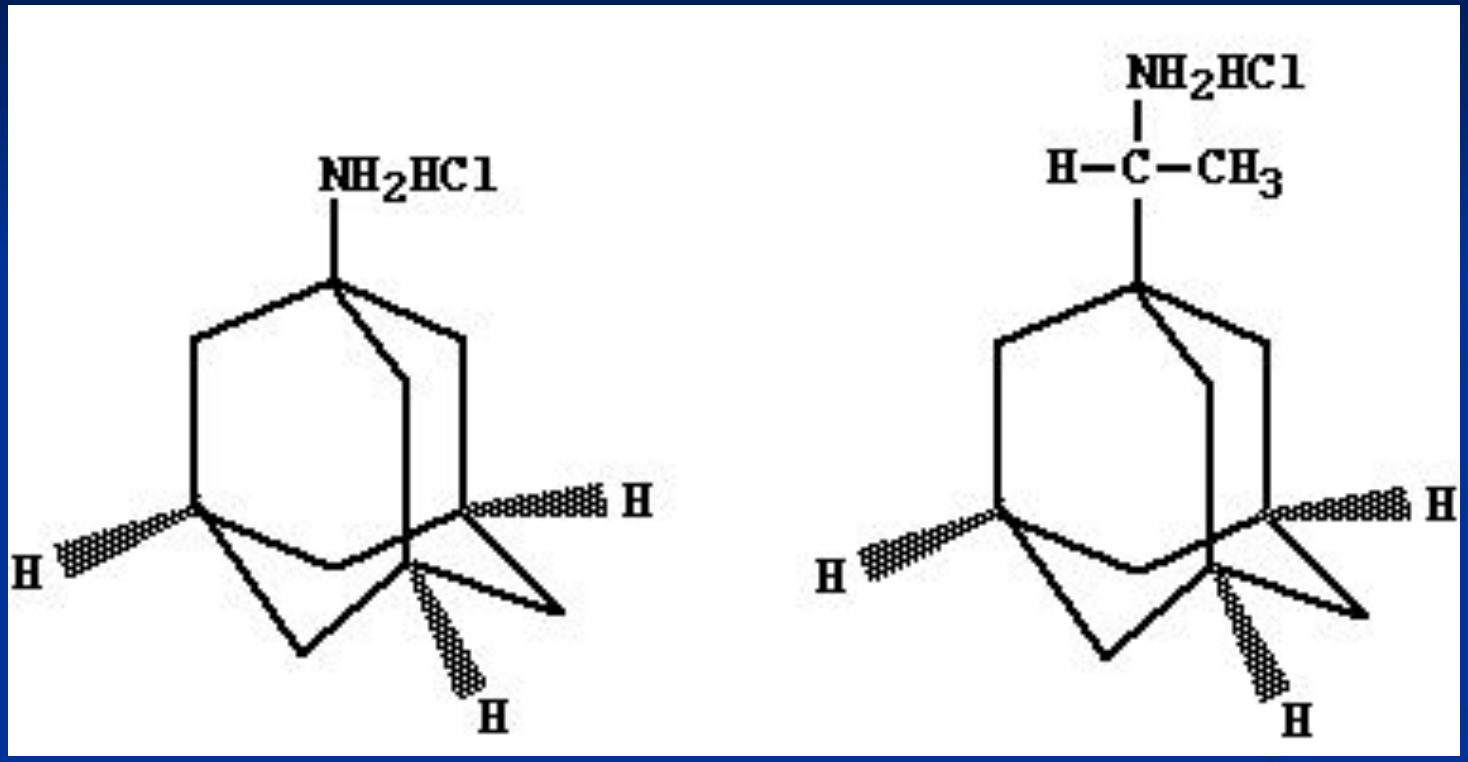
Противогриппозные этиотропные химиопрепараты

