

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ СВЕРХМАЛЫХ ДОЗ АНТИТЕЛ

О. И. Эпштейн, С. А. Сергеева, Ю. Л. Дугина, М. В. Качанова, И. А. Хейфец, М. В. Белопольская

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Москва

Experimental and Clinical Pharmacology of Ultra-low Doses of Antibodies

O. I. Epstein, S. A. Sergeeva, J. L. Dugina, M. V. Kachanova, I. A. Kheyfets, M. V. Belopolskaya

ООО «NPF «Materia Medica Holding», Moscow

В ходе проведенной научной работы было выявлено и изучено биологические свойства сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. На основе сверхмалых доз антител созданы лекарственные препараты, зарекомендовавшие себя как высокоэффективные и низкотоксичные. В доклинических исследованиях была выявлена эффективность сверхмалых доз антител в лечении экспериментальных патологий, не уступающая классическим стандартным препаратам сравнения, а также отсутствие побочных эффектов. Токсикологические исследования показали высокий профиль безопасности и отсутствие токсичности новых препаратов. Эффективность и безопасность данных препаратов подтверждена в клинических исследованиях.

Biological properties of ultra-low doses of antibodies to endogenous regulators of functions were revealed and evaluated in the study. Drugs containing ultra-low doses of antibodies were developed; they proved to be highly effective and low-toxic. Preclinical studies demonstrated the efficacy of ultra-low doses of antibodies in the treatment of experimental pathologies in animals that is comparable with standard comparators; besides no adverse events were registered. Studies of toxicity proved that novel drugs are highly safe and non-toxic. The efficacy and safety of these drugs were confirmed in clinical studies.

Несмотря на все достижения современной фармакологии, на сегодняшний день, остается актуальной задача по созданию и внедрению в медицинскую практику новых лекарственных препаратов, обладающих более приемлемым, по сравнению с существующими аналогами, показателем польза/риск.

Была сформирована оригинальная научная концепция о модулирующих свойствах сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам физиологических функций (гормоны, цитокины, мембранные белки и др.). При введении в организм сверхмалые дозы антител не блокируют активность молекул, к которым они получены, а модулируют их эффекты, тем самым, воздействуя на механизмы формирования соответствующих физиологических и патологических процессов. Так было положено начало новому направлению в фармакологии — фармакологии сверхмалых доз антител.

Открытие этого факта позволило создать на основе сверхмалых доз антител целую группу новых лекарственных средств. Проведенный комплекс экспериментально-клинических исследований позволил впервые продемонстрировать наличие фармакологической активности у ряда препаратов сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. Полученные результаты послужили основой для создания новых, высокотехнологичных, безопасных и эффективных лекарственных препаратов.

В ходе проведенной научной работы было выявлено и изучено биологические свойства сверхмалых доз антител, созданы на их основе лекарственные препараты, зарекомендовавшие себя как высокоэффективные и низкотоксичные.

В настоящее время 13 новых препаратов разрешены к применению и производству Министерством здравоохранения Российской Федерации: тенотен, тенотен детский (антитела к белку S100), анар (антитела к морфину), импаза (антитела к эндотелиальной NO-синтазе), анаферон, анаферон детский (антитела к гамма-интерферону), артрофоон (антитела к фактору некроза опухоли альфа), афала (антитела к простатоспецифическому антигену), прогистам (антитела к гистамину), холестам (антитела к холецистокинину), поэтам (антитела к эритропоэтину), кардос (антитела к рецептору ангиотензина II и I типа), эпигам (антитела к гистамину) и др.

В ходе доклинических исследований была выявлена эффективность сверхмалых доз антител в лечении экспериментальных патологий, не уступающая классическим стандартным препаратам сравнения, а также отсутствие побочных эффектов. Токсикологические исследования, проведенные в соответствии с рекомендациями ФК МЗ и СР РФ, показали высокий профиль безопасности и отсутствие токсичности новых препаратов. Эффективность и безопасность дан-

ных препаратов подтверждена в клинических исследованиях.

Молекулярной мишенью препаратов тенотена и тенотена детского является белок S100, который участвует в регуляции разнообразных внутриклеточных процессов: в том числе, в регуляции передачи внутриклеточного сигнала, роста, дифференцировки, апоптоза нейронов и глии, регуляции энергетического метаболизма клеток, а также осуществляющий в мозге сопряжение синаптических (информационных) и метаболических процессов. В ходе экспериментальных исследований были показаны следующие виды фармакологической активности сверхмалых доз антител к белку S100 (СМД, анти-S100): анксиолитическая; антиастеническая, активирующая; антидепрессивная; ГАМК-миметическая; антиагрессивная; стресс-протекторная; антигипоксическая; противоишемическая (антиамнестическая в модели ишемического инсульта); нейропротекторная (в модели геморрагического инсульта); ноотропная (антиамнестическая в модели скополаминовой амнезии); ноотропная (влияние на формирование памяти — выработку рефлекса в условиях холинергического дефицита). Было показано отсутствие характерных для бензодиазепиновых анксиолитиков побочных эффектов — седативного и миорелаксантного.

Кроме того, было показано участие ГАМК-ергической и серотонинергической систем в реализации эффектов СМД анти-S100, влияние СМД анти-S100 на нейрональную пластичность. В экспериментах также была показана способность восстанавливать и повышать активность эндогенных стресс-лимитирующих систем и регулировать процессы нейрональной пластичности, присущая СМД анти-S100.

