

Анаферон детский: безопасность (обзор литературы)

Александр Борисович Малахов, доктор медицинских наук, профессор; Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней

В обзоре литературы представлены результаты оценки научных данных по безопасности лекарственного препарата Анаферон детский, созданного на основе релиз-активных антител к ИФН-гамма и производимого ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг» (Россия) на протяжении более 10 лет. Проанализировано более 350 научных публикаций с 2001 г. по ноябрь 2014 г., включая зарубежные и отечественные научные Интернет-ресурсы, а также результаты диссертационных исследований. Анаферон детский обладает достойной доказательной базой экспериментальных и клинических исследований безопасности и эффективности применения, проведенных в соответствии с требованиями GLP, GCP и доказательной медицины и подтверждающей противовирусное и иммуномодулирующее действие при ОРВИ и гриппе без риска развития резистентности и формирования гипореактивности иммунной системы у детей разного возраста, начиная с 1 месяца даже при длительном и повторном применении, а также применении у иммунокомпрометированных пациентов. Безопасность Анаферона детского подтверждена при проведении его всестороннего доклинического и клинического изучения и мониторинга безопасности на протяжении более 10 лет.

Ключевые слова: Анаферон детский, безопасность, иммуномодулятор, противовирусное действие, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)

Review: Anaferon for children – safety

In the review presented the results of the evaluation of scientific data on the safety of Anaferon for children, the drug consisting of release active antibodies to human interferon- γ and manufacturing by SPC «Materia Medica Holding» (Russia) for over 10 years. More than 350 scientific publications from 2001 to November 2014, including foreign and domestic scientific Internet resources, as well as the results of the dissertation research, were analyzed. Anaferon for children has a decent evidence base of experimental and clinical studies on its safety and efficacy, according to the requirements of GLP, GCP and evidence-based medicine and confirming its antiviral and immunomodulatory effects on a wide spectrum of acute respiratory viral infections, including influenza, without the risk of the resistance developing and formation of the hyporeactivity of the immune system in children of different ages ranging from 1 month even with prolonged and repeated use and/or in immunocompromised patients. The safety of Anaferon for children was confirmed in comprehensive preclinical, clinical studies and monitoring of safety for over 10 years.

Keywords: Anaferon for children, immunomodulation, antiviral therapy, acute respiratory viral infection (ARVI).

В современных условиях обязательным критерием выбора рациональной терапии любого заболевания является оценка соотношения «риск/польза», в первую очередь, с позиций доказательной медицины. И для любого практикующего врача большое значение имеет безопасность лекарственного препарата, по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), являющаяся частью безопасности пациента, обеспечению которой способствует тщательная оценка рисков и преимуществ [1]. Безопасность лекарственного средства – характеристика, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью [2]. Мониторинг безопасности лекарственных средств как в мире, так и в нашей стране происходит регулярно [3, 4].

По рекомендациям ВОЗ, мониторинг безопасности не должен заканчиваться на стадии производства лекарства, т.к. очевидна необходимость контроля безопасности в ходе сбора научных данных на всем протяжении применения лекарственного препарата [1]. Очевидно, что обязательными компонентами обеспечения эффективности и безопасности лекарственного препарата является соблюдение так называемых «золотых стандартов качества» – добросовестной/надлежащей производственной практики (GMP), добросовестной/надлежащей лабораторной практики (GLP) и добросовестной/надлежащей клинической практики (GCP).

Поскольку лекарственная безопасность – приоритетное направление современной медицины, актуальной

тенденцией медицинской науки и практики во всем мире является стремление к максимальной открытости данных результатов доклинического и клинического изучения не только эффективности, но и безопасности лекарственных препаратов [3]. Повышенное внимание к вопросам безопасности в педиатрической практике и настороженность врачей именно в данном аспекте обусловлены риском развития у детей аллергических реакций, а также тяжелых нежелательных эффектов, включая фатальные исходы. Согласно статистическим данным, более 50% лекарственных препаратов в педиатрии назначается нерационально, а каждая десятая детская госпитализация в России сопряжена с побочным действием лекарственных средств [5].

