

Галегов Г.А., Андропова В.Л., Колобухина Л.В., Львов Н.Д.

Специфическая лекарственная терапия распространённых и социально значимых вирусных инфекций человека

ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Министерства здравоохранения РФ

В настоящей статье излагаются главные достижения специфической лекарственной терапии социально значимых вирусных инфекций человека, имеющих глобальное распространение. В статье представлены материалы, отражающие международные стандарты лечения гриппозной инфекции человека, вирусных гепатитов, герпесвирусной, цитомегаловирусной и ВИЧ-инфекции. Перечень специфических лекарственных препаратов во многом отражает возрастающие возможности создания новых химических структур и внедрения их в медицинскую практику. В статье представлены и достижения отечественных специалистов, принимавших и принимающих участие в разработке и применении специфических противовирусных лекарственных средств.

Ключевые слова: *противовирусные препараты, механизмы действия, международные стандарты лечения, грипп, острое респираторное заболевание, гепатит В, гепатит С, вирус иммунодефицита человека, поксвирус.*

Galegov G.A., Andronova V.L., Kolobukhina L.V., Lvov N.D.

Specific and effective drug therapy for widely distributed viral infections of humans

D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Russian Ministry of public health

The main achievements of specific drug therapy for widely distributed in the world viral infections are reviewed. Molecular mechanisms and international standards for treatment of influenza, severe respiratory viral infections, hepatitis B, hepatitis C, herpes I / II-type, cytomegalovirus and HIV-infection are described in detail. As noticed growing list of rationally-based new chemicals is very perspective for medical practice. Role of Russian researchers in development of specific antiviral drugs is shown as well.

Ключевые слова: *antiviral drugs, mechanisms of action, international standards of treatment, influenza, severe respiratory disease, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus, poxvirus.*

Колоссальный ущерб, который наносят вирусные инфекции человечеству по своей значимости, безусловно, сравним с такими глобальными формами патологии, как сердечнососудистые и онкологические заболевания. Разработкам противовирусных лекарственных средств и, в первую очередь, – специфических (этиотропных химиотерапевтических) в промышленно развитых странах уделяется пристальное внимание на протяжении уже более, чем 50 лет. И несмотря на сравнительно небольшое количество специфических противовирусных препаратов, ввод в практику нового противовирусного лекарства является большим и важным событием, фактором наступления науки на вирусные инфекции человека. Совершенно очевидно, что в борьбе с вирусными инфекциями этиотропные лекарственные средства, каждое из которых действует на определенный этап репродукции вирусов, наряду с вакцинами, интерфероном и его индукторами, играют очень важную роль. На сегодня, как мы указывали, медицина располагает сравнительно небольшим кругом высокоспецифичных противовирусных лекарств (химиопрепаратов), получивших международное признание. Это особенно наглядно проявляется при сравнении с этиотропными лекарственными средствами антибактериальной направленности. Такое состояние определяется, во-первых, особенностями репродукции вирусов – их облигатным внутриклеточным паразитизмом, и поэтому, во-вторых, – необычайно сложным наукоёмким процессом создания высокоэффективного противовирусного лекарства, обладающего безопасностью для организма человека.

Вместе с тем, современные достижения в области химиотерапии вирусных инфекций совершенно очевидны в системе борьбы с вирусными инфекциями человека. Такие возможности из пятилетия в пятилетие постоянно возрастают.

Опыт показывает, что специфическое противовирусное лекарственное средство, применяемое в медицинской практике и получившее международное признание, обязательно отвечает двум требованиям. Во-первых, оно действует только на определенный этап репродукции вируса, этот эффект должен иметь строго избирательный характер. Повреждение того или иного этапа репродукции вируса не должно затрагивать процесс жизнедеятельности клеток, органов и целостного организма, теоретически не обладать побочными действиями. Например, первичное повреждение синтеза вирусных нуклеиновых кислот должно быть строго избирательным и не сопровождаться ингибированием синтеза собственно клеточных нуклеиновых кислот. Безопасность и переносимость лекарства определяется таким свойством противовирусного вещества. Во-вторых, соединение с такими уникальными свойствами должно обладать оптимальной биодоступностью, фармакокинетическими свойствами в ходе его применения с медицинскими целями. Его концентрация в крови и даже в клеточных системах и органах, пораженных той или иной вирусной инфекцией, должна достоверно превышать ту концентрацию препарата, которая обеспечивает выраженный противовирусный эффект в опытах *in vitro*. И такая концентрация должна поддерживаться постоянно в организме пациента в процессе всего курса применения препарата. Оптимальная концентрация противовирусного лекарства очень важна для предотвращения развития явления лекарственной устойчивости, обусловленного формированием мутантной вирусной популяции, резистентной к изучаемому препарату. Поэтому важно в процессе как доклинического, так и клинического исследования препарата сформировать оптимальную схему его применения.

