

ООО «Научно-производственная фирма «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»

Д.В. Гаврюченков, к.м.н., 1-ый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

Новый противовирусный препарат ЭРГОФЕРОН в лечении респираторных инфекций

Инфекционно-воспалительные поражения органов дыхания остаются одной из ведущих причин заболеваемости. Арсенал существующих противовирусных препаратов довольно большой. Терапия вирусных инфекций является комплексной и включает не только этиотропные средства, но и иммуномодуляторы, симптоматические и патогенетические средства, используемые при интоксикации и аллергических реакциях. Однако проблема эффективного лечения вирусных инфекций далека от окончательного решения, что связано с высокой контагиозностью, изменчивостью антигенных свойств вирусов, часто смешанным характером инфекции, развитием вторичного иммунодефицита и специфичностью большинства средств лечения. На современном этапе важной является задача по поиску новых противовирусных препаратов с принципиально новым механизмом и мишенями воздействия, обеспечивающих эффективное лечение и профилактику широкого круга вирусных инфекций и обладающих высоким профилем безопасности.

Российская компания «Материал Медика Холдинг» разработала новый противовирусный комбинированный препарат Эргоферон для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Эргоферон содержит комбинацию аффинно очищенных антител к интерферону-гамма * (АТ ИФН- γ), аффинно очищенных антител к гистамину * (АТ Гис) и аффинно очищенных антител к CD4 * (АТ CD4).

Эргоферон обладает высокой противовирусной, противовоспалительной, антигистаминной и иммуномодулирующей активностью, что позволяет применять данный препарат для эффективной терапии широкого спектра вирусных и бактериальных инфекций.

Первый компонент Эргоферона – антитела к интерферону-гамма* – входит в состав препарата анаферон, который уже долгие годы успешно используется в клинической практике. Проведенные наблюдения по изучению лечебной эффективности АТ ИФН- γ в условиях контролируемых клинических исследований показали, что его введение по лечебной схеме способствует более быстрой ликвидации основных клинических симптомов гриппа А (сезонного гриппа, «свиного» гриппа А/Н1N1) и гриппа В, острых респираторных инфекций, вызванных вирусами парагриппа, адено-, коронавирусами, респираторно-синцитиальными и другими вирусами.

Полученные в экспериментальных работах данные подтверждены в многочисленных клинических исследованиях: АТ ИФН- γ нормализуют (модулируют) баланс Th1/Th2 активностей, повышают экспрессию ИФН- γ , ИФН- α/β , а также сопряженных с ними интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и др.), улучшают лиганд-рецепторное взаимодействие ИФН, восстанавливают цитокиновый статус; усиливают фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов и функциональную

активность естественных киллеров. Кроме того, в ходе клинических исследований было показано положительное влияние АТ ИФН- γ на местный иммунитет, что выразилось в увеличении содержания sIgA в носовых смывах пациентов с ОРВИ.

Таким образом, препарат, содержащий АТ ИФН- γ , является индуктором эндогенного интерферона, обладает иммуномодулирующим и противовирусным действием.

В течение 2003-2011 гг. накоплен большой опыт по применению АТ ИФН- γ (анаферона) для лечения и профилактики гриппа и многих других инфекционных заболеваний.

Лечебная и профилактическая эффективность АТ ИФН- γ (анаферона) была подтверждена в ходе контролируемых рандомизированных клинических исследований препарата, проведенных в следующих медицинских учреждениях РФ: ГУ НИИ гриппа РАМН, г. Санкт-Петербург; ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, г. Москва; ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава, г. Екатеринбург; ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава, г. Волгоград; ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Росздрава, г. Ростов-на-Дону; ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Росздрава, г. Самара; ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава, г. Новосибирск; ФГУ «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Москве», г. Москва.

Механизмы действия и фармакологическая активность СМД АТ к ИФН- γ изучались в экспериментальных исследованиях за рубежом совместно со специалистами Института им. Л.Пастера (г. Париж, Франция),

* наносятся на лактозу в виде смеси трех активных водно-спиртовых разведений субстанции, разведенной соответственно в 100^{12} , 100^{30} , 100^{50} раз.

Института противовирусных исследований (г. Логан, США), компании Euroscreen S.A. (г. Госсели, Бельгия), компании Сегер (г. Париж, Франция).

