

Применение индукторов интерферонов для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций

Г. Н. Кареткина

#10/09 Вакцинопрофилактика Инфекции Коллоквиум

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми массовыми заболеваниями человека. В России их доля в общей структуре инфекционной заболеваемости превышает 90%; с ними связан целый ряд медицинских и социально-экономических проблем. В частности, в Москве в 2008 г. экономические потери, обусловленные одним лишь гриппом, составили 17 млрд 800 млн рублей.

Обширная группа ОРВИ включает ряд самостоятельных, сходных по клиническим проявлениям болезней. Все они вызываются вирусами (их более 200), имеют воздушно-капельный путь передачи возбудителя, характеризуются поражением органов дыхания.

К числу наиболее значимых ОРВИ относятся: грипп; аденовирусные заболевания; парагрипп; респираторно-синцициальная вирусная инфекция (РСВ-инфекция); риновирусная и короновирусная инфекции. В последние годы описаны также метапневмовирусная и бокавирусная инфекции.

Ежегодно во многих странах мира, включая Россию, регистрируются сезонные вспышки, эпидемии ОРВИ и гриппа. В 2009 г. ситуация существенно осложнилась в связи с появлением нового, доселе не встречавшегося в человеческой популяции вируса А/Н1N1/Калифорния. Это привело к уникальному явлению — одновременной циркуляции вирусов сезонного гриппа А/Н3N2, А/Н1N1, В, а также пандемического вируса А/Н1N1. Кроме того, начавшийся осенний подъем заболеваемости ОРВИ обусловлен аденовирусами, вирусами парагриппа и РСВ.

Для всех ОРВИ клинически характерно сочетание общеинфекционного синдрома (лихорадка, головная боль, слабость, миалгия и др.) с признаками поражения дыхательных путей. Следует учитывать, что для сезонного гриппа, в отличие от других ОРВИ, типично внезапное начало болезни, выраженность интоксикации с первых же часов болезни, «запаздывание» катарального синдрома (он может проявиться спустя часы — сутки от дебюта заболевания), преимущественно в виде трахеита. При других ОРВИ синдром интоксикации обычно выражен не столь резко, в клинической картине доминирует катаральный синдром: при аденовирусных заболеваниях это фарингоконъюнктивит, при парагриппе — ларингит, при респираторно-синцициальной инфекции — бронхит и/или бронхиолит.

Каких-либо кардинальных клинических признаков, отличающих пандемический грипп от сезонного, не выявлено. Отмечается, что пандемический грипп начинается более постепенно, с недомогания, сухого кашля; температура тела достигает максимума лишь на вторые сутки; интоксикация выражена умеренно; у части заболевших появляется диарея. Течение заболевания, как правило, легкое или средней степени тяжести.

Таким образом, практическим врачам зачастую невозможно клинически с уверенностью диагностировать ту или иную ОРВИ у конкретного больного, тем более что в ряде случаев имеет место смешанная инфекция (например, грипп и парагрипп и др. сочетания).

Существует несколько методов специфической лабораторной диагностики гриппа и ОРВИ, в том числе экспресс-тесты (ИФ, ПЦР и др.) [1], но большинству врачей, особенно работающих в амбулаторной сети, они пока недоступны.

Из вышеизложенного следует, что в распоряжении клиницистов должны быть препараты, одинаково эффективные для лечения как гриппа, так и других ОРВИ.

В настоящее время для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ используются противовирусные препараты нескольких групп [1, 3, 4], среди которых:

- блокаторы М2-каналов;
- ингибиторы нейраминидазы;
- интерфероны и индукторы интерферонов.

Из препаратов первой группы в нашей стране в течение многих лет применялся Ремантадин, оказывавший выраженный терапевтический и профилактический эффект при гриппе, вызванном вирусом типа А. К недостаткам Ремантадина относятся его неэффективность при гриппе В, наличие ряда противопоказаний (заболевания печени, почек, щитовидной железы и др.) и нежелательных реакций, в том числе психоневрологических расстройств. Кроме того, широкое использование ингибиторов М2-каналов привело к появлению большого числа устойчивых штаммов вирусов гриппа в США, Канаде, странах Азии и др. Аналогичная тенденция выявлена и в России: в период трех эпидемических сезонов (2002–2005 гг.) отмечен рост числа штаммов вируса гриппа А/Н3N2, резистентных к Ремантадину, с 10% до 18%, в последующие годы — до 50% и более. К тому же Ремантадин не эффективен при других (кроме гриппа А) ОРВИ и к нему устойчив пандемический вирус А/Н1N1.

