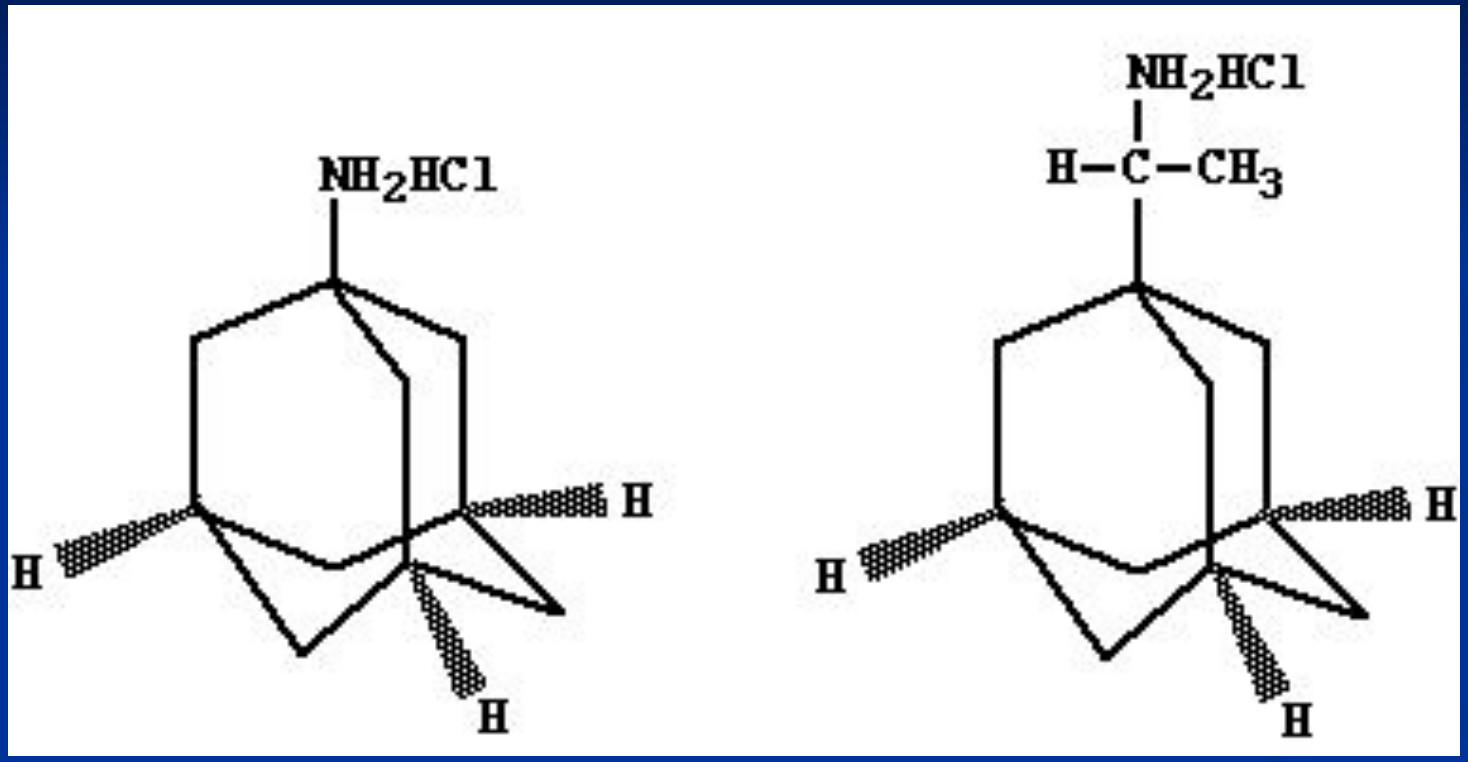
# Противогриппозные этиотропные химиопрепараты

