

Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

ПРИМЕНЕНИЕ ИННОВАЦИОННОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ИНДУКТОРА ИНТЕРФЕРОНА

ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

В статье приводятся данные литературы о применении современных индукторов интерферона в терапии и профилактике ОРВИ и гриппа у детей, механизмах действия этих препаратов. Особое внимание уделено инновационной отечественной разработке – препарату Кагоцел, продемонстрировавшему в целом ряде мультицентровых слепых плацебо-контролируемых исследований по лечению и профилактике ОРВИ/гриппа у детей старше 2 лет высокую клиническую эффективность и безопасность.

Ключевые слова:

дети
профилактика и лечение ОРВИ/гриппа
индукторы интерферона
Кагоцел

В последние 5 лет аптечный рынок переполнен большим количеством препаратов, широко рекламируемых для профилактики и лечения острых респираторных инфекций, в т. ч. у детей. Безусловно, проблема исключительно актуальная, имеющая важное не только медицинское, но и социальное значение ввиду высокой частоты данной патологии [1]. В то же время лишь единичные из рекламируемых препаратов обладают доказанной эффективностью. Механизм действия многих из них неизучен. В условиях ориентации российского рынка на импортозамещение, поиск и поддержку отечественных разработок нам бы хотелось привлечь внимание к одному из отечественных препаратов с доказанной высокой клинической эффективностью и развеять ничем не обоснованные слухи о его вреде.

Сложность профилактики и лечения ОРВИ связана со множеством вирусных агентов (более 200), вызывающих респираторные заболевания. В последние годы с усовершенствованием диагностических технологий – полимеразной цепной реакции (ПЦР) стали выявляться ранее неизвестные новые вирусные инфекции: бокавирусная – HBoV, метапневмовирусная – HMPV, корона-вирусная – HCoV-NKU1, NL63, вирус гриппа A/H1N1pdm09. Специфическая профилактика гриппа имеет весьма ограниченные возможности ввиду высокой индивидуальной изменчивости этого вируса. Кроме того, вытеснение в результате

специфической иммунизации вирусов гриппа привело к росту заболеваемости как ранее известными (парагриппозная, аденовирусная, РС-вирусная инфекция и др.), так и новыми вирусными инфекциями [2].

К настоящему времени с учетом патогенеза развития ОРВИ медицинское сообщество все более склоняется к необходимости применения при них иммуностимулирующих препаратов, среди которых лидирующие позиции заняли индукторы эндогенного интерферона [3–5].

Сложность профилактики и лечения ОРВИ связана со множеством вирусных агентов (более 200), вызывающих респираторные заболевания. В последние годы с усовершенствованием диагностических технологий – полимеразной цепной реакции (ПЦР) стали выявляться ранее неизвестные новые вирусные инфекции: бокавирусная – HBoV, метапневмовирусная – HMPV, корона-вирусная – HCoV-NKU1, NL63, вирус гриппа A/H1N1pdm09

Общепризнано, что стимуляция его синтеза является более физиологичным процессом, чем постоянное введение больших доз интерферона извне. В отличие от экзогенных рекомбинантных интерферонов, индукторы интерферона не приводят к образованию в организме пациента антител к интерферону [6]. Эндогенные же интерфероны у большинства вирусов не вызывают резистентности. Однако, в ответ на неоднократное введение некоторых индукторов интерферона, вызывающих сильный «пиковый» синтез эндогенного интерферона, возможно развитие феномена рефрактерности, гипореактивности, проявляющихся в снижении или отсутствии ответа на введение

индуктора интерферона [7]. В меньшей степени проявление феномена рефрактерности встречается при использовании индуктора интерферона Кагоцел, обеспечивающего близкий к физиологической динамике синтез интерферона.

В настоящее время среди индукторов интерферона, обладающих универсально широким спектром действия, выделяют различные по своей природе соединения: природные и синтетические, полимерные и низкомолекулярные [6].

В настоящее время среди индукторов интерферона, обладающих универсально широким спектром действия, выделяют различные по своей природе соединения: природные и синтетические, полимерные и низкомолекулярные

Особый интерес, на наш взгляд, представляет отечественный препарат Кагоцел®, который в отличие от некоторых широко рекламируемых препаратов с сомнительным эффектом и непонятным механизмом действия не только безопасен, но и действительно высокоэффективен.