Ингибиторы нейраминидазы — осельтамивир (Тамифлю) и занамивир (Реленза) эффективны для лечения гриппа (в том числе пандемического) при назначении не позднее 48 часов от начала клинических симптомов заболевания, но не используются для лечения других ОРВИ, т. к. обладают селективным действием только на нейраминидазу вируса гриппа.

В последние годы в арсенале клиницистов появились новые лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций — индукторы интерферонов.

Как известно, сами интерфероны (ИФН) являются медиаторами иммунитета (цитокинами), обладающими универсально широким спектром биологической активности, в частности антивирусным и иммуномодулирующим эффектом. Образование и действие ИФН составляет важнейший механизм врожденного (естественного) иммунитета. Система ИФН есть во всех клетках организма; при проникновении в клетку любого вируса в ней вырабатываются ИФН, подавляющие вирусную репликацию, блокируя синтез

вируспецифических белков [4].

Выработка ИФН — первая линия защиты клетки от вирусной инфекции, значительно опережающая синтез специфических антител и другие факторы иммунитета. В отличие от антител, ИФН ингибируют внутриклеточные этапы репродукции вирусов в зараженных клетках и обеспечивают невосприимчивость к вирусам окружающих здоровых клеток. Попадая из ворот инфекции в кровь, ИФН распределяются по организму, предотвращая последующую диссеминацию вирусов.

Антивирусные свойства более всего присущи ИФН-альфа и ИФН-бета, а ИФН-гамма оказывает преимущественно иммунорегуляторные и антипролиферативные эффекты.

Наиболее детально изучены взаимоотношения системы ИФН с вирусами гриппа. Последние обладают способностью угнетать выработку ИФН инфицированными клетками, что способствует быстрому прогрессированию инфекции. Установлено также подавление защитного действия ИФН при РСВ-инфекции. Указанные факты послужили основанием для использования препаратов ИФН в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ, а в последующем — для применения с этой целью индукторов интерферонов.

Механизм действия и спектр активности индукторов интерферона (ИИ) и интерферонов аналогичны, однако ИИ имеют целый ряд преимуществ перед экзогенными интерферонами. В частности, образование эндогенного ИФН при введении ИИ является более физиологичным процессом, нежели постоянное введение больших доз ИФН, которые к тому же быстро выводятся из организма и угнетают образование собственных аутологичных ИФН по принципу отрицательной обратной связи.

Индукторы ИФН в отличие от экзогенных препаратов рекомбинантных ИФН не приводят к образованию в организме пациента антител к ИФН, слабоаллергенны, а самое главное — вызывают пролонгированную продукцию эндогенного ИФН в физиологических дозах, достаточных для достижения терапевтического и профилактического эффектов. Кроме того, индукторы ИФН стимулируют нейтрофилы периферической крови, увеличивая их противовоспалительный потенциал и возможность генерации активных форм кислорода, чем повышают бактерицидные свойства крови, что особенно важно при широко распространенных смешанных (вирусно-бактериальных) инфекциях. Необходимо подчеркнуть, что индукторы ИФН обладают не только антивирусным, но и иммунокорректирующим эффектом, что позволяет отнести их к новому поколению препаратов универсально-широкого спектра действия (Ершов Ф. И. и соавт., 1998). Все наиболее известные ИИ, указанные в табл., разработаны отечественными учеными.

Некоторые индукторы ИФН (Циклоферон, Амиксин) уже в течение нескольких лет широко применяются для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ.

Новый оригинальный российский препарат Кагоцел относится к индукторам ИФН. Детальное изучение Кагоцела позволило установить бифункциональность его действия: этиотропный эффект препарата в отношении широкого спектра вирусов сочетается с выраженными иммуномодулирующими свойствами.

- Кагоцел является активным индуктором ИФН, он вызывает в организме человека образование смеси так называемых «поздних» ИФН-альфа и ИФН-бета в концентрациях 32–128 ЕД/мл, обладающих, как известно, высокой противовирусной активностью.
- Кагоцел стимулирует длительную продукцию ИФН: при однократном применении препарата интерфероны циркулируют в организме пациента на терапевтическом уровне в течение 1 недели, что позволяет эффективно использовать Кагоцел в профилактических целях, а также для лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).

Как и другие индукторы интерферонов, Кагоцел хорошо сочетается с иммуномодуляторами, антибиотиками, химиотерапевтическими и другими средствами. Комбинированное применение Кагоцела с указанными группами препаратов часто приводит к синергидному или аддитивному эффекту.

