

Современные отечественные этиотропные противогриппозные препараты

Ф. И. ЕРШОВ, В. В. ПОЛОСКОВ

Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России

Modern Russian Etiotropic Antiinfluenza Drugs

F. I. ERSHOV, V. V. POLOSKOV

N. F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow

В обзоре рассматриваются две основные группы отечественных этиотропных препаратов, рекомендованных Минздравом РФ, для профилактики и терапии гриппа: химиопрепараты, «мишенью» которых являются различные этапы репродукции вирусов гриппа, и интерфероны и их индукторы, «включающие» механизмы врождённого иммунитета.

Ключевые слова: *противогриппозные препараты, химиопрепараты, интерфероны.*

Two main groups of the Russian etiotropic drugs recommended by the Ministry of Health of the Russian Federation for prophylaxis or treatment of influenza are described in the review, i.e. chemotherapeutics whose targets are various stages of the influenza virus reproduction and interferons and their inductors engaging innate immunity patterns.

Key words: *antiinfluenza drugs, chemotherapeutics, interferons.*

За 80 лет, прошедших со времени открытия вирусов гриппа, детально изучены основные особенности их репродукции, закономерности изменчивости, патогенез гриппозной инфекции и реакции врождённого и адаптивного иммунитета. Параллельно здравоохранением разработана и ежегодно осуществляется система мероприятий по борьбе с гриппом, включающая вакцинацию, противоэпидемические мероприятия в очагах инфекции, экстренную профилактику и раннюю терапию сезонных подъёмов заболеваемости, помощь на дому, госпитализацию по клиническим показаниям и т. п.

Продолжает постоянно увеличиваться арсенал противогриппозных средств, охватывающий практически все возможные способы влияния на инфекционный процесс. Наряду с препаратами этиотропного действия, при гриппе широко используются средства иммунокорригирующей, патогенетической и симптоматической терапии. Сюда же следует отнести антибиотики, применяемые для лечения постгриппозных бактериальных осложнений.

Применение всего комплекса названных мероприятий в сотни раз снизило заболеваемость гриппом, что хорошо видно при анализе уровня смертности при глобальных пандемиях (табл. 1).

Тем не менее до сих пор ежегодные эпидемии гриппа продолжают оставаться недостаточно контролируемыми. Причинами подобной ситуации является высокая контагиозность вирусов, скорость их распространения, массовость поражения, полиэтиологичность возбудителей, смешанный характер инфекций, выраженная изменчивость антигенных свойств вирусов, быстро развивающаяся резистентность к препаратам, нерациональная фармакотерапия и т.д.

В настоящем обзоре рассмотрен современный арсенал отечественных этиотропных лекарственных средств, включающий: (1) препараты контролирующие отдельные этапы цикла репродукции вирусов (химиопрепараты), (2) препараты «включающие» механизмы врождённого иммунитета (интерфероны и их индукторы) [1].

Химиопрепараты

В настоящее время из препаратов этой группы наиболее широко применяются ремантадин, амидол, ингавирин и рибавирин.

Таблица 1. Смертность от пандемий гриппа

Пандемии	Подтип	Погибло (млн человек)
1889 — русский	H3N(?)	6 ?
1918 — «испанка»	H1N1	40
1957 — азиатский	H3N2	4
1968 — гонконгский	H3N2	2
1977 — СССР	H1N1	0,5-0,6
2009 — свиной	H1N1	0,25

© Ф. И. Ершов, В. В. Полосков, 2014

Адрес для корреспонденции: E-mail: en-vladislav@yandex.ru

Ремантадин (альфа-метил-1-адамантанмети-ламин) относится к препаратам строго направленного действия на вирусспецифическую мишень, локализованную в трансмембранной области ми-норного поверхностного белка М2 вирусов гриппа типа А. Вследствие подавления Ремантадином активности ионного канала вируса гриппа, останавливается поток протонов через мембраны ви-рионов и эндосом. В результате нарушается процесс диссоциации белка М1 (основного матриксного протеина) и не происходит высвобождения нуклеокапсида и, следовательно, его транскрипционной активности [1—4, 6].

Опыт массового применения препарата в течение более 30 лет показал его эффективность, особенно при сезонной профилактике (до 90% защиты), а также для терапии при назначении в первые дни заболевания. Однако высокая токсичность и быстрое развитие устойчивости вирусов к ремантадину ограничивают сферу его применения.