Кагоцел – это оригинальный лекарственный препарат (Kagocel®, ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия, регистрационный номер РН002027/01 – 19.11.2007) на основе нового химического вещества, полученного методом химического синтеза – прочным (ковалентным) присоединением к молекулам карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) госсипола. Последний является природным веществом, содержащимся в хлопчатнике и защищающим растение от вредителей и различных неблагоприятных факторов. Рядом исследований доказано, что госсипол обладает выраженным фармакологическим действием, проявляя противовирусную, противоопухолевую, антиоксидантную и иммуномодулирующую активность. Свободный госсипол действительно токсичен и обладает хотя и обратимым, но регистрируемым антифертильным действием. После присоединения к полимеру этот полифенол свои токсические свойства полностью утрачивает [8]. Путем химического синтеза получается совершенно новое и безвредное вещество. Безопасность Кагоцела, являющегося качественно новым соединением, полученным синтетическим путем, доказана основательными экспериментальными исследованиями, которые свидетельствуют, что препарат не обладает сколько-либо выраженным канцерогенным, острым либо хроническим токсическим, а также эмбриотоксическим, генотоксическим, иммунотоксическим, мутагенным действием и не влияет на фертильность животных, включая сперматогенез [9]. Препарат успешно прошел клинические испытания, был зарегистрирован и рекомендован Министерством здравоохранения к широкому применению у детей от 3 лет и старше.

Важно также отметить, что Кагоцел оказывает при ОРВИ не только профилактическое, но и лечебное действие.

кагоцел®

противовирусное средство



Работает

даже при запоздалом лечении!



Современный противовирусный препарат для взрослых и детей с 3 лет

№1

СРЕДИ ПРЕПАРАТОВ
ОТ ПРОСТУДЫ
И ГРИППА¹

- Кагоцел® эффективен при приеме вплоть до четвертого дня от начала появления первых симптомов ОРВИ и гриппа. Вызывает в организме образование интерферонов с высокой противовирусной активностью, а также является эффективным стимулятором иммунной защиты организма.
- Кагоцел® быстро улучшает самочувствие и сокращает продолжительность клинических симптомов гриппа и ОРВИ вне зависимости от этиологии заболевания.
- Кагоцел® входит в СТАНДАРТЫ МИНЗДРАВА РФ по оказанию специализированной медицинской помощи при гриппе средней и тяжелой степени тяжести².
- Кагоцел® надежно защищает от возбудителей ОРВИ и гриппа как в момент профилактического приема препарата, так и в течение последующих 30 дней.
- Кагоцел® имеет высокий профиль безопасности.

№1 для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа по результатам голосования российских врачей в рамках премии «Russian Pharma Awards 2014»³.

¹ По данным ЗАО «Группа ДСМ»: Кагоцел® – самый популярный противовирусный препарат от простуды и гриппа в РФ в 2014 г., в упаковках.

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г.: № 724н, № 842н.

³ По версии Russian Pharma Awards 2014, в номинации «Препарат выбора для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа».



ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», 125252, Москва,
ул. Авиаконструктора Микояна, д. 12
Тел./факс: +7 (495) 741-49-89
www.kagocel.ru
Рег. уд. Р N002027/01 от 19.11.2007

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

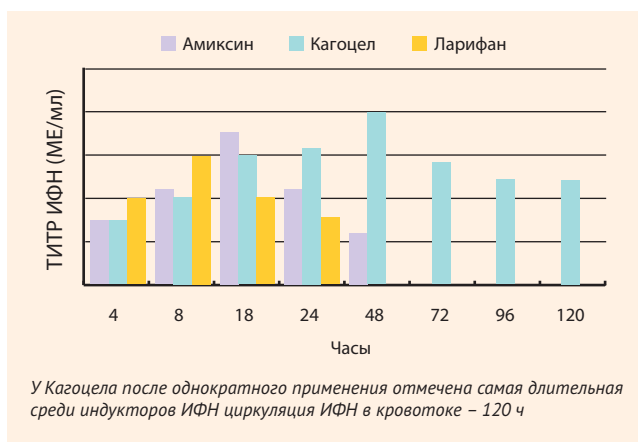
Основным механизмом действия Кагоцела является способность индуцировать продукцию интерферона [10]. Кагоцел вызывает в организме продукцию т. н. позднего интерферона, являющегося смесью α - и β -интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью, а также стимулирует продукцию физиологических количеств γ -интерферона. Кагоцел вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь одной дозы препарата Кагоцел титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 ч. Интерфероновый ответ организма на введение препарата Кагоцел характеризуется продолжительной (до 4–5 сут.) циркуляцией интерферона в кровотоке (рис.) [6].

