

Н.П. Княжеская, к.м.н., кафедра пульмонологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Новые эффективные методы лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей патологией респираторной системы

(по материалам XIX Российский национального конгресса «Человек и лекарство»)

На сегодняшний день вопросы эффективного лечения гриппа и ОРВИ сохраняют свою актуальность.

Несмотря на все усилия медиков, эти заболевания занимают лидирующие позиции, оставаясь слабо контролируемыми инфекциями. Это обусловлено, прежде всего, восприимчивостью людей к вызывающим их вирусам и постоянной изменчивостью циркулирующих в природе штаммов. Эпидемиологические обзоры подтверждают высокую заболеваемость гриппом и ОРВИ, которая в 2011 году в РФ составила 31 млн. случаев. При благоприятном прогнозе течения респираторных вирусных инфекций в целом, у лиц низкой резистентностью регистрируется значительная частота развития осложнений и неблагоприятных исходов. Смертность среди заболевших, особенно среди пожилых, детей, и беременных, по данным ВОЗ, составляет почти 4,5 млн. человек в год, а на лечение гриппа и его осложнений ежегодно в мире расходуется около 14,6 млрд. \$.

В связи с высокой актуальностью проблемы важной задачей для фармакологов является поиск, разработка и создание противовирусных препаратов с принципиально новым механизмом действия. Основные требования, предъявляемые к подобным препаратам, — это эффективность в отношении широкого спектра вирусных и микст-инфекций, а также, наличие комплексного действия, позволяющего не только подавлять возбудителей инфекции, но и купировать основные симптомы заболевания. Подобный препарат под названием «Эргоферон» недавно был разработан и выпущен научно-производственной фармацевтической компанией «Материя Медика Холдинг». Эргоферон создан на основе комплекса антител к интерферону-гамма (анти-IFN- γ), CD4-рецептору (анти-CD4) и гистамину (анти-H). Подобная комбинация обеспечивает наличие у препарата противовирусного действия, а также противовоспалительной и антигистаминной активности. Это обеспечивает возможность применения Эргоферона в качестве универсального противовирусного средства, а также патогенетического и симптоматического лечения ОРВИ, независимо от этиологии.

В 2011 году рядом авторитетных исследователей была проведена оценка клинической эффективности препарата, в том числе, в ходе многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. Накопленный клинический материал был проанализирован и доложен на симпозиуме «Новые эффективные методы лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей патологией респираторной системы», состоявшемся в рамках XIX Российский национального конгресса

«Человек и лекарство». Большое количество заинтересованных слушателей, принявших участие в обсуждении новых данных, посвященных вопросам эпидемиологии, иммунологии, особенностей клинических проявлений и эффективных подходов к лечению ОРВИ у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания с применением препаратов эргоферон и анаферон (анаферон детский), подтвердило мультидисциплинарность освещаемой проблемы, что соответствовало духу Конгресса в целом.

С докладами об опыте применения препаратов выступили специалисты-эксперты из ведущих научно-исследовательских и лечебно-профилактических учреждений страны.

Доклад доцента кафедры пульмонологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России **Надежды Павловны Княжеской** был посвящен алгоритмам диагностики и лечения ОРВИ и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА). Н.П. Княжеская отметила, что ОРВИ являются наиболее частой причиной обострения хронических заболеваний легких. Несмотря на то, что 90–95% инфекций верхних дыхательных путей вызываются вирусами, в 75% случаев лечения ОРВИ в амбулаторных условиях необоснованно назначаются антибиотики. Докладчик обратила внимание слушателей на тот факт, что в соответствии с современными стандартами лечения респираторных вирусных инфекций больному, страдающему хронической патологией органов дыхания, с первых часов заболевания должна назначаться этиотропная терапия противовирусными

Все докладчики — исследователи Эргоферона сошлись в единой точке зрения, что благодаря комплексному противовирусному, противовоспалительному и антигистаминному действию, Эргоферон является патогенетически обоснованным препаратом выбора для лечения острых респираторных инфекций вирусной этиологии, а также микст-инфекций.

