

© Коллектив авторов, 2004

И. А. Ленева¹, Р. Г. Глушков¹, Т. А. Гуськова²

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ХИМИОТЕРАПИИ И ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА: ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ (ОБЗОР)

¹ ЦХЛС-ВНИХФИ, Москва;

² Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина, Ю. А. Овчинникова, РАН, Москва

Грипп является острым респираторным заболеванием, наносящим вред здоровью людей и приводящим к огромным экономическим потерям. По оценкам Центра Контроля и Профилактики Заболеваний в Атланте ежегодно в США от гриппа и осложнений после него умирает от 20000 до 40000 людей и госпитализируются около 110000 [1]. В России на протяжении последних 10 – 15 лет ежегодно регистрируется от 27300000 до 47200000 случаев заболеваний ОРВИ, причем удельный вес гриппа в структуре ОРВИ колеблется в зависимости от интенсивности эпидемий гриппа от 25 до 60 % [2].

Всемирной Организацией Здравоохранения в качестве основного средства борьбы против гриппа в настоящее время рекомендована вакцинация, однако эффективность ее применения ограничена в связи со способностью вируса гриппа подвергаться быстрым и непредсказуемым изменениям, которые происходят двумя путями. Один из них — антигенный сдвиг, являющийся результатом реассортации сегментов вирусного генома двух различных штаммов вируса гриппа. До недавнего времени считали, что только три антигенных подтипа вируса гриппа А человека H1N1, H2N2 и H3N2, появившиеся в результате такого антигенного сдвига, могут вызвать развитие инфекции у людей [3, 4]. Однако в 1997 г. было установлено 18 случаев заболевания гриппом в Гонконге, вызванных птичьим вирусом H5N1, 6 из которых закончились смертельными исходами [5]. Через год другой птичий вирус H9N2 также вызвал несколько случаев заболевания у людей [6]. В конце 2003 г. – начале 2004 г. в ряде азиатских стран вновь были зафиксированы вспышки гриппа, вызванного птичьими вирусами, у людей и приведшие к тяжелым заболеваниям, в том числе и со смертельным исходом [7]. Имеющиеся данные дают возможность предположить, что эти новые штаммы вирусов гриппа возникли путем реассортации между птичьим вирусом гриппа и вирусом гриппа человека или путем непосредственной трансмиссии птичьего вируса в человеческую популяцию [4]. Другой особенностью вируса гриппа является постоянно продолжающийся антигенный дрейф, заключающийся в точечных мутациях в генах поверхностных белков гемагглютинина и нейраминидазы [3, 4]. В связи с этим штаммы, вызывающие развитие гриппозной инфекции, постоянно меняются и поэтому способны вызывать заболевания у людей, не имеющих к ним иммуни-

тета. Как показывает опыт, для создания, проверки на безопасность и распространения в достаточном количестве эффективной вакцины к вновь возникшему штамму вируса гриппа требуется около 6 мес., что создает определенные трудности для своевременной вакцинации населения в условиях приближающейся эпидемии гриппа. Кроме того, вакцинация не всегда эффективна и безопасна для лиц пожилого возраста и пациентов с нарушениями функций иммунной системы [8, 9].

На сегодняшний день в мире для лечения и профилактики гриппа главным образом применяются препараты адамантанового ряда амантадин и ремантадин и ингибиторы нейраминидазы занамивир и озельтамивир. В России все более широкое распространение получает препарат арбидол. Рибавирин, являющийся синтетическим препаратом класса аномальных нуклеозидов, обладает активностью в отношении вируса гриппа и других РНК-содержащих вирусов, не получил широкого распространения и применяется в основном только для лечения инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом.

Амантадин и ремантадин

Амантадин и ремантадин относятся к первому поколению препаратов, эффективных в отношении гриппа А. В 1966 г. амантадин был утвержден для использования в качестве профилактического средства против гриппа в США, а в 1976 г. для профилактики и лечения гриппа у детей и взрослых. В России амантадин (мидантан) используется только для лечения болезни Паркинсона, для лечения и профилактики гриппа вместо амантадина применяется его аналог ремантадин. Амантадин и ремантадин выпускаются в виде таблеток, капсул и в инъекционной лекарственной форме, что является удобным для применения у детей и взрослых, имеющих проблемы, связанные с глотанием таблеток. В педиатрической практике в России также используется ремантадин в виде сиропа (альгирем, флумадин).

С химической точки зрения амантадин представляет собой аминокпроизводное адамантана, ремантадин является его аналогом [α -метил-1-адамантанметил-амин гидрохлорид] (рисунок). Изучение молекулярно-биологических особенностей этих двух препаратов позволило не только установить механизм их действия, но и инициировало открытие нового белка вируса

гриппа – М2 белка [10, 11]. Изучение мутантов, резистентных к амантадину, показало, что все они имеют мутации в гене 7 во второй сплайсирующейся рамке считывания, кодирующей М2 белок [10]. После связывания вируса гриппа с поверхностью клеток происходит его проникновение в их цитоплазму внутри эндосом. Ацидофикация внутри вируса необходима для раннего этапа вирусной репликации, а именно высвобождения генетического материала вируса гриппа и начала вирусной транскрипции. Ионные каналы, формируемые М2 белком в виде гомотетрамеров, помогают созданию локальных изменений рН путем переноса протонов. В настоящее время считается, что молекулы амантадина и ремантадина, соответствующие по размерам диаметру этих ионных каналов, ингибируют процесс переноса протонов, повышая тем самым рН внутри эндосом, что затрудняет освобождение рибонуклеопротеина вируса от белка М1 и начало транскрипции вирусного генома [11].

