

В.С. Смирнов

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА
И ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ
ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Санкт-Петербург
2012

ББК 51.9
С 50
УДК 614.40:615.7

Смирнов В.С. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций – СПб: АЙСИНГ, 2012. — 56 с.

Рассматривается состояние проблемы профилактики и терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Дана краткая характеристика возбудителей острых респираторных инфекций. Предложена классификация и охарактеризованы современные средства профилактики и лечения этих заболеваний. Подробно рассмотрено лекарственное средство Цитовир-3. Представлены результаты изучения безопасности и противовирусной активности препарата. В контролируемых исследованиях оценена профилактическая и терапевтическая эффективность существующих лекарственных форм Цитовира-3. Представлены результаты многоцентровых исследований терапевтической эффективности препарата при лечении детей с анемиями, протекающими на фоне герпесвирусной инфекции. Даны практические рекомендации по применению Цитовира-3 для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций.

Предназначается для терапевтов, инфекционистов, семейных врачей. Обобщенные в работе материалы могут представлять интерес для студентов и аспирантов медицинских ВУЗов.

Ил. 7, табл. 17.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ВОЗБУДИТЕЛИ ОРВИ И ГРИППА	5
2. ОСНОВНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ДРУГИХ ОРВИ.....	10
3. ЧТО ТАКОЕ ЦИТОВИР-3?	25
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ЦИТОВИРА-3	28
5. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ЦИТОВИРА-3	32
6. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОВИРА-3.....	36
7. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ЦИТОВИР-3 СИРОП ДЛЯ ДЕТЕЙ».....	44
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	50
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СТОИМОСТИ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ И ГРИППА.....	53
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	55
ИНТЕРНЕТ- РЕСУРСЫ	55

ВВЕДЕНИЕ

Вирусы гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) вызывают массовые вспышки заболеваний, принимающие почти ежегодно характер эпидемий. Грипп и ОРВИ остаются практически неконтролируемыми заболеваниями из-за высокой изменчивости антигенной структуры циркулирующих вирусов гриппа и гетерогенности возбудителей ОРВИ. Кроме того, вирусы гриппа и других ОРВИ способны изменять свои свойства и патогенность. Последним примером таких изменений является возбудитель гриппа H1N1, циркулирующий в эпидемический сезон 2009 – 2010 гг., получивший название «Свиной грипп».

Ежегодно миллионы людей заболевают гриппом и другими ОРВИ. Так, например, в Санкт-Петербурге этими инфекциями переболевает до 80% населения. Наиболее тяжелые формы этих инфекций наблюдаются у ослабленных лиц, в первую очередь, стариков и детей до года.

Эпидемиологическое значение различных вирусов неодинаково. В период эпидемии основная заболеваемость обусловлена вирусом гриппа (до 50%), роль других возбудителей существенно ниже. Парагрипп встречается в 10-12% случаев, аденовирусная инфекция наблюдается также в 10-12% случаев, респираторно-синцитиальная инфекция – в 8-10%, риновирусная – в 15-20% случаев. Остальные возбудители выявляются у 5-7% больных. Ущерб, наносимый здоровью населения этими инфекциями и сопутствующими осложнениями, огромен. Ежегодно сотни людей умирают от гриппа или сопутствующих ему осложнений. Не менее значителен и экономический ущерб. Размер одних только потерь рабочего времени по болезни достигает нескольких миллиардов рублей. Эти обстоятельства побуждают многочисленные научные коллективы продолжать настойчивые поиски путей и средств профилактики и лечения ОРВИ и гриппа. Большие надежды возлагались и до сих пор возлагаются на вакцинацию. Однако высокая изменчивость вируса гриппа и невозможность создания вакцины против всех возбудителей ОРВИ оказались непреодолимой преградой для создания эффективных вакцин, формирующих комплексную защиту от всех видов возбудителей ОРВИ или хотя бы только от вирусов гриппа. Следовательно, проблема может быть решена преимущественно лекарственными средствами.

К числу таких средств относится, в частности, разработанный Медико-биологическим научно-производственным комплексом «Цитомед» комплексный препарат Цитовир-3, предназначенный для профилактики и раннего патогенетического лечения гриппа и других ОРВИ. Предложенная первоначально схема лечения, предполагавшая применение нескольких фармакологических препаратов, трансформировалась, в конечном итоге, в единое лекарственное средство Цитовир-3. Многолетний опыт применения показал его высокую лечебно-профилактическую эффективность.

В предлагаемой вниманию читателя научной публикации обобщены экспериментальные данные и опыт практического применения Цитовира-3, накопленные специалистами Медико-биологического научно-производственного комплекса «Цитомед», в том числе автором, более, чем за 15 лет исследований и эпидемиологических наблюдений.

Настоящая брошюра по существу представляет собой новое издание, выпускавшейся ранее брошюры, посвященной анализу результатов применения Цитовира-3. Текст ранее вышедшей брошюры был полностью ревизован и дополнен новыми материалами, накопленными с момента первого издания в 2003 году.

В исследованиях в разные годы принимали участие А.А. Селиванов, И.А. Стукань, С.В. Куликов, С.В. Петленко, А.Н. Жекалов, А.В. Степанов, Н.В. Пак, Г.В. Цикаришвили, Т.Н. Савватеева, П.И. Огарков, К.С. Шипицын, С.Д. Жоголев, которым автор выражает искреннюю благодарность. Неоценимую помощь в патентовании препарата оказала А.Д. Чегодаева. Автор считает своим долгом выразить глубокую благодарность сотрудникам МБНПК «Цитомед» за поддержку и помощь в работе.

1. ВОЗБУДИТЕЛИ ОРВИ И ГРИППА

Когда пришедший в поликлинику пациент предъявляет жалобы на недомогание, першение в горле, насморк, чихание, кашель, повышенную температуру – то ему чаще всего выставляется диагноз "Острое респираторное заболевание". Однако этот диагноз указывает только на наличие определенного синдрома поражения верхних дыхательных путей, но не раскрывает действительной причины, вызвавшей заболевание. А причиной может быть проникновение в организм человека вируса относящегося к группе возбудителей острых респираторных инфекций. Эта группа не представляет собой единой таксономической единицы, но объединяет представителей разных семейств вирусов (табл. 1).

Таблица 1. Возбудители острых респираторных инфекций

Наименование вируса	Семейство	Количество серотипов	Восприимчивость людей
Грипп	Orthomyxoviridae	3	Дети и взрослые
Парагрипп	Paramixoviridae	4	Больше восприимчивы дети.
Респираторно-синцитиальный		1	Наиболее восприимчивы дети.
Аденовирусы	Adenoviridae	Более 50	Дети и взрослые
Риновирусы	Picornaviridae	114	Преимущественно взрослые.
Коронавирусы	Coronaviridae	Неизвестно	Дети и взрослые

Кроме пяти основных типов вирусов, приведенных в табл. 1, причиной ОРВИ-подобных заболеваний также могут быть некоторые энтеровирусы, в частности коксаки- и ЕСНО-вирусы. Считается, однако, что удельный вес этих возбудителей в этиологической структуре ОРВИ невелик.

Вирусы гриппа являются главными и наиболее опасными возбудителями ОРВИ. По антигенной структуре различают 3 серотипа вируса: А, В и С. Наиболее актуальными в эпидемиологическом отношении являются вирусы типа А, в меньшей степени – типа В, вирусы типа С эпидемического значения практически не имеют.

Эпидемиологическая актуальность вируса гриппа типа А обусловлена его высокой патогенностью. В той или иной мере к нему восприимчивы, человек, птицы, особенно куры, свиньи, многие грызуны. Одним из основных признаков вируса типа А является наличие у него двух основных антигенов, гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N), во многом определяющих его изменчивость. В настоящее время известно 15 подтипов гемагглютинина и 10 – нейраминидазы. Штаммы вируса А принято обозначать определенной формулой, в которой первая буква обозначает серотип вируса, вторая с цифрой – номер гемагглютинина, третья с цифрой – номер нейраминидазы. В соответствии с этой формулой циркулирующие в настоящее время вирусы гриппа типа А обозначаются следующим образом: А(Н1N1) и А(Н3N2).

