

АНАФЕРОН — ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ШИРОКОГО СПЕКТРА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С. А. Тарасов, М. В. Качанова, Е. А. Горбунов, Ю. А. Заболотнева, И. А. Хейфец, М. В. Белопольская, М. В. Бородавкина, Ю. Л. Дугина, С. А. Сергеева, О. И. Эпштейн

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Москва

Anaferon — Effective Medicine for Treatment and Prophylaxis a Wide Spectrum of Infections

S. A. Tarasov, M. V. Kachanova, E. A. Gorbunov, J. A. Zabolotneva, I. A. Kheifets, M. V. Belopolskaya, M. V. Borodavkina, J. L. Dugina, S. A. Sergeeva, O. I. Epstein

ООО «NPF «Materia Medica Holding», Moscow

Анаферон — противовирусное средство с иммуномодулирующей активностью, 9-ти летний опыт применения которого доказал эффективность и безопасность препарата в лечении и профилактики широкого спектра вирусных и бактериальных инфекционных заболеваний. Ключевыми механизмами действия анаферона является индукция эндогенных интерферонов I и II типов, а также аллостерическая модуляция рецептора интерферона гамма. Высокая безопасность препарата, возможность совместного приема с другими лекарственными средствами, отсутствие привыкания делают анаферон препаратом выбора для лечения и профилактики инфекционных заболеваний различной этиологии.

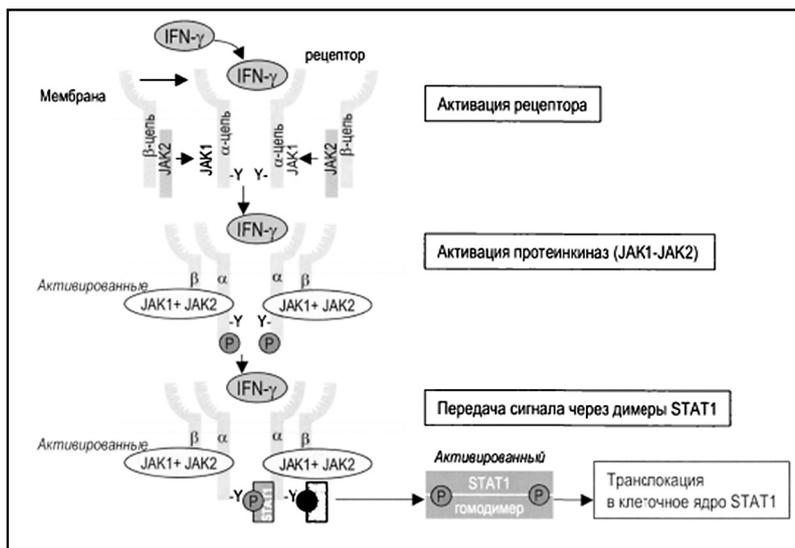
Anaferon — antiviral drug with immunomodulating activity. Nine-year-experience proved its efficacy and safety in the treatment and prophylaxis of a wide spectrum of viral and bacterial infections. The key mechanisms of anaferon action are induction of interferons I and II types production and allosteric modulation of interferon gamma receptor. Excellent safety profile, possibility of its combination with other medicines, absence of withdrawal have made it a drug of choice for the treatment and prophylaxis of various infections.

На сегодняшний день вирусные инфекции являются ведущей причиной заболеваемости во всем мире и, по прогнозам ВОЗ, в XXI веке роль инфекции в структуре общей заболеваемости будет только возрастать [1]. По официальным данным ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии», ежегодно в России регистрируется более 30 млн. вирусных инфекционных заболеваний, причем вне учета остаются многочисленные легкие клинические и бессимптомные формы.

Арсенал существующих противовирусных препаратов довольно большой. Терапия вирусных инфекций является комплексной и включает не только этиотропные средства, действующие непосредственно на вирусы, но и иммуномодуляторы, корригирующие нарушения иммунитета, возникающие вследствие вирусных инфекций, симптоматические средства, оказывающие воздействие на общие симптомы вирусных заболеваний (повышенная температура, болевой синдром, кашель и др.), патогенетические средства, используемые при интоксикации, обезвоживании, аллергических реакциях.