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

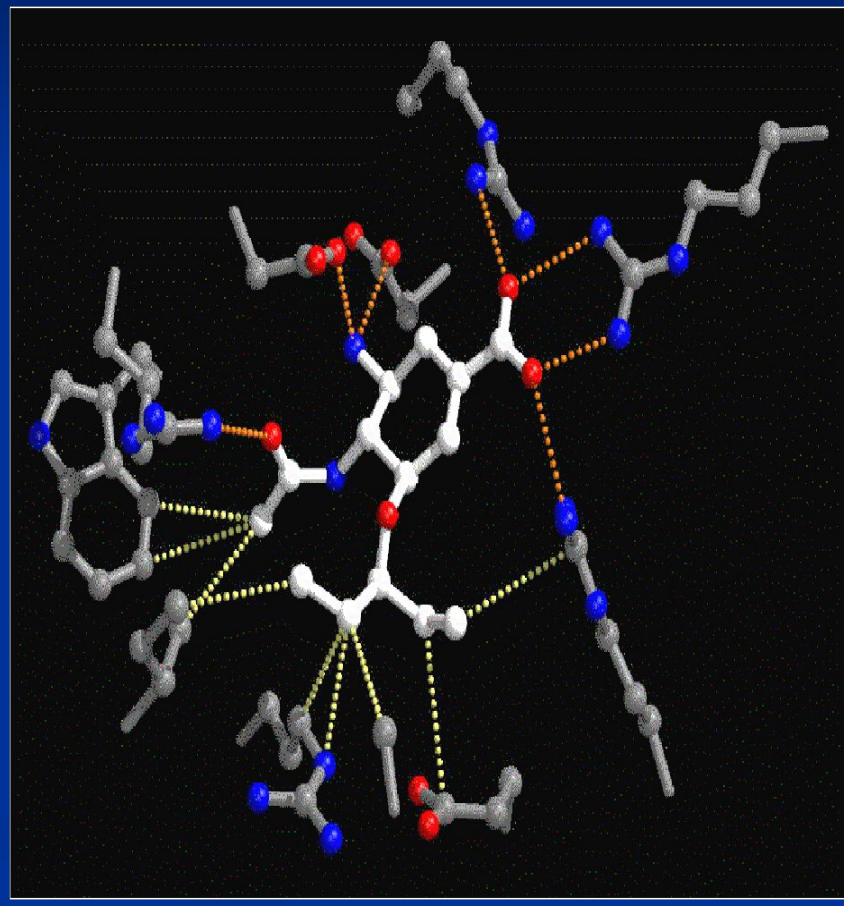
Разработка ингибиторов нейраминидазы

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

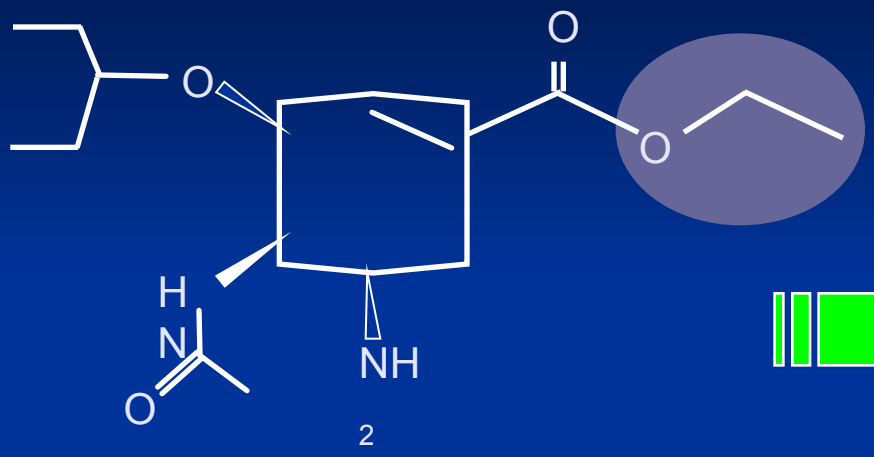


Форма выпуска

Форма выпуска:

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

Метаболическая активация осельтамивира



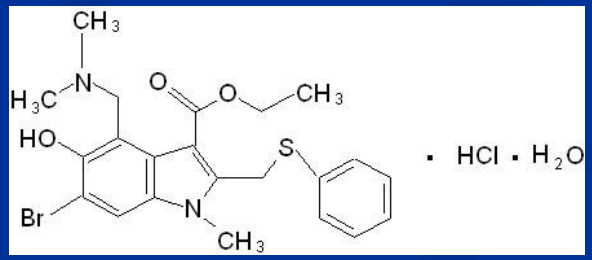
Осельтамивир

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

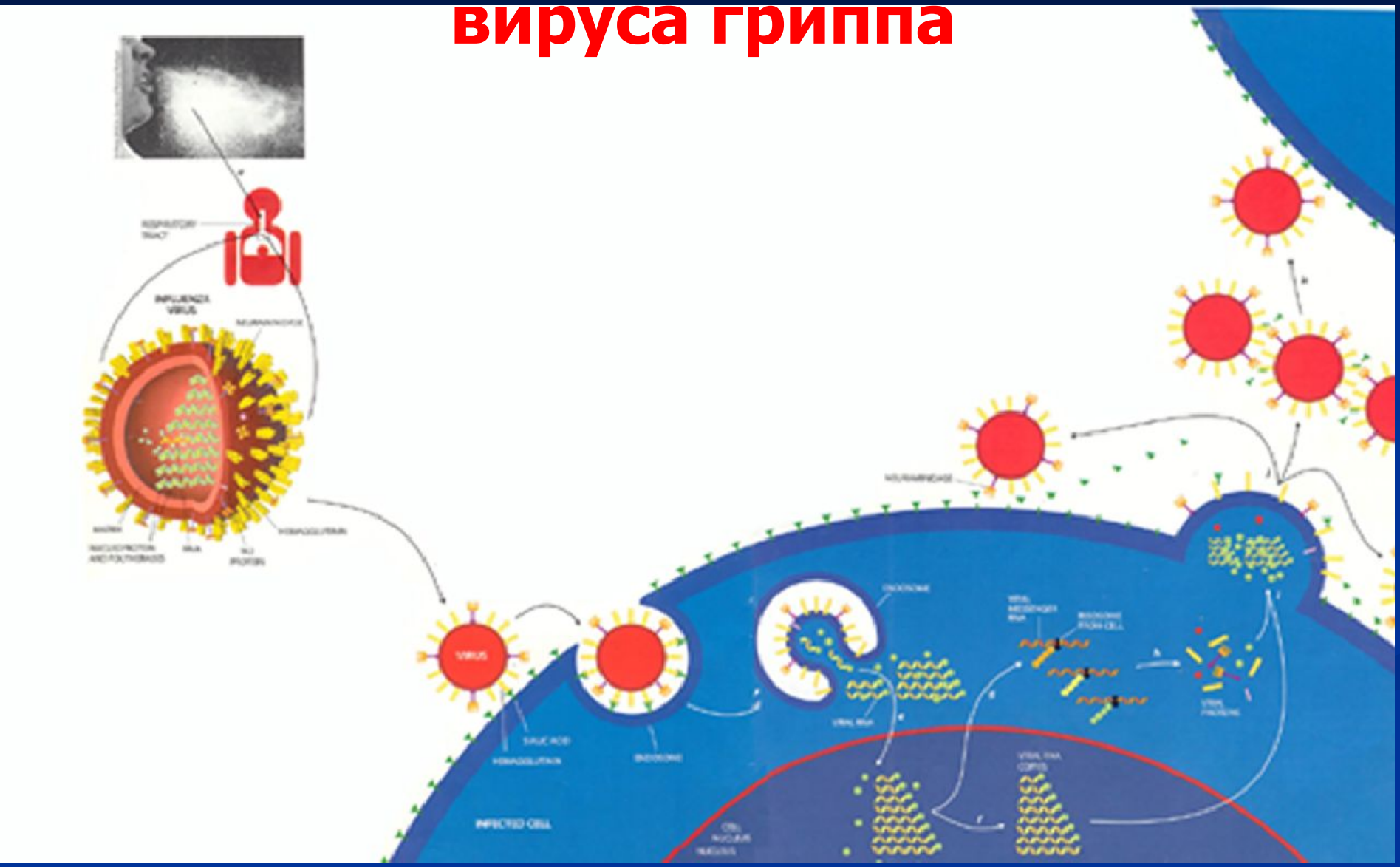
АРБИДОЛ