На основе ремантадина созданы новые препараты — **ОрвиРем, Альгирем и Полирем.**

Арбидол (этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилтиометилин-дол-3-карбоновой кислоты гидрохлоридмоногидрат). Специфический шаперон гемагглютинаина, ингибирует слияние липидной оболочки вирусов гриппа с мембранами эпителиальных клеток, тем самым препятствуя проникновению вирусов в клетку. Обладает иммуностропным и антиоксидантным действием. Препарат повышает устойчивость организма к возбудителям гриппа А и В [2, 4].

При использовании Арбидола (с целью профилактики) количество болеющих гриппом уменьшается в 1,4 раза. Важным аспектом эффективности Арбидола является снижение в 1,7 раза частоты эпизодов гриппа у больных с хронической патологией дыхательных путей. Снижаются в 3—4 раза постгриппозные осложнения и сокращается длительность течения гриппа [1, 2, 5, 7—9].

Ингавирин (2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты). Механизм действия связан с подавлением репродукции вируса на ядерном этапе, что приводит к задержке миграции вновь синтезированного NP вируса из цитоплазмы в ядро [9].

Ингавирин оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона (ИФН): вызывает повышение содержания ИФН-альфа в крови до физиологической нормы, стимулирует и нормализует сниженную продукцию ИФН-гамма. Стимулирует активность цитотоксических лимфоцитов и повышает содержание НК-клеток, обладающих высокой киллерной активностью по отношению к трансформированным вирусами клеткам [11, 12].

Противовирусное действие препарата обусловлено подавлением продукции ключевых про-

воспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкинов-1 β и 6), а также снижением активности миелопероксидазы [12].

Терапевтическая эффективность ингавирина при гриппе проявляется в укорочении периода лихорадки, уменьшении интоксикации (головная боль, слабость, головокружение), катаральных явлений, снижении числа осложнений и длительности заболевания в целом [3, 5, 10, 13—15].

Рибавирин (рибамидил) — 1-бета-D-рибофуранозил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид — относится к классу ингибиторов протеаз. Проходя через клеточные мембраны рибавирин метаболизируется, превращаясь последовательно в ди- и трифосфаты. Являясь конкурентным ингибитором инозинмонофосфатадегидрогеназы, он тормозит синтез вирусных РНК. Неплохие результаты были получены при лечении рибавирином гриппозной пневмонии. Однако препарат обладает токсичностью и недостаточно изученным механизмом действия, что ограничивают его использование в клинической практике [6].

Интерфероны

ИФН 1-го типа (альфа) являются значимой составляющей комплексной терапии и профилактики гриппа. Особенно велика роль ИФН для защиты групп риска (дети, лица пожилого возраста, медработники). Препараты ИФН подавляют репродукцию вирусов, способствуют апоптозу инфицированных клеток, и защищают незаражённые клетки от инфицирования. Биодоступность интерферонов достигает 80%, а период полувыведения для ИФН- α он составляет около 2 ч, для ИФН- β — 8—10 ч, а для ИФН- γ — 0,5 ч.

Как известно, универсальной мишенью для ИФН является вирусные информационные РНК, трансляция которых блокируется индуцированными ИФН ферментами: олигоаденилатсинтезазами, протеинкиназами, латентными эндонуклеазами [1, 3, 16, 17]. Кроме того, ИФН потенцируют апоптоз инфицированных клеток, не давая сформироваться многочисленному вирусному потомству.

ИФН используются как средство неспецифической профилактики, а также для лечения гриппа в первые дни заболевания. В настоящее время используются следующие отечественные препараты ИФН: **реаферон, реалдирон, роферон А, человеческий лейкоцитарный ИФН.** Указанные препараты применяются интраназально, внутримышечно, а также в виде аэрозолей и свечей.

У больных, получавших интерфероны, отмечено сокращение длительности лихорадочного периода, уменьшение синдромов ларингита, трахеита, бронхита, по сравнению с больными, получавшими только традиционную терапию.

Кроме моновалентных препаратов ИФН, созданы комбинированные препараты, в состав которых, помимо ИФН, входят дополнительные компоненты, улучшающие их фармакодинамику и повышающие эффективность. Так, в состав Виферона входят, помимо рекомбинантного альфа-ИФН, витамины Е и С. Применяется в виде ректальных суппозиторий, мази и геля у беременных, детей и взрослых [1, 3].

