

ОБЗОРЫ

М. Р. Конорев

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

В обзоре описаны основные свойства и механизмы действия противовирусных лекарственных средств. Приведена современная классификация данной группы лекарственных средств. Представлены спектр активности, фармакокинетика, нежелательные реакции, показания и противопоказания к применению, режим дозирования наиболее часто используемых лекарственных средств (осельтамивира, занамивира, римантадина, амантадина, умифеновира, имидазолил-этанамид пентандиовой кислоты). На фармацевтическом рынке Республики Беларусь стало доступно новое российское противовирусное лекарственное средство – имидазолил-этанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин®). Результаты лабораторных, доклинических и клинических исследований Ингавирина®, насчитывающие 18 научных публикаций и охватывающие около 500 пациентов и более чем 7-летний опыт применения ЛС в медицинской практике в качестве лечебного и профилактического средства при гриппе у взрослых, свидетельствуют о его эффективности и хорошей переносимости. Сравнительный анализ результатов лечения гриппа Ингавирином®, Тамифлю® и Арбидолом® показал их сопоставимую высокую клиническую эффективность.

Ключевые слова: грипп, противовирусные лекарственные средства, Ингавирин.

ВВЕДЕНИЕ

Грипп относится к острым респираторным вирусным инфекциям и является наиболее распространённой вирусной инфекцией в мире. Поэтому грипп представляет актуальную проблему для здравоохранения. Она обусловлена ежегодными эпидемиями, а также пандемиями гриппа, развитием осложнений с высокой летальностью и вытекающим из этого социально-экономическим ущербом [1–3]. По данным ВОЗ, ежегодно во время эпидемии гриппом заболевают от 3 до 5 миллионов человек в мире, при этом умирают от 250 до 500 тысяч пациентов [4]. Частота встречаемости вируса гриппа среди наиболее распространённых острых респираторных вирусных инфекций составляет по данным мировой литературы 5–15% [5], в Республике Беларусь – 17–18%.

Вирус гриппа (Orthomyxoviridae) состоит из РНК-содержащего нуклеопротеида, который окружен липопротеиновой оболочкой. Вирион представляет собой округлую форму размером около 80–100 нм. Согласно антигенной характеристики внутреннего нуклеокапсида (S-антигена) вирус гриппа делится на типы А, В и С.

Вирус гриппа имеет характерные поверхностные структуры – гемагглютинин (НА) и нейраминидазу (НА), по антигенным свойствам которых типы вирусов разделяются на подтипы. Около 80% случаев заболевания связано с вирусом гриппа А, 20% – с вирусом гриппа В. В одной зараженной клетке может воспроизводиться более 100 новых вирусных частиц [6, 7].

Первый этап репродукции вируса гриппа включает адсорбцию вирусной частицы на поверхности дыхательного эпителия с помощью гемагглютинина и нейраминидазы. Гемагглютинин, через специфический рецептор, фиксирует вирион на клетке респираторного эпителия. После этого вирион проникает через наружную клеточную мембрану и далее поглощенный вирус транспортируется в цитоплазму и эндосомы. Кислая среда эндосом приводит к открытию (активации) ионных каналов (M2-протеинов). Через открытые M2-каналы ионы водорода проникают в вирион и запускают процесс разрушения оболочки вируса. Происходит освобождение генетического аппарата вируса путем дезинтеграции оболочек (так называемый процесс «раздевания» или «депротеинизации» вируса). M2-каналы имеются только

в вирусах гриппа А. Следовательно, ингибиторы М2-каналов неэффективны при гриппе других типов.

Второй этап развивается на фоне индуцируемого вирусом гриппа подавления метаболизма клетки-хозяина и представляет собой развертывание вирусспецифических синтезов нуклеиновой кислоты и белка, составляющих процессы транскрипции, репликации и трансляции. Нейраминидаза вируса взаимодействует с рецепторами клетки-хозяина, отщепляет концевые сиаловые кислоты от гликопротеидов и гликолипидов. Таким образом, нейраминидаза вируса препятствует агрегации вновь синтезированных вирионов вируса гриппа и способствует их дальнейшему распространению. При ингибировании нейраминидазы вируса инфекция ограничивается одним циклом репликации, недостаточным для развития заболевания. Также с помощью нейраминидазы вирус гриппа внедряется в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей.

Третий этап является заключительным. На последнем этапе происходит «созревание» вируса. Осуществляется компоновка новых вирионов из синтезированных вирусспецифических макромолекул и субвирусных структур (формируются нуклеокапсиды, с которыми взаимодействуют белки суперкапсидных оболочек – нуклеокапсидные белки, NP) и их освобождение из зараженной клетки.

Таким образом, в настоящее время существуют, по крайней мере, четыре группы противогриппозных лекарственных средств (ЛС), направленных на ключевые этапы репродукции вируса (гемагглютинин (НА), нейраминидаза (NA), нуклеокапсидные белки (NP), М2-каналы) [7–9].

Классификация противогриппозных лекарственных средств

1. Средства, препятствующие высвобождению вируса гриппа из инфицированной клетки и предотвращению инфицирования других клеток (**ингибиторы вирусной нейраминидазы**):

– осельтамивир (капсулы 0,075 г, порошок 30 г, для приготовления суспензии для приема внутрь);

– занамивир (ротадиски, порошок для ингаляции в блистерах, в разовых дозах по 5 мг, 4 дозы в ротадиске).

2. Средства, подавляющие разделение вируса гриппа (**блокаторы М2-каналов, производные адамантана**):

– амантадин (таблетки 0,1 г);

– римантадин (таблетки 0,05 г).

3. Средства, препятствующие слиянию липидной оболочки вируса с мембраной клетки (**ингибиторы поверхностного вирусного белка гемагглютинина**):

– умифеновир (арбидола гидрохлорид; таблетки 0,05 и 0,1 г; капсулы 0,05 г и 0,1 г).

4. Средства, подавляющие репродукцию вируса и формирование полифункционального нуклеокапсидного белка вируса (**ингибиторы репродукции вируса и сборки олигомеров NP вируса**):

– имидазол-этанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин®; капсулы 0,03 и 0,09 г).