СМД анти-S100 повышал когнитивные функции, нормализовал моторные функции и снижал тревожность неполовозрелых крыс с неадекватным импульсивным поведением в условиях экспериментальной модели синдрома дефицита внимания с гиперактивностью.

Эффективность и безопасность тенотена — препарата сверхмалых доз антител к белку S100 как средства лечения тревожных расстройств подтверждена в ходе ряда контролируемых рандомизированных клинических исследований, проведенных, в частности, в ГУ НИИ неврологии РАМН, ГНЦ Судебной и социальной психиатрии им. В. П. Сербского (Москва), Научно-исследовательском Психоневрологическом институте им. В. М. Бехтерева, Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург) и др.

При краткосрочном (4-недельном) лечении тревожных состояний тенотен по соотношению эффективности и безопасности (польза/эффект) превосходит диазепам.

По эффективности у пациентов с генерализованным тревожным расстройством и с тяжелой тревогой тенотен эквивалентен диазепаму. Благодаря отсутствию седативного и миорелаксирующего действия тенотен может претендовать на роль дневного транквилизатора «первой линии».

Импазы (антитела к эндотелиальной NO синтазе, сверхмалые дозы для перорального применения) — лекарственный препарат, разрешенный с 2001 года к медицинскому применению для лечения эректильной дисфункции (ЭД).

Несмотря на многофакторность нарушений эректильной функции, основные патогенетические группы эректильной дисфункции (ЭД) имеют общий механизм: это функциональная недостаточность периферического звена эрекции, включающего каскад передачи сигнала «NO синтаза — NO — гуанилатциклаза — циклический ГМФ», — и прежде всего, неадекватная выработка NO [44, 51].

В экспериментальных исследованиях было показано, что импаза оказывает положительное действие на половое поведение и эректильную функцию самцов крыс с угнетенной сексуальной функцией, положительно влияет на половую функцию самок. Импазы увеличивает активность eNOS, а также продукцию цГМФ, нитратов и нитритов в кавернозных телах самцов крыс. Препарат не влияет на гемодинамические показатели нормотензивных животных, однако способен снижать артериальное давление (АД) у гипертензивных крыс, что указывает на возможность применения импазы в лечении сердечно-сосудистых расстройств.

Кроме того, было выявлено, что импаза не вызывает дополнительного понижения давления при совместном введении с нитроглицерином, что указывает на возможность применения препарата у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Эффективность и безопасность импазы в лечении ЭД различной этиологии подтверждена в соответствии с принципами доказательной медицины. Данные контролируемых клинических исследований указывают на патогенетический характер действия импазы при ЭД, включающий восстановление (повышение) выработки оксида азота эндотелием (ключевой процесс в реализации эректильной функции). Патогенетический характер действия импазы объясняет относительно более медленное развитие клинического эффекта, чем у других пероральных средств лечения ЭД.

Высокая эффективность препарата у пациентов с преобладанием психогенных факторов ЭД и с сосудистой артериальной ЭД, а также благоприятное сочетание с нитратами у больных ишемической болезнью сердца позволяет рекомендовать импазу в качестве средства «первой линии» в лечении ЭД у этих групп пациентов. Наилучшие результаты монотерапии импазой по различным критериям «удовлетворенности половым актом» отмечаются при психогенной, нейрогенной и артериальной половой дисфункции [13].

С учетом механизмов действия импазы и пероральных ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, целесообразно сочетанное их применение для повышения клинического эффекта [23]. По мере длительного лечения импазой и ингибиторами ФДЭ-5 происходит восстановления адекватных и спонтанных эрекции, увели-

чение кавернозного кровотока и кавернозной электрической активности. Следовательно появляется возможность уменьшить минимальную эффективную дозу и постепенного отменять ингибиторы ФДЭ-5, переводя больного на монотерапию импазой, а впоследствии отменять даже и ее.

Предложенная схема комбинированной фармакотерапии ЭД с применением импазы позволяет добиться положительного эффекта более чем у 90% пациентов, повысить безопасность лечения и значительно снизить его стоимость.

Препараты анаферон и анаферон детский созданы на основе сверхмалых доз антител к интерферону — гамма человека. Как показали экспериментальные и клинические исследования, перспективным препаратом для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) может стать применение нового отечественного иммуномодулятора с противовирусной активностью — анаферона (лекарственная форма для детей — анаферон детский) [37]. Действие анаферона и анаферона детского основано на индукции эндогенных ИФН γ и ИФН α/β и влиянии на экспрессию функционально сопряженных с ними цитокинов, в том числе, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 [22].

В экспериментальных исследованиях было показано, что СМД АТ к ИФН при курсовом пероральном введении оказывают противовирусное действие в условиях ряда экспериментальных инфекций, в основе которого лежит их способность стимулировать выработку эндогенного ИФН и функционально сопряженных цитокинов. Этим же объясняется и широкий спектр иммуномодулирующих эффектов препарата, выявленных в исследованиях.

Противовирусная активность СМД АТ к ИФН γ при профилактическом, лечебном и лечебно-профилактическом пероральном введении была показана в условиях экспериментального заражения животных РНК (гриппозная инфекция на мышах) и ДНК (герпетическая инфекция на мышах и генитальный герпес у морских свинок) содержащими вирусами.

Использованные интегральные модели эффективности препаратов при вирусных инфекциях отражают функционирование всех систем, определяющих противовирусную резистентность организма (система интерферонов, НК клетки, специфический клеточный и гуморальный иммунный ответ).

