

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «КАГОЦЕЛ» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА И ДРУГИХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В. Л. Максакова, И. А. Васильева, М. К. Ерофеева
ГУ НИИ гриппа РАМН, Санкт-Петербург

Проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование профилактической активности препарата «Кагоцел» в отношении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ. Кагоцел принимали 208 человек в виде четырехнедельного курса: 2 дня прием препарата и 5 дней перерыв, всего на курс 16 таблеток. Плацебо принимали 123 человека. Кагоцел по сравнению с плацебо статистически достоверно снижал частоту возникновения ОРВИ в 2,5 раза. У заболевших, принимавших кагоцел, реже возникали осложнения, быстрее купировались лихорадочные реакции и симптомы интоксикации. Проведено также изучение терапевтической эффективности кагоцела у 51 пациента с диагнозом грипп. По сравнению с плацебо кагоцел достоверно уменьшал продолжительность катарального синдрома, а также в первые 24–36 часов приводил к нормализации температуры и исчезновению симптомов интоксикации.

Несмотря на широкое применение противогриппозных вакцин и средств неспецифической профилактики, грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) продолжают оставаться мало контролируемыми заболеваниями. Это связано с полиэтиологичностью ОРВИ (более 200 возбудителей) и уникальной антигенной изменчивостью вирусов гриппа. Индукторы интерферона (ИФН) относятся к новому поколению лекарственных средств, вызывающих в организме человека образование собственных (эндогенных) ИФН- α , ИФН- β , ИФН- γ [1]. Очень важно, что система ИФН существенно опережает во времени специфический иммунный ответ. Известно, что индукторы ИФН обладают не только интерферониндуцирующим, но и иммуномодулирующим эффектом, что является причиной их высокой антивирусной активности и широкого спектра действия [3].

Кагоцел относится к поликлональным индукторам ИФН, вызывая продукцию α и β типов ИФН практически во всех популяциях клеток, принимающих активное участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. Нужно отметить, что антивирусные свойства в большей степени выражены у ИФН- α и ИФН- β , а иммунорегуляторные и антипролиферативные — у

ИФН- γ . В противоположность большинству индукторов ИФН, обладающих кратковременной способностью индуцировать продукцию ИФН в организме, кагоцел стимулирует длительную продукцию ИФН; при однократном его применении ИФН циркулирует на терапевтическом уровне в течение 1 нед, в результате исчезает необходимость частого повторного применения препарата [2]. Кагоцел обладает выраженным радиопротекторным действием и антибактериальными свойствами. Особенно широк спектр его антивирусной активности. Он подавляет размножение тога-, миксо- и пикорнавирусов. Кагоцел стимулирует Т- и В-клеточный иммунитет, а также кроветворение при иммунодепрессии. Кагоцел отличается сравнительной простотой строения и, что особенно важно для повторного применения, отсутствием антигенной активности. Кагоцел представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного полифенола, выделенного из хлопчатника. При пероральном применении в кровь попадает менее 10% препарата, скорее всего, за счет фагоцитоза полимерных молекул данного средства. В связи с тем, что кагоцел является нерастворимым препаратом, взаимодействующим с клетками иммунной системы, находящимися в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта,

первичный пик продукции ИФН I типа наблюдается в кишечнике через 4 часа после приема. В последующем физиологический уровень индуцированных ИФН, достаточный для достижения терапевтического/профилактического эффекта, отмечается в мышцах, легких, селезенке, печени, мозге, кишечнике, характеризуясь более длительной циркуляцией (96–120 часов) после однократного приема [2].

По литературным данным известно, что кагоцел не вызывает ни острой, ни хронической токсичности, и это является несомненным достоинством препарата. В то же время, оптимальные его концентрации в сотни раз ниже предела его токсичности, определенной на лабораторных животных. Кагоцел не куммулируется организмом. Период выведения 99,07% от введенного количества кагоцела из организма составляет 1 мес, основная его масса (88%) выводится уже через 7 сут. Низкая токсичность кагоцела существенно уменьшает риск побочных явлений, характерных при повторном и профилактическом применении других противовирусных препаратов [1–3].