И ещё одно важное положение: создание противовирусного лекарства непосредственно зависит от объективности методов оценки противовирусного действия, всё более возрастающих достижений молекулярной вирусологии и неограниченных возможностей органической химии. Именно на такой основе как в международной практике, так и в нашей стране в различные годы формировался системный подход в лечении заболеваний, имеющих вирусную этиологию (В.И. Покровский, В.В. Малеев, В.М. Жданов, Д.Н. Лыдников, В.Ф. Крылов, Н.А. Малышев, С.Г. Чешик, И.В. Шахгильдян, Д.К. Львов, Ф.И. Ершов, В.В. Покровский, В.И. Вотяков, Г.А. Галегов, В.В. Малиновская, М.К. Индулен, М.Ю. Лидак, О.И. Киселев).

Лекарственная терапия гриппа и ОРЗ.

В настоящее время, и в предстоящем обозримом периоде лекарственная терапия гриппа, как самого массового инфекционного заболевания, ограничивается сравнительно небольшим числом специфических лекарственных препаратов. Наибольшую значимость и распространение получили лекарства, являющиеся ингибиторами нейраминидазы вирусов гриппа А и В. Это препараты раннего противогриппозного действия, так как именно с функцией вирусной нейраминидазы связаны инициаторные механизмы гриппозной А и В инфекции – фиксации вируса на клеточной поверхности и последующее проникновение вируса гриппа в восприимчивую клетку, процесс интернализации вируса. Препараты с такой противогриппозной направленностью обоснованно получили рекомендацию Всемирной Организации Здравоохранения, получив международную известность и признание. Таковыми являются озельтамивир (тамифлю), занамивир (реленза), а также внедряемый в медицинскую практику перанавир. Озельтамивир при пероральном применении и занамивир при аэрозольно-ингаляционном применении должны употребляться в самом начале заболевания. При таких условиях их терапевтическая эффективность возрастает. Терапевтический эффект выражается в достоверном (на несколько сут.) снижении тяжести течения гриппа, сокращении периода лихорадочных реакций, снижении выраженности катаральных явлений, в сокращении периода интоксикации, снижении уровня репродукции вируса гриппа на основании его детекции в носовом отделяемом и в смывах [13, 14, 20].

Английские вирусологи, в отдельных случаях, анализируя клинический материал, обнаружили явление лекарственной устойчивости, например, к озельтамивиру. На молекулярном уровне было установлено, что резистентность к озельтамивиру определяется аминокислотной заменой Н274У в белке нейраминидазы. Штаммы пандемического гриппа А (Н1N1) pdm09 и высоковирулентного гриппа А (Н5N1) птиц, содержащие эту мутацию, обладали более, чем в 50 раз, сниженной чувствительностью к озельтамивиру по сравнению с вирусами дикого типа, содержащими Н274. Вместе с тем, аминокислотная замена Н274У до сих пор не обнаружена в нейраминидазе штаммов вирусов гриппа А, которые изолируются от пациентов, получавших занамивир. Это очень важные результаты, указывающие на целесообразность перехода к терапии занамивиром в случае формирования резистентности к озельтамивиру. С другой стороны, аминокислотная замена Q136К в белке нейраминидазы определяет резистентность вирусов гриппа А (Н1N1) pdm09 и А (Н5N1) к занамивиру. Однако в этом случае сохраняется чувствительность вирусов к озельтамивиру. Такая взаимозаменяемость двух активных антигриппозных лекарств может обеспечить надёжность системы лечения гриппозной инфекции человека.

Выдающуюся роль в специфическом лечении гриппа на протяжении более 20 лет играли производные адамантана – амантадин и ремантадин. Последний широко применялся и пока ещё применяется в нашей стране, являясь яркой разработкой отечественных химиков, вирусологов и инфекционистов, и в том числе – сотрудников Института им. Д.И. Ивановского. Их специфичность антигриппозного действия определяется нарушением функцией белка М2 вируса гриппа А, формирующего в клеточной мембране вирусспецифические протонные каналы. Однако значимость этих двух лекарственных препаратов значительно снизилась. Более того, вирус гриппа А (Н1N1) pdm09 оказался вообще резистентными к этим препаратам. Это объясняется молекулярным механизмом – наличием аминокислотных замен в белке М2 вируса гриппа, и главная замена – это S31N, а также A30V и V27A [10, 19].