Кагоцел вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках

Многоцентровые рандомизированные слепые плацебо-контролируемые клинические испытания эффективности и безопасности препарата Кагоцел при лечении гриппа и других ОРВИ, а также для их профилактики у взрослых проведены на базе НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург), НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова (Москва) и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) в период с 2000 по 2003 г. [11, 12]. Клинические испытания эффективности профилактического приема Кагоцела в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ/гриппом показали достоверное снижение более чем в 2,5 раза заболеваемости ОРВИ/гриппом. У принимавших Кагоцел профилактически в случае возникновения ОРВИ/гриппа отмечено более легкое течение заболевания и уменьшение в 2 раза осложненных форм. Это позволило рекомендовать индуктор интерферона Кагоцел в качестве высокоэффективного средства для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций и гриппа, вызванного разными типами и штаммами вируса, включая пандемические.

Вслед за этим были проведены клинические испытания Кагоцела у детей различного возраста [4, 13–16]. На фоне терапии Кагоцелом у детей начиная с 2 лет (разрешение выдано на проведение клинического исследования у детей в возрасте от 2 лет) при ОРВИ и гриппе, независимо от этиологии и клинических проявлений болезни, достоверно сокращалась продолжительность интоксикации, лихорадки, катаральных явлений. Ни в одном случае применения данного индуктора интерферона не было зарегистрировано побочных эффектов указанной терапии у детей [14, 15]. Одновременно Р.В. Вартамян и соавт.

Рисунок. Динамика сывороточного уровня ИФН



(2011) в сравнительном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что Кагоцел обладает терапевтическим эффектом при лечении гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 2 до 6 лет, в т. ч. протекающих со стенозирующим ларинготрахеитом и другими осложнениями. Препарат оказывал больший терапевтический эффект, чем плацебо, приводя к сокращению длительности интоксикации и катаральных явлений, более быстрому купированию синдрома крупа, скорейшему выздоровлению [13].

У детей 6–13 лет с ОРВИ, стенозирующим ларинготрахеитом, помимо клинической эффективности, показано повышение в крови уровня показателей α - и γ -интерферонов у больных с исходно их низким уровнем [14].

Ф.С. Харламовой и соавт. продемонстрирована высокая профилактическая эффективность препарата Кагоцел при ОРВИ и гриппе у детей старше 2 лет [4, 15–16]. Показано, что после 4-недельного профилактического приема препарата количество болеющих ОРВИ снижалось в 2,3 раза, а частота эпизодов – в 2,8 раза в сравнении с этими показателями в группе детей, получавших плацебо [4].

В настоящее время среди препаратов для лечения и профилактики ОРВИ ведущее место занимают индукторы эндогенного интерферона. Среди высокоэффективных и безопасных препаратов этой группы выделяется Кагоцел, обладающий доказанной высокой клинической эффективностью для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ любой этиологии у детей старше 2 лет

Нередко частые повторные инфекции у детей связаны с инфицированностью герпес-вирусами (ВПГ). К настоящему времени подробно изучено действие Кагоцела на репродукцию вируса простого герпеса, в т. ч. и мутантных штаммов этого вируса, резистентных к базовому антигерпетическому лекарственному препарату ацикловир.

Кагоцел обладает низкой цитотоксичностью для культур клеток Vero, выраженной способностью подавлять репродукцию ВПГ-1, а также ВПГ-2 в культуре клеток Vero в нецитотоксичных концентрациях, выраженной способностью подавлять репродукцию штамма ВПГ-1, обладающего резистентностью к ацикловиру, и штамма с двойной резистентностью к ацикловиру и фосфоноуксусной кислоте.