Цель исследования: оценка профилактической и терапевтической эффективности препарата «Кагоцел» в отношении гриппа и ОРВИ. В задачи исследования входило также изучение переносимости кагоцела и возможных побочных эффектов препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование по оценке профилактической эффективности кагоцела в период сезонного подъема гриппа и ОРВИ выполняли сотрудники лаборатории испытаний новых средств защиты против вирусных инфекций ГУ НИИ гриппа РАМН. В организованном коллективе под наблюдением находился 331 человек — молодые мужчины в возрасте 18–20 лет, из них 208 человек принимали кагоцел, 123 человека получали плацебо, то есть составили контрольную группу. Формирование групп наблюдения осуществлялось методом случайной выборки. По полу, возрасту, условиям труда и быта группы были равноценны.

Испытуемые препараты: кагоцел в виде таблеток массой 0,1 г, содержащих 0,012 г активного вещества; плацебо — таблетки того же цвета, вкуса и массы, содержащие только наполнители, без активного вещества. Оба препарата были предоставлены и зашифрованы представителем фирмы-производителя — ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», раскрытие шифра препаратов проведено после составления итоговых таблиц и статистической обработки результатов. Препараты принимались наблюдаемыми лицами четырьмя циклами в течение 4 нед по следующей схеме: 2 дня

по 2 таблетки во время обеда, затем 5 дней перерыв; всего на профилактический курс 16 таблеток.

Наблюдение за контингентом предусматривало ежедневный врачебный осмотр, выявление заболеваний по обращению в медпункт коллектива, диагностику заболеваний, регистрацию в медицинской карте, лечение. Лечение всех заболевших, независимо от групп наблюдения, проводилось с использованием необходимых средств базовой терапии: жаропонижающих, отхаркивающих, сосудосуживающих, витаминов и др., без применения кагоцела. Прием испытуемых препаратов и данные о состоянии здоровья наблюдаемых отмечались в дневнике наблюдения. Наблюдение за лицами основной и контрольной групп включало 3 периода — 1 мес до приема препаратов, 1 мес во время приема и 1 мес после окончания приема препаратов.

Из 25 заболевших в обеих группах за весь период наблюдения серологически были обследованы 17 больных. Парные сыворотки крови были исследованы с помощью иммуноферментного анализа для определения IgG к вирусам гриппа А, В, и к некоторым другим респираторным вирусам (аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа 1-го типа).

Изучение терапевтической эффективности кагоцела проведено на клинической базе НИИ гриппа РАМН у 51 пациента с диагнозом грипп. Основную группу составили 26 человек в возрасте от 16 до 64 лет, 14 мужчин и 12 женщин, получавших кагоцел. На фоне базисной симптоматической терапии кагоцел назначали по 2 таблетки 3 раза в день в первые 2 дня лечения, затем по 1 таблетке 3 раза в день в течение следующих 2 дней. Контрольную группу составили 25 больных гриппом в возрасте от 15 до 62 лет, 11 мужчин и 14 женщин, которые на фоне базисной терапии получали плацебо в той же дозе.

Лабораторные исследования предусматривали клинический анализ крови, биохимическое исследование крови на мочевины, креатинин, аланинаминотрансферазу, билирубин. Проводили рентгенологическое исследование органов грудной клетки, электрокардиографию. Исследования проводились до и сразу после лечения. Подтверждение диагноза гриппа проводили методом иммунофлуоресцентной экспресс-диагностики и постановкой РСК и РТГА в динамике. Диагноз гриппа был подтвержден лабораторными методами в 88,2% случаев. Клиническое обследование больных включало в себя ежедневный осмотр, двукратную термометрию, контроль артериального давления.

Оценка терапевтической эффективности проводилась по следующим параметрам: сроки нормализации температуры, длительность синдрома интоксикации, длительность катарального синдрома, возникновение осложнений в процессе лечения.