препаратами. Кроме того, у данной категории пациентов, с учетом тяжести фоновой патологии, уже на ранних этапах необходимо начинать противовоспалительное лечение.

Обзор иммунологических реакций организма на внедрение вирусов, представленный Н.П. Княжеской, наглядно продемонстрировал слушателям целесообразность назначения больным с ХОБЛ и БА противовирусных препаратов с широким спектром активности и комбинированным воздействием на различные проявления ОРВИ. Характеризуя новый противовирусный препарат «Эргоферон», докладчик подчеркнула, что механизм действия Эргоферона связан с фармакологическими мишенями на которые воздействуют его компоненты (интерферон-гамма, гистамин, их рецепторы на клетках-эффекторах, а также CD4-клеточный корецептор, который находится на макрофагах, дендритных клетках и Т-хелперных лимфоцитах). Прием препарата активирует продукцию альфа- и гамма-интерферонов и обеспечивает более полную реализацию их противовирусных эффектов в ответ на развитие инфекции, способствует сбалансированной функциональной активности антигенпрезентирующих клеток, Th1- и Th2-лимфоцитов. Итогом синергидного действия анти-IFN- γ и анти-CD4 является формирование адекватного противовирусного ответа. Взаимодействие антител к гистамину с гистаминовыми рецепторами обеспечивает противовоспалительный, противовоспалительный и антигистаминный эффекты, что является важным преимуществом Эргоферона перед другими противовирусными препаратами.

Клиническая эффективность Эргоферона в лечении ОРВИ у пациентов с ХОБЛ и БА была изучена в ходе сравнительного рандомизированного клинического исследования в параллельных группах, проведенного на базе аллергологического отделения 57 ГКБ г. Москвы в ноябре 2011 — марте 2012 гг. В исследование было включено 66 госпитализированных больных, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями легких, в возрасте от 19 до 75 лет с симптомами ОРВИ (лихорадкой, признаками интоксикационного и катарального синдромов). В ходе исследования было показано, что у пациентов, принимавших для лечения ОРВИ Эргоферон, купирование основных катаральных и общеинтоксикационных проявлений ОРВИ происходило уже на 1 и 2 сутки от дебюта заболевания. В 78% случаев не требовалось назначения антибактериальных препаратов. Не наблюдалось аллергических реакций и других побочных эффектов на прием препарата, что немаловажно для пациентов такого профиля.

Завершая доклад, доцент Н. П. Княжеская подчеркнула, что хорошая переносимость и высокая эффективность Эргоферона делает перспективным его применение перспективным для лечения ОРВИ у пациентов аллергологического профиля.

Тему клинических исследований Эргоферона при острых респираторных инфекциях продолжила и обобщила заместитель директора по клинико-эпидемиологической работе ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, профессор **Евгения Петровна Селькова**.

Она рассказала об особенностях эпидемического процесса в основе которых лежит уникальная изменчивость антигенных свойств вирусов гриппа, возникновение пандемий, высокая заболеваемость ОРВИ в течение всего эпидемического цикла, одновременная циркуляция в человеческой популяции ассоциаций респираторных вирусов или нескольких штаммов вирусов гриппа, микст-инфекции. Она акцентировала внимание слушателей на проблеме тяжелых постгриппозных осложнений (пневмонии, пиелонефриты, синуситы и др.), возникающих вследствие вторичного иммунодефицита и являющихся основным поводом госпитализации.

