

# Безопасность отечественного противовирусного препарата Кагоцел

Т.Г. БОРОВСКАЯ

НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

## Аннотация

В обзоре представлены обобщенные данные доклинических и клинических исследований по оценке безопасности противовирусного лекарственного препарата Кагоцел. Отмечено особое внимание производителя препарата к контролю содержания в нем посторонних примесей. Приведены сведения о разработке и валидации высокочувствительных и специфичных методик контроля содержания госсипола в субстанции, использование которых позволяет гарантировать отсутствие в препарате примесей свободного госсипола. Представлен обзор результатов доклинических исследований препарата Кагоцел в экспериментах на лабораторных животных, особое внимание уделено изучению безопасности препарата для репродуктивной системы неполовозрелых животных. Исследования репродуктивной токсичности препарата Кагоцел показали отсутствие влияния на сперматогенез. В серии экспериментальных работ по изучению отдаленных последствий использования препарата при различных схемах его применения подтверждено отсутствие его негативного влияния на органы репродукции и на развитие потомства подопытных крыс. Важные данные о безопасности препарата получены при проведении многочисленных клинических исследований, в том числе с участием детей в возрасте от 2 лет. Приведенные в обзоре результаты позволяют сделать вывод о доказанной и подтвержденной безопасности применения противовирусного препарата Кагоцел как в общей, так и в педиатрической практике.

*Ключевые слова:* безопасность, противовирусный препарат, Кагоцел, доклинические исследования, репродуктивная токсичность, клинические исследования.

## Safety of the Russian antiviral drug Kagocel

T.G. BOROVSKAYA

E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

The review gives summarized information on the preclinical data and clinical trials evaluating the safety of the antiviral drug Kagocel. It notes that the manufacturer of the drug pay special attention to the control of its impurity content. There is information on the development and validation of highly sensitive and specific high-performance liquid chromatography procedures, the application of which can guarantee that free gossypol impurities are absent in the drug. The results of preclinical toxicity study of Kagocel in experiments on laboratory animals are briefly reviewed; particular attention is paid to the investigation of the drug's safety for the reproductive system of immature animals. It is noted that evaluation of the total toxic properties of Kagocel has revealed no signs of intoxication. Investigations of the reproductive toxicity of Kagocel have showed no effect on spermatogenesis. A set of experimental studies of the long-term effects of the use of Kagocel in different regimens has confirmed that the drug has no negative effect on the reproductive organs in the offspring of experimental rats and on its development. Many clinical trials, including those with participation of children aged 2 years or older, have provided important data on drug safety. The results given in the review lead to the conclusion that the use of the antiviral drug Kagocel in both general and pediatric practice is proven safe.

*Keywords:* safety, antiviral drug, Kagocel, preclinical study, reproductive toxicity, clinical trials.

ИФН — интерферон

ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография

Широко известно, что трудности в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа связаны с большим количеством (более 200) вирусных агентов, вызывающих респираторные заболевания. Специфическая профилактика гриппа имеет ограниченные возможности ввиду высокой индивидуальной изменчивости вируса гриппа. Каждый врач сталкивается с проблемой выбора препарата для ОРВИ и гриппа [1]. Критериями выбора средств такого плана являются универсальность действия, возможное сочетание противовирусного и иммуномодулирующего эффектов, отсутствие резистентности вирусов к препарату, пероральный прием, минимум побочных эффектов и ценовая доступность. Еще во второй половине прошлого века установлена универсальность действия для противовирусных лекарственных средств, являющихся индукторами интерферонов (ИФН).

Как известно, система ИФН является частью иммунной системы, ответственной за противовирусную защиту организма

[2–4]. Индукторы ИФН обладают широким диапазоном противовирусной активности (этиотропное действие) и дают выраженный иммуномодулирующий эффект. Синтез эндогенных ИФН при этом сбалансирован, контролируется организмом, предотвращая побочные эффекты, характерные для экзогенно вводимых ИФН. К эндогенным ИФН у большинства вирусов не развивается резистентности. В результате многолетнего целенаправленного скрининга отечественным вирусологам удалось создать группу оригинальных индукторов, имеющих высокий терапевтический индекс и пригодных как для профилактики, так и для ле-

## Контактная информация:

Боровская Татьяна Геннадьевна — д.б.н., проф., зав. лаб. фармакологии и репродуктивной системы НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, 634028, Томск; e-mail: repropfarm@yandex.ru

чения целого ряда вирусных инфекций. К числу таких лекарственных средств принадлежит отечественный препарат Кагоцел [5]. После его однократного применения отмечена более длительная (120 ч), по сравнению с другими препаратами такого плана, циркуляция ИФН в крови [6]. При приеме внутрь максимум продукции ИФН ( $\alpha/\beta$ ) отмечается через 4 ч, и они циркулируют в кровотоке в течение 4–5 сут. Основатель школы по разработке новых отечественных индукторов ИФН, академик РАН Ф.И. Ершов отмечает, что Кагоцел относится к наиболее изученным противовирусным лекарственным средствам [5]. Он вызывает в организме продукцию «поздних» ИФН, которые представляют собой смесь ИФН ( $\alpha/\beta$ ), а также стимулирует продукцию физиологического количества ИФН- $\gamma$ . Бесспорным достоинством Кагоцела является его доказанная эффективность в отношении различных возбудителей вирусной инфекции. Так, установлено, что он эффективен в отношении вирусов гриппа H1N1, H5N1, A(H1N1)v, A(H1N1), H5N1, острого респираторного заболевания SARS, простого герпеса 2-го типа (HSV 2-го типа) [6–8].

