

Взгляд на эффективность релиз-активных противовирусных препаратов в терапии гриппа и ОРВИ через призму доказательной медицины

О.И.Афанасьева^{✉1}, Е.В.Эсауленко²

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт гриппа Минздрава России. 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17;

²ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Проблема терапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) является междисциплинарной и охватывает медицинский, социальный и экономический аспекты. Высокая актуальность данной проблемы определяется широкой распространенностью самих инфекций, высокой чувствительностью к ним пациентов всех возрастных категорий, значимой частотой развития осложнений и обострений ряда хронических заболеваний, особенно среди пациентов из групп риска. Отсутствие специфических методов профилактики и лечения ОРВИ негриппозной этиологии, ограниченный спектр лекарственных средств для противовирусной терапии данной группы инфекций медикаментов определяют необходимость тщательного анализа эффективности и безопасности существующих препаратов с позиции доказательной медицины. Внимание авторов привлекла группа инновационных отечественных противовирусных препаратов, созданных на основе антител к интерферону γ человека в релиз-активной форме.

Данная работа проведена с целью концентрации и систематизации информации о результатах доклинической оценки противовирусной активности Эргоферона, Анаферона детского и Анаферона, а также данных клинических исследований этих препаратов при ОРВИ у детей и взрослых. Использовался поисково-аналитический метод обработки источников информации, опубликованных в специализированных медицинских изданиях и находящихся в свободном доступе в печатном и электронном виде в сети Интернет.

Результатом работы является краткий литературный обзор, в котором представлены доказательства противовирусной активности Эргоферона, Анаферона детского и Анаферона, современные представления о механизме действия препаратов, основанные на данных комплекса научно-экспериментальных исследований, проведенных на молекулярном уровне. Также в обзоре приведены результаты клинических исследований, которые, по мнению авторов, с высокой степенью доказательности демонстрируют терапевтическую эффективность Эргоферона и Анаферона детского в лечении ОРВИ. Приведены доказательства сопоставимости лечебной противовирусной активности данных препаратов с осельтамивиром при лечении гриппа у детей и взрослых.

Ключевые слова: Эргоферон, Анаферон детский, Анаферон, грипп, острые респираторные вирусные инфекции, терапия, профилактика, интерферон γ .

✉ CHalyabiGA@materimedica.ru

Для цитирования: Афанасьева О.И., Эсауленко Е.В. Взгляд на эффективность релиз-активных противовирусных препаратов в терапии гриппа и ОРВИ через призму доказательной медицины. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 18–21.

A look at the effectiveness of the release of active antivirals in treatment of influenza and ARVI in the light of evidence-based medicine

O.I.Afanasyeva^{✉1}, E.V.Esaulenko²

¹Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of Russian Federation. 197376, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Professora Popova, d. 15/17;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 194100, Russian Federation, Saint Petersburg, Litovskaja ul., d. 2

The problem of treatment and prophylaxis of acute respiratory viral infections (ARVI) is interdisciplinary and covers medical, social and economic aspects. The high relevance of the problem is determined by the prevalence of infections themselves, high sensitivity to them patients of all age categories, a significant rate of complications and exacerbations of several chronic diseases, especially in patients at risk. The lack of specific methods of prevention and treatment of ARVI, its non-influenza etiology, limited range of drugs for antiviral therapy in this group of medicines determine the need for a thorough analysis of the efficacy and safety of existing drugs with the position of evidence-based medicine. Attention of authors was attracted by a group of innovative domestic antivirals, established on the basis of antibodies to interferon- γ release in a human-active form. This work is carried out with the purpose of concentration and systematization of information on the results of the preclinical assessment of antiviral activity of Ergoferon, Anaferon Kids and Anaferon, as well as data from clinical studies of these drugs in acute respiratory viral infections in children and adults. It uses search-analytical method for processing information sources published in specialized medical journals and are freely available in printed and electronic form on the Internet. The work is a brief literature review, which presents evidence of antiviral activity of Ergoferon, Anaferon Kids and Anaferon, current understanding of the mechanism of action of drugs, based on the data of the complex scientific and experimental studies on the molecular level. Also, review the results of clinical trials, which, according to the authors, with a high degree of evidence demonstrating the therapeutic efficacy and Ergoferon, as well as Anaferon Kids in the treatment of ARVI. Proofs of comparability of treatment of the antiviral activity of these drugs with oseltamivir during influenza treatment in children and adults.