Многочисленные исследования показали, что амантадин и ремантадин подавляют репликацию вируса гриппа А в культуре клеток и на моделях животных, но не влияют на репликацию вируса гриппа В и С [12, 13].

Клиническое изучение этих препаратов показало, что они эффективны при лечении острой вирусной инфекции гриппа А, если лечение начинается в течение суток после появления первых симптомов заболевания. Систематизация всех рандомизированных клинических испытаний амантадина и ремантадина приведена в работе [14]. Статистический анализ показал, что профилактическое применение амантадина снижает заболеваемость гриппом в среднем на 60 %, а применение в качестве лечебного средства сокращает лихорадочный период на 1 день. Эффективность ремантадина и амантадина была сопоставима, однако данные по профилактическому применению ремантадина не рассматриваются авторами как достоверные из-за недостаточного количества проанализированных испытаний. Другой анализ профилактического эффекта амантадина и ремантадина, охватывающий 12 клинических испытаний, проведенных с 1966 по 2002 г.г., показал, что применение амантадина и ремантадина предотвращает заболеваемость гриппом в 64 и 75 % случаев соответственно [15].

При применении амантадина и ремантадина для лечения заболевших и профилактики здоровых членов коллектива отмечена незначительная эффективность профилактики, что было обусловлено возникновением штаммов, резистентных к этим препаратам внутри коллектива [16, 17].

Быстрое возникновение (через 1 – 2 пассажа) резистентных к обоим препаратам штаммов было показано в многочисленных экспериментах на животных и в культуре клеток [16, 17], а развитие резистентности в человеческой популяции может происходить уже через 2 – 4 дня после начала лечения этими препаратами. Опасность распространения устойчивых к амантадину и ремантадину вирусов гриппа А особенно велика в закрытых коллективах, больницах, интернатах, домах

престарелых. В связи с вышесказанным в таких коллективах рекомендуется проводить лечение и профилактику амантадином и ремантадином, изолировав заболевших в отдельное помещение [16 – 18]. Как уже упоминалось ранее, определение последовательности нуклеотидов вирусов, резистентных к амантадину и ремантадину, позволило идентифицировать генетическую основу резистентности, заключающуюся в заменах нуклеотидов в гене 7 и приводящих к заменам аминокислот в трансмембранной области белка М2 [10, 11].

Другой проблемой применения амантадина и ремантадина является наличие у них побочных эффектов.

При приеме амантадина возможны диспепсические явления, анорексия, галлюцинации, бессонница, ксеростомия, периферические отеки, ортостатическая гипотензия. В связи со способностью оказывать возбуждающее действие на центральную нервную систему препарат должен использоваться с осторожностью пациентами с психическими заболеваниями, при тиреотоксикозе и эпилепсии. Амантадин противопоказан при заболеваниях печени и почек, а также при беременности, так как в исследованиях, проведенных на крысах, был выявлен его эмбриотоксический и тератогенный эффект [14, 15, 19 – 21].

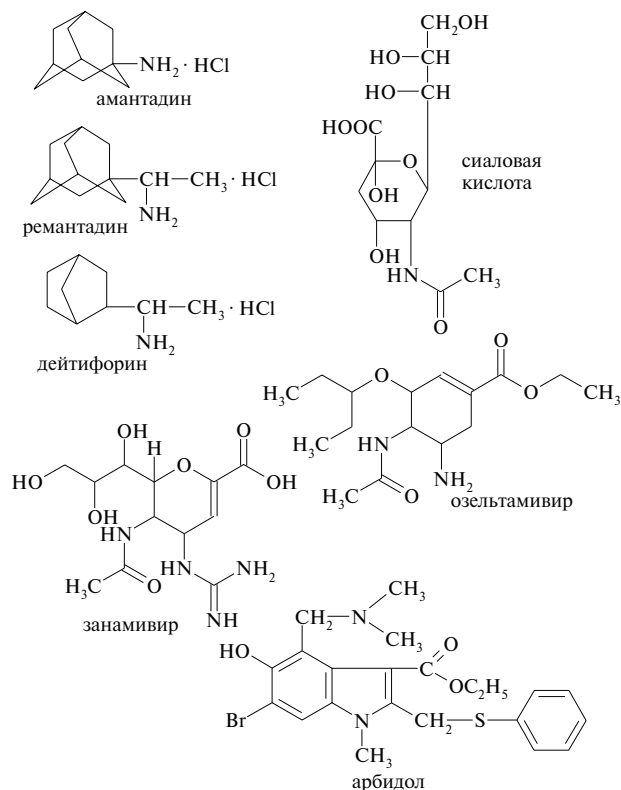
Фармакокинетические исследования ремантадина показали, что в сравнении с амантадином он имеет более широкий спектр распределения в органах и тканях, за счет чего его концентрация в носовой слизи в 50 раз превышает концентрацию в плазме крови. Побочные эффекты ремантадина сходны с таковыми эффектами амантадина, но имеют менее выраженный характер [13 – 15, 20, 22].

