

Терапевтическая эффективность Кагоцела при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной

Л.Н.Меркулова¹, Л.В.Колобухина¹, Л.Б.Кистенева³, Е.И.Исаева¹, Е.И.Бурцева¹,
Н.А.Лукьянова³, Т.Д.Комарова³, О.В.Кудряшова³, С.А.Машкова¹, В.О.Полонский²,
Т.П.Оспельникова², А.Н.Наровлянский², Ф.И.Ершов²

¹ГУ НИИ вирусологии РАМН, ²ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН,

³Инфекционная клиническая больница №1 г. Москва

Цель. Исследование клинической эффективности и переносимости нового отечественного индуктора интерферона Кагоцела при лечении больных гриппом.

Материал и методы. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование был включен 81 больной гриппом в возрасте от 18 до 60 лет. Кагоцел или плацебо применяли в течение 4 дней (по 2 таблетки три раза в сутки в первые два дня и по 1 таблетке три раза в сутки в последующие два дня). Суммарная доза составила 216 мг (18 таблеток). Лечение назначали не позднее 48 ч от начала заболевания. Эффективность препарата оценивали на основании сроков нормализации температуры тела, исчезновения симптомов токсикоза (головной боли, головокружения, слабости), обратного развития катаральных симптомов, воспалительных изменений в ротоглотке (при ангине), а также нормализации интерферонового статуса.

Результаты. При гриппе препарат сокращал продолжительность лихорадки и симптомов токсикоза, а при наличии ангины способствовал обратному развитию воспалительных изменений в ротоглотке. Кроме того, Кагоцел оказывал положительное влияние на измененные показатели интерферонового статуса. После лечения отмечено повышение чувствительности клеток крови больных к препаратам интерферона и индукторам интерферонов (ридостину, циклоферону) и иммуномодулятору полиоксидонию.

Заключение. Кагоцел может быть использован для лечения неосложненного гриппа и гриппа, осложненного бактериальной инфекцией.

Клин. фармакол. тер., 2002, 11 (5), 21-23.

НЕСМОТЯ НА УСПЕХИ В БОРЬБЕ с гриппом, связанные с использованием вакцин, химиопрепаратов, иммуномодуляторов, интерферонов (ИФН) и их индукторов, совершенствование методов лечения больных гриппом, особенно тяжелым и ослож-

ненным бактериальной инфекцией, остается одной из важнейших проблем практического здравоохранения. При лечении любого инфекционного заболевания необходимо учитывать не только возбудителя болезни, но и состояние иммунологической реактивности организма. Вирусы гриппа, особенно в ассоциации с бактериальной флорой, оказывают супрессивное действие на клеточный иммунитет и систему ИФН, что способствует более тяжелому течению болезни [2,3]. В связи с этим особый интерес представляют препараты, оказывающие одновременно противовирусное и иммунокорригирующее действие. Этим требованиям отвечают индукторы ИФН, что позволяет отнести их к новому поколению препаратов широкого спектра действия [3].

Новый оригинальный отечественный препарат Кагоцел (ЗАО "НИАРМЕДИК ПЛЮС", Москва) относится к низкомолекулярным индукторам ИФН растительного происхождения. Он имеет сложную химическую структуру и является гетероцепным полимером. Кагоцел был синтезирован на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола — госсипола (содержание его составляет 3%). Препарат вызывает образование в организме человека так называемого "позднего" ИФН, являющегося смесью α - и β -ИФН, обладающих высокой противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Кагоцел стимулирует продукцию ИФН практически во всех популяциях клеток, принимающих активное участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках [3]. При пероральном приеме Кагоцела титр ИФН достигает максимальных значений через 48 ч. Интерфероновый ответ организма на введение Кагоцела характеризуется продолжительной (до 4-5 суток) циркуляцией ИФН в кровотоке. Препарат обла-

дает низкой токсичностью и достаточно высокой ИФН-индуцирующей способностью.

Целью исследования было изучение эффективности и переносимости Кагоцела у больных гриппом.

Материал и методы

Простое слепое плацебо-контролируемое исследование проводили в соответствии с решением Фармакологического комитета МЗ РФ от 20 апреля 2000 г. (протокол №5) в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом 2000-2001 г.г. на базе инфекционной клинической больницы №1 (глав. врач – проф. Н.А.Малышев) г. Москвы.

