

10. Злыдников Д.М., Кубарь О.И., Ковалева Т.П. Химиопрофилактика и химиотерапия гриппа ремантадином // *Вопр. вирусологии*. 1981. № 5. С. 516 – 523.
11. Avian Flu Update Bulletin Board – Learn the Latest on the Avian Flu. P. 7 – <http://www.healthywealthyandwiseshow.com/Avian.%20Flu.htm>
12. Киселев О.И. Амиксин – структура, механизмы действия и перспективы применения // *Человек и лекарство*. 1998.
13. 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.: Время, 2000. – 132 с.
14. Киселев О.И. Фармакотерапия: профилактика и лечение гриппа // *Фармацевтический вестник*. 2001. № 4 (203).
15. Романов Ю.А., Гейкер В.И., Злыдников Д.М. Новые противогриппозные препараты – флореналь и теброфен // *Проблемы гриппа и острых респираторных заболеваний: Сб. тр. ВНИИ гриппа МЗ СССР*. – Л., 1975. Т. 10. С. 86 – 89.
16. Романцов М.Г. Циклоферон: применение в клинике. – М.–СПб., 1997. С. 9 – 11.
17. Селькова Е.П. Применение амиксина для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций: Методические рекомендации. – М., 2000. – 32 с.
18. Смородинцев А.А. Принципы поиска, изучения новых противовирусных химиопрепаратов и место химиопрофилактики гриппа в системе противогриппозных мероприятий // *Химиопрофилактика и химиотерапия гриппа*. – Л., 1972. С. 11 – 18.
19. Dorr R.T. Interferon- α in malignant and viral diseases: a review // *Drugs*. 1993. V. 45. P. 177 – 211.
20. Eisenberg E.J., Bidgood A., Cundy C. Penetration of GS 4071 a novel influenza neuraminidase inhibitor, into rat bronchoalveolar lining fluid following oral administration of the pro-drug GS 4104 // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1997. V. 41. P. 1949 – 1952.
21. Fritz R.S., Hayden F.G., Calfee D.L. et al. Nasal cytokine and chemokine responses in experimental influenza A virus infection: results of a placebo-controlled trial of intravenous zanamivir treatment // *J. Infect. Dis.* 1999. V. 180. P. 586 – 593.
22. Jackson G.G., Muldoon R.L., Akers L.W. Serological evidence for prevention of influenza infection in volunteers by an anti-influenza drug adamantamine hydrochloride // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1963. P. 703 – 707.
23. Kawai N., Ikematsu H., Iwaki N. et al. A comparison of effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B // *J. of Infection*. 2008. V. 56. P. 51 – 57.
24. Makela M.J., Pauksens K., Rostila T. et al. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study // *J. of Infection*. 2000. V. 40. P. 42 – 48.
25. Menno D. de Jong, Thanh T.T., Khanh T.H. et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection // *N. Engl. J. Med.* 2005. V. 353. P. 2667 – 2672.
26. Monto A.S., Robinson D.P., Herlocher M.L. et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial // *JAMA*. 1999. V. 282. Suppl. 1. P. 31 – 35.
27. Monto A.S., Pichichero M.E., Blanckenberg S.J. et al. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households // *J. Infect. Dis.* 2002. V. 186 (11). P. 1582 – 1588.
28. Oxford J.S., Novelli P., Sefton A., Lambkin R. New millennium antiviral against pandemic and epidemic influenza: the neuraminidase inhibitors // *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. 2002. V. 13. № 4. P. 205 – 217.
29. Reuman P.D. Immunomodulators // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2001. V. 20 (10). P. 995, 996.
30. Treanor J., Hayden F., Vrooman P. et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza // *JAMA*. 2000. V. 283. P. 1016 – 1024.

Ингибиторы нейраминидазы вируса гриппа – препараты выбора при эпидемиях и новой пандемии¹

Д.К. Львов, Е.И. Бурцева (elena-burtseva@yandex.ru)

НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Москва

Резюме

В обзоре приводятся данные литературы о разработке и внедрении поколения препаратов с антинейраминидазной активностью к вирусам гриппа – занамивира и озельтамивира, результатах изучения их переносимости, безопасности, эффективности лечения и профилактики в разных возрастных группах. Представлены данные исследователей по риску формирования устойчивости эпидемических штаммов к препаратам с антинейраминидазной активностью, а также их роли в подготовке к пандемии гриппа.