В разные годы циркулирует тот или иной подтип вируса А. Так, "испанка" (пандемия гриппа 1918 года) была вызвана вирусом А(Н1N1), пандемия

1957 года — "азиатский грипп" — вызвана вирусом А(Н₂Н₂), в 1968 году причиной пандемии явился вирус А(Н₃Н₂), а в 1977 году на эпидемическую арену вернулся грипп А(Н₁Н₁). В 2009 году на эпидемической арене появился новый вариант вируса гриппа А(Н₁Н₁), впервые выделенный из свиней в Мексике и поэтому названный «свиным гриппом». Первоначально возникло опасение наступления новой пандемии гриппа, которые, по прогнозам специалистов ВОЗ мог привести к миллионным жертвам. К счастью, глобальная пандемия не возникла, хотя новый штамм быстро распространился по миру и стал непосредственной причиной смерти нескольких тысяч людей по всему миру, преимущественно на Американском и Европейском континентах. Появление нового штамма гриппа послужило сигналом для создания эпидемических вакцин в США, Европе и России. Человечеству на этот раз повезло — вспышка заболеваемости оказалась непродолжительной. Вместе с тем не приходится сомневаться, что определенное количество лиц было спасено от заболевания вовремя сделанной вакцинацией. К весне 2010 года уровень заболеваемости гриппом (Н₁Н₁) снизился до спорадического.

Вирусы гриппа типа В – выделены только от людей. В целом это менее патогенный тип вируса. И хотя эпидемии гриппа В возникают в среднем 1 раз в 3-4 года, они не достигают масштабов пандемии. Чаще всего вспышка ограничивается каким-то определенным регионом, иногда достаточно узким. Нередко отмечается одновременная циркуляция вирусов типов А и В. Убедительных данных о возможности комбинированного инфицирования человека сразу двумя типами вируса до сих пор не получено, однако полностью исключать такую вероятность все-таки нельзя.

Вирус гриппа типа С резко отличается от двух предыдущих не только по своему строению (он не имеет нейраминидазы), но и по эпидемической значимости. Так, если грипп типов А и В наблюдается в любом возрасте, то к вирусу типа С в наибольшей степени восприимчивы дети. Заболевание возникает, как правило, на фоне локальной эпидемической вспышки других ОРВИ в детских коллективах или в виде изолированных случаев. Эпидемий гриппа С до сих пор ни разу не наблюдалось.

Грипп представляет собой острое заболевание с коротким инкубационным периодом, чаще всего не превышающим 3 дней. Заболевание начинается внезапно среди полного здоровья. Самыми первыми появляются симптомы интоксикации: умеренная головная боль в области лба, повышение температуры, общая слабость. Температура тела в течение нескольких часов достигает 38 °С и выше и часто сочетается с ознобом. Обычно лихорадка продолжается 2-3 дня, но может затягиваться и до 5-7 дней. Затем температура тела снижается до нормальной укороченным лизисом. Вместе с тем нередки случаи, когда температура тела не превышает субфебрильных значений и нормализуется спустя 2-4 дня.

В последующем к названным выше симптомам нередко присоединяется боль в мышцах и суставах. Слабость может усиливаться и в тяжелых случаях доходить до протрации.

Интоксикация всегда сопровождается изменениями в верхних дыхательных путях. Так, в глотке отмечаются признаки фарингита: слизистая оболочка

задней стенки глотки застойно гиперемирована, отечна и суховата. Слизистая оболочка носовых раковин в первые сутки болезни отечна, в последующем развивается ринорея в виде серозных, слизистых, а иногда и геморрагических выделений из носа.

По мере развития заболевания присоединяются трахеит или ларинготрахеит, проявляющиеся саднением или болью за грудиной по ходу трахеи, а также мучительным сухим кашлем. Трахеит нередко осложняется бронхитом, особенно у ослабленных больных. Как правило, катаральный синдром продолжается около 7-10 дней, причем дольше всего сохраняется кашель.

Клиническая картина гриппа не имеет особенных черт, которые можно было бы связать с серотипом вируса. Имеются только отдельные наблюдения, указывающие на то, что токсический компонент и летальность больше выражены при заболевании, вызванном вирусом А(Н3N2), либо новыми серотипами вируса, к которым у населения нет иммунитета, однако это скорее эпидемиологическая тенденция, чем диагностический признак.

Особенностью гриппозной инфекции является высокая частота осложнений. По некоторым данным, у половины больных развиваются те или иные осложнения. Чаще всего наблюдаются острые пневмонии (более 17%) и острые бронхиты (более 15%), на третьем месте стоят осложнения со стороны ЛОР-органов (до 12%). Замечено, что имеющиеся на момент инфицирования хронические заболевания способствуют развитию осложнений. Заболевание оставляет после себя напряженный иммунитет, сохраняющийся около 2-х лет. Однако этот иммунитет типоспецифичен. Это означает, что человек, переболевший гриппом типа А(Н3N2), не имеет иммунитета против вируса типа А(Н1N1) или В. Более того, иммунитет к вирусам, циркулировавшим в текущем году, может быть неэффективен против вирусов, которые появятся в циркуляции в следующем. Именно высокой изменчивостью вируса гриппа и объясняются ежегодные эпидемические вспышки заболевания.

Парамиксовирусы – семейство вирусов, являющихся возбудителями острых респираторных инфекций. В эту группу входят *вирусы парагриппа* и *респираторно-синцитиальный вирус*.

Вирусы парагриппа подразделяют на 4 серотипа. Основную роль в возникновении заболеваний играют вирусы первых трех серотипов. Источником инфекции является больной человек, выделяющий вирус в течение первой недели заболевания. Путь передачи инфекции – воздушно-капельный. Эпидемические вспышки возникают обычно в холодное время года преимущественно среди детей дошкольного возраста. Среди взрослых заболевание чаще всего регистрируется в организованных коллективах, особенно в период военного призыва, а также у ослабленных больных, в том числе получающих иммуносупрессивную терапию. В период эпидемии гриппа парагрипп чаще всего является сопутствующим заболеванием.

Клинически заболевание протекает как типичная ОРВИ. Инкубационный период составляет 3-4 дня, но может увеличиваться до 7. В отличие от гриппа заболевание начинается постепенно. Первым признаком является ринит различной степени выраженности, в дальнейшем присоединяется ларингит, реже фарингит с типичными симптомами: саднением, першением, болью

в горле, сухим кашлем, гиперемией слизистых оболочек глотки, однако они выражены в меньшей степени, чем при гриппе. На 4-5 день нередко присоединяется бронхит, который может продолжаться до 2-х недель. Температура, как правило, нормальная или субфебрильная, изредка наблюдается гипертермия до 38-38,5 °С в течение первых суток. Иногда температурная реакция может продолжаться дольше, чем при гриппе. Тяжесть клинических проявлений зависит от серотипа возбудителя. У взрослых наиболее тяжелые формы с явлениями интоксикации наблюдаются при заражении 4-м серотипом вируса парагриппа. В целом заболевание, как правило, протекает легче, чем грипп. Иммунитет после перенесенной болезни нестойкий и не обеспечивает полную защиту от повторного заболевания.

Респираторно-синцитиальный вирус вызывает респираторное заболевание в любом возрасте, но чаще всего у детей. Возбудитель передается воздушно-капельным путем, источником инфекции является больной человек, который может выделять вирус в течение 10-14 дней. Инкубационный период варьирует от 3 до 7 дней. Заболевание начинается постепенно и чаще всего протекает легко в виде катаральных явлений верхних дыхательных путей. Температура тела обычно субфебрильная, редко повышается до фебрильных значений. Изменения в верхних дыхательных путях выражены слабо, значительно чаще наблюдаются симптомы острого бронхита с явлениями обструкции: сухой или со скудной мокротой продолжительный кашель, рассеянные сухие хрипы, удлинение вдоха, затруднение выдоха. Длительность заболевания – от 2-х до 10-ти дней.

Наиболее тяжелое течение инфекции наблюдается у детей до года. Ринит является первым проявлением патологического процесса, затем присоединяется кашель, в дальнейшем развивается бронхит, который может сопровождаться явлениями дыхательной недостаточности. У этой категории больных чаще всего наблюдаются осложнения в виде очаговой пневмонии или отита. Иммунитет после перенесенного заболевания не обеспечивает требуемой защиты от повторного заражения.