**Ленева И.А., Селькова Е.П. [2]**

**Центр химии по лекарственным средствам-ВНИХФИ, Москва[1]**

**МНИИ Эпидемиологии им. Габричевского, Москва[2]**

# Препараты адамантанового ряда




Амантадин

Ремантадин

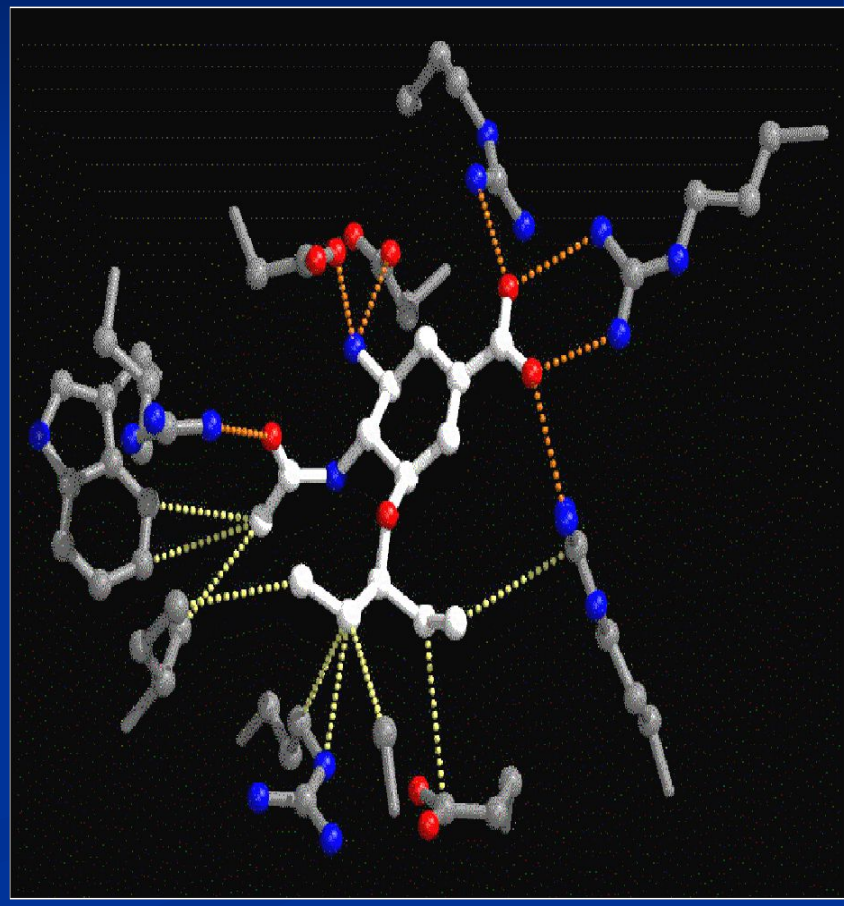
# Разработка ингибиторов нейраминидазы

**1994: эффективность занамивира в отношении вирусов гриппа у человека**

- при приеме внутрь не активен; вводится путем ингаляции
- распределение препарата в ткани ограничено

**Цель: разработка вещества, активного при приеме внутрь**

- удобен в применении
- достигает всех мест локализации инфекции

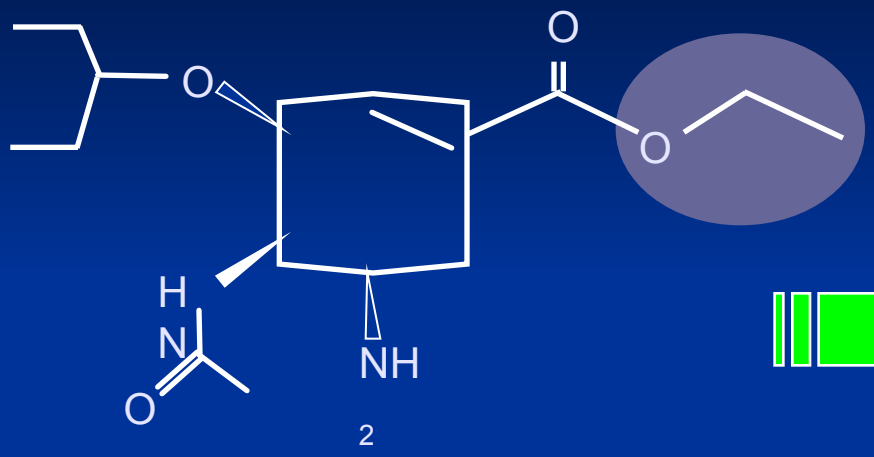


# Форма выпуска

Форма выпуска:

- желто-серые капсулы по 75 мг № 10
- зарегистрирована суспензия Тамифлю для применения у детей

# Метаболическая активация осельтамивира



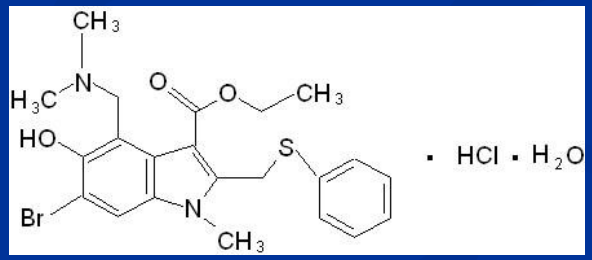

Осельтамивир

Активный метаболит (GS4071)

- Осельтамивир легко всасывается после приема внутрь
- Про-препарат быстро превращается в активный метаболит
- Абсолютная биодоступность составляет 80%
- Активное вещество проникает во все места локализации гриппозной инфекции: легкие, полость носа и придаточные пазухи, среднее ухо

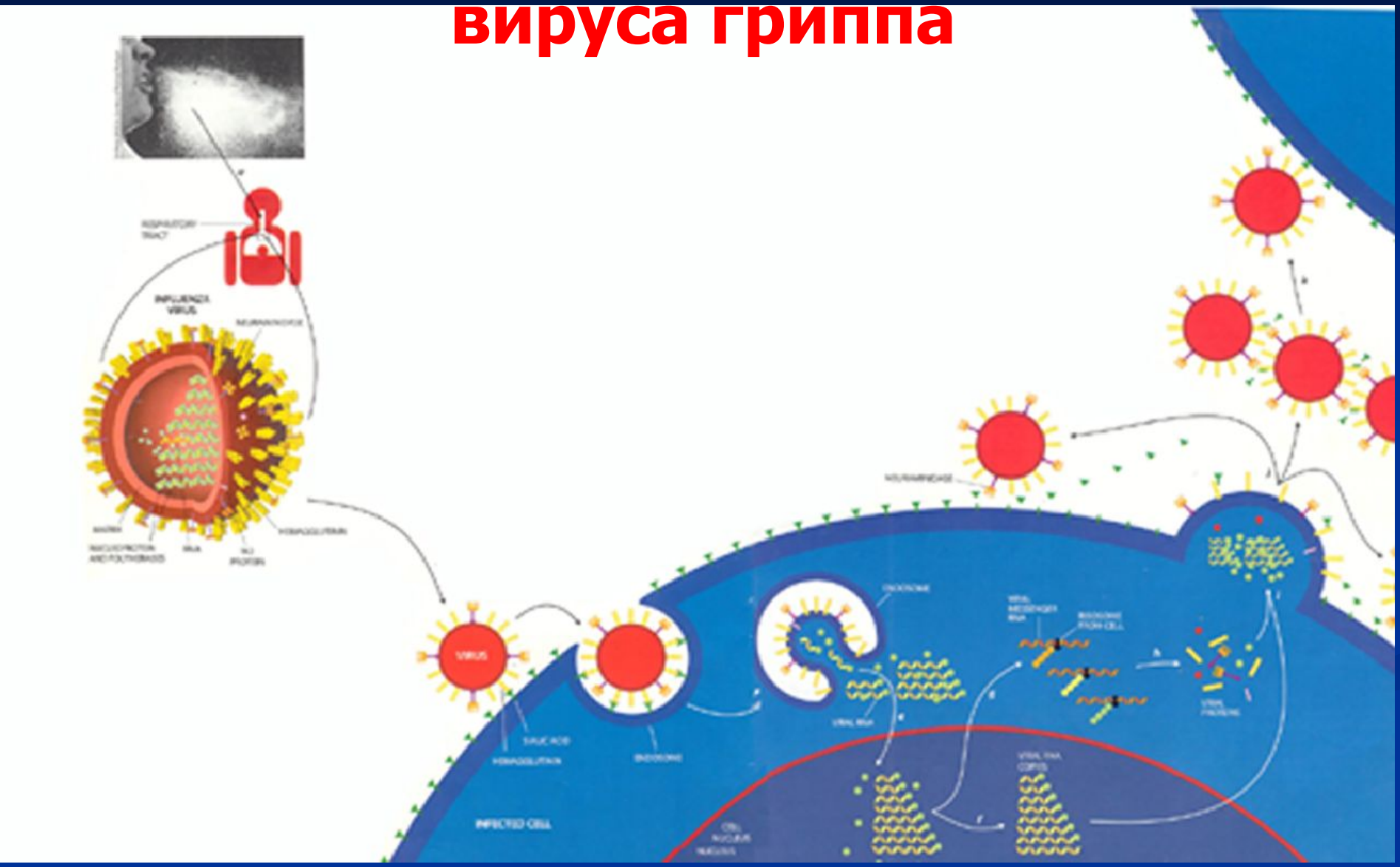
# АРБИДОЛ

- *Активен в отношении вирусов гриппа А и В*
- *Высокий лечебный эффект, обусловленный интерфероиндуцирующим, иммуномодулирующим, антиоксидантным и вирусспецифическим действием*
- *Хорошая переносимость и отсутствие противопоказаний*