В связи с увеличением в популяции доли часто болеющих детей, детей с хронической патологией при высоком уровне заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) все большую значимость в педиатрической практике приобретает безопасность лекарственных препаратов для лечения гриппа и других ОРВИ. Очевидно, что представление в научных публикациях данных о безопасности лекарственных препаратов не только до момента начала его производства, но и полученных в процессе его дальнейшего применения у пациентов, совершенно необходимо для информированного выбора препарата для адекватной терапии ОРВИ у детей. В связи с чем, представляет интерес обзор литературы по безопасности широко используемого в педиатрии препарата Анаферон детский.

Для оценки доказательной базы по безопасности Анаферона детского проанализировано более 350 научных публикаций с 2001 г. по ноябрь 2014 г., включая зарубежные и отечественные научные Интернет-ресурсы, а также результаты диссертационных исследований [6–82].

Анаферон детский эффективно применяется в педиатрической практике для терапии и профилактики ОРВИ, включая грипп, комплексного лечения вирусных (инфекционный мононуклеоз, ветряная оспа, лабиальный и генитальный герпес, инфекций, вызванных вирусом клещевого энцефалита, энтеро-, рота-, корона- и калицивирусами), бактериальных и микст-инфекций, а также для профилактики и лечения их осложнений [6–31, 83]. Помимо опубликованных результатов обязательных для регистрации препарата исследований безопасности, активное использование Анаферона детского в педиатрии в течение более 10 лет позволило накопить значительное количество дополнительных доказательств безопасности его применения при ОРВИ и гриппе как с лечебной, так и с профилактической целью, включая длительное (более 3 месяцев), у детей от 1 месяца [83]. Стоит отметить, что помимо достоверной профилактической и лечебной эффективности, существенное преимущество Анаферона детского – высокий профиль безопасности, подтвержденный в ходе регламентированного действующим законодательством доклинического и клинического изучения препарата, а также результатами многочисленных пострегистрационных экспериментальных, контролируемых и инициативных клинических исследований [6–82].

Высокая безопасность и универсальность действия Анаферона детского, дающие возможность его использования как для лечения, так и для профилактики гриппа и других ОРВИ, обусловлена технологией производства и наличием специфической фармакологической активности – релиз-активности, что обеспечивает практическое отсутствие побочных действий и минимальные противопоказания [32, 83]. Анаферон детский создан на основе релиз-активных (РА) антител к интерферону (ИФН)-гамма и обладает иммуномодулирующим и противовирусным действием [83]. Механизм фармакологического действия Анаферона детского основан на способности через конформационные изменения молекулы ИФН-гамма влиять на лиганд-рецепторные взаимодействия ИФН-гамма с рецептором к ИФН-гамма, регулируя функциональную активность и продукцию эндогенных интерферонов с модуляцией иммунного ответа в зависимости от исходного состояния организма [33–36]. Вовлечение в реализацию фармакологической активности универсальной системы естественной противовирусной защиты организма – системы интерферонов – позволяет эффективно и безопасно использовать Анаферон детский для лечения широкого спектра вирусных инфекций, включая ОРВИ.

В экспериментальных исследованиях *ex vivo* установлено, что РА антитела к ИФН-гамма стимулируют продукцию ИФН-гамма. Важно отметить, что применение Анаферона детского приводит к адекватному увеличению продукции ИФН-гамма, не вызывая гиперпродукции этого цитокина и, как следствие, не способствует развитию иммунопатологических процессов в организме [37].

В последние годы активно изучаются возможности и разрешающая способность существующих лабораторных методов определения естественных антител к цитокинам в биологических жидкостях как маркеров различных заболеваний и потенциальных мишеней лекарственных препаратов. По результатам подобных исследований Анаферон детский является регулятором системы естественных антител к цитокинам [38]. А избирательное влияние Анаферона детского на продукцию интерферонов и его взаимодействие с рецептором ИФН-гамма обуславливает отсутствие риска истощения иммунной системы с развитием гипореактивности и является основой высокой эффективности и безопасности лечения и профилактики ОРВИ у детей [39].

