

# Клиническая фармакология современного противовирусного препарата Эргоферон и его место в лечении острых респираторно-вирусных инфекций и гриппа

Л.Д.Сидорова<sup>1</sup>, С.А.Бабанов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России;

**Н**а сегодняшний день вирусные инфекции являются ведущей причиной заболеваемости во всем мире. В России ежегодно регистрируют более 30 млн заболевших гриппом и острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ), а ежегодные экономические потери от этих инфекций, по данным экспертов, составляют более 80 млрд руб. Следует признать, что справиться с ростом инфекционной заболеваемости достаточно трудно, поскольку повышение общей резистентности организма напрямую связано не только с применением фармакологических агентов, но и с образом жизни больных, а также техногенными и социальными факторами. Невозможность изменения социальной составляющей жизни в нашей стране заставляет нас делать ставку на фармакологические средства профилактики и лечения.

В настоящее время известно более 200 вирусов, вызывающих гриппоподобные заболевания, некоторые из них открыты совсем недавно [1]. Информация об удельной частоте выявления тех или иных возбудителей ОРВИ существенно варьирует в зависимости от дизайна исследования, его длительности и сезона, возраста больных, вариантов отбора биологических образцов и методов верификации патогена, а также географической локализации. В результате анализа данных целой серии исследований этиологической структуры ОРВИ, проведенных в разных странах разными группами ученых, установлено, что к наиболее распространенным возбудителям относятся (в порядке убывания частоты выявления): риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), коронавирусы, метапневмовирусы, бокавирусы и аденовирусы (см. таблицу) [2].

Этиология ОРВИ [2]	
Возбудители	Распространенность, %
Риновирусы/энтеровирусы	12–45
Вирусы гриппа	6–40
Вирусы парагриппа	15–30
РСВ	10–30
Коронавирусы	3–13
Метапневмовирусы	1,5–30
Бокавирусы	2–11
Аденовирусы	2–4

По данным фармакоэпидемиологического исследования [3], из 800 опрошенных участковых терапевтов 612 (76,5%) человек готовы использовать антибиотики у взрослых, начиная с первых дней заболевания. Целями назначения терапевты считают предупреждение появления бактериальных осложнений ОРВИ. На наш взгляд, ответственность за нерациональное назначение антибиотиков, не влияющих на вирусы, не следует перекладывать только на врача. Большая часть опрошенных утверждают, что, по их мнению, оказывается давление на больного или его родственников, полагающих, что при лихорадке обязателен прием антибиотиков. Не следует забывать и о повышении стоимости такого лечения.

Сезонные эпидемии наносят серьезный ущерб экономике страны. Так, в 2011 г. только в Москве экономический ущерб составил 29,4 млрд руб. В целом по стране экономика теряет до 0,7% ВВП. В 2012 г., по предварительным оценкам, ВВП составил около 63 трлн руб., значит, общий ущерб может достичь 440 млрд руб.

«Эпидемии гриппа сказываются и на бюджете почти каждой семьи, – сказал «РБГ» директор НИИ гриппа Минздрава России (Санкт-Петербург), академик РАМН Олег Киселев. – Средняя стоимость домашнего лечения – от 1 тыс. до 2 тыс. руб. на одного заболевшего. А если в семье болеют несколько человек, затраты могут составить до 10 тыс. руб. [4].

В связи с этим является актуальным выбор противовирусных препаратов с принципиально новым механизмом и мишенями воздействия, обеспечивающих эффективное лечение ОРВИ и гриппа. В последние годы в терапии ОРВИ, гриппа широко используются препараты, способные увеличивать выработку собственных эндогенных интерферонов (ИФН), так называемые индукторы ИФН [5, 6].

Механизм действия ИФН сложен и многообразен. ИФН запускают в соседних с зараженными клетками цепь реакций, препятствующих заражению их инфекционным агентом (подавление синтеза, сборки вирусных белков и выхода из клеток вирионов), вызывают апоптоз пораженных вирусом клеток, повышают синтез молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов, что увеличивает эффективность презентации чужеродных белков лимфоцитам и макрофагам. ИФН могут и непосредственно индуцировать клетки иммунной системы, такие как макрофаги и натуральные киллеры [7].

