрава, ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, ГОУ ВПО БашГМУ Росздрава, ГОУ ВПО СПбГПМА Росздрава и др.).

В проведенных исследованиях приняли участие более 2500 пациентов, абсолютное большинство из которых, в связи с высокой актуальностью вирусных инфекций именно в детской популяции, составляли дети в возрасте от 1 месяца до 17 лет (в том числе часто и длительно боле-

ющие, дети с бронхиальной астмой, сердечно-сосудистой патологией, ВИЧ-инфицированные и с перинатальным контактом с ВИЧ-инфекцией).

При исследовании лечебной эффективности анаферона пациенты включались в исследование в острый период заболевания, при наличии яркой клинической симптоматики. Препарат назначали по лечебной схеме (первые 2 часа по 1 таблетке каждые 30 мин, затем по 1 таблетке 3 раза в день, начиная с этого же дня) в сочетании с традиционной терапией. Длительность лечебной терапии составляла минимум 5 дней и варьировала в зависимости от типа вирусной инфекции и тяжести заболевания. Эффективность лечения оценивали по длительности основных клинических проявлений заболевания; у части пациентов исследовали показатели иммунного и интерфероновативного статуса.

При исследовании профилактической эффективности препарат назначали по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение всего эпидемического сезона. Профилактическую эффективность оценивали по влиянию препарата на частоту заболеваемости.

Клиническая эффективность и безопасность анаферона в лечении и профилактике самых массовых инфекций — острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп, оценивалась в рамках мультицентрового и 5 рандомизированных исследований, проведенных в ряде ведущих медицинских учреждений России.

Проведенные исследования показали, что анаферон обладает выраженной лечебной и профилактической эффективностью при гриппе и других ОРВИ у детей, в том числе первого года жизни. Анаферон повышает эффективность вакцинации против гриппа, при назначении его в предвакцинальный период, что проявляется в снижении заболеваемости и повышении титров специфических антител.

Следует отметить, что анаферон также эффективен и в отношении инфекций, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом, которые чаще других ОРВИ сопровождаются осложнениями со стороны нижних дыхательных путей, а также для лечения которых в настоящее время не существует средств специфической терапии.

Высокая безопасность, практически полное отсутствие противопоказаний и способность препарата сокращать количество бактериальных осложнений, позволяет эффективно применять анаферон в лечении вирусных инфекций у детей со вторичными иммунодефицитными состояниями, а также у детей с сопутствующей патологией. Так, уже имеется положительный опыт применения анаферона в профилактике ОРВИ у детей с ВИЧ-инфекцией — отмечено как снижение заболеваемости, так и уменьшение количества повторных ОРВИ по сравнению с контрольной группой.

Доказана эффективность анаферона в профилактике и реабилитации часто болеющих детей, относящихся к группе риска в связи со сниженным иммунитетом, применение препарата у которых позволяет существенно снизить респираторную заболеваемость и облегчить течение клинических симптомов ОРВИ.

Имеются достоверные доказательства эффективности анаферона в комплексе профилактики и лечения ОРВИ у детей с бронхиальной астмой. Включение анаферона в комплекс медикаментозной коррекции способствует уменьшению частоты приступов бронхиальной астмы и повышению качества ведения больных с атопией в эпидемиологически неблагоприятный период.

Клиническая эффективность анаферона в отношении герпесвирусных инфекций, относящихся к числу плохо контролируемых инфекций, была продемонстрирована в нескольких рандомизированных исследованиях. Доказана эффективность препарата в отношении 4 из 8 герпесвирусов, патогенных для человека. Применение анаферона способствует элиминации вируса простого герпеса при бессимптомном носительстве. Анаферон существенно сокращает длительность симптомов ветряной оспы (длительность лихорадки, появления новых высыпаний, зуда) и инфекционного мононуклеоза (длительность ангины, лимфоаденопатии и гепатолиенального синдрома), а также частоту бактериальных осложнений.

Анаферон хорошо сочетается со средствами специфической терапии герпесвирусных инфекций (ацикловир, валцикловир), комбинация с которыми эффективна в купировании общих и местных симптомов рецидивирующего генитального герпеса, терапии рецидивов офтальмогерпеса и терапии инфекционного мононуклеоза.

Эффективность анаферона в комплексной терапии острых кишечных вирусных инфекций (ОКВИ), вызванных калицивирусами, ротавирусами и коронавирусами, оценивали в рамках 3 рандомизированных контролируемых клинических исследований. Включение анаферона в стандартную терапию ОКВИ статистически значимо сократило длительность основных симптомов заболевания: лихорадки, диареи и рвоты. ОКВИ относятся к числу наиболее распространенных вирусных инфекций (после ОРВИ). В настоящее время, в связи с отсутствием средств специфической терапии, в основе лечения лежит только патогенетическая терапия, поэтому доказанная эффективность анаферона в отношении данных инфекций имеет большое значение для практической медицины.

Эффективность анаферона в профилактике инфекционных заболеваний нервной системы была показана на примере экстренной профилактики клещевого энцефалита, актуальность кото-

рого обусловлена высокой летальностью (около 20%). На фоне 21-дневного применения анаферона из детей основной группы, в отличие от группы сравнения (дети, получавшие противоклещевой иммуноглобулин с профилактической целью), не заболел ни один пациент. Кроме того, более чем на три порядка сократилось количество пациентов, у которых через месяц после укуса клеща выделялся антиген клещевого энцефалита. Таким образом, профилактическая эффективность анаферона в отношении клещевого энцефалита превосходит традиционную серопротективную профилактику.