В последние годы в России в медицинскую практику рекомендованы борный аналог ремантадина дейтифорин и алкильный аналог ремантадина адапромин, обладающие более широким чем ремантадин спектром противовирусной активности. Дейтифорин эффективен в отношении вируса гриппа А, парагриппа третьего типа и респираторно-синцитиального вируса, адапромин — вируса гриппа А и В, а также ремантадинрезистентных штаммов. Эти препараты применяют внутрь в виде таблеток для лечения и профилактики гриппа у взрослых. По эффективности эти препараты сопоставимы с ремантадином, однако их применение также ограничено наличием побочных эффектов, сходных с таковыми при применении ремантадина

Занамивир и озельтамивир

Ко второму поколению препаратов, широко используемых за рубежом для лечения и профилактики гриппа, относятся ингибиторы нейраминидазы занамивир (реленца) и озельтамивир (тамифлю).

Фермент вируса гриппа нейраминидаза расщепляет нейраминидазный компонент сиаловой кислоты рецепторов гемагглютинина эпителиальных клеток респираторного тракта, что способствует высвобождению из клеток вновь образованных вирусных частиц и инфицированию ими новых клеток. Другой функцией



нейраминидазы является ее способность расщеплять нейраминовою кислоту в носовой слизи, облегчая таким образом прохождение вируса через респираторный тракт [23]. Определение этих важных функций нейраминидазы в цикле репликации вируса гриппа позволило предположить, что ингибиторы этого фермента будут подавлять вирусную репликацию. Однако первые попытки найти такие вещества оказались неудачными, так как некоторые из ингибиторов нейраминидазы не обладали достаточной специфичностью в отношении нейраминидазы вируса гриппа, другие, обладая высокой активностью *in vitro*, не проявляли противовирусную активность *in vivo* [23]. Использование X-кристаллографии для изучения структуры нейраминидазы вируса гриппа открыло новую эру в направленном синтезе ее ингибиторов. Был идентифицирован активный сайт нейраминидазы, что позволило смоделировать взаимодействие этого фермента с его субстратом сиаловой кислотой (рисунок). Идея создания нового противовирусного препарата заключалась в поиске аналога сиаловой кислоты, который сильнее, чем эта кислота, связывался бы с активным сайтом нейраминидазы. Изучение активного сайта фермента показало, что он находится в так называемой расщелине, стенки которой выстилают высококонсервативные и одинаковые для всех штаммов вирусов гриппа А и В аминокислоты. Среди этих аминокислот были идентифицированы те, которые непосредственно связываются с сиаловой кислотой, и те, которые, возможно, могли бы помочь потенциальному противовирусному препарату более прочно удерживаться в расщелине. Так, были обнаружены три положительно заряженные аминокислоты, которые помогали

крепко удерживаться за счет отрицательно заряженной карбоксильной группы сиаловой кислоты. Кроме того, на дне расщелины было обнаружено небольшое углубление, содержащее две отрицательно заряженные аминокислоты Glu-119 и Asp-151, которые непосредственно не взаимодействуют с сиаловой кислотой, так как ее гидроксильная группа не достигает их, но присутствуют во всех штаммах вируса гриппа. Возникла идея синтеза аналога сиаловой кислоты, у которого гидроксильная группа была бы заменена на положительно заряженную группировку, которая бы располагалась в углублении на дне расщелины и связывалась бы с расположенными в ней отрицательно заряженными аминокислотами. Эти исследования увенчались успехом после того, как был синтезирован 4-гуанидино-Neu5Ac2en, у которого гидроксильная группа в положении 4 сиаловой кислоты была заменена на положительно заряженную гуанидиновую группу, получивший рабочее название GG 167 [24]. Компания Glaxo Wellcome (Англия) в дальнейшем запатентовала этот препарат под названием занамивир (рисунок).

Занамивир ингибировал активность нейраминидазы различных штаммов вируса гриппа А и В, но не оказывал значительного влияния на активность нейраминидазы бактериального происхождения и нейраминидазы из клеток млекопитающих [24, 25]. Это позволяло надеяться на то, что вещество не будет нарушать функции нормальных клеток человека, а следовательно не будет токсичным, что и подтвердилось в дальнейшем. Занамивир ингибирует репродукцию различных штаммов вируса гриппа А и В в культуре клеток [24, 25]. В дальнейшем была продемонстрирована активность занамивира в отношении вируса гриппа в опытах *in vivo* на мышах [26] и крысах [27]. Однако эти же опыты показали, что занамивир обладает активностью только при условии применения его интраназально, внутривенно или внутривенно. В то же время это вещество не обладало активностью при пероральном применении, так как при этом способе введения он практически не всасывается и не достигает респираторного тракта [27]. В связи с этим, занамивир применяется в виде порошка для ингаляций и интраназально в виде водных капель или спрея.