Среди индукторов ИФН особое место занимают препараты нового класса, созданные на основе релиз-активных

форм антител. Ключевым механизмом действия релиз-активных форм антител к ИФН- $\gamma$  является влияние на функциональное состояние системы ИФН, в том числе через систему естественных аутоантител к ИФН- $\gamma$  и функционально сопряженных с ней цитокинов (интерлейкины – ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10), приводящее к нормализации функциональной активности естественных факторов иммунной защиты (клеточный, гуморальный иммунный ответ, фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов) [8]. Один из таких препаратов – Анаферон (ООО НПФ «Материя Медика Холдинг»), который создан на основе антител к ИФН- $\gamma$  [9, 10] и на протяжении 10 лет с успехом применяется для лечения и профилактики инфекционных заболеваний. Влияние на систему ИФН является триггерным механизмом, через который Анаферон вовлекает в реализацию своей фармакологической активности естественные факторы врожденного и приобретенного иммунитета. Способность препарата увеличивать количество ИФН- $\gamma$ -связывающего со своим рецептором, увеличивает число функционально активных рецепторов на клеточной мембране. Выявленный эффект нашел подтверждение и в клинических исследованиях – Анаферон увеличивал субпопуляцию лимфоцитов, экспрессирующих на клеточной мембране рецепторы к ИФН- $\gamma$  (CD119+) [11].

В настоящее время разработан и с успехом применяется новый препарат Эргоферон (ООО НПФ «Материя Медика Холдинг»), созданный на основе релиз-активных форм антител к ИФН- $\gamma$  в комбинации с релиз-активными формами антител к CD4+-рецептору и гистамину, обеспечивая тем самым комплексный противовирусный, противовоспалительный и антигистаминный эффекты при лечении ОРВИ и гриппа. Антитела к CD4 регулируют активность CD4-рецептора, который представлен на антигенпрезентирую-

щих клетках (макрофагах, дендритных клетках), а также на Т-хелперных лимфоцитах 1 и 2-го типов. Воздействие Эргоферона на систему ИФН в сочетании с активацией процессов распознавания вирусов системой CD4+-клеток, обеспечивает усиленное противовирусное действие, сопоставимое с действием осельтамивира в лечении гриппа [12]. Антитела к гистамину модифицируют гистаминзависимую активацию периферических и центральных  $H_1$ -рецепторов и таким образом уменьшают выраженность и продолжительность отека слизистых, бронхоспазма и кашля. Трехкомпонентный состав Эргоферона позволяет воздействовать на разные механизмы инфекционно-воспалительного процесса и формировать адекватный противовирусный ответ широкого спектра. На доклиниче-



#### РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

##### ЭРГОФЕРОН

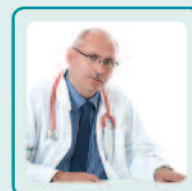
Внутрь. На один прием – 1 таблетка (не во время приема пищи). Таблетку следует держать во рту, не проглатывая, до полного растворения.

Лечение необходимо начинать как можно раньше, при появлении первых признаков острой инфекции по следующей схеме: в первые 2 ч препарат принимают каждые 30 минут, затем в течение первых суток осуществляют еще три приема через равные промежутки времени. Со вторых суток и далее принимают по 1 таблетке 3 раза в день до полного выздоровления.

При необходимости препарат можно сочетать с другими противовирусными и симптоматическими средствами

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства.

Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.