Key words: Ergoferon, Anaferon Kids, Anaferon, influenza, ARVI therapy, prevention, interferon γ .

✉ CHalyabiGA@materimedica.ru

For citation: Afanasyeva O.I., Esaulenko E.V. A look at the effectiveness of the release of active antivirals in treatment of influenza and ARVI in the light of evidence-based medicine. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 18–21.

Начало 2016 г. в нашей стране отмечено растущей (60%) циркуляцией среди взрослого и детского населения вируса пандемического гриппа A(H1N1)pdm09, что к настоящему времени привело к эпидемическому подъему заболеваемости в большинстве регионов [1]. За предшествующий эпидсезон в ряде стран, преимущественно Азиатско-Тихоокеанского региона, отмечены появление и распространение новых опасных подтипов «свиного» и «птичьего» гриппа (H5N1, H5N8, H7N9, H9N2), способных вызывать заболевание с чрезвычайно агрессивным течением [2, 3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодные эпидемии гриппа приводят примерно к 3–5 млн случаев тяжелой болезни и 250–500 тыс. случаев смерти во всем мире.

На сегодняшний день осуществляется глобальный эпиднадзор за гриппом через международную сеть лабо-

раторий, которая объединяет 128 национальных центров по гриппу в 99 странах мира. По результатам мониторинга гриппа принимаются ответные меры, которые включают профилактические мероприятия, в том числе заблаговременную вакцинацию, а также контроль чувствительности циркулирующих вирусов гриппа к противовирусным препаратам. Хорошо известно, что лекарственная резистентность вирусов ограничивает эффективность лечения гриппа. Имеются данные о случаях безуспешной терапии осельтамивиром у пациентов, инфицированных вирусом A(H1N1)pdm09 в развитых странах [3–5]. Ведущие международные эксперты в опубликованном в 2014 г. Кокрановском обзоре критически оценили эффекты ингибиторов нейраминидазы в лечении и профилактике гриппа и его осложнений [6]. Тем не менее осельтамивир продолжает классифицироваться ВОЗ как

основное (жизненно важное) лекарственное средство и входит в стандарты терапии гриппа и у детей (начиная с первого года жизни), и у взрослых.

В Российской Федерации за последние годы появились и успешно применяются для терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) инновационные препараты Эргоферон, Анаферон и Анаферон детский. Эти лекарственные средства разработаны в ООО «Научно-производственная фирма «Материал Медика Холдинг» совместно с ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д.Гольдберга» (г. Томск). Указанные препараты являются представителями нового класса биотехнологических препаратов, за создание которых коллектив авторов был удостоен Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники. Они производятся на основе аффинно очищенных антител к молекулам-регуляторам и медиаторам, вовлеченным в противовирусный иммунный ответ и вирусиндуцированное воспаление. Основным компонентом всех трех препаратов являются технологически обработанные антитела к интерферону γ (ИФН- γ) – ключевому цитокину противовирусной защиты. В течение многих лет проводился комплекс научно-экспериментальных исследований, в ходе которых установлено, что технологически обработанные (релиз-активные – РА) антитела обладают проантителным действием, результатом которого является модулирование активности молекул-мишеней и связанных с ними биологических эффектов. Методом спектроскопии ядерно-магнитного резонанса высокого разрешения, позволяющим определять меченный изотопом ^{15}N ИФН- γ , показано, что РА антитела к ИФН- γ оказывают аллостерический эффект на структуру молекулы ИФН- γ : происходят изменения на поверхности димерной формы ИФН- γ , смещается равновесие между мономерной и димерной формами ИФН- γ (переход из неактивной в активную форму белка) [7, 8]. В результате данной конформации димер ИФН- γ становится более реактивным, что проявляется в повышении его противовирусной активности и эффективности связывания молекул ИФН- γ со своими рецепторами, а также увеличении экспрессии рецепторов ИФН- γ на поверхности клеток-мишеней [9].