Ключевые слова: грипп, занамивир, озельтамивир

Neuraminidase Inhibitors – Treatment of Choice in Case of Flu Pandemic

D.K. Lvov, E.I. Burtseva (elena-burtseva@yandex.ru)

D. Ivanovskiy Research Institute of Virology, RAMS, Moscow

Abstract

The survey is based on the literature on the development and usage of Neuraminidase inhibitors – zanamivir and oseltamivir, their tolerability, safety and efficacy in different age groups. The data of several researchers on the risk of epidemic strains resistance to Neuraminidase inhibitors was also presented. In addition to this, Neuraminidase inhibitors role in the pandemic preparedness was described.

Key words: influenza, zanamivir, oseltamivir

Вирусы гриппа имеют на поверхности два антигена (шипа) – гемагглютинин (НА) и нейраминидазу (НА). В одном вирионе в среднем содержится 550 – 600 поверхностных шипов, из них 50 – 100 представлено шипами молекулы НА. Выраженная способность поверхностных антигенов к изменчивости (точечные мутации, реассортация и адаптация) под воздействием ряда факторов позволяет вирусам гриппа преодолевать иммунологическую защиту человека, приобретенную

в результате инфицирования или вакцинации, и вызывать практически ежегодно эпидемии с вовлечением 5 – 10% населения мира и крайне редко – пандемию.

Основная функция НА – участие в репликативном цикле вируса: прикрепление и проникновение в клетку-хозяина, связывание с сиаловыми рецепторами на клеточной поверхности, слияние вирусной частицы с эндосомальной мембраной и высвобождение генетического материала [13].

¹ Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании «ГлаксосмитКляйн».

Нейраминидаза вируса взаимодействует с рецепторами клетки-хозяина, отщепляет концевые сиаловые кислоты от гликопротеидов и гликолипидов, препятствуя агрегации вновь образованных вирионов вируса гриппа, и способствует их дальнейшему распространению. В отсутствие NA вируса инфекция ограничивается одним циклом репликации, недостаточным для развития заболевания. Нейраминидаза может также способствовать внедрению вируса гриппа в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей [2, 5, 35].

Разработка и внедрение препаратов с антинейраминидазной активностью

Учитывая особенности основных функций поверхностных белков вируса гриппа, на протяжении длительного периода времени учеными многих стран разрабатывались химиопрепараты, обладающие специфической противовирусной активностью. Так, амантадин и ремантадин (ингибиторы активности ионных каналов M2-белка) действуют в фазе проникновения вируса в клетку; механизм специфического действия арбидола связывают с ингибированием слияния липидной оболочки вируса с плазматическими мембранами эндосом; занамивир (Relenza™) и озельтамивир (Tamiflu™) – ингибиторы ферментативной активности нейраминидазы – вмешиваются в фазу выхода вируса из клетки [2, 14].

Разработка препаратов группы ингибиторов нейраминидазы является успешным целевым достижением современной науки последних лет – «рационального лекарственного дизайна», так как при синтезе были использованы современные знания третичной структуры NA как антигена и фермента [5]. Препараты с антинейраминидазным действием «имитируют» структуру натуральных субстратов каталитического сайта NA, что «привлекает» вирус к большему взаимодействию с ними [35 – 37]. Первые официальные сообщения о препаратах с антинейраминидазным действием были сделаны M. von Itzstein et al. в 1993 году (занамивир) и C.U. Kim et al. – в 1997 (озельтамивир) [20, 37]. Их практическое применение было начато в 1999 году, при этом озельтамивир достаточно быстро завоевал право быть препаратом выбора для лечения гриппозной инфекции в период эпидемий и для создания резерва на случай пандемии [14, 26]. С появлением резистентных к нему вирусов в популяции эпидемических штаммов A(H1N1), а также среди высокопатогенных штаммов вируса гриппа птиц A(H5N1) эксперты ВОЗ дополнили рекомендации в Планах подготовки к пандемии включением в список занамивира [15, 16].