**1-метил-2-фенилметил-3-карбоэтокси-4-(диметиламинометил)-5-окси-6-броминдол гидрохлорид моногидрат**

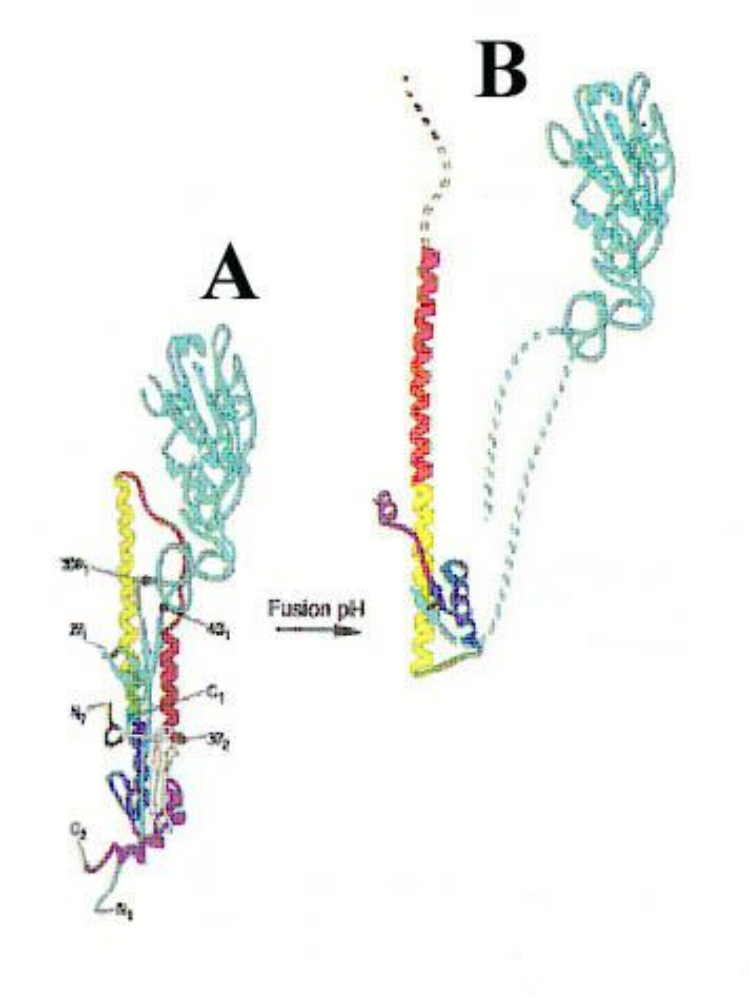