- *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

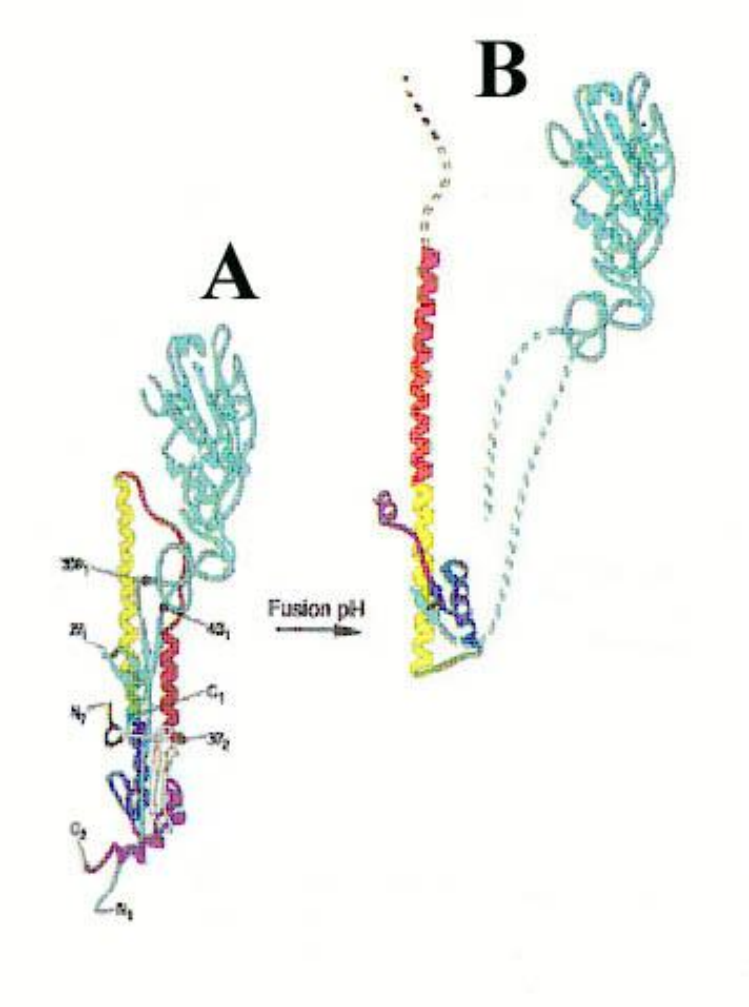
Репликативный цикл вируса гриппа



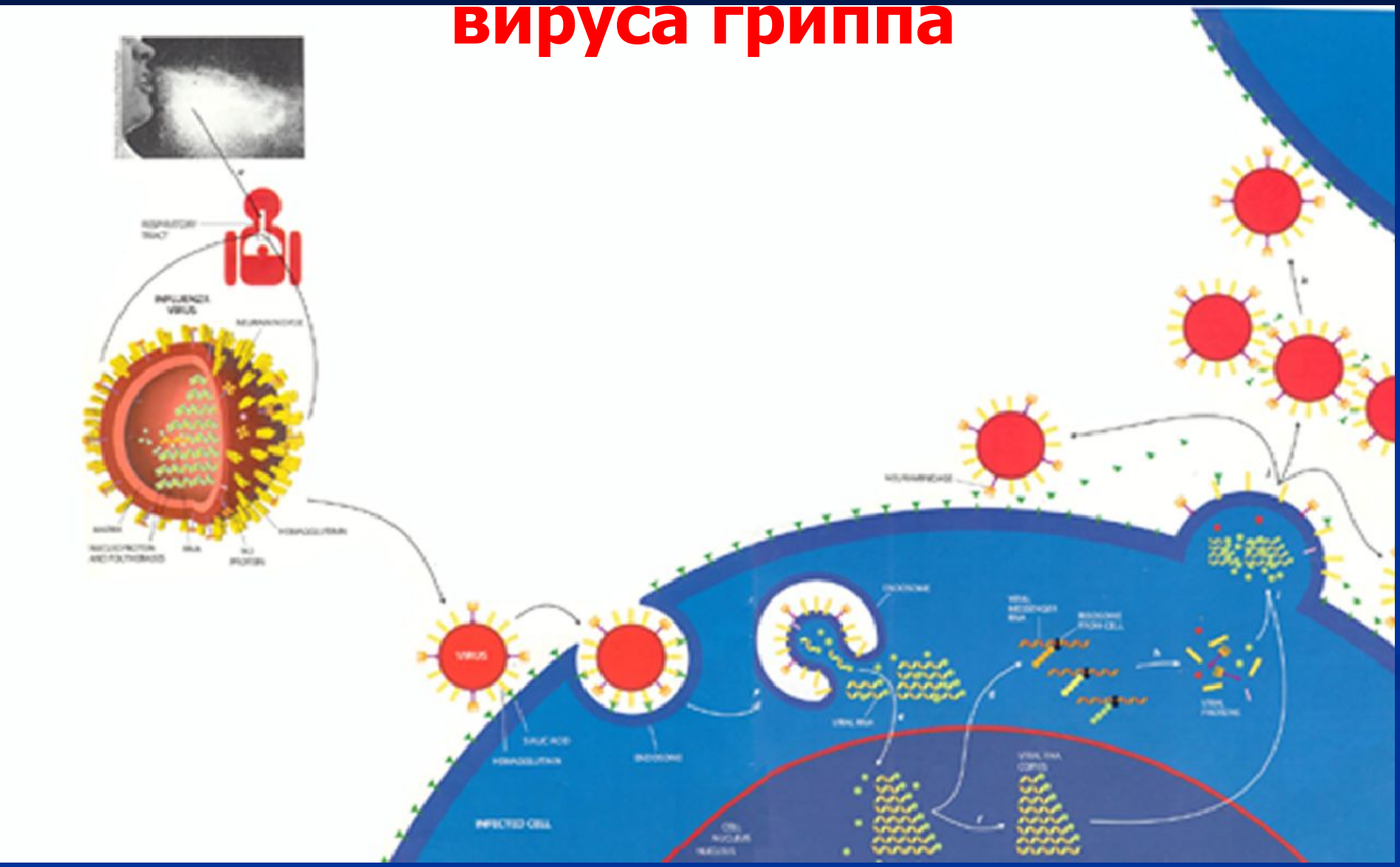
обусловленные низким pH и приводящие к слиянию липидной оболочки вируса с мембранным эндосом