Занамивир – препарат, который вводится непосредственно в респираторный тракт в форме мелкодисперсного порошка при помощи ингалятора (diskhaller). Он не подвергается метаболизму, при этом создаются условия распределения активного вещества в высоких концентрациях: до 90% – в верхних дыхательных путях, от 10 до 20% – в лег-

ких. Исследователи указывают на два неоспоримых достоинства занамивира, способствующих предупреждению формирования резистентных мутантов вирусов гриппа к препарату. Первое – концентрация, создаваемая на протяжении респираторного тракта, превышает необходимую для подавления репродукции вируса как минимум в два раза (IC_{50}). И второе – противовирусное действие занамивира начинается в течение 10 секунд после его введения. Помимо этого, молекуле занамивира не требуется конформационных изменений для связывания с вирусной нейраминидазой. Кроме того, 5 – 15% от общей дозы выводится в неизменном виде через почки, что является важным преимуществом и позволяет применять этот препарат у лиц с хроническими заболеваниями с большей эффективностью по сравнению с системными препаратами, подвергающимися метаболизму [9, 26]. В Российской Федерации препарат разрешен в 2007 году для лечения и профилактики гриппа с пятилетнего возраста.

Озельтамивир имеет две лекарственные формы – капсулы и суспензию, принимаемые *per os*. Препарат поступает в желудочно-кишечный тракт, где под воздействием печеночных ферментов (эстераз) образуется его активная форма, метаболит – карбоксилат озельтамивира, который распределяется по кровеносному руслу во все органы и ткани. Время полураспада составляет 6 – 10 часов. Лекарство выделяется через почки, поэтому в ряде случаев необходима корректировка дозы для лиц с недостаточной функцией почек [26]. В России препарат разрешен с 2001 года: для лечения – с одного года и для профилактики гриппа – с 12 лет. С 2005 года расширены его показания: для лечения и профилактики – с одного года.

Переносимость и безопасность препаратов с антинейраминидазной активностью

Занамивир хорошо переносится пациентами. Однако в ряде исследований отмечается, что препарат может вызвать кашель, бронхоспазмы и снижение легочной функции у ряда пациентов [9]. В то же время другими авторами, проводившими изучение эффективности препарата у лиц, страдающих астмой или хроническими обструктивными заболеваниями дыхательной системы, таких нарушений отмечено не было, что, возможно, объясняет в большей степени роль самой вирусной инфекции в развитии тяжелых состояний [10, 28].

Озельтамивир может вызвать расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (тошноту, рвоту и боли в эпигастральной области), которые отмечаются крайне редко [12, 28]. Большинство реакций возникают однократно, непосредственно после приема озельтамивира и проходят самостоятельно в течение одного-двух дней. Время приема пищи не влияет на адсорбцию озельтамивира, но может снизить частоту появления тошноты и рвоты. Профиль безопасности для пожилых людей

сравним с профилем для лиц в возрасте 65 лет и младше.

Аспекты патогенеза

Клинические исследования препаратов с антинейраминидазным действием не только подтвердили их высокую эффективность, но и выявили новые важные аспекты патогенеза гриппозной инфекции. Полученные в опытах *in vivo* и *in vitro* результаты выявили неоспоримые доказательства роли вирусной нейраминидазы в развитии первичной инфекции в клетках слизистой респираторного тракта за счет предупреждения дезактивации вируса и его выведения из организма компонентами секрета респираторного тракта [23].

Ряд исследований, проведенных в 1994 – 1995 годах, был посвящен изучению эффективности занамивира при разных способах его введения: ингаляция препарата в форме порошка в ротоглотку при помощи дисхалера (*diskhaller*) или интраназально – в форме спрея [10]. Среди 62% пациентов с лабораторно подтвержденной гриппозной инфекцией (56% – А(Н3N2) и 44% – В) продолжительность заболевания и выраженности симптомов, в том числе лихорадки, была статистически значимо короче и заболевание протекало легче на фоне занамивира независимо от способа введения. Эффективность препарата особенно ощутима, если принимать его не позднее 30 часов от начала заболевания.

В этом же наблюдении интраназальное введение занамивира снижало титры вируса в секретах, уменьшало проявление симптомов со стороны верхних дыхательных путей и риск развития осложнений. Однако Jr.I.M. Longini et al. показали, что при лечении занамивиром, в отличие от озельтамивира, вероятность передачи вируса при тесном контакте с заболевшими не снижается [22].

