

О.С. ЛИТВИНОВА¹, к.м.н., С.С. ЯКИМОВА², к.м.н.

¹Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

²Центральный госпиталь МВД, Москва

НОВЫЙ ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ОРВИ

Начало осени традиционно характеризуется увеличением числа случаев ОРВИ и гриппа. В большей степени это вызвано изменением климатических показателей, которые создают оптимальные условия для циркуляции вирусов. Другой же причиной подъема заболеваемости является увеличение количества людей в работающих коллективах, активизация бизнес-процессов после отпускных месяцев и числа перемещений людских потоков и, соответственно, возбудителей вместе с ними.

Ключевые слова: ОРВИ, свиной грипп, иммунологические показатели

По данным Роспотребнадзора, заболеваемость гриппом и ОРВИ находится в настоящее время на низком уровне, что является закономерным в последние годы, когда происходит смещение роста случаев ОРВИ и гриппа на более поздний период. Пик подъема числа заболевших в 2012 г. был отмечен на 15–16-й неделе (с 09.04.2012 по 22.04.2012), когда превышение эпидемических порогов заболеваемости до 54% было зарегистрировано в 12 субъектах РФ. Продолжительность значимого подъема в среднем составила 4–6 недель, в некоторых регионах до 11 недель.

При сравнении циркулирующих вирусов в 2012 г. доминирующие позиции в структуре занимал вирус гриппа А(Н3N2) (10–15% случаев). Число заболеваний, вызванных вирусами гриппа А(Н1N1) pdm09 и А(Н1N1), которые в 2010–2011 гг. были основными в структуре вирусов гриппа, значительно снизилось и составило 0,2–0,9%. Именно это снижение числа патологических состояний, вызванных высокопатогенными вирусами (А(Н1N1) pdm09 и А(Н1N1)), способствовало быстрому завершению периода эпидемического подъема и уменьшению числа тяжелых случаев заболевания. Наряду с вирусом А(Н3N2) циркулировал вирус гриппа В. В начале подъема заболеваемости он выделялся от

больных в 1,1% случаев, на 16-й неделе — в 3% и к завершению эпидемического подъема — в 1,8% случаев. На протяжении всего эпидсезона активно выделялись другие респираторные вирусы: парагриппа 1, 2 и 3-го типа — в 5,5–7,7%, аденовирусы — в 2,7–3,8%, РС-вирусы — в 3,0–4,2%.

■ На сезон 2012–2013 гг. для стран Северного полушария Всемирная организация здравоохранения рекомендовала следующий штаммовый состав противогриппозных вакцин:
A/California/7/2009 (H1N1)pdm09,
A/Victoria/361/2011 (H3N2),
B/Wisconsin/1/2010 (линия Ямагата).

Как отметил главный государственный санитарный врач Г.Г. Онищенко, снижению заболеваемости способствовала и проведенная в сентябре — декабре 2011 г. прививочная кампания в рамках национального приоритетного проекта по иммунизации населения. Против гриппа было привито свыше 12,036 млн детей и 19,924 млн взрослых. В целом по стране суммарный охват населения прививками против гриппа составил 26%. Вместе с тем ситуация по гриппу требует пристального внимания. На сезон 2012–2013 гг. для стран Северного полушария Всемирная организация здравоохранения

рекомендовала следующий штаммовый состав противогриппозных вакцин: A/California/7/2009 (H1N1) pdm09, A/Victoria/361/2011 (H3N2), B Wisconsin/1/2010 (линия Ямагата). Произведена замена двух штаммов вируса гриппа, в связи с чем возможно предположить более интенсивный характер течения эпидемического процесса в предстоящем эпидемическом сезоне [1].

С другой стороны, появились сообщения Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) о новых штаммах свиного гриппа A/H3N2v. В США на территории сразу нескольких штатов отмечаются случаи заболеваемости, вызванные этим вирусом. Этот штамм включает в свою структуру ген М пандемического вируса свиного гриппа H1N1-2009. Сообщения об этом штамме были опубликованы еще в 2011 г. Сначала этот вирус был выделен от заболевших людей, а впоследствии и от свиней. Все заболевшие контактировали со свиньями. Первый случай гриппа A/H3N2v в 2012 г. был отмечен в апреле, а начиная с июля случаи заболевания новым гриппом продолжают регистрироваться, и по состоянию на 10 августа их число достигло 154. В настоящий момент эксперты полагают, что появление нового штамма может быть связано с мутациями вируса, что еще должно быть подтверждено результатами исследований, которые не закончены [2]. По данным мониторинга Россельхознадзора РФ, случаев появления «нового гриппа H3N2v» на территории РФ пока не зарегистрировано.

