

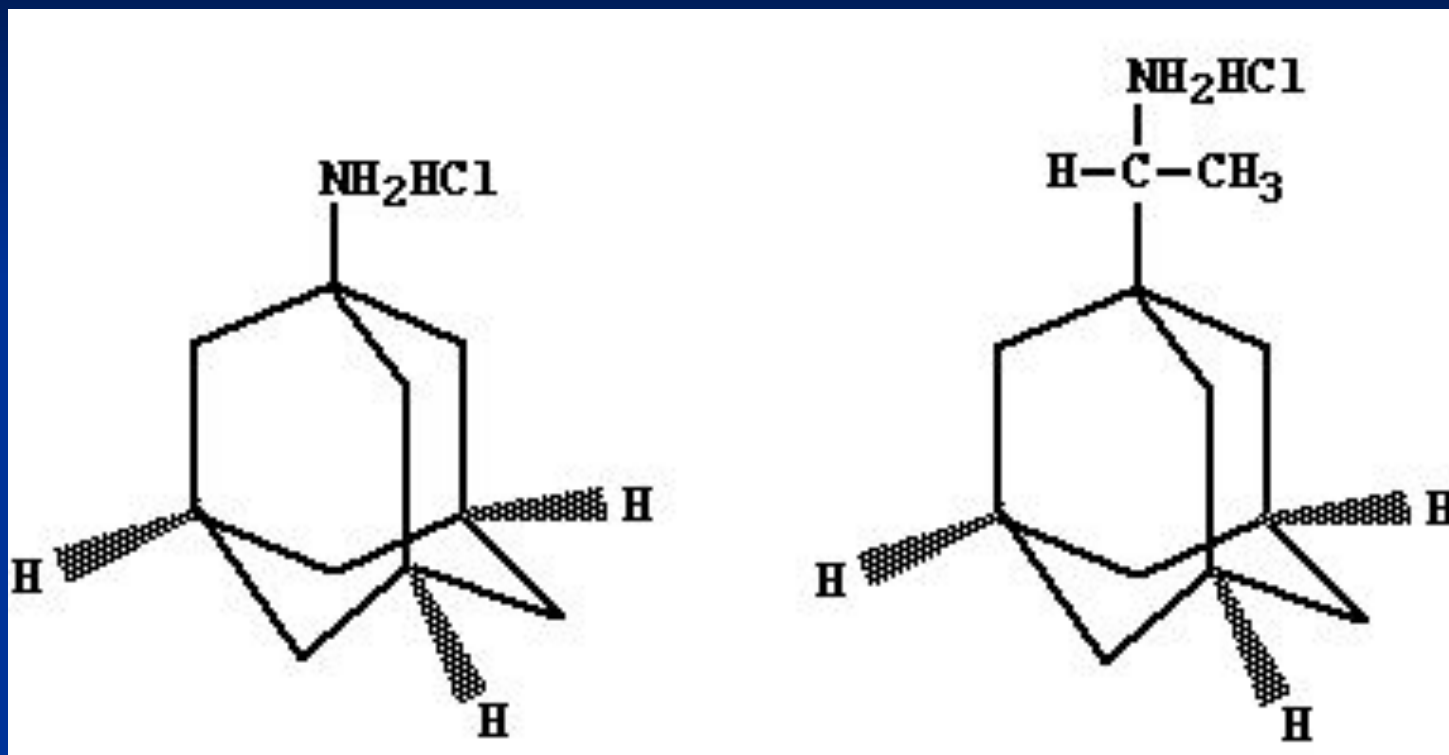
Противогриппозные этиотропные химиопрепараты