Клиническое изучение занамивира показало, что однократное интраназальное применение препарата в дозе 6,4 мг в течение 3 дней за 4 ч перед экспериментальным инфицированием в 87 % случаях предупреждает развитие гриппозной инфекции [28]. Профилактическое применение 1107 добровольцами занамивира (10 мг, один раз в день) в течение 4-х недель в сезон эпидемий гриппа в виде порошка, вдыхаемого через рот, уменьшает количество лабораторно подтвержденных случаев заболевания гриппом на 67 % и количество случаев заболеваний с ознобом и лихорадкой на 84 % [29]. Хорошие результаты были получены и при лечении гриппозной инфекции. Мультицентровые испытания аэрозольной формы занамивира на 417 пациентах с гриппом выявили уменьшение времени проявления основных симптомов заболевания на 1 день [30], а рандомизированные испытания занамивира в

виде спрея для интраназального введения (6,4 мг) или ингаляции (10 мг) 2 или 4 раза в день, в течение 5 дней, проведенные на 1182 пациентах, привели к сокращению проявления основных симптомов заболевания в среднем на 1 – 1,5 дня, если лечение занамивиром было начато в течение 30 ч со времени начала заболевания [31]. Применение занамивира для лечения пациентов, относящихся к категории повышенного риска, уменьшило время проявления симптомов заболевания на 2,5 дня и снизило количество осложнений на 43 % [32], а среди пациентов, страдающих хроническими заболеваниями легких, в том числе бронхиальной астмой, — на 1,5 дня и 58 % соответственно [33].

Попытка оценить эффективность занамивира с помощью мета-анализа проведена в обзоре [34]. Были суммированы данные 24 клинических испытаний препарата. Оказалось, что лечение занамивиром сокращает время проявления симптомов заболевания в среднем на 1 день, а его профилактическое применение позволяет снизить уровень заболеваемости на 70 – 90 % в зависимости от схемы применения и возраста пациентов.

Клиническое изучение занамивира показало, что он малотоксичен и не вызывает серьезных побочных эффектов [33, 34]. Вследствие низкой всасываемости занамивира (меньше 5 %), обусловленной наличием у него заряженной гуанидиновой группировки, он эффективен и используется в форме аэрозольной ингаляции или интраназального спрея, что обеспечивает его доставку к месту непосредственной репликации вируса в клетках респираторного тракта. Однако это может ограничивать его использование среди людей пожилого возраста и детей, имеющих проблемы с дыханием препарата из-за дискомфорта в носоглоточной полости. Кроме того, существует опасения возможности развития спазма у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, хотя клинические испытания, проведенные среди этой группы людей, показали хорошую переносимость препарата.

В связи с вышеизложенным компании Gilead Science (США, Калифорния) и F. Hoffman-La Roche (Швейцария, Базель) инициировали исследования по поиску других ингибиторов нейраминидазы, которые были бы эффективны при системном применении. Предполагалось также, что такие препараты будут особенно эффективны в отношении высоковирулентных штаммов вируса гриппа, которые попадают в кровеносное русло и инфицируют клетки за пределами респираторного тракта. В результате синтеза и изучения большого количества ингибиторов нейраминидазы был отобран один, обладающий сходной с занамивиром противовирусной активностью и получивший рабочее название GS 4071. Структурный анализ выявил наличие у этого вещества такой же как у занамивира отрицательно заряженной карбоксильной группировки, связывающейся с положительно заряженными аминокислотами активного сайта нейраминидазы. Такое взаимодействие вызывает стереохимические изменения в активном сайте фермента, что приводит к созданию в его расщелине нового гидрофобного кармана.

Этот карман является “якорем” для карбоновых и гидроксильных группировок GS 4071. Изучение вещества показало его высокую активность при ингибировании вирусной нейраминидазы в культуре клеток, однако изучение на животных выявило, что отрицательно заряженная карбоксильная группа делает его неспособным попадать из кишечного тракта в кровеносное русло. Проблему удалось решить путем замены отрицательно заряженной карбоксильной группы вещества на сложноэфирную. Полученное соединение (рабочее название GS 4104), запатентованное под названием озельтамивир (рисунок), всасывается в пищеварительном тракте и попадает в кровеносное русло (30 – 70 %), после чего в печени и крови оно превращается в активный метаболит GS 4071, который, ингибируя активность вирусной нейраминидазы, предотвращает распространение вируса в респираторном тракте. Изучение озельтамивира на животных выявило его активность при пероральном применении [35, 36].

Клинические испытания озельтамивира на добровольцах показали сравнимую с занамивиром его эффективность относительно гриппа А и В. Испытания, проведенные на 629 пациентах с использованием двойного “слепого” метода, показали, что лечение озельтамивиром (75 или 150 мг 2 раза в день в течение 5 дней), начатое в течение 36 ч после появления первых признаков заболевания, уменьшает время протекания заболевания на 30 % (2,9 дня). При этом было отмечено значительное снижение количества вторичных осложнений, таких как бронхиты и синуситы [35]. Данные клинических испытаний IMPACT на 1428 пациентах показали, что применение озельтамивира в дозе 75 мг 2 раза в день в течение 5 дней, начиная с 12 ч после появления первых признаков заболевания, ограничивает время заболевания 3,1 днями по сравнению с 5,3 днями в случае, если лечение начинали через 48 ч после появления первых признаков заболевания [36]. Мета-анализ клинических испытаний показал, что лечение озельтамивиром сокращает время проявления симптомов заболевания в среднем на 0,9 дня у детей до 12 лет и у людей в возрасте от 12 и до 65 лет и на 0,4 дня у людей старше 65 лет или страдающих различными хроническими заболеваниями [34], профилактическое применение озельтамивира, как и в случае с занамивиром, позволило снизить уровень заболеваемости на 70 – 90 % в зависимости от схемы применения и возраста пациентов [33]. Все клинические испытания озельтамивира показали его хорошую переносимость, однако иногда наблюдались побочные эффекты в виде кратковременных нарушений функций желудочно-кишечного тракта [34].