В таблице 1 приведены названия, структурные формулы, механизмы действия и мишени вышеперечисленных противогриппозных лекарственных средств.

1. Средства, препятствующие высвобождению вируса гриппа из инфицированной клетки и предотвращению инфицирования других клеток (**ингибиторы вирусной нейраминидазы**) [10].

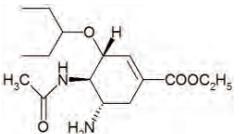
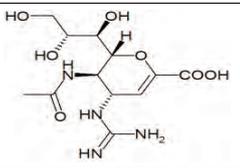
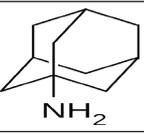
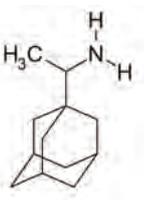
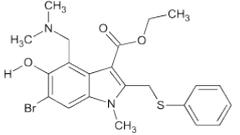
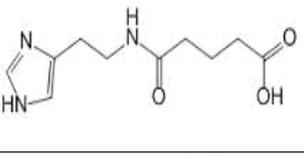
Осельтамивир (Oseltamivir) [11–14].

Механизм действия. Ингибирует нейраминидазу вируса гриппа. Нарушает проникновение вирусов в здоровые клетки, тормозит выход вирионов из инфицированной клетки, снижает устойчивость вирионов к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей и уменьшает продукцию некоторых цитокинов [7, 15].

Спектр активности. Вирусы гриппа А и В. Частота резистентности клинических штаммов составляет около 2%. С начала 2008 г. в ряде стран отмечается рост резистентных к осельтамивиру штаммов вируса гриппа А/Н1N1 среди циркулирующих вирусов в Норвегии (64%), Франции (39%), а также в США (9%), Гонконге и в Австралии [16–19].

Фармакокинетика. После всасывания в ЖКТ в печени превращается в активный метаболит, биодоступность которого составляет 75 – 80% и не зависит от приема пищи. Создает высокие концентрации в основных очагах гриппозной инфекции (нос, среднее ухо, трахея, бронхи, легкие). Выводится почками. $T_{1/2}$ – 7–8 ч, возрастает при почечной недостаточности [20, 21].

Таблица 1 – Краткая характеристика основных противогриппозных средств

Лекарственные средства		Механизм действия	Мишень
название	структурная формула		
Осельтамивир		Ингибирует активность нейраминидазы	NA
Занамивир			
Амантадин		Блокирует образование протонных каналов и высвобождение РНК вируса	M2
Римантадин			
Умифеновир		Ингибирует слияние мембран вириона и эндосомы	HA
Ингавирин		Предупреждает проникновение РНК вируса в ядро клетки и нарушает формирование межсубъединичного контакта олигомеров NP вируса	NP

Примечание: NA – нейраминидаза; M2 – протонные M2-каналы; HA – гемагглютинин; NP – нуклеокапсидные белки.

Нежелательные реакции. ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея. ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница, общая слабость. Другие: заложенность носа, боль в горле, кашель. Наиболее частые нежелательные явления у детей: ЖКТ – рвота (в основном), боли в животе. Другие: носовые кровотечения, расстройство слуха, конъюнктивит, психотические реакции, делирий.

Показания к применению. Лечение гриппа, вызванного вирусами А и В. Профилактика гриппа. Эффективность профилактики – 75% [22, 23]. Рекомендован ВОЗ для использования в случае пандемии «птичьего» гриппа [24, 25].

Противопоказания. Гиперчувствительность к ЛС и его компонентам. С осто-

рожностью назначается при нарушении функции почек, беременности и кормлении грудью, при заболеваниях и состояниях, требующих госпитализации, при иммунокомпрометации, при хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы и/или респираторного тракта. Осельтамивир – это ЛС, относящееся к «Категории С для беременных». Клинические исследования безопасности применения Осельтамивира для беременных не проводились.

Режим дозирования. Осельтамивир необходимо использовать в течение 36 часов с момента появления симптомов гриппа. Применение в первые 36 часов позволяет уменьшить: длительность заболевания на 37%; тяжесть симптомов на 38%; частоту вторичных осложнений на 67% [26].

Внутрь взрослым и детям старше 12 лет: для лечения – 0,075–0,15 г каждые 12 ч в течение 5 дней; для профилактики – 0,075 г/сутки в течение 4 недель. Внутрь детям > 40 кг или > 8 лет, которые могут проглатывать капсулы – по 1 капсуле (0,075 мг) 2 раза в сутки. Детям старше 1 года – суспензия для приема внутрь: < 15 кг – 30 мг 2 раза в сутки; > 15–23 кг – 45 мг 2 раза в сутки; > 23–40 кг – 60 мг 2 раза в сутки; > 40 кг – 75 мг 2 раза в сутки. В конце сентября 2007 г. Европейская комиссия одобрила капсулы осельтамивира фосфата (Тамифлю (Tamiflu), компания Hoffmann-La Roche Ltd.) с дозой ЛС 30 мг и 45 мг для лечения и профилактики гриппа типа А и В у пациентов в возрасте от 1 года и старше.

Занамивир (Zanamivir) [11–14].

Механизм действия. Занамивир – структурный аналог сиаловой кислоты – естественного субстрата вирусной нейраминидазы. Занамивир – мощный и высокоселективный ингибитор нейраминидазы, превосходящий по активности осельтамивир, со сходным механизмом действия. Занамивир действует во внеклеточном пространстве, уменьшая воспроизведение обоих типов вируса гриппа (А и В) и предотвращая выброс вирусных частиц из клеток поверхностного эпителия дыхательных путей [7, 15, 27].

Спектр активности. Вирусы гриппа А и В.

Фармакокинетика. После ингаляции всасывается 10–20% введенной дозы, концентрация в сыворотке крови определяется через 1–2 часа. Низкая системная абсорбция (сохраняется и при повторных ингаляциях) приводит к низкой системной концентрации и АУС. Абсолютная биодоступность после перорального введения – 2%. У пожилых пациентов и у пациентов с ХПН биодоступность после введения 20 мг – 10–20%.