Группа отечественных химиотерапевтов и вирусологов разработала противогриппозный синтетический препарат арбидол, который применяется на территории Российской Федерации. Ингибирует самые ранние этапы взаимодействия вируса с восприимчивой клеткой. Он обладает, кроме того, и иммуномодулирующими свойствами [9].

Отечественные специалисты разработали и ввели в медицинскую практику противогриппозный препарат ингавирин. Это низкомолекулярный псевдопептид,

являющийся аналогом природного пептидоамина. Наряду с противогриппозным действием препарат обладает противовоспалительным и регуляторным действием в отношении иммунного и цитокинового статусов. Препарат нарушает ядерно-цитоплазматический транспорт белка NP, снижает вирусную нагрузку. Наряду с этим ингавирин повышает содержание Mx-белка и стимулируется продукция протеинкиназы R в альвеолярных эпителиоцитах. В клинически контролируемых исследованиях установлено, что применение ингавирина в первые 36 ч болезни приводит к достоверному сокращению периода лихорадки, интоксикации, катаральных симптомов и частоты развития бактериальной суперинфекции (Л.В. Колобухина) [8].

В лечении респираторных инфекций немаловажная роль принадлежит нуклеозидному препарату рибавирин (виразол, рибамидил, ребетол). На экспериментальных моделях рибавирин обладает выраженным противовирусным действием в отношении вирусов гриппа А и В. Механизм противовирусного действия рибавирина: в форме 5'-трифосфата этот препарат подавляет активность РНК-зависимой РНК-полимеразы, а в форме монофосфата – подавляет активность фермента инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы. Терапевтический эффект рибавирина выявляется главным образом при аэрозольном не менее, чем трёхдневном, применения. Использование рибавирина при гриппе, в настоящее время, является ограниченным.

В Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава РФ поиск и разработка противогриппозных лекарств стали осуществляться с середины 1960-х гг., главным образом, на базе созданной по инициативе В.М. Жданова лаборатории химиотерапии вирусных инфекций (руководитель – Г.А. Галегов). Основные разработки были посвящены изучению противогриппозного действия соединений ряда адамантана и активному участию Института вирусологии в создании противогриппозного препарата ремантадин (В.Д. Крылов, Г.А. Галегов, Н.Л. Пушкарская). В его создании и внедрении большая роль также принадлежала Рижскому институту органической химии (С.А. Гиллер, Я.Ю. Полис, М.Ю. Лидак), Рижскому институту микробиологии (М.К. Индулен, В.А. Калныня) и ленинградскому НИИ гриппа (А.А. Смородинцев, Д.М. Злыдников, В.И. Ильенко).

В Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского была впервые обнаружена возможность сочетанного применения препаратов с различным механизмом противовирусного действия, приводящего к взаимному усилению противогриппозного действия, по сравнению с каждым препаратом в отдельности. Например, комбинированное применение ремантадина и интерферона, а также ремантадина и рибавирина приводит к синергичному противовирусному эффекту и предотвращает формирование резистентности к ремантадину (Г.А. Галегов, Н.Д. Львов, Л.Д. Пушкарская). Такие исследования были подтверждены рядом зарубежных авторов.

Институт вирусологии (клинический отдел), имея большой опыт, на протяжении многих лет является базой Минздрава и Фармкомитета по изучению новых противогриппозных лекарственных препаратов.

Лечение парагриппозной вирусной инфекции не нашло широкого применения на основе химиопрепаратов. Исключение составляет респираторно-синцитиальная вирусная инфекция. Наиболее уязвимым контингентом являются дети первых месяцев жизни. И такое лечение осуществляется на основе применения рибавирина в аэрозольной форме. Большой опыт такого применения рибавирина был получен в США. С таким же целевым назначением рибавирин применялся и у нас в стране. Рибавирин и лекарственный препарат на основе иммуноглобулина определяют возможности лечения этой инфекции.

Область применения рибавирина как противовирусного препарата широкого спектра действия была неожиданно расширена в связи с чрезвычайным событием – появлением в 2003 г. новой лёгочной инфекции тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, или SARS – severe acute respiratory syndrome). В лечении этого нового вида тяжелой патологии лежит пероральное применение массивных ежедневных доз рибавирина в комбинации с рекомбинантным α 2-интерфероном. Такая принципиальная схема рекомендована ВОЗ.

Лекарственная терапия герпесвирусной инфекции.