При анализе доступных публикаций становится очевидным, что на всех этапах обеспечения качества Анаферона детского придается огромное значение вопросам безопасности его применения. Большое внимание уделяется обеспечению безопасности при производстве Анаферона детского. Субстанция аффинно очищенных антител к ИФН-гамма для производства Анаферона детского получена и производится в соответствии с требованиями GMP и другими действующими регламентирующими производством документами и законодательными актами [40]. Для обеспечения вирусной безопасности при производстве аффинно очищенных антител к ИФН-гамма человека,

используемых в качестве субстанции для производства Анаферона детского, применяются комплексные методы удаления/инактивации вирусов – сочетание инкубирования в условиях низкого pH с нанофильтрацией. Данные этапы были включены в процесс производства в соответствии с основными директивами Евросоюза по вирусной безопасности лекарственных продуктов [41].

Обязательным этапом оценки безопасности лекарственного препарата является его токсикологическое исследование в соответствии с действующими регламентирующими документами и принципами GLP [84]. Безопасность лекарственного препарата в токсикологических исследованиях оценивается в ходе изучения острой и хронической, репродуктивной, генной и других видов токсичности [86].

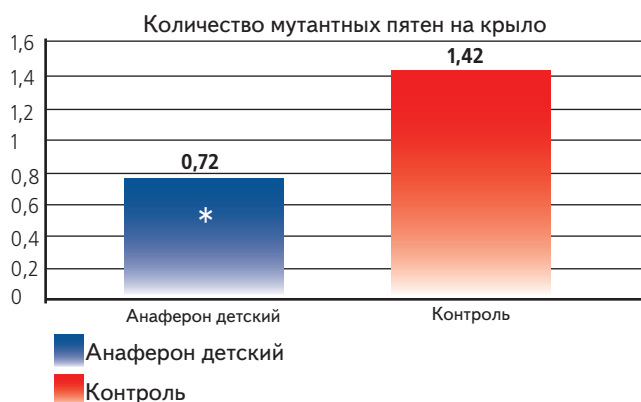
При изучении острой токсичности препарата показано, что внутрижелудочное и внутрибрюшинное введение Анаферона детского в максимально допустимых дозах не вызывало гибели животных [42]. Анаферон детский не оказывал негативного влияния на общее состояние, подвижность, опрятность, нервно-мышечные реакции, пищеварительную и выделительную системы организма, не изменяя пищевую и питьевую активность. Детально изучена и хроническая токсичность Анаферона детского как у половозрелых, так и у неполовозрелых животных. Так, установлено, что длительное внутрижелудочное введение Анаферона детского не вызывало гибели животных и не оказывало влияния на динамику массы тела в течение 6–12 месяцев ежедневного многократного введения препарата, что соответствует примерно половине продолжительности жизни лабораторных животных [85]. За весь период наблюдения не было отмечено функциональных и поведенческих расстройств. А различия между контрольными и опытными группами в потреблении пищи и воды не превышали 5% и не были статистически значимыми. Выявлено, что Анаферон детский при шестимесячном применении у животных в дозах, более чем в 1000 раз превышающих средние суточные

дозы для человека, не оказывает существенного влияния на общее состояние и поведение, не вызывает патологических и морфофункциональных изменений со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, детоксицирующей и выделительной систем. Также Анаферон детский не обладает местнораздражающим действием и кумулирующими свойствами [42].

Подробно исследована репродуктивная токсичность Анаферона детского [43, 44]. Так, например, в эксперименте изучено влияние Анаферона детского в период лактации [43]. При оценке общего состояния, поведения, динамики массы тела и отношения к потомству различий между группой Анаферона детского и контролем не выявлено. При изучении общего состояния, физического развития и прироста массы тела потомства лактирующих животных в данном эксперименте показано, что Анаферон детский у неполовозрелых животных активирует процессы физического развития, двигательного и адаптивного поведения. В поведенческой активности группы Анаферона детского обнаружено повышение исследовательской, эмоциональной и двигательной активностей [43, 44]. Анаферон детский не оказывал токсического влияния на органы и системы неполовозрелых животных при введении в течение 2 месяцев, начиная с 4 дня после рождения, что соответствует периоду достижения лабораторными животными половой и физиологической зрелости [85]. Более того, препарат оказывал положительное влияние на поведение, активность и способность к стресс-адаптации и предотвращал негативные изменения в физическом развитии и развитии ЦНС [44]. Таким образом, в ходе доклинического изучения установлено, что Анаферон детский не обладает токсическими свойствами и относится к классу малоопасных веществ [42].