После пероральной ингаляции занамивир осаждается в дыхательных путях в высоких концентрациях. После ингаляции 10 мг занамивира в эпителиальном слое дыхательных путей концентрация превышает среднее значение 1/2 ингибирующей концентрации для нейраминидазы в 340 раз через 12 часов после ингаляции и в 52 раза через 24 часа. Осаждается в ротовой части глотки и легких (около 77,6% и 13,2% соответственно). Не метаболизируется. $T_{1/2}$ после пероральной ингаляции – 2,6 – 5,05 ч. Общий клиренс –

2,5–10,9 л/ч. Выводится почками в неизменном виде в течение 24 ч.

Нежелательные реакции. Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм, затруднение дыхания – очень редко. Со стороны кожных покровов: сыпь, крапивница – очень редко. Аллергические реакции: отек лица, гортани – очень редко.

Показания к применению. Лечение гриппа, вызванного вирусами А и В. Профилактика гриппа А и В. Эффективность профилактики – 70–80% [24].

По данным ВОЗ и Центра по контролю за заболеваниями США (CDC), опубликованным осенью 2009 года, результаты тестов на вирусах гриппа А/Н1N1 (California/04/2009), полученных от пациентов в Мексике и Соединенных Штатах Америки, показали, что новые вирусы чувствительны к ингибиторам нейраминидазы (осельтамивир и занамивир), но резистентны к другому классу – адамантанам (амантадин, римантадин).

По данным ВОЗ, опубликованным в апреле 2013 года, результаты тестов на вирусах гриппа А/Н7N9 (новый «птичий» грипп), полученных от пациентов в Китае, показали, что вирусы А/Н7N9 также чувствительны к ингибиторам нейраминидазы (осельтамивир и занамивир), но устойчивы к адамантанам (амантадин и римантадин).

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность (I триместр), период лактации, детский возраст (до 5–7 лет). Соблюдать осторожность у пациентов с бронхиальной астмой и хроническими заболеваниями легких, неконтролируемым течением хронических болезней, при иммунокомпрометации. Занамивир – это ЛС, относящееся к «Категории С для беременных». Клинические исследования безопасности применения занамивира для беременных не проводились.

Режим дозирования. Назначается для использования только в виде ингаляций через рот с применением Дискхалера. Взрослые и дети старше 5 лет: для лечения – по 10 мг (2 ингаляции) 2 раза в сутки (20 мг/сутки) в течение 5 дней; для профилактики – по 10 мг (2 ингаляции) 1 раз в сутки (10 мг/сутки) в течение 10 дней.

2. Средства, подавляющие разделение вируса гриппа (**блокаторы М2-каналов**, производные адамантана).

Римантадин (Rimantadinum) [11–14].

Механизм действия. Блокирует ионные M2-каналы вируса гриппа А, нарушает способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид [7].

Спектр активности. Римантадин активен только в отношении вируса гриппа А (особенно А2). При гриппе В оказывает антитоксическое действие. При других типах острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) римантадин неэффективен. В процессе применения возможно развитие резистентности, частота которой к 5-му дню лечения может достигать 30% (в странах Азии – до 60%; США – до 90%) [28–31].

Фармакокинетика. Римантадин практически полностью, но медленно, всасывается в ЖКТ. Связывание с белками плазмы крови – 40%. Хорошо распределяется в организме. Проходит через ГЭБ, плаценту. Римантадин примерно на 75% метаболизируется в печени, выводится почками преимущественно в виде неактивных метаболитов. Период полувыведения римантадина – 1–1,5 суток. Активность в 5–10 раз выше, чем у амантадина.

Нежелательные реакции. ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота. ЦНС: при применении римантадина у 3–6% пациентов отмечается сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, раздражительность, парестезии, тремор, судороги.

Показания к применению. Лечение гриппа, вызванного вирусом А. Профилактика гриппа (если эпидемия вызвана вирусом А). Эффективность – 60–70% [24, 32]. Профилактика проводится у лиц при отсутствии вакцинации или если с момента вакцинации прошло менее 2 недель.

Противопоказания. Заболевания печени и почек, тиреотоксикоз, беременность. Ограничения к применению: эпилепсия, церебральный атеросклероз. Взаимодействие: усиливает возбуждающий эффект кофеина. Римантадин – это ЛС, относящееся к «Категории С для беременных». Клинические исследования безопасности применения римантадина для беременных не проводились. Было показано при исследованиях на животных, что римантадин является тератогенным и эмбриотоксичным при введении в достаточно высоких дозах.

Режим дозирования. Римантадин необходимо использовать в течение 2 суток

с момента появления симптомов гриппа. Внутрь. Взрослые: 0,1 г каждые 12 ч в течение 5 дней или ступенчатая схема: 1 день – 0,1 г 3 раза в день, 2 и 3 день – 0,1 г 2 раза в день, 4 и 5 день – 0,1 г 1 раз в день. Дети старше 1 года: 5 мг/кг/сутки (но не более 0,15 г) в 2 приема. Профилактика гриппа – 1 таблетка (0,05 г) 1 раз в день в течение 10–15 дней.

Амантадин (Amantadinum) [11–14].

Механизм действия. Блокирует ионные M2-каналы вируса гриппа А, нарушает способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Амантадин также оказывает дофаминергическое, антипаркинсоническое действие [7].

Спектр активности. Амантадин активен только в отношении вируса гриппа А.

Фармакокинетика. Амантадин после приема внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. C_{max} в крови определяется через 4 ч после приема внутрь. Проходит через ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко. $T_{1/2}$ – около 15 ч. Выводится в основном почками в неизменном виде.

Нежелательные реакции. Такие же, как и у римантадина. Дополнительные побочные эффекты – как у всех дофаминергических ЛС.

Показания к применению. Лечение гриппа, вызванного вирусом А. Профилактика гриппа (если эпидемия вызвана вирусом А) [24, 32]. Лечение болезни Паркинсона. Лечение *Herpes zoster*.