Необычайно широкое распространение герпетической инфекции, многообразие клинических форм её проявления, латентный характер течения, периодически сочетающийся с рецидивами клинических проявлений, создают огромные трудности в плане разработки средств лекарственной терапии герпесвирусной инфекции человека. Вместе с тем, сегодня и в обозримом будущем можно обоснованно говорить о том, что у современной медицины имеются, несомненно, большие возможности (лекарственные средства) для лечения герпесвирусной инфекции [4, 16, 18].

Современная химиотерапия герпетической инфекции базируется на применении этиотропных лекарственных препаратов, являющихся ациклическими гуанин-содержащими нуклеозидами. Открытый в 1978 г. американским ученым Г. Элион (Elion) противовирусный препарат ацикловир (ациклогуанозин) регулярно применяется в медицинской практике с начала 1980-х гг.. Уникальный механизм противогерпетического действия лежит в основе терапевтического эффекта. Он заключается в следующем: как всякий нуклеозид, ацикловир активируется путем трифосфорилирования, и первый этап фосфорилирования, т.е. его превращение в монофосфат, осуществляется только вирусоспецифической тимидинкиназой. Из этого следует, что собственно клеточные тимидинкиназы его не активируют. Таким образом, антигерпетическое действие этого препарата может проявляться только в клетках, инфицированных вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов, герпес-зостер. В последующем, трифосфорилированное производное ацикловира проявляет себя в качестве избирательного ингибитора вирусной ДНК-полимеразы и – естественно – синтеза вирусной ДНК. Этот процесс реализуется по терминационному механизму и осуществляется только в инфицированных клетках.

Ацикловир регулярно применяется для лечения практически всех клинических проявлений герпесвирусной инфекции, включая генитальный герпес и опоясывающий герпес. Выпускается зарубежными фирмами для перорального, внутривенного и наружного применения.

Противогерпетический препарат валтрекс также широко применяется для лечения, например, генитального герпеса, и, в отличие от ацикловира, обладает высокой биодоступностью (55 %). Являясь валиновым эфиром ацикловира, валтрекс ферментативно расщелачивается после перорального приёма с высвобождением ацикловира, который присутствует в организме уже в значительно более высоких концентрациях по сравнению с пероральным приёмом непосредственно ацикловира.

Фамвир (фамцикловир) – противогерпетический нуклеозидный препарат с максимальной биодоступностью (77 %). После перорального приема ферментативно превращается в нуклеозид пенцикловир, который наиболее эффективно активируется ферментами фосфорилирования и, избирательно ингибируя синтез герпесвирусной ДНК по терминационному механизму, проявляет себя в качестве мощного ингибитора репродукции вирусов герпетической группы. Немаловажно и то обстоятельство, что этот препарат подавляет в 33 % случаев репродукцию штаммов, резистентных к ацикловиру. Фамвир также широко используется для эффективного лечения генитального и опоясывающего герпеса, в том числе – и в процессе многонедельного ежедневного приёма.

Современное лечение цитомегаловирусной инфекции человека базируется, в первую очередь, на применении препарата ганцикловир (цимевен). Это также ациклический гуанинсодержащий нуклеозид – ингибитор синтеза ДНК этого вируса. Препарат используется для лечения как генерализованной, так и локальной инфекции, например, – ЦМВ-ретинита, который часто возникает у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии СПИДа. Недостаточная пероральная биодоступность ганцикловира во многом компенсируется применением недавно созданного валганцикловира (валиновый эфир ганцикловира, вальцит). В недавнее время, ограниченно (в силу токсичности) стал

применяться зарубежный нуклеотидный препарат цидофовир (вистид) – фосфорсодержащий ациклический аналог цитозина, к сожалению, только при внутривенном введении.

Для лечения герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекций применяется, хотя и ограниченно, препарат другой химической группы – фоскарнет (фоскавир) – тринатриевая соль фосфономуравьиной кислоты. Это также ингибитор синтеза вирусной ДНК, применяемый только внутривенно для лечения ЦМВ-ретинитов. Исследованиями сотрудников Института вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава РФ была разработана мазевая лекарственная форма фоскарнета для терапии герпесвирусной инфекции.

Проблема лекарственной устойчивости к противогерпетическим препаратам приобретает актуальность по мере увеличения частоты их применения. На молекулярном уровне это явление заключается в формировании наиболее часто встречающихся мутаций в гене вирусоспецифической тимидинкиназы и реже – в гене вирусной ДНК-полимеразы. Лечение герпесвирусной патологии в таких случаях может быть основано на применении антигерпетических препаратов, которые обходят тимидинкиназные и ДНК-полимеразные механизмы действия ациклических нуклеозидов, например аденинарабинозида, цидофовира, фоскарнета и препаратов интерферона – пегинтрона, виферона и др..