Одним из аспектов, представляющих научно-практический интерес, является роль цитокинов и хемокинов в развитии симптомов заболевания. При экспериментальной инфекции у добровольцев были показаны повышение уровня некоторых медиаторов носовых секретов (ИЛ-6, альфа-ИФН, гамма-ИФН) и их корреляция с тяжестью заболевания и вирусной репликацией [8]. Внутривенное введение занамивира до инфицирования или традиционный прием озельтамивира через 28 часов после инфицирования приводили к подавлению или снижению репликации вируса, а также тормозили последующую выработку медиаторов носовых секретов и развитие симптомов заболевания. Полученные результаты позволили установить взаимосвязь между репликацией вируса, исходными уровнями медиаторов носовых секретов и развитием симптомов заболевания, которые могут быть блокированы с помощью препаратов с антинейраминидазным действием. Известно, что в ряде случаев при инфекции, вызванной сезонным гриппом или высокопатогенным штаммом вируса гриппа птиц А(Н5N1), разви-

вается нарушение баланса выработки медиаторов (цитокиновый взрыв), что приводит к значительному утяжелению течения заболевания. Этого можно избежать только при раннем назначении препаратов с антинейраминидазным действием.

Стратегия лечения

Занамивир и озельтамивир эффективны при лечении инфекции, вызванной вирусами гриппа типов А и В. Они обладают специфической противогриппозной активностью, поэтому их назначение должно быть обосновано и чаще всего рекомендовано в период развития эпидемии или при лабораторном подтверждении инфекции. Многими исследователями доказана большая эффективность при приеме препаратов не позднее 6 – 48 часов после начала заболевания: при сравнении с группой контроля, в которой проводилось симптоматическое лечение, длительность лихорадки у принимавших озельтамивир была короче на 2,5 дня, нормализация самочувствия – на 3,5 дня и общее выздоровление наступало к 6-му дню [3, 26]. Раннее лечение, начатое только по клиническим симптомам заболевания до получения результатов диагностических тестов, является обоснованным для лиц высокого риска развития осложнений. В исключительных случаях, например при тяжелых формах гриппа, препараты можно назначать и в более поздние сроки, хотя в литературе не представлены данные контролируемых исследований [26].

В одном из независимых исследований отмечено, что эффективность занамивира в лечении гриппа типов А и В по сравнению с озельтамивиром выше [41].

Подтверждена эффективность озельтамивира и занамивира в снижении частоты госпитализаций (на 50%), риска развития осложнений со стороны нижних дыхательных путей (на 55 и 40% соответственно) и приема антибиотиков (на 26 и 28% соответственно) [1, 18, 19]. Ретроспективный анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ, проведенный американскими учеными в период 1999 – 2004 годов (39 202 пациента), показал, что среди пациентов, принимавших озельтамивир (136 799), регистрировали снижение частоты развития пневмонии на 32%, миокардита – на 67% и летальных исходов – на 91% [29].

Эффективность химиопрофилактики

Результаты изучения ингибиторов нейраминидазы показали их высокую профилактическую эффективность после законченного курса у непривитых и привитых гриппозными вакцинами, а также в семьях [11, 25, 40]. Проведение сезонной профилактики занамивиром (10 мг ежедневно) в течение пяти или десяти дней обеспечивало защиту в отношении клинических форм заболеваний до 81% и в 69% лабораторно подтвержденных случаев инфекции [11, 17]. P. Diggory et al. отметили определенные трудности использования дисхалера при введении препарата в носовую полость пожилыми людьми,

что в некоторой степени может снизить его эффективность, и предложили разработать другой способ его применения [6]. В одном из сравнительных наблюдений показано, что защитная эффективность ингаляций занамивиром была выше, чем при пероральном приеме ремантадина, в коллективе лиц пожилого возраста, одной из причин этого могло быть развитие резистентности циркулирующих штаммов к последнему из указанных препаратов [7].

Эффективность трех схем приема озельтамивира была изучена в разных группах населения: 75 мг ежедневно в течение пяти дней обеспечило защиту 74% здоровых взрослых; эта же дозировка ежедневно в течение семи дней – защиту 89% домохозяйек и 91% – при приеме препарата ежедневно в течение шести недель лицами пожилого возраста, привитыми гриппозной вакциной [30, 38].

Резистентность вирусов гриппа к химиопрепаратам

Вирусы с пониженной чувствительностью к озельтамивиру были выделены *in vitro* и *in vivo*. Причина такой резистентности – мутация в активном сайте нейраминидазы, приводящая к изменению чувствительности, или мутация в молекуле гемагглютинина, определяющая повышение аффинности белка для клеточного рецептора и таким образом дающая возможность вирусу выйти из инфицированной клетки без участия вирусной нейраминидазы.