При исследовании ингибиторов нейраминидазы большое внимание было уделено изучению возникновения к ним резистентности. В отличие от амантадина и ремантадина, резистентность к которым возникала после одного или двух пассажей, резистентные к ингибиторам нейраминидазы штаммы вируса гриппа были получены в культуре клеток и на животных моделях путем многократных пассажей в присутствии этих веществ. Изучение мутантных штаммов выявило нали-

чие мутаций в нейраминидазе и в активном сайте связывания гемагглютинаина вируса гриппа с сиаловой кислотой [37]. Трудность образования мутантов к нейраминидазным ингибиторам в культуре клеток позволяет полагать, что в естественных условиях они не будут широко распространены. Это отчасти подтверждается тем, что среди свыше 1000 клинических изолятов, собранных ВОЗ в различных частях мира в 1996 – 1999 гг. до применения ингибиторов нейраминидазы, не было обнаружено ни одного, изначально обладающего резистентностью к ним [38]. До сих пор не удалось получить доказательств возникновения и распространения вирусов, резистентных к ингибиторам нейраминидазы, при лечении заболевших в семьях и в закрытых коллективах среди остальных членов этого коллектива.

В настоящее время на стадии клинического изучения находится новый ингибитор нейраминидазы перамивир, который является производным циклопентана с отрицательно заряженной карбоксильной группой, положительно заряженной гуанидиновой группировкой, включая боковую липофильную цепь [39].

Занамивир, выпускаемый в виде аэрозольного спрея и капель, и озельтамивир, выпускаемый в виде капсул и суспензии, разрешены в США и Европе для лечения и профилактики гриппа. В России озельтамивир разрешен для лечения и профилактики гриппа у взрослых и детей старше 12 лет.

Арбидол

В настоящее время в России широкое распространение получил оригинальный отечественный препарат арбидол (рисунок). Препарат разработан коллективом авторов Центра по химии лекарственных средств — Всероссийского научно-исследовательского химико-фармацевтического института (Москва), научно-исследовательского института медицинской радиологии РАМН (Обнинск), Ленинградского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера и утвержден Фармакологическим Комитетом СССР для лечения и профилактики гриппа А и В для взрослых и детей [40, 41]. Препарат выпускается в виде таблеток по 100 мг для взрослых и по 50 мг для детей.

Изучение арбидола показало, что его терапевтический эффект обусловлен специфическим действием на вирусную репродукцию, иммуностимулирующим действием и способностью индуцировать интерферон [42 – 44]. Описанию и анализу свойств арбидола как иммуномодулятора, индуктора интерферона и антиоксиданта посвящена монография [44]. В обзоре мы остановимся подробнее на данных о вируспецифическом действии арбидола.

В опытах *in vitro* и *in vivo* показано, что арбидол ингибирует размножение вирусов гриппа А и В в культуре клеток и у мышей [45 – 47]. Изучение действия арбидола на различные стадии вирусной репродукции показало, что он действует на ее ранние стадии, ингибируя слияние липидной оболочки вируса с мембранами эндосом [47 – 49]. Данный процесс индуцируется конформационными изменениями поверхностного

белка вируса гриппа гемагглютинаина, происходящими при низком рН и приводящими его в состояние, способное вызывать слияние мембран. Опыты по изучению полученных путем многократных пассажей в культуре клеток в присутствии препарата арбидолрезистентных мутантов, а также конформационных изменений их гемагглютининов с использованием моноклональных антител показали, что арбидол меняет конформацию гемагглютинаина, оказывая стабилизирующее влияние на него и, таким образом, препятствуя переходу его в активное состояние, которое обеспечивает его способность индуцировать слияние мембран. Эти данные подтвердились при определении последовательности нуклеотидов арбидолрезистентных мутантов, у которых были найдены мутации только в гене, кодирующем гемагглютинин [50].

Клинические испытания терапевтической и профилактической эффективности арбидола были проведены в периоды эпидемических вспышек гриппа с 1983 по 1990 годы и охватывали контингент общей численностью около 9 тысяч взрослых пациентов и свыше 500 детей. Результаты данных испытаний показали высокий эффект арбидола при лечении больных гриппом А и В. Так, применение арбидола в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 3-х дней приводит к сокращению средней продолжительности заболевания на 1,7 – 2,65 дня, а времени проявления таких симптомов как головная боль, кашель, озноб, насморк, слабость на 1,4 – 2,3 дня [51]. Было отмечено отсутствие осложнений у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями при применении арбидола [51].