Скрупулезный учет и анализ данных по безопасности Анаферона детского позволяет подтверждать данное свойство даже в исследованиях, казалось бы, напрямую не касающихся изучения безопасности препарата. Так, например, при исследовании *in vitro* противовирусной активности Анаферона детского установлено, что Анаферон детский в максимальной тестируемой дозе не оказывал токсического действия на клетки линии Vero в отличие от препарата сравнения ремантадина [45]. Стоит отметить, что в ходе изучения специфической активности Анаферона детского было показано отсутствие негативного влияния на иммунную систему, включая массу и клеточность селезенки и тимуса, фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, гуморальный и клеточный иммунный ответ. В частности, было показано отсутствие гиперпродукции ИФН-гамма на фоне курсового применения Анаферона детского [37, 46–49].

Тестирование Анаферона детского на мутагенность/генотоксичность проводилось с использованием стандартного набора тестов для оценки генотоксического потенциала препарата с учетом хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей и генных мутаций у *Drosophila melanogaster*. При изучении мутагенных свойств Анаферона детского установлено,



* – различия достоверны между опытной и контрольной группами ($p < 0,05$).

Рис. 1. Изучение мутагенных свойств (генотоксичности) в тест-системе соматического мозаицизма клеток крыла *Drosophila melanogaster* (экспозиция 9 суток в концентрации 0,5 мл на 2 мл среды)

что при курсовом введении он не повышает уровень цитогенетических нарушений (по учету хромосомных aberrаций) в клетках костного мозга/ не изменяет уровень поврежденных клеток в костном мозге мышей, не обладает генетической токсичностью, и достоверно снижает спонтанный уровень мутаций и рекомбинаций на крыле *Drosophila melanogaster* [50]. В тест-системе соматического мозаицизма клеток крыла *Drosophila melanogaster* показано, что Анаферон детский (при экспозиции 9 суток в концентрации 0,5 мл на 2 мл среды) снижал (в 1,97 раза, $p < 0,05$) спонтанную частоту индукции соматического мозаицизма на крыле *Drosophila melanogaster* (рисунок 1), что указывает на наличие у препарата антимуtagenной активности.

Результаты проведенных исследований показали, что как однократное, так и курсовое внутрижелудочное введение Анаферона детского не вызывает увеличения количества поврежденных метафаз в клетках костного мозга мышей (рисунок 2). При этом в группе Анаферона детского было достоверно меньше хромосомных aberrаций, чем в группе позитивного контроля с использованием в качестве мутагена платина ($p < 0,05$).

Результаты токсикологических исследований Анаферона детского свидетельствуют о его безопасности. Показано полное отсутствие повреждающего действия препарата в исследованиях генотоксичности, репродуктивной токсичности, алергизирующих свойств и иммунотоксичности. Анаферон детский не вызывает хромосомных aberrаций и генных мутаций. Напротив, согласно имеющимся экспериментальным данным, Анаферон детский обладает антимуtagenными свойствами [50].

Таким образом, в ходе всестороннего доклинического изучения безопасности Анаферона детского доказано, что его применение не сопровождается токсическими эффектами и оценка соотношения «эффективность/безопасность» является положительной.

Более чем 10-летний период активного клинического использования Анаферона детского в соответствии с показаниями к применению [83], подтвердил его безопасность и эффективность [33, 34, 51]. В проведенных клинических исследованиях оценка безопасности производилась путем регистрации нежелательных явлений, связанных с приемом препарата в ходе планового физикального обследования на каждом визите, а также на основании анализа лабораторных показателей (общий анализ крови, общий анализ мочи, иммунограмма, интерфероновый статус, уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови). В подавляющем большинстве как контролируемых, так и инициативных клинических исследований эффективности и безопасности Анаферона детского в педиатрической практике использован дизайн рандомизированных исследований проспективного характера. Применялись маскирование с простым и двойным ослеплением, а также плацебо-контроль. Статистическая достаточность объема выборки в большинстве исследований свидетельствует в пользу адекватной оценки достоверности полученных результатов [52].