Оптимистичным выглядят предварительные сообщения о том, что традиционные средства противовирусной терапии, эффективные в отношении сезонного гриппа, будут эффективными и при гриппе H3N2v. У специалистов здравоохранения есть возможность широкого выбора противовирусных средств. Этому способствуют как разработки российских ученых, так и появление новых препаратов в России из других стран.

В настоящее время в арсенале российских специалистов появился новый противовирусный препарат для лечения гриппа и ОРВИ Амизон (ПАО «Фармак», регистрационный номер №ЛП-000230). Данная статья посвящена обзору данных о применении Амизона на территории Украины.

**Лечение
ГРИППА и ОРВИ**

АМИЗОН®

**БЫСТРОЕ ЛЕЧЕНИЕ,
БЫСТРОЕ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ!**



- ✓ Прямое противовирусное действие
- ✓ Повышает уровень интерферонов
- ✓ Эффективно устраняет лихорадку, воспаление и интоксикацию
- ✓ Снижает риск осложнений гриппа и ОРВИ в 2,5 раза

РУ №ЛП -000230 от 16.02.2011 г.

ПАО «Фармак», Украина
Представительство в России
121357, г. Москва, Кутузовский просп. д. 65
Тел. +7 (495) 440-07-85
Факс +7 (495) 440-34-45

www.farmak.ua
farmak.ua@gmail.com

Фармак®

Амизон — оригинальный противовирусный препарат, разработанный в Институте фармакологии и токсикологии АМН Украины. Амизон применяется специалистами здравоохранения Украины с 1996 г., и накоплено большое число клинических и экспериментальных данных о препарате. Противовирусная активность обусловлена прямым влиянием Амизона на гемагглютинин вируса гриппа типа А, вследствие чего вирусная частица утрачивает способность прикрепляться к клеткам-мишеням организма для дальнейшей репликации. Исследования вирулицидного действия препарата Амизон проводили на модели клеточной культуры МДСК при заражении вирусом A/Aichi 1/68 (H3N2) [3]. Амизон также является индуктором интерферонов альфа и гамма (ИФН- α , ИФН- γ), способствуя увеличению их концентрации в сыворотке крови при введении в лечебной и профилактической дозировке. Интерферон-индуцирующая активность Амизона была изучена как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [3, 4, 5].

Показательно, что при исходно сниженном уровне ИФН- α в сыворотке крови его содержание вследствие приема Амизона повышалось в 2,6—3,8 раза (Барияк И.Р., Фролов В.М., 2001). На фоне инфекции, вызванной вирусом гриппа А (H3N2), применение Амизона по лечебной схеме вызывало синтез ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18 и снижение уровня фактора некроза опухолей- α (ФНО- α). Прямая противовирусная активность и воздействие на вирусы через индукцию ИФН обуславливают широкий спектр противовирусной активности и быстрый лечебный эффект [4, 5].

В опытах *in vivo* было установлено, что Амизон обладает не только противовирусной активностью, но и противовоспалительными, жаропонижающими и анальгезирующими свойствами [5]. Противовоспалительный эффект Амизона обусловлен способностью препарата стабилизировать клеточные и лизосомальные мембраны, снижать проницаемость микроциркуляторного русла, ослаблять сосудистые воспалительные реакции, активно вмешиваться в обмен медиаторов воспаления, тормозить дегрануляцию базофилов, нормализовать уровень простагландинов.

Существенной особенностью Амизона является характер регуляции синтеза простагландинов. В отличие от других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) Амизон не изменяет активность циклооксигеназы. Поэтому Амизон не оказывает раздражающего влияния на слизистую оболочку пищеварительного тракта. Эта особенность Амизона дает возможность назначать его пациентам с эрозивно-язвенной патологией гастродуоденальной зоны. Как в эксперименте, так и в условиях клиники установлено, что Амизон не угнетает костномозгового кроветворения и не оказывает отрицательного влияния на картину периферической крови.