Противопоказания. Эпилепсия в анамнезе, язва желудка, тяжелые заболевания почек, повышенная чувствительность к ЛС. С осторожностью назначать при заболеваниях печени и почек, сердечной недостаточности (риск отеков), предшествующих психиатрических заболеваниях, пожилом возрасте, одновременном лечении ЛС, потенциально влияющими на функцию ЦНС. Амантадин – это ЛС, относящееся к «Категории С для беременных». Клинические исследования безопасности применения амантадина для беременных не проводились. Есть сообщения только о двух случаях использования амантадина для лечения тяжелой формы гриппа у беременной женщины в третьем триместре. Было показано при исследованиях на животных, что амантадин является тератогенным и эмбриотоксичным при введении в достаточно высоких дозах.

Режим дозирования. Для профилак-

тики гриппа для взрослых и детей старше 10 лет 100 мг/сутки на весь период сохранения риска заражения, обычно 4–6 недель. Для лечения гриппа амантадин назначают взрослым по 200 мг/сут на протяжении не менее 10 дней. Амантадин в капсулах назначают детям от 1 года до 9 лет по 1,5 мг/кг каждые 12 часов или по 3 мг/кг каждые 8 часов. Детям от 9 до 12 лет по 100 мг каждые 12 часов.

3. Средства, препятствующие слиянию липидной оболочки вируса с мембраной клетки (**ингибиторы поверхностного вирусного белка гемагглютинина**).

Умифеновир (Umifenovirum; Арбидола гидрохлорид) [11–14].

Арбидола гидрохлорид (МНН умифеновир присвоено в 2001 году) – противовирусное ЛС, оказывает иммуномодулирующее и противогриппозное действие, специфически подавляя вирусы гриппа А и В. По состоянию на 2014 год имеются несколько клинических исследований, соответствующих критериям доказательной медицины, которые свидетельствуют об эффективности ЛС.

Результаты многолетних клинических исследований арбидола гидрохлорида, охватывающие около 14 000 пациентов и более чем 20-летний опыт широкого применения ЛС в медицинской практике в качестве лечебного и профилактического средства при гриппе у взрослых и детей, свидетельствуют о его эффективности и хорошей переносимости [33].

Наименование «Арбидол» / «Arbidolum» присвоено разработчиком – ВНИХФИ как производное от слов «кАР-Бэтокси» и «бромИнДОЛ», и одобрено номенклатурной комиссией Фармакологического комитета Минздрава СССР.

Механизм действия. Умифеновир препятствует слиянию липидной оболочки вируса с клеточными мембранами (ингибирует поверхностный вирусный белок гемагглютинин). ЛС обладает интерферониндуцирующими и иммуномодулирующими свойствами, в частности, усиливает фагоцитарную функцию макрофагов [7, 34–36].

Спектр активности. Вирусы гриппа А и В. В ходе изучения активности арбидола гидрохлорида в лабораторных условиях на культуре клеток MDCK (клетки почек кокер-спаниеля; 2008 г.) выявлена и

подтверждена способность ЛС подавлять вирус гриппа в дозах от 4,6 до 12 мкг/мл, то есть, подтверждено прямое противовирусное действие умифеновира [37].

Фармакокинетика. Умифеновир обладает системным действием, быстро адсорбируется и распределяется по органам и тканям. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови при приеме дозы в 50 мг достигается через 1,2 ч., в 100 мг – через 1,5 часа. Биодоступность ЛС составляет около 40% и не зависит от приема пищи. Метаболизм ЛС происходит в печени. $T_{1/2}$ равен 17–21 ч. Около 40% выводится в неизменном виде, в основном с желчью (38,9%) и в незначительном количестве почками (0,12%). В течение первых суток выводится 90% от введенной дозы. ЛС относится к малотоксичным лекарственным средствам (средняя летальная доза – более 4 г/кг). По информации производителя не оказывает какого-либо отрицательного воздействия на организм человека при пероральном применении в рекомендуемых дозах.

Нежелательные реакции. Аллергические реакции: сыпь, крапивница и др. (редко).

Показания к применению. Лечение гриппа, вызванного вирусами А и В. Профилактика гриппа. Эффективность профилактики – 50% [7, 24]. В составе комбинированной терапии хронических бронхитов, пневмоний, рецидивирующей герпетической инфекции, профилактики послеоперационных осложнений, нормализации показателей иммунного статуса.

Противопоказания. Детский возраст (до 2 лет), индивидуальная непереносимость. Умифеновир – это ЛС, относящееся к «Категории С для беременных», т.е. применение при беременности возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Лекарственные взаимодействия не описаны. Данные о передозировке отсутствуют.

Режим дозирования. Умифеновир принимается до еды. Взрослые и дети старше 12 лет: для лечения – 0,2 г каждые 6 ч в течение 3 – 5 дней; для профилактики – 0,2 г/сут в течение 2 недель. Дети 6–12 лет: для лечения – 0,1 г каждые 6 ч в течение 3–5 дней; для профилактики – 0,1 г/сут в течение 2 недель. Дети 2–6 лет: для лечения – 0,05 г каждые 6 ч в течение 3–5 дней.

4. Средства, подавляющие репродукцию вируса и формирование полифункционального нуклеокапсидного белка вируса (**ингибиторы репродукции вируса и сборки олигомеров NP вируса**):

Имидазолил-этанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин®) [11, 12, 14].

Новое российское противовирусное ЛС, синтезировано в Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова. Представляет собой низкомолекулярный пептидоамин, явля-

ющийся аналогом природного пептидоамина, выделенного из нервной ткани моллюска *Aplysia californica* ("Морской заяц").

Ингавирин имеет достаточную доказательную базу по эффективности действия на вирус гриппа и другие ОРВИ. В настоящее время по данной теме имеется 18 научных публикаций (5 исследований *in vitro* на культуре клеток, 4 доклинических исследования, 9 сравнительных, плацебо-контролируемых клинических исследований; таблица 2).