В ходе проведенных клинических исследований не зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с приемом препарата. Также ни в одном из исследований



Стрелками указаны: 1 – одиночные фрагменты, 2 – разрыв по центромере, 3 – обмен

Рис. 2. Изучение мутагенных свойств (генотоксичности): метафазная пластинка клетки костного мозга

не выявлено клинически значимых негативных изменений лабораторных показателей в группе Анаферона детского. Отмечена хорошая переносимость Анаферона детского при использовании как профилактических, так и лечебных режимов дозирования, в том числе и у детей раннего возраста [53, 54]. Так, например, в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании в параллельных группах в процессе лечения ОРВИ, включая грипп, с участием 60 пациентов нежелательных эффектов не выявлено, отмечена хорошая переносимость Анаферона детского у всех детей от 1 до 8 лет [55]. В еще двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных на базе НИИ гриппа в 2002 и в 2004 гг. у 255 детей в возрасте от 1 года до 11 лет с ОРВИ, показано, что при достоверных различиях ($p < 0,001$) клинической значимости эффектов Анаферона детского и плацебо по безопасности Анаферон детский не отличался от плацебо [56]. Полученные результаты подтверждены и в зарубежных рандомизированных клинических исследованиях [51].

Помимо изучения безопасности Анаферона детского в двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях, являющихся «золотым стандартом» доказательной медицины, для оценки их результатов использован такой современный инструмент доказательной медицины, как мета-анализ, обладающий наивысшим уровнем и классом доказательности. По результатам мета-анализа проведенных в 2009–2012 гг. трех мультицентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований Анаферона детского с участием 489 детей в возрасте от 3 до 7 лет подтверждена его высокая безопасность – отсутствие побочных эффектов у пациентов с гриппом и другими ОРВИ, полная совместимость с симптоматическими и антибактериальными препаратами, отсутствие гипореспонсивности (снижения иммунного ответа при повторном использовании препарата), присущего другим индукторам интерферона [57].

Накоплен значительный клинический опыт применения Анаферона детского для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа у детей от 1 месяца и старше из групп риска (пациенты с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, atopическом дерматитом, вторичной иммунной недостаточностью на фоне туберкулеза, инфекционного мононуклеоза, ВИЧ-инфекции, ювенильным ревматоидным артритом, системными васкулитами) [58–69].

Анаферон детский обладал хорошей переносимостью, прекрасно сочетался с симптоматической и антибактериальной терапией при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеобронхитом у детей от 6 месяцев до 14 лет [70]. Анаферон детский безопасен и эффективен не только для профилактики, лечения ОРВИ и гриппа, но и длительной, систематической иммунореабилитации у детей из группы часто болеющих, ослабленных детей, относящихся к группе риска в связи со сниженным иммунитетом. Его безопасность и эффективность при ОРВИ у часто болеющих детей продемонстрирована в многочисленных отечественных [71–74] и зарубежных исследованиях [75].

Важным свидетельством высокой безопасности Анаферона детского служат результаты профилактического применения в отношении ОРВИ у детей с ВИЧ-инфекций, свидетельствующие о снижении заболеваемости ОРВИ и уменьшении количества повторных ОРВИ по сравнению с контрольной группой при полном отсутствии нежелательных явлений, связанных с приемом препарата [76]. В исследовании профилактической и лечебной эффективности Анаферона детского у 75 детей с ВИЧ-инфекцией и перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции не зарегистрировано нежелательных эффектов ни у одного ребенка, что еще раз подтверждает безопасность клинического использования препарата даже у иммунокомпрометированных пациентов [64].