Анальгезирующий эффект Амизона реализуется через ретикулярную формацию ствола и периферические опиоидергические механизмы. Жаропонижающие свойства Амизона обусловлены влиянием на терморегулирующие центры мозга. По анальгезирующей активности препарат не уступает аминазофену и метамизолу натрия, а по выраженности противовоспалительного и жаропонижающего действия превосходит салицилаты (ацетилсалициловую кислоту, салицилат натрия), а также бутадиион и ибупрофен [5].

Клиническая лечебная и профилактическая эффективность препарата была доказана в целом ряде исследований. Амизон показал себя высокоэффективным средством профилактики гриппа и ОРВИ в период повышенного сезонного уровня заболеваемости и эпидемии гриппа в 1996—1997 гг. на территории г. Луганска и Луганской области (Украина). В исследование было включено 1 869 взрослых и 625 детей и подростков в возрасте от 7 до 16 лет, принимавших препарат (Фролов А.Ф., Фролов В.М., 1997). В группах, получавших Амизон, было отмечено снижение уровня заболеваемости гриппом, ОРВИ и ангиной от 3 до 6 раз по сравнению с группой, принимавшей аскорбиновую кислоту ($p < 0,001$) [5].

Имеются данные Института эпидемиологии и инфекционных болезней (г. Киев), доказывающие эффективность профилактического приема Амизона в условиях эпидемии гриппа. Так, в осенне-зимний период 2003—2004 гг. Амизон принимали

члены семей 69 врачей (всего 272 человека, из них 205 взрослых и 67 детей и подростков).

Суммарно за полгода наблюдений (с октября 2003 г. до конца марта 2004 г.) среди лиц, принимавших Амизон, не зарегистрировано ни одного случая гриппа и ОРВИ, и только у 4 из них за этот период развился нетяжело протекавший тонзиллит. В то же время грипп или ОРВИ возникли у 28 (43,1%) из 65 лиц, не принимавших Амизон, в т. ч. у 12 наблюдавшихся за 6-месячный период возникло два эпизода и еще у 3 — три повторных эпизода ОРВИ. Тонзиллиты зарегистрированы у 8 пациентов группы сравнения, в 6 случаях для их лечения потребовалась госпитализация. Несмотря на наличие источника вирусной инфекции в 28 семьях (больной гриппом или ОРВИ), никто из остальных членов семей, принимавших Амизон (всего 85 человек, в т. ч. дети), не заболел.

Клиническая эффективность Амизона в лечении гриппа была доказана сотрудниками Института эпидемиологии и инфекционных болезней (г. Киев) и Луганского государственного медицинского университета (г. Луганск) в ходе сравнительного рандомизированного исследования [4]. В основную группу были включены 208 больных в возрасте 18—59 лет с диагнозом гриппа, которые помимо традиционного лечения получали Амизон. Среди них грипп среднетяжелого течения был диагностирован у 183 (88%) больных, тяжелого — у 25 (12%). Диагноз был подтвержден с помощью серологического метода исследования парных сывороток у 186 (89,4%) пациентов основной группы.

В группу сравнения были включены 96 больных гриппом, которые получали традиционное лечение. Из основной группы 106 пациентов начали принимать Амизон со 2-х суток заболевания, 102 пациента — с 3-х суток развития болезни. У 72 больных основной группы гриппозная инфекция возникла на фоне хронической соматической патологии (хронический бронхит, ИБС, стенокардия, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, инсулинозависимый сахарный диабет).

Пациентам, принимавшим участие в исследовании, было проведено иммунологическое обследо-

вание до и после завершения лечения. Также определялось влияние лечения на выраженность синдрома интоксикации по содержанию «средних молекул» (СМ) в сыворотке крови.

Основная группа принимала Амизон 3 раза в сутки после еды при среднетяжелом течении гриппа по 0,25 г, при тяжелом — по 0,5 г на протяжении 4—5 дней; курсовая доза лечения составила 3—6,5 г. У 56 (52,8%) пациентов, принимавших Амизон с 2-х суток заболевания, отмечали критическое снижение температуры тела до нормальных цифр, обильное потоотделение. После этого больные засыпали и на следующие сутки чувствовали себя практически здоровыми, иногда в течение 1—2 дней сохранялась незначительно выраженная слабость.