В состав препарата Гриппферон входят рекомбинантный ИФН, поливинилпирролидон, полиэтиленоксид и трилон Б. Применяется в виде капель в нос у детей и взрослых.

ИФН 2-го типа (гамма) — важнейший фактор регуляции и контроля клеточного иммунитета. В настоящее время, когда отечественный ИФН-гамма («Ингарон») стал доступен практическому здравоохранению, его применение серьёзно повышает надёжность и эффективность профилактических мероприятий и лечения тяжёлых форм гриппа [3].

Препарат впервые был успешно испытан при пандемии гриппа А(Н1N1) 2009—2010 гг. В исследованиях, проведённых в НИИ гриппа, было показано, что ИФН-гамма проявляет выраженную противовирусную активность в отношении различных штаммов вируса гриппа (в том числе и вирусов гриппа птиц и свиней).

При детальном рассмотрении механизмов естественной противовирусной защиты установлено, что 1-й и 2-й уровни защиты организма последовательно (тандемно) контролируются ИФН 1-го и 2-го типа. При блокаде вирусами гриппа функций интерферонов 1-го типа решающее значение приобретает ИФН-гамма, обеспечивающий активацию НК-клеток и организующий специфический цитотоксический противовирусный иммунитет.

Показана перспективность комбинированного использования двух основных классов ИФН (альфа и гамма) при лечении гриппа. Комплексное применение этих препаратов ИФН способствуют локализации процесса в верхних дыхательных путях, снижая распространение вируса в нижние отделы лёгких. Это приводит к ослаблению тяжести течения инфекционного процесса, укорачивает время заболевания и предотвращает развитие осложнений [1, 3, 15].

Индукторы интерферона (ИИ)

В результате многолетнего целенаправленного скрининга отечественным исследователям удалось создать группу оригинальных препаратов, «включающих» синтез эндогенного ИФН и названных «индукторами интерферона» (ИИ). Эти препараты имеют высокий химиотерапевтический индекс и пригодны для профилактики и

лечения гриппа [1, 3, 15]. В отличие от экзогенных ИФН, применение ИИ не требует многократного введения, они не обладают антигенностью, у них отсутствуют побочные эффекты, свойственные препаратам ИФН и, наконец, некоторые индукторы ИФН обладают уникальной способностью «включать» синтез ИФН в определённых популяциях клеток и органах, что в ряде случаев имеет определённые преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов экзогенными ИФН [18]. Для ИИ характерен достаточно длительный противовирусный эффект, высокий химиотерапевтический индекс, низкая токсичность и высокая биодоступность. Кроме того, хорошо сочетаются с химиопрепаратами, антибиотиками, иммуномодуляторами, препаратами ИФН и др. Целесообразно использовать ИИ с первых часов заболевания и до 3-го дня болезни, а также в период реконвалесценции [16].

При введении в организм ИИ вызывают стимуляцию пролиферации и дифференцировки клеток, синтез мембранных рецепторов, а также активацию антителообразующих В-клеток, естественных киллеров, цитотоксических лимфоцитов и др. иммуноцитов. Действие ИИ осуществляется в комплексе с другими цитокинами, а также совместно с гормонами и нейромедиаторами.

В настоящее время при гриппе наиболее широко применяются три ИИ — **кагоцел, циклоферон и амиксин**.

Амиксин (2,7-Бис-(2-диэтиламино)этокси)-9Н-флуорен-9-ОН. Первый пероральный низкомолекулярный ИИ. Способен длительно поддерживать циркуляцию в крови ИФН и других цитокинов на терапевтических уровнях [18].

Применение амиксина при гриппе снижает длительность лихорадки, интенсивность интоксикации и головную боль. Катаральные явления проходят в 2 раза, а насморк — в 3 раза быстрее по сравнению с контрольной группой [3, 4, 15, 16].

К достоинствам Амиксина относится снижение частоты постгриппозных осложнений. Так, развитие пневмоний наблюдается в 3,4 раза, бронхита — в 1,75 раза, а пиелонефрита — в 1,5 раза реже, чем в контрольной группе больных. Отиты, гаймориты и тонзиллиты, наблюдаемые, как правило, в контрольной группе, не отмечались в группе больных, получавших амиксин по лечебной схеме.