## Обоснованный выбор для лечения ОРВИ и гриппа

информация для специалистов



Рек. № 007362/10  
реклама

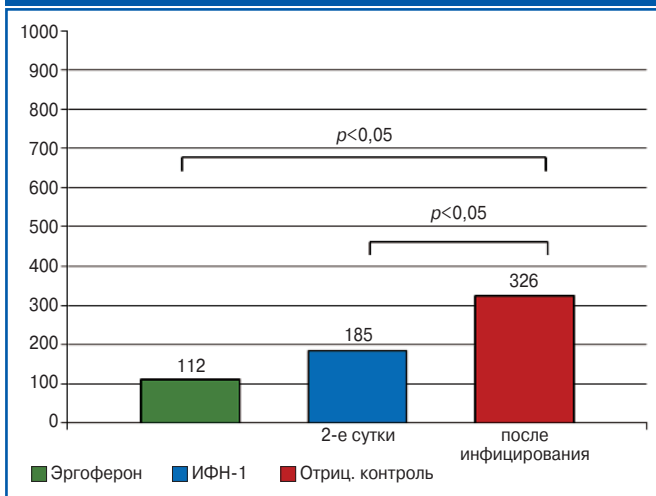
# Эргоферон

Новый препарат для лечения ОРВИ и гриппа обеспечивает три основных эффекта: противовирусный, противовоспалительный и антигистаминный.



ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»  
Тел./факс (495) 684-43 33  
Россия, 127473, г. Москва  
3-ий Самотечный пер., дом 9  
www.materiamedica.ru  
Лицензия № 99-04-000422 от 10.12.07

**Влияние Эргоферона на изменение вирусной нагрузки на клетки HeLa.**



ском этапе противовирусная эффективность Эргоферона оценивалась на экспериментальной *in vitro* модели инфекции, вызванной РСВ. Результаты проведенного исследования показали, что Эргоферон ингибирует репликацию РСВ, статистически значимо снижает вирусную нагрузку на клетки линии HeLa и не обладает токсичностью (см. рисунок) [13].

Данное исследование проведено на клетках линии HeLa, которые имеют эпителиальное происхождение и для них доказана способность секретировать ИФН под действием индукторов [14]. Использование Эргоферона, одним из механизмов действия которого является индукция эндогенных ИФН, и поэтому он не обладает антигенными свойствами, позволяет предотвратить негативные эффекты, присущие препаратам рекомбинантного ИФН. В ходе ранее проведенных экспериментальных исследований была показана противовирусная эффективность анти-ИФН- $\gamma$  в отношении пандемического вируса гриппа А(H1N1)2009, сопоставимая с осельтамивиром (подавление репликации вируса в легочной ткани, увеличение продолжительности жизни и снижение летальности лабораторных животных).

### Эргоферон в терапии ОРВИ и гриппа

Подтверждением высокой противовирусной и противовоспалительной активности Эргоферона оказались результаты клинических рандомизированных, в том числе многоцентровых клинических исследований, проведенных в 2011–2012 гг. [12–19]. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании эффективности и безопасности Эргоферона в лечении ОРВИ у взрослых все пациенты, рандомизированные в группу терапии Эргофероном, завершили участие выздоровлением либо значительным улучшением. В исследование был включен 141 амбулаторный пациент в возрасте от 18 до 60 лет с температурой тела выше 37,8°C. Больные имели как минимум один катаральный симптом (кашель, ринит, боль в горле) и один симптом интоксикации (озноб/потливость, недомогание, слабость, головная боль) в период сезонной заболеваемости и обратились к врачу в течение 48 ч с момента появления первых симптомов ОРВИ. В основной группе (68 больных) проводилась симптоматическая терапия, исходя из принятых стандартов лечения ОРВИ: жаропонижающие, отхаркивающие средства, муколитики, витамины, капли в нос в сочетании с Эргофероном. Эргоферон/плацебо назначались по схеме: в 1-е сутки лечения – 8 таблеток (в первые 2 ч – по

1 таблетке каждые 30 мин, затем в оставшееся время – еще 3 раза через равные промежутки), со 2-х по 5-е сутки препарат принимали по 1 таблетке 3 раза в день. Группа плацебо включала 73 человек.