Однако, несмотря на все это проблема эффективной профилактики и лечения вирусных инфекций далека от окончательного решения, что связано с высокой контагиозностью и скоростью распространения возбудителей, многочисленностью антигенно-самостоятельных вирусов, изменчивостью антигенных свойств вирусов, часто смешанным характером инфекции, быстро развивающейся резистентностью к препаратам, развитием вторичного иммунодефицита, специфичностью большинства средств лечения [2, 3].

В связи с высокой актуальностью лечения вирусных инфекций на современном этапе наряду с вакцинацией важной является задача по поиску новых противовирусных препаратов с принципиально новым механизмом действия, обладающих высоким профилем безопасности, эффективных в лечении и профилактике широкого спектра вирусных инфекций, микст-инфекций, предупреждающих угнетение иммунной системы. К противовирусным препаратам нового поколения относится отечественный препарат из класса лекарственных средств на основе сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функ-



Рецептор интерферона гамма и каскад внутриклеточных реакций, инициируемых интерфероном гамма [4].

ций — анаферон (анаферон детский — лекарственная форма для детей).

В настоящей статье представлен обзор результатов клинических исследований эффективности и безопасности анаферона в лечении и профилактике вирусных инфекций, а также рассмотрены возможные механизмы действия препарата.

Механизмы действия и фармакологическая активность анаферона изучалась в экспериментальных исследованиях, проведенных в ведущих научно-исследовательских центрах страны (Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»; ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, центр по интерферону и цитокинам, НИИ гриппа СЗО РАМН, ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава, ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН), а также за рубежом совместно со специалистами института им. Л. Пастера (г. Париж, Франция), института противовирусных исследований (г. Логан, США), специалистами компаний Euroscreen S. A. (г. Госсели, Бельгия), Сегер (г. Париж, Франция).

Одним из основных механизмов действия анаферона является регуляция эндогенных интерферонов, в частности интерферона гамма — препарат индуцирует спонтанную и митоген-стимулированную продукцию интерферонов I и II типов уже в первые сутки после начала приема. Интерферон гамма — иммунорегуляторный цитокин, который «дирижирует» различными клеточными процессами через транскрипционный контроль большого количества генов. Интерферон гамма проявляет плейотропные биологические свойства, включая способность к индукции экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости I, II типов и Fc-рецепторов, активации моноцитов, стимуляции функциональной активности

НК-клеток, а также является регулятором синтеза иммуноглобулинов. Биологическая активность интерферона гамма реализуется через специфические клеточные рецепторы и внутриклеточный сигнальный протеинкиназный каскад (см. рисунок), приводящий к активации соответствующих транскрипционных факторов и транскрипции целого семейства генов, кодирующих факторы резистентности к инфекционным агентам и комплементарные цитокины (см. таблицу).

В результате проведенного группой европейских ученых из Франции и Бельгии скрининга рецепторов, вовлеченных в реализацию фармакологической активности анаферона было показано, что анаферон является положительным аллостерическим модулятором рецептора интерферона гамма: в модельной системе данный препарат более чем на 50% увеличивал количество

интерферона гамма, связанного с рецептором, за счет восстановления эффективности лиганд-рецепторного взаимодействия и увеличения экспрессии рецепторов интерферона гамма на поверхности клеток мишеней.

Таким образом, анаферон потенцирует основные биологические эффекты интерферона гамма.

Профилактическая и/или лечебная эффективность и безопасность анаферона изучена в отношении широкого спектра инфекций (более 20 нозологий) в ходе контролируемых рандомизированных клинических исследований, проведенных в ряде ведущих медицинских учреждений России и Украины.

В проведенных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых и сравнительных клинических исследованиях приняли участие более 5500 пациентов, большинство из которых, в связи с высокой актуальностью вирусных инфекций именно в детской популяции, составляли дети в возрасте от 1 месяца до 17 лет (в том числе часто и длительно болеющие, дети с бронхиальной астмой, сердечно-сосудистой патологией, ВИЧ-инфицированные и с перинатальным контактом с ВИЧ-инфекцией).