Табл. 1. Эффективность профилактического приема кагоцела в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ

Группа	Число наблюдаемых	Заболеваемость по периодам							
		прием препарата		в течение 30 дней после приема		всего		из них с осложнениями	
		заболели	ИЭ	заболели	ИЭ	заболели	ИЭ	заболели	ИЭ
Кагоцел	208	6 (2,9%)	2	4 (1,9%)	3,4	10 (4,8%)	2,5*	4 (40%)	2*
Плацебо	123	7 (5,7%)	–	8 (6,5%)	–	15 (12,2%)	–	12 (80%)	–

* Разница с группой плацебо статистически достоверна, $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Профилактический прием препарата «Кагоцел»

До начала приема кагоцела основная и контрольная группы существенно не отличались по показателям заболеваемости ОРВИ, тяжести и длительности течения заболеваний. Проведенный профилактический курс приема кагоцела обеспечил значительное снижение частоты возникновения ОРВИ в основной группе в период приема препарата, индекс эффективности (ИЭ) составил 2; коэффициент эффективности (КЭ) — 50%. Наибольшее снижение заболеваемости ОРВИ наблюдалось в течение 30 дней после окончания приема кагоцела: ИЭ составил 3,4; КЭ — 70,6%. За весь период наблюдения ИЭ составил 2,5; КЭ — 60% ($p < 0,05$ по сравнению с группой плацебо). Наряду со снижением частоты случаев ОРВИ среди лиц, принимавших кагоцел, отмечено более легкое течение заболеваний и уменьшение числа осложненных форм в 2 раза ($p < 0,05$ по сравнению с группой плацебо) (табл. 1).

Одним из критериев определения тяжести заболевания является степень выраженности лихорадочных реакций. По этому показателю большинство зарегистрированных случаев ОРВИ в основной груп-

пе можно отнести к заболеваниям легкой и средней тяжести с температурой тела не выше 38,5°C, в то время как у 20% заболевших в контрольной группе температура тела была 39°C и выше (табл. 2). Средняя продолжительность лихорадки за весь период наблюдения была равной в обеих группах: 2,7 дня. В то же время, среди заболевших в течение 30 дней после прекращения приема препарата, в основной группе лихорадка длилась в среднем 1,8 дня, аналогичный показатель в контрольной группе составил 3,1, то есть на 1,3 дня дольше. Следует подчеркнуть, что больные не принимали кагоцел с лечебной целью.

Профилактический четырехнедельный курс приема кагоцела способствовал прекращению циркуляции респираторных вирусов в наблюдаемом коллективе. По данным иммуноферментного анализа, как в основной, так и в контрольной группах, одновременно циркулировали все выявленные в исследовании возбудители. Все положительные находки имели место в период приема кагоцела, у обследованных, заболевших в более поздние сроки (в течение 30 дней после прекращения приема препарата), лабораторного подтверждения диагнозов ОРВИ не было.

Табл. 2. Интенсивность температурных реакций в группах наблюдаемых в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ

Группы наблюдения, препарат	Период (число больных)	Интенсивность лихорадки (t°C), число случаев			
		36,6 ≤ 37,5	37,6–38,5	38,6–38,9	≥ 39,0
Кагоцел	Прием препарата (n = 6)	0	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0
	30 дней после (n = 4)	0	2 (50%)	2 (50%)	0
	Всего (n = 10)	0	7 (70%)	3 (30%)	0
Плацебо	Прием препарата (n = 7)	3 (42,8%)	2 (28,6%)	0	2 (28,6%)
	30 дней после (n = 8)	2 (25%)	4 (50%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)
	Всего (n = 15)	5 (33,3%)	6 (40%)	1 (6,7%)	3 (20%)

Можно предположить, что прием кагоцела приводит к прекращению циркуляции респираторных вирусов в коллективах.