Эффект лечения Эргофероном проявлялся уже с 1-х суток приема препарата, а к исходу 3 сут лечения у подавляющего большинства больных ОРВИ температура тела нормализовалась. Неудивительно, что в течение 5 дней использования Эргоферона пациенты реже применяли жаропонижающие препараты. Кроме того, эффективность терапии Эргофероном отмечалась купированием основных катаральных и общинтоксикационных проявлений ОРВИ в более короткие сроки у большего процента больных, нежели в группе плацебо. Отчетливый клинический эффект препарата отмечен и в отношении астенического синдрома (слабость, недомогание, сонливость) и симптомов со стороны верхних дыхательных путей (заложенность и выделения из носа, чиханье). Лечение Эргофероном предупреждало развитие бактериальных осложнений, требующих применения антибиотиков. В группе больных, получавших Эргоферон, не было зарегистрировано связанных с препаратом нежелательных явлений, он не оказывал отрицательного влияния на показатели общего и биохимического анализов крови и клинического анализа мочи. В то же время в группе плацебо у 2 больных было зафиксировано развитие бактериальных осложнений, что привело к необходимости назначения им антибактериальных препаратов.

Таким образом, применение Эргоферона обеспечивает эффективную противовирусную защиту, сокращает длительность лихорадочного периода и способствует более быстрому купированию основных клинических симптомов ОРВИ.

В связи с этим очень интересными являются результаты еще одного многоцентрового рандомизированного сравнительного клинического исследования, в котором эффективность и безопасность Эргоферона в лечении гриппа у взрослых пациентов сравнивались с эталонным препаратом со специфической противогриппозной активностью – осельтамивиром. В течение двух эпидемиологических сезонов (2010/11 и 2011/12) обследованы 213 больных из 8 медицинских центров Российской Федерации. Пациенты обратились к врачу в первые 48 ч от начала заболевания с гриппоподобными симптомами (лихорадкой 37,8°C и выше, как минимум одним общим и одним респираторным симптомом). У 52 пациентов методом экспресс-диагностики QuickVue был подтвержден грипп. В течение 5 дней 23 пациента получили Эргоферон по лечебной схеме, 29 – осельтамивир (суточная доза 150 мг). Длительность наблюдения составила 7 дней. Первичным критерием эффективности был удельный вес больных с нормализацией температуры тела на 2–5-е сутки лечения.

Максимальная эффективность Эргоферона проявлялась на 2-е сутки лечения, когда почти 1/2 (48%) исходно лихорадящих больных имели нормальную температуру тела (против 28% пациентов, получавших осельтамивир). Сравнение долей пациентов 2 групп по утренним и вечерним измерениям температуры в каждый из 5 дней лечения по критерию Кохрана–Мантеля–Гензеля (Cochran–Mantel–Haenszel) выявило значимое различие между группами Эргоферона и осельтамивира ( $\chi^2=7,1$ ;  $p=0,008$ ). Средняя длительность лихорадки в группе Эргоферона составила  $2,3 \pm 1,2$  сут, в группе осельтамивира  $2,6 \pm 1,3$  (эффективность лечения осельтамивиром, полученная в ходе исследования, была не ниже опубликованных ранее результатов). Удельный вес больных, которым назначали жаропо-



нижающие средства вследствие гипертермии, на 2-й день лечения Эргофероном уменьшился в 3 раза и составил 17% (против 41% в группе осельтамивира). Тяжесть общесоматических и респираторных симптомов (со стороны носа/горла/грудной клетки) существенно снизилась на 3-и сутки лечения в 2 группах, подавляющее число участников исследования либо имели минимальную степень выраженности симптомов гриппа, либо их не имели, что сочеталось с положительной динамикой качества жизни пациентов. В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая ухудшения течения заболевания, не отмечено развития осложнений, требующих назначения антибиотиков или госпитализации; не было выявлено ни одного нежелательного явления, имеющего достоверную связь с приемом исследуемого препарата, не зафиксировано отклонений лабораторных показателей.

Таким образом, анализируя полученные клинические результаты, Эргоферон следует считать эффективным средством лечения ОРВИ и гриппа по клинической эффективности, сопоставимым с осельтамивиром.