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

Основные биологические свойства интерферона гамма [4]

Действие	Эффект	Механизм действия	Клетки
Противовирусное	Ингибирование вирусной репликации	Индукция 2'-5'-олигоденилат-синтетазы, протеинкиназы и Mx1 белка	Большинство клеток
Противомикробное	Выработка макрофагами токсинов (NO, H ₂ O ₂ , 2,3-дезоксигеназы и др.), вызывающих гибель микробов. Ингибирование процессов внедрения и внутриклеточной репликации микроорганизмов	Повышение продукции NO оксигеназы, активация оксидативных процессов и повышение экспрессии цитохрома b558. Индукция NF- κ B фактора, активирующего экспрессию генов, что приводит к трансляции иммунорегуляторных белков. Индукция 2,3-дезоксигеназы, приводящая к снижению содержания L-триптофана и концентрации внутриклеточных ионов.	Большинство клеток
Специфический иммунитет	Активация защитных механизмов	Индукция антигенов МНС II класса. Повышение экспрессии антигенов МНС I класса. Повышение экспрессии Fc-рецепторов. Продукция Ig	Многие ткани, большинство клеток, макрофаги, лимфоциты, В-лимфоциты
Врожденный иммунитет	Активация защитных механизмов	Повышение продукции ИЛ-1, CSF, ФНО. Снижение экспрессии рецепторов C3b комплемента	Макрофаги, Т-лимфоциты
Адгезия	Повышение клеточного «сцепления»	Повышение экспрессии поверхностных протеинов — ICAM-1. Ингибирование синтеза коллагена. Стимуляция синтеза фибронектина	Эндотелиальные клетки, фибробласты, макрофаги
Клеточный рост и дифференцировка	Направленное ингибирование пролиферации злокачественных клеток, активация NK-клеток	Стимуляция или подавление экспрессии c-трус онкогена. Ингибирование экспрессии EGF рецепторов. Индукция экспрессии антигенов МНС II класса	Многие клетки, эпителиальные клетки, клетки иммунной системы

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

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

Проведенные исследования показали, что анаферон обладает выраженной лечебной и профилактической эффективностью при гриппе и других ОРВИ у детей, в том числе первого года жизни [5—8]. Профилактический прием анаферона в пре- и поствакцинальном периоде увеличивает иммунологическую эффективность вакцинации, обеспечивает неспецифическую профилактику ОРВИ и гриппа в момент становления поствакцинального иммунитета и предупреждает развитие интеркуррентных заболеваний в поствакцинальном периоде [9].

Следует отметить, что анаферон также эффективен и в отношении инфекций, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом, которые чаще других ОРВИ сопровождаются осложнениями со стороны нижних дыхательных путей, а также для лечения которых в настоящее время не существует средств специфической терапии [10].

Высокая безопасность, практически полное отсутствие противопоказаний и способность препарата сокращать количество бактериальных осложнений, позволяет эффективно применять анаферон в лечении вирусных инфекций у детей со вторичными иммунодефицитными состояниями, а так же у детей с сопутствующей патологией. Так, уже имеется положительный опыт применения анаферона в профилактике ОРВИ у детей с ВИЧ-инфекцией — отмечено как снижение заболеваемости, так и уменьшение количества повторных ОРВИ по сравнению с контрольной группой [11].

Доказана эффективность анаферона в профилактике и реабилитации часто болеющих детей, относящихся к группе риска в связи со сниженным иммунитетом, применение препарата у которых позволяет существенно снизить респираторную заболеваемость и облегчить течение клинических симптомов ОРВИ [12].

Имеются достоверные доказательства эффективности анаферона в комплексе профилактики и лечения ОРВИ у детей с бронхиальной астмой. Включение анаферона в комплекс медикаментозной коррекции способствует уменьшению частоты приступов бронхиальной астмы и повышению качества ведения больных с атопией в эпидемиологически неблагоприятный период [13].