# Репликативный цикл вируса гриппа



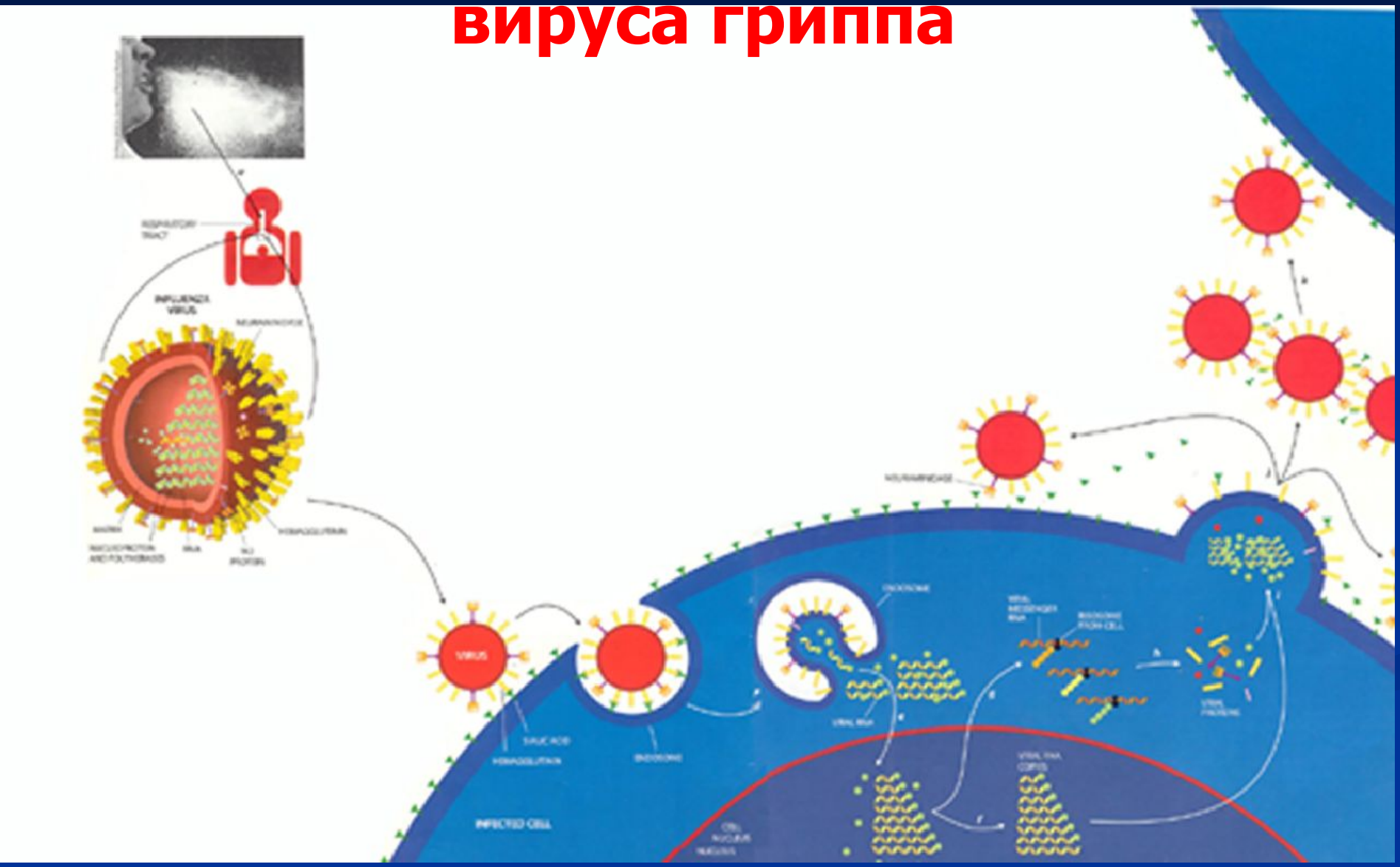
# обусловленные низким pH и приводящие к слиянию липидной оболочки вируса с мембранным эндосом