### Эргоферон в терапии хронических заболеваний легких

В соответствии со стандартами лечения ОРВИ у больных, страдающих хронической патологией органов дыхания, с первых часов должна проводиться этиотропная (противовирусная) терапия. Кроме того, у данной категории пациентов должна назначаться противовоспалительная терапия. Использование Эргоферона представляет несомненный интерес для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с учетом безопасности и ранее полученных положительных результатов применения у данной категории пациентов. Ведущее место в провокации обострений бронхиальной астмы (БА) и прогрессирования ХОБЛ занимают повторные обострения, основной причиной которых являются ОРВИ. Респираторные вирусы способны вызывать обструкцию дыхательных путей и усугублять имеющиеся у больных БА и ХОБЛ нарушения бронхиальной проходимости. Кроме того, при ОРВИ нарушается взаимоотношение колонизирующих микроорганизмов с местными и системными факторами защиты. Таким образом, иммунный ответ на персистирующую инфекцию не в состоянии эффективно элиминировать инфекционные агенты, а лишь в определенной мере ограничивает безудержный рост бактериальной популяции. Относительная иммунная недостаточность – важное условие персистенции и пролиферации бактерий в респираторном тракте.

Эффективность и безопасность Эргоферона в лечении ОРВИ у пациентов с БА и ХОБЛ были изучены на базе аллергологического отделения ГКБ №57 г. Москвы в ходе сравнительного рандомизированного клинического исследования, проведенного в ноябре 2011 – марте 2012 г. В исследование были включены 66 пациентов в возрасте от 19 до 75 лет, госпитализированных по поводу обострения хронических заболеваний легких на фоне ОРВИ. У всех больных отмечались лихорадка, признаки интоксикационного и катарального синдромов. В ходе исследования было показано, что прием Эргоферона пациентами

основной группы позволил уже на 1–2-е сутки купировать основные катаральные симптомы и проявления общей интоксикации, нормализовать температуру тела, в 78% случаев не потребовалось назначения антибактериальных препаратов. В ходе исследования не наблюдалось аллергических реакций и других побочных эффектов на прием препарата, что немаловажно для пациентов такого профиля [18]. Результаты данного исследования были опубликованы на 22-м Ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества в Вене (ERS 2012). Данные другого открытого сравнительного исследования клинической эффективности и безопасности Эргоферона в лечении ОРВИ у больных ХОБЛ, выполненного в Нижнем Новгороде под руководством профессора Г.Н.Варвариной, были представлены на 23-м Ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества в Барселоне (ERS 2013). Авторы показали, что применение Эргоферона для лечения ОРВИ у больных ХОБЛ приводило к значимому снижению частоты обострений ХОБЛ. При этом у пациентов не было зарегистрировано ни одного неблагоприятного события, связанного с приемом Эргоферона.

Эффективность и безопасность Эргоферона в составе комплексного лечения внебольничной пневмонии была продемонстрирована в ходе открытого исследования, проведенного на базе Клинической больницы №1 г. Владивостока под руководством профессора Н.В.Шестаковой. В исследование были включены 132 пациента старше 18 лет. Основная группа – 67 пациентов, которые получали базисную терапию и Эргоферон по лечебной схеме 5 дней. Группа сравнения – 65 пациентов, получавшие базисную терапию (антибактериальная терапия, бронхо- и муколитики, дезинтоксикационная и физиотерапия). Длительность наблюдения – 7 дней. Включение Эргоферона в комплексную терапию внебольничных пневмоний, развившихся после перенесенных ОРВИ, позволило статистически значимо: сократить длительность основных симптомов заболевания в среднем в 1,5 раза; уменьшить длительность проведения антибактериальной терапии на 2,2 дня; увеличить число пациентов с полным клиническим выздоровлением в 1,5 раза; быстрее снизить активность воспалительных реакций – лейкоциты, СОЭ, С-реактивный белок, фибриноген. Безопасность препарата подтверждена отсутствием нежелательных явлений и стабильностью лабораторных показателей на фоне терапии [19].

Таким образом, в арсенале врачей появился новый эффективный и безопасный препарат для лечения ОРВИ и гриппа. Эргоферон обладает принципиально новым, комбинированным механизмом действия: усиленным противовирусным, противовоспалительным и антигистаминным. Подобная комбинация позволяет использовать препарат в качестве универсального противовирусного средства независимо от этиологии вирусной инфекции, а наличие противовоспалительной и антигистаминной активности обеспечивает возможность применения Эргоферона в качестве обоснованного патогенетического средства лечения ОРВИ, включая грипп.

*Список литературы находится в редакции.*