Клиническая эффективность анаферона в отношении герпесвирусных инфекций, относящихся к числу плохо контролируемых инфекций, была продемонстрирована в нескольких рандомизированных ис-

следованиях. Доказана эффективность препарата в отношении 4 из 8 герпесвирусов патогенных для человека. Применение анаферона способствует элиминации вируса простого герпеса при бессимптомном носительстве. Анаферон существенно сокращает длительность симптомов ветряной оспы (длительность лихорадки, появления новых высыпаний, зуда) [14] и инфекционного мононуклеоза (длительность ангины, лимфоаденопатии и гепатолиенального синдрома) [15], а также частоту бактериальных осложнений.

Анаферон хорошо сочетается со средствами специфической терапии герпесвирусных инфекций (ацикловир, валцикловир) — комбинация с которыми эффективна в купировании общих и местных симптомов рецидивирующего генитального герпеса [16], терапии рецидивов офтальмогерпеса [17] и терапии инфекционного мононуклеоза [18].

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

Эффективность анаферона в профилактике инфекционных заболеваний нервной системы была показана на примере экстренной профилактики клещевого энцефалита, актуальность которого связана высокой летальностью (около 20%). На фоне 21-дневного применения анаферона из детей основной группы, в отличие от группы сравнения (дети, получавшие противоклещевую иммуноглобулин с профилактической целью), не заболел ни один пациент, кроме того более чем на три порядка сократилось количество пациентов у которых через месяц после укуса клеща выделялся антиген клещевого энцефалита. Таким образом, профилактическая эффективность анаферона в отношении клещевого энцефалита превосходит традиционную серопротекцию [19].

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

В результате 9-летнего опыта применения анаферона доказана его эффективность в лечении

и/или профилактике широкого спектра инфекционных заболеваний различной этиологии, а так же микст инфекций:

- острые респираторные вирусные инфекции, вызванные вирусом гриппа А (включая птичий грипп А/Н5N1 и свиной грипп А/Н1N1) и В, аденовирусом, респираторно синцитиальным вирусом, коронавирусом, вирусом парагриппа, и др;
- герпесвирусные инфекции, вызванные вирусом ветряной оспы, вирусом Эпштейн-Барр, вирусом простого герпеса (I и II типы);
- острые кишечные вирусные инфекции, вызванные калицивирусом, коронавирусом, ротавирусом;
- показана эффективность в лечении клещевого энцефалита, псевдотуберкулеза, иерсиниоза, коклюша, геморрагической лихорадки с почечным синдромом, тубулоинтерстициального нефрита, энтеровирусного и менингококкового менингита, хламидийной инфекции, эпидемического паротита, энтеровирусных инфекций (коксакивирусы А и В, ЕСНО).

Наличие у анаферона не только выраженного противовирусного действия, но и иммуномодулирующей активности позволяет эффективно его использовать на фоне вторичных иммунодефицитных состояний, а также в лечении хронических инфекций, которые наиболее трудно поддаются лечению в связи с высокой изменчивостью вирусов-возбудителей и их способностью подавлять иммунный ответ [20].

В ходе проведенных клинических исследований отмечена высокая безопасность анаферона, в том числе у детей младшего возраста (новорожденные и старше) не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, анаферон безопасен у пациентов с сопутствующими заболеваниями, в том числе у детей с atopическими заболеваниями (аллергический ринит и конъюнктивит, atopический дерматит, острая крапивница), включая неинфекционно-аллергическую (atopическую) и инфекционно-аллергическую бронхиальную астму. Высокая безопасность препарата дает анаферону целый ряд преимуществ по сравнению с рекомбинантными интерферонами, применение которых может привести к развитию осложнений.

Таким образом, в экспериментально-клинических исследованиях, проведенных в соответствии с требованиями GCP и GCP доказан широкий спектр противовирусной и антибактериальной активности анаферона, сочетание которой с практически полным отсутствием нежелательных явлений, связанных с его приемом, делает анаферон препаратом выбора для лечения инфекционных заболеваний различной этиологии (в том числе у детей младше 1 года), а так же инфекций на фоне сопутствующей патологии.