Аденовирусы – обширное семейство возбудителей, вызывающих острый инфекционный процесс у людей, собак, птиц, крупного рогатого скота и обезьян. Известно более 50 серотипов аденовирусов. Для человека наиболее патогенны 1 - 7, 14 и 21 серотипы. В общей структуре респираторной заболеваемости острые аденовирусные инфекции могут составлять до 20% в среднегодовой исчислении. В межэпидемический период, при отсутствии гриппа, удельный вес этих инфекций может достигать 50-60%. Дети более восприимчивы к аденовирусам, чем взрослые. У взрослых эпидемические вспышки чаще всего возникают среди людей, прибывающих из разных местностей, и впервые контактирующих между собой, как это имеет место в период призыва на срочную военную службу. Механизмы передачи инфекции – воздушно-капельный и кишечный. Первый имеет место преимущественно зимой, второй – в любое время года при нарушении санитарно-гигиенических правил.

Инкубационный период аденовирусной инфекции — более продолжительный, чем при гриппе, он составляет от 7 до 14 дней. Заболевание может протекать по типу острого катарального воспаления верхних дыхательных пу-

тей, острого фарингита, фаринго-конъюнктивальной лихорадки, вирусной пневмонии, острого конъюнктивита, гастроэнтероколита. Причем все эти клинические формы могут наблюдаться в одном эпидемическом очаге. Такой полиморфизм совершенно не характерен для очагов гриппа. Аденовирусная инфекция развивается менее остро, чем грипп. Температурная реакция может быть достаточно сильной и нередко продолжительной, однако интоксикационный синдром не столь выражен, как при гриппе. Для аденовирусной инфекции в большей степени характерен местный катарально-экссудативный синдром. Нередко заболевание начинается как экссудативный ринит, характеризующийся обильными серозными выделениями. Иногда этим все и заканчивается, но чаще развивается серозный фарингит, затем процесс захватывает миндалины и развивается своеобразный тонзиллит. Как правило, этим аденовирусная инфекция и ограничивается. Ларингит и трахеит при аденовирусной инфекции встречаются нечасто, хотя и могут наблюдаться наряду с пневмонией как осложнение основной инфекции. Вирусная пневмония наблюдается преимущественно у детей первого года жизни, а также у лиц, подвергающихся массивной иммунодепрессивной терапии. Заболевание проявляется типичной симптоматикой и имеет склонность к затяжному рецидивирующему течению.

Иммунитет у переболевших аденовирусной инфекцией — типоспецифический и непродолжительный по времени. Разработки вакцин до сих пор не вышли за пределы экспериментальных исследований.

Риновирусы вызывают легко протекающие острые респираторные заболевания у человека и животных. Различают 114 серотипов риновирусов человека. Источником инфекции является больной человек. Распространяется заболевание воздушно-капельным путем, но может передаваться и через инфицированные руки, с которых вирус попадает на конъюнктиву или слизистую оболочку носа. Риновирусная инфекция встречается преимущественно среди взрослых в течение всего года и максимумом в осенне-зимний период.

Инкубационный период составляет 2-3 дня. Заболевание начинается остро с общего недомогания, появляется "царапанье" в горле, общая слабость, боли и ломота в конечностях. Со 2-го дня присоединяются обильные выделения из носа, в последующем может присоединиться фарингит, сухой кашель, конъюнктивит. Температура чаще всего нормальная, но может повышаться до субфебрильных значений.

Осложнения наблюдаются у ослабленных лиц в результате присоединения вторичной инфекции. Это могут быть бронхиты, мастоидиты, отиты, пневмония.

У переболевших лиц развивается типоспецифичный иммунитет, длительность которого неизвестна. Вследствие большого количества серотипов вируса, заболевание может возникать неоднократно даже на протяжении одного эпидсезона.

Коронавирусы – до недавнего времени считалось, что эти вирусы вызывают легкие заболевания, клинически неотличимые от риновирусной инфекции. Однако в 2003 году это точка зрения была радикально пересмотрена. В настоящее время считается, что коронавирусы человека вызывают у людей от 3 до 20% всех случаев ОРВИ, преимущественно в виде поражения верхних

дыхательных путей. В последнее время отмечены коронавирусные гастроэнтериты, что существенно меняет представление о тропности этих вирусов.

Инкубационный период при коронавирусной инфекции, по некоторым данным, составляет 2-3 дня. Клинические проявления заболевания такие же, как при других ОРВИ: боль при глотании, чихание, недомогание, умеренная головная боль. Наиболее выраженным является ринит. Синдром интоксикации выражен слабо, чаще отсутствует вовсе. Температура чаще нормальная или субфебрильная. Общая продолжительность заболевания составляет 5-7 дней. При поражении нижних отделов дыхательного тракта, наблюдающемся при этом заболевании достаточно часто, у больных отмечается кашель, боль в грудной клетке при дыхании, свистящие хрипы, затрудненность дыхания. Самой опасной формой коронавирусной инфекции является тяжелый острый респираторный синдром, ставший известным в 2003 году и получивший английское название SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) или атипичная пневмония. По счастью, эта форма коронавирусной инфекции в 2003 году обошла Россию стороной, но она со всей наглядностью продемонстрировала, что не бывает несерьезных инфекционных заболеваний. После 2003 года заболеваний атипичной пневмонией больше не выявлено

Каждая инфекция – конфликт между организмом человека и патогенным возбудителем и каждый такой конфликт требует к себе самого пристального внимания в виде обязательного обращения к врачу, цель которого — своевременная постановка диагноза и назначение адекватного лечения. К сожалению, в отношении ОРВИ это достаточно сложная задача, прежде всего потому, что экспресс-методов постановки диагноза для ряда возбудителей либо не разработано, либо они достаточно дороги. В какой-то мере решить эту проблему помогает стереотипность реакций организма на внедрение и размножение возбудителя. Воздействие на эти общие реакции и помогает в большинстве случаев успешно справиться с заболеванием. Вместе с тем нельзя не отметить, что заболевание у человека протекает чаще всего в сравнительно легкой форме и в принципе организм способен справиться с инфекцией самостоятельно, вопрос только – какой ценой?

2. ОСНОВНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ДРУГИХ ОРВИ

Несмотря на впечатляющие достижения современной медицины, грипп и другие ОРВИ по-прежнему сохраняют свою эпидемиологическую значимость. Ежегодно миллионы людей заболевают этими инфекциями. Вследствие высокой антигенной изменчивости возбудителей заболеваемость периодически приобретает пандемический характер. Время от времени на эпидемической арене появляются новые разновидности вирусов, изменившиеся столь значительно, что человеческий организм оказывается беззащитен против агрессии подобного возбудителя. Последним по времени примером такого события является эпидемия так называемого «Свиного гриппа», жертвами которой стали сотни людей в разных странах мира. Объединенными усилиями

исследователей разных стран удалось не только остановить распространение заболевания, но и в сжатые сроки создать серию специфических вакцин. Тем не менее, проблема эффективного контроля за заболеваемостью гриппом и другими ОРВИ не теряет своей актуальности во многом из-за отсутствия эффективных средств лечения этих заболеваний.

Существующий в настоящее время арсенал средств, используемых для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ, можно разделить на три основных класса:

1. Средства специфической профилактики и терапии:

1.1. Специфические вакцины;

1.2. Специфические иммуноглобулины.

2. Средства неспецифической профилактики и терапии:

2.1. Селективные противовирусные средства:

2.1.1. Производные адамантана;

2.1.2. Ингибиторы нейраминидазы;

2.2. Неселективные противовирусные средства:

2.2.1. Аномальные нуклеозиды;

2.2.2. Интерфероны;

2.2.3. Индукторы эндогенного интерферона.

3. Средства симптоматической терапии:

3.1. Анальгетики-антипиретики;

3.2. Антикongестанты;

3.3. Отхаркивающие и муколитики;

3.4. H₁-антигистаминные средства;

3.4. Иммуномодуляторы.