Таблица 2 – Результаты научных исследований Ингавирина® по эффективности действия на вирус гриппа А и В

Дизайн исследования	Тип вируса	Результат исследования
Исследование <i>in vitro</i> (постоянная культура клеток почек собаки MDCK – Madin-Darby canine kidney cell line) [38]	А	Установлена высокая эффективность Ингавирина® в отношении изучаемого штамма вируса гриппа А/Н1N1/Новая Каледония/20/99 1–7 пассажей, в том числе римантадиноустойчивого варианта вируса.
Исследование <i>in vitro</i> (постоянные культуры клеток почек зелёных мартышек - GMK-АН-1(Д), почек свиньи – СПЭВ и почек собаки – MDCK) в сравнении с референс-средствами (Ремантадин® и Арбидол®) [39, 40]	А	В сравнительном анализе Ингавирин® эффективно подавляет цитопатическую активность вируса гриппа А (Н3N2), формирование специфического гемагглютинина и репродукцию вируса (по накоплению).
Исследование <i>in vitro</i> (постоянная культура клеток почек собаки MDCK – Madin-Darby canine kidney cell line) [41]	А	Ингавирин® эффективно ингибирует размножение вируса гриппа, штаммы А/California/04/2009(Н1N1) и А/California/07/2009(Н1N1) в культуре клеток MDCK.
Исследование <i>in vitro</i> (постоянная культура клеток почек собаки MDCK – Madin-Darby canine kidney cell line) [42]	А	Ингавирин® эффективно ингибирует размножение штаммов вируса гриппа А/California/04/2009(Н1N1)v, А/California/07/2009(Н1N1)v, А/Moscow/225/2009 (Н1N1)v, А/Moscow/226/2009 (Н1N1)v, а также штаммов А/Chicken/Kurgan/05/2005 (Н5N1) и А/Aichi/2/68 (Н3N2) в культуре клеток MDCK. При внесении Ингавирина® <i>in vitro</i> снижается гемагглютинирующая и цитопатическая активность этих штаммов вируса гриппа.
Доклиническое исследование эффективности лечения Ингавирином® и Тамифлю® экспериментальной гриппозной пневмонии, вызванной вирусом гриппа А/Н1N1/2009, у белых мышей [45].	А	Разработана модель гриппозной пневмонии, вызванной вирусом гриппа А/Н1N1/2009 у мышей, показано ее принципиальное сходство с патологическим процессом при этой инфекции у человека. Применение Ингавирина® и Тамифлю® приводит к снижению инфекционной активности вируса в клетках и, как следствие, к ограничению патологического процесса в легких и нормализации их структуры.

Дизайн исследования	Тип вируса	Результат исследования
Доклиническое исследование эффективности лечения Ингавирином [®] , Тамифлю [®] и Ремантадином [®] экспериментальной гриппозной инфекции, вызванной вирусом гриппа A/California/04/2009 (H1N1)v, A/California/07/2009 (H1N1)v, A/Moscow/225/2009 (H1N1)v, A/Moscow/226/2009 (H1N1)v, A/Aichi/2/68(H3N2), у линейных мышей (Balb/c) [43].	A	На основании проведённого исследования установлено, что противовирусная активность Ингавирина [®] в отношении вирусов гриппа А была статистически идентична активности другого ЛС сравнения – Тамифлю [®] . Чувствительность штаммов вирусов гриппа А к Ремантадину [®] отсутствовала.
Доклиническое исследование эффективности лечения Ингавирином [®] , Тамифлю [®] и Арбидолом [®] экспериментальной гриппозной инфекции, вызванной вирусом гриппа А/H1N1/2009, у белых мышей [44].	A	На основании проведённого исследования установлено, что противовирусная активность Ингавирина [®] в отношении вируса гриппа А превосходила активность Арбидола [®] и была статистически идентична активности другого ЛС – Тамифлю [®] .
Доклиническое исследование эффективности лечения Ингавирином [®] и Арбидолом [®] экспериментальной гриппозной инфекции, вызванной вирусом гриппа В/Lee/40, у белых мышей [46].	B	На основании проведённого исследования доказано наличие у Ингавирина [®] противовирусной активности в отношении вируса гриппа В, против которого не эффективны традиционные ЛС адамантанового ряда.
Открытое сравнительное исследование клинической эффективности лечения Ингавирином [®] (1-я группа пациентов, n=152) в сравнении с лечением осельтамивиром (Тамифлю [®]) (2-я группа пациентов, n=42) гриппа А/H1N1 sw1. и контрольной группы (3-я группа, n=30) [48–52]	A	Ингавирин [®] эффективен при лечении гриппа, вызванного пандемическим вирусом А/H1N1 sw1, о чем свидетельствуют короткий период лихорадки и обратная динамика основных симптомов болезни. Ингавирин [®] по эффективности сравним с осельтамивиром при лечении гриппа.
Сравнительное, плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности лечения Ингавирином [®] (1-я группа пациентов, n=33) в сравнении с плацебо (2-я группа, n=39) и лечением Арбидолом [®] (3-я группа пациентов, n=33) вирусов гриппа А и В [47, 53].	A, B	Ингавирин [®] эффективен при лечении гриппа, о чем свидетельствуют достоверное уменьшение периода лихорадки и снижение выраженности симптомов интоксикации по сравнению с плацебо. Сравнительный анализ результатов лечения гриппа Ингавирином [®] и Арбидолом [®] показал их сопоставимую высокую эффективность.
Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности лечения Ингавирином [®] (1-я группа пациентов, n=68) в сравнении с плацебо (2-я группа, n=46) и лечением Арбидолом [®] (3-я группа пациентов, n=59) вирусов гриппа А и В [54, 55].	A, B	Результаты многоцентрового клинического исследования Ингавирина [®] при гриппе и других ОРВИ свидетельствуют о его эффективности при острых респираторных вирусных заболеваниях независимо от их этиологии по сравнению с плацебо. Сравнительный анализ результатов лечения гриппа и других ОРВИ Ингавирином [®] и Арбидолом [®] показал их сопоставимую высокую эффективность.

В ходе изучения активности Ингавирина® в лабораторных условиях (*in vitro*) на культуре клеток выявлена и подтверждена способность ЛС подавлять вирус гриппа А в терапевтических дозах, то есть, подтверждено прямое противовирусное действие Ингавирина® (см. таблица 2) [38–42].