Доказательная эффективность

В серии доклинических исследований *in vivo* и *in vitro* показана высокая противовирусная активность РА антител к ИФН- γ в отношении различных штаммов вирусов гриппа А: H1N1 (A/California/04/09); H1N1 (A/California/07/09); H1N1pdm09sen (A/Danemark/524/09sen); H1N1pdm09res (A/Danemark/528/09res); H3N8 (A/Equi2/Miami/1/63); H3N2 (A/Aichi/2/68). Данные исследования проведены в ведущих российских и зарубежных научно-исследовательских организациях: ФГБУ «НИИ гриппа» (г. Санкт-Петербург, Россия), ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (п. Кольцово, Россия), Институт Пастера (г. Париж, Франция), компании Arcis (г. Мезон-Альфорт, Франция), Серер (г. Париж, Франция) и Euroscreen S.A. (г. Госсели, Бельгия), университеты Питтсбурга (г. Питтсбург, США) и штата Юта (г. Логан, США).

На экспериментальных моделях пандемического гриппа [A(H1N1) A/California/04/2009; США, 2009; A(H1N1) A/California/07/09; Россия, 2009; Франция, 2010] установлено, что РА антитела к ИФН- γ не менее эффективно, чем препарат сравнения осельтамивир, уменьшают титр вируса гриппа в легочной ткани, снижают тяжесть поражения легких и смертность зараженных животных. Сочетанное применение двух препаратов приводит к усилению защитного эффекта: при дозе инфицирования 1 ЛД₅₀ выживаемость животных повышается до 95%

(против 90% на фоне изолированного введения осельтамивира); при дозе инфицирования 10 ЛД₅₀ – до 50% (против 10% соответственно) [10].

На культуре клеток MDCK, зараженных различными штаммами вируса гриппа А (Франция, 2015), показано, что РА антитела к ИФН- γ статистически значимо снижают количество копий вируса пандемического гриппа А H1N1 (A/St Petersburg/100/11), а в комбинации с осельтамивиром – проявляют противовирусную активность в отношении как чувствительного (A/Danemark/524/09sen), так и резистентного (A/Danemark/528/09res) к осельтамивиру штамма гриппа H1N1pdm09. Был выявлен аддитивный характер совместного применения двух препаратов, позволяющий усиливать противовирусную активность каждого.

Терапевтическая эффективность препаратов на основе РА антител к ИФН- γ подтверждена результатами рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины. К настоящему времени завершено 4 РКИ препарата Эргоферон с участием 1168 пациентов. Все РКИ зарегистрированы в реестре ClinicalTrials.gov. В течение четырех эпидсезонов (2010–2014 гг.) в 12 медицинских центрах РФ проводилось многоцентровое сравнительное (с осельтамивиром) РКИ эффективности и безопасности Эргоферона в лечении сезонного гриппа А и В, диагноз которого подтверждался экспресс-методом. Эпидемиологический профиль этого периода характеризовался начальным доминированием вирусов гриппа типа А(H3N2) и типа В с последующим преобладанием в конце зимы – начале весны различных субтипов вируса гриппа типа А(H1N1). Главный вывод исследования: терапевтическая эффективность препарата Эргоферон сопоставима с действием осельтамивира (Тамифлю®). Выраженность и длительность лихорадки – основного клинического маркера вирусной инфекции и активности инфекционно-воспалительного процесса – на фоне лечения Эргофероном не отличались от результатов терапии осельтамивиром. Действие Эргоферона начиналось быстро. Средняя продолжительность лихорадочного периода у пациентов составила около 2 дней. Параллельно с лихорадкой отмечался быстрый и выраженный терапевтический эффект препарата Эргоферон в отношении наиболее значимых при гриппе симптомов интоксикации – головной и других видов боли (мышечной, суставной), астенических и невроvegetативных расстройств (слабость, недомогание, диссомния). Тяжесть интоксикационного синдрома на 3-й день лечения снижалась вдвое. Пятидневный курс терапии Эргофероном показал сопоставимый с осельтамивиром эффект как по отдельным симптомам, так и по совокупности клинических проявлений гриппа, сроки купирования которых в среднем составили менее 3 дней. Процент «полных реконвалесценто» к окончанию курса лечения был достоверно сопоставим в двух группах. Результаты данного РКИ представлялись на конгрессе Европейского респираторного общества в Барселоне и опубликованы на сайте ClinicalTrials.gov.