Ленева И.А., Селькова Е.П.²

Центр химии по лекарственным средствам-
ВНИХФИ, Москва¹

МНИИ Эпидемиологии им. Габричевского, Москва²

Препараты адамантанового ряда



Амантадин

Ремантадин

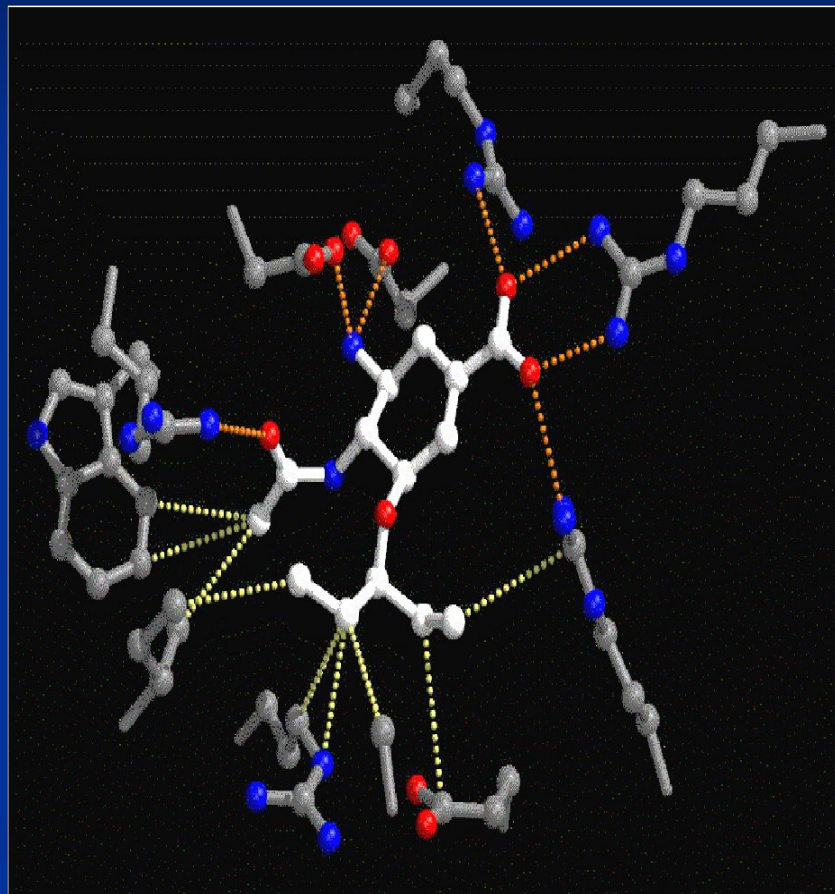
Разработка ингибиторов нейраминидазы

**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



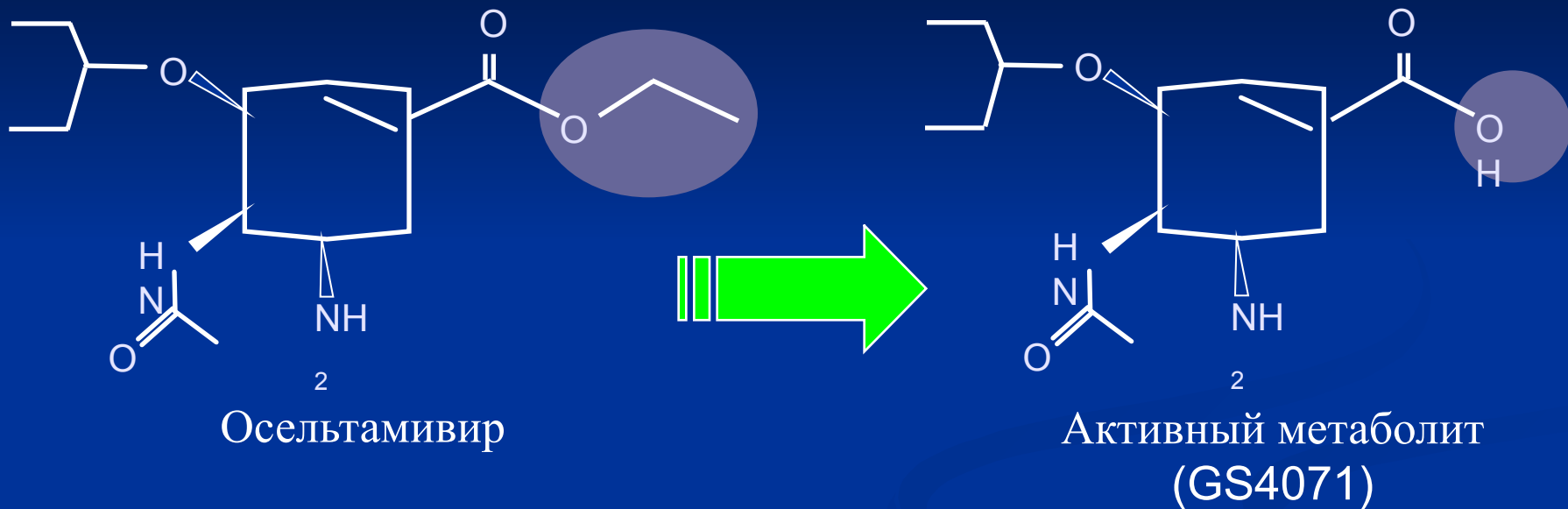
Форма выпуска

Форма выпуска:

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



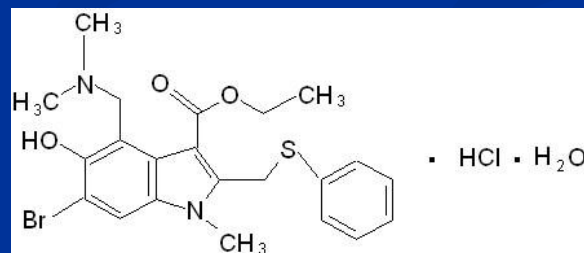
Метаболическая активация осельтамивира



- Осельтамивир 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 интерферониндуцирующим, иммуномодулирующим, антиоксидантным и вируспецифическим действием*
- *Хорошая переносимость и отсутствие противопоказаний*



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

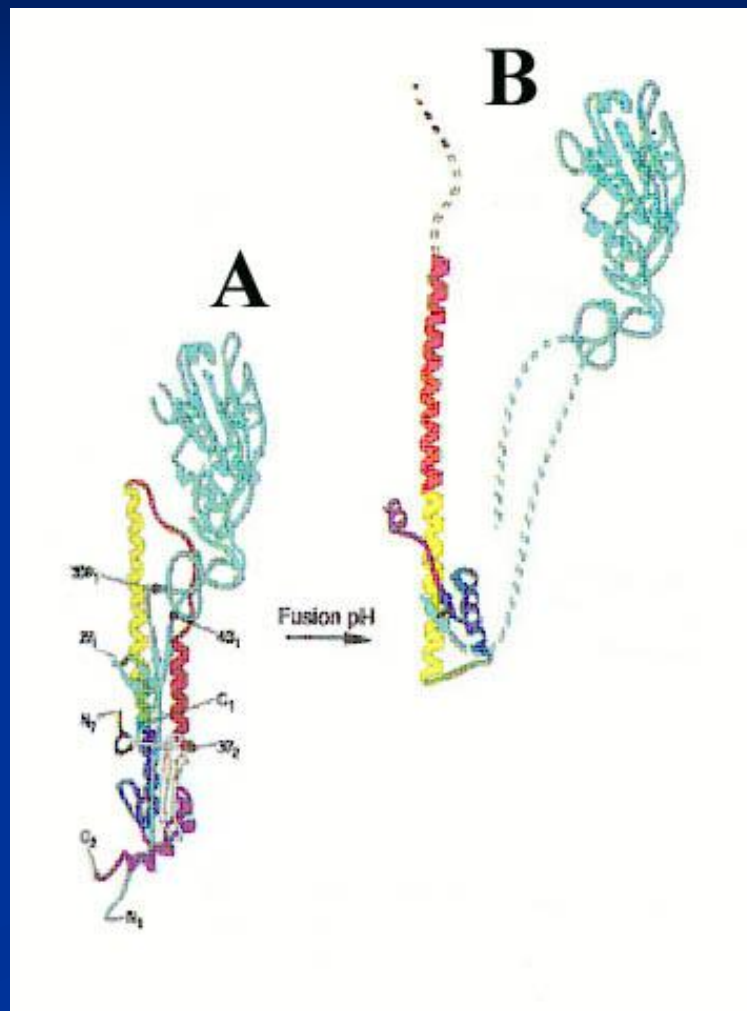
Репликативный цикл вируса гриппа



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

А. Структура НА вируса
гриппа при нативном
состоянии

В. Структура НА вируса
гриппа при низком рН

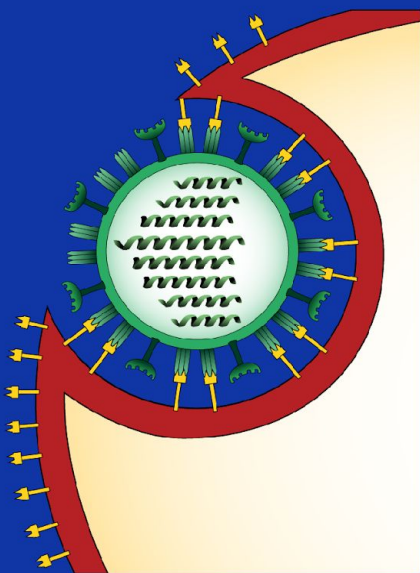


Репликативный цикл вируса гриппа

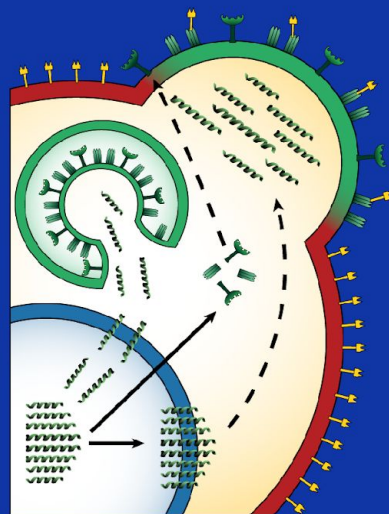


Ингибиторы нейраминидазы – новая терапевтическая стратегия

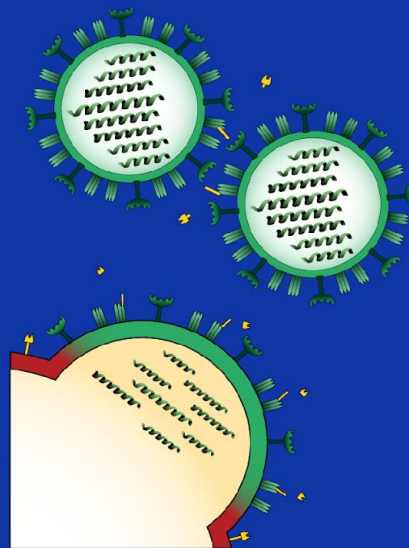
Вирус проникает
в клетку



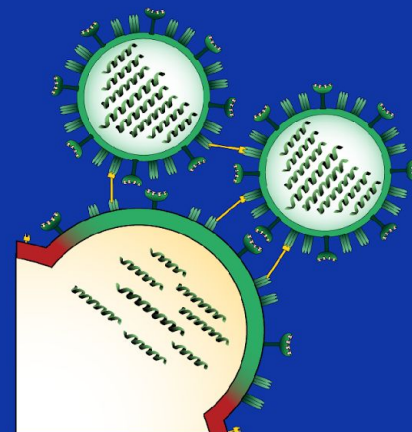
РНК
реплицирует
вирус в клетке



Нейраминидаза
необходима для
выхода новых
вирусов из
клетки



Ингибиторы НА
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 заболеваемости 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,)**

| Клинические симптомы | Опытная группа | Контр. Группа | Соотн. длительности симптомов |
|------------------------------------|----------------|---------------|-------------------------------|
| Длительность заболевания | 7,1 ± 0,9 | 14,3 ± 1,1 | 1:2 |
| Длительность температурной реакции | 3,8 ± 0,8 | 55,5 ± 1,6 | 1:1,5 |
| Интоксикационный 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 | профилактические | |