Как одну из ключевых профессор Е.П. Селькова отметила проблему быстро развивающейся резистентности возбудителей инфекционных заболеваний к этиотропным препаратам, обладающих прямым противовирусным действием. Лекарственная резистентность диктует необходимость замены препаратов, используемых для лечения и профилактики респираторных вирусных инфекций, либо применение препаратов широкого спектра действия, а также последовательное или сочетанное использование средств, повышающих резистентность организма к инфекциям. Докладчик подчеркнула, что использование только этиотропных препаратов зачастую недостаточно для лечения гриппа. Известно, что в некоторых случаях в ответ на внедрение вируса организм развивает воспалительный ответ, сопровождающийся гиперпродукцией цитокинов, простагландинов и гистамина, что в результате может приводить к системному поражению органов (синдром системной воспалительной реакции). Именно это обуславливает необходимость применения противовоспалительных препаратов или комбинированных лекарственных средств, обладающих противовоспалительным действием. То, что в состав Эргоферона входят три компонента — антитела к гамма-интерферону, CD4 и гистамину, — обеспечивает комплекс терапевтических эффектов, а именно, противовирусный, противовоспалительный и антигистаминный, что патогенетически обосновано и полезно для больных гриппом и ОРВИ.

Профессор Е. П. Селькова представила результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности Эргоферона в лечении ОРВИ, в котором она принимала непосредственное участие в качестве главного исследователя. Исследование проводилось на территории РФ в течение 2011–2012 гг в семи

медицинских центрах с участием 162 амбулаторных пациентов в возрасте 18–60 лет, с температурой тела $>37,8^{\circ}\text{C}$, имеющих как минимум один катаральный симптом (кашель, ринит, боль в горле) и один симптом интоксикации (озноб/потливость, недомогание, слабость, головная боль) в период сезонной заболеваемости, обратившихся к врачу в течение 48 часов с момента появления первых симптомов ОРВИ. Эргоферон/Плацебо назначали по схеме: в первые сутки лечения – 8 таблеток (в первые 2 часа по 1 таблетке каждые 30 минут, затем, в оставшееся время, еще 3 раза через равные промежутки), со 2-х по 5-е сутки препарат принимали 3 раза в день.

Эффективность применения Эргоферона при ОРВИ проявлялась, начиная с первых суток лечения, что подтверждалось превалированием пациентов с нормализацией температуры тела в группе активного препарата к вечеру первого дня. На вторые сутки терапии половина исходно лихорадящих больных группы Эргоферона имели нормальную температуру тела. В подвыборке пациентов с манифестацией заболевания не более 24 часов эффективность Эргоферона имела еще более существенно выраженные различия с группой Плацебо. Превосходство Эргоферона по влиянию на симптомы интоксикации и катаральные проявления ОРВИ было получено при оценке выраженности изучаемых клинических признаков в баллах на 1, 3 и 7 дни заболевания. Например, на третий день заболевания такие симптомы как слабость, нарушения сна и заложенность носа, выделения из носа и кашель были выражены значительно меньше, чем при использовании Плацебо. В ходе исследования была показана безопасность применения Эргоферона у пациентов с ОРВИ по лечебной схеме в течение пяти дней. В группе Эргоферона не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с исследуемой терапией; Эргоферон не оказывал отрицательного влияния на показатели общего и биохимического анализов крови и клинического анализа мочи; не было получено данных о взаимодействии Эргоферона с другими препаратами, принимавшимися пациентами в ходе исследования в качестве сопутствующей терапии. В заключение профессор Е.П. Селькова резюмировала: три компонента Эргоферона обеспечивают эффективное лечение, что проявляется уменьшением длительности лихорадочного периода и более быстром купированием основных клинических симптомов ОРВИ.

Регионы нашей страны были представлены на симпозиуме докладами из Екатеринбурга и Омска. Результаты работы исследовательского коллектива кафедры инфекционных болезней Уральской медицинской академии были отражены в докладе доцента Владислава Константиновича Веревицкого. В начале сообщения исследователь остановился на стадиях развития вирусной инфекции, динамике иммунного ответа и этапах инфекционно-воспалительного процесса в органах дыхания при гриппе и ОРВИ, проявляющихся различными клиническими симптомами и изменениями лабораторных показателей у пациентов. В соответствии с поставленными целями (изучение клинической эффективности и безопасности Эргоферона в лечении

взрослых больных, заболевших гриппом и ОРВИ, а также влияния Эргоферона на состояние клеточного, гуморального и медиаторного баланса в процессе лечения) было проведено открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование, в которое включили 100 пациентов с верифицированным на основании ПЦР-анализа гриппом и ОРВИ. Помимо стандартных критериев оценки эффективности Эргоферона (продолжительность и выраженность лихорадки, общего интоксикационного и катарального синдромов), в исследовании анализировалась динамика основных показателей клеточного иммунитета, продукции про- и противовоспалительных цитокинов, уровня гистаминемии на фоне лечения.