До ноября 2008 года появление резистентных мутантов в популяции вирусов гриппа к озельтамивиру четко связывали только с проводимым курсом лечения, причем частота их формирования была невысокой. В то же время в популяции эпидемических штаммов этот показатель не превышал 1%. В отношении мутантов была показана их низкая вирулентность и неспособность к активной передаче от человека к человеку и к накоплению в популяции эпидемических штаммов [4, 15]. В 2001 году авторы ряда исследований выявляли около 1% мутантов у взрослых и 5% – у детей, принимавших курс лечения озельтамивиrom [32, 34]. Несколько позже, в 2004 – 2005 годах, японские исследователи сообщили о выявлении мутантов у 16% детей, инфицированных вирусом гриппа A(H1N1), и у 18% детей, инфицированных вирусом гриппа A(H3N2) [21, 24, 39].

Изучен вопрос, связанный с частотой формирования резистентных к препарату штаммов при лечении детей озельтамивиrom. Было показано, что резистентность вирусов чаще всего формировалась к 4-му дню лечения. От 9 (18%) пациентов выделены вирусы гриппа с наличием мутаций в нейраминидазном белке: 6 имели мутации в позиции 292 (Arg292Lys) и 2 – в позиции 119 (Glu119Val). Авторы также выявили другую мутацию у одного из пациентов – Asn294Ser. Определенный интерес представляли результаты, которые показали, что от одного и того же пациента

можно изолировать как резистентные, так и чувствительные к препарату штаммы.

Начало эпидемического подъема заболеваемости в сезон 2007 – 2008 годов во многих странах мира, в том числе в России, было связано с высокой активностью вирусов гриппа A(H1N1). Изучение их чувствительности к химиопрепаратам обнаружило появление резистентных к озельтамивиру штаммов в популяции этого вируса и, кроме того, в ряде стран – их высокую частоту (более 60% в Норвегии). По данным экспертов ВОЗ, частота резистентных мутантов к озельтамивиру была различной для стран и континентов и по итогам сезона 2007 – 2008 годов составила: в странах Европы – 25%, Азии – 5% (в т.ч. в Гонконге – 12%, Японии – 3%), в США – 12%, Канаде – 26% и странах Африки – 3% [15]. В сезон 2008 – 2009 годов популяция резистентных к озельтамивиру эпидемических штаммов вируса гриппа A(H1N1) превысила 90%. Увеличение числа резистентных к озельтамивиру штаммов в популяции вируса гриппа A(H1N1) явилось неожиданным и неблагоприятным фактом для органов здравоохранения многих стран, так как, учитывая высокие показатели частоты резистентных к ремантадину мутантов, озельтамивир наиболее часто использовали для лечения и профилактики гриппозной инфекции. Кроме того, он рекомендован экспертами ВОЗ в случае возникновения нового пандемического варианта, а также для лечения и профилактики заболеваний, вызванных высокопатогенным штаммом вируса гриппа птиц A(H5N1).

Согласно литературным данным, занамивир чаще используют для лечения, нежели для профилактики, так как он при введении в ротоглотку в форме порошка в большей степени обеспечивает местную защиту, на уровне органов дыхания, от генерализации процесса. На сегодняшний день известен только один описанный случай изоляции резистентного к препарату штамма вируса гриппа типа В от ребенка с нарушениями иммунного статуса на фоне проводимого лечения гриппа [13]. Необходимо отметить, что подавляющее большинство современных эпидемических штаммов вирусов гриппа типов А и В сохранило чувствительность к занамивиру. Кроме того, рядом исследователей показано отсутствие перекрестной резистентности между озельтамивиrom и занамивиrom, то есть все штаммы, резистентные к озельтамивиру, включая высокопатогенный штамм вируса гриппа птиц A(H5N1), сохраняли свою чувствительность к занамивиру [31].

Антинейраминидазные препараты в Планах подготовки к новой пандемии гриппа

Одним из штаммов, в отношении которого были разработаны мероприятия с включением в Планы подготовки к пандемии, стал высокопатогенный штамм вируса гриппа птиц A(H5N1), первые случаи инфицирования которым были отмечены в 1997 году в Гонконге. В 15 странах мира с 2003 года

по 1 июля 2009 зарегистрировано 436 случаев этого тяжелого заболевания с летальностью более 60% (262 случая). Вирус, вызвавший первые случаи инфицирования, был резистентен к ремантадину, но чувствителен к занамивиру и озельтамивиру, что стало основанием к применению этих препаратов для лечения и профилактики [26, 33]. Многие страны в рамках Планов подготовки к новой пандемии создали стратегические запасы этих препаратов из расчета на 10 – 20% населения. Однако в литературе появились сообщения об изоляции резистентных к озельтамивиру высокопатогенных штаммов A(H5N1), в том числе во Вьетнаме [16].