В ходе изучения активности Ингавирина® в доклинических исследованиях на мышах установлено, что противовирусная активность Ингавирина® в отношении вируса гриппа А превосходила или была сопоставима с активностью Арбидола®, а также была статистически идентична активности другого ЛС сравнения Тамифлю® [43–45]. На основании проведенных исследований также доказано наличие у Ингавирина® противовирусной активности в отношении вируса гриппа В, против которого не эффективны традиционные ЛС адамантанового ряда (см. таблица 2) [46].

В ходе изучения терапевтической эффективности Ингавирина® при гриппе и других ОРВИ в плацебо-контролируемых клинических исследованиях установлено, что Ингавирин® эффективен при лечении гриппа А и В, о чем свидетельствуют достоверное уменьшение периода лихорадки и снижение выраженности симптомов интоксикации по сравнению с плацебо. Сравнительный анализ результатов лечения гриппа Ингавирином®, Тамифлю® и Арбидолом® показал их сопоставимую высокую клиническую эффективность [47–53]. Результаты многоцентрового клинического исследования Ингавирина® при гриппе и других ОРВИ свидетельствуют о его эффективности при острых респираторных вирусных заболеваниях независимо от их этиологии по сравнению с плацебо. Сравнительный анализ результатов лечения гриппа и других ОРВИ Ингавирином® и Арбидолом® показал их сопоставимую высокую эффективность (см. таблица 2) [54, 55]. Таким образом, результаты клинических исследований Ингавирина®, охватывающие около 500 пациентов и более чем 7-летний опыт применения ЛС в медицинской практике в качестве лечебного и профилактического средства при гриппе у взрослых, свидетельствуют о его эффективности и хорошей переносимости.

Механизм действия. Противовирусный механизм действия связан с подавлением репродукции вируса на этапе ядерной фазы, задержкой миграции вновь синтези-

рованного белка NP вируса из цитоплазмы в ядро. На этапе ядерной фазы жизненного цикла вируса гриппа Ингавирин® действует на новую мишень вируса – полифункциональный нуклеокапсидный белок NP. ЛС обеспечивает защиту клетки на стадии проникновения РНК вируса (генетический материал) в ядро клетки и на стадии сборки (формирование межсубъединичного контакта) олигомеров NP вируса [7]. Ингавирин® действует на эволюционно консервативные участки NP белка вируса гриппа. Консервативные участки белка более стабильны и практически не изменяются, поэтому вероятность развития резистентных штаммов к ЛС крайне мала.

Ингавирин® также оказывает иммуномодулирующее действие: нормализует содержание интерферона в крови, восстанавливает α - и γ -интерферонпродуцирующую способность лейкоцитов. Он вызывает генерацию цитотоксических лимфоцитов и повышает содержание НК-Т клеток, обладающих высокой киллерной активностью по отношению к трансформированным вирусами клеткам и выраженной противовирусной активностью.

Терапевтическая эффективность при гриппе проявляется укорочением периода лихорадки, уменьшением проявлений интоксикации (головная боль, слабость, головокружение), катаральных явлений, снижением длительности заболевания и числа осложнений [47–55].

Спектр активности. Вирус гриппа А (включая подтипы H1N1, H3N2, H5N1), вирус гриппа В, аденовирусы. В эксперименте *in vitro* [38–42] и *in vivo* [43–46] эффективно подавляет репродукцию и цитопатическое действие вирусов гриппа А и В, аденовирусов [56], парагриппа [57].

Фармакокинетика. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови и большинстве органов достигается через 30 минут после введения ЛС. При пероральном приеме лекарственного средства 1 раз в сутки в течение 5 дней происходит накопление Ингавирина® во внутренних органах и тканях. Не метаболизируется. Выводится в неизменном виде с калом (77%) и мочой (23%). $T_{1/2}$ равен 24 ч. В течение первых суток выводится 80% от введенной дозы (в течение первых 5 часов выводится 34,8%, в последующие часы – 45,2%).

Безопасность Ингавирина® подтверждена в 8 исследовательских центрах. Про-

веденные экспериментальные токсикологические исследования свидетельствуют о низком уровне токсичности и высоком профиле безопасности ЛС – LD50 > 10 г/кг (LD50 превышает терапевтическую дозу более чем в 3000 раз). ЛС не оказывает влияния на показатели крови, функцию сердечно-сосудистой системы, не изменяет гистологическую картину органов и тканей, не обладает местно-раздражающими, аллергизирующими, иммунотоксическими и мутагенными свойствами, не проявляет репродуктивной токсичности, не обладает канцерогенной активностью.

Нежелательные реакции. Аллергические реакции (редко).

Показания к применению. Лечение и профилактика гриппа А и В и других острых респираторных вирусных инфекций (аденовирусная инфекция, парагрипп, респираторно-синцитиальная инфекция) [54, 55].

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов ЛС, беременность, возраст до 18 лет. Применение ЛС во время беременности и лактации не изучалось. При необходимости применения ЛС в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Особые указания. Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Ингавирин® не оказывает седативного действия, не влияет на скорость психомоторной реакции. ЛС можно применять у лиц различных профессий, в т.ч. требующих повышенного внимания и координации движений.

Режим дозирования. Лечение и экстренная профилактика. Взрослые: внутрь, независимо от приема пищи, 1 капсула (0,09 г) 1 раз в сутки с момента появления первых симптомов ОРВИ. Курс терапии – 5–7 дней. Курс экстренной профилактики – 5–7 дней. Применение Ингавирина® в первые 48 ч болезни приводит к достоверному сокращению периода лихорадки, интоксикации и катаральных симптомов.

Передозировка. Случаи передозировки Ингавирина® не описаны.