**A. Структура HA вируса гриппа при нативном состоянии**

**B. Структура HA вируса гриппа при низком pH**



# Репликативный цикл вируса гриппа



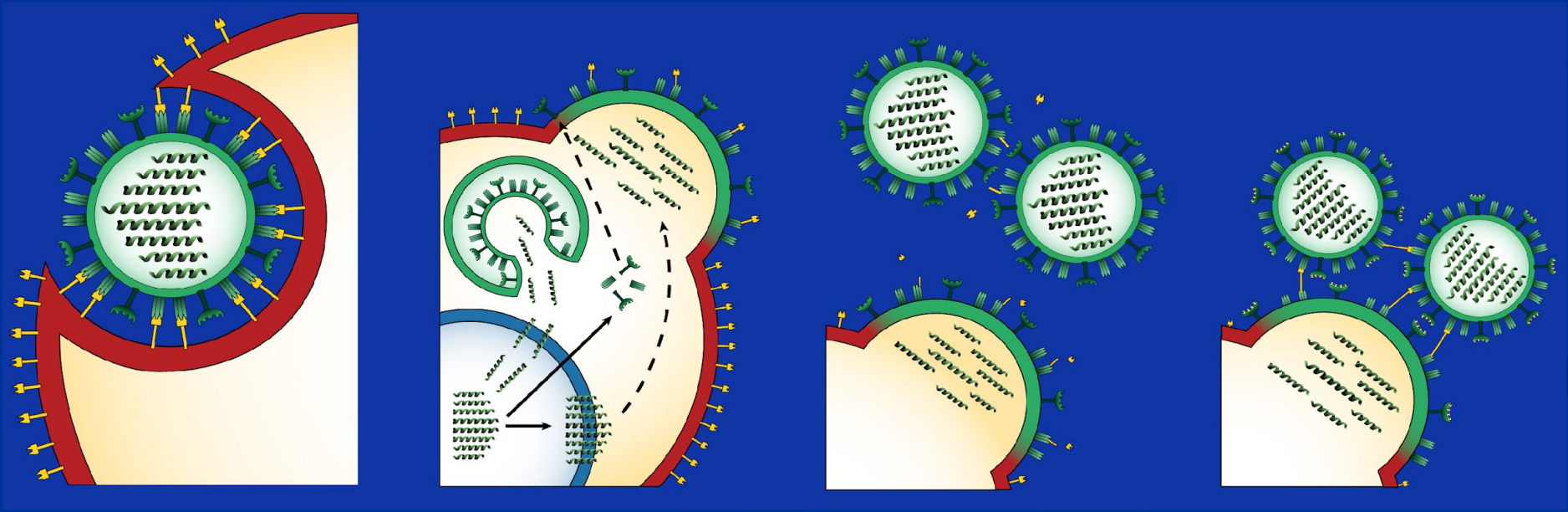
# Ингибиторы нейраминидазы – новая терапевтическая стратегия

**Вирус проникает в клетку**

**РНК реплицирует вирус в клетке**

**Нейраминидаза необходима для выхода новых вирусов из клетки**

**Ингибиторы NA предотвращают транспортировку**



# Эффективность противогриппозных препаратов

- уменьшают продолжительность гриппа в среднем на 1,5-2,5 дня
- уменьшают тяжесть проявления симптомов заболевания на 30-40%
- профилактическое применение ведет к снижению заболевания гриппом в среднем на 50-80%

# Эффективность тамифлю у больных гриппом в сравнении с пациентами контрольной группы (Селькова Е.П., Семененко Т.А. и др.,2001г. г. Москва, )

| Клин.симптомы | Опытная группа | Контр. Группа | Соотн.длит. симптомов |
|---|---|---|---|
| Длит. заболевания | 7,1 ±0,9 | 14,3 ±1,1 | 1:2 |
| Длит. темп. реакции | 3,8 ± 0,8 | 55,5±1,6 | 1:1,5 |
| Интокс. синдром | 3,3±1,2 | 6,1±2,1 | 1:1,8 |
| Катаральные явления | 5,7±0,7 | 6,1±0,9 | 1:1,1 |
| кашель | 4,8±1,9 | 7,1±1,5 | 1:1,7 |
| миалгия | 2,1±2,1 | 3,7±1,8 | 1:1,7 |