Первые рандомизированные слепые плацебо-контролируемые многоцентровые клинические испытания эффективности препарата Кагоцел при лечении гриппа и других ОРВИ, а также для их профилактики были проведены на базе НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург), НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН (Москва) и Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург) в период 2000–2003 гг.

Клинические исследования терапевтической активности Кагоцела осуществлялись у 550 больных, его получавших, и у стольких же пациентов группы сравнения, получавших плацебо, с диагнозами грипп А/Н3N2, В и А/Н1N1, парагрипп I, II и III типов, аденовирусная инфекция, РСВ-инфекция, а также грипп А/Н3N2, В и А/Н1N1, осложненные ангиной.

Диагноз гриппа или иного ОРВИ подтверждали обнаружением вирусного антигена в мазке со слизистой оболочки носа методом ИФ. Кроме этого, антиген соответствующих вирусов определяли в смывах из носа методом ИФА, а их генетический материал в лимфоцитах крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для лечения больных гриппом и другими перечисленными острыми респираторными заболеваниями, в том числе и при осложнении бактериальной инфекцией (ангина), использовалась следующая схема применения Кагоцела: по 2 таблетки 3 раза в день в течение первых 2 дней, в последующие 2 дня — по 1 таблетке 3 раза в день [8, 9].

Эффективность терапии препаратом Кагоцел оценивали по нескольким следующим клиническим и лабораторным критериям:

- сроки нормализации температуры;
- исчезновение симптомов интоксикации (головная боль, головокружение, слабость);
- уменьшение катаральных симптомов (кашель, насморк, боль в горле);
- исчезновение воспалительных изменений в ротоглотке (при ангине);
- нормализация показателей продукции ИФН-альфа, ИФН-гамма и спонтанного ИФН, уровня сывороточного ИФН в динамике.

Анализ результатов проведенных исследований позволил сформулировать следующие положения:

Кагоцел при применении в период до 96 часов от начала болезни оказывает выраженный терапевтический эффект при неосложненном гриппе, вызванном вирусами А/Н1N1, А/Н3N2 и В: нормализацию температуры тела в первые 24–36 часов после начала лечения Кагоцелом наблюдали у 70% пациентов, а в группе больных, получавших плацебо, — у 25%. Исчезновение симптомов интоксикации в эти же сроки отмечали у 64% и 20% больных соответственно.

Кагоцел оказывает выраженный положительный эффект и при гриппе, осложненном бактериальной ангиной: у 92% больных, получавших Кагоцел в комплексной терапии, температура тела нормализовалась через 24–36 часов и купировались воспалительные изменения в ротоглотке, тогда как при приеме плацебо аналогичную динамику симптомов наблюдали лишь у 40% больных.

Положительное действие Кагоцела при других ОРВИ (парагрипп, аденовирусное заболевание) проявляется в сокращении лихорадочного периода, укорочении и смягчении симптомов интоксикации почти у 90% больных, а в группе сравнения — лишь у 40% заболевших.

По клиническим и лабораторным (клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови) данным Кагоцел не вызывает побочных и токсических реакций, не оказывает иммунодепрессивного влияния на показатели гуморального и клеточного иммунитета.

Кагоцел способен активно индуцировать интерферон и нормализовать основные показатели системы ИФН при лечении больных неосложненным и осложненным гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями. Проведенный мониторинг ИФН-статуса подтверждает клинические наблюдения эффективности терапевтического применения Кагоцела.

Исследование эффективности профилактического действия Кагоцела в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ (октябрь–ноябрь 2000 г.) проводилось на базе лаборатории испытаний новых средств защиты против вирусных инфекций НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург).

В организованном коллективе двойные слепые плацебо-контролируемые исследования включали группу здоровых лиц в возрасте 18–20 лет, получавших с профилактической целью Кагоцел (208 чел.), и контрольную группу (123 чел.), получавших плацебо. Все включенные в испытания применяли в течение 4 нед Кагоцел или плацебо по следующей цикловой схеме: 2 дня по 2 таблетке во время обеда, затем 5 дней перерыв. Выбор именно такой схемы обусловлен тем, что, как уже упоминалось, даже при однократном применении Кагоцела ИФН циркулирует на терапевтическом уровне в течение одной недели, что исключает необходимость частого повторного введения препарата.

Формирование групп наблюдения осуществляли методом случайной выборки. По полу, возрасту, условиям труда и быта основная и контрольная группы были равноценны. Наблюдение за лицами основной и контрольной групп включало 3 периода — 1 месяц до приема препарата, 4 недели во время приема и 1 месяц после окончания приема Кагоцела или плацебо. До начала приема Кагоцела основная и контрольная группы не различались по показателям заболеваемости гриппом/ОРВИ.