Выявленные эффекты указывают на то, что СМД АТ к ИФН γ является иммунофармакологическим средством, которое стимулирует реакции клеточного и гуморального иммунитета, влияет на равновесие регуляторного звена иммунной системы (Тх1 и Тх2), повышает активность специфических (антителопродукция, клеточная цитотоксичность) и неспецифических (фагоцитоз, НК клетки, система интерферонов) эффекторных механизмов иммунитета. Влияние анаферона на систему интерферонов при лечении острых респираторных вирусных инфекций было под-

тверждено в последующих клинических исследованиях препарата.

Адекватная индукция эндогенных интерферонов в большинстве случаев обеспечивает легкое или abortивное течение вирусной инфекции, поэтому в лечении ОРВИ важное место, наравне с собственно противовирусными химиопрепаратами, заняли индукторы ИФН. Важнейшим свойством индукторов ИФН является их универсально широкий спектр антивирусной активности. Кроме того, вирусные инфекции часто служат причиной или протекают на фоне вторичных иммунодефицитных состояний, поэтому желательным компонентом лечения и профилактики ОРВИ, особенно у детей, являются средства иммунореабилитации (иммуномодуляторы).

Известно, что группа индукторов интерферонов включает в себя около 10 низко- и высокомолекулярных соединений природного и синтетического происхождения. Многие из них не используются в педиатрической практике из-за прямых противопоказаний и ряда побочных эффектов, возникающих при их применении.

Полученные в экспериментальных исследованиях результаты подтверждены в клинических исследованиях препаратов сверхмалых доз антител к ИФН γ (СМД, анти-ИФН γ) (анаферона и анаферона детского): применение СМД анти-ИФН γ приводило к индукции ИФН γ , а также интерферонов / и функционально сопряженных с ними цитокинов; нормализации субпопуляционного состава лимфоцитов; увеличению иммунорегуляторного индекса [7]. Кроме того, в ходе клинических исследований было показано положительное влияние СМД анти-ИФН γ на местный иммунитет, выразившееся в увеличении содержания IgA в носовых смывах пациентов с ОРВИ.

Противовирусная активность препаратов СМД анти-ИФН γ в отношении вируса гриппа и герпесвирусов (ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, генитальный герпес) была подтверждена и в клинических исследованиях [11, 19, 20, 38, 39, 54]. Кроме того, в клинических исследованиях была доказана эффективность СМД анти-ИФН γ при ротавирусной, коронавирусной, калицивирусной, аденовирусной, респираторно-синциальной инфекциях [7, 33].

Рандомизированные контролируемые клинические исследования эффективности и безопасности анаферона детского при гриппе и других ОРВИ у детей были проведены в НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург), Российском государственном медицинском университете (РГМУ, Москва), Волгоградском государственном медицинском университете. Применение препарата позволяет не только сократить продолжительность и тяжесть основных клинических проявлений ОРВИ, снизить заболеваемость вирусными инфекциями, но и способствует иммунореабилитации пациентов с клиническими и лабораторными проявлениями вторичного иммунодефицитного состояния [27, 53, 55, 58].

Способность анаферона ускорять элиминацию вируса простого герпеса была подтверждена рядом даль-

нейших работ по еще двум распространенным герпетическим инфекциям — инфекционного мононуклеоза (вирус Эпштейна-Барр) и ветряной оспы (Herpes zoster).

При ветряной оспе в результате приема анаферона детского уменьшился более чем на 4 суток относительно плацебо и такой важный показатель, как длительность зуда. Доля детей, у которых развились пустулы, характеризующие присоединение бактериальной инфекции, в группе сравнения была почти в 7 раз выше, чем в группе АФ. Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности анаферона детского в лечении ветряной оспы у детей [19, 20, 54].

Эффективность и безопасность анаферона детского при острых кишечных инфекциях вирусной этиологии у детей была продемонстрирована в ряде клинических исследований.

Использование анаферона приводило к достоверному сокращению сроков санации организма от вируса, что подтверждает противовирусное действие препарата. Отмечена хорошая переносимость препарата; прием анаферона не сопровождался развитием каких-либо нежелательных явлений. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения анаферона детского в комплексную терапию острых кишечных вирусных инфекций у детей.

Также имеется положительный опыт применения анаферона при следующих заболеваниях: клещевом энцефалите [34], геморрагической лихорадке с почечным синдромом [10], псевдотуберкулезе [35], тубулоинтерстициальном нефрите [6], энтеровирусном и менингококковым менингите [38], в качестве средства экстренной профилактики ОРВИ у детей с бронхиальной астмой [14, 15] и при ОРВИ у детей с кардиологической патологией [43].

Действующим веществом препарата артрофон являются сверхмалые дозы антител к фактору некроза опухоли- α (ФНО- α) человека. В ходе обширного экспериментального исследования артрофона был охарактеризован спектр его фармакологической активности — противовоспалительное действие на моделях адьювантного артрита и коллаген-индуцированного артрита (КИА) и анальгетическое действие в условиях стандартных методик «уксусные корчи», «горячая пластина». Изучение механизмов действия артрофона выявило его влияние на систему про- и противовоспалительных цитокинов. Эффект артрофона не уступал по выраженности эффекту индометацину, классическому НПВС.

