

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТИЛГЛЮКАМИНА АКРИДОНАЦЕТАТА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Романцов М.Г., Шульдякова О.Г., Коваленко А.Л.

Санкт-Петербургская медицинская академия им.И.И.Мечникова, Саратовский государственный медицинский университет, Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан»

В статье описана группа препаратов, рекомендованных МЗ РФ к применению на территории РФ, охарактеризованная как иммуномодуляторы с противовирусной активностью. Представлены их биологические эффекты, дана характеристика препаратов и описана их клиническая значимость. Акцентируется внимание на преимуществах этой группы препаратов и указаны их недостатки. Подробно описаны результаты фармакотерапевтической эффективности клинически перспективного, ориентированного в педиатрическую практику, метилглюкамина акридонацетата (циклоферона). Показана его эффективность, изученная в плацебо-контролируемых и сравнительно-контролируемых исследованиях при социально-значимых заболеваниях у детей (ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, респираторные инфекции, кишечные инфекции). Обсуждаются полученные результаты фармакотерапевтической эффективности препарата на этапе пострегистрационных исследований.

К иммуномодулирующим средствам И.С.Фрейдлин (1989) относит препараты химической и биологической природы, способные модулировать (угнетать или стимулировать) реакции иммунитета. Они (препараты) воздействуют на иммунокомпетентные клетки, на процессы созревания, миграции, кооперации, а также на взаимодействие этих клеток и их продуктов (цитокинов) с соответствующими мишенями [21]. Следовательно, лечение той или иной патологии иммуотропными средствами есть иммунотерапия; кроме того, к иммунотерапии необходимо относить методы лечения заболеваний, направленные на нормализацию нарушений в иммунной системе и основанные на использовании иммуотропных средств при заболеваниях, в

патогенезе которых имеются нарушения, затрагивающие систему иммунитета[22]

По мнению Хаитова Р.М.(2003), основным критерием для назначения иммуномодуляторов является клиническая картина заболевания, проявляющаяся хроническим инфекционно-воспалительным процессом, трудно поддающимся адекватному антиинфекционному лечению [23].

К лекарственным препаратам с выраженными иммуномодулирующими средствами следует отнести интерфероны и их индукторы поскольку главное фармакологическое свойство этих препаратов – противовирусное, но интерферон как составляющая часть цитокиновой сети организма является иммунорегуляторной молекулой, оказывающей действие на все клетки иммунной системы [10, 23].

Таблица 1. Классификация индукторов интерферона [цит.по 10]

Синтетические соединения	Двуспиральные РНК Акриданоны Флюореноны
Природные соединения	Двуспиральные РНК Полифенолы
Индукторы интерферонов разных групп	Метилксантины Бизофураны Имидазолы Изохинолины

Изучение эффективности индукторов при различных экспериментальных вирусных инфекциях выявило спектр активности этих препара-

тов и позволило наметить основные пути их дальнейшего клинического применения [8,9,14].

Таблица 2. Клиническое значение индукторов интерферона, разрешенных к применению МЗРФ (цит.по 8,14)

Название препарата	Показания
Амиксин	Вирусные гепатиты; Респираторные инфекции; Энтеровирусные инфекции
Кагоцел	Респираторно-вирусные инфекции; Генитальный герпес
Неовир	Герпесвирусные инфекции; Урохламидиоз;
Полудан	Герпетический кератит и кератоконъюнктивит и кератоконъюнктивит
Ридостин	Герпес; Хламидиоз; Бактериальные инфекции

Они обладают универсально широким диапазоном антивирусной активности, (этиотропный эффект) и выраженным иммуномодулирующим действием. Широкое системное использование индукторов интерферона различной природы показало, что их активность совпадает с ранее выявленной активностью экзогенных интерферонов. Индукторы интерферона вызывают при введении в организм ряд неспецифических и специфических эффектов. Неспецифические эффекты связаны с ингибированием роста клеток, модуляцией их дифференцировки и синтезом мембранных рецепторов, специфические - с действием на различные звенья системы иммунитета. Подобно действию интерферона, оно выражается в активации макрофагов, цитотоксических Т-клеток, антител-образующих В-клеток, естественных киллеров и др. Специфическое действие индукторов осуществляется в комплексе с другими медиаторами воспалительных и иммунных ответов (цитокинов), а также совместно с гормонами и нейромедиаторами. Индукторы интерферонов, обладая теми же иммуномодулирующими свойствами, что и собственно интерферон, стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток костного мозга, используя механизмы врожденного и адаптивного иммунитета [9].