Приводя один из возможных вариантов классификации, мы сознавали, что он весьма далек от совершенства и представляет собой не более чем предложение к дискуссии по вопросу систематизации средств и методов профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ лекарственными средствами. К сожалению, нельзя не видеть, что в этом вопросе царит изрядная путаница, приводящая к лавинообразному появлению на рынке фармакологических препаратов, многие из которых дублируют друг друга, а эффективность некоторых из них либо мала, либо вообще не доказана.

К *средствам специфической профилактики и терапии* относятся вакцины и специфические иммуноглобулины. В настоящее время имеются только вакцины против гриппа типов А и В, вакцин против других возбудителей ОРВИ не разработано. Успех вакцинопрофилактики в решающей степени зависит от того, насколько серотип вакцинного штамма соответствует серотипу циркулирующего вируса. Именно поэтому ежегодно ВОЗ пересматривает формулу вакцины, т.е. количество и штаммовый состав подтипов вирусов гриппа, из которых будет изготавливаться вакцина для применения ее в текущем эпидемическом периоде. Это значит, что, по данным оперативных наблюдений, в мире циркулируют вирулентные штаммы, имеющие родственный антигенный состав с теми штаммами, которые избраны в качестве вакцинных. Серьезной проблемой может стать появление на эпидемиологической арене нового шифт-варианта вируса, против которого не существует вак-

цины, как это случилось в 2009 году со «свиным гриппом». В этой ситуации органам здравоохранения приходится прилагать чрезвычайные усилия, чтобы в короткие сроки разработать новую вакцину и приготовить необходимое количество доз. Для такой работы необходимо не менее шести месяцев и огромные финансовые средства. Маловероятно, чтобы такую задачу можно было бы решить в случае появления высоковирулентного штамма гриппа, для которого будет характерно если не молниеносное, то чрезвычайно быстрое распространение, в значительной мере обусловленное современными средствами транспортных коммуникаций.

В зависимости от способа приготовления противогриппозные вакцины могут быть трех видов:

- живые вакцины, содержащие живой ослабленный вирус;
- инактивированные цельновирионные вакцины, содержащие высокоочищенные неразрушенные вирионы;
- сплит-вакцины, содержащие разрушенные инактивированные вирионы;
- субъединичные вакцины, состоящие только из двух поверхностных вирусных белков, гемагглютинина и нейраминидазы.

Из всех вакцин наиболее безопасными являются субъединичные вакцины, поскольку они практически не содержат балластных белков. Наиболее реактогенными являются живые вакцины, в которых кроме непосредственно живого вируса содержатся остатки куриных эмбрионов, на которых эту вакцину и выращивают.

Вакцины применяют интраназально или парентерально. Как правило, вакцинацию проводят в осенний период. Обязательной вакцинации подлежат дети, старики и лица, отнесенные к группе риска: врачи, учителя и другие лица, имеющие профессиональный контакт с большими массами населения. Вместе с тем следует иметь в виду, что вакцинация не всегда является надежной защитой от гриппа. Исследования поствакцинальной восприимчивости к вирусу гриппа показали, что из общего числа первично прививаемых лиц высокий титр антител накапливается у 70,7 % привитых, но только 51,4% из них действительно невосприимчивы к живому вирусу. У 5,5% вакцинированных при инфицировании появляются клинические признаки и дополнительно к этому нарастание титров антител, 6,2 % дают только специфическую гуморальную реакцию без клинических проявлений, а 7,6% демонстрируют клиническую реакцию без изменения уровня специфических антител. У остальных 29,3% первично прививаемых лиц не выявлено достоверно регистрируемого специфического иммунного ответа на вакцинацию. Таким образом, до 30% лиц, получивших прививку против гриппа, может заболеть при встрече с вирулентным штаммом. Неслучайно в последние годы некоторые ученые скептически относятся к возможности эффективной защиты от эпидемий гриппа с помощью специфических вакцин. Следует к тому же подчеркнуть, что вакцина против гриппа не защищает и не может защитить от заболевания парагриппом, риновирусной или аденовирусной инфекцией.

Изменившаяся этиологическая структура гриппа и ОРВИ, появление большого числа смешанных инфекций не всегда позволяют получить прием-

лемый для практического здравоохранения уровень специфической защиты. В этой связи на первый план выходят методы фармакопрофилактики и фармакотерапии данных заболеваний.

Иммуноглобулины, представляющие собой готовые антитела, предназначены для экстренной профилактики и лечения инфекционного заболевания. В настоящее время разрешен к применению только противогриппозный иммуноглобулин. Иммуноглобулиновые препараты, содержащие антитела к другим возбудителям ОРВИ, не разработаны.

Средства неспецифической профилактики и терапии действуют на конкретный тип вируса (селективные противовирусные средства), на разные виды вирусов, либо индуцируют в организме собственные механизмы противовирусной защиты (неселективные противовирусные средства).

Селективные противовирусные средства. К этой группе относятся средства, обладающие избирательным действием на вирусы гриппа. Наиболее известными препаратами этой группы являются производные адамантана, в частности, зарегистрированный в России ремантадин, являющийся селективным ингибитором вируса гриппа типа А. В основе противовирусного действия адамантанов лежит способность блокирования ряда этапов развития вируса в клетке хозяина. Ремантадин блокирует процесс эндоцитоза вируса, прикрепившегося к поверхностной мембране, непосредственно в цитоплазму, а также высвобождение нуклеиновой кислоты из вирусной частицы (дакапсидацию). Показано, что ремантадин блокирует специфический матриксный белок вируса, в результате чего необратимо «закрывается» специфический ионный канал, нарушается процесс диссоциации М-белка и высвобождение нуклеокапсида. Третий участок взаимодействия с вирусом – процесс почкования с последующим формированием и высвобождением зрелого вириона. Адамантаны нарушают процесс почкования вирионов и отделения их от клеточной мембраны. Таким образом, ремантадин, ингибируя три ключевых этапа развития вируса, должен бы стать идеальным лекарством против гриппа. Однако реальная ситуация выглядит иначе. Прежде всего, следует отметить, что описанный механизм действия реализуется только в случае заражения вирусом гриппа типа А. Кроме того, в процессе изучения и клинического применения ремантадина выявилась способность вируса вырабатывать устойчивость к ремантадину. Причем, по данным Ф.И. Ершова, эта устойчивость вырабатывается очень быстро и прочно закрепляется на генетическом уровне. Естественно, что эти факторы снижают эффективность препарата. Тем не менее, в настоящее время ремантадин является одним из наиболее распространенных средств профилактики и лечения гриппа, по крайней мере, на территории России. К слову сказать, несмотря на то, что почти 100% циркулирующих штаммов вируса гриппа резистентны к ремантадину, он, тем не менее, включен в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) в качестве средства, применяемого для профилактики и лечения гриппа.

Ремантадин выпускается в таблетках по 0,05 г. В последние годы зарегистрирована новая лекарственная форма: ремантадин, фиксированный на полимерной матрице. Препарат под коммерческим названием «Альгирем»

выпускается в виде сиропа для детей. Ремантадин назначают взрослым и детям для профилактики и лечения только гриппа типа А.

С профилактической целью ремантадин назначают взрослым по 1 табл. 1 раз в день ежедневно в течение 10-15 дней. При профилактическом приеме препарата важно помнить, что прерывать курс нельзя, поскольку в этом случае профилактического эффекта достигнуть не удастся.

С лечебной целью ремантадин назначают взрослым по 2 табл. 3 раза в течение 1-го дня заболевания, по 2 табл. 2 раза в день на 2-3 дни и по 2 табл. 1 раз в день на 4 день болезни. Детям от 7 до 10 лет препарат назначают по 1 табл. 2 раза в день, а с 11 до 14 лет по 1 табл. 3 раза в день. Продолжительность курса – 5 дней.

Наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота и анорексия, изредка наблюдается дисфункция центральной нервной системы. Во всех случаях рекомендуется снижение дозы препарата, а если побочные эффекты носят выраженный характер — прием препарата следует немедленно прекратить. Ремантадин не назначают лицам с острой печеночной и почечной недостаточностью, при тиреотоксикозе, эпилепсии. Таблетированная форма ремантадина не применяется у детей моложе 7 лет. Препарат противопоказан при беременности.