В условиях КИА у мышей была показана противовоспалительная и иммуномодулирующая активность артрофона в условиях иммунного воспаления, сравнимая с эффектами препарата сравнения преднизолона. Было выявлено, что под влиянием преднизолона и артрофона происходили однонаправленные и достоверные изменения в системной продукции исследованных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН-гамма).

Несмотря на крайне обнадеживающие результаты токсикологического исследования, необходимо было принять во внимание еще один возможный эффект артрофона — связанный с его воздействием на систему цитокинов, в частности, ФНО- α . В связи с этим было проведено обширное исследование, основными целями которого было установить, обладает ли артрофон противоопухолевой активностью и не способствует ли препарат прогрессированию существующей опухоли. В ходе этих экспериментов было подтверждено отсутствие потенциального негативного влияния препарата на опухолевую прогрессию. Более того, было показано, что препарат обладает некоторой противоопухолевой активностью.

Клиническая эффективность артрофона в лечении ревматоидного артрита (РА) была оценена в Волгоградском государственном медицинском университете в открытом рандомизированном исследовании с препаратом сравнения диклофенак [28, 29, 48, 49, 52, 56]. При лечении артрофоном на фоне положительной динамики основных клинических симптомов суставного поражения было отмечено достоверное уменьшение лабораторных признаков воспаления, в том числе уровня провоспалительных цитокинов. Полученные данные позволяют предположить, что наиболее вероятным механизмом противовоспалительного действия артрофона является регуляция системной продукции провоспалительных цитокинов.

В Волгоградском государственном университете, в открытом сравнительном клиническом исследовании исследовали эффективность и безопасность артрофона у пациентов с остеоартрозом (ОА) в сравнении с диклофенаком [17, 18]. Полученные данные свидетельствуют о том, что артрофон оказывает более длительный, чем диклофенак, противовоспалительный эффект, при отличном профиле безопасности, что позволяет рекомендовать этот препарат для лечения остеоартроза. Данный эффект может быть обусловлен его действием на патогенетические звенья дегенеративно-дистрофического процесса в суставе при ОА.

Аналогичные данные были получены профессором Алихановым Б. А. в Московском государственном медико-стоматологическом университете при изучении остеоартроза [1, 2]. Суммарный эффект лечения к 3-му месяцу наблюдения был наивысшим в группах больных, получавших артрофон в дозе 8 таблеток/сутки или сочетанную терапию (артрофон+НПВП) и сохранялся до 6 месяцев при продолжении терапии артрофоном в прежней или половинной дозе. Исследование, проведенное профессором Н.А. Шостак в Российском государственном медицинском университете, также показало эффективность и безопасность артрофона в лечении остеоартроза [40].

Эффективность артрофона подтверждена и при других заболеваниях суставов и опорно-двигательного аппарата, в том числе при урогенном реактивном артрите (УА) [29], псориатическом артрите и подагричес-

ком артрите, анкилозирующем спондилоартрите, остеохондрозе, периартрите плечевого сустава и у пациентов с неспецифическим язвенным колитом (НЯК), в патогенезе которого важную роль также играет ФНО-альфа [3, 12, 21, 26, 42].

Таким образом, результаты проведенных контролируемых рандомизированных клинических исследований указывают на то, что применение артрофоона обеспечивает длительный клинический эффект при лечении РА как в составе комплексной терапии, так и в режиме монотерапии. Одним из вероятных механизмов противовоспалительного действия артрофоона при РА является снижение системной продукции ФНО- α . Поэтому представляется крайне перспективным дальнейшее исследование клинической эффективности артрофоона при других заболеваниях, в патогенезе которых выявлена роль ФНО- α .

Интересной молекулярной мишенью для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) является простатоспецифический антиген — ПСА [45, 47]. НПФ «Материя Медика Холдинг» разработан препарат афала, активным компонентом которого являются поликлональные кроличьи антитела к ПСА (сверхмалые дозы для перорального применения).

В экспериментальных доклинических исследованиях (на моделях острого и хронического асептического воспаления, гормон-индуцированного воспаления простаты) было показано, что афала обладает простатотропным действием, уменьшает явления отека и воспаления в простате, нормализует ее функциональное состояние, препятствует склеротическим изменениям. У животных, получавших афалу, в вентральной доле предстательной железы количество ионов цинка было увеличено в 4 раза по сравнению с контролем, что свидетельствует об улучшении функционального состояния предстательной железы крыс. В условиях хронического простатита афала оказывала противовоспалительное действие, снижая выраженность атрофических процессов в ткани простаты, улучшая ее функциональное состояние [5]. На фоне введения афалы у животных также нормализовалось половое поведение, сниженное в связи с хроническим воспалением предстательной железы.

Было показано, что введение афалы в условиях андрогенной недостаточности усиливает андрогенные эффекты тестостерона на предстательную железу. Афала обладала простатотропным действием, избирательно воздействовала на предстательную железу неполовозрелых животных: наблюдалось увеличение весового коэффициента предстательной железы [5].

Введение препарата афала в течение 60 дней на фоне гиперплазии средней доли предстательной железы, вызванной сульпиридом, приводило к уменьшению относительной площади эпителия ацинусов, к снижению весовых коэффициентов латеральной доли железы. Афала тормозит развитие пролактин-зависимой гиперплазии предстательной железы у крыс позднего репродуктивного возраста [9]. Эффективность препарата

сходна с таковой у пермиксона, а по ряду показателей превосходит ее.