Наиболее уязвимыми в этом отношении являются пациенты со сниженным иммунным статусом, в том числе – ВИЧ-инфицированные. За последние годы, увеличивается число сообщений, посвященных изоляции вирусов простого герпеса, герпес-зостер и цитомегаловируса с лекарственной устойчивостью к вышеупомянутым лекарственным средствам от неиммунокомпromиссных пациентов [16].

Естественно, что решение этой проблемы нуждается во внедрении новых химических соединений с противогерпетической активностью, включая штаммы с лекарственной устойчивостью. Такие исследования в России проводятся, в частности, в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава РФ совместно с Институтом молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (Г.В. Гурский, Г.А. Галегов, В.Л. Андропова), когда были открыты и детально исследованы антигерпетические свойства производных биснетропсина [1, 2а]. Необходимо констатировать, что отечественные учёные имеют многолетний опыт лечения герпесвирусной патологии (А.А. Кубанова, Н.С. Потеев, М.А. Самгин, В.Н. Гребенюк, А.А. Халдин, В.В. Малиновская, Н.Д. Львов).

Лекарственная терапия вирусных гепатитов.

Лекарственная терапия широко распространённого вирусного гепатита С, его острых и особенно хронических форм, в настоящее время, занимает едва ли не центральное место в борьбе с этой вирусной инфекцией. Значимость такой лекарственной терапии возрастает в особенности на фоне отсутствия соответствующего вакцинного препарата. Хотя лекарственная терапия хронического вирусного гепатита С по своей эффективности далеко не достигает 100 %-го положительного результата, тем не менее, роль рекомбинантного α -интерферона (пегасис, пегинтрон) очень высока и значима. Необходимо констатировать, что рибавирин как препарат номер два в комбинированной терапии этой инфекции занял прочное место, ибо непосредственное подавление репродукции РНК-содержащего вируса гепатита С этим уникальным нуклеозидом обеспечивает в комбинации с α -интерфероном выраженный аддитивный терапевтический эффект. Значительный интерес в настоящем и будущем представляют результаты отечественных авторов, включающих в схемы лечения виферон, являющийся оригинальной лекарственной формой препарата рекомбинантного α -интерферона.

Ввод практически значимых лекарственных препаратов на модели вирусного гепатита С связан с синтетическими препаратами телпревир и боцепревир. Их противовирусное действие определяется избирательным ингибированием активности неструктурного белка сериновой протеазы вируса гепатита С. Например, телпревир применяется для лечения хронического вирусного гепатита С генотипа 1 в сочетании с пегинтроном и рибавирином [17].

Лечение вирусного гепатита В осуществляется также с помощью рекомбинантного α -интерферона. Вместе с тем, применяются и специфические лекарства – нуклеозидные препараты, которые после троекратного фосфорилирования, т.е. в форме трифосфата, избирательно подавляют активность вирусной ДНК-полимеразы и, следовательно, – синтез вирусной ДНК по терминационному механизму. Именно таким лекарством для лечения вирусного гепатита В, в первую очередь, является ламивудин (эпивир, зеффикс). Однако к ламивудину формируются устойчивые варианты вируса, что снижает его терапевтическую эффективность. За рубежом с таким целевым назначением внедряются нуклеозидные препараты – тенофовир, адефовир и энтекавир.

Необходимо констатировать, что лечение хронических вирусных гепатитов требует многомесячного практически ежедневного их приёма. Только тогда достигается стойкое подавление репродукции вирусов гепатита В и С в организме человека. Естественно, это дорогостоящее лечение.

Лекарственная терапия ВИЧ-инфекции и СПИДа.

Достижения молекулярной биологии в изучении природы ВИЧ-инфекции обосновали, начиная с середины 1980-х гг., стратегию и тактику лечения ВИЧ-инфекции. Именно ретровирусная природа вируса иммунодефицита человека привела к открытию большой группы эффективных (2',3'-дезоксид) нуклеозидных препаратов – избирательных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (РНК-зависимой ДНК-полимеразы), некоторые из которых, начиная с азидотимидина (ретровир, тимазид), регулярно применяются в качестве лекарственных средств лечения ВИЧ-инфекции. Такие препараты после троекратного фосфорилирования избирательно ингибируют активность обратной транскриптазы, синтез вирусспецифической ДНК по терминационному механизму. По крайней мере, десять соединений этого класса регулярно используются в практическом плане и обладают высокой биодоступностью: азидотимидин (ретровир, тимазид), ставудин, вилдесвир, ламивудин, хивид, абакавир, эмтрицитабин, тенофовир и др.. Ежедневный приём таких препаратов обеспечивает достоверное подавление ВИЧ-инфекции, снижение количества РНК-копий в плазме крови до неопределяемого методом ПЦР уровня и стабилизацию уровня CD4⁺-лимфоцитов. За рубежом в медицинскую практику были внедрены и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ: невирапин, стокрин (эфавиренц) и делавирдин, специфически взаимодействующие с активным центром обратной транскриптазы ВИЧ.