| Ремантадин | Вирусы гриппа А | Взрослые, дети > 7л. 100 мк X 3, 3 дня | Взрослые, дети > 7л. 50 мк X 1, в течение 20 дней | ЦНС |
| Осельтамивир | Вирусы гриппа А и В | Взрослые, дети 75 мк X 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 50 мг дети от 2 до 6 100 мг дети от 6 до 12 200 мг старше 12 | 50-100-200 мк 2 раза в неделю -3 недели 50 мг дети от 2 до 6 100 мг дети от 6 до 12 200 мг старше 12 | Индивидуальная непереносимость |

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, Семеновко 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 NA2 | 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, сопровождающиеся 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 <i>in vitro</i> | |
|------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|
| | 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 | 4/5 | 14.0+0 |
| | | 1 | 5/5 | >16 |
| | | 10 | 5/5 | >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 \pm 5 |
| А/Новосибирск/2005 | 10 \pm 2* |
| H5N3 | |
| А/Утка/Алтай/1285/91 | 7,5 \pm 2,5** |
| А/Утка/Приморье/2633/01 | 4,5 \pm 2,5** |
| H5N2 | |
| А/Утка/Приморье/2621/01 | 4,0 \pm 1** |
| H2N2 | |
| А/Сингапур/1/57 | 7,5 \pm 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 выживаемости(%) |
|----------|----------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| 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 продолжительность 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 выживаемости(%) |
|--------------------------|--------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Арбидол | 30 | 7/10 | 70 |
| Осельтамивир | 2,5 | 7/10 | 70 |
| Арбидол+ Осельтамивир | 30+ 2,5 | 10/10 | 100 |
| Контроль | PBS | 3/10 | 30 |