Результаты контролируемых рандомизированных клинических исследований показали, что афала является эффективным и безопасным средством для лечения пациентов с ДГПЖ I-II стадии. Назначение препарата положительно влияет на клинические симптомы заболевания (прежде всего, симптомы нарушения мочеиспускания), на показатели уродинамики, а также на объем простаты и объем остаточной мочи. Влияние афалы на уровень ПСА в сыворотке косвенно указывает на патогенетический характер действия препарата.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — важная проблема здравоохранения во всем мире. Для снижения смертности и сокращения частоты госпитализаций при ХСН, в первую очередь, используют средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему: ингибиторы АПФ, антагонисты рецептора ангиотензина II (преимущественно в сочетании), антагонисты альдостерона, а также бета-адреноблокаторы.

Рецептор ангиотензина II 1 типа (AT1) — это рецептор, опосредующий ключевые эффекты ангиотензина II, значимые для патогенеза как артериальной гипертензии и ее осложнений, так и хронической сердечной недостаточности [46, 59]. Молекулярной мишенью препарата кардос является С-концевой фрагмент AT1 рецептора ангиотензина II (активный компонент — антитела к указанному фрагменту, сверхмалые дозы для перорального применения).

В экспериментальных исследованиях было показано, что кардос обладает гипотензивной активностью в условиях артериальной гипертензии, а также нормализует функциональное состояние сердца в условиях экспериментальной хронической сердечной недостаточности (ХСН). По выраженности гипотензивного эффекта кардос не уступал стандартному антагонисту AT1 рецептора ангиотензина II лозартану, однако по скорости развития эффекта уступал лозартану [24, 25]. При 2-недельном введении крысам линии НИСАГ молодого возраста препарат кардос препятствовал становлению гипертензивного статуса, характерного для этих животных с наследственной стресс-чувствительной артериальной гипертензией.

При 4-недельном введении гипертензивным крысам кардос статистически значимо изменял 3 параметра ЭКГ: интервал QT (укорочение), RR (удлинение) и отношения QT/RR (уменьшение). Указанные эффекты согласуются с данными о влиянии антигипертензивных средств (ингибиторы АПФ) на показатели ЭКГ и могут быть оценены как положительное влияние препарата на сердечный цикл.

Кардос не оказывал отрицательного (депримирующего) влияния на показатели двигательной, исследовательской и других видов активности гипертензивных животных в поведенческих тестах. При этом, в отличие от лозартана, кардос достоверно снижал ЧСС у крыс линии SHR, характеризующихся не только гипертензией, но и тахикардией [24, 25].

Таким образом, при 4-недельном внутрижелудочном введении крысам в условиях модели ХСН, вызванной изадринном, препарат кардос значительно отличался от плацебо и практически не уступал лозартану в способности повышать толерантность к физической нагрузке и улучшать показатели системной гемодинамики, а также повышать функциональные резервы миокарда левого желудочка [36, 58].

В ходе серии клинических исследований, проведенных в Волгоградском государственном медицинском университете, была изучена эффективность препарата кардос у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью [4, 29, 30, 50, 58]. Уже через 4 недели применения кардос обладал достоверным гипотензивным действием, а сочетание кардоса с ингибитором АПФ зна-

лаприлом повышало гипотензивный эффект терапии. Применение препарата кардос в течение 6 месяцев в качестве дополнения к стандартной терапии ХСН значительно превзошло стандартную терапию ХСН в плане улучшения клинического состояния, морфофункциональных параметров сердца и толерантности к физической нагрузке.

Полученные данные позволяют считать кардос эффективным и безопасным дополнением к стандартной терапии ХСН, положительно влияющим на важнейшие прогностические показатели течения заболевания.

Таким образом, разработанные препараты успешно применяются в самых разных областях клинической и профилактической медицины, что подтверждает перспективность нового направления в фармакологии — фармакологии сверхмалых доз антител.