Вторая группа анти-ВИЧ препаратов представлена ингибиторами специфической протеазы ВИЧ (аспартиловой протеазы). Она представлена препаратами индинавир, фортоваза, нелфинавир, ритонавир, ампренавир, калетра, реатаз, лопинавир, типрановир, дарунавир и др.. Возможности лекарственного воздействия на ВИЧ-инфекцию были значительно расширены введением в медицинскую практику препарата энфувиртид – ингибитора фузии ВИЧ в восприимчивую клетку, и препарата ралтегравир – ингибитора фермента интегразы ВИЧ, что предотвращает интеграцию ДНК ВИЧ в хромосому инфицированной клетки. Современная стратегия лекарственной терапии ВИЧ-инфекции определяется комбинированной терапией на основе обязательно одновременного ежедневного приёма лекарств с различным механизмом действия. В этих случаях, репродукция вируса повреждается по двум-трём этапам и возникает выраженный синергичный антивирусный эффект. Это высокоэффективная антиретровирусная терапия. Важно, что в таких условиях процесс формирования лекарственной устойчивости значительно замедляется, и реализация конкретной комбинированной схемы лечения может осуществляться на протяжении не менее, чем трёх и даже более, лет с последующим переходом на новую схему. В таких условиях терапевтический эффект выражается в глубоком подавлении ВИЧ-инфекции и выраженном увеличении количества CD4⁺-клеток. Такое лечение приводит к резкому снижению проявлений вторичных инфекций. Оно приводит вообще к резкому сокращению числа смертных случаев от ВИЧ-инфекции и СПИДа [3, 5, 6, 11, 12, 15].

Коллектив отечественных авторов, возглавляемый академиком РАН А.А. Краевским, создал высокоэффективный нуклеотидный анти-ВИЧ препарат, относящийся к группе ингибиторов обратной транскриптазы, прошедший все стадии изучения от создания теоретических основ его действия и химического синтеза (А.А. Краевский, Р.Ш. Бибилашвили), до верификации высокого уровня анти-ВИЧ активности (Г.А. Галегов, М.Н. Корнеева, Д.Н. Носик), изучения токсикологии и фармакокинетики (В.Н. Арзамасцев) и клинического изучения в качестве анти-ВИЧ лекарственного средства (В.В. Покровский, О.Г. Юрин). На всех уровнях изучения препарата была выявлена его крайне низкая токсичность от первичного культурального уровня до уровня его клинического изучения. Была разработана технология его получения (А.В. Кононов, Ассоциация «АЗТ») в виде лекарственной формы. Препарат никавир (фосфазад) регулярно применяется для лечения ВИЧ-инфекции в нашей стране. Важно констатировать, что применение фосфазида эффективно расширило возможности комбинированной лекарственной терапии ВИЧ-инфекции, как это было показано клиническими исследованиями, проведенными сотрудниками Федерального центра по профилактике и борьбе со СПИДом (А.В. Кравченко, О.Г. Юрин) [5]. Коллектив создателей этого препарата за разработку стратегии получения ингибиторов ВИЧ и создание фосфазида – нового лекарственного препарата для терапии ВИЧ-инфекции – был удостоен в 2000 г. Государственной премии РФ в области науки и техники.

Химиотерапия особо опасных вирусных инфекций.

Многочисленные особо опасные вирусные инфекции традиционно представляют угрозу в ареалах распространения той или иной инфекции. Вместе с тем особо опасные инфекции могут возникать в тех частях Земного Шара, где они традиционно отсутствуют. Одной из причин этого могут оказаться преступные действия биотеррористов.

Целый ряд инфекционных поражений может подвергаться эффективному лечению и быть управляемыми благодаря наличию эффективных вакцин. С другой стороны, высокопатогенные инфекции, такие как вызываемые вирусами Эбола и Марбург, и в настоящее время не имеют какого-либо эффективного лечения (кроме, по-видимому, интерферона).

