

В ФОКУСЕ: ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРОТИВОГРИППОЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Ежегодно во время эпидемий гриппа в мире заболевают до 5 млн, а умирают до 500 тыс. человек. В настоящее время известно около 142 возбудителей острых респираторных вирусных инфекций — ОРВИ (в том числе вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы), которые обуславливают более или менее клинически сопоставимую симптоматику в виде повышенной температуры тела, озноба, головной боли, общего недомогания, а также поражения дыхательной системы (ринит, фарингит, тонзиллит, ларинготрахеит, бронхит). При гриппе и ОРВИ могут возникать такие осложнения, как бактериальный синусит, отит и пневмония [1, 2].

Противовирусные препараты прямо или опосредованно воздействуют на те или иные стадии жизненного цикла вирусов и помогают избежать развития осложнений

БЛОКАТОРЫ M_2 -КАНАЛОВ

Блокаторы M_2 -каналов (адамантаны) амантадин и римантадин активны только в отношении вируса гриппа А [3].

Противовирусный эффект амантадина и римантадина реализуется путем блокирования ионных M_2 -каналов вируса гриппа А, в связи с чем нарушается его способность проникать в клетки и высвободить рибонуклеопротеид. Тем самым ингибируется важнейшая стадия репликации вирусов. Амантадин оказывает дофаминергическое действие, благодаря которому его можно применять при паркинсонизме. Адамантаны используют для лечения гриппа, вызванного вирусом А, а также с целью профилактики гриппа (если эпидемия вызвана вирусом А).

Обратной стороной высокой специфичности всех этиотропных химиопрепаратов является вероятность формирования резистентности, то есть устойчивости к препаратам. Результаты недавних проведенных исследований клинических изолятов показали, что за последние 2–3 года количество штаммов вируса гриппа А, резистентных к препаратам адамантинового ряда, чрезвычайно возросло в мире, достигая в некоторых странах 90% [1].

Противопоказаниями к применению данных препаратов является гиперчувствительность к амантадину или римантадину, а также период кормления грудью.

При применении адамантинов возможны такие нежелательные реакции со стороны пищеварительного тракта, как боль в животе, нарушение аппетита, тошнота. Со стороны ЦНС при применении амантадина (у 14% пациентов), римантадина (у 3–6%) возможны сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, раздражительность, парестезии, тремор, судорог. Что касается лекарственных взаимодействий, то амантадин и римантадин ослабляют действие противоэпилептических препаратов. Нейротоксические эффекты амантадина усиливаются при сочетании с антихолинергическими и антигистаминными препаратами, антидепрессантами, производными фенотиазина, алкоголем. Амантадин усиливает действие леводопы и психостимуляторов.

Гидрохлоротиазид, триамтерен, хинин, хинидин и котримоксазол замедляют почечную экскрецию амантадина и могут повышать его токсичность. Адсорбенты, вяжущие и обволакивающие средства уменьшают всасывание римантадина в пищева-

тельном тракте. Циметидин ингибирует метаболизм римантадина в печени и может повышать его концентрацию в крови.

Амантадин и римантадин не влияют на выработку антител и не снижают эффективность вакцинации [3].

ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ

Нейраминидаза (сиалидаза) — один из основных ферментов, участвующих в репликации вирусов гриппа А и В. При ее ингибировании нарушается способность вирусов проникать в здоровые клетки, замедляется выход вирионов из инфицированной клетки и уменьшается их устойчивость к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей, вследствие чего тормозится дальнейшее распространение вируса в организме. Кроме того, ингибиторы нейраминидазы уменьшают продукцию некоторых цитокинов, препятствуя развитию местной воспалительной реакции и ослабляя системные проявления вирусной инфекции (лихорадка и др.) [3].

Ингибиторы нейраминидазы (оселтамивир и занамивир) активны в отношении вирусов гриппа А и В и применяются для лечения гриппа, вызванного соответственно вирусами А и В. Однако если в 2001 г. частота резистентных штаммов вируса гриппа А к оселтамивиру не превышала 0,32% у взрослых и 4,1% у детей, то в сезоне 2007–2008 гг. эксперты подразделения ВОЗ сообщали о развившейся резистентности к оселтамивиру и занамивиру в 64% случаев в различных странах мира [4, 5].

При применении занамивира возможны такие нежелательные реакции, как бронхоспазм (у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивным бронхитом), головная боль, головокружение, синусит. В свою очередь оселтамивир может вызывать нежелательные реакции со стороны пищеварительного тракта (боль в животе, тошноту, рвоту, диарею) и ЦНС (головную боль, головокружение, бессонницу, общую слабость, а также заложенность носа, боль в горле, кашель).

Противопоказаниями к применению являются гиперчувствительность к занамивиру или оселтамивиру, а также тяжелая почечная недостаточность (оселтамивир).

Данные о взаимодействии занамивира и оселтамивира с другими ЛС отсутствуют. Оба препарата не влияют на выработку антител и не снижают эффективность профилактической вакцинации [3].

УМИФЕНОВИР И ИМИДАЗОЛИЛЭТАНАМИД ПЕНТАНДИОВОЙ КИСЛОТЫ

Умифеновир является препаратом группы индолов. Он действует на вирусы гриппа А и В (в том числе H5N1, сезонный H3N2, пандемический H1N1), РС-вирус, вирусы парагриппа, адено- и коронавирусы [6].

Сохраняет активность *in vitro* в отношении штаммов вируса гриппа, устойчивых к адамантанам и ингибиторам нейраминидазы.