Результаты большинства научных исследований, посвященных Кагоцелу, хорошо представлены широкой практикующей медицинской аудиторией. В этих работах речь идет, прежде всего, об исследованиях, посвященных клинической эффективности препарата. Обращает внимание, что удельный вес публикаций, посвященных его безопасности, не столь велик, поскольку имеющиеся в этом плане работы зачастую опубликованы в узкоспециализированных изданиях, либо в журналах экспериментальной медицины.

Цель настоящего обзора — предоставить данные о безопасности Кагоцела широкому кругу практикующих врачей.

Кагоцел — противовирусный лекарственный препарат, созданный на основе полимера окисленной целлюлозы с привитыми химически модифицированными молекулами природного полифенола — госсипола. Последний является веществом, содержащимся в хлопчатнике и защищающим растение от различных неблагоприятных факторов. Природный полифенол госсипол открыт более 100 лет назад и сразу стал предметом научного интереса ученых всего мира благодаря целому ряду его уникальных свойств. В результате многочисленных научных исследований установлено, что он оказывает выраженное фармакологическое действие, проявляя противовирусную, антиоксидантную и иммуномодулирующую активность [9]. Зарубежные исследователи выявили противоопухолевые и антималярийные свойства госсипола [10, 11]. Однако следует отметить, что применение госсипола в качестве лекарственного средства ограничено его малой терапевтической широтой по величинам используемых доз, особенно при системном введении. Результаты многочисленных исследований показали, что этот природный полифенол в свободном виде токсичен. Он оказывает негативное влияние на эритроциты и миелопоэз, проявляет гепатотоксичность; вызывает разрывы ДНК в лимфоцитах, клетках Сертоли; обладает эмбриотоксическими свойствами [12, 13]. Известно, что госсипол способен угнетать сперматогенез [13]. В связи с этим еще в конце прошлого века зарубежными фармакологами предпринята попытка создания нового контрацептива на основе госсипола. Однако в процессе клинических испытаний был сделан вывод о нецелесообразности дальнейших исследований по этому направлению ввиду несоответствия результатов требованиям соотношения риска и пользы [14]. Госсипол может оказывать негативное воздействие не только на мужскую систему репродукции. Установлено, что он вызывает торможение овариального цикла и угнетает фолликулогенез [12]. Безусловно, интересным представляется вопрос о механизмах токсического действия этого природного полифенола. По данным зарубежных исследователей, в его основе лежит способность госсипола индуцировать процессы свободнорадикального окисления [12].

Обобщая изложенное, можно сделать вывод, что наличие у госсипола токсических эффектов в течение длительного времени ограничивало его использование в медицине. Интерес к нему появился в результате выявления новых свойств его производных. В целом ряде научных исследований показано, что в результате молекулярных сшивок с некоторыми низкомолекулярными и полимерными веществами госсипол утрачивает свои токсиче-

ские свойства, при этом сохраняется его противовирусная и иммуномодулирующая активность [15–18]. В технологии получения Кагоцела заложен именно такой прием. Кагоцел — это не госсипол в чистом виде. Кагоцел представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола госсипола. Карбоксиметилцеллюлоза — это полимерный носитель, представляющий собой макромолекулу, традиционно применяемую в пищевой и медицинской промышленности. При этом Кагоцел обладает выраженным противовирусным и иммуномодулирующим свойством. Токсические эффекты госсипола, описанные выше, при использовании Кагоцела не выявляются. Важным является постоянное пристальное внимание к тому, чтобы Кагоцел был максимально очищен от примесей природного полифенола. Эту работу над созданием препарата его производители считают приоритетной. Так, в протяжении всего жизненного цикла препарата продолжают исследования по подтверждению его безопасности как на химическом, так и на биологическом уровне.

С целью максимальной очистки Кагоцела проводят многократные стадии отмывки получаемой субстанции. Для обеспечения надежного контроля содержания примесей остаточного госсипола в субстанции на безопасном уровне до настоящего времени традиционно использовался высокочувствительный спектрофотометрический метод. Следует отметить, что современная Государственная фармакопея РФ, опираясь на мировую практику, рекомендует вводить в систему контроля и качества более специфичные методы, к числу которых принадлежит ВЭЖХ. С целью введения этой методики в систему контроля при производстве фармацевтической субстанции «Кагоцел» разработана и валидирована современная методика ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием для точного и селективного определения содержания госсипола в субстанции «Кагоцел» [19]. Эта методика позволяет надежно выявлять примеси свободного госсипола с высокой достоверностью и правильностью при самых минимальных количествах, начиная от  $1,56 \cdot 10^{-5}$  мг/мл. Указанная чувствительность методики соответствует данным зарубежных публикаций по анализу содержания госсипола с применением ВЭЖХ [21, 22]. При валидации методики доказано, что весь госсипол, вносимый извне в субстанцию, надежно и правильно выявляется в этом комплексе, и это свидетельствует об отсутствии неспецифической сорбции его свободных молекул на полимерной матрице. С использованием этой методики показано, что содержание остаточных примесей свободного госсипола в препарате как непосредственно после изготовления, так и после хранения в течение установленного срока годности, находится на уровне 0,0002 до 0,0030% массы субстанции, что в 20–100 раз меньше, чем установленные мировыми фармакопеями и Государственной фармакопеей РФ XIII минимальные пороги содержания подлежащих детектированию примесей компонентов в лекарственных веществах. Такой низкий уровень примеси госсипола гарантирует отсутствие неблагоприятных воздействий препарата Кагоцел на организм человека. Следует отметить, что неблагоприятные физиологические эффекты свободного госсипола наблюдаются при его поступлении в свободном виде *per os* в организм человека в дозах свыше 0,12 мг/кг [23]. В настоящее время методика ВЭЖХ используется при производстве Кагоцела и обеспечивает эффективный контроль полноты удаления не связавшихся остатков свободного госсипола. Каждая серия производимой субстанции контролируется.