Согласно представленным в докладе данным, продолжительность симптомов интоксикации под влиянием Эргоферона сокращалась в среднем на 3,2 суток, а длительность катаральных симптомов – на 2,7 суток. Итоги терапии демонстрировали способность Эргоферона предотвращать развитие лимфоцитопенического синдрома на фоне гриппа/ОРВИ и, как следствие, вторичных бактериальных осложнений за счет восстановления нормальных уровней CD4 лимфоцитов и NK-клеток. Помимо этого, применение препарата при ОРВИ обеспечивало сбалансированное функциональное состояние системы интерферонов, что проявлялось в продукции цитокинов на более высоком уровне по сравнению с контролем. Наконец, очень важным фактом, как отметил докладчик, явилась способность Эргоферона в короткие сроки восстанавливать нормальный уровень гистамина крови, избыточная концентрация которого, отмечалась в разгар инфекционно-воспалительного процесса.

Следует отметить, что во всех сообщениях, посвященных применению нового лекарственного средства, прозвучала единая точка зрения о том, что благодаря комплексному противовирусному, противовоспалительному и антигистаминному действию, Эргоферон является патогенетически обоснованным препаратом выбора для лечения острых респираторных инфекций вирусной этиологии, а также микст-инфекций.

Доклад профессора кафедры фтизиатрии Омской государственной медицинской академии **Анны Владимировны Мордык** был посвящен проблеме лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у больных туберкулезом, заболеваемость которым в последние годы возросла. Пациенты, страдающие различными формами туберкулеза, имеют низкую резистентность в отношении респираторных вирусов и находятся в группе риска по развитию осложнений на фоне ОРВИ и гриппа. Вторичные иммунодефицитные состояния, формирующиеся вследствие туберкулезной инфекции, усугубляются длительным приемом средств специфической противотуберкулезной терапии. Присоединение ОРВИ у пациентов с туберкулезом снижает эффективность специфической терапии, а назначение дополнительной антибактериальной терапии может вызвать образование мультирезистентных штаммов туберкулезной палочки.

Применение иммулотропных средств для лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с туберкулезной инфекцией остается дискуссионным вопросом из-за наличия у многих препаратов ограничений или противопоказаний к применению у данной категории детей. Вместе с тем, лечение и, особенно, профилактика ОРВИ в специализированных противотуберкулезных стационарах является актуальным вопросом: высокий уровень внутрибольничной заболеваемости снижает эффективность терапии и увеличивает сроки пребывания пациентов в стационаре.