Хорошие результаты получены и при клинических испытаниях арбидола среди детей. Эффективность 5-дневного курса арбидола (10 мг/кг массы тела в 3 приема) при ОРВИ у детей составила 84,8 %; при этом имело место достоверное сокращение лихорадочного периода и интоксикации, продолжительности симптомов ларинготрахеита. Наблюдалось также сокращение периода выделения вирусного антигена из носоглотки [52].

Высокая эффективность арбидола установлена также и при профилактике гриппозной инфекции. При применении арбидола внутрь в дозе 200 мг один раз в день в течение 10 – 14 дней в очагах инфекции (семья, больничная палата и т.д.) в период эпидемической вспышки вируса гриппа В число заболевших сократилось на 86,3 % [51]. В период смешанной эпидемической вспышки гриппа А [H3N2] и В в организованных коллективах арбидол также оказывал профилактический эффект, который зависел от схемы применения препарата и был наиболее высоким при применении его по 100 мг 2 раза в неделю. Индекс эффективности (ИЭ-количество заболевших на 100 человек, принимавших плацебо/ количество заболевших на 100 человек, принимавших препарат) арбидола в данных испытаниях составил 3,12. Профилактический курс арбидола в таких же коллективах во время эпидемических вспышек гриппа, вызванного вирусами гриппа А H3N2 и H1N1, был наиболее эффективен у непривитых против гриппа лиц (ИЭ = 2,5) по сравнению с ра-

нее привитыми (ИЭ = 1,3). После окончания курса профилактического приема арбидола не наблюдалось увеличения числа заболевших, в то время как прекращение применения ремантадина приводило к резкому подъему заболеваемости гриппом. Через 10 дней после окончания профилактического применения курса арбидола ИЭ его составил 5,16, в то время как для ремантадина он не превышал 1,0 [51, 53]

Профилактическое применение арбидола у детей в период эпидемических вспышек гриппа было также высокоэффективно. Исследования, проведенные в институте вирусологии им. Ивановского [54, 55], показали, что при применении арбидола по 50 мг 3 раза в неделю в течение 5 недель независимо от этиологии ОРВИ ИЭ составляет 2,05. Важно отметить, что у детей, получавших арбидол, ОРВИ в случае их возникновения протекали легко, без повышения температуры, были на 2 – 3 дня короче, чем в контрольной группе, причем клинические симптомы ограничивались в основном ринитом и гиперимией слизистой оболочки. В ходе другого рандомизированного плацебо-контролируемого испытания, проведенного институтом им. Пастера у 155 детей в 1995 г., было показано, что применение арбидола по 50 мг 2 раза в неделю, начиная за 2 недели до пика заболеваемостью гриппом В в течение 3 недель, приводит к сокращению периода заболевания на 1,8 – 3,5 дней, а сама заболеваемость снижается в 1,2 – 4 раза в зависимости от возраста пациентов [56].

Отсутствие у арбидола тератогенного и эмбриотоксического действия [44, 57], высокая эффективность препарата на модели гриппозной пневмонии у беременных мышей и его положительное влияние на их потомство позволили рекомендовать арбидол для профилактики и лечения гриппозной инфекции у беременных [58].

Все клинические испытания арбидола, проводившиеся в течение нескольких лет на более чем 10000 пациентах, свидетельствуют о том, что арбидол хорошо переносится больными. Не было выявлено побочных эффектов, кроме индивидуальной непереносимости, которая наблюдалась в виде изжоги у одного добровольца. У детей также не отмечено побочных эффектов [44, 57].

Путем многократных пассажей в культурах клеток куриных фибробластов и МДСК в присутствии препарата были получены арбидолрезистентные штаммы. Определение последовательностей их генов выявило мутации в гене гемагглютинаина [50]. До настоящего времени не удалось выделить штамма вируса гриппа, устойчивого к арбидолу у животных и у пациентов. Трудность формирования арбидолрезистентных мутантов *in vitro* дает возможность полагать, что, по аналогии с ингибиторами нейраминидазы, такие штаммы не будут широко распространены в естественных условиях.

Несмотря на то, что прошло уже 100 лет с открытия вируса гриппа и начала его тщательного изучения и около 50 лет после разработки первой противогриппозной вакцины, грипп все еще остается серьезным и