Специалисты компании-производителя совместно с учеными ФИЦ Биотехнологии РАН изучили также вопрос о вероятности «выщепления» молекул связанного госсипола в результате продолжительного воздействия компонентов модельной среды, которая представляет собой имитаторы желудочного и кишечного сока. Эти имитаторы могут привести к изменению параметров растворения или изменениям самого фармакологически активного ингредиента. Результаты исследования показали, что при длительной (в течение 24 ч) инкубации Кагоцела в отмеченных выше модельных средах, а также в специальной среде, содержащей микробную целлюлазу, способной разрушать целлюлозу и ее производные, не наблюдается увеличения содержания примесей

свободного госсипола [20]. Таким образом, максимальное освобождение субстанции от примесей госсипола, отсутствие вероятности «выщепления» его молекулы в результате воздействия желудочного и кишечного сока, а также в среде, содержащей микробную целлюлазу, позволяет констатировать отсутствие у Кагоцела токсических свойств, характерных для природного полифенола. Однако информация, гарантирующая безопасность Кагоцела, в соответствии с действующими требованиями Минздрава РФ, может быть получена только в ходе дополнительных исследований на биологических моделях *in vivo* и *in vitro*.

Токсикологические характеристики лекарственного средства Кагоцел хорошо изучены как на доклинической, так и клинической фазе создания препарата. На стадиях предрегистрационных доклинических исследований проведены эксперименты по изучению острой, субхронической и хронической токсичности, а также специфических видов токсичности. Доклинические токсикологические исследования были проведены в ведущих научно-исследовательских центрах России и странах СНГ. В частности, часть доклинических токсикологических исследований проводилась в Научно-исследовательском центре токсикологии и гигиенической регламентации биопрепаратов Федерального медико-биологического агентства, в НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН (Москва), в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, в ФГУП Центр по химии лекарственных средств ВНИХФИ (2006) и т.д. Эксперименты проводились на мышах, крысах, кроликах и собаках. Изучение острой токсичности позволяет определить переносимые, токсические и летальные дозы тестируемого средства при внутрижелудочном введении мышам, установить причины наступления гибели животных в течение 14 дней наблюдения, изучить влияние его на общее состояние и ряд функциональных и морфологических показателей. Следует отметить, что картина интоксикации при проведении экспериментов острой токсичности свободного госсипола хорошо изучена и включает респираторный дистресс, нарушение массы тела, анорексию, слабость, апатию, признаки сердечной недостаточности и смерть через несколько дней [12]. В то же время, данные экспериментов по изучению острой токсичности Кагоцела показали отсутствие гибели животных, а также признаков острой интоксикации. При изучении субхронической и хронической токсичности все исследуемые показатели не отличались от таковых в контрольной группе животных. Результаты исследований специфических видов токсичности показали, что препарат не оказывает канцерогенное, имуноотоксическое, мутагенное и аллергизирующее действие. Доклинические эксперименты показали, что Кагоцел не оказывает негативное действие на все аспекты репродуктивной системы животных, в том числе не влияет на генеративную функцию самцов и самок, не вызывает тератогенного и эмбриотоксического действия, не оказывает негативного влияния на развитие плодов в пост- и антенатальном периодах развития. Таким образом, в доклинических экспериментах показано, что Кагоцел является безопасным препаратом, в то время как свободный госсипол в токсикологических экспериментах показал себя высокотоксичным соединением.

В ходе доклинических исследований проводилось изучение репродуктивной токсичности (на стадии созревания половых клеток) Кагоцела на половозрелых животных [24]. Такие эксперименты являются обязательным этапом доклинических исследований. Работы проводились в Научно-исследовательском центре токсикологии и гигиенической регламентации биопрепаратов Федерального медико-биологического агентства и в НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН (Москва). Согласно методическим рекомендациям, эти исследования проводятся на крысах. Широко известно, что этот вид животных имеет во многом сходное с таковым у человека строение репродуктивной системы, и результаты экспериментов на крысах можно экстраполировать на человека. В результате исследований установлено, что введение Кагоцела как в терапевтической дозе, так и в 25 раз ее превышающей, ежедневно на протяжении 70 дней (длительность всего цикла сперматогенеза у крыс) не приводит к снижению плодовитости крыс-самцов. Показатели эмбриональной смертности у спаренных с ними интактных крыс-самок не пре-