# Сравнение противогриппозных препаратов

| Препараты | Спектр действия | Показания, дозы | | Побочные эффекты |
|---|---|---|---|---|
| | | лечебные | профилак-тические | |
| Ремантадин | Вирусы гриппа А | Взрослые, дети > 7л.. 100 мк Х 3, 3 дня | Взрослые, дети > 7л.. 50 мк Х 1, в течение 20 дней | ЦНС |
| Осельтамивир | Вирусы гриппа А и В | Взрослые,дети 75 мк Х 2, дети > 1г. 30-50 мг 2 -5 дней | Взрослые, подростки -75 мг в течение 6 недель | Желудочно-кишечные реакции |
| Арбидол | Вирусы гриппа А и В, возбудители ряда ОРВИ | 50-100-200 мк 4 раза в сутки 3-5 дней<br>50 мг дети от 2 до 6<br>100 мг дети от 6 до 12<br>200 мг старше 12 | 50-100-200 мк 2 раза в неделю -3 недели<br>50 мг дети от 2 до 6<br>100 мг дети от 6 до 12<br>200 мг старше 12 | Индивиду-альная непереноси-мость |

# Эффективность применения арбидола в профилактике гриппа и ОРВИ

**(г.Москва 2001 г.)**

| Группы | Число обследованных | Число случаев заболеваний | |
|---|---|---|---|
| | | абс | % |
| Опыт | 940 | 77 | 8,2±0,7 |
| контроль | 1115 | 292 | 26,2±1,3 |

ИЭ-3,2 ПЗ-78,7% Отмечена одновременная циркуляция нескольких возбудителей ОРВИ: парагрипп 1 типа – 24,3±3,1%; грипп А(Н3N2)-20,0 ±5,3%; аденовирус – 14,3±2,7%; РС-вирус – 12,8±3,1%. Выявлено одновременное диагностическое определение титров антител к двум и более агентам: ОГ -60,6±9,1%; КГ – 73,2 ±6,3%

Е.П.Селькова, Семененко Т.А. с соавт.2001г.

# Резистентность к противогриппозным препаратам

| Препараты | Мутации, обуславливающие резистентность | Получение резистентных штаммов в культуре клеток |
|---|---|---|
| Ремантадин | 26,27, 30, 31 или 34 положения в М2-белке | 2-3 пассажа |
| Осельтамивир | 119,152, 274 и 292 положения в NA | 15-20 пассажей |
| Арбидол | 119,152, 274 и 292 положения в НА2 | 15-20 пассажей |

# Птичий грипп H5N1

Зоонозное заболевание (260 миллионов птиц)

Системное заболевание с высоким процентом смертности (число умерших 153)

В странах Южной и Юго-Восточной Азии продолжают наблюдаться эпизоотии среди кур, сопровождаю-шиеся заболеванием людей, с конца 2005 г. в 6 странах Евросоюза, а также в России и сопредельных с ней государствах наблюдалось распространение гриппа H5N1 среди птиц

# Активность осельтамивира карбоксилата в отношении вирусов гриппа птиц H5N1 и H9N2 в опытах in vitro

| Вирусы | Ингибирование in vitro | |
|---|---|---|
| | активности нейраминидазы ( ИК 50, nM) | вирусной репродукции (ИК 50, μM) |
| **А/Гонконг/157/97 (H5N1)** | **7.0+0.9** | **7.5+2.5** |
| **А/ Перепелка /Гонконг/G1/97 (H9N2)** | **10.0+0.4** | **10.0+1.0** |
| **А/ Гонконг/1074/97 (H9N2)** | **15.0+0.7** | **12.0+2.0** |
| **А/Вьетнам/1194/04 (H5N1)*** | **10.0+0.4** | **15.0+3.0** |
| **А/Сингапур/1/57 (H2N2)** | **9.0+1.0** | **5.0+1.0** |

* Yen H., Monto A., Webster R., et al.// J.Infect.Diseases.-2005.-192.-P.665-672.