Нуклеозидный препарат рибавирин оказался эффективным в лечении целого ряда геморрагических лихорадок, вызываемых буньявирусами. Имеются позитивные сообщения о терапевтической эффективности рибавирина при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. В таких случаях целесообразно применение этого лекарства не только перорально, но и внутривенно. Этот же препарат обладает и терапевтическим действием при лечении африканской лихорадки Ласса (аренавирусная инфекция), в особенности при его сочетании с иммунной сывороткой.

Имеются сообщения о применении рибавирина для терапии клещевого энцефалита (В.А. Лашкевич, Л.М. Вильнер). Рибавирин оказался эффективным, по данным американских вирусологов, на модели поксвирусной инфекции. Он эффективно ингибирует формирование специфической структуры информационной РНК поксвирусов. Для лечения особо опасных РНК-вирусных инфекций целесообразно сочетание рибавирина с рекомбинантным α -интерфероном. Подобная схема могла бы реализоваться для терапии и клещевого энцефалита и лихорадки Западного Нила. К сожалению, рибавирин остаётся единственным лекарственным препаратом широкого противовирусного действия, применяемым для лечения вышеупомянутых вирусных инфекций. По понятным причинам разработке этого препарата много внимания уделялось и в нашей стране, начиная со второй половины 1970-х гг. XX века. В нашей стране в 1970-ые гг. был разработан оригинальный синтетический способ получения рибавирина (М.Ю. Лидак, М.Н. Преображенская). В недавнее время, отечественные химики-биоорганики создали новый высокоэффективный биотехнологический способ получения рибавирина (А.И. Мирошников). Рибавирин при опасных вирусных инфекциях подробно исследовался отечественными авторами

(В.М. Жданов, Д.К. Львов, Н.П. Чижев, Г.А. Галегов, С.С. Маренникова, В.И. Вотяков, И.Ф. Баринский, Г.Р. Мацевич, А.С. Петкевич, А.С. Владыко, Н.А. Леонтьева, Л.Н. Березина). Отечественные авторы разработали пероральную и инъекционную лекарственные формы этого препарата.

Лекарственная терапия поксвирусной инфекции формально существует, однако она не повлияла на историческую ликвидацию оспы на Земном Шаре. Тем не менее, открытие английских и американских учёных позволило создать в 1960-ые гг. прошлого столетия препарат марборан (метизазон) – производное изатина; а в начале 1970-х гг. – видарабин – нуклеозид аденинарабинозид. Поксвирусная инфекция высокочувствительна к действию этих лекарств. В конце 1980-х гг. на модели вируса осповакцины был открыт цидофовир – ациклический фосфорсодержащий аналог цитозина. Он был создан группами А. Холи (Holy) и Э. Деклерка (De Clerck). Все эти соединения – высокоэффективные ингибиторы синтеза вирусной ДНК. По нашему мнению перспективным является применение каждого из этих соединений в сочетании с рекомбинантным α -интерфероном и его индукторами, к действию которых поксвирусная инфекция достаточно чувствительна [7].

В мировой медицинской практике существует общее мнение о том, что распространенные вирусные инфекции человека могут реально подвергаться лекарственному контролю в результате применения этиотропных лекарственных средств с целью их лечения и даже профилактики. Эта группа противовирусных средств вносит выдающийся вклад в общую современную систему борьбы с вирусными инфекциями человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андропова В.Л., Гроховский С.Л., Суровая А.Н. и др. Антивирусная активность комбинаций производных нетропсина с модифицированными нуклеозидами и фосфоноуксусной кислотой на модели вируса герпеса простого первого типа в культуре клеток Vero // ДАН. – 2005. – Т. 400. – № 6. – С. 822–826.
2. Бажулина Н.П., Суровая А.Н., Гурский Я.Г. и др. Ингибирование хеликазы UL9 вируса простого герпеса аналогами нетропсина и противовирусная активность бис-нетропсинов // Биофизика. – 2012. – Т. 57. – № 2. – С. 232–242.
3. Беляева В.В., Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Юрин О.Г. Антитретровирусная терапия в России. – М.: Фонд «Российское здравоохранение», 2007. – 154 с.
4. Галегов Г.А. Лекарственная терапия герпесвирусной инфекции: фундаментальные аспекты и современные клинические достижения // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4. – № 5. – С. 240–243.
5. Галегов Г.А. Никавир (фосфазид) – антитретровирусный препарат: анти-ВИЧ-активность, токсикология, фармакокинетика и некоторые перспективы клинического применения // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т. 49. – № 7. – С. 3–8.
6. Галегов Г.А., Андропова В.Л. Терапевтическое действие атазанавира (Ратаз) и прогресс антитретровирусной терапии ВИЧ-инфекции и СПИДа // Фарматека. – 2006. – № 5. – С. 34–37.
7. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Основные итоги изучения системы интерферона к 20011 г. // В сб.: Интерферон-2011 / Ред.: Ф.И. Ершов, А.Н. Наровлянский. – М., 2012. – С. 14–34.
8. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Эффективность ингавирин в лечении гриппа у взрослых // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81. – № 3. – С. 51–54.
9. Ленева И.А., Шустер А.М. Противовирусные этиотропные химиопрепараты: эффективность против вируса гриппа А подтипа H5N1 // Вопросы вирусологии. – 2006. – № 5. – С. 4–7.
10. Шибнев В.А., Гараев Т.М., Финогенов М.П. и др. Некоторые пути преодоления резистентности вирусов гриппа А к препаратам адамантанового ряда // Хим. Фарм. Журн. – 2012. – Т. 46. – № 1. – С. 36–40.
11. Bartlett J.G., Gallant J.E. Medical management of HIV infection. – Baltimore, 2007. – 490 p.
12. Boyd S.D. A review of recommendations and treatment options regarding the management of HIV infection // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2011. – V. 68. – P. 991–1001.