Циклоферон (метилглюкаминная соль карбоксиметиленакридона) — синтетический аналог природного алкалоида. Подобно амиксину относится к низкомолекулярным ИИ.

Циклоферон активирует систему ИФН, фагоцитоз, активность естественных киллеров и цитотоксических Т-клеток [18].

Как средство экстренной неспецифической профилактики гриппа в период неустойчивой

Таблица 2. Основные отечественные препараты для лечения и профилактики гриппа

Группа препаратов	Коммерческое название	Механизм действия	Эффективность применения в отношении чувствительных штаммов вируса
Химиопрепараты	Ремантадин	Блокатор ионного канала белка М2	Для чувствительных штаммов — высокая
	Арбидол	Специфический шаперон гемагглютинина	Средняя
	Ингавирин	Ингибитор ядерно-плазматического транспорта белка NP(RNP)	Относительно высокая
Интерфероны	Рибавирин (Виразол)	Ингибитор протеолиза	Средняя
	ИФН 1-го типа — альфа	Подавление транскрипции вирусной мРНК	Высокая профилактическая и лечебная на ранних стадиях заболевания
	ИФН 2-го типа — гамма	Индукция ИФН	Высокая эффективность
Индукторы интерферонов	Амиксин (Лавомакс)	Индукция ИФН	Высокая эффективность
	Кагоцел	Индукция ИФН	Высокая эффективность
	Циклоферон	Индукция ИФН	Высокая эффективность

эпидемической ситуации, препарат обеспечивает снижение частоты заболеваний, сокращает длительность временной нетрудоспособности [19].

Использование таблеток циклоферона в лечебных целях даёт возможность существенно ускорить процесс выздоровления, увеличить число лёгких форм гриппа, практически полностью предупредить развитие тяжёлых и осложнённых форм заболевания. Терапия циклофероном снижает на 2—3 дня длительность острых эпизодов заболевания, уменьшает частоту проявлений лимфоаденопатии, астенического синдрома и восстанавливает нормальную флору слизистых оболочек носа и зёва [3, 15, 16, 19].

Кагоцел — биологически активный полимер (БАП), является сополимером водорастворимой карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола — госсипола. Содержание госсипола в кагоцеле не превышает 3% и в свободном виде он не определяется.

Кагоцел вызывает образование в организме ИФН (альфа и гамма), а также индуцирует выработку ряда других цитокинов [18].

Профилактическое использование препарата снижает заболеваемость гриппом в 3 раза по сравнению с контрольной группой, т.к. вызывает длительную, до 120 ч циркуляцию ИФН в кровотоке.

Терапевтическое применение кагоцела приводит к быстрому исчезновению симптомов гриппа. Наиболее заметное воздействие кагоцел оказывал на проявление лихорадочных реакций. Уже через 24—36 ч после начала лечения температура тела нормализовалась у 70% взрослых боль-

ных, а к концу вторых суток — у 90% исследуемых больных. В то же время у больных, получавших плацебо, температура тела нормализовалась через 2 суток лишь у 25% и у большинства (60%), оставалась повышенной до 3—5 дня [1, 3, 15, 16].

Сходную динамику отметили и в отношении признаков интоксикации (головная боль, головокружение) и более быстрая регрессия воспалительных изменений в ротоглотке [1, 16].

Заключение

В целом, современный арсенал отечественных этиотропных препаратов для профилактики и лечения гриппа суммирован в табл. 2. Указанные в таблице препараты включены в Методические рекомендации Минздрава Российской Федерации, опубликованные в 2014 г. [20].

Как следует из представленных выше данных, указанные препараты отличаются разнообразием и контролирует всё основные этапы репродукции вирусов гриппа (от адсорбции до выхода вирионов потомства).

Рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ должна базироваться на комбинированном алгоритме использования обширного арсенала этиотропных, иммуномодулирующих, патогенетических и симптоматических лекарственных средств.