Также имеется положительный опыт применения анаферона при следующих патологиях: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, псевдотуберкулез и иерсиниоз, коклюш, тубулоинтерстициальный нефрит, энтеровирусный и менингококковый менингит, а также при ОРВИ у детей с сопутствующей кардиологической патологией.

Проведенные исследования доказали высокую безопасность анаферона: нежелательных явлений, связанных с его приемом, не выявлено.

В ходе клинических исследований также показано положительное действие анаферона в условиях вирусной инфекции на интерфероновый статус, на содержание в периферической крови лимфоцитов различных субпопуляций, на выработку секреторного IgA слизистыми и на содержание IgE в сыворотке.

Таким образом, получены доказательства эффективности анаферона в отношении широкого спектра инфекций:

- грипп (вирусы гриппа А, В);
- ОРВИ (вызванные аденовирусом, респираторно-синцитиальным вирусом, коронавирусом, вирусом парагриппа, микоплазмой, а также при микст-инфекции); в том числе ОРВИ, осложненных стенозирующим ларинготрахеобронхитом;
- герпесвирусные инфекции (ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, хроническая рецидивирующая герпесвирусная инфекция, офтальмогерпес);
- острые кишечные инфекции вирусной этиологии (вызванные калицивирусом, коронавирусом, ротавирусом);
- и другие инфекции, в том числе бактериальные.

Наличие у анаферона не только выраженного противовирусного действия, но и иммуномодулирующей активности позволяет эффективно его использовать на фоне вторичных иммунодефицитных состояний, а также в лечении хронических инфекций, которые наиболее трудно поддаются лечению в связи с высокой изменчивостью вирусов-возбудителей и их способностью подавлять иммунный ответ.

Столь широкий спектр фармакологической активности анаферона свидетельствует о целесообразности дальнейших исследований его эффективности (анаферон детский — лекарственная форма для детей) в отношении вирусных инфекций, а практи-

чески полное отсутствие нежелательных явлений, связанных с его приемом, делает анаферон препаратом выбора для лечения вирусных инфекций (в том числе у детей младше 1 года), а также вирусных инфекций на фоне сопутствующей патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабаченко И. В., Яре Н. Э., Калинина Н. М. и др.* Детские инфекции 2006; 26.
2. *Веревищев В. К., Борзунов В. М., Шемякина Е. К.* Инфекц болезни 2006; 4: 3: 88-90.
3. *Владимирцева И. Ф., Русакова И. В., Куркина А. В.* Вопросы современной педиатрии 2005; 4: приложение 1: 92.
4. *Егоров Е. Б., Назмутдинова Р. Г., Котельникова М. П. и др.* Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». 2004; 152.
5. *Заплатников А. Л.* Лечащий врач 2006; 9: 50—56
6. *Кондюрина Е. Г., Елкина Т. Н., Штейнберг М. В.* Педиатрия 2006; 5: 72-76.
7. *Куприна Н. П., Кокорева С. П., Семенченко Л. В. и др.* Детские инфекции 2005; 4: 3: 54-57.
8. *Малеев В. В.* Инфекционные болезни 2004; 2: 1:7—11.
9. *Осидак Л. В., Афанасьева О. И., Дринецкий В. П. и др.* Тез. докл. Третьего конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет». 2004; 175.
10. *Скрипченко И. В., Моргацкий Н. В., Иванова Г. П. и др.* Педиатрическая фармакология 2007; 4: 7: 23—26.
11. *Стребкова Е. А.* Тез. докл. XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». 2007; 586.
12. *Тарасов С. А., Мартюшев-Поклад А. В., Елфимова У. В. и др.* Детские инфекции. 2006. Приложение. 167—168 (Тезисы докладов V Российского конгресса детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей»).
13. *Тимченко В. И., Калинина И. М., Хмылова М. Э.* Тез. докл. Четвертого конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение)». 2005; 174-175.
14. *Тимченко В. И., Павлова Е. Б., Джангавадзе Н. Д. и др.* Детские инфекции. 2006. Приложение. 169—170 (Тезисы докладов V Российского конгресса детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей»).
15. Анаферон детский — отечественный иммунокорректор с противовирусной активностью. Пособие для врачей-педиатров, инфекционистов. / В. Ф. Учайкин ред. М.: 2003; 31.
16. *Учайкин В. Ф.* Детские инфекции. 2003; 4: 3—7.
17. *Фомин В. В., Тункина Е. Е., Сабурова Е. Б. и др.* Russian Journal of Immunology 2004; 9: Suppl 1: 185.
18. *Хаитов Р. М.* Физиология иммунной системы. М.: 2001; 224.
19. *Хаманова Ю. Б., Тункина Е. Е., Шмакова Е. А. и др.* Тезисы докладов XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». 2005; 577.
20. *Чувиров Г. П., Маркова Т. П.* Русский медицинский журнал 2004; 12:21221:1216-1218.
21. *Чуйкова К. И., Журавлева Л. А.* Детские инфекции. 2006; 5: 3:66—69.
22. *Шульженко А. Е., Зуйкова И. И.* // Тез. докл. XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». 2005; 602.
23. *Яковлева Л. В., Раянова Р. Р., Мелитицкая А. В. и др.* Иммунология Урала. 2005. №1 (4). 161 (IV Конференция иммунологов Урала «Актуальные проблемы фундаментальной и клинической иммунологии и аллергологии» (труды конференции). Уфа. 17—19 октября 2005 г.
24. *Martyushev-Poklad A. V., Kudin M. V., Dyldina N. V. et al.* Book of Abstracts of the 4th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases — WSPID. Warsaw, Poland. September 1—4. 2005;144.