Итоги трех других двойных слепых плацебо-контролируемых исследований у детей и взрослых с ОРВИ показали, что применение препарата Эргоферон по терапевтической схеме приводит к более быстрому, по сравнению с плацебо-терапией, выздоровлению пациентов, а также снижению тяжести течения вирусной инфекции. Следует отметить, что компания-разработчик специально для детей создала жидкую форму препарата (раствор для приема внутрь), которая хорошо переносится пациентами и помогает выздоравливать в более короткие сроки, снижая тяжесть течения инфекции, особенно на ранних, наиболее тяжелых этапах болезни. В условиях двойного слепого плацебо-контроля доказано, что уже на

второе утро приема Эргоферона 1/4 пациентов имели температуру тела 37,0°C и ниже, а 43% детей – 37,2°C и ниже. Средняя продолжительность лихорадочного периода на фоне применения Эргоферона составила 1,9±0,8 дня. Не было зарегистрировано случаев развития бактериальных осложнений или ухудшения течения заболевания, а также обострений сопутствующей аллергической и хронической ЛОР-патологии.

Проведенные РКИ в детской и взрослой популяциях показали, что препарат Эргоферон характеризуется высоким уровнем безопасности: не оказывает влияния на витальные функции и не приводит к развитию серьезных нежелательных явлений. Не было получено данных о взаимодействии Эргоферона с лекарственными средствами, применявшимися в качестве сопутствующей терапии, включая нестероидные противовоспалительные препараты, ингаляционные кортикостероиды, препараты кромоглициевой кислоты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, β₂-агонисты, антигипертензивные препараты, диуретики, статины и др.

Препараты Анаферон и Анаферон детский успешно используются для терапии гриппа и ОРВИ, начиная с 2001 г. Несмотря на достаточно длительный опыт практического применения и большое число РКИ, исследования по препаратам продолжаются. Так, в настоящее время проходит международное многоцентровое (в 34 медицинских центрах) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого является получение современных данных об эффективности препарата Анаферон детский в терапии гриппа. Для оценки противовирусной активности препарата проводится оценка изменения вирусной нагрузки (в назофарингеальных образцах) на фоне терапии методом RT-PCR in real-time. Промежуточный анализ по итогам двух эпидсезонов демонстрирует преимущество препарата над плацебо-терапией, которое заключается в значимом снижении вирусной нагрузки уже после 2 дней лечения.

В ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России в рамках научно-исследовательской работы в течение 2012–2013 гг. изучалась и сравнивалась с осельтамивиром противовирусная и терапевтическая эффективность Анаферона детского у 102 пациентов (результаты представлены в 2013 г. на Европейском конгрессе клинических микробиологов и инфекционистов в Берлине). Методом RT-PCR in real-time выявлено, что у 75% больных был грипп А, у 25% – грипп В. На фоне 5-дневного курса терапии отмечена сопоставимая клиническая и противовирусная эффективность двух препаратов, что проявлялось в сходной динамике снижения вирусывыделения из верхних дыхательных путей и позитивных изменениях симптоматики. Действие Анаферона детского, в отличие от осельтамивира, ассоциировалось с существенным повышением уровня ИФН-γ и ИФН-α в разгар инфекционно-воспалительного процесса и последующим восстановлением концентрации цитокинов в периоде реконвалесценции.

Препарат Анаферон детский выпускается в твердой (таблетки) и жидкой (капли для приема внутрь) формах и разрешен к применению уже с 1-го месяца жизни.

В связи с высокой безопасностью Анаферон и Анаферон детский могут длительно (до 3 мес) и эффективно использоваться в качестве средства профилактики гриппа и ОРВИ. Клинико-эпидемиологические исследования, проведенные среди разных категорий населения ведущими научно-исследовательскими центрами РФ (ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве»; ФГБУ «НИИ гриппа» и др.), показали, что протективная эффектив-

ность Анаферона достигает 90% [11, 12]. Значимое снижение заболеваемости гриппом/ОРВИ на фоне 3-месячных курсов терапии в течение сезонного подъема заболеваемости отмечено среди лиц трудоспособного и пожилого возраста, лиц, относящихся к группам риска (медицинских работников, работников промышленных предприятий, подвергшихся воздействию неблагоприятных производственных факторов, пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми, бронхолегочными заболеваниями, больных разными формами туберкулеза, ВИЧ-инфицированных).