Другим специфическим препаратом для лечения гриппа является селективный ингибитор нейраминидазы – предшественником которого является озельтамивир, зарегистрированный в России под коммерческим названием Тамифлю. Препарат выпускается в капсулах по 75 мг. После приема препарата его активное вещество (озельтамивира фосфат) под действием эндогенных эстераз превращается в активный метаболит, который подавляет нейраминидазу вирусов гриппа А и В. Ингибитор нейраминидазы блокирует в основном терминальную стадию развития вируса – фазу почкования вириона. В то же время применение Тамифлю не влияет на выработку противогриппозных антител.

Лечение следует начинать не позднее 2-го дня заболевания. Препарат назначают взрослым и детям старше 12 лет по 75 мг 2 раза в день внутрь в течение 5 дней. Противопоказанием является индивидуальная непереносимость озельтамивира; детям до 12 лет Тамифлю не назначают.

Назначая Тамифлю, следует иметь в виду, что это средство эффективно против гриппа А и несколько меньше - В. У других вирусов, вызывающих ОРВИ, нейраминидаза отсутствует, поэтому принимать Тамифлю при заболевании другой этиологии нецелесообразно. Кроме того, следует иметь в виду появившиеся в последние годы данные о том, что вирус может вырабатывать резистентность к ингибиторам нейраминидазы, правда, создается впечатление, что этот процесс протекает значительно медленнее, чем в случае развития резистентности к ремантадину. Отметим также довольно высокую стоимость препарата.

В числе побочных эффектов наиболее часто отмечают бессонница, головокружение, тошнота, рвота. Реже наблюдаются диарея, абдоминальные боли. Препарат противопоказан больным с острой печеночной недостаточно-

стью, хронической почечной недостаточностью. Тамифлю не рекомендуется беременным женщинам.

К числу *неселективных противовирусных средств* относятся **аномальные нуклеозиды**, в том числе рибавирин, ацикловир, валацикловир, ганцикловир, фамцикловир, бривудин, азидотимидин и др. Точкой приложения этих средств являются этапы репликации, транскрипции и кэпирования РНК. Эти средства могут применяться при всех ОРВИ, однако они обладают достаточно выраженным побочным действием, обусловленным их токсичностью. К числу наиболее тяжелых побочных явлений следует отнести анемию и бронхоспазм при приеме рибавирина, нефропатию, энцефалопатию при применении ацикловира и валацикловира. Почечная недостаточность и гранулоцитопения могут наблюдаться при лечении ганцикловиром. Наиболее токсичным препаратом этой группы является фамцикловир. Нельзя не принимать во внимание и того обстоятельства, что лекарственные средства, содержащие эти препараты, сравнительно дороги. Данное обстоятельство сужает область их применения теми вирусными инфекциями, при которых эти препараты являются единственными или незаменимыми лекарственными средствами (герпес, вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция и др.).

Интерфероны также относятся к *неселективным противовирусным средствам*, поскольку они действуют на вирусы, относящиеся к различным таксономическим группам. Эффективность этих соединений обусловлена чувствительностью к ним большинства возбудителей ОРВИ. Наиболее чувствительны вирусы гриппа, риновирусы, наименее – аденовирусы.

В настоящее время выпускается много различных препаратов интерферона, которые по происхождению можно разделить на две группы: природные и рекомбинантные интерфероны. К 1-й группе относятся интерферон человеческий лейкоцитарный в жидком, сухом виде и в свечах, гриппферон, лейкоинтерферон, реалдирон; ко 2-й группе относятся реаферон, интерферон человеческий рекомбинантный альфа₂, виферон (интерферон человеческий рекомбинантный альфа₂ в свечах), реколин (интерферон человеческий рекомбинантный) для инъекций, а также препарат рекомбинантного интерферона в мазевой форме. Всего фармацевтическими фирмами мира создано более 50 лекарственных форм интерферона альфа, среди них зарегистрированы в России: альфаферон, вэллферон, роферон А и др.

В основе действия интерферона лежит нарушение процесса трансляции и сборки информационной РНК. Интерферон индуцирует синтез протеинкиназы, которая фосфорилирует один из иницирующих факторов трансляции. Фосфорилированный фактор не может обеспечить образование иницирующего комплекса, в результате предотвращается образование матричной РНК. Кроме того, интерферон опосредованно активизирует нуклеазы, разрушающие свободные информационные РНК, вследствие чего все вирусные РНК, если они не успели фиксироваться на мембране рибосом, повергнутся разрушению нуклеазами. Таким образом, интерферон действует через существующую в клетке систему регуляции синтеза нуклеиновых кислот, активируя ферменты и ингибиторы, блокирующие трансляцию или приводящие к деградации вирусной генетической информации.

Имеется положительный опыт применения препаратов интерферона в раннем лечении тяжелых и осложненных форм гриппа и ОРВИ. Эффективная доза препарата при ингаляционном применении варьирует в пределах 200 – 250 тыс. ед. К сожалению, до сих пор распространено мнение о том, что человеческий лейкоцитарный интерферон при ОРВИ может применяться в малых дозах, не превышающих 10 тыс.ед. Однако имеющиеся результаты независимых исследований свидетельствуют о том, что эффективность такого лечения мала или даже отсутствует совсем. В то же время применение больших доз интерферона может послужить причиной различных побочных эффектов, в числе которых гриппоподобный синдром, наблюдающийся особенно часто; более редкими являются тромбоцитопения, лейкопения, аутоиммунные реакции. Препараты интерферона противопоказаны при наличии аутоиммунного гепатита, тяжёлых заболеваний сердечно-сосудистой системы, декомпенсированного цирроза печени, аутоиммунного тиреоидита. Беременным препараты интерферона назначают только по жизненным показаниям.

В целом современная тенденция терапии вирусных инфекций предполагает применение препаратов интерферона преимущественно при тех заболеваниях, где они являются абсолютно незаменимыми. К числу таких заболеваний в первую очередь относятся вирусные гепатиты, а также папилломатоз. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств рекомендует в качестве препарата для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ только препараты человеческого лейкоцитарного интерферона. Несмотря на существенно более низкую эффективность, по сравнению с рекомбинантными препаратами, лейкоцитарный интерферон менее опасен своими побочными эффектами.

Группа *неселективных противовирусных средств* включает препараты биорегулирующей направленности, к числу которых в первую очередь относятся *индукторы эндогенного интерферона*.

По своему происхождению индукторы интерферона делят на природные и синтетические соединения. К числу природных относятся полимеры двуспиральной РНК (ларифан, ридостин), а также низкомолекулярные полифенолы (кагоцел, саврац, рагосин). В группе синтетических соединений различают высокомолекулярные полимеры азотистых оснований нуклеиновых кислот (полудан, полигуацил), а также низкомолекулярные соединения – флуорены: амиксин, циклоферон, неовир. Способностью индуцировать выработку интерферона обладают и некоторые фармакологические препараты преимущественно спазмолитического действия: теofilлин, курантил, папаверин, дротаверин, бендазол, кордарон, интенкордин и др.

Низкомолекулярные полифенолы на рынке представлены единственным препаратом **Кагоцел**, выпускаемым в таблетках по 0,012 г. Препарат индуцирует продукцию позднего интерферона. Так, при приеме внутрь одной дозы кагоцела максимум продукции интерферона в крови отмечается через 48 час. Препарат стимулирует выработку как альфа- так и бета-интерферона. При назначении в терапевтических дозах не токсичен.

С профилактической целью препарат назначают 2 дня по 2 таблетки 1 раз в день, затем перерыв 5 дней и цикл повторяют. С лечебной целью препа-

рат назначают по 2 табл. 3 раза в день в первые два дня, в последующие 2 дня по 1 табл. 3 раза в день.

Препарат противопоказан при индивидуальной непереносимости, беременности. При применении кагоцела возможно развитие аллергических реакций.