вышали контрольные значения. У потомства крыс-самцов, получавших Кагоцел, не обнаружено патологических изменений и отставаний в физическом развитии, при этом потомство имело высокий индекс выживаемости. При изучении морфологических и функциональных показателей сперматогенеза установлено, что массовый коэффициент семенников и хвостовой части их придатка, а также среднее количество сперматозоидов, относительное число их неподвижных форм, максимальная продолжительность движения и количество их патологических форм соответствовали контрольным значениям. При морфологическом анализе состояния семенников крыс, получавших Кагоцел, снижения индекса сперматогенеза не выявлялось. Не отмечено угнетения пролиферативной активности в тестикулярной ткани. Количество источников пролиферативного сперматогенеза (нормальных сперматогониев) соответствовало таковому в контроле. Таким образом, Кагоцел не оказывал негативного воздействия на сперматогенез крыс, в то время как свободный госсипол в больших дозах приводит к угнетению процесса созревания мужских половых клеток [12]. Полученные данные свидетельствуют, что Кагоцел не обладает репродуктивной токсичностью в отношении воспроизводящей системы крыс-самцов половозрелого возраста. Учитывая, что Кагоцел показан для профилактики и лечения вирусных инфекций у детей, безусловно, важной является оценка его действия на неполовозрелые гонады, чувствительные к различным токсическим воздействиям [25]. В связи с этим в лаборатории репродуктивной системы НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга НИМЦ проводилась серия экспериментальных работ по изучению отдаленной репродуктивной безопасности применения препарата Кагоцел на неполовозрелые половые железы [26–28]. Проводимые исследования полностью соответствовали требованиям действующего Руководства ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ по проведению доклинических исследований лекарственных средств [29]. Эксперименты включали три серии исследований. В первой серии изучалось возможное отдаленное токсическое действие Кагоцела на систему репродукции крыс (самцов, самок) инфантильного возраста (возраст 10 дней). Лекарственное средство вводили в течение 12 дней. На второй стадии исследовалось состояние репродуктивной системы крыс после введения препарата (в течение 48 дней) в пубертатном периоде развития (возраст 52–54 дня). В третьей серии изучалось возможная токсичность препарата после его трехкратного курсового введения (в течение 4 дней) на протяжении всего процесса созревания половых желез (инфантильный, препубертатный, пубертатный периоды развития). Во всех сериях экспериментов Кагоцел вводили в терапевтической дозе и в дозе 10 раз ее превышающей. Оценка репродуктивной безопасности проводилась по достижении животными репродуктивного возраста (2,5 мес), т.е. в отдаленные сроки после лекарственного воздействия. Результаты исследований показали, что препарат не приводит к снижению фертильности как крыс-самцов, так и крыс-самок. Судя по показателям эмбриональной смертности, Кагоцел не вызывает цитогенетических изменений в половых клетках, ведущих к гибели эмбрионов, не повышает уровень ДНК-разрывов в половых клетках в тесте ДНК-комет. Введение препарата не оказывало токсического действия на потомство животных, получавших препарат. Масса тела плодов и крысят, индекс выживаемости, состояние внутренних органов и процессов оссификации соответствовали контрольным значениям. При гистологическом анализе семенников, при котором использовались морфометрические показатели, появление атрофированных извитых семенных канальцев не наблюдалось. Сперматогенный эпителий крыс-самцов экспериментальной группы, как и в контроле, был представлен сперматогониями, сперматоцитами, сперматидами, сперматозоидами. Источники сперматогенной ткани не выявлялись. Просветы канальцев оставались свободными, усиленного слущивания погибших клеток не отмечено. В сперматоцитах и сперматогониях проходили активные процессы клеточного деления. Количество источников пролиферативного пула сперматогенеза соответствовало контрольным значениям. Последнее позволяет заключить, что в последующие 3 мес после окончания эксперимента не следует ожидать угнетения сперматогенеза. В просветах между сперматогониями как в опы-

те, так и в контроле, просматривались клетки Сертоли. Их клеточные мембраны не выглядели поврежденными, что свидетельствовало о целостности гематотестикулярного барьера. Между извитыми семенными канальцами всех обследуемых животных располагались тестостерон-синтезирующие клетки (клетки Лейдига). Большинство из них имели специфическую зернистость. Ее наличие, как известно, характерно для функционально активных клеток. Как было отмечено ранее, введение госсипола оказывает токсическое действие на клетки Лейдига и клетки Сертоли, приводит к блоку сперматогенеза, при котором созревающие половые клетки перестают пролиферировать. Полученные данные свидетельствуют, что Кагоцел не приводит к патологическим изменениям в семенниках неполовозрелых животных при достижении ими половозрелого возраста. В то же время, по данным литературы, введение свободного госсипола крысам-самцам в препубертатном и раннем пубертатном периоде развития приводит к возникновению кист в хвосте придатков яичек, что может быть причиной бесплодия [12]. В связи с этим при проведении экспериментов по изучению возможной репродуктивной токсичности Кагоцела у неполовозрелых животных проводился тщательный внешний осмотр хвостовой части придатков семенников, определялась их масса и вычислялся их массовый коэффициент. Результаты исследования показали, что у крыс-самцов, получавших Кагоцел, развитие кист не наблюдалось. Массовые коэффициенты эпидидимисов соответствовали контрольным значениям (плацебо). В этих исследованиях проводилось изучение морфологического состояния женских половых желез крыс, получавших Кагоцел. Оно также оказалось сходным с таковой в контроле. Гемодинамических изменений не обнаружено. В тканях желез выявлялись фолликулы, находящиеся на различных стадиях зрелости: примордиальные, с двух и более слоями гранулезных клеток, граафовы пузырьки. В ряде случаев фолликулы имели признаки атрезии. Отчетливо проявлялись и формирующиеся желтые тела. Текальные оболочки не имели признаков дезорганизации. Интерстициальные клетки сохраняли свою целостность. Отмеченное наличие овулирующих фолликулов в яичнике и то, что плодовитость крыс не снижалась, свидетельствуют, что Кагоцел не угнетает фолликулогенез, в отличие от госсипола.