Наряду с доказанной интерферониндуцирующей активностью Кагоцела [3], обнаружение у него прямой антигерпетической активности *in vitro* открывает перспективу его дальнейшего изучения, в частности в комбинации с ацикловиром (ациклогуанозином), как препаратов, обладающих принципиально различными механизмами действия на герпетическую инфекцию. Немаловажно, что в условиях комбинированного воздействия на вирусную инфекцию предотвращается формирование вариантов вирусов с лекарственной устойчивостью, что очень важно в клинической практике при лечении пациентов с различными формами герпетической инфекции [17, 18].

Весьма успешно применение Кагоцела для профилактики у детей ОРВИ и обострений той или иной хронической патологии, в частности бронхиальной астмы [19].

Таким образом, в настоящее время среди препаратов для лечения и профилактики ОРВИ ведущее место занимают индукторы эндогенного интерферона. Среди высокоэффективных и безопасных препаратов этой группы выделяется Кагоцел, обладающий доказанной высокой клинической эффективностью для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ любой этиологии у детей старше 2 лет.

Клинические испытания эффективности профилактического приема Кагоцела в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ/гриппом показали достоверное снижение более чем в 2,5 раза заболеваемости ОРВИ/гриппом

Результатами клинических исследований подтверждена также эффективность Кагоцела при лечении герпес-вирусной инфекции. Кагоцел демонстрирует синергичный эффект при сочетанной терапии с другими препаратами противовирусного и иммуномодулирующего действия. Рекомендован Минздравом России к широкому применению с возраста 3 лет.



ЛИТЕРАТУРА

1. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. 700 с.
2. Горелов А.В., Швец Е.Ю., Евсеева Е.Л., Катер Е.В. Новые острые респираторные вирусные инфекции у детей. Тез. докл. конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства». 2009: 16-17.
3. Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона – новое поколение иммуномодуляторов. *Terra Medica*, 1998. (2): 2-7.
4. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Сергеева Э.М., Нестеренко В.Г. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста. *Педиатрическая фармакология*, 2012. 9(1): 81-88.
5. Кареткина Г.Н. Применение индукторов интерферонов для лечения и профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. *Лечащий врач*, 2009. 10: 1-5.
6. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
7. Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л. Индукторы интерферона: перспективы применения в клинике. *Врач*, 1999. 2: 36-39.
8. Мамлеев Р.Н. К вопросу о «токсичности» Кагоцела. *Дело жизни*, 2015. 1: 31-33.
9. Рыбалкин С.П., Ковалева Е.В., Гуськова Т.А., Савинова Т.Б. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию животных. *Токсикологический вестник*, 2013. 119 (2): 33-38.
10. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996: 240.
11. Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*, 2005, 7 (10): 831-835.
12. Макакова В.Л., Васильева И.А., Ерофеева М.К. Применение препарата Кагоцел® для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Медлайн экспресс*, 2009, 1(201): 42-46.
13. Вартанян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями. *Детские инфекции*, 2011. 1: 36-41.
14. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Бевза С.Л., Ершов Ф.И., Нестеренко В.Г., Сергеева Э.М., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И. Клиническая эффективность Кагоцела® при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей. *Детские инфекции*, 2008. 4: 28-35.
15. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Сергеева Э.М., Щербакова А.А., Яблонская К.П., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И., Рогова Л.А., Самсон О.С., Учайкин В.Ф. Клиническая эффективность препарата Кагоцел® при гриппе и ОРВИ у детей с 2 до 6 лет. *Детские инфекции*, 2011. 4: 1-7.
16. Харламова Ф.С., Бевза С.Л., Нестеренко В.Г., Сергеева Э.М., Учайкин В.Ф. Профилактическая эффективность Кагоцела при острых респираторных заболеваниях у детей. *Детские инфекции*, 2009. 4: 34-40.
17. Галегов Г.А., Наровлянский А.Н., Сарымсаков А.А., Мезенцева М.В., Полонский В.О., Гомес Л.А., Нестеренко В.Г., Ершов Ф.И. Действие препарата Кагоцел на репродукцию вируса герпеса. *Вопросы вирусологии*, 2002. 47 (4): 42-44.
18. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Шубелко Р.В. Индуктор интерферона Кагоцел® в комплексной терапии герпесвирусных заболеваний. *Фарматека*, 2014. 3: 23-29.
19. Шит С.М. Профилактика обострений бронхиальной астмы у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения (под ред. Мизерницкого Ю.Л.). 2014. Вып. 14: 156-161.