Результаты проведенных клинических исследований позволяют сделать следующие выводы: применение АТ ИФН- γ *

- ◆ приводит к достоверному сокращению длительности основных клинических симптомов гриппа и ОРВИ и уменьшению общей продолжительности заболевания;
- ◆ способствует значительному снижению частоты бактериальных осложнений и, как следствие, снижению потребности в антибактериальной терапии;
- ◆ при обострениях бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, а также при ОРВИ, осложненных внебольничной пневмонией, способствует более быстрому купированию симптомов заболевания, позволяет сократить длительность и частоту курсов антибактериальной терапии, срок госпитализации пациентов;
- ◆ способствует индукции эндогенных интерферонов в ходе заболевания и предотвращает снижение их выработки на этапе реконвалесценции, препятствуя, таким образом, развитию вторичного иммунодефицита;
- ◆ оказывает положительное влияние на местный иммунитет, способствуя повышению содержания секреторного иммуноглобулина А в носовых смывах.

Второй компонент Эргоферона – АТ Гис* – оказывают влияние на гистамин и его рецепторы. Известно, что гистамин через H1-рецепторы вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов и кишечника, повышение проницаемости периферических сосудов, спазм сосудов легких, увеличение уровня внутриклеточного цГМФ, продукции носовой слизи, усиление хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов. Взаимодействие гистамина с H2-рецепторами обеспечивает увеличение продукции слизи дыхательных путей, повышение уровня цАМФ, угнетение хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, ингибирование лимфоцитотоксичности, стимуляцию Т-супрессоров, угнетение иммунного высвобождения медиаторов из тучных клеток кожи и базофилов. АТ Гис положительно влияют на опосредованные H1-рецепторами процессы воспаления: уменьшают проницаемость сосудов, подавляют высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов, продукцию лейкотриенов, синтез молекул адгезии, снижают хемотаксис эозинофилов и агрегацию тромбоцитов, способствуют сокращению длительности и выраженности воспалительных изменений слизистых оболочек респираторного тракта, в том числе, ринорею и заложенность носа, кашель и чихание.

В экспериментальных исследованиях было показано, что АТ Гис обладают противоаллергическим, противоотечным, спазмолитическим и противокашлевым действием. Введение АТ Гис оказывало:

1. Антианафилактическое действие – снижало тяжесть анафилактического шока у сенсibilизирован-

ных мышей и морских свинок и предотвращало гибель животных.

2. Снижало IgE-зависимую дегрануляцию тучных клеток в присутствии аллергена.
 3. Снижало выработку аллерген-специфических антител (IgE, IgG1).
 4. Снимало отек, вызванный гистамином, серотонином и брадикинином, причем эффективность АТ Гис была сравнима с телфастом, широко применяющимся в клинической практике для лечения аллергии.
 5. Оказывало противокашлевое действие на моделях кашля, вызванного лимонной кислотой и капсаицином.
- В клинических исследованиях была подтверждена эффективность АТ к Гис в лечении сезонного аллергического ринита. У пациентов отмечалось уменьшение выраженности симптомов аллергического ринита (зуда в носу, чихания, ринореи, конъюнктивита). Улучшалось качество жизни пациентов с аллергическим ринитом, восстанавливалась возможность заниматься видами деятельности, ранее ограниченными вследствие ринита. По клинической эффективности АТ к Гис несколько уступают антигистаминному средству второго поколения кестину и сравнимы по эффективности с мебгидролином.

Третий компонент Эргоферона – АТ CD4* – как показано в эксперименте, регулируют функциональную активность CD4 рецептора, что приводит к повышению функциональной активности CD4 лимфоцитов, нормализации соотношения CD4/CD8, а также субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20). Влияние СМД АТ CD4, прежде всего, на функции CD4 лимфоцитов способствует формированию адекватного противовирусного иммунного ответа.

Молекулярной мишенью АТ CD4 является CD4 ко-рецептор Т-клеточного рецептора, который локализован на поверхности Т-лимфоцитов, преимущественно Т-хелперов, кортикальных тимоцитов, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток. CD4 обуславливает адгезию CD4+ Т-хелперов к МНС-II+ макрофагам, и значительно (100-кратно) повышает сродство Т-клеточного рецептора к комплексу антигена с продуктами МНС класса II. Сверхмалые дозы антител к интерферону гамма увеличивают абсолютное количество CD4 лимфоцитов, что, в свою очередь, влечет за собой увеличение общего количества CD3 клеток и нормализацию иммунорегуляторного индекса CD4/CD8.

Таким образом, совместное применение компонентов комплексного препарата сопровождается усилением противовирусной активности входящих в него компонентов.

Изучение противовирусной активности Эргоферона на экспериментальной *in vitro* модели инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) проводилось Федеральным государственным бюджетным учреждением «Государственный научный

* наносится на лактозу в виде смеси трех активных водно-спиртовых разведений субстанции, разведенной соответственно в 100¹², 100³⁰, 100⁵⁰ раз.