Литература

- Алиханов Б. А. Артрофон в лечении остеоартроза. // Клиническая геронтология. 2006. Т. 12, №2. С. 51—54.
- Алиханов Б. А. Артрофон в лечении остеоартроза. // Клиническая геронтология. 2004. Т. 10, №12. С. 63—66.
- Бадюкин В. В., Кудрявцева И. В., Корсакова Ю. А. Эффективность и переносимость артрофона при серонегативных спондилоартритах. // Материалы V Северо-Западной конференции по ревматологии. Санкт-Петербург. 2005. С. 23—24.
- Бакумов П. А., Зерникова Е. А. Эффективность препарата ангиотензин II (С) С12+С30+С200 в виде монотерапии и в комбинации с энalapрилом и гипотиазидом при артериальной гипертензии. // Тез. докл. XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М. 2005. С. 638.
- Боровская Т. Г., Фомина Т. И., Лоскутова О. П., Эшттейн О. И., Зак М. С. Влияние сверхмалых доз антител к простатоспецифическому антигену на предстательную железу крыс // Бюлл. эксперим. биол. 2001. Прил. 3. С. 49—51
- Владимирцева И. Ф., Русакова Н. В., Куркина А. В. Особенности лечения вирусного тубулоинтерстициального нефрита у детей в амбулаторной практике. // Вопросы современной педиатрии. 2005. Т. 4, прил. 1. С. 92.
- Головачева Е. Г. Клинико-лабораторное обоснование применения иммунокорригирующей терапии при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. С.-Пб. 2003. 130с.
- Давыдов А. Т., Базиленко И. Б., Шабанов П. Д. Пропрофен-100 в лечении постабстинентных расстройств у больных с алкогольной зависимостью. // Психофармакология и биологическая наркология. 2004. №2,3. С. 656—662.
- Дугина Ю. А., Хейфец И. А., Боровская Т. Г., Бородавкина М. В., Мартюшев-Поклад А. В., Сергеева С. А., Савельева К. В. Эшттейн О. И. Экспериментальное изучение эффективности применения препарата афала в условиях гармонизированного воспаления простаты // Тезисы докладов XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2006. С. 127—128.
- Егоров В. Б., Пахомов Д. В. Клиническая эффективность терапии препаратом анаферон детский геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей. // Тезисы докладов четвертой международной конференции «Клинические исследования лекарственных средств». М. 2004. С. 74—75.
- Журавлева А. А., Чуйкова К. И., Галактионова О. И., Саиникова Е. А., Богусевич С. А., Котельникова М. П., Качанова М. В., Сергеева С. А. Опыт применения анаферона детского в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей // Материалы II национального научно-медицинского конгресса «Здоровье человека». Ереван. 2003. С. 147—148.
- Инамова О. В., Сулейманова Л. Д. Опыт применения «Артрофона» в амбулаторной практике при различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата. // Материалы V Северо-Западной конференции по ревматологии. Санкт-Петербург. 2005. С. 48—49.
- Имшинецкая А. П. Импаза в терапии эректильной дисфункции (обзор литературы). // Здоровье мужчины. 2007. № 2. С. 80—82.
- Кондратьева Е. И., Шемякина Т. А., Королева Е. В. «Анаферон детский» как средство неспецифической профилактики ОРВИ у детей с бронхиальной астмой // Вопросы современной педиатрии. 2005. Т. 4. Прил. 1. С. 245 (Материалы X съезда педиатров России «Пути повышения эффективности медицинской помощи детям». М. 2005).
- Кондратьева Е. И., Шемякина Т. А., Королева Е. В., Безляк В. В. Применение анаферона детского при бронхиальной астме у детей дошкольного воз-
- раста // Вопросы современной педиатрии. 2006. Т. 5, № 1. 277с. (Сборник материалов X конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». М. 6—9 февраля 2006).
- Кондратьева Е. И., Шемякина Т. А., Королева Е. В., Мащенко Т. Г., Бокорева Е. И. Опыт применения препарата анаферон детский в профилактике ОРВИ и обострений бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста // Материалы третьего конгресса педиатров инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». Инфекция и иммунитет. М. 2004. С. 111.
- Кострюкова И. В. Клиническая и лабораторная оценка эффективности препарата «артрофон» в лечении больных остеоартрозом. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Волгоград. 2006. С. 29.
- Кострюкова И. В., Бабаева А. Р., Петров В. И., Дугина Ю. А., Сергеева С. А. Сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата артрофон у больных остеоартрозом // Научно-практическая ревматология. 2005. №3. С. 67 (Тезисы докладов IV съезда ревматологов России, Казань, 23—26 мая 2005г).
- Кудин М. В. Анаферон детский в лечении ветряной оспы у детей. // Тезисы докладов Пятой международной конференции «Клинические исследования лекарственных средств». М. 2005. С. 101—103.
- Кудин М. В., Майоров Р. Н., Сергеева С. А. Клинические особенности течения ветряной оспы на фоне лечения анафероном детским // Вопросы современной педиатрии. 2005. Т. 4. Прил. 1. С. 320 (Материалы X съезда педиатров России «Пути повышения эффективности медицинской помощи детям». М. 2005).
- Кудрявцева И. В., А. А. Уколова Н. Н., Чижов Н. М., Брагинская И. А., Истранин О. П., Кожевников. Опыт применения потенцированных антител к фактору некроза опухоли-а (препарат «АРТРОФОН») в лечении анкилозирующего спондилоартрита. // Поликлиника. 2005. № 2. С. 45—49.
- Мартюшев-Поклад А. В. Механизмы противовирусных и иммуномодулирующих эффектов сверхмалых доз антител к гамма-интерферону. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Томск. 2003. С. 119.
- Мазо Е. Б., Петров В. И., Володин Н. Н., Аляев Ю. Г., Мартюшев-Поклад А. В., Гамидов С. И., Обвинников Р. И., Дугина Ю. А., Сергеева С. А., Эшттейн О. И., Винаров А. В. Применение препарата импаза в лечении эректильной дисфункции у мужчин. Пособие для врачей (ред. Е. Б. Мазо и В. И. Петров). М. 2004. 39с.
- Медведева Н. А., Артемьева М. М., Бородавкина М. В., Хейфец И. А., Дугина Ю. А., Сергеева С. А., Эшттейн О. И. Изучение влияния кардоса на барорефлексы сердечно-сосудистой системы у гипертензивных крыс линии SHR // Тезисы докладов XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М. 2006. С. 210.
- Медведева Н. А., Артемьева М. М., Бородавкина М. В., Хейфец И. А., Дугина Ю. А., Сергеева С. А., Эшттейн О. И. Исследование влияния препарата кардос на величину системного артериального давления и частоту сердечных сокращений у гипертензивных крыс линии SHR // Тезисы докладов XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М. 2006. С. 210—211.
- Осадчук М. А., Осадчук А. М. Сравнительный анализ клинической эффективности артрофона и салофалька в терапии легких форм неспецифического язвенного колита. // Тезисы докладов Пятой международной конференции «Клинические исследования лекарственных средств». М. 2005. С. 125—126.
- Осидак А. В., Афанасьева О. И., Дринецкий В. П., Образцова Е. В., Головачева Е. Г., Эрман Е. С., Мартюшев-Поклад А. В., Дугина Ю. А., Сергеева С. А.