Лекарственное взаимодействие. Не рекомендуется одновременное применение Ингавирина® с другими противовирусными ЛС. Случаев взаимодействия Ингавирина® с другими лекарственными средствами не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленных на рынке противовирусных лекарственных средств показал, что основные лекарственные средства относятся по механизму действия к четырем группам и направлены на ключевые этапы репродукции вируса гриппа (гемагглютинин (НА), нейраминидаза (NA), нуклеокапсидные белки (NP), M2-каналы). Наиболее часто используются следующие лекарственные средства: осельтамивир и занамивир (ингибиторы вирусной нейраминидазы), римантадин и амантадин (блокаторы M2-каналов), умифеновир (ингибитор поверхностного вирусного белка гемагглютинина), имидазол-этанамид пентандиовой кислоты (ингибитор репродукции вируса и сборки олигомеров NP вируса). На фармацевтическом рынке Республики Беларусь стало доступно новое российское противовирусное лекарственное средство – имидазол-этанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин®). Ингавирин® имеет достаточную доказательную базу по эффективности действия на вирус гриппа и другие ОРВИ. В настоящее время имеются научные данные по изучению действия Ингавирина® на вирус гриппа в лабораторных условиях на культуре клеток (*in vitro*), доклинических исследованиях на мышах, в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Результаты лабораторных, доклинических и клинических исследований Ингавирина®, насчитывающие 18 научных публикаций и охватывающие около 500 пациентов и более чем 7-летний опыт применения ЛС в медицинской практике в качестве лечебного и профилактического средства при гриппе и ОРВИ у взрослых, свидетельствуют о его эффективности и хорошей переносимости. Сравнительный анализ результатов лечения гриппа Ингавирином®, Тамифлю® и Арбидолом® показал их сопоставимую высокую клиническую эффективность.

SUMMARY

M. R. Konorev
CLINICAL PHARMACOLOGY
OF ANTI-INFLUENZA DRUGS

This review describes the basic properties and mechanisms of action of anti-influenza drugs. The current classification of this

group of drugs is shown. The spectrum of activity, pharmacokinetics, adverse reactions, indications and contra-indications for use, dosing regimen of the most commonly used drugs (oseltamivir, zanamivir, rimantadine, amantadine, umifenovir, imidazolyl etanamid of pentandioic acid) were submitted. In the pharmaceutical market of the Republic of Belarus a new Russian antiviral drug - imidazolyl etanamid of pentandioic acid (Ingavirin®) became available. Results of laboratory, preclinical and clinical studies of Ingavirin®, which number 18 scientific publications and cover approximately 500 patients and more than 7 years of experience in the use of drugs in medical practice as a therapeutic and prophylactic remedy of influenza in adults are evidence of its efficacy and good tolerability. Comparative analysis of the results of the treatment of influenza by Ingavirin®, Tamiflu® and Arbidol® showed their comparable high clinical efficacy.

Keywords: flu, anti-influenza drugs, Ingavirin®.

ЛИТЕРАТУРА

1. NIC DOHMH Pandemic Influenza Preparedness and Response Plan. Section 6 // Delivery of Antivirals Drugs. – 2006. – P. 186–208.
2. WHO checklist for influenza pandemic preparedness planning 2005. – WHO, 2006. – Mode of access: <http://www.who.int>. – Date of access: 14.04.2006.
3. WHO report on global surveillance of epidemic-prone infectious disease. Influenza. – WHO, 2006. – Mode of access: <http://www.who.int>. – Date of access: 14.04.2006.
4. Гендон, Ю. З. Вакцины и химиопрепараты для профилактики гриппа / Ю. З. Гендон // Вопр. вирусол. – 2007. – №1. – С. 4–10.
5. Heikkinen, T. The common cold / T. Heikkinen, A. Jarvinen // Lancet. – 2003. – Vol. 361, №9351. – P. 51–59.
6. Лусс, Л. В. Современные принципы диагностики и терапии гриппа / Л. В. Лусс // РМЖ. – 2007. – №2. – С. 142.
7. Петров, В. И. Противовирусные средства / В. И. Петров, Э. Б. Белан. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 244 с.
8. Jones, S. Influenza: prevention, prophylaxis and treatment / S. Jones // SA Fam Pract. – 2008. – Vol. 50. – P. 38–41.
9. Practical Guidelines in antiviral therapy / Eds. Ch. A. B. Boucher, G. J. Galasso [et al.], 2002.
10. Ингибиторы нейраминидазы – новые возможности в лечении гриппа / М. Д. Бакрадзе [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, №2. – С. 38–47.
11. Машковский, М. Д. Лекарственные средства в 2-х т., 16 изд. / М. Д. Машковский. – М.: Новая волна. – 2010.
12. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств» / Гл. ред. Г. Л. Вышковский – М.: ООО «РЛС». – 2010.
13. Справочник Видаль. – Лекарственные препараты в Беларуси. – М.: Астра Фарм Сервис. – 2011.
14. Справочник Видаль. Лекарственные средства в России. – М.: Астра Фарм Сервис. – 2011.
15. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir / J. McKimm-Breschkin [et al.] // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2003. – №47. – P. 2264–2272.
16. Crystal structures of oseltamivir-resistant influenza virus neuraminidase mutants / P. J. Collins [et al.] // Nature. – 2008. – Vol. 453, №7199. – P. 1258–1261.
17. 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* / J. Carr [et al.] // Antiviral Res. – 2002. – №54. – P. 79–88.
18. Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network position statement: antiviral resistance in influenza A/H5N1 viruses / F. Hayden [et al.] // Antivir. Ther. – 2005. – №10. – P. 873–877.
19. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection / M. D. De Jong [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 2667–2672.
20. He, G. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802 / G. He, J. Massarella, P. Ward // Clin. Pharmacokinet. – 1999. – N 37. – P. 471–484.
21. Pharmacokinetics and delivery of the anti-influenza prodrug oseltamivir to the small intestine and colon using site-specific delivery capsules / C. Oo [et al.] // Int. J. Pharm. – 2003. – №257. – P. 297–299.
22. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial / R. Welliver [et