Выводы

Таким образом, на сегодняшний день в арсенале врачей для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ имеются не только зарубежные, но и отечественные препараты с доказанной эффективностью. Среди них – Эргоферон, Анаферон и Анаферон детский российской компании «Материя Медика». Приведенные данные свидетельствуют о том, что, регулируя функциональную активность эндогенных молекул и рецепторов, участвующих в каскаде клеточного противовирусного ответа, препараты воздействуют на естественные процессы противовирусной защиты, снижают интенсивность вирусиндуцированного воспаления и ускоряют клинико-вирусологическое выздоровление больного. В отличие от других, не менее эффективных противовирусных средств, препараты не оказывают негативного (стимулирующего) влияния на иммунную систему, что особо значимо в раннем периоде становления иммунитета у детей первых лет жизни. Терапевтическая и противовирусная эффективность сочетается с хорошим профилем безопасности, что позволяет назначать препараты пациентам разного возраста без риска развития осложнений от проводимой терапии.

Литература/References

1. <http://www.rosпотреbnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/>
2. World Health Organization. Influenza update, 15 June 2015. http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/
3. Influenza Activity – United States, 2014–15 Season and Composition of the 2015–16 Influenza Vaccine. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6421a5.htm>
4. Calatayud L, Lackey A, Reynolds A et al. Oseltamivir-Resistant Pandemic (H1N1) 2009 Virus Infection in England and Scotland, 2009–2010. *Emerg Infect Dis* 2011; 17 (10): 1807–15.
5. Storms AD, Gubareva LV, Su Su et al. Oseltamivir-Resistant Pandemic (H1N1)2009 Virus Infections, United States, 2010–11. *Emerg Infect Dis* 2012; 18 (2). DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1802.111466>
6. Jefferson T, Jones M, Doshi P et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: a Cochrane review. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD008965.
7. Эпштейн О.И. Релиз-активность от феномена до создания новых лекарственных средств. Биол. экспериментальной биологии и медицины. 2012; 154: 62–7. / Epshtein O.I. Reliz-aktivnost' ot fenomena do sozdaniya novykh lekarstvennykh sredstv. *Biul. eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2012; 154: 62–7. [in Russian]
8. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. Успехи физиологических наук. 2013; 44: 54–76. / Epshtein O.I. Fenomen reliz-aktivnosti i gipoteza «prostranstvennogo» gomeostaza. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2013; 44: 54–76. [in Russian]
9. Тарасов С.А., Качанова М.В., Горбунов Е.А. и др. Анаферон – эффективное средство для лечения и профилактики широкого спектра инфекционных заболеваний. *Vestn. mezhdunarodnoy akademii nauk (russkaya sektsiya)*. 2010; 23–7. / Tarasov S.A., Kachanova M.V., Gorbunov E.A. i dr. Anaferon – effektivnoe sredstvo dlia lecheniia i profilaktiki shirokogo spektra infektsionnykh zabolevanii. *Vestn. mezhdunarodnoy akademii nauk (russkaya sektsiya)*. 2010; 23–7. [in Russian]
10. Tarasov SA, Zarubaev VV, Gorbunov EA et al. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A(H1N1)2009 virus infection in mice. *Antiviral Res* 2012; 93: 219–24.
11. Ахмадулина Р. Р. Особенности эпидемического процесса гриппа и гриппоподобных заболеваний (на модели Московской области). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук М., 2006. / Akhmadullina R. R. Osobennosti epidemicheskogo protsessa grippa i grippopodobnykh zabolevanii (na modeli Moskovskoi oblasti). *Avtoref. diss. ... kand. med. nauk M.*, 2006. [in Russian]
12. Каира А.Н., Соломай Т.В., Королькова Е.А. Применение препарата «Анаферон» для профилактики острых респираторных заболеваний. *Санитарный врач*. 2014; 7: 54–8. / [Kaia A.N., Solomai T.V., Korol'kova E.A. Primenenie preparata «Anaferon» dlia profilaktiki ostrykh respiratornykh zabolevanii. *Sanitarnyi vrach*. 2014; 7: 54–8. in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Афанасьева Ольга Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. респираторных вирусных инфекций у детей ФГБУ НИИ гриппа. E-mail: ShalyabiGA@materimedica.ru
Эсауленко Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ГБОУ ВПО СПбГПМУ