- Анаферон детский новое средство в терапии и профилактике гриппа и других ОРВИ у детей. // Методическое пособие для врачей. СПб, М. 2003. С. 23.
28. Петров В. И., Бабаева А. Р., Черевкова Е. В., Эпштейн О. И., Сергеева С. А. Сверхмалые дозы антител к фактору некроза опухоли- α (препарат «Артрофоон»): эффективность при лечении больных ревматоидным артритом. // Бюлл. эксперим. биол. .-2003. Прил. 1. С. 72—76.
 29. Петров В. И., Давыдова Н. А., Иваненко В. В., Рязанцева Н. В., Пром А. К., Лопатин Ю. М. Влияние сверхмалых доз антител к АТ1-рецепторам ангиотензина II на течение хронической сердечной недостаточности // Тез. докл. VI Ежегодной конференции Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность 2005». 2005. М. С. 54—55.
 30. Петров В. И., Давыдова Н. А., Иваненко В. В., Чепурина Н. Г., Мартюшев-Поклад А. В., Дугина Ю. А., Сергеева С. А., Эпштейн О. И., Лопатин Ю. М. Кардос в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью // Тез. докл. XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М. 2006. С. 247.
 31. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. // Под ред. В. П. Фисенко. М.: ЗАО «ИИИ «Ремедиум», 2000. С. 398.
 32. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. // Под ред. Р. У. Хабриева. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. С. 832.
 33. Симованьян Э. Н., Колодяжная Н. М. Эффективность применения анаферона детского при лечении ротавирусной инфекции у детей. // Тез. докл. Третьего конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет». М. 2004. С. 208—209.
 34. Скрипченко Н. В., Иванова Г. П., Морауцкий Н. В., Тюленева Г. А., Караськова Н. Г., Иванова М. В., Аксенова О. А., Железникова Г. Ф., Тимченко В. Н., Антыкова А. П., Чернова Л. К., Вильниц А. А., Комацев В. Н., Горелик Е. Ю., Карасев В. В., Кованов К. Б., Мурина Е. А., Кошиль Е. М., Феоктистова В. И., Пульман Н. Ф., Пискарева Е. А. Клеиновой энцефалит у детей (патогенез, клиника, диагностика, лечение) // Пособие для врачей (под редакцией д. м. н. профессора Н. В. Скрипченко). СПб, 2005. С. 64.
 35. Тимченко В. Н., Калинин Н. М., Хмылова М. Э., Базиленко И. Б., Лобкова М. П., Волкова Г. В., Степанова Г. С. Клинико-иммунологическая характеристика псевдотуберкулеза у детей, терапия с использованием анаферона детского. // Тез. докл. Третьего конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет». М. 2004. С. 225.
 36. Тюренов И. Н., Названова А. Н., Чепурина Н. Г., Хейфец И. А., Дугина Ю. А., Мартюшев-Поклад А. В., Сергеева С. А., Эпштейн О. И. Сравнительное изучение кардиопротективного действия кардоса и лозартана при экспериментальной хронической сердечной недостаточности у крыс // Бюлл. эксперим. биол. 2007. Т. 143. № 4. С. 411—413.
 37. Учайкин В. Ф., Эпштейн О. И., Сергеева С. А., Орлова Т. Г., Харламова Ф. С., Мартюшев-Поклад А. В., Котельникова М. П., Дугина Ю. А., Кладова О. В., Легокова Т. П., Фельдфикс Л. И., Гриненко Н. А., Хорохорина И. В., Земскова А. А., Овчинникова Г. С., Рыжова Е. А. Анаферон детский отечественный иммунокорректор с противовирусной активностью. // Пособие для врачей-педиатров, инфекционистов (ред. Главный детский инфекционист МЗ РФ академик РАМН В. Ф. Учайкин). М. 2003. С. 31.
 38. Хаманова Ю. Б., Тункина Е. Е., Шмакова Е. А., Лазерева Ю. Г., Беседина А. Г. Клинико-иммунологическая оценка анаферона детского при инфекционном мононуклеозе, энтеровирусном и менингококковом менингитах. // Тезисы докладов XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М. 2005. С. 577.
 39. Чуйкова К. И., Журавлева А. А., Шваб И. А., Катанасова Л. А., Пан И. Р. Противовирусная терапия инфекционного мононуклеоза у детей // Тезисы докладов четвертой международной конференции «Клинические исследования лекарственных средств». М. 2004. С. 269—270.
 40. Шостак Н. А., Павленко А. Ю., Хоменко В. В., Клименко А. А., Бабадаева Н. М., Крутова Д. Ю., Правдюк Н. Г. Исследование эффективности и безопасности препарата артрофоон для лечения болевого синдрома у больных остеоартрозом коленного сустава. // Вестник Российского Государственного медицинского университета. М. 2005. № 8 (47). С. 45—48.
 41. Эпштейн О. И., Пашицкий В. Г., Зеленская К. Л., Поветьева Т. Н., Аксиненко С. Г., Нестерова Ю. В., Горбачева А. В. Противовоспалительное и обезболивающее действие гомеопатического препарата антител к фактору некроза опухоли- α . // Бюлл. эксперим. биол. 2001. Прил. 3. С. 57—59.