Изучено и взаимодействие Анаферона детского с другими лекарственными средствами [76, 77]. Установлено, что Анаферон детский полностью совместим с любой дополнительной терапией ОРВИ, включая осложненные формы. В ходе проведенных исследований Анаферон детский применялся в сочетании со следующими группами лекарственных препаратов: симптоматические средства (жаропонижающие, деконгестанты, противокашлевые, бронхо- и муколитики, десенсибилизирующие), антибактериальные средства, противовирусные средства, иммуномодуляторы. Случаев несовместимости или нежелательного лекарственного взаимодействия отмечено не было. Установлено, что совместное применение Анаферона детского с антибактериальными или противовирусными средствами, назначенными по показаниям, повышает общую эффективность терапии. За счет снижения риска бактериальных осложнений при вирусных инфекциях и повышения общей эффективности терапии, Анаферон детский снижает потребность в антибактериальных средствах. Анаферон детский не взаимодействует с другими лекарственными средствами и может входить в состав любой комплексной терапии ОРВИ, включая грипп.

Также в ходе клинических исследований установлено, что Анаферон детский не только безопасен при совместном использовании с вакцинацией, но и потенцирует становление поствакцинального иммунитета и способствует предупреждению осложнений вакцинации [52, 63, 78]. Так, согласно исследованию, проведенному в НИИ детских инфекций, было показано, что применение Анаферона детского способствует более гладкому течению поствакцинального периода, предупреждает развитие осложнений и позитивно влияет на специфическое антителообразование – при противогриппозной вакцинации здоровых и тубинфицированных детей, а также больных туберкулезом детей, противокоревой вакцинации даже у детей с аутоиммунным заболеваниями, вторичным иммунодефицитом [79–80].

Еще один высоко значимый компонент безопасности лекарственного препарата – развитие «синдрома отмены» и привыкания. При использовании Анаферона детского как по лечебной схеме, так и после длительного (профилактического) применения развития «синдрома отмены» не отмечено ни в одном из исследований. Установлено, что благодаря физиологичности механизма действия, Анаферон детский не вызывает привыкания даже при длительном применении и может безопасно применяться длительными и повторными курсами [81–82]. Высокий уровень безопасности Анаферона детского и особенности фармакологического действия обеспечивают возможность его назначения повторными профилактическими и лечебными курсами, а также применения гибкой схемы перевода ребенка с профилактического режима приема на лечебный и наоборот, что позволяет избежать полипаргазии.

Таким образом, в ходе клинических исследований отмечена высокая безопасность и хорошая переносимость Анаферона детского, в том числе у детей младшего возраста – не зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, не обнаружено развития гиперреактивности в ответ на его введение, что подтверждалось отсутствием повышения содержания в крови общего IgE, а в ряде случаев снижением данного показателя. Данный факт позволяет предположить наличие у препарата некоторых антиаллергических свойств, что требует дальнейшего изучения. Ни в одном из проведенных клинических исследований у пациентов не было выявлено негативных изменений лабораторных показателей клинического и биохимического анализа крови, клинического анализа мочи, достоверно связанных с применением Анаферона детского. Доказано, что Анаферон детский безопасен и у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Несмотря на обширную базу данных по безопасности Анаферона детского, исследование его безопасности и эффективности продолжается и в настоящее время в связи с возможным расширением показаний к применению препарата и вследствие наличия потребностей практической медицины. Так, например, в последнее время рассматривается возможность использования Анаферона детского для профилактики и лечения ОРВИ у онкологических больных [87].

Таким образом, безопасность Анаферона детского подтверждена при проведении всестороннего доклинического и клинического изучения и мониторинга безопасности на протяжении более 10 лет. Анаферон детский обладает достойной доказательной базой экспериментальных и клинических исследований безопасности и эффективности применения у детей разного возраста, начиная с 1 месяца, проведенных в соответствии с требованиями GLP, GCP и доказательной медицины и подтверждающей противовирусное и иммуномодулирующее действие при ОРВИ и гриппе без риска формирования гипореактивности иммунной системы даже при длительном применении и/или у иммунокомпрометированных пациентов. Анаферон детский обладает широким спектром противовирусного действия без риска развития резистентности и безопасен и эффективен для профилактики и лечения ОРВИ и различных штаммов вируса гриппа, включая новые и высокопатогенные.

Список литературы находится в редакции