По мнению фтизиатров, обоснованным препаратом выбора для лечения и профилактики ОРВИ у детей с туберкулезной инфекцией, является анаферон, доказавший в течение ряда лет свою эффективность и безопасность в терапии пациентов, страдающих сочетанной патологией. Учитывая опыт успешно проведенных исследований, в том числе двойных слепых с плацебо контролем, по применению анаферона у пациентов школьного возраста с туберкулезной инфекцией (Соболева Н. Г. 2006, 2007; Савченко А. Ю., Чугаев Ю. П., 2008; Вавилова В. П., 2009), а также благоприятные фармако-экономические характеристики препарата (Петров В. А. 2003, 2005, 2007), на клинической базе кафедры фтизиатрии была проведена клинико-иммунологическая оценка эффективности анаферона и анаферона детского для профилактики гриппа и ОРВИ у пациентов в возрасте старше 18 лет, а также детей, больных туберкулезом. Исследование проводилось как проспективное, сравнительное открытое, в которое были включены 60 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, рандомизированных в две равные группы по 10 женщин и 20 мужчин. Средний возраст пациентов первой группы составил $35,0 \pm 3,6$ лет, второй – $34,0 \pm 3,8$ лет. Больные 1-й группы, которые получали специфическую противотуберкулезную химиотерапию, в течение 90 дней принимали анаферон по 1 таблетке 1 раз в сутки. Больные 2-й группы получали только химиотерапию. Химиотерапия всем пациентам из обеих групп проводилась с помощью 4-6 противотуберкулезных препаратов (согласно стандартным режимам химиотерапии, рекомендованным приказом МЗРФ № 109) на фоне патогенетических средств (витамины, гепатопротекторы). У всех больных до начала наблюдения и спустя 90 дней от его начала изучали состояние общей реактивности организма (Н. А. Браженко, 1987) и иммунологического статуса, который включал определение субпопуляций Т-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса (ИРИ), фагоцитарной активности с латексом (ФГА), уровня иммуноглобулинов, количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) по Дижону, оценку интерферонового статуса.

Анализ заболеваемости в стационаре за время проведения исследования показал, что профилактическое назначение анаферона способствовало снижению заболеваемости ОРВИ в 1-й группе (43,3%), по сравнению

с больными, не получавшими анаферона для профилактики ОРВИ (2-я группа – 76,7%), при этом различия в группах были статистически значимыми ($p=0,034$). Было показано, что длительность течения неспецифических респираторных инфекций под влиянием анаферона также снижалась: средняя продолжительность ОРВИ в 1-й группе была в 2 раза меньше ($3,1 \pm 0,5$ дней против $6,4 \pm 1,3$ дня во 2-й группе; $p=0,023$). Кроме того, в 1-й группе отмечено восстановление адекватной реактивности организма у 83,3% пациентов (против 50% во 2-й группе; $p<0,05$). На фоне приема анаферона зарегистрировано увеличение общей популяции Т-лимфоцитов, преимущественно, за счет Т-хелперов; достоверно, по сравнению с исходными показателями, возросла фагоцитарная активность лейкоцитов, увеличился уровень интерферона- γ индуцированного ($p<0,05$). Схожие результаты были получены в ходе исследования, проведенного среди 145 детей в возрасте от 2 до 15 лет, поступивших в стационар на лечение с впервые установленными диагнозом туберкулеза органов дыхания.

Профессор А. В. Мордык особо отметила, что применение анаферона способствовало восстановлению реактивности организма больных туберкулезом, что приводило к улучшению переносимости противотуберкулезных препаратов и позитивно сказывалось на результатах лечения – предотвращало развитие вирусных инфекций в период сезонной вспышки. Кроме того, профессор А. В. Мордык подчеркнула, что фармакологические свойства анаферона, в том числе, его уникальная способность восстанавливать чувствительность рецепторов к γ -интерферону, позволяют предполагать положительное влияние препарата на течение самой туберкулезной инфекции.

По завершении основных докладов председатель симпозиума, главный пульмонолог Департамента здравоохранения Москвы, д.м.н., профессор А. С. Белевский в заключительном слове отметил, что вирусные инфекции являются важной медико-социальной проблемой, особенно у больных с хронической респираторной патологией. Доложенные на симпозиуме результаты применения оригинальных отечественных препаратов (принципиально нового противовирусного препарата с комплексным противовоспалительным и антигистаминным действием – эргоферона, а также хорошо известных и широко применяющихся препаратов – анаферона и анаферона детского) у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания (ХОБЛ, БА) и туберкулезом представляют ценный практический опыт, который будет учитываться и внедряться в работу лечебно-профилактических учреждений Москвы и регионов. Профессор А. С. Белевский заключил, что эффективная противовирусная защита и формирование адекватного противовирусного клеточного ответа, которую обеспечивают препараты, в сочетании с высоким уровнем безопасности, позволит обсуждаемым препаратам занять свое место в лечении гриппа и ОРВИ у пациентов различного терапевтического профиля.