11 июня нынешнего года ВОЗ объявила о 6-м уровне новой пандемии, вызванной появлением вируса гриппа A(H1N1), близкородственного гриппу свиней. Эпидемиологическое значение первых случаев заболевания в апреле этого года в Мексике и США заключалось в том, что вирус был получен от лиц, не контактировавших с больными свиньями, а также территориально разобщенных между собой. Вирус активно передавался от человека к человеку и в короткий промежуток времени распространился на все континенты мира. К 9 августа общее количество лабораторно подтвержденных случаев заболеваний, вызванных вирусом A(H1N1)sw1, составило в мире 206 987, включая 1673 – с летальным исходом [16].

Вирус содержит уникальную комбинацию генов (M и NA – от вируса гриппа свиней A(H1N1) евро-азиатской линии, остальные гены – от вируса гриппа свиней A(H1N1) американской линии, не встречавшейся у вируса, инфицирование которым регистрировали в США и ранее). Кроме того, этот вирус оказался резистентным к ремантадину, но чувствительным к антинейраминидазным препаратам – озельтамивиру и занамивиру [15]. Однако активное использование озельтамивира привело к появлению уже в июле нескольких резистент-

ных мутантов в популяции нового пандемического штамма (Бельгия, Япония, Канада), что является настораживающим фактором при дальнейшем его широком применении, особенно при лечении легких форм и профилактике заболевания [15]. В связи с этим эксперты ВОЗ, Американского и Европейского центров по контролю вирусных инфекций рекомендовали правительствам стран включать в противопандемические запасы два препарата – озельтамивир и занамивир [42 – 44].

Подводя итог вышесказанному, необходимо отметить следующее. В настоящее время в Российской Федерации спектр препаратов с антинейраминидазным действием представлен занамивиром и озельтамивиром – как и во многих странах мира. Несмотря на то что занамивир был разработан несколько раньше, озельтамивир наиболее изучен и стал препаратом выбора для лечения гриппозной инфекции в период эпидемий и создания стратегических запасов на случай пандемии. Его широкое использование не могло не повлиять на формирование резистентных мутантов в популяции эпидемических штаммов вируса гриппа A(H1N1), высокопатогенного штамма вируса гриппа птиц A(H5N1) и нового пандемического вируса гриппа свиней A(H1N1)sw1. В сложившейся ситуации использование занамивира отдельно или в комбинации с озельтамивиром может, с одной стороны, предупредить дальнейший рост формирования резистентности к антинейраминидазным препаратам, а с другой стороны – усилить эффективность их лечебного действия. Однако сегодня существует необходимость разработки других лекарственных форм занамивира и озельтамивира, которые позволят снизить частоту побочных реакций, а также расширить рекомендации для лиц, в отношении которых имеются ограничения по их применению. ■