Известно, что одним из свойств индукторов интерферона является формирование в организме стойкой неспецифической резистентности длительный период времени после их введения, который может продолжаться иногда неделями. Сформировавшаяся резистентность не может быть объяснена только действием эндогенного интерферона, синтезированного в ответ на введение индуктора, так как этот интерферон выводится из организма гораздо раньше. Резистентность, по-видимому, является следствием непосредственного влияния индукторов интерферона на клеточный и гуморальный иммунитет, что требует углубленного и детального изучения [9].

Применяемые в клинике индукторы интерферона, индуцируют синтез смеси альфа, бета, гамма- интерферонов в разных пропорциях. Они хорошо сочетаются с другими индукторами, интерферонами разных типов, иммуномодуляторами и химиотерапевтическими средствами. Важно особо подчеркнуть, что комбинированное их введение с другими препаратами часто приводит к синергидному эффекту.

Хотя активность индукторов практически аналогична активности интерферонов, но они (индукторы) имеют свои "точки приложения" в иммунной системе.

Например, амиксин вызывает медленную продукцию интерферона Т-лимфоцитами, а циклоферон вызывает быструю продукцию интерферона В-лимфоцитами.

Заметно отличаются индукторы и по способности "включать" синтез интерферона в различных органах (мозг, легкие, печень, селезенка и др.), что определяет тактику их использования при различных вариантах органной патологии. Так низкомолекулярные препараты (циклоферон, амиксин) способны преодолевать гематоэнцефалический барьер, поэтому активны при вирусных энцефалитах.

У индукторов интерферона есть достоинства, выходящие за рамки только "включения" системы интерферона. Как недавно показано в наших исследованиях, циклоферон вызывает образование ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Это очень важное обстоятельство позволяет рассматривать данный препарат как биорегулятор цитокиновой сети.

Необходимо отметить и некоторые преимущества [9,10] индукторов интерферона:

- в отличие от наиболее широко используемых в настоящее время рекомбинантных интерферонов они не обладают антигенностью ;
- синтез ИФН при введении индукторов сбалансирован и контролируется организмом,

что предотвращает побочные эффекты, наблюдаемые при передозировке ИФН;

- даже однократное введение индукторов приводит к длительной продукции ИФН в терапевтических дозах, тогда как срок полужизни этих препаратов составляет 20 минут.

Наконец, некоторые индукторы интерферона обладают уникальной способностью "включать" синтез интерферона в определенных популяциях клеток и органов, что в ряде случаев имеет определенные преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов интерферонами.

Эта группа препаратов не лишена и недостатков:

- в отдельных случаях их применение не сопровождается синтезом эндогенного продукта вследствие гипореактивности;

- относительно высокая токсичность амиксина, образование устойчивых комплексов с ДНК;

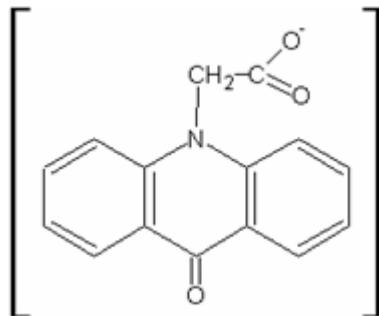
- невозможность преодоления гематоэнцефалического барьера ларифаном и ридостинном, невозможность синтеза эндогенного продукта при пероральном применении;

Основными условиями для медицинского применения индукторов интерферона служат:

- специфическая активность;
- низкая токсичность;
- отсутствие мутагенности, канцерогенности, эмбриотоксичности.