 42. Эпштейн О. И., Штарк М. Б., Дыгай А. М., Сергеева С. А., Гольдберг Е. Д., Петров В. И., Воронина Т. А., Старостина М. В. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. // Издательство РАМН. М. 2005. С. 225.
 43. Яковлева Л. В., Раянова Р. Р., Мелитицкая А. В., Ибраева Г. Н., Хисматулина М. Н. Опыт применения «Анаферона детского» в терапии острых респираторных заболеваний у детей с кардиологической патологией // Материалы IV конференции иммунологов Урала. Уфа. 2005. №1(4). С. 161.
 44. Andersson K. E. Pharmacology of penile erection // Pharmacol Rev. 2001. Vol. 53. № 3. P. 417—50.
 45. Balk S. P., Ko Y. J., Bublely G. J. Biology of prostate-specific antigen // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 15. N 21(2). P. 383—91.
 46. de Gasparo M., Catt K. J., Inagami T., Wright J. W., Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors // Pharmacol. rev. 2000. Vol. 52. № 3. P. 415—72.
 47. Diamandis E. P. Prostate-specific antigen: a cancer fighter and a valuable messenger? // Clin Chem. 2000. Vol. 46. N7. P. 896—900.
 48. Dugina J. L., Petrov V. I., Babayeva A. R., Martyushev-Poklad A. V., Tcherevkova E. V., Epstein O. I., Sergeeva S. A. A randomized, open-label, comparative, 6-month trial of oral ultra-low doses of antibodies to tumor necrosis factor- α and diclofenac in rheumatoid arthritis. // Int. J. Tissue React. 2005. Vol. 27. № 1. P. 15—21.
 49. Dugina J. L., Petrov V. I., Babayeva A. R., Martyushev-Poklad A. V., Kostryukova I. V., Tcherevkova E. V., Kachanova M. V., Epstein O. I., Sergeeva S. A. Artofoon oral ultra-low doses of antibodies to TNF- α , is effective both in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2005. Vol. 97. Suppl. 1. P. 95.
 50. Ivanenko V. V., Davidova N. A., Sergeeva S. A., Epstein O. I., Petrov V. I., Lopatin Y. M. Ultra-low doses of antibodies to c-ending fragment of the angiotensin II type 1 receptor in patients with congestive heart failure: first clinical experience // European Heart Journal. 2005. Vol. 26 (Abstract Supplement) P. 412.
 51. Lue T. F. Erectile dysfunction. // N Engl J Med. 2000. Vol. 342. P. 1802—1813.
 52. Martyushev-Poklad A. V., Babaeva A. R., Tcherevkova E. V., Sergeeva S. A., Epstein O. I., Petrov V. I. Artofoon (oral ultra-low doses of anti-TNF α) in rheumatoid arthritis: primary clinical findings. // Inflamm. Res. Suppl. 2003. Vol. 2. P. 159.
 53. Martyushev-Poklad A. V., Kotelnikova M. P., Uchaikin V. F., Dugina J. L., Epstein O. I., Sergeeva S. A. A novel antiviral based on oral antibodies: clinical benefits in pediatric upper respiratory infections. // Clinical Microbiology and Infection. 2004. Vol. 10. Suppl. 3. P. 125—126 (Abstracts of the 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Prague, Czech Republic, 1—4 May 2004).
 54. Martyushev-Poklad A. V., Kudin M. V., Dyldina N. V., Dugina J. L., Kachanova M. V., Epstein O. I., Sergeeva S. A. A novel therapeutic for treatment of varicella: peroral anti-interferon gamma antibodies // 4th World congress of the World society for pediatric infectious diseases ESPID, Warsaw, Poland, September 1—4, 2005. Book of abstracts. P. 144.
 55. Martyushev-Poklad A. V., Uchaikin V. F., Dugina I. L., Epstein O. I., Sergeeva S. A., Drinevsky V. P., Petrov V. I., Osidak L. V. Anaferon A Novel Antiviral Agent: Controlled Trials of Efficacy in Pediatric Upper Respiratory Infections. // 22nd Annual Meeting of the European society for pediatric infectious diseases. Tampere, Finland. 2004. May 26—28. P. 11.
 56. Petrov V. I., Babaeva A. R., Tcherevkova E. V., Martyushev-Poklad A. V., Sergeeva S. A., Epstein O. I. Artofoon in treatment of rheumatoid arthritis patients: a pilot randomized clinical study. // In. Tulunay F. C. and M. Orme (Eds.) European collaboration: Towards drug development and rational drug therapy. 2003. P. 99.
 57. Sergeeva S., Martyushev-Poklad A. V., Petrov V. I., Epstein O. I., Dugina I. L. Anaferon, oral anti-interferon gamma antibodies for treatment and prophylaxis of viral infections. // Clinical and Experimental Pharmacology and Psychology. 2004. Vol. 31, Suppl. 1. A. 114.
 58. Sergeeva S., Martyushev-Poklad A., Lopatin Y., Dugina J., Epstein O., Petrov V. Oral antibodies to AT1 angiotensin II receptor a novel option in the treatment of chronic heart failure // Acta pharmacologica sinica. 2006. Vol. 27. Suppl. 1. P. 137.
 59. Touyz R. M., Schiffrin E. L. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. // Pharmacol Rev. 2000 Dec. Vol. 52. № 4. P. 639—72.