■ Противовирусная активность обусловлена прямым влиянием Амизона на гемагглютинин вируса гриппа типа А, вследствие чего вирусная частица утрачивает способность прикрепляться к клеткам-мишеням организма для дальнейшей репликации.

Такое abortивное течение гриппа у пациентов, которых лечили Амизоном, скорее всего, было обусловлено активацией под влиянием препарата экстренных механизмов противовирусной защиты на фоне снижения уровня виремии, а также уровня токсических метаболитов, циркулирующих в кровеносном русле. Это подтверждается быстрым снижением содержания в крови СМ — с $3,46 \pm 0,22$ г/л до начала приема Амизона до $1,08 \pm 0,12$ г/л ($p < 0,01$) через сутки после критического снижения температуры тела больных и их видимого выздоровления.

У 50 пациентов (24%) основной группы в течение 2 суток с момента заболевания к концу 1-х или на 2-е сутки приема Амизона отмечено существенное снижение выраженности синдрома интоксикации, стойкая нормализация температуры тела, удовлетворительное общее состояние. Исчезла голов-

ная боль, миалгия, боль в поясничной области, улучшился аппетит, нормализовался сон. К моменту выздоровления у всех больных основной группы отсутствовали явления постгриппозной астении. Осложнений течения гриппа и побочных эффектов, обусловленных применением Амизона, в основной группе не было. Уровень СМ в крови практически нормализовался ($0,38 \pm 0,05$ г/л).

При начале приема Амизона с 3-х суток заболевания клинический эффект был менее выражен. У 18 (17,6%) пациентов из 102 к моменту завершения лечения отмечали симптомы постинфекционной астении, у 12 (11,8%) — субфебрилитет, у 9 (8,8%) возник бронхит, у 2 (2%) — пневмония.

У пациентов группы сравнения длительность лихорадки и интоксикационного синдрома составила 5–10 дней (в среднем $7,6 \pm 0,35$ дня). У 29 (30,2%) пациентов после выздоровления сохранялся астенический синдром различной степени выраженности; у 14 (14,6%) возник острый трахеобронхит, у 9 (10,4%) обострился хронический бронхит, у 8 (8,3%) на 4–5-е сутки заболевания гриппом развилась пневмония (табл. 1).

При сравнении результатов анализа периферической крови в динамике у пациентов основной группы и группы сравнения установлено, что при-

менение Амизона способствовало ликвидации лейкопении и нейтропении, тогда как у 38 пациентов группы (73%) сравнения даже при клиническом выздоровлении сохранялись лейкопения, нейтропения, повышенная СОЭ.

Исходные иммунологические показатели у больных обеих групп были однотипны и характеризовались Т-лимфопенией, уменьшением количества циркулирующих CD4+(Th)-лимфоцитов, снижением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, угнетением показателя РБТЛ с ФГА, повышением содержания ЦИК преимущественно за счет наиболее патогенных средне- (11S-19S) и низкомолекулярной (< 11S) фракций.

Результаты повторного обследования свидетельствуют, что ко времени выздоровления у больных основной группы отмечали четкую тенденцию к восстановлению исходно сниженных показателей иммунитета: ликвидация Т-лимфопении, повышение содержания в крови Th (CD4+) и коэффициента CD4/CD8, т. е. исчезновение признаков вторичного иммунодефицита ($p < 0,05$). У больных группы сравнения сохранялись выраженные сдвиги со стороны иммунной системы, преимущественно по типу относительного супрессорного варианта вторичного иммунодефицита.

Мониторинг безопасности применения Амизона показал, что нежелательных побочных эффектов и аллергических реакций не наблюдалось. Даже у больных с сопутствующей язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, принимавших Амизон, жалоб и диспепсических явлений выявлено не было.