плохо контролируемым заболеванием. Изучение огромного количества химических соединений привело к созданию нескольких препаратов, которые в настоящее время используются для лечения и профилактики гриппа. К наиболее изученным и широко применяемым относятся препараты адамантанового ряда амантадин и ремантадин, ингибиторы нейраминидазы занамивир и озельтамивир и оригинальный препарат из группы индола арбидол, получающий все большее распространение в России. Анализ данных клинических испытаний позволяет сделать вывод о том, что эти три группы препаратов сопоставимы по своей эффективности. К недостаткам амантадина и ремантадина относится их неэффективность в отношении заболеваний, вызванных вирусом гриппа В, удельный вес которых может достигать 20 % от общей структуры заболеваемости гриппом, быстрое возникновение резистентных штаммов к ним и наличие серьезных побочных эффектов. Занамивир и озельтамивир эффективны в отношении вирусов гриппа А и В. Хотя имеются сообщения о выделении штаммов, резистентных к ним, на сегодняшний день такие случаи очень редки. Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме этих препаратов, незначительны в виде возможности возникновения дискомфорта в носоглотке при вдыхании занамивира и легких приступов тошноты или рвоты, наблюдаемых примерно у 7 % пациентов при приеме озельтамивира. Основным ограничением для широкого использования ингибиторов нейраминидазы является их высокая стоимость, в 10 – 15 раз превышающая стоимость лечения амантадином и ремантадином. Арбидол, также как занамивир и озельтамивир, эффективен в отношении вирусов гриппа А и В, при его приеме не обнаружено побочных эффектов. До настоящего времени не обнаружены штаммы, резистентные к арбидолу, и трудность формирования таких штаммов в культуре клеток дает основание полагать, что даже в случае их появления, они не будут широко распространены. Широкий спектр биологической активности арбидола, сочетание вирусспецифического действия с интерферонидуцирующим, иммуномодулирующим и антиоксидантными свойствами делают этот препарат весьма перспективным для лечения и профилактики гриппозной инфекции. В пользу этого свидетельствует способность арбидола предупреждать развитие внутрибольничных суперинфекций и вторичных осложнений, которые наблюдаются при приеме амантадина и ремантадина.

При назначении того или иного препарата для лечения или профилактики гриппа необходимо учитывать широту спектра действия препарата, его побочные эффекты, возраст и состояние пациента, простоту в применении, стоимость курса лечения, что требует постоянного расширения наших знаний об уже известных их свойствах и получения новых сведений о них. Большой интерес могут представлять сравнительные клинические испытания и комбинированное применение противогриппозных препаратов с различным механизмом действия. Поскольку грипп составляет только определенный процент в общей структуре ОРВИ и ча-