Для правильного использования индукторов интерферона, когда их биологические эффекты выявляются наиболее полно, необходимо знать:

- какие клетки продуцируют интерферон в ответ на введение индуктора,
- какой тип интерферона индуцируется в органах-мишенях [9].



Клинические исследования эффективности циклоферона проводились у детей и включали плацебо-контролируемые, сравнительно-контролируемые исследования. Мы приводим ниже основные результаты, полученные при исследовании эффективности препаратов циклоферона при различной патологии.

Характеристика индукторов интерферона (цит. по 8,14)

Амиксин - стимулирует образование альфа/бета и гамма интерферонов, усиливает антителообразование, обладает антибактериальным и противовирусным действием. Пик накопления интерферона в крови (60-120 МЕ/мл) отмечается через 12-18 часов после приема, затем полностью исчезает из кровотока к 72 часам. В лейкоцитах человека индуцированный интерферон не превышает 120 МЕ/мл.

Противопоказания: болезни почек, аллергические заболевания

Ридостин - стимулирует продукцию раннего интерферона альфа/бета типов, отмечается два пика продукции: ранний через 4 часа, поздний - к 48 часам. Уровень интерферона снижается к 72 часам от момента введения препарата.

Наибольшей чувствительностью к препарату обладают лейкоциты больных гриппом, генитальным герпесом.

Кагоцел - индуцирует поздний тип интерферона, пик продукции которого приходится на 48-72 часа, уровень его медленно снижается к 120 часам от момента введения препарата.

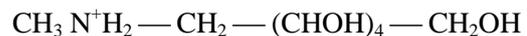
Наибольшей чувствительностью к препарату обладают лейкоциты больных генитальным герпесом, гриппом, ангиной, ОРВИ.

Арбидол - противовирусный препарат с интерферониндуцирующей активностью, оказывает ингибирующее действие на вирусы гриппа А, В; стимулирует фагоцитоз и антителообразование, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета.

Клинически наиболее перспективными классами соединений среди ароматических углеводов оказались низкомолекулярные производные акридина - акридон - препарат циклоферон - метилглюкамина акридонацетат [3].

ЦИКЛОФЕРОН

Метилглюкамина акридонацетат



ДОЗА ДЛЯ ДЕТЕЙ -10 мг/кг массы тела.

Вирусные гепатиты. Исследования проводились у детей, страдающих вирусными хроническими гепатитами с парентеральным механизмом заражения. В результате законченных исследований, установлено, что первичная ремиссия наблюдалась у 47,2%, а стабильная ремиссия у 55,4%, причем полная ремиссия установилась у

44,4% больных, рецидивы заболевания регистрировались лишь в 5,6% случаев.

У наркозависимых подростков с хроническим гепатитом С наблюдалась нормализация иммунного дисбаланса. Клиническое улучшение отмечено у 85% пролеченных лиц. Это проявилось в нормализации пигментного обмена, размеров печени, купированием болевого синдрома и цитолиза. Репликативная активность вируса сохранялась после 4-х месячного курса лечения, но у 58% пациентов уровень виремии снижался от 2-х до 7 раз. Максимальное снижение идет у больных с умеренной и низкой «нагрузкой» (до 600 000 копий), более низкий эффект у больных с высокой виремией (до 1-8 млн. копий) [2,6,7,18].

При ВИЧ-инфекции установлен выраженный лечебный эффект на стадиях ПБ, ПВ – ША за счет стабилизации иммунного статуса и снижения репликативной активности вируса (менее 200 копий РНК/ВИЧ в мл). Препарат оказывал наилучшее иммуномодулирующее действие при числе CD4 менее 500, но не ниже 200, при уровне вирусной нагрузке до 30 тысяч копий в 1 мл.

Повышение эффективности лечения гастродуоденальной патологии (хронический гастродуоденит) с использованием циклоферона увеличилось на 20%. Терапия была направлена на элиминацию *H.pylori*, а также повышение иммунной защиты организма.