Производные акридонуксусной кислоты представлены двумя лекарственными препаратами: неовиром и циклофероном. **Неовир** – порошок светло-желтого цвета, хорошо растворимый в воде. Препарат выпускается в виде 12,5% водного раствора по 2 мл в ампулах для инъекций. Близким по химическому составу и идентичным по механизму действия является **циклоферон**, выпускаемый в двух лекарственных формах: 12,5% водный раствор по 2 мл в ампулах для инъекций и в виде таблеток по 0,15 г в кишечнорастворимом покрытии.

Препараты индуцируют синтез раннего интерферона- α . После введения неовира в крови отмечается достоверное увеличение содержания интерферона, достигающее к 6-10 часам 500 ЕД/мл. В тканях регистрируются более высокие концентрации интерферона – до 2500 ЕД/мл. Кроме синтеза интерферона, неовир также стимулирует стволовые клетки костного мозга, усиливает фагоцитоз, активность естественных лимфоцитов-киллеров.

Для профилактики гриппа и ОРВИ неовир применяют внутримышечно по 250 мг 1 раз в 2 дня. Общий курс лечения – 5-7 инъекций. Циклоферон в таблетках принимают по 2-4 таблетки 1 раз в день на 1, 2, 4, 6 и 8 сутки.

Препараты противопоказаны беременным, детям до 4-х лет, а также лицам, страдающим декомпенсированным циррозом печени.

Амиксин – тилорон – порошок оранжевого цвета, хорошо растворимый в воде. Препарат выпускается в таблетках по 125 мг. В отличие от циклоферона и неовира, он индуцирует синтез позднего интерферона альфа и бета фракций. Пик накопления интерферона (120 ЕД/мл) в крови отмечается через 12-18 часов после приема внутрь. Время элиминации амиксина из крови не превышает 48 часов. Основными продуцентами интерферона в ответ на введение амиксина являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. Кроме интерфероногенеза препарат стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, вызванной введением канцерогенов, восстанавливает соотношения Т-супрессоров и Т-хелперов.

Эффективен против широкого круга вирусных инфекций (гепато-, герпес- и миксовирусов). Механизм противовирусного действия связан с ингибированием трансляции вирусоспецифических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов.

Амиксин применяется для профилактики и лечения широкого круга вирусных инфекций. При гриппе и ОРВИ его назначают с профилактической целью по 125 мг 1 раз в неделю в течение 4-6 недель. С лечебной целью применяют в первые часы заболевания по 125-250 мг в сутки в течение 1-2 дней, затем по 125 мг 1 раз в 2 дня в течение 1 недели. Амиксин противопоказан беременным и кормящим женщинам, а также детям до 7 лет.

Значительное распространение в последнее время получил **арбидол**, являющийся, по некоторым данным, слабым индуктором раннего интерферона. Считается, что уже через 8 час. после однократного перорального введения арбидола в сыворотке мышей отмечается увеличение концентрации эндогенного интерферона. В течение последующих 24 часов его концентрация быстро уменьшается до нуля. Вместе с тем, в последнее время появляются данные, свидетельствующие о том, что арбидол – слабый индуктор интерферона, а некоторые авторы вообще отрицают наличие у него подобных свойств. В этой связи разработчики препарата высказывают мнение о том, что арбидол обладает прямым противовирусным действием, однако достоверных данных в пользу этого механизма действия препарата пока не приведено.

Препарат выпускается в таблетках по 0,1 г. С профилактической целью арбидол назначают взрослым по 2 табл. в день в течение 10-14 дней. В период эпидемии гриппа по 1 табл. в день каждые 3-4 дня в течение 3 недель. С лечебной целью арбидол назначают по 2 табл. 4 раза в сутки в течение 3-5 дней. Одновременно с арбидолом больному назначаются симптоматические средства.

Препарат противопоказан лицам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, печени, почек.

Спазмолитические средства, перечисленные выше, с целью индукции интерферона, как правило, не применяются, за исключением бендазола, используемого в качестве коиндуктора более 40 лет. Установлено, что **бендазол** способен индуцировать синтез раннего интерферона альфа, а также активировать систему неспецифической защиты организма. Индукторные свойства бендазола усиливаются в присутствии вирусов гриппа и ОРВИ, а также некоторых иммуномодуляторов, преимущественно тимического происхождения (тимоген, тималин, вилон и др.). Это свойство бендазола было использовано при конструировании комплексного препарата Цитовир-3, который будет подробно описан в последующих главах.

Средства симптоматической терапии при профилактике и лечении гриппа и ОРВИ применяются наиболее часто. Лекарства, относящиеся к этой группе, весьма многочисленны и включают в себя аллопатические и гомеопатические препараты, а также средства так называемой народной медицины, среди последних немало и таких, применение которых либо бесполезно, либо даже опасно для здоровья.

Симптоматические средства, применяемые в медицинской практике, по фармакологическому эффекту можно разделить на следующие группы: антиконгестанты, анальгетики-антипиретики, противокашлевые препараты и муколитики, антигистаминные препараты и иммуномодуляторы.

Среди обширной группы препаратов с анальгетическим механизмом действия наибольшей популярностью пользуется **парацетамол**, отличительной особенностью которого является низкая токсичность и отсутствие побочных эффектов. Не случайно он рекомендован Всемирной организацией здравоохранения в качестве основного анальгетического средства при головных, мышечных и других болях умеренной интенсивности у взрослых и детей любого возраста. Препарат применяется в виде капсул, таблеток,

порошков и быстрорастворимых лекарственных форм, как, например, популярный в России эффералган. На основе парацетамола разработано и применяется в медицинской практике большое количество различных комбинированных средств.

Лекарственные средства, содержащие парацетамол, противопоказаны при печеночной и почечной недостаточности, алкоголизме. При длительном применении парацетамола с больших дозах возможно развитие агранулоцитоза, тромбоцитопении, нарушение функции почек.

Анальгетическими свойствами обладает и метамизол, более известный как **анальгин**. В настоящее время этот препарат и содержащие его комбинированные лекарственные формы в большинстве стран запрещены к применению в виду риска развития агранулоцитоза. В России, странах СНГ, Болгарии и Китае препараты метамизола пока еще применяются. Однако представляется целесообразным все-таки руководствоваться мнением ВОЗ и воздержаться от употребления лекарственных средств содержащих анальгин.

Вот уже более 100 лет в медицинской практике успешно используется в качестве анальгетика-антипиретика **ацетилсалициловая кислота**, лекарственный препарат на ее основе, производимый фирмой Байер, во всем мире известен как **аспирин**. Ацетилсалициловая кислота выпускается в таблетках и капсулах по 0,25 г, а также в виде быстрорастворимых лекарственных средств. Кроме того, она входит как составной компонент в ряд комбинированных лекарственных средств. В большинстве случаев препараты ацетилсалициловой кислоты переносятся больными хорошо, однако следует иметь в виду, что она не показана лицам, страдающим язвенной болезнью желудка, мочекаменной болезнью. Прием больших доз препарата может спровоцировать обострение заболевания. При продолжительном приеме ацетилсалициловой кислоты следует периодически контролировать клеточный состав крови из-за риска нарушения кроветворения, в частности, развития агранулоцитоза. Препараты этого ряда противопоказаны при геморрагических диатезах, эрозивно-язвенных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, печеночной и почечной недостаточности, а также при беременности. Отметим, что в каждом конкретном случае, решая вопрос о выборе анальгетика-антипиретика, целесообразно применять наиболее безопасный из них — парацетамол.

Некоторые специалисты при симптоматическом лечении гриппа и ОРВИ предлагают использовать нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин, диклофенак, бутадион и др.). С нашей точки зрения, возможный риск развития побочных эффектов существенно превосходит ожидаемую пользу. У препаратов этой группы имеется свой круг патологий, при которых их применение не только оправдано, но и абсолютно необходимо. ОРВИ и грипп к числу таких заболеваний не относятся, поэтому назначать эти препараты при данных заболеваниях нецелесообразно.