13. *Graitcer S.B., Gubareva L., Kamimoto L., et al.* Characteristics of patients with oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009, United States, 2010-11 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – V. 17. – P. 255–257.
14. *Gubareva L.V., Trujillo A.A., Okomo-Adhiambo M., et al.* Comprehensive assessment of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus drug susceptibility in vitro // *Antivir. Ther.* – 2010. – V. 15. – P. 1151–1159.
15. *Hicks C., Gulick R.M.* Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor // *Clinical Infect. Dis.* – 2009. – V. 48. – P. 931–939.
16. *Kimberlin D.W., Whitley R.J.* Antiviral therapy of HSV-1 and -2 // In: *Human herpesviruses: biology, therapy, and immunoprophylaxis* / Eds.: A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski, P.S. Moore, B. Roizman, R. Whitley, K. Yamanishi. – Cambridge: Cambridge University Press, 2007. – P. 1141-1160.
17. *Pawlotsky J.M.* New antiviral agents for Hepatitis C // *F1000 Biol. Rep.* – 2012. – V. 4. – N 5. – P. 1-7.
18. *Razonable R.R.* Antiviral drugs for viruses other than Human Immunodeficiency virus // *Mayo. Clin. Proc.* – 2011. – V. 86. – P. 1009–1026.
19. *Richmont D.D.* Antiviral drug resistance. – Chichester, 1996. – 218 p.
20. *Storms A.D., Gubareva L.V., Su S., et al.* Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 virus infections, United States, 2010-11 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2012. – V. 18. – P. 308–311.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

**Колобухина Л.В.¹, Щелканов М.Ю.¹, Прошина Е.С.¹, Кириллов И.М.¹,
Кружкова И.С.¹, Богданова В.С.¹, Меркулова Л.Н.¹, Федякина И.Т.¹,
Самохвалов Е.И.¹, Вартанян Р.В.², Бурцева Е.И.¹, Лаврищева В.В.¹, Аристова В.А.¹,
Маркова Н.В.¹, Базарова М.В.², Бойцов П.В.², Маликов В.Е.², Келли Е.И.²,
Арсеньева Т.В.², Амброси О.Е.², Авдеев С.Н.³, Суточникова О.А.³, Малышев Н.А.²,
Чучалин А.Г.³, Львов Д.К.¹**

Клинико-патогенетические особенности и оптимизация противовирусной терапии пандемического гриппа А (H1N1) pdm09

¹ ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Министерства здравоохранения РФ;

² Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы;

³ ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА РФ

В работе представлены результаты проспективного открытого сравнительного клинического исследования эффективности Ингавирина® (n=184) и Тамифлю® (n=67) для лечения гриппа А (H1N1) pdm09, выполненного в период эпидемического подъёма заболеваемости 2010–2011 гг.. Полученные данные подтверждают необходимость раннего противовирусного лечения и свидетельствуют о том, что Ингавирин® является эффективным противовирусным средством для лечения гриппа А (H1N1) pdm09, не уступающим Тамифлю®.

Ключевые слова: *грипп, грипп А (H1N1) pdm09, противовирусная терапия, Ингавирин, имидазоллэтанамид пентандиовой кислоты, Тамифлю, озельтамивир.*