Механизм противовирусного действия точно не установлен. Полагают, что препарат препятствует слиянию липидной оболочки вируса с клеточными мембранами. На основании информации о том, что умифеновир обладает интерферониндуцирующими и иммуномодулирующими свойствами, а также усиливает фагоцитарную функцию макрофагов, его относят к группе индукторов интерферона. Умифеновир применяют для лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусами А и В.

При применении препарата возможны аллергические реакции: сыпь, крапивница и др. Противопоказаниями к использованию является аллергическая реакция на умифеновир, а также возраст до 2 лет. Данные о взаимодействии умифеновира с другими ЛС отсутствуют.

Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты действует на вирусы гриппа А и В (в том числе H5N1, сезонный H3N2, пандемический H1N1), РС-вирус, вирусы парагриппа и аденовирусы. Противовирусное действие препарата заключается в уменьшении репродукции вируса на этапе ядерной фазы, задержке миграции вновь синтезированного нуклеопротеида из цитоплазмы в ядро.

Согласно данным сравнительного анализа результатов лечения имидазолилэтанамидом пентандиовой кислоты и умифеновиром, их эффективность при гриппе в целом сопоставима, однако отсутствие осложнений в группе имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты, а также меньшая продолжительность таких значимых симптомов, как лихорадка, головокружение, слабость и кашель, могут свидетельствовать о лучшем лечебном эффекте имидазолилэтанамида на фоне хорошей переносимости [7].

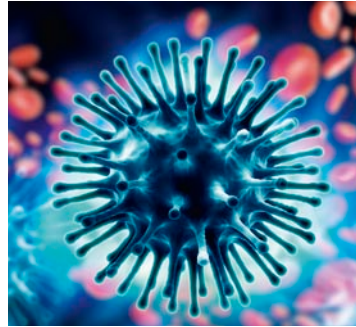
ИНОЗИН ПРАНОБЕКС

В настоящее время широкое применение в терапии различных вирусных заболеваний, в том числе, ОРВИ, нашел инозин пранобекс - препарат с комбинированным иммуномодулирующим и противовирусным действием. Инозин пранобекс — синтетический препарат, состоящий из инозина, пара-ацетиламинобензойной кислоты и М,М-диметиламино-2-пропанола в соотношении 1:3:3. Иммуномодулирующее действие данного средства обусловлено влиянием на функции Т лимфоцитов: инозин пранобекс ускоряет их дифференцировку, усиливает пролиферацию, повышает функциональную активность цитотоксических Т лимфоцитов. За счет активации Т-хелперов увеличивается продукция антител В-лимфоцитами. Кроме того, инозин пранобекс усиливает фагоцитарную активность макрофагов, нормализует продукцию интерлейкинов и интерферона [8].

В опытах *in vivo* и *in vitro* доказано противовирусное действие инозина пранобекса, в том числе в отношении вирусов гриппа и парагриппа. Противовирусный эффект препарата обусловлен подавлением репликации вирусной РНК и биосинтеза вирусных белков [9, 10].

Благодаря иммуномодулирующему действию, изопринозин пранобекс эффективен не только в первые часы развития заболевания, но и в последующий период. Эффективность действия препарата может снижать иммунодепрессанты.

Инозин пранобекс относится к малотоксичным веществам и может быть использован у детей [11]. В Украине препарат назначают детям в возрасте старше 1 года.



Побочные эффекты при применении препарата (головная боль, тяжесть в области желудка, приливы жара) проявляются крайне редко. Может временно повышаться активность трансаминаз и щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови. Противопоказаниями к назначению являются повы-

Противовирусные препараты прямо или опосредованно воздействуют на те или иные стадии жизненного цикла вирусов и помогают избежать развития осложнений

шенная чувствительность к компонентам препарата, острый приступ подагры, гиперурикемия, мочекаменная болезнь, хроническая почечная недостаточность. В период беременности и кормления грудью применение препарата не рекомендовано [9].

ИНТЕРФЕРОНЫ/ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНОВ

В последние годы в арсенале клиницистов появились новые ЛП для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ — индукторы интерферонов.

Как известно, сами интерфероны (ИФН) являются медиаторами иммунитета (цитокинами), обладающими универсально широким спектром биологической активности, в частности антивирусным и иммуномодулирующим эффектом. Система ИФН существует во всех клетках организма; при проникновении в клетку любого вируса в ней вырабатываются ИФН, подавляющие вирусную репликацию и блокируя синтез вирусспецифических белков [12].

Наиболее детально изучены взаимоотношения системы ИФН с вирусами гриппа. Последние обладают способностью угнетать выработку ИФН инфицированными клетками, что способствует быстрому прогрессированию инфекции. Обнаружено также подавление защитного действия ИФН при РС-инфекции. Указанные факты послужили основанием для использования препаратов ИФН в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ, а впоследствии — для применения с этой целью индукторов ИФН (тилорона, натрия рибонуклеата и умифеновира). Индукторы ИФН вызывают пролонгированную продукцию эндогенного ИФН в физиологических дозах, достаточных для достижения терапевтического и профилактического эффекта.

В то же время следует отметить, что клиническое значение индукторов ИФН в лечении и профилактике ОРВИ до настоящего времени не определено ввиду непостоянства эффекта в плацебо-контролируемых исследованиях. По-видимому, их применение наиболее показано невакцинированным лицам в предэпидемический период в качестве дополнения к химиофилактике блокаторами M₂-каналов или ингибиторами нейраминидазы (либо при их непереносимости) у пациентов с факторами риска развития осложнений (иммуносупрессия, сахарный диабет, сердечно-сосудистые и хронические легочные заболевания) [5].

Подготовила Александра Демецкая, канд. биол. наук

Список литературы находится в редакции