Другая группа средств симптоматической терапии – *антиконгестанты* – сосудосуживающие препараты для устранения отека слизистой оболочки носа. Большинство антиконгестантов относится к фармакологической группе средств, стимулирующих преимущественно α -адренорецепторы (α -адреномиметики). Классическими адреномиметиками являются адреналин

и норадреналин, однако их действие на слизистую оболочку носа весьма непродолжительно и в качестве антиконгестантов они не применяются. Более подходящими является синтетические α -адреномиметики: мезатон (**фенилэфрина гидрохлорид**), **нафтизин** (нафазолина нитрат, санорин) и **галазолин** (ксилومتазолин). Все названные препараты применяют местно в виде капель или спрея. Иногда их комбинируют с другими сосудосуживающими средствами (ментолом, эвкалиптовым маслом). По продолжительности сосудосуживающего действия наиболее эффективным является галазолин, несколько короче эффект у нафтизина, мезатон - самый короткий антиконгестант при местном применении. В последнее время появились пероральные формы фенилэфрина в виде микрокапсул, в этом случае продолжительность сосудосуживающего эффекта удлинится в несколько раз и достигает 12 часов. Нередко фенилэфрин сочетают с анестетиками или анальгетиками-антипиретиками. Препарат следует с осторожностью назначать лицам со склонностью к гипертонии, поскольку он повышает артериальное давление.

Большинство местных антиконгестантов хорошо переносятся, однако при применении галазолина и нафтизина иногда проявляется раздражающее действие в виде жжения слизистой оболочки. Следует также помнить, что длительное применение антиконгестантов (более 4 дней) не рекомендуется, поскольку в этом случае увеличивается риск развития хронического катарального или даже гипертрофического ринита, лечение которых представляет достаточно трудную задачу.

Кашель, наряду с насморком, является самым частым симптомом ОРВИ, это обусловлено пневмотропностью большинства респираторных вирусов, поражающих слизистую оболочку дыхательных путей. Поскольку этот симптом может быть весьма тягостным, для его облегчения существует огромный арсенал лекарственных препаратов. По механизму действия их принято разделять на две группы: препараты центрального и периферического действия. В свою очередь, лекарственные средства центрального действия подразделяются на наркотические (кодеин, этилморфина гидрохлорид) и ненаркотические (глауцина гидрохлорид, тусупрекс).

Кодеин является одним из наиболее эффективных противокашлевых средств центрального действия, незначительно угнетающим дыхательный центр. Выпускается в виде основания и фосфатной соли. В последнее время чаще всего кодеин комбинируют с отхаркивающими компонентами, например, терпингидратом (таблетки «Кодтерпин»). Имеется также комплексный препарат с парацетамолом и кофеином, выпускаемый под названием «Солпадеин», в котором кодеин используется в качестве болеутоляющего средства. В чистом виде кодеин довольно слабый анальгетик, но в сочетании с парацетамолом отмечается аддитивный эффект. При приеме кодеина могут наблюдаться запоры. Длительное его применение, особенно в больших дозах, может сопровождаться привыканием и даже возникновением лекарственной зависимости.

Этилморфина гидрохлорид, более известный как **дионин**, аналогичен кодеину, но несколько более активен. Выпускается в порошках и таблетках по 0,01г и 0,015 г. Применяется ограниченно, как и другие опиаты.

К числу препаратов, избирательно угнетающих кашлевой центр, но не имеющих побочного действия, свойственного опиатам, относятся глауцина гидрохлорид и тусупрекс.

Глауцин является алкалоидом из растения мачек желтый. Избирательно угнетает кашлевой центр. В отличие от опиатов не влияет на центр дыхания, не угнетает моторику кишечника, не вызывает привыкания и пристрастия. Препарат выпускается по 0,05 г в таблетках, покрытых оболочкой. В качестве побочного действия могут наблюдаться головокружение и тошнота. Глауцин следует с осторожностью назначать лицам с гипотензивными состояниями и после инфаркта миокарда из-за возможного понижения артериального давления. Глауцин входит в состав комбинированного препарата «Бронхолинтин», дополнительно содержащий эфедрина гидрохлорид, лимонную кислоту и базиликовое масло. Сочетание этих компонентов дает противокашлевой и бронхорасширяющий эффекты.

Тусупрекс – оксаладина цитрат – препарат центрального действия, угнетающий только кашлевой центр. Выпускается в таблетках по 0,01 г и 0,02 г, в капсулах по 0,04 г и в виде сиропа, содержащего в 1 мерной ложке 0,01 г препарата. Тусупрекс хорошо переносится, изредка может наблюдаться кратковременное головокружение.

К числу противокашлевых препаратов местного действия относят **либексин**. Препарат обладает местноанестезирующим и спазмолитическим действием. Вместе с тем либексин способен до некоторой степени тормозить активность противокашлевого центра, проявляя, таким образом, и центральное действие. Либексин переносится хорошо, побочных эффектов практически не наблюдается. Выпускается в таблетках по 0,1 г. Во избежание анестезии слизистой оболочки ротовой полости, таблетку рекомендуется проглатывать не разжевывая.

Кроме противокашлевых средств при симптомах раздражения дыхательных путей, зачастую необходимо прибегать к средствам, способствующим разжижению и отхождению мокроты из дыхательных путей. Эти средства принято называть муколитиками. Наиболее известным из них является **ацетилцистеин**, выпускаемый под коммерческими названиями АЦЦ 100, АЦЦ200, Мукобене, Бронхолизин и др.

Разжижая мокроту за счет разрыва дисульфидных связей мукополисахаридов, ацетилцистеин, увеличивает ее объем, облегчает выделение, способствует отхаркиванию, а также уменьшает воспалительные явления. Препарат применяют в виде ингаляций 20% раствора по 2-5 мл 3-4 раза в день. При необходимости ацетилцистеин может вводиться внутривенно по 10 мл 5% раствора. Препарат обычно хорошо переносится. В отдельных случаях возможна тошнота. Ацетилцистеин противопоказан при индивидуальной непереносимости, в первом триместре беременности, а также при бронхиальной астме без сгущения мокроты.

Весьма сходным по структуре и механизму действия является **карбоцистеин**, но в отличие от ацетилцистеина он более эффективен при пероральном приеме. Выпускается в виде 5% сиропа или в капсулах по 0,375 г. Назначается по 1 столовой ложке сиропа 3 раза в день или по 1-2 капсулы 2-3 раза в

день. Карбоцистеин не назначают лицам, страдающим язвенной болезнью желудка.

Одним из наиболее популярных муколитиков является **бромгексин**. Препарат оказывает муколитическое, секретолитическое, отхаркивающее и слабое противокашлевое действие. Кроме того, бромгексин стимулирует образование эндогенного сурфактанта - поверхностноактивной выстилки альвеол, обеспечивающей стабильность альвеолярных пузырьков во время дыхания и защищающей их от воздействия неблагоприятных факторов.

Препарат выпускается в таблетках по 8 мг (для взрослых) и 4 мг (для детей), имеется также детская форма в виде сиропа. Взрослым бромгексин назначают по 2 табл. 3-4 раза в день. Детям – по 4 мг 3 раза в день. Бромгексин хорошо переносится. В отдельных случаях при длительном приеме возможны диспептические расстройства.

Кроме перечисленных выше лекарственных препаратов имеется большое количество средств растительного происхождения, также оказывающих противокашлевое и отхаркивающее действие. В их числе можно упомянуть сок подорожника, настойку эвкалипта, экстракт алтейного корня, препараты ипекакуаны, масло и экстракт тимьяна, экстракт солодки голой и др. Особенностью растительных средств является более мягкое действие, особенно уместное при несильном кашле, когда нет необходимости прибегать к таким препаратам, как кодеин. В целом группа противокашлевых и муколитических средств достаточно обширна, что, несомненно, облегчает задачу врача по подбору наиболее эффективного средства для быстрого и безопасного устранения этих достаточно тягостных симптомов простудного заболевания.