- al.] // JAMA. – 2001. – №285. – P. 748–754.
23. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without post-exposure prophylaxis / E. G. Hayden [et al.] // J. Infect. Dis. – 2004. – №189. – P. 440–449.
24. Лыткина, И. Н. Профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения / И. Н. Лыткина, Н. А. Волкова // Лечащий врач. – 2006. – №9. – С. 83–85.
25. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic / P. Ward [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2005. – Vol.55, Suppl 1. – P. i5–i21.
26. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment / F. Y. Aoki [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2003. – №51. – P. 123–129.
27. Efficacy and safety of neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections / A. S. Monto [et al.] // J. Infect. Dis. – 1999. – Vol.180. – P. 254–261.
28. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States / R. A. Bright [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol.295. – P. 891–894.
29. Hayden, F. G. Antivirals for influenza: historical perspectives and lessons learned / F. G. Hayden // Antiviral Res. – 2006. – Vol.71. – P. 372–378.
30. Silver, G. The treatment of influenza with antiviral drugs / G. Silver // JAMC. – 2003. – Vol. 168. – P. 49–56.
31. Stiver, G. The treatment of influenza with antiviral drugs / G. Stiver // CMAJ. – 2003. – Vol. 168. – P. 49–52.
32. Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. / T. Jefferson [et al.] – Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006. – Issue 1., Art. №: CD001169. DOI: 10.1002/14651858. – CD001169. – pub3 (CD-ROM).
33. Якимова, С. С. Стратегия противовирусной терапии при гриппе как лечение и профилактика тяжелых осложнений: обзор результатов клинических исследований препарата Арбидол / С. С. Якимова // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, №4. – С. 21–24.
34. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackie virus and adenovirus *in vitro* and *in vivo* / L. Shi [et al.] // Arch. Virol. – 2007. – Vol. 152. – P. 1447.
35. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion / Y. Boriskin [et al.] // Current Med. Chem. – 2008. – Vol. 15. – P. 997–1005.
36. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol / L. A. Leneva [et al.] // Antiviral Res. – 2009. – Vol. 81. – P. 132–140.
37. Pharmacokinetic properties and bioequivalence of two formulations of arbidol: an open-label, single-dose, randomized-sequence, two-period crossover study in healthy Chinese male volunteers / M. Y. Liu [et al.] // Clin. Ther. – 2009. – Vol. 31, №4. – С. 784–792.
38. Галегов, Г. А. Изучение противовирусной активности Ингавирина® в отношении «сезонного» вируса гриппа А/Н1N1 в культуре клеток MDCK / Г. А. Галегов, В. Л. Андропова, В. Е. Небольсин // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – Т. 54, №9 – 10. – С. 19–22.
39. Изучение противовирусной активности Ингавирина® в отношении возбудителя гриппа А (H3N2) *in vitro* / С. Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – Т. 54, №9 – 10. – С. 23–26.
40. Изучение противовирусной активности нового отечественного препарата Ингавирин® в отношении возбудителя гриппа А (H3N2) / С. Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – Т. 53. – С. 7–8.
41. Изучение эффективности Ингавирина® *in vitro* в отношении «мексиканского» подтипа H1N1 вируса гриппа А, штаммы А/California/04/2009 и А/California/07/2009 / С. Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – Т. 54, №3 – 4. – С. 15–17.
42. Изучение эффективности Ингавирина® *in vitro* в отношении штаммов пандемического вируса гриппа А(H1N1/09)v / Л. Н. Шишкина [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – Т. 55, №3 – 4. – С. 12–16.
43. Изучение эффективности Ингавирина® *in vivo* в отношении штаммов пандемического вируса А(H1N1/09)v / Л. Н. Шишкина [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – Т. 55, №5 – 6. – С. 32–35.
44. Протективная активность препарата Ингавирин® при экспериментальной летальной гриппозной инфекции, вызванной

пандемическим вирусом гриппа А(Н1N1) v у белых мышей / В. В. Зарубаев [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – Т.55, №5 – 6. – С. 24–31.

45. Этиотропное действие препарата Ингавирин® при экспериментальной гриппозной инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа А/Н1N1/2009 / В. В. Зарубаев [и др.] // Пульмонология. – 2010. – Прилож.: Грипп А/Н1N1. – С. 26–31.

46. Противовирусная активность Ингавирина® при экспериментальной летальной гриппозной инфекции у белых мышей, вызванной вирусом гриппа В / В.В. Зарубаев // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – Т.55, №3 – 4. – С. 8–11.

47. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом / Л. В. Колобухина [и др.] // РМЖ. – 2008. – Т.16, №23. – С. 1–5.

48. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжелых форм заболевания / Л.В. Колобухина [и др.] // Терапевтический архив. – 2011. – №9. – С. 48–53.

49. Первый опыт применения Ингавирина® при лечении больных гриппом, вызванным новым пандемическим вирусом А/Н1N1 sw1 / Л. В. Колобухина [и др.] // Справочник поликлинического врача. – 2009. – №9. – С. 45–46.

50. Первый опыт применения Ингавирина® при лечении больных гриппом, вызванным новым пандемическим вирусом А/Н1N1 sw1 / Л. В. Колобухина [и др.] // Consilium Medicum. – 2009. – Т.11, №11. – С. 94–97.

51. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе как профилактика тяжелых осложнений / Л. В. Колобухина [и

др.] // Пульмонология. – 2010. – Прилож.: Грипп А/Н1N1. – С. 9–14.

52. Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии / Л. В. Колобухина [и др.] // Вестник Российской АМН. – 2011. – №5. – С. 35–39.

53. Эффективность Ингавирина® в лечении гриппа у взрослых / Л. В. Колобухина [и др.] // Терапевтический архив. – 2009. – №3. – С. 54–57.

54. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых / Л. В. Колобухина [и др.] // Справочник поликлинического врача. – 2010. – №9. – С. 1–6.

55. Эффективность Ингавирина® в комплексной терапии ОРВЗ, осложненных ангиной / Л. В. Колобухина [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2011. – №6. – С. 91–95.

56. Эффективность Ингавирина® *in vitro* в отношении возбудителя аденовирусной инфекции / С. Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – Т.54, №7 – 8. – С. 16–18.

57. Экспериментальное изучение противовирусной активности Ингавирина® в отношении вируса парагриппа человека / В. В. Зарубаев [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – Т.55, №7 – 8. – С. 13–16.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра общей и клинической
фармакологии с курсом ФПК и ПК,
тел. раб. +375 212 211387,
e-mail: mkonorev@yandex.ru,
Конорев М. Р.

Поступила 19.02.2015 г.