Обобщив результаты применения препарата Кагоцел для профилактики ОРВИ, исследователи сформулировали следующие положения:

- Профилактический курс Кагоцела обеспечил снижение частоты возникновения ОРВИ в основной группе по сравнению с контрольной в период приема препарата (4 недели) в 2 раза. Наибольшее снижение заболеваемости ОРВИ наблюдалось в течение 30 дней после окончания профилактического приема препарата — в 3,4 раза. В среднем профилактический 4-недельный курс приема Кагоцела (2 раза в неделю по 2 таблетки) показал снижение случаев частоты ОРВИ у принимавших препарат в 2,5 раза по сравнению с лицами контрольной группы за весь период наблюдения.
- В случае заболевания ОРВИ (на фоне профилактического приема Кагоцела) инфекция имела более легкое течение, уменьшалось количество осложнений. Так, наряду со снижением частоты случаев ОРВИ среди лиц основной группы, принимавших профилактически Кагоцел, отмечено более легкое течение заболеваний и зарегистрировано уменьшение числа осложненных форм в 2 раза ($p < 0,05$ по сравнению с группой плацебо).
- Профилактический прием Кагоцела приводил к снижению (прекращению) циркуляции респираторных вирусов в наблюдаемом коллективе.
- Все лица, принимавшие Кагоцел с профилактической целью, отмечали хорошую переносимость, отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций, отсутствовали жалобы на дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта и других систем организма. Динамика показателей периферической крови и биохимических показателей в основной и контрольной группах не отличались от нормы. Такой профиль безопасности объясняется особенностями фармакокинетики препарата: Кагоцел при приеме внутрь слабо всасывается в желудочно-кишечном тракте, более 90% выводится с фекалиями и около 10% — с мочой.

Таким образом, полученные результаты проведенных клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности Кагоцела при лечении больных гриппом, вызванном вирусами А и В, а также при других ОРВИ (парагрипп I, II и III типа, аденовирусная инфекция, РСВ-инфекция). Все это позволило рекомендовать Кагоцел в качестве противовирусного препарата при гриппе и других ОРВИ у взрослых, а также использовать его в комплексном лечении при вторичных бактериальных осложнениях, развившихся на фоне вирусной инфекции [8, 9].

Полученные данные о высокой профилактической эффективности Кагоцела, удобная схема применения, отсутствие нежелательных явлений обосновали рекомендацию использовать Кагоцел в качестве современного средства для профилактики гриппа и ОРВИ у взрослых в период сезонного и эпидемического подъема заболеваемости. Профилактическая эффективность Кагоцела была в последующем неоднократно подтверждена. В частности, в эпидемию 2005–2006 гг. проведено исследование эпидемиологической эффективности Кагоцела среди взрослых пациентов одного из психоневрологических интернатов Департамента социальной защиты г. Москвы, страдающих хроническими неврологическими расстройствами и различными соматическими заболеваниями, т.е. лиц, входящих в группу риска по тяжелому, осложненному течению ОРВИ и повышенной летальности [6]. В течение 4 недель применялись 7-дневные циклы приема Кагоцела: 2 дня по 2 таблетки 1 раз в день, затем перерыв 5 дней. Аналогичная схема использовалась для профилактики ОРВИ среди медицинского персонала этого диспансера. Анализ полученных результатов продемонстрировал высокий профилактический эффект Кагоцела: частота случаев ОРВИ была в 3 раза меньше среди получавших препарат по сравнению с контрольной группой; среди медицинских работников, использовавших Кагоцел, не было зарегистрировано ни одного случая заболевания. Немаловажно, что положительный эффект Кагоцела наблюдался и в течение последующих 30 дней после окончания указанного курса.

В 2009 г. закончено открытое сравнительное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности Кагоцела для профилактики ОРВИ у военнослужащих, 120 из которых (1-я группа) получали Кагоцел по схеме — 4 семидневных цикла, другие 120 (2-я группа) получали плацебо. Среди военнослужащих 1-й группы количество ОРВИ было достоверно меньше по сравнению со 2-й группой (соответственно 46 и 69), причем наиболее значимый профилактический эффект Кагоцела зафиксирован в период приема препарата и в последующие 2 месяца наблюдения. Отмечена также и экономическая целесообразность использования Кагоцела для профилактики ОРВИ у военнослужащих [7].