К числу симптоматических средств, широко используемых при лечении гриппа, относятся антигистаминные препараты. Основная идея применения этих средств - уменьшение отека слизистой оболочки верхних дыхательных путей за счет блокады H_1 -гистаминовых рецепторов. Менее очевидна необходимость десенсибилизации организма, поскольку значимой сенсibilизации организма при ОРВИ, как правило, не наблюдается. В свое время идея применения антигистаминных препаратов при лечении гриппа была достаточно популярной и их вводили практически во все антигриппозные лекарственные комплексы, которые так и назывались «Антигриппины». Из всего обширного семейства антигистаминных средств наиболее часто использовали, да и в настоящее время используют дифенгидрамин (димедрол). По одной из существующих классификаций дифенгидрамин относят к антигистаминным препаратам первого поколения (седативным) Седативный эффект обусловлен хорошей растворимостью дифенгидрамина в липидах, вследствие чего он легко преодолевает гематоэнцефалический барьер и связывается с H_1 -рецепторами головного мозга. Дифенгидрамин потенцирует действие седативных и снотворных лекарств, наркотических и ненаркотических анальгетиков, алкоголя. Из-за седативного эффекта препараты первого поколения нельзя использовать в период выполнения работ, требующих внимания. Комплексные противогриппозные средства, содержащие дифенгидрамин (димедрол), не следует принимать при закрытоугольной глаукоме,

гипертрофии предстательной железы, язве желудка и двенадцатиперстной кишки, беременности и кормлении грудью. Препарат противопоказан лицам, страдающим эпилепсией из-за возможности возникновения приступа. Таким образом, назначая комбинированные препараты, содержащие дифенгидрамин, всегда следует оценивать соотношение пользы и возможного вреда для пациента. При этом необходимо помнить, что антигистаминные препараты в качестве противоотечных средств всегда можно заменить менее опасными α -адреномиметиками, например, фенилэфрином или эфирными маслами (эвкалиптовое, мятное, ментол и др.).

В случае действительной потребности в антигистаминных препаратах для лечения аллергических реакций или вирусной сенсibilизации следует воспользоваться неседативными средствами второго поколения, к числу которых относятся терфенадин, кларитин, гистимет, аллергодил и др.

В последнее время широкое распространение получила идея применения при ОРВИ в качестве симптоматических средств различных иммуномодуляторов. Наиболее широко предлагаются препараты эхинацеи, лизаты и рибосомные фракции бактерий и др. Вся эта группа средств имеет разное происхождение, структуру и точки приложения в иммунной системе.

Так, препараты эхинацеи обладают преимущественно иммуностимулирующим и лейкопоэтическим действием. В ряде исследований был отмечен слабый противовирусный эффект. В настоящее время известно более 200 препаратов из этого растения, описанных в различных публикациях. Однако, по мнению специалистов Британской медицинской ассоциации, прошедших тщательный анализ имеющихся публикаций, убедительных доказательств эффективности этих средств до настоящего времени не получено. Вместе с тем, в некоторых публикациях имеются сообщения о случаях анафилаксии на прием препаратов эхинацеи. Зарегистрированный в России препарат Иммунал, представляющий собой раствор сока эхинацеи в 20% этаноле, противопоказан при гиперчувствительности, туберкулезе, лейкозе, рассеянном склерозе грудном возрасте. Не рекомендуется прием препарата беременными. Другое зарегистрированное в России лекарственное средство на основе высушенного отжатого сока эхинацеи пурпурной, выпускаемое под названием Иммуном, как и Иммунал противопоказано при прогрессирующих системных заболеваниях, а также при ВИЧ-инфекции, аутоиммунных заболеваниях, беременности, кормлении грудью, заболеваниях печени. Учитывая столь серьезные противопоказания, а также отсутствие убедительных доказательств эффективности данной группы лекарственных средств, назначая препарат, всегда следует тщательно взвешивать соотношение пользы от проводимой терапии и риска возможных осложнений и побочных реакций.

Лизаты изготовлены преимущественно из сапрофитных микроорганизмов, персистирующих в верхних дыхательных путях. Основная цель применения этих средств – активная видовая вакцинация против этих сапрофитов, которые в условиях ОРВИ могут послужить причиной различных постинфекционных осложнений. Так, например, ИРС-19, имудон, рибомунил фирмами-изготовителями позиционируются как средства для профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов: ринита, фарингита, ларинги-

та, тонзиллита и др. Известно, что возбудителями, вызывающими эти патологические процессы являются условно-патогенные микроорганизмы, паразитирующие в дыхательных путях. Применение лизатов с декларируемыми целями оправдано, однако это имеет косвенное отношение к профилактике и лечению острых респираторных вирусных инфекций.

К числу производных мурамилдипептида относится полусинтетический гликопептид, выпускаемый под коммерческим названием Ликопид. Препарат является эффективным иммуномодулятором, действующим преимущественно на макрофагально-нейтрофильное звено иммунитета. В соответствии с механизмом действия его применяют в комплексной терапии вторичных иммунодефицитов, проявляющихся в виде хронических вялотекущих и рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов. Как следует из перечня показаний, это лекарственное средство не назначается при острых респираторных вирусных инфекциях. Оно может быть применено только при наличии верифицированных доказательств иммунодефицитного состояния и возникновении на его фоне хронических инфекционно-воспалительных процессов преимущественно бактериальной патологии. Появляющиеся в литературе рекомендации использовать препарат для профилактики ОРВИ и гриппа не следует принимать всерьез, а тем более следовать им.

Некоторое время назад активно пропагандировался метод профилактики и лечения ОРВИ препаратами тимического происхождения, такими как Тималин, Тактивин, Вилозен и др. Действительно, было показано, что в ответ на применение этих лекарственных средств возможно повышение противовирусной резистентности, однако продолжительность существования этого состояния редко превышает 2-3 недели. По истечении этого периода наступает состояние, которое В.С. Смирнов и А.А. Селиванов квалифицировали как эффект реверсии, сущность которого состоит в парадоксальном повышении восприимчивости организма к вирусам респираторной группы.

Таким образом, выбирая препараты иммуномодулирующей направленности, всегда следует тщательно оценивать состояние больного и назначать иммунокоррекцию только тогда, когда в этом действительно имеется настоятельная необходимость, тогда, когда отсутствие этой терапии может спровоцировать развитие каких-либо осложнений. Необходимость такого подхода тем более оправдана, если принять во внимание, что большинство индукторов эндогенного интерферона, получивших в последнее время широкое распространение, обладают способностью нормализовать состояние иммунной системы в случае возникновения структурно-функциональных нарушений.

В данном разделе приведен перечень лекарственных средств, наиболее часто применяемых для симптоматической терапии гриппа и ОРВИ. Естественно этот перечень не является исчерпывающим. В зависимости от особенностей клинического течения заболеваний у конкретного больного ему могут понадобиться и другие препараты, такие, например, как сердечные средства, витамины, антиоксиданты и др. В этом плане главная задача врача не ограничиваться только теми препаратами, которые в аптеке помещены на полку с лекарствами «от простуды», но использовать весь арсенал средств, необходимых конкретному больному.

3. ЧТО ТАКОЕ ЦИТОВИР-3?

Новым подходом к решению проблемы профилактики и лечения гриппа и ОРВИ явилась разработка метода биорегулирующей терапии, учитывающей особенности развития заболевания и возможности воздействия на ключевые звенья противовирусной защиты. Метод основан на стимуляции факторов неспецифической защиты, в том числе синтеза эндогенного интерферона, к которому чувствительно большинство возбудителей ОРВИ и стимуляции антиоксидантных механизмов, нейтрализующих токсичные продукты жизнедеятельности вирусов. Реализация этой идеи стала возможной в результате сочетанного применения трех известных фармакологических препаратов: *бендазола, тимогена натрия и аскорбиновой кислоты*.

Бендазол был синтезирован в 1947 году Б.А. Порай-Кошичем и соавторами. В 1951 году было установлено стимулирующее действие бендазола на нервную систему и работоспособность, затем С.В.Аничков с сотрудниками выявили его спазмолитическое и гипотензивное действие. Позднее было установлено, что бендазол обладает также и иммуномодулирующей активностью. В частности, были продемонстрированы его способности стимулировать процессы фагоцитоза и индуцировать синтез эндогенного интерферона. В 1968 году Л.Я. Эбертом и соавторами опубликованы данные о возможности применения бендазола для профилактики гриппа. Однако в последующем были получены противоречивые результаты. Некоторые исследователи обнаруживали интерферогенные свойства у бендазола, другие — существование таких свойств отрицали. Это противоречие удалось объяснить после установления квантового механизма синтеза интерферона, согласно которому период активного синтеза интерферона сменяется периодом замедления и