Учитывая накопленные клинические данные, есть всё основания полагать, что рассмотренные выше препараты сохраняют свою значимость в обозримом будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еришов Ф.И. Антивирусные препараты М.: 2006; 15: 237—239; 240: 241—243.
2. Федякина И.Т., Шелканов М.Ю., Дерябин П.Г., Ленева И.А., Гудова Н.В., Кондратьева Т.В., Львов Д.К. Изучение чувствительности пандемических вирусов гриппа А 2009 H1N1 и высококовирулентных вирусов гриппа птиц А (H5N1) к противогриппозным химиопрепаратам. Антибиотики и химиотерапия 2011; 56: 3—4: 3—9.
3. Киселев О.И. Химиопрепараты и химиотерапия гриппа. СПб.: Росток: 2012; 42, 44—46, 47, 63, 104—111, 136—143.
4. Ленева И.А., Федякина И.Т., Еропкин М.Ю., Гудова Н.В., Романовская А.А., Даниленко Д.М., Виноградова С.М., Лепешкин А.Ю., Шестопалов А.М. Изучение противовирусной активности отечественных противогриппозных химиопрепаратов в культуре клеток и на животных. Вopr вирусол 2010; 55: 3: 19—27.
5. Киселев О.И., Деева Э.Г., Слита А.В., Платонов В.Г. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРЗ. Дизайн препаратов на основе полимерных носителей. СПб.: Информационно-аналитический центр «Время», 2000; 132.
6. Смирнова Т.Д., Даниленко Д.М., Еропкин М.Ю., Деева Э.Г., Киселев О.И. Изучение влияния ремантадина, рибавирина и триаза-

- вирина на репродукцию вирусов гриппа А в монослойных и лимфобластоидных клеточных линиях человеческого происхождения. Антибиотики и химиотер 2011; 56: 11—12: 11—16.
7. *Беляев А.А., Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н. и др.* Арбидол — новое средство для профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей. Вестник РАМН 1996; 8: 34—37.
 8. *Boriskin Y.S., Leneva I.A., Pecheur E.I., Polyak S.J.* Arbidol: broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. *Curr Med Chem* 2008; 15: 1—9.
 9. *Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И.* Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Медицинское информационное агентство Москва 2012; 323—324: 337—338: 344.
 10. *Соловьева О.Г.* Опыт использования противовирусного препарата ингавирин в лечении осложнённых форм гриппа и ОРВИ. Пульмонология 2012; 5: 62—67.
 11. *Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Кузнецов В.И., Ерофеева М.К., Позднякова М.Г., Максакова В.Л., Котова О.С., Шелехова С.Е., Бузичкая Ж.В., Амосова И.В., Гиль А.Ю.* Клинико-эпидемиологическая эффективность противовирусного препарата ингавирин. Пульмонология 2012; 4: 62—69.
 12. *Оспельникова Т.П., Слита А.В., Полосков В.В., Андреева С.А.* Синтез цитокинов при гриппозной инфекции и эффект этиотропных противовирусных препаратов. Цитокин и восп 2014; 13: 1: 114—115.
 13. *Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Шелканов М.Ю., Бурцева Е.И., Исаева Е.И., Малышев Н.А., Львов Д.К.* Эффективность ингавирина при лечении гриппа у взрослых. Клин инфектол паразитол 2013; 4: 45—51.
 14. *Логинова С.Я., Борисевич С.В., Лыков М.В. и др.* Изучение эффективности Ингавирина *in vitro* в отношении «мексиканского» пандемического подтипа H1N1 вируса гриппа А, штаммы A/California/04/2009 и A/California/07/2009. Антибиотики и химиотер 2009; 54: 3—4: 15—17.
 15. *Киселев О.И., Ершов Ф.И., Быков А.Т., Покровский В.И.* Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения. СПб.; М.; Сочи: А-Принт, 2010; 46—57: 64—65, 97.
 16. *Ершов Ф.И., Киселев О.И.* Интерфероны и их индукторы. 2005; 211—227.
 17. *Оспельникова Т.П.* Роль интерферонов при гриппе и генитальном герпесе. Вопр вирусол 2013; 58: 5, 4—9.
 18. *Оспельникова Т.П., Миронова Т.В., Полосков В.В., Гариб Ф.Ю., Ершов Ф.И.* Влияние индукторов интерферона на цитокиновый профиль. Цитокин и восп 2014; 13: 1: 37—40.
 19. *Терёшин В.А., Соцкая Я.А., Круглова О.В.* Эффективность циклоферона при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ у детей и подростков. Росс вест перинатол педиатр 2014; 59: 2: 103—108.
 20. *Киселев О.И., Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Сологуб Т.В., Цыбалова Л.М., Деева Э.Г., Цветков В.В., Попов А.Ф., Лебедев В.В., Тихонова Е.П.* Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике. СПб.: 2014; 46—48.