Наблюдали 81 больного гриппом в возрасте 18-50 лет. У 60 пациентов заболевание было вызвано вирусом А(Н₃Н₂) и А(Н₁Н₁), у 21 – вирусом В. Подтверждением диагноза гриппа служили обнаружение вирусного антигена в мазках со слизистой оболочки носа методом иммунофлуоресценции (у 30% пациентов) или смывах из носа методом ИФА (у 80%), диагностическое нарастание титров специфических антител в реакции торможения геммагглютинации (у всех больных). Кроме того, у 7 больных на культуре клеток MDCK изолированы штаммы вирусов А(Н₁Н₁) и В, подобные эталонным штаммам А/Новая Каледония/20/99/Н₁Н₁ и В/Яманаши/166/99. В исследование включали больных в ранние сроки болезни (не позднее 48 ч от начала заболевания) с выраженными клиническими симптомами: острое начало, высокая температура тела, признаки интоксикации и поражения верхних дыхательных путей. У 41 больного течение гриппа в первые часы болезни осложнилось ангиной.

Рандомизацию проводили по мере поступления больных в клинику с использованием таблицы случайных чисел. Лечение начинали не позднее 48 ч от начала заболевания. Кагоцел назначали по 0,024 г три раза в сутки в течение первых двух дней, затем по 0,012 г три раза в сутки в течение 2 последующих дней (курс лечения 4 дня). Суммарная доза препарата 216 мг (18 таблеток). Таблетки плацебо назначали с той же кратностью и продолжительностью. Все больные получали симптоматическую терапию (при необходимости микстура от кашля, парацетамол, аскорутин, сосудосуживающие капли в нос). Больным гриппом, осложненным ангиной, назначали антибиотики, как правило, пенициллин, 4 млн. ЕД в сутки. Больные групп Кагоцела и плацебо были сопоставимы по возрасту, срокам начала и тяжести течения заболевания, антибактериальной и симптоматической терапии.

Терапевтическую эффективность оценивали на основании сроков нормализации температуры тела, исчезновения симптомов интоксикации (головной боли, головокружения, слабости), катаральных симптомов, воспалительных изменений в ротоглотке (при ангине), частоты осложнений, а также нормализации интерферонового статуса. Клинические симптомы оценивали ежедневно и регистрировали в индивидуальной карте больного до выписки из стационара.

Всем больным проводили клинический анализ крови, анализ мочи, биохимическое исследование крови (активность трансаминаз, билирубин, холестерин, мочевины, общий белок, глюкоза), ЭКГ.

У всех обследованных изучали показатели расширенного интерферонового статуса [1,4] исходно, через 24 ч от начала лечения, через 36 ч после приема последней дозы препара-

та и после полного клинического выздоровления. Определяли титры сывороточного и спонтанно продуцируемого ИФН, способность клеток крови больных к синтезу α - и γ -ИФН, чувствительность клеток крови больных *in vitro* к следующим индукторам ИФН и иммуномодуляторам: Кагоцелу, ридостину (“Вектор-фарм”, Новосибирск), циклоферону (НТФФ “Полисан”, Санкт-Петербург), полиоксидонию (“Иммафарма”, Москва), а также чувствительность к праймирующему воздействию пяти препаратов ИФН: человеческого лейкоцитарного ИФН и лейкинферона (НПФ “Интекор”, Москва), реаферона (НПО “Вектор”, Новосибирск), реальдирона (“Биотехна”, Литва), гаммаферона (НПО “Фермент”, Латвия).

Результаты

Применение Кагоцела привело к более быстрому исчезновению симптомов гриппа (табл. 1). Так, через 24-36 ч от начала лечения температура тела нормализовалась у 70,0% больных, получавших Кагоцел, и лишь 25,0% больных группы плацебо ($p < 0,01$). Через 48 ч у 90,0% больных основной группы температура тела была нормальной, в то время как в контрольной группе у 60% больных она оставалась повышенной в течение 3-5 дней. Сходную динамику отметили и в отношении признаков интоксикации (головная боль, головокружение), которые через сутки исчезли у 63,2 и 20,0% больных двух групп соответственно ($p < 0,01$). Средние максимальные значения температуры тела через 36 ч в группе Кагоцела были достоверно ниже, чем в группе плацебо ($36,8 \pm 0,5$ и $37,9 \pm 0,2^\circ\text{C}$ соответственно; $p < 0,01$). Достоверной разницы в длительности катаральных симптомов в сравниваемых группах не отметили.