сто имеет сходные с ними клинические симптомы, несомненно актуальными являются поиск и разработка препаратов, обладающих широким спектром действия в отношении других ОРВИ. Начатое лечение препаратами, активными только в отношении вируса гриппа, должно быть продолжено только после лабораторного подтверждения диагноза. В заключение считаем необходимым подчеркнуть, что при возникновении пандемии, вызванной новым штаммом вируса гриппа, вакцина к которому еще не существует, или при угрозе биотеррористической атаки с использованием высокопатогенных штаммов вируса гриппа следует иметь достаточное количество противогриппозных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Morb Mortal Wkly Rep., 48, 1 – 28 (1999).
2. В. Учайкин, *Медицинская газета*, 10 (1997).
3. Э. Кильбурн, *Вирусы гриппа и грипп*, Медицина, Москва (1978), сс. 309 – 351.
4. L. Kaiser, R. Couch, G. Galasso, et al., *Antiviral Res.*, **42**(3), 149 – 176 (1999).
5. J. De Jong, E. Claas, A. Osterhaus, et al., *Nature*, **389**(6651), 554 (1997).
6. M. Peiris, K. Yuen, C. Leung, et al., *Lancet*, **354**(9182), 916 – 917 (1999).
7. T. Tran, T. Nguyen, T. Nguyen, et al., *N. Eng. J. Med.*, **350**, 1179 – 1188 (2004).
8. F. Ruben, *Inf. Dis. Clin. North Am.*, **4**, 1 – 10 (1990).
9. Т. Бектимиров, *Бюл. вакцинация*, **27**, 1 – 5 (2003).
10. R. Lamb, C. Lai and P. Chopin, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, **78**(7), 4170 – 4174 (1981).
11. A. Hay, in: *Antiviral Drug Resistance*, D. Richman (ed.), John Willey and Sons Ltd, Chichester, UK (1996), pp. 44 – 58.
12. W. Davies, R. Grunert, R. Haff, et al., *Science*, **144**, 862 – 863 (1964).
13. A. Smorodintsev, D. Zlydnikov, A. Kiseleva, et al., *J. Am. Med. Ass.*, **213**(9), 1448 – 1454 (1970).
14. T. Jefferson, V. Demicheli, J. Deeks et al, in: *The Cochraine Library*, Issue 1, John Willey & Sons Ltd, Chichester, UK (2004).
15. F. Marra, C. Marra and H. Stiver, *Can. Resp. J.*, **10**, 381 – 388 (2003).
16. F. Hayden, R. Belshe, R. Clover et al, *N. Eng. J. Med.*, **281**, 579 – 584 (1989).
17. R. Belshe, B. Burk, F. Newman et al., *J. Inf. Dis.*, **159**(3), 430 – 435 (1989).
18. K. Nicholson and M. Wiselka, *Br. Med. J.*, **302**(6774), 425 – 426 (1991).
19. L. Van Voris, R. Betts, F. Hayden, et al., *J. Am. Med. Ass.*, **245**(11), 1128 – 1131 (1981).
20. R. Dolin, R. Reichman, H. Madore, et al, *N. Eng. J. Med.*, **307**, 580 – 584 (1982).
21. V. Horadam, J. Sharp, J. Smilack, *Annals Int. Med.*, **94**, 454 – 458 (1981).
22. R. Tominack, R. Willis, L. Gustavson, et al., *Antim. Agents Chem.*, **32**(3), 1813 – 1819 (1988).
23. P. Palese and J. Shulman, in: *Chemoprophylaxis and virus infections of the respiratory tract*, Vol. 1, J. S. Oxford(ed), CRC Press, Cleveland (1977), pp. 189 – 205.
24. M. von Itzstein, W-Y Wu, G. Kok, et al., *Nature*, **363**(6428), 418 – 423 (1993).
25. J. Woods, R. Bethell, J. Coates, et al., *Antim. Agents Chem.*, **37**(3), 1473 – 1479 (1993).
26. D. Ryan, J. Ticehurst, M. Dempsey, et al., *Antim. Agents Chem.*, **38**(4), 2270 – 2275 (1994).
27. F. Hayden, A. Osterhaus, J. Treanor, et al., *N. Eng. J. Med.*, **337**, 874 – 880 (1997).
28. D. Calfee, A. Preng, E. Hussey, et al., *Antivir. Ther.*, **4**(3), 143 – 149 (1999).
29. A. Monto, D. Robinson, L. Herlocher, et al., *J. Am. Med. Ass.*, **282**(1), 31 – 35 (1999).
30. The MIST Study Group, *Lancet*, **352**, 1877 – 1881 (1998).
31. A. Monto, D. Fleming and D. Henry, *J. Infect Dis.*, **180**(2), 254 – 261 (1999).
32. J. Lazelari, K. Champion, O. Keene, et al., *Arch. Int. Med.*, **161**, 212 – 217 (2001).
33. K. Murphy, A. Eivindson, K. Paukens, et al., *Clin. Drug Invest.*, **20**, 337 – 349 (2000).
34. N. Cooper, A. Sutton, K. Abrams, et al., *Br. Med. J.*, **326**(7401), 1235 (2003).
35. J. Treanor, F. Hayden, P. Vrooman, et al., *J. Am. Med. Ass.*, **283**(8), 1016 – 1024 (2000).
36. F. Aoki, M. Macleod, P. Paggiaro, et al., *Antim. Agents Chem.*, **51**(1), 123 – 129 (2003).
37. D. Mendel and R. Sidwell, *Drug Resist. Updates*, **1**, 184 – 189 (1998).
38. J. McKimm-Breshkin, T. Trivedi, A. Hampson, et al., *Antim. Agents Chem.*, **47**(7), 2264 – 2272 (2003).
39. D. Smee and R. Sidwell, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **1**, 859 – 869 (2002).
40. Патент РФ № 2033156, *Бюл. изобрет.*, № 11 (1995).
41. Патент РФ № 2008004, *Бюл. изобрет.*, № 4 (1994).
42. R. Glushkov, *Drug of the Future*, **17**, 1079 – 1081 (1992).
43. Т. А. Гуськова, *Тез. докл. II Российского Национального Конгресса “Человек и лекарство”*, Москва (1995), с. 188.
44. Т. А. Гуськова и Р. Г. Глушков, *Арбидол – иммуномодулятор, индуктор интерферона, антиоксидант*, ИЦМИ “Тимотек”, Москва (1999).
45. I. S. Nikolaeva and T. A. Guskova, *Abstrs. of 18-th International Congress of Chemotherapy*, Stockholm, Sweden (1993), Abstr. 190.
46. Т. А. Гуськова, I. S. Nikolaeva and N. G. Zacharova, *Abstrs. of 9-th Mediterranean Congress of Chemotherapy*, Athens, Greece (1994), Abst. 82.
47. И. А. Ленева, Н. И. Фадеева, И. Т. Федякина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **28**(9), 4 – 8 (1994).
48. Р. Г. Глушков, Н. И. Фадеева, И. А. Ленева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **26**(2), 8 – 15 (1992).
49. Н. И. Фадеева, И. А. Ленева, Е. К. Панишева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **26**(9), 9 – 11 (1992).
50. I. Leneva and A. Hay, *Abstrs. of 12-th Congress of Virology*, Paris (2002), Abs. 1077.
51. О. И. Кубарь, *Тез. докл. конференции, посвященной Актовому дню Санкт-Петербургского Института им. Пастера*, С.-Петербург (1993), сс. 9 – 11.
52. Л. В. Феклисова, В. М. Шебекова, А. Н. Слепушкин и др., *Новые лекарственные препараты*, **3**, 19 – 22 (1995).
53. Н. П. Обросова-Серова, Е. Н. Бурцева, И. М. Невский и др., *Вопросы вирусол.*, **5**, 380 – 381 (1991).
54. E. Burtseva, A. Beljaev, A. Sominina, et al., *Abstrs. of 3-th Asia-Pasific Congress Medical Virology*, Beijing, China (1994).
55. А. А. Беляев, Е. И. Бурцева, А. Е. Слепушкин и др., *Вестник РАМН*, **4**, 34 – 37 (1996).
56. О. И. Кубарь, Л. А. Степанова, Л. С. Сафонова и др., *Тез. докл. IV Российского Национального Конгресса “Человек и лекарство”*, Москва (1997), с. 269.
57. Т. А. Гуськова, *Токсикология лекарственных средств*, “Русский врач”, Москва (2003), с. 103.
58. Т. А. Guskova and L. Krilova, *The Can. J. Inf. Dis.*, **6**, 456 (1995).

Поступила 15.06.04.