Таким образом, введение препарата Кагоцел животным неполовозрелого возраста не оказывает отрицательного влияния на их половые железы, систему воспроизводства и на потомство при достижении ими репродуктивного возраста. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии отдаленных последствий действия Кагоцела на половые железы неполовозрелых животных и характеризуют Кагоцел как препарат, обладающий широким профилем репродуктивной безопасности. Он может быть безопасно использован и в педиатрической практике.

Оценка безопасности нового лекарственного средства, как известно, не ограничивается только экспериментальными исследованиями. Все выявляемые побочные эффекты нового препарата должны отслеживаться на каждом из этапов клинических исследований с соблюдением действующего законодательства и получением соответствующих одобрений государственных регуляторных органов. На этапе I фазы клинических испытаний Кагоцела установлена хорошая переносимость препарата в исследуемых дозах у здоровых добровольцев, отсутствие аллергических реакций и токсического действия на показатели функции печени, почек, систему гомеостаза, на иммунокомпетентные клетки. Дальнейшие исследования по изучению терапевтической и профилактической эффективности Кагоцела при определенных заболеваниях (ОРВИ/грипп, герпес) и одновременно безопасности лекарственного препарата осуществлялись на II и III фазах клинических испытаний. Регистрационные рандомизированные слепые плацебо-контролируемые многоцентровые клинические испытания эффективности и безопасности препарата Кагоцел у взрослых при лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ проводились на базе ведущих научно-исследовательских институтов России: НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург), НИИ вирусологии им. Д.И. Иванковского РАМН (Москва) и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) в 2000—2002 гг. Результаты исследований наряду с эффективно-

стью показали отсутствие побочных явлений. Лица, принимавшие Кагоцел с лечебной и профилактической целью, отмечали его хорошую переносимость, отсутствие нежелательных явлений и аллергических реакций, жалобы на дискомфорт в желудочно-кишечном тракте и других системах организма у испытуемых больных не зарегистрированы. По результатам лабораторных исследований Кагоцел не оказывал отрицательного влияния на показатели функции печени, почек, систему гемопоэза [30—33]. Полученные в ходе клинических исследований данные по безопасности применения препарата у взрослых (отсутствие побочных эффектов и хорошая переносимость препарата), а также отсутствие выявленных в ходе клинических исследований нежелательных реакций, по данным службы фармаконадзора компании, послужили, наряду с доклиническими данными, обоснованием для инициации и проведения клинических исследований с участием детей. Исследования в педиатрии по изучению терапевтической и профилактической эффективности препарата при гриппе и ОРВИ и безопасности проводились последовательно в 2 этапа с получением данных по безопасности, с постепенным снижением возраста у детей: в возрасте от 6 лет и старше (2007—2009 гг.) и в возрасте с 2 до 6 лет (2010—2011 гг.). Многоцентровые слепые рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования проводились на клинических базах НИИ вирусологии им. Д.И. Иванковского РАМН, ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА», ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий». Нежелательных явлений, токсических и аллергических реакций на Кагоцел при его применении в ходе клинических исследований не выявлено. В процессе терапии у всех детей отмечена хорошая переносимость препарата Кагоцел и отсутствие побочных реакций, что подтверждалось отсутствием отрицательной динамики в показателях периферической крови, общего анализа мочи и биохимических исследований крови в динамике наблюдения [34—39]. Несмотря на то что было получено разрешение на проведение клинического исследования у детей с 2-летнего возраста и полученные данные по безопасности у детей, начиная с этого возраста, в инструкции по применению препарата Кагоцел разрешен к применению у детей с 3 лет. Это связано с тем, что препарат Кагоцел выпускается в лекарственной форме в виде таблеток, а таблетки разрешены к применению у детей только с 3 лет. Таким образом, начиная с 2008 г. препарат рекомендован для применения в педиатрической практике для лечения гриппа и ОРВИ у детей с 6-летнего возраста, с 2011 г. — у детей с 3 лет.

Всего за период 2000—2011 гг. в клинических исследованиях приняли участие более 2000 пациентов как взрослых, так и детей от 2 лет. Результаты этих исследований продемонстрировали высокий уровень безопасности использования Кагоцела наряду с высокой его терапевтической и профилактической эффективностью как при гриппе, вызванном вирусами различных типов и подтипов (в том числе пандемического), так и при других ОРВИ. Данные, полученные при проведении клинических исследований у групп пациентов с определенной нозологией, которые отбираются строго согласно критериям включения/исключения и проводятся на небольшой выборке (сотни, тысячи пациентов), очень важны. Однако они не дают полной картины особенностей применения и переносимости препарата у разных групп людей, которые могут иметь сопутствующую патологию, что часто наблюдается в клинической практике. С этой целью проводятся исследования IV фазы, которые инициируются после того, как лекарственный препарат получает государственную регистрацию и разрешение на его использование в широкой практике. Эти пост-регистрационные исследования преследуют целый ряд целей, одна из которых — выявление и определение ранее неизвестных или возможных побочных эффектов лекарственного средства и факторов риска.

