

## Механизм действия и особенности фармакокинетики циклоферона

**М.Г. Романцов**, ГБОУ ВПО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург

Течение и исход вирусных заболеваний, включая и респираторные инфекции, зависит от способности системы интерферона быстро реагировать на внедрение возбудителя. Лекарственные препараты способные «запустить» систему интерферона в организме за счет синтеза в клетках эндогенных интерферонов получил название индукторов эндогенного интерферона (ИИ). Принимая решение о выборе индуктора интерферона для клинического использования необходимо учитывать особенности его действия – способность стимулировать выработку интерферона, спектр его биологических эффектов, быстроту образования интерферона в ответ на индукцию и т.д.

Одним из наиболее эффективных и перспективных индукторов интерферона является циклоферон (меглюмина акридонатацетат), обладающий низкой токсичностью, отсутствием аллергенного, мутагенного и эмбриотоксического действия. Препарат вызывает активную продукцию интерферона В-лимфоцитами, нейтрофилами, индуцирует в культуре клеток лимфоцитов человека до 1280-2560 ЕД/мл ИФН, активизирует фагоцитоз, корректирует иммунный статус. Введение циклоферона приводит к существенным изменениям в составе субпопуляций лимфоцитов: повышается относительное и абсолютное число исходно сниженных общих Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), иммунорегуляторного индекса и естественных киллеров (CD16+); снижение CD8+ и CD72+ – лимфоцитов. Кроме того, наблюдается повышение уровня иммуноглобулина А (IgA) при одновременном снижении уровня иммуноглобулина Е (IgE). Усиливается синтез функционально полноценных антител, ингибирование провоспалительных цитокинов, нормализуя стимулированный иммунный ответ. Циклоферон, увеличивая провоспалительный потенциал нейтрофилов периферической крови и фагоцитирующих клеток, за счет генерации активных форм кислорода, обеспечивает противовоспалительное действие.

Под влиянием циклоферона клетки крови способны индуцировать три типа эндогенного интерферона (ИФН). ИФН-1-го типа, включающий ИФН- $\alpha/\beta$ , продуцируемый ядросодержащими клетками, оказывает прямое противовирусное действие на репликацию вирусов в инфицированных клетках, предупреждает инфицирование окружающих и, активируя каскад противовирусных сигнальных путей, включает естественный иммунитет, способствуя развитию адаптивного (приобретенного) иммунного ответа. ИФН-2-го типа-ИФН- $\gamma$ , продуцируется различными субпопуляциями лимфоцитов, регулирует гомеостаз, обеспечивает функциональную эффективность специфического адаптивного (приобретенного) иммунитета. Недавно открытый 3-й тип – ИФН-лямбда (ИФН- $\lambda$ ) функционально тесно связан с ИФН-1 типа. Все три типа ИФН – первая линия защиты при вирусных, бактериальных заболеваниях.

Препарат в дозе 8 мг/кг массы, вызывает продукцию  $\alpha/\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\lambda$ -ИФН-ов (рис. 1), обеспечивая сбалансированную

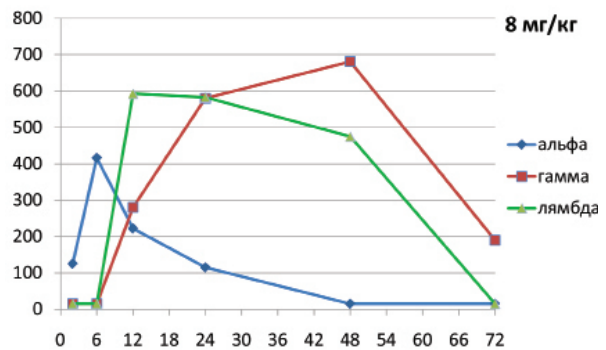


Рис. 1. Индукция эндогенного интерферона под влиянием меглюмина акридонатацетата

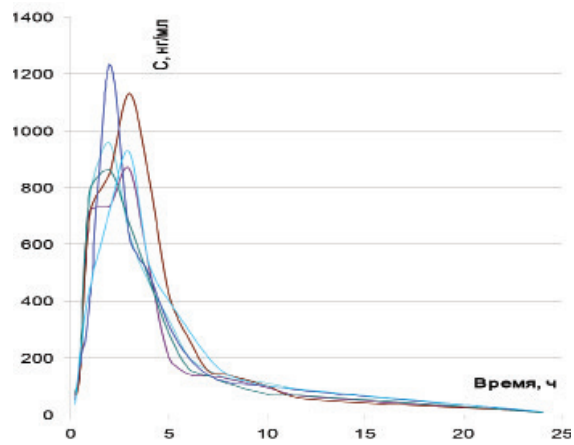


Рис. 2. Усредненная динамика концентрации циклоферона в плазме крови

индукцию, продукцию и циркуляцию в крови ИФН-в трех типов, реализуя противовирусную защиту.

Активированный ИФН –  $\gamma$  реализует противовирусный ответ за счет ингибирования вирусной репликации, выработки макрофагами токсинов, вызывающих гибель микробов, подавляет процессы внутриклеточной репликации микроорганизмов, активирует адаптивный и естественный иммунитет. Изучена под влиянием циклоферона его антимикробная активность и влияние на персистенцию внутриклеточных бактерий. Показано подавление факторов персистенции бактерий, что затрудняло их паразитирование в клетках, способствовало их элиминации при инфекционных процессах.