центр «Институт иммунологии». Проведенное исследование противовирусной активности показало, что Эргоферон обладает противовирусной активностью, ингибируя репликацию респираторно-синцитиального вируса. На модели инфицирования клеток линии HeLa вирусом РСВ показана противовирусная активность Эргоферона, статистически значимое снижение вирусной нагрузки на клетки линии HeLa. Эргоферон оказывал противовирусное действие при инфицировании клеток линии HeLa РСВ в дозах 10ЛД50 и 100ЛД50.

Возможность использования препарата в клинической практике была изучена в Многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании в параллельных группах эффективности и безопасности применения Эргоферона в лечении острых респираторных вирусных инфекций, которое проводилось на территории Российской Федерации в 8 исследовательских центрах:

- ◆ Федеральное государственное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора»
- ◆ Государственное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН»
- ◆ Федеральное государственное учреждение «Политклиника №3 Управления делами Президента Российской Федерации»
- ◆ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ярославская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»
- ◆ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия Росздрава», Центр клинических исследований диагностических и лекарственных средств
- ◆ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.П. Бурденко» Росздрава
- ◆ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Росздрава»
- ◆ Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 83 Федерального медико-биологического агентства»

В исследование включались амбулаторные пациенты обоего пола в возрасте 18–60 лет, имеющие проявления ОРВИ (повышение температуры тела $>37,8^{\circ}\text{C}$, катаральные симптомы и симптомы интоксикации), которым на визите скрининга методом экспресс-диагностики (иммунологический тест QuickVue) был исключен грипп. Эргоферон использовался в качестве этиотропной (противовирусной) терапии ОРВИ. Все пациенты были рандомизированы на две группы: основная группа получала Эргоферон, группа сравне-

ния – плацебо. Препарат и плацебо принимались по следующей схеме: в первые сутки лечения 8 таблеток (в первые 2 часа по 1 таблетке каждые 30 минут, затем, в оставшееся время, еще 3 раза через равные промежутки), со 2-х по 5-е сутки 3 раза в день по 1 таблетке. Препарат принимается внутрь. На один прием – 1 таблетка (не во время приема пищи). Таблетка рассасывается во рту до полного растворения.

В ходе исследования пациентам был разрешен прием лекарственных средств для симптоматической терапии (в том числе жаропонижающих) и препаратов для лечения сопутствующих заболеваний. Прием других противовирусных и иммуномодулирующих препаратов протоколом исследования был запрещен.

На основании анализа полученных данных можно говорить о клинической эффективности и безопасности применения Эргоферона в лечении острых респираторных вирусных инфекций у взрослых пациентов.

Анализ температурной реакции у пациентов с давностью заболевания до двух суток показал, что эффективность Эргоферона проявлялась, начиная с первых суток лечения, что подтверждалось превалированием пациентов с нормализацией температуры тела в группе Эргоферона к вечеру первого дня наблюдения. К вечеру вторых суток наблюдения почти половина исходно лихорадящих больных группы Эргоферона имели нормальную температуру тела, к исходу третьего дня лечения удельный вес пациентов с нормальной температурой достиг 68%, а на утро четвертого дня от начала болезни почти все пациенты (92%), получавшие Эргоферон, не имели повышенной температуры (против 70% больных группы Плацебо; $p < 0,02$).

Таким образом показано, что прием Эргоферона по лечебной схеме значимо быстрее приводит к нормализации повышенной температуры тела, по сравнению с Плацебо. Эффект лечения Эргофероном проявляется с первых суток приема препарата, а к исходу трех суток лечения подавляющее большинство больных ОРВИ имеют нормальную температуру тела.

Анализ результатов исследования подтвердил эффективность применения Эргоферона у пациентов с ОРВИ, что выражалось в более низкой частоте приема жаропонижающих препаратов в течение 1–5 суток от начала терапии.

В первые сутки лечения Эргофероном менее половины участников (47%) использовали антипиретики с целью облегчения выраженности симптомов ОРВИ (против 65% в группе Плацебо). Начиная с четвертого дня лечения, ни один пациент группы Эргоферона не пользовался жаропонижающими средствами (Рис. 1.).

Анализ критериев эффективности позволил продемонстрировать влияние Эргоферона на основные симптомы ОРВИ. Превосходство Эргоферона по влиянию на симптомы интоксикации и катаральные проявления ОРВИ было получено при оценке выраженности изучаемых клинических признаков в баллах на 1, 3 и 7 дни заболевания. Например, такие симптомы как слабость ($2,0 \pm 0,83$), недомогание ($2,0 \pm 0,83$) и заложенность носа ($1,7 \pm 0,99$) уже в первый день