Получение убедительных данных об эффективности Кагоцела для лечения и профилактики ОРВИ (включая грипп) у взрослых, а самое главное — отсутствие у препарата токсичности, т.е. безопасность Кагоцела, послужили основанием для изучения его терапевтической эффективности у детей.

В 2007 г. соответствующие слепые рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования проведены в клиниках Российского государственного медицинского университета и НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского. 60 детей с ОРВИ и гриппом в возрасте от 6

до 14 лет получали Кагоцел (основная группа) и столько же — плацебо (группа сравнения). С учетом результатов ИФ и ПЦР этиология ОРВИ расшифрована у подавляющего большинства больных, причем более чем у 30% выявлен парагрипп, реже — аденовирусная, РСВ-инфекция, грипп, а более чем в трети случаев имела место микст-инфекция различными респираторными вирусами. У подавляющего большинства детей ОРВИ протекала с ларингитом, нередко сопровождавшимся развитием стеноза гортани; у некоторых заболевших выявлялся бронхит с обструктивным компонентом. У всех больных как основной группы, так и группы сравнения заболевание протекало в среднетяжелой форме.

Кагоцел назначали преимущественно в первые 48 часов (но не позднее 72) от начала заболевания по 1 таблетке 3 раза в день в течение первых двух дней, затем по 1 таблетке 2 раза в день в течение последующих двух дней. Суммарная доза за 4 дня составляла 120 мг препарата (10 таблеток).

Сопоставляя длительность основных симптомов заболевания в группах, исследователи констатировали более быстрое исчезновение симптомов интоксикации, лихорадки, сокращение длительности катарального и воспалительного синдромов со стороны верхних дыхательных путей у больных, получавших Кагоцел. Важно, что на фоне терапии Кагоцелом быстрее купировались признаки стеноза гортани и бронхообструктивный синдром [10].

Применение Кагоцела приводило к более быстрой элиминации вирусных антигенов из организма. Установлено повышение показателей альфа- и гамма-интерферонов на фоне лечения Кагоцелом.

Отметив эффективность Кагоцела при ОРВИ у детей независимо от этиологии заболевания и наличия осложнений, исследователи подчеркивают отсутствие побочных эффектов и хорошую переносимость препарата. Обоснованной является их рекомендация к применению Кагоцела в педиатрической практике для лечения гриппа и ОРВИ у детей с 6-летнего возраста по указанной выше схеме.

В связи с развивающейся пандемией гриппа, вызванного новым вирусом А/Н1N1, отсутствием пока соответствующей вакцины, необходимостью иметь в распоряжении отечественные противовирусные препараты, в июне 2009 г. в НИИ гриппа СЗО РАМН и НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН проведено изучение *in vitro* вирусингибирующей активности Кагоцела в отношении пандемических штаммов вируса [2, 5]. Подтверждена резистентность нового вируса к Ремантадину. При использовании Кагоцела отмечалось дозозависимое снижение инфекционной активности вируса, причем уровень противовирусного эффекта Кагоцела в концентрации 10 мг/мл сопоставим с противовирусным действием осельтамивира (как известно, именно этот препарат рекомендован ВОЗ для профилактики и лечения пандемического гриппа). Установлено выраженное ингибирующее влияние Кагоцела как на продукцию вируса гриппа Н1N1 в клеточной культуре, так и на способность вирусного потомства к репликации. Исследователи рассматривают Кагоцел как одно из средств против пандемического штамма вируса гриппа, в особенности для профилактики заболевания [5].

Таким образом, новый отечественный препарат, индуктор интерферона Кагоцел является высокоэффективным средством для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций и гриппа, вызванного различными типами и штаммами вируса, включая пандемические.

Кагоцел имеет ряд преимуществ по сравнению с другими медикаментами, применявшимися прежде: наилучший профиль безопасности, удобство применения, отсутствие побочных реакций. Существенно, что препарат обладает прямым противовирусным эффектом, даже будучи назначен относительно поздно — до четвертых суток от начала болезни.

По вопросам литературы обращайтесь в редакцию.

Г. Н. Кареткина, кандидат медицинских наук, доцент МГМСУ, Москва

Ключевые слова: грипп, острые респираторные вирусные инфекции, лечение и профилактика, интерфероны, индукторы интерферонов, пандемия.

Классификация индукторов интерферонов (Ф. И. Ершов, О. И. Киселев, 2005 г.)

Постоянный URL статьи: <http://www.lvrach.ru/2009/10/10861672>

© "Открытые системы", 1992-2013. Все права защищены.