Изучение фармакокинетики и биоэквивалентности препарата проводилось в экспериментальных исследованиях, было показано, что среднее время максимальной концентрации препарата в крови после однократного введения препарата составляет 4–5 часов (рис. 2), максимум концентрации циклоферона достигается через 2,3 часа после приема. Общий клиренс составляет 2,12 л/кг/ч, а период полувыведения 3,26 часа.

Анализируя средние фармакокинетические показатели, показано быстрое всасывание препарата в системный кро-

воток с достижением максимального уровня к 2–3 часам (850–1200 нг/мл), постепенное выведение из организма, а через 24 часа после приема препарат определяется в плазме крови в минимальных количествах (не более 10 нг/мл).

В проведенных исследованиях показаны корреляции по содержанию препарата в крови, плазме и моче. При колебаниях уровня препарата в плазме от 15 до 30×10<sup>-5</sup> мг/мл, и по мере его снижения содержания в крови до 0,055–0,120×10<sup>-5</sup> мг/мл, концентрация препарата в моче увеличивалась до 0,10–0,25×10<sup>-5</sup> мг/мл. Приведенные данные свидетельствуют о его выведении через почки.

Привлекает внимание и его хорошая растворимость в биологических жидкостях, и высокая биодоступность, оцениваемая по отношению показателей  $C_{max}$  (параметр  $f'$ ) и  $AUC'$  (параметр  $f$ , показатель биодоступности), среднее значение которых находится, соответственно, в пределах 0,90–1,10 и 0,85–1,15.

Препарат имеет доказательную базу, которая соответствует уровню В. Эффект препарата доказан и ведется мониторинг нежелательных реакций во всех странах, где препарат зарегистрирован. В PubMed (библиотека конгресса США) установлено наличие более 175 экспериментально-

клинических научных публикаций. Проанализированы данные по безопасности препарата, включающие спонтанные сообщения, которые были получены за период с 2000 г. по 2011 г. Анализ этих данных позволяет сделать вывод о том, что значимых изменений в характеристиках нежелательных реакций на циклоферон таблетки, покрытых кишечнорастворимой оболочкой не произошло. Опыт применения таблеток циклоферона подтверждает, что при правильном назначении препарат является безопасным и эффективным, что подтверждается расчетом показателя частоты побочных реакций (ЧПР), который составляет 0,09, что расценивается по методическим указаниям фармаконадзора, как редкие.

Таким образом, пероральное введение циклоферона вызывает индукцию=продукцию эндогенных интерферонов трех типов, обеспечивает последовательную, перекрывающуюся индукцию-продукцию и пролангированную циркуляцию в крови интерферонов трех типов. Знания особенностей фармакокинетики и биодоступности препарата, безопасность препарата (ЧПР=0,09), позволяют говорить о перспективах его обоснованного применения в клинической практике, включая и детскую медицинскую практику.

#### Литература

1. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Циклоферон: от эксперимента в клинику. Москва. 1997.
2. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). Москва. 2005.
3. Бухарин О.В. и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2005. 3.
4. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. Москва. 2006.
5. Киселев О.И., Ершов Ф.И. Интерферон-гамма – новый цитокин в клинической практике. Москва. 2007.
6. Экспериментальное исследование фармакокинетики препарата циклоферон, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Отчет по теме НИР Санкт-Петербург. 2010.
7. Вирусные и бактериальные инфекции у детей / Под ред. М.Г.Романцова. Краснодар. 2013.
8. Григорян С.С., Петров А.Ю., Исаева Е.И. и др. Антибиотики и химиотерапия. 2014. 9–10.
9. Суханов Д.С., Романцов М.Г., Смагина А.Н. и др. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. 1.

## ЦИКЛОФЕРОН®



### УМНОЕ ЛЕКАРСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА И ОРВИ

- ✓ Обладает прямым противовирусным действием
- ✓ Быстрый индуктор интерферона\*
- ✓ Разрешен детям с 4 лет и взрослым
- ✓ Сохраняет лечебный эффект даже при частом применении\*\*
- ✓ Снижает риск развития осложнений при гриппе и ОРВИ в 9 раз\*\*\*

**ПРИЕМ ПРЕПАРАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГРИППА И ОРВИ**



**ПРИЕМ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА И ОРВИ**



Принимать 1 раз в сутки, в возрастной дозе, за 30 минут до еды, на разжевывание.



\* Исследования С.В. Зверева Д.И. Киселева О.И. и др. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. № 1-2007. Москва, 2007.  
\*\* Д.А. Зверева О.И. Киселева О.И., Г.Романцов "Экспериментальное исследование фармакокинетики препарата циклоферон, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой". Антибиотики. 2015. № 11-12.  
\*\*\* Данные исследования Д.С. Суханова, М.Г. Романцова, Е.И. Исаева. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. № 11. 2012.  
Рег. № П-10/014624 от 15.11.2011 Рег. № 08080