При наблюдении в катамнезе за детьми, страдающими хроническими эрозивными гастродуоденитами, после терапии циклофероном, отмечен рецидив у 6.0% больных, против 17-20.0% больных, получавших стандартный курс терапии [11].

Респираторные заболевания. При проведении многоцентровых плацебо-контролируемых исследований («эпидемиологический опыт») у детей и подростков, относящихся к категории часто и длительно болеющих отмечено снижение респираторной заболеваемости в 2.6-2.9 раза, установлен уровень защиты от 41 до 61%. При атопических состояниях наблюдалось снижение уровня Ig E и уменьшение в 2.4 раза частоты рецидивов и повторных обструктивных синдромов. При лечении бронхитов снижается частота и длительность рецидивов заболевания, за счет нормализации параметров иммунного ответа [4,5,15,17].

Результаты, вызывающие определенный интерес отмечены при использовании таблетированной лекарственной формы циклоферона в комплексной терапии острых кишечных инфекций [12,19,20].

Микробиологическая санация организма регистрировалась у 90,3% больных получавших

циклоферон при дизентерии, сальмонеллезе, а применение циклоферона при сальмонеллезной инфекции обеспечило нормализацию микроэкологии просвета толстой кишки, увеличение индигенной анаэробной и факультативно-анаэробной флоры, элиминацию возбудителя и условно-патогенной микрофлоры, повышение уровня местного секреторного иммуноглобулина А. Включение циклоферона в терапию ротавирусных инфекций у детей приводило к стимуляции синтеза противоротавирусных антител (до 0.58 отн.ед., против 0.36-0.39 до начала терапии и у больных группы сравнения), обеспечивая быструю санацию кишечника от возбудителя.

В настоящее время проводятся пострегистрационные исследования эффективности циклоферона при нейроинфекциях.¹ Позитивные результаты получены при серозном менингите. Санация ликвора и длительность стационарного лечения были достоверно короче (11.7 дней, против 18.7), быстрее купировались менингеальные симптомы Цереброастенический синдром возникал гораздо реже, в сравнении с детьми, получавших стандартную терапию. При вирусных энцефалитах отмечали купирование судорожно-коматозного статуса, регресс очаговой неврологической симптоматики, формирование минимального органического дефицита на МРТ – только в случае раннего начала терапии.

При клещевых нейроинфекциях отмечено сокращение лихорадочного периода и сроков санации ликвора, что привело к сокращению длительности пребывания в стационаре, а также к быстрейшему купированию менингеальных симптомов. В катамнезе в течение года не отмечено хронизации процесса.

Анализ клинического течения заболевания при бактериальных менингитах не выявил особой разницы в группе больных, получавших циклоферон и в группе сравнения; Но в группе больных, получавших циклоферон, обратное развитие субдурального выпота происходило на фоне консервативной терапии, а в группе сравнения в половине случаев, пришлось прибегнуть к дренированию субдурального пространства.

Таким образом, фармакотерапевтическая эффективность циклоферона при столь широкой патологии обеспечивается его механизмом действия, включающим противовирусный, интерферониндуцирующий, иммунокорректирующий и противовоспалительный компоненты [17, с.99-109].

Список литературы:

1. Баранова И .П., Романцов М. Г., Никольская М.В. Вирусные гепатиты у наркозависимых под-

¹ М.В.Иванова (НИИДИ МЗ РФ)

ростков: иммунокорректирующая терапия циклофероном. Пособие для врачей. - Пенза. - 2003. - 29с.

2. Баранова И.П. Вирусные гепатиты у наркозависимых подростков // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2003. - №4. - С.160-162.

3. Борисов А.А. Улучшение качества оказания медицинской помощи посредством внедрения в практику здравоохранения препарата с полифункциональной активностью // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2003. - №4. - С.179-181.

4. Ботьбот Ю.К. Применение циклоферона при рецидивирующем бронхите у детей // Циклоферон. Эффективное средство для педиатрии. - Санкт-Петербург. - 2002. - С.63-69.