Было проведено диспансерное наблюдение у 95 пациентов основной группы и 82 реконвалесцентов группы сравнения в течение 6 месяцев по завершении лечения. У пациентов основной группы жалоб, связанных с перенесенным гриппом, не было, их общее состояние оценивалось как удовлетво-

Таблица 1. Влияние Амизона на клиническое течение заболевания ($M \pm m$)

Клинический симптом	Длительность симптомов, дни		Р
	Группы больных		
	Основная (n = 208)	Сравнения (n = 96)	
Лихорадка	3,5 ± 0,2	7,6 ± 0,35	< 0,01
Кашель	4,8 ± 0,3	8,9 ± 0,3	< 0,01
Головная боль	3,3 ± 0,2	6,9 ± 0,4	< 0,01
Общая слабость	4,7 ± 0,3	7,9 ± 0,3	< 0,05
Недомогание	4,7 ± 0,3	8,0 ± 0,4	< 0,05
Снижение аппетита	4,2 ± 0,3	6,9 ± 0,3	< 0,01
Диффузная миалгия	3,8 ± 0,4	7,2 ± 0,4	< 0,01
Нарушение сна	2,7 ± 0,2	4,9 ± 0,3	< 0,01
Тахикардия	2,5 ± 0,2	4,4 ± 0,3	< 0,05
Заложенность носа	4,2 ± 0,2	6,6 ± 0,3	< 0,05
Жесткое дыхание	4,5 ± 0,3	7,2 ± 0,3	< 0,01

рительное; при выборочном изучении показатели иммунитета у большинства из них были в норме. Из 82 реконвалесцентов группы сравнения у 10 (12,2%) выявлены признаки неполной ремиссии хронического бронхолегочного заболевания, обострение которого большинство из них считали следствием гриппа. У 6 (7,3%) больных в течение первого месяца диспансерного наблюдения отмечены эпизоды острого респираторного заболевания; постгриппозная астения у 28 (34,1%) пациентов сохранялась на протяжении 2—3 месяцев. При иммунологическом обследовании у 33,6% пациентов группы сравнения на протяжении всего периода диспансерного наблюдения отмечали четко выраженные признаки вторичного иммунодефицита.

Проведенное исследование показало, что включение Амизона в терапию гриппа способствует сокращению сроков заболевания и продолжительности основных симптомов (лихорадки, интоксикации, катаральных проявлений) на 2—3 дня, нормализует показатели иммунного статуса и снижает риск развития осложнений. Лечебный эффект был

получен даже у тех пациентов, которые начали принимать Амизон на 3-й день заболевания. Стоит отметить факт влияния Амизона на снижение уровня интоксикации, подтверждение чему было получено и лабораторными методами. Данный эффект в комплексе с противовирусным и иммунокорригирующим действием, вероятно, способствует быстрому восстановлению пациентов после перенесенного заболевания.

Спектр фармакологической активности Амизона включает целый комплекс эффектов, направленных на борьбу с вирусной инфекцией: прямое противовирусное действие дополняют противовоспалительные, жаропонижающие и анальгезирующие свойства. Терапевтический потенциал препарата усиливается положительным влиянием на иммунологические реакции организма. Суммирование фармакологических эффектов Амизона обеспечивает высокую эффективность в терапии гриппа и ОРВИ. Безопасность препарата, отсутствие гастротоксичности увеличивают комплаентность его применения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление от 06.08.2012 №43 «О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидсезоне 2012—2013 годов» <http://rospotrebnadzor.ru>.
2. <http://www.cdc.gov/flu/swineflu/influenza-variant-viruses-h3n2v.htm>
<http://www.cdc.gov/flu/swineflu/h3n2v-factsheet.htm>, <http://www.fsvps.ru/fsvps/news/5077.html>
<http://www.medscape.com/viewarticle/768654?src=nldne>.
3. Отчет ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи «Исследование противовирусной активности препарата Амизон при экспериментальной гриппозной инфекции». — М., 2007. — 27 с.
4. Фролов В.М., Фролов А.Ф., Пустовой Ю.Г., Лоскутова И.В. Эффективность нового украинского препарата Амизон в комплексном лечении больных гриппом // Украинский химиотерапевтический журнал. — 2000. — №1 (5). — С. 25—28.
5. Фролов А.Ф., Фролов В.М. Эффективность Амизона в лечении и профилактике вирусных инфекций (к 10-летию применения препарата в клинической практике) // Украинский медицинский бюллетень. — 2005. — №5 (49). — С. 75—80.
6. НИИ фармакологии и токсикологии УССР. Отчет об экспериментальном испытании специфической и общей фармакологической активности. — Киев, 1996.