В табл. 3 представлены данные о длительности катаральных явлений и симптомов интоксикации: общее недомогание, головная боль, насморк, кашель, боль в горле, гиперемия зева. Все вышеуказанные симптомы купировались быстрее у лиц, принимавших кагоцел.

Таким образом, проведенный профилактический прием кагоцела в виде четырехнедельного курса (2 дня прием препарата и 5 дней перерыв, всего на курс 16 таблеток) в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ способствовал снижению частоты возникновения заболеваний в 2,5 раза по сравнению с лицами контрольной группы ($p < 0,05$). Выраженный положительный эффект кагоцела не ограничивался только периодом непосредственного приема препарата, снижение заболеваемости наблюдалось и в последующие 30 дней. У больных ОРВИ, получивших профилактический курс приема кагоцела, в 2 раза реже возникали осложнения, быстрее купировались лихорадочные реакции и симптомы интоксикации. По всем трем оцениваемым критериям (частота случаев, длительность лихорадочного периода у заболевших, циркуляция вирусов) наибольшая эффективность кагоцела отмечена в течение 30 дней после проведения профилактического четырехнедельного курса приема данного препарата.

Все лица, принимавшие кагоцел с профилактической целью, отмечали хорошую его переносимость, отсутствие побочных, аллергических реакций и жалоб на дисфункции желудочно-кишечного тракта и других систем организма.

Лечебный прием препарата «Кагоцел»

Кагоцел при применении в период до четырех суток от начала болезни оказывал выраженный терапевтический эффект при гриппе: в первые 24–36 часов после начала лечения кагоцелом у 92% пациентов наблюдали нормализацию температуры тела и исчезновение симптомов интоксикации, а в группе больных, получавших плацебо, — у 25% ($p < 0,05$).

При изучении терапевтической эффективности кагоцела выявлено также достоверное сокращение катарального синдрома до $4,16 \pm 0,33$ дней у больных, получавших кагоцел с 1–3-го дня болезни. В группе больных, получавших плацебо в аналогичные сроки заболевания, продолжительность катарального синдрома составила $6,1 \pm 0,36$ дней.

По результатам лабораторного и клинического изучения отмечена хорошая переносимость кагоцела, отсутствие токсичности и побочных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные о высокой профилактической и терапевтической эффективности кагоцела, удобные профилактическая и терапевтическая схемы применения, отсутствие побочных реакций и нежелательных явлений позволяют рекомендовать противовирусный препарат «Кагоцел» в качестве современного средства для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у взрослых в период сезонного и эпидемического подъема заболеваемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты: Справочник — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 312 с.
2. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 225, 275–277.
3. Ершов Ф. И., Тазулахова Э. Б. Индукторы интерферона — новое поколение иммуномодуляторов // Terra Medica. — 1998. — № 2. — С. 2–7.

Табл. 3. Средняя продолжительность в днях катаральных явлений и симптомов интоксикации у больных ОРВИ

Симптомы	Кагоцел			Плацебо		
	прием препарата (n = 6)	30 дней после (n = 4)	всего (n = 10)	прием препарата (n = 7)	30 дней после (n = 8)	всего (n = 15)
Общее недомогание	2	1,4	1,4	2	2,3 (+ 0,9)*	2,1 (+ 0,7)*
Головная боль	1,7	3	2,3	2,8 (+ 1,1)*	4,0 (+ 1)*	3,5 (+ 1,2)*
Насморк	4,3	3,7	4	3,7 (– 0,6)*	5 (+ 1,3)*	4,4 (+ 0,4)*
Кашель	5	2,5	3,7	3,7 (– 1,3)*	5 (+ 2,5)*	4,4 (+ 0,7)*
Боль в горле	2	3,5	2,8	4 (+ 2)*	3,3 (– 0,2)*	3,6 (+ 0,8)*
Гиперемия зева	3	4,8	3,9	3	5,2 (+ 0,4)*	4,1 (+ 0,2)*

* Разница с основной группой статистически достоверна, $p < 0,05$.