Литература

- Ленева И.А., Глушков Р.Г., Гуськова Т.А. Лекарственные средства для химиотерапии и химиопрофилактики гриппа: особенности механизма действия, эффективность и безопасность // ХФЖ. 2004. Т. 38. № 11. С. 8 – 14.
- Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И. и др. Эффективность озельтамивира (Tamiflu™) при гриппе у взрослых во время эпидемического подъема заболеваемости в России в сезоне 2006 – 2007 гг. // Вопр. вирусол. 2008. № 4. С. 23 – 26.
- Aoki F.Y., Macleod M.D., Piggjaro P. et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment // J. Antimicrob. Chemother. 2003. 51. P. 123 – 129.
- Carr J., Ives J., Kelly L. et al. Influenza virus carrying neuraminidase with reduced sensitivity to oseltamivir carboxylate has altered properties *in vitro* and is compromised for infectivity and replicative ability *in vivo* // Antivir. Res. 2002. 54 (2). P. 79 – 88.
- Colman P.M., Varghese J.N., Laver W.C. Structure of the catalytic and antigenic sites in influenza virus neuraminidase // Nature. 1983. № 303. P. 41 – 44.
- Diggory P., Fernandes Ch., Humphrey A. et al. Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomized controlled trial // BMJ. 2001. V. 322. P. 577 – 579.
- Gravenstein S., Drinka P., Osterweil D. et al. A multicenter prospective double-blind randomized controlled trial comparing the relative safety and efficacy of zanamivir to rimantadine for nursing home influenza outbreak control // Abstracts of the 40-th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC: Am. Soc. for Microbiol. 2000. P. 270.
- Fitz R.S., Hayden F.G., Calfee D.P. et al. Nasal cytokine and chemokine responses in experimental influenza virus infection: results of a placebo-controlled trial of intravenous zanamivir treatment // J. Infect. Dis. 180. P. 586 – 593.
- Freund B., Gravenstein S., Elliott M. et al. Zanamivir – a review of clinical safety // Drug Saf. 1999. № 21. P. 267 – 281.
- Hayden F.G., Osterhaus A.D., Treanor J.J. et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infection // N. Engl. J. Med. 1997. 337(13). P. 874 – 879.
- Hayden F.C., Gubareva L.V., Monto A.S. et al. Inhaled zanamivir for prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group // N. Eng. J. Med. 2000. V. 343. P. 1282 – 1289.
- Hayden F.G. Perspectives on antiviral use during pandemic influenza // Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 2001. V. 356. P. 1877 – 1884.
- Hayden F. Pandemic influenza – is an antiviral response realistic? // Pediatr. Infect. Dis. J. 2004. 23 (11). P. 262 – 299.
- Hayden F.G., Aoki F.Y. Influenza neuraminidase inhibitors, Yu V.L. et al. (Eds.), Antimicrobial Therapy and vaccines. V. 2. Second ed. – E. Sun Technologies, LLC, Pittsburgh, PA. 2002. P. 773 – 789.
- http://www.who.int/csr/disease/influenza/oseltamivir_summary/en/index/html
- http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/H5N1Inter-countryAssessment.pdf.
- Kaiser L., Henry D., Flack N.P. et al. Short-term treatment with zanamivir to prevent influenza: results of a placebo-controlled study // Clin. Infect. Dis. 2000. V. 30. P. 587 – 589.
- Kaiser L., Keene O.N., Hammond J.M.J. et al. Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults // Arch. Intern. Med. 2000. 160. P. 3234 – 3240.

19. Kaiser L., Wat C., Mills T. et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalization // Arch. Intern. Med. 2003. 163. P. 1667–1672.
20. Kim C.U., Lew W., Williams M.A. Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site: design, synthesis, and structural analysis of carbocyclic sialic acid analogues with potent anti-influenza activity // J. Am. Chem. Soc. 1997. № 119. P. 681 – 690.
21. Kiso M., Mitamura K., Sakai-Tagawa Y. et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study // Lancet. 2004. 364. P. 759 – 765.
22. Longini Jr. I.M., Nizam A., Xu S. et al. Containing pandemic influenza at the source // Science. 2005. 309 (5737). P. 1083 – 1087.
23. Matrosovich M.N., Matrosovich T.Y., Gray T. et al. Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium // J. Virol. 78 (22). P. 12665 – 12667.
24. McKimm-Breschkin J.L. Management of influenza virus infections with neuraminidase inhibitors: Detection, incidence, and implications of drug resistance // Treat. Respir. Med. 2005. 4. P. 107 – 116.
25. Monto A.S., Robinson D.P., Herlocher L. et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults // J. Am. Med. Assoc. 1999. V. 282. P. 31 – 36.
26. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza // N. Eng. J. Med. 2005. № 353 (13). P. 1363 – 1373.
27. Murphy K., Eivindson A., Pauksens K. et al. Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease // Clin. Drug Invest. 2000. V. 20. P. 37 – 349.
28. Nocholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D. et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial // Lancet. 2000. 355. P. 1845 – 1850.
29. Nordstrom B.L., Sung I., Szeke P. Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir // Curr. Med. Res. Opin. 2005. 21. P. 761 – 768.
30. Peters P.H., Gravenstein S., Norwood P. et al. Long term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail elderly population // J. Am. Geriatr. Soc. V. 49. P. 1025 – 1031.
31. Roberts N.A. Treatment of influenza with neuraminidase inhibitors: virological implications // Philos. Trans. R. Soc. London B. Biol. Sci. 2001. 356. P. 1895 – 1897.
32. Tisdale M. Monitoring of viral susceptibility: new challenges with the development of influenza NA inhibitors // Rev. Med. Virol. 2000. V. 10. P. 45 – 55.
33. Trampuz A., Prabhu R.M., Smith T.F. et al. Avian influenza: a new pandemic threat? // Mayo Clin. Proc. 2004. 79. P. 523 – 530.
34. Treanor J.J., Hayden F.G., Vrooman P.S. et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group // J. Am. Med. Assoc. V. 283. P. 1016 – 1024.
35. Varghese J.N., McKimm-Breschkin J.L., Caldwell J.B. et al. The structure of the complex between influenza virus neuraminidase and sialic acid, the viral receptor // Proteins. 1992. № 14. P. 327 – 332.
36. Varghese J.N., Epa V.C., Colman P.M. Three-dimensional structure of the complex of 4-guanidino-Neu5Ac2en and influenza virus neuraminidase // Proteins Sci. 1995. № 4. P. 1081 – 1087.
37. Von Itzstein M., Wu W.-Y., Kok G.B. et al. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication // Nature. 1993. № 363. P. 418 – 423.
38. Welliver R., Mono S., Carewicz O. et al. Effectiveness of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized trial // Lancet. 2000. V. 355. P. 1845 – 1850.
39. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children // Pediatr. Infect. Dis. 2001. V. 20. P. 127 – 133.
40. Woodhead M., Lavanchy D., Johnston S. et al. Neuraminidase inhibitors: progress in the management of influenza // Inter. J. Clin. Pract. 2000. V. 54. P. 604 – 610.
41. Kawai N., Ikematsu H., Iwaki N. et al. A comparison of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B // Journal of Infection. 2008. 56. P. 51 – 57.
42. http://www.who.int/csr/disease/influenza/H1N1webupdate20090318%20ed_ns.pdf
43. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm#G>
44. http://ecdc.europa.eu/en/Health_Topics/influenza/antivirals.aspx