A. Структура HA вируса гриппа при нативном состоянии

B. Структура HA вируса гриппа при низком pH



Репликативный цикл вируса гриппа



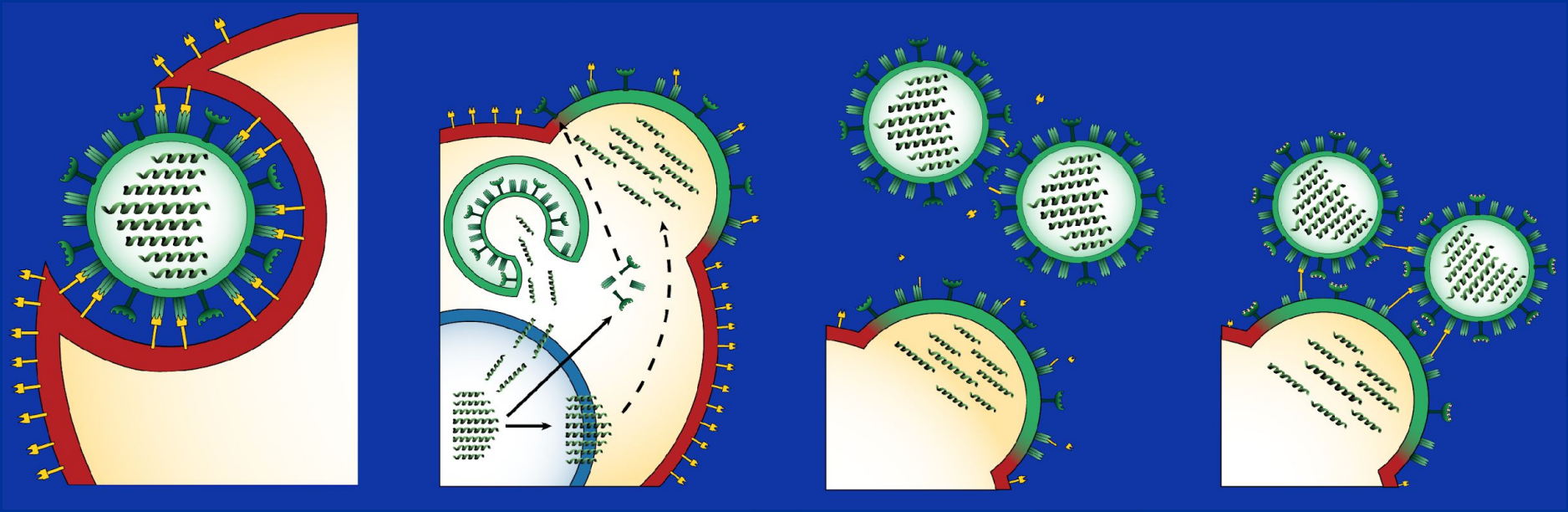
Ингибиторы нейраминидазы – новая терапевтическая стратегия

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 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	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** **1** **10**	**4/5** **5/5** **5/5**	**14.0+0** **>16** **>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