До начала лечения у большинства больных неосложненным гриппом выявлены снижение титров индуцированных α - и γ -ИФН (у 55 и 65% соответственно), у

ТАБЛИЦА 1. Сроки нормализации температуры тела, исчезновения интоксикации и катаральных симптомов у больных неосложненным гриппом при лечении Кагоцелом

Симптомы	Кагоцел (n=20)	Плацебо (n=20)
Температура тела	n=20	n=20
24-36 ч	14 (70,0%)*	5 (25,0%)
2 сутки	4 (20,0%)	3 (15,0%)
3 сутки	2 (10,0%)	8 (40,0%)
4-5 сутки	-	4 (20,0%)
Интоксикация	n=19	n=20
1 сутки	12 (63,2%)*	4 (20,0%)
2 сутки	7 (36,8%)	6 (30,0%)
3 сутки	-	7 (35,0%)
4 сутки	-	3 (15,0%)
Кашель	n=18	n=16
1-2 сутки	2 (11,1%)	3 (18,8%)
3-4 сутки	8 (44,5%)	4 (25,0%)
5-6 сутки	4 (22,2%)	9 (56,2%)
7 сутки	4 (22,2%)	-
Ринит	n=17	n=14
1-2 сутки	1 (5,9%)	3 (21,5%)
3-4 сутки	12 (70,6%)	6 (42,8%)
5-6 сутки	3 (17,6%)	5 (35,7%)
7 сутки	12 (5,9%)	-

Примечание: здесь и в табл. 2, * $p < 0,01$

ТАБЛИЦА 2. Сроки нормализации температуры, исчезновения интоксикации и гнойных наложений на миндалинах у больных осложненным гриппом при лечении Кагоцелом

Симптомы	Кагоцел (n=21)	Плацебо (n=20)
Температура тела	n=21	n=20
24-36 ч	19 (91,6%)*	8 (40,0%)
2 сутки	2 (8,4%)	9 (45,0%)
3 сутки	-	2 (10,0%)
4-5 сутки	-	1 (5,0%)
Интоксикация	n=21	n=20
1 сутки	17 (80,9%)*	5 (25,0%)
2 сутки	4 (19,1%)	11 (55,0%)
3 сутки	-	4 (20,0%)
Гнойные наложения на миндалинах	n=21	n=20
1 сутки	3 (14,3%)	2 (10,0%)
2 сутки	12 (57,1%)*	4 (20,0%)
3 сутки	2 (9,5%)	4 (20,0%)
4-5 сутки	3 (14,3%)	8 (40,0%)
7 сутки	1 (4,8%)	2 (10,0%)

80% – повышение титров сывороточного ИФН, у 65% – отсутствующая в норме способность лейкоцитов крови к спонтанной продукции ИФН. После лечения Кагоцелом уровни α - и γ -ИФН нормализовались у 90 и 85% больных соответственно, титры сывороточного ИФН снизились до нормы у 65%, продукция спонтанного ИФН сохранялась только у 2 (10%).

В группе плацебо снижение титров индуцированных α - и γ -ИФН исходно выявили у 60 и 65% больных соответственно, повышение титров сывороточного ИФН – у 75%, способность лейкоцитов крови к спонтанной продукции ИФН – у 55%. В конце исследования уровни α - и γ -ИФН были нормальными лишь у 55 и 45% больных соответственно, титры сывороточного ИФН – у 55%, спонтанная продукция ИФН сохранялась у 15%.

Сходные результаты были получены у 41 больного гриппом, осложненным ангиной (табл. 2). В течение 24-36 ч температура тела нормализовалась у 91,6 и 40,0% больных групп Кагоцела и плацебо соответственно ($p < 0,01$), симптомы интоксикации исчезли у 80,9 и 25% ($p < 0,01$). Через 48 ч у 71,4% больных группы Кагоцела и лишь 30,0% больных группы плацебо выявлено уменьшение воспалительных изменений в ротоглотке (исчезли гнойные наложения на миндалинах) ($p < 0,01$). Средняя максимальная температура тела через 24 ч составила $36,8 \pm 0,4$ и $37,6 \pm 0,8^\circ\text{C}$ соответственно ($p > 0,05$), через 36 ч – $36,5 \pm 0,4$ и $37 \pm 0,7^\circ\text{C}$ ($p > 0,05$). Значимой разницы в продолжительности катаральных симптомов в сравниваемых группах не отметили.

Исходно при исследовании ИФН статуса резкое снижение титров индуцированного α -ИФН выявлено у 81,0 и 75,0% больных, получавших Кагоцел и плацебо соответственно, титров индуцированного γ -ИФН – у 76,2 и 60,0%, повышение титров сывороточного ИФН – у 38,0 и 65,0%, отсутствующая в норме способность лейкоцитов крови к спонтанной продукции ИФН – у 52,4 и 60,0%. При лечении Кагоцелом титры α - и γ -ИФН нормализовались у 76,2 и 81,0% больных соответственно, титры сывороточного ИФН – у 81%, продукция спон-

танного ИФН сохранялась у 23,8%. При применении плацебо титры α - и γ -ИФН нормализовались у 60,0 и 45,0% больных соответственно, титры сывороточного ИФН – у 55%, продукция спонтанно вырабатываемого ИФН сохранялась у 35,0% больных.

У больных неосложненным и осложненным гриппом выявлена чувствительность клеток крови к ИФН-индуцирующему воздействию Кагоцела (у 80% больных в группе Кагоцела и 78% больных в группе плацебо). При этом титры вырабатываемого *in vitro* ИФН достигали в среднем 16-24 ед/мл, что свидетельствовало о достижении терапевтически активной концентрации ИФН в крови больных, принимавших Кагоцел. Чувствительность лейкоцитов крови к Кагоцелу сохранялась на протяжении всего курса приема препарата. При лечении Кагоцелом отмечено повышение чувствительности клеток крови большинства больных *in vitro* к препаратам ИФН и другим индукторам ИФН.

Переносимость препарата была хорошей; нежелательных реакций, в том числе аллергических, не регистрировали. Кагоцел не оказывал влияния на функцию печени, почек и систему гемопоэза.

Обсуждение

Результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования показали, что раннее применение Кагоцела (в течение 48 ч от начала болезни) дает выраженный терапевтический эффект при гриппе, вызванном вирусами A(H_1N_1), A(H_3N_2) и В. При гриппе, осложненном ангиной, терапия Кагоцелом также способствовала более быстрой нормализации температуры тела, исчезновению признаков интоксикации и воспалительных изменений в ротоглотке. Способность Кагоцела активно индуцировать интерферон и улучшать основные показатели системы интерферона при лечении больных неосложненным и осложненным гриппом подтверждает его эффективность.

Препарат хорошо переносится, не токсичен и не вызывает аллергических и других побочных реакций.

Таким образом, полученные данные позволяют рекомендовать Кагоцел в качестве противовирусного препарата при гриппе у взрослых, а также использовать его в комплексном лечении при вторичных бактериальных осложнениях, развившихся на фоне гриппа. Кагоцел следует назначать в ранние сроки заболевания (1-2-й день) по 2 таблетки три раза в сутки в течение первых двух дней, затем по 1 таблетке три раза в сутки в последующие два дня.

1. Григорян С.С., Майоров И.А., Иванова А.М., Ершов Ф.И. Оценка интерферонового статуса людей по пробам цельной крови. Вопросы вирусологии, 1988, 33 (4), 433-436.
2. Грищенко С.В., Савицкий Г.И., Крылов В.Ф. Клеточный иммунитет при гриппе, осложненном пневмонией. Сов. медицина, 1983, 11, 7-10.
3. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996.
4. Определение клеточной чувствительности к интерферонам в цельной крови (расширение показателей интерферонового статуса). Метод. рекомендации. Мезенцева М.В., Наровлянский А.М., Амченкова А.М. и др. М., 1997.