5. Ботвиньева В.В., Тазулахова Е.Б. Бронхиальная астма. Опыт применения циклоферона // Циклоферон. Эффективное средство для педиатрии. - Санкт-Петербург. - 2002. - С.70-78.

6. Горячева Л.Г. Вирусный гепатит С у детей: возможности терапии // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2003. - №1-2. - С.174-178.

7. Горячева Л.Г. Лечение детей, больных вирусным гепатитом В индукторами интерферона // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2002. - №1-2. - С.112-115.

8. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: справочник. - М. - 1998. - С.35-44; 90-115.

9. Ершов Ф.И. Состояние системы интерферона в норме и при патологии. - М. - 1996. - С.196-238.

10. Ершов Ф.И. Лекарственные средства для лечения вирусных инфекций // Рациональная антимикробная химиотерапия. - Москва. - 2003. - С.195-201.

11. Корниенко Е.А. Применение индукторов интерферона – циклоферона при эрадикационной терапии у детей // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2002. - №1-2. - С.120-123.

12. Ныркова О.И. Клинико-лабораторная оценка интоксикационного синдрома при бактериальной дизентерии и новые подходы к терапии // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2003. - №3. - С.151-156.

13. Игнатов П.Е. Особенности иммунного ответа при вирусных болезнях // Иммуитет и инфекция. - Москва. - 2002. - С.212-219.

14. Интерферонотерапия: перспективы клинического применения: Руководство для врачей / Под редакцией М.Г. Романцова. - Москва - 1998. - 35с.

15. Респираторные заболевания: этиопатогенез, клиника, лечение и профилактика: руководство для врачей / под ред. М. Г. Романцова. - Санкт-Петербург. - 2002. - 76с.

16. Рахманова А.Г. Циклоферон. Применение в комплексной терапии ВИЧ-инфекции и вторичных заболеваний у детей (методическое пособие). - Санкт-Петербург. - 2004. - 69с.

17. Романцов М.Г. Респираторные заболевания у детей. - Москва. Издательский дом «Русский врач». - 2003. - 137с.

18. Сологуб Т.В. Принципы лечения больных хроническим гепатитом: этапность, индивидуальность, комплексность // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2002. - №1-2. - С.177-181.

19. Тихомирова О.В. Бактериальная дизентерия у детей. Этапность терапии // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2003. - №1-2. - С.170-174.

20. Тихомирова О.В. Иммуотропное средство для терапии кишечных инфекций // Циклоферон. Эффективное средство для педиатрии. - Санкт-Петербург. - 2002. - С.63-69.

21. Фрейдлин И.С. Иммуотропные препараты: Учебное пособие. - Ленинград. - 1989. - 33с.

22. Шабашова Н.В. Лекции по клинической иммунологии. - Санкт-Петербург. - 2002. - С.105-120.

23. Хаитов Р.М. Современные представления об иммуномодуляторах // Врач. - 2003. - №11. - С.3-7.

Immunomodulators with antiviral activity: methylglucamine acridoneacetate in pediatrics

Romantsov M.G., Shuldyakova O.G., Polyakov V.K., Kovalenko A.L.

The article describes group of preparations that is characterized as immunomodulators with antiviral activity and recommended for therapeutical administration by Health Ministry of the Russian Federation over the whole territorial domain of the RF. Biological effects and characteristics of the preparations and also their clinical significance are presented. The preferences of these preparations being administered are accentuated, though disadvantages of their use are indicated as well. The detailed description of the results on pharmacotherapeutical efficacy of clinically prospective methylglucamine acridoneacetate (Cycloferon) directed to pediatrics is given. The efficacy of Cycloferon was assessed in placebo controlled and comparative clinical studies in children with social diseases (HIV infection, viral hepatitis, respiratory infection, enteric infection). The results on pharmacotherapeutical efficacy of the preparation obtained during Post Registration Clinical Studies are discussed.