# Эффективность осельтамивира у мышей, зараженных вирусом гриппа H5N1

| Вирусы | Препарат | Дозы (мг/кг /день) | Число выживших/ общее число | Средняя продолжитель-ность жизни |
|---|---|---|---|---|
| **А/Гонконг/157 /97 (H5N1)** | **Осельта-мивир** | **0,1**<br>**1**<br>**10** | **4/5**<br>**5/5**<br>**5/5** | **14.0+0**<br>**>16**<br>**>16** |
| **Контроль** | **PBS** | | **0/5** | **7.5+0.5** |

# Активность арбидола в отношении вирусов гриппа птиц подтипа H5 в опытах in vitro

| Вирусы | МИК$_{50}$ |
|---|---|
| **H5N1** | |
| А/Гонконг/157/97 | 30±5 |
| А/Новосибирск/2005 | 10±2* |
| **H5N3** | |
| А/Утка/Алтай/1285/91 | 7,5±2,5** |
| А/Утка/Приморье/2633/01 | 4,5±2,5** |
| **H5N2** | |
| А/Утка/Приморье/2621/01 | 4,0±1** |
| **H2N2** | |
| А/Сингапур/1/57 | 7,5±4 |

*Львов Д.К., Федякина И.Т., Щелканов М.Ю. и др. Вопросы вирусологии. -2006.-№2.
**Федякина И.Т., Ленёва И.А., Ямникова С.С. и др. Вопросы вирусологии.- 2005.- №6.

# Эффективность арбидола у мышей, зараженных H5N1 вирусом

| Препарат | Дозы (мг/кг/день) | Число выживших/ общее число | Процент выживае-мости(%) |
|---|---|---|---|
| Арбидол | 50 | 10/10 | 100 |
| | 10 | 10/10 | 100 |
| Контроль | PBS | 3/10 | 30 |

# Эффективность комбинированной терапии ремантадина с осельтамивиром у мышей, зараженных вирусом гриппа H5N1

| Доза вируса / препарат мг/кг/день | | Число выживших/ общее число | Средняя продолжитель-ность жизни |
|---|---|---|---|
| 100 МЛД50 | | | |
| **Осельтамивир** | **Ремантадин** | | |
| 0,1 | - | 0/10 | 4,9±0,4 |
| 1 | - | 0/10 | 5,1±0,7 |
| 10 | - | 5/10 | 10,5±0,5 |
| - | 10 | 0/10 | 4,5±0,7 |
| 0,1 | 10 | 7/10 | 12,0±1,0 |
| 1 | 10 | 7/10 | 12,1±0,4 |
| 10 | 10 | 9/10 | 14,1±0 |
| Контроль | | 0/10 | 4,2±0,5 |
| 5 МЛД50 | | | |
| **Осельтамивир** | **Ремантадин** | | |
| 0,01 | - | 0/10 | 9,0±0 |
| 0,1 | - | 4/10 | 12,1±0 |
| - | 1 | 0/10 | 8,0±0,6 |
| - | 10 | 8/10 | 14,0±0 |
| 0,01 | 1 | 2/10 | 11,2±3,7 |
| 0,01 | 10 | 10/10 | > 16 |
| 0,1 | 1 | 10/10 | > 16 |
| 0,1 | 10 | 10/10 | > 16 |
| Контроль | | 0/10 | 4,2±0,5 |

# Эффективность комбинированной терапии арбидола с осельтамивиром у мышей, зараженных вирусом гриппа H5N1

| Препарат | Дозы мг/кг/день | Число выживших/ общее число | Процент выживае-мости(%) |
|---|---|---|---|
| Арбидол | 30 | 7/10 | 70 |
| Осельтамивир | 2,5 | 7/10 | 70 |
| Арбидол+ Осельтамивир | 30+ 2,5 | 10/10 | 100 |
| Контроль | **PBS** | 3/10 | 30 |