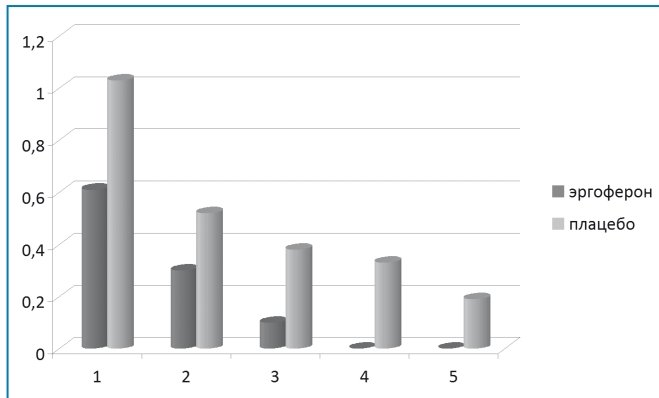


Рис. 1. Динамика средней частоты ежедневных приемов жаропонижающих, на протяжении первых 5-ти дней заболевания

лечения Эргофероном были выражены значительно меньше, чем при использовании Плацебо ($2,3 \pm 0,63$; $2,3 \pm 0,72$ и $2,0 \pm 1,02$ соответственно). Катаральные симптомы со стороны верхних дыхательных путей (в том числе, выделения из носа) к 7 дню наблюдения полностью купировались также у большего процента больных группы Эргоферона.

Уже на третий день терапии доля пациентов без явлений астении в группе Эргоферона была больше, чем в группе плацебо (12% против 3%), к 7 дню наблюдения разница составила 20% (79% и 59% соот-

ветственно). Кроме того, к третьему дню у больных, получавших Эргоферон, существенно уменьшалась сонливость.

Наконец, анализ результатов лечения и наблюдения показал, что в группе Эргоферона не зарегистрировано ни одного случая ухудшения течения заболевания, в том числе ни у одного пациента не зарегистрировано развития осложнений, требующих назначения антибиотиков или госпитализации. В то же время в группе Плацебо у двух больных зафиксировано ухудшение в течении ОРВИ/развитие бактериальных осложнений, что привело к необходимости назначения им препаратов (антибиотиков), недопустимых к применению в рамках данного исследования.

В течение изучаемого периода лечения не было выявлено ни одного нежелательного явления, имеющего достоверную связь с приемом исследуемого препарата.

Главный вывод, который можно сделать на основании анализа результатов исследования – препарат эффективен и безопасен в лечении ОРВИ у взрослых пациентов при назначении его по лечебной схеме в течение пяти дней.

Кроме того, эффективность терапии Эргофероном проявляется купированием основных катаральных и общеинтоксикационных проявлений ОРВИ в более короткие сроки у большего процента больных, по сравнению с плацебо, а также отсутствием развития бактериальных осложнений, требующих применения антибиотиков.

Выводы:

1. Применение Эргоферона эффективно и безопасно в лечении острых респираторных вирусных инфекций у взрослых пациентов.
2. Прием Эргоферона по лечебной схеме у пациентов с давностью заболевания не более двух суток значимо быстрее приводит к нормализации повышенной температуры тела, по сравнению с Плацебо.
3. Лечение Эргофероном, начатое в течение 24 часов от манифестации симптомов ОРВИ, имеет более существенно выраженные различия с терапией плацебо и более значимо сокращает длительность лихорадки, чем терапия, начатая в течение первых 48 часов.
4. Эффект лечения Эргофероном проявляется с первых суток приема препарата, что подтверждается превалированием пациентов с нормализацией температуры тела к вечеру первого дня лечения.
5. К исходу трех суток лечения Эргофероном подавляющее большинство больных ОРВИ имеют нормальную температуру тела.
6. В течение пяти дней использования Эргоферона пациенты реже применяют жаропонижающие препараты с целью облегчения выраженности симптомов ОРВИ, начиная с первого дня лечения.
7. Эффект Эргоферона проявляется купированием в более короткие сроки основных катаральных и общеинтоксикационных проявлений ОРВИ у взрослых пациентов.
8. Отчетливый клинический эффект Эргоферона отмечен в отношении астенических проявлений (слабость, недомогание, сонливость) и симптомов со стороны верхних дыхательных путей (заложенность и выделения из носа).
9. При использовании Эргоферона для лечения ОРВИ ни у одного пациента не зарегистрировано ухудшения течения заболевания с развитием бактериальных осложнений, требующих назначения антибиотиков.
10. Частота нежелательных явлений при назначении Эргоферона по лечебной схеме в течение пяти дней у взрослых пациентов с ОРВИ не отличается от частоты нежелательных явлений при использовании плацебо.
11. Мониторинг лабораторных показателей в течение периода наблюдения не выявил каких-либо значимых отклонений от нормальных значений при использовании Эргоферона у пациентов с ОРВИ.
12. Отсутствие нежелательных явлений и патологических отклонений лабораторных показателей, связанных с приемом Эргоферона, свидетельствует о высоком профиле безопасности препарата.