Литература

1. Кондюрина Е. Г., Елкина Т. Н., Штейнберг М. В. // Педиатрия, 2006. №5. 72—76.
2. Еришов Ф. И., Касьянова Н. В. Современные средства терапии наиболее распространенных вирусных инфекций // *Consilium medicum*. 2004. №1. 51—57.
3. Киселев О. И. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О. И. Киселева. СПб., 2003. 245.
4. Киселев О. И., Еришов Ф. И., Десва Э. Г. «Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике. ИНГАРОН». М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2007. 348.
5. Веребичков В. К., Борзунов В. М., Шемякина Е. К. Опыт применения Анаферона в комплексной терапии острых респираторных заболеваний у взрослых // *Инфекционные болезни*. 2006. Т.4, №3. 88—90.
6. Каира А. Н., Юценко Г. В., Ахмадуллина Р. Р. и др. Неспецифическая профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций препаратом Анаферон на территории Московской области // *Инфекционные болезни*. 2005. Т.3, № 3. 64—67.
7. Учайкин В. Ф. (ред.) Анаферон детский — отечественный иммунокорректор с противовирусной активностью. Пособие для врачей-педиатров, инфекционистов. М., 2003. 1.
8. Чувиров Г. Н., Маркова Т. П. Противовирусная терапия в лечении гриппа // *Русский медицинский журнал*. 2004. Т.12, №21 (221). 1216—1218.
9. Коровина Н. А., Заплатников А. А., Бурцева Е. И. и др. Оптимизация профилактики и лечения вирусных инфекций у детей // *Поликлиника*. 2007. №2. 8—11.
10. Осидак Л. В., Афанасьева О. И., Головачева Е. Г. и др. Опыт применения «анаферона детского» в терапии респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции у детей // Тез. докл. Третьего конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет». М., 2004. 175
11. Тимченко В. Н., Павлова Е. Б., Джангабадзе Н. Д. и др. Профилактика и лечение ОРВИ у детей с ВИЧ-инфекций, перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции с использованием «анаферона детского» // *Детские инфекции*. 2006. Приложение. 169—170.
12. Перевощикова Н. К., Басманова Е. Д., Казанская Т. В. Анаферон детский в программе реабилитации детей, часто болеющих ОРВИ на фоне патологии лимфоглоточного кольца // *Педиатрия*. 2006. №6. 65—69
13. Кондюрина Е. Г., Елкина Т. Н., Штейнберг М. В. Профилактика респираторных инфекций при бронхиальной астме у детей в возрасте от года до 5 лет // *Педиатрия*. 2006. №5. 72—76
14. *Martyushev-Poklad A. V., Kudin M. V., Dylidina N. V. et al.* A novel therapeutic for treatment of varicella: peroral anti-interferon gamma antibodies // *Book of abstracts of the 4th world congress of the world society for pediatric infectious diseases — WSPID*. Warsaw, Poland. September 1—4. 2005. 144.
15. 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, приложение №1. 92.
16. Шульженко А. Е., Зуикова И. Н. Эффективность препарата анаферон у больных с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией // Тез. докл. XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М. 2005. 602
17. Стребкова Е. А. Применение иммуномодулятора анаферон в лечении больных офтальмогерпесом // Тез. докл. XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М. 2007. 58.
18. Фомин В. В., Тункина Е. Е., Сабурова Е. Б. и др. Клинико-иммунологическая оценка эффективности анаферона в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей // *Российский иммунологический журнал*/ 2004. Т.9. 185.
19. Скрипченко Н. В., Моргацкий Н. В., Иванова Г. П. и др. Современные возможности экстренной неспецифической профилактики клещевого энцефалита у детей // *Педиатрическая фармакология*, М. 2007. № 7. 23—26.
20. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы. М.: ВИНТИ РАН, 2001. 224.