Содержание антитоксических противодифтерийных антител в сыворотках крови взрослых людей

(Сообщение I. Уровень антитоксических антител у лиц из ряда стран Европы)

Е.А. Шмелева¹, Т.Н. Фирсова¹, Г.С. Булыгина¹, А. Efstratiou², S. Neal², C. von Hunolstein³, P.D. Giovine³, J. Vuopio-Varkila⁴, I. Lucenko⁵, R. Paberza⁶, I. Vingre⁶, S. Dauksiene⁷, N. Kupreviciene⁸

¹ ФГУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва (РФ) (info@gabrigh.com)

² Health Protection Agency, London (UK)

³ Istituto Superiore di Sanita, Rome (Italy)

⁴ National Public Health Institute, Helsinki (Finland)

⁵ State Agency «Public Health Agency», Riga (Latvia)

⁶ State Agency «Infectology Center of Latvia», Riga (Latvia)

⁷ National Public Health Investigation Centre, Vilnius (Lithuania)

⁸ Centre for Communicable Diseases Prevention and Control, Vilnius (Lithuania)

Резюме

С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) изучено содержание антитоксических антител в 411 сыворотках крови здоровых взрослых людей в возрасте от 20 до 51 года и старше, проживающих в шести странах Европы. Высокие концентрации антитоксина выявлены в сыворотках крови взрослых в возрасте 20 – 30 лет, проживающих в России и Финляндии, в национальные календари которых введена профилактическая вакцинация взрослых, и проживающих в Латвии, где отмечены случаи заболевания дифтерией. Уровень антитоксических антител в сыворотках всех взрослых

Contents of the Diphtheria Antitoxic Antibodies in the Sera of Adults (Communication I. The role of antitoxic antibodies in the prevention of diphtheria in different regions of Europe)

E.A. Shmeleva¹, T.N. Firsova¹, G.S. Buligina¹, A. Efstratiou², S. Neal², C. von Hunolstein³, P.Di. Giovine³, J. Vuopio-Varkila⁴, I. Lucenko⁵, R. Paberza⁶, I. Vingre⁶, S. Dauksiene⁷, N. Kupreviciene⁸

¹Gabrichovsky Research Institute of Epidemiology & Microbiology, Moscow (RF) (info@gabrigh.com)

²Health Protection Agency, London (UK)

³Instituto Superiore di Sanita, Rome (Italy)