В 2016 г. опубликованы результаты крупного международно-го проспективного наблюдательного исследования, в котором впервые в условиях амбулаторной практики проанализировано лечение ОРВИ и гриппа препаратом Кагоцел 17 266 взрослых пациентов из 262 медицинских центров нескольких стран: России, Армении, Молдовы, Грузии. В этих исследованиях показана в динамике хорошая переносимость и эффективность препарата Кагоцел вне зависимости от времени назначения терапии. Пока-

зано, что препарат хорошо сочетается с другими лекарственными средствами, в том числе применяемыми для терапии ОРВИ и гриппа и возникающих осложнений [40–42]. Информация о нежелательных явлениях получена у 14 пациентов, получавших Кагоцел. При этом в наибольшем числе случаев регистрировались аллергические реакции легкой и средней степени тяжести. Исходя из состава вспомогательных веществ, входящих в таблетку лекарственного препарата Кагоцел, противопоказаниями к его применению являются повышенная индивидуальная чувствительность к его компонентам, дефицит лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция, а также беременность и период лактации, возраст детей до 3 лет.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кареткина Г.И. Грипп и ОРВИ: лечение и практика в наступившем эпидемическом сезоне. *Лечащий врач*. 2015;14. Грипп и ОРВИ: лечение и практика в наступившем эпидемическом сезоне 2015–2016. 2015;11:56–59. [Karetkina GN. Influenza and colds: treatment and prevention in this epidemic season 2015–2016. *Attending physician*. 2015;11:56–59 (In Russ.)]
2. Malmgaard L. Induction and regulation of IFNs during viral infection. *J Interferon Cytokine Res*. 2004;24(8):439–454.
3. Sadler AJ, Williams BR. Dynamiting viruses with MxА. *Immunity*. 2011;35 (4):491–493.
4. Mordstein M, Neugebauer E, Ditt V, Jessen B, Rieger T, Falcone V et al. Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections. *J Virol*. 2010;84(11):5670–5677.
5. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферонов при вирусных инфекциях. *Вопросы вирусологии* 2015;60(2):54–10. [Ershov FI Narovlyansky AN. Use of interferon inducers in viral infections. *Questions of Virology*. 2015;60(2):54–10. (In Russ.)].
6. Мезерницкий Ю.Л. Современные интерфероногены при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. *Медицинский совет*. 2015;14:81–83. [Mezernitsky YuL. Modern interferonogens in acute respiratory viral infections in children. *Medical advice*. 2015;14:81–83. (In Russ.)].
7. Галегов Г.А., Наровлянский А.Н., Сарымсаков А.А. и др. Действие препарата Кагоцел на репродукцию вируса герпеса. *Вопросы вирусологии*. 2002;4:33–37. [Galegov GA, Narovlyansky AN, Sarymsakov AA et al. The effect of Kagocel on the reproduction of the herpes virus. *Questions of virology*. 2002;4:33–37 (In Russ.)].
8. Ершов Ф.И., Киселев О.И. *Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств)*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. [Ershov FI, Kiselev OI. *Interferons and their inducers (from molecules to drugs)*. Moscow: GEOTAR-Media, 2005. (In Russ.)].
9. Wang X, Howell CP, Chen F, Yin J, Jiang Y. Gossypol-A polyphenolic compound from cotton plant. *Adv Food Nutr Res*. 2009;58:215–263. [https://doi.org/10.1016/S1043-4526\(09\)58006-0](https://doi.org/10.1016/S1043-4526(09)58006-0)
10. Balakrishnan K, Wierda W G, Keating M J, Gandhi V. Gossypol, BH3 mimetic, induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood*. 2008;112(5):1971–1980.
11. Jiang J, Slivova V, Jedinak A, Sliva D. Gossypol inhibits growth, invasiveness, and angiogenesis in human prostate cancer cells by modulating NF- $\kappa$ B/AP-1 dependent- and independent-signaling. *Clinical and Experimental Metastasis*. 2012;29(2):165–178.
12. Ivana Cristina N, Gadelha, Nayanna Brunna S, Fonseca, Silvia Catarina S, Oloris, Marília M, Melo, Benito Soto-Blanco. *Gossypol Toxicity from Cottonseed Products* 2014;231635. Published online 2014. May 6. <https://doi.org/10.1155/2014/231635>.
13. de Peyster A, Wang YY. Genetic toxicity studies of gossypol. *Mutat Res*. 1993;297(3):293–312.
14. Waites G, Wang C, Griffin P. Gossypol: reasons for its failure to be accepted as a safe, reversible male antifertility drug. *Int J Androl*. 1998;21:8–12.
15. Auelbekov S A, Mirzaabdullaev A B, Aslanova D Kh, Kurchakov S, Achilova G Sh. Synthesis and antiviral activity of gossypol derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1985;19(7):479–481.
16. Huang JX, Zhao SX, Gu ZP, Zhu YQ, Ji RY. Studies on the synthesis of gossypol derivatives and their antifertility action. *Shengzhi Yu Biyun*. 1986;6(1):48–52.
17. An T, Ouyang W, Pan W et al. Amino acid derivatives of the (–) enantiomer of gossypol are effective fusion inhibitors of human immunodeficiency virus type 1. *Antiviral Res*. 2012;94(3):276–287.
18. Тилябаев К.З., Камаев Ф.Г., Выпова Н.Л. и др. Синтез, структура и «острая» токсичность несимметричных альдегидных производных госсипола. *Биоорганическая химия*. 2010;36(3):423–428. [Tilabayev KZ, Kamaev FG, Vypova NL et al. Synthesis, structure and «acute» toxicity of asymmetric aldehyde derivatives of gossypol. *Bioorganic chemistry*. 2010;36(3):423–428. (In Russ.)].
19. Киселева И.В., Рудой Б.А., Пирогов А.В., Толмачева Н.Г. Валидация ВЭЖХ—методики определения госсипола в субстанции «Кагоцел». *Фармация*. 2016;65(8):18–28. [Kiseleva IV, Rudoy BA, Pirogov AV, Tolmacheva NG. Validation of HPLC-method for the determination of gossypol in the substance Kagocel. *Pharmacia*. 2016;65(8):18–28. (In Russ.)].
20. Синицин А.П., Ходченков В.П., Рудой Б.А., Казаишвили Ю.Г. Анализ возможности высвобождения свободного госсипола из препарата «Кагоцел» под действием имитаторов пищеварительных соков человека. *Фармация*. 2017;8:18–24. [Sinitin AP, Khodchenkov VP, Rudoy BA, Kazaishvili YG. Analysis of the possibility of releasing free gossypol from the preparation Kagocel under the influence of simulators of human digestive juices. *Pharmacy* 2017;8:18. (In Russ.)].
21. Chandrashekar R, Kudle Rao, Jyothi CP, Lakshmi BN. Gossypol Analysis in Bt and Non-Bt Cotton Seed Extracts by High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) *International Journal of Herbal Medicine* 2013;1:53–58.
22. Hron RJ, Kuk MS, Abraham G. Determination of free and total gossypol by high performance liquid chromatography. *Journal of the American Oil Chemists' Society March* 1990;67(3):182–187.
23. Scientific opinion. Gossypol as undesirable substance in animal feed. *The EFSA Journal*. 2008;908:1–55.
24. Рыбалкин С.П., Ковалева Е.В., Гуськова Т.А., Савинова Т.Б. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию животных. *Токсикологический вестник*. 2013;2(119):33–38. [Rybalkin SP, Kovaleva EV, Guskova TA, Savinova TB. Experimental evaluation of the effect of Kagocel on the generative function of animals. *Toxicological Herald*. 2013; 2(119):33–38. (In Russ.)].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

25. Винокуров А.А. Лимфома Ходжкина, проблема репродукции у мужчин. *Фундаментальное исследование и клиническая практика*. 2013;6(3):258-273. [Vinokurov AA. Lymphoma of Hodgkin's problem of reproduction in men. *Fundamental research and clinical practice*. 2013;6(3):258-273. (In Russ.)].
26. Боровская Т.Г., Полуэктова М.Е., Вычужанина А.В., Машанова В.А. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на репродуктивную функцию крыс при его введении профилактическими курсами в течение периода полового созревания. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017;62:3-4. [Borovskaya TG, Poluektova ME, Vychuzhanina AV, Mashanova VA An experimental evaluation of the effect of Kagocel on reproductive function of rats with its introduction by prophylactic courses during the period of immaturity. *Antibiotics and chemotherapy*. 2017;62:3-4. (In Russ.)].
27. Боровская Т.Г., Полуэктова М.Е., Вычужанина А.В., Машанова В.А., Щемерова Ю.А. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию крыс-самцов пубертатного возраста. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2017;163(2):176-179. [Borovskaya TG, Poluektova ME, Vychuzhanina AV, Mashanova VA, Shchemerova Yu.A. Experimental evaluation of the effect of Kagocel on the generative function of male rat puberty. *Bull experiment Biol And honey*. 2017;163(2):176-179. (In Russ.)].
28. Боровская Т.Г., Полуэктова М.Е., Вычужанина А.В., Машанова В.А., Щемерова Ю.А. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на репродуктивную функцию экспериментальных животных при его введении в инфантильном периоде развития. *Токсикологический вестник*. 2017;3:42-49. [Borovskaya TG, Poluektova ME, Vychuzhanin AV, Mashanov VA Shchemerova. Experimental evaluation of the effect of Kagocel on the reproductive function of experimental animals with its introduction in the infantile period of development. *Toxicological Herald* 2017;(3):42-49. (In Russ.)].
29. Методические рекомендации по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств. /Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Изд. «ФГБУ НЦЭСМП», 2012:80-93. [Metodicheskie rekomendatsii po izucheniyu reproduktivnoi toksichnosti lekarstvennykh sredstv. /Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Ch. 1. M.: Izd. «FGBU NTsESMP», 2012:80-93. (In Russ.)].
30. Сологуб Т.В., Цветков В.В. Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований. *Терапевтический архив*. 2017;8:113-119. [Sologub TV, Tsvetkov VV. Kagocel in the therapy of influenza and acute respiratory viral infections: Data analysis and systematization from the results of preclinical and clinical trials. *Therapeutic archive*. 2017;8:113-119. (In Russ.)].
31. Максакова В.Л., Васильева И.А., Ерофеева М.К. Применение препарата Кагоцел для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Медлайн экспресс*. 2009;1(201):42-46. [Maksakova VL, Vasil'eva IA, Erofeeva MK. The use of the drug Kagocel for the treatment and prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. *Medlajn ekspress*. 2009;1(201):42-46. (In Russ.)].
32. Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2005;7(10):831-835. [Malyshev NA, Kolobukhina LV, Merkulova LN, Ershov FI. Modern approaches to increase the efficiency of treatment and prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. *Consilium Medicum*. 2005;7(10):831-835. (In Russ.)].
33. Меркулова Л.Н., Колобухина Л.В., Кистенева Л.Б., Исаева Е.И., Бурцева Е.И., Лукьянова Н.А., Комарова Т.Д., Кудряшова О.В., Машкова С.А., Полонский В.О., Оспельникова Т.П., Наровлянский А.Н., Ершов Ф.И. Терапевтическая эффективность Кагоцела при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной. *Клиническая фармакология и терапия*. 2002;11(5):21-23. [Merkulova LN, Kolobukhina LV, Kisteneva LB, Isaeva EI, Burtseva EI, Luk'yanova NA, Komarova TD, Kudryashova OV, Mashkova SA, Polonskii VO, Ospel'nikova TP, Narovlyanskii AN, Ershov FI. The therapeutic efficacy of Kagocel in the treatment of patients with uncomplicated influenza and influenza complicated by angina. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2002;11(5):21-23. (In Russ.)].
34. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Бевза С.Л., Ершов Ф.И., Нестеренко В.Г., Сергеева Э.М., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И. Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей. *Детские инфекции*. 2008;(4):28-34. [Kharlamova FS, Uchaikin VF, Bevza SL, Ershov FI, Nesterenko VG, Sergeeva EM, Legkova TP, Feldfiks LI. Clinical Efficacy of Kagocel in Treatment of Acute Respiratory Virus Infections (ARVI) in Children with Constrictive Laryngotracheitis. *Detskie infektsii*. 2008;(4):28-34. (In Russ.)].
35. Вартамян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями. *Детские инфекции*. 2011;(1):36-41. [Vartanyan RV, Sergeeva EM, Cheshik SG. Evaluation of Therapeutic Efficacy of Kagocel® Preparation in Children of Early and Preschool Age with Acute Respiratory Viral Infections. *Detskie infektsii*. 2011;(1):36-41. (In Russ.)].
36. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Сергеева Э.М., Щербак ова А.А., Яблонская К.П., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И., Рогова Л.А., Самсон О.С., Учайкин В.Ф. Клиническая эффективность препарата Кагоцел при гриппе и ОРВИ у детей с 2 до 6 лет. *Детские инфекции*. 2010;(4):34-41. [Kharlamova FS, Kladova OV, Sergeeva EM, Shcherbakova AA, Yablonskaya KP, Legkova TP, Feldfiks LI, Rogova LA, Samson OS, Uchaykin VF. Clinical efficacy of Kagocel preparation for Treatment of Influenza and ARVI in Children Aged 2 to 6 Years. *Detskie infektsii*. 2010 (4);34-41. (In Russ.)].
37. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Чешик С.Г., Вартамян Р.В., Яблонская К.П. Метапневмовирусная и боккавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей. *Детские инфекции*. 2015;(2):5-11. [Kharlamova FS, Kladova OV, Uchaykin VF, Cheshik SG, Vartanyan RV, Yablonskaya KP. Metapneumovirus and Bokavirus Respiratory Infections in the Structure of SARS in Children. *Detskie infektsii*. 2015;(2):5-11. (In Russ.)].
38. Харламова Ф.С., Бевза С.Л., Нестеренко В.Г., Сергеева Э.М., Учайкин В.Ф. Профилактическая эффективность Кагоцела при острых респираторных заболеваниях у детей. *Детские инфекции*. 2009(4):34-40. [Kharlamova FS, Bevza SL, Sergeeva EM, Nesterenko VG, Uchaykin VF. Prevention efficacy of Kagocel for treatment of acute respiratory viral infections in children. *Detskie infektsii*. 2009(4):34-40. (In Russ.)].
39. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Сергеева Э.М., Нестеренко В.Г. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2012;1(9):81-89. [Kharlamova FS, Uchaykin VF, Kladova OV, Sergeeva EM, Nesterenko VG. Clinical and preventive efficacy of interferon inducer in viral respiratory tract infections in children younger preschool age. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012;1(9):81-89. (In Russ.)].

40. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Малышев Н.А., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Еганын Г.А., Корсантия Б.М., Гроппа Л.Г. Влияние противовирусной терапии на частоту развития бактериальных осложнений и назначения антибактериальных препаратов для системного использования у пациентов с гриппом и ОРВИ (результаты когортного международного наблюдательного исследования). *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61(11-12):39-47. [Fazylov VKh, Sitnikov IG, Malyshev NA, Silina EV, Shevchenko SB, Eganyan GA, Korsantiya BM, Groppa LG. The effect of antiviral therapy on the incidence of bacterial complications and the prescription of antibacterial drugs for systemic use in patients with influenza and ARVI (the results of a cohort international observational study). *Antibiotics and chemotherapy*. 2016;61(11-12):39-47. (In Russ.)].
41. Попов А.Ф., Симакова А.И., Дмитренко М.Ю., Щелканов М.Ю. Повышение противогриппозной эффективности Осельтамивира (Тамифлю) и Умифеновира (Арбидола) путем сочетанного применения с Кагоцелом. Антибиотики и химиотерапия. 2017;62(1-2):25-29. [Popov AF, Simakova AI, Dmitrenko MYu, Shchelkanov MYu. Increase in the anti-influenza efficacy of Oseltamivir (Tamiflu) and Umifenovir (Arbidol) by combined use with Kagocel. *Antibiotics and chemotherapy*. 2017; 62(1-2):25-29. (In Russ.)].
42. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Силина Е.В. и др. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE). *Терапевтический архив*. 2016;11:61-68. [Fazylov VKh, Sitnikov IG, Silina EV and etc. Treatment of acute respiratory viral infections and influenza in routine clinical practice (results of a multicentre international observational study FLU-EE). *Therapeutic archive*. 2016;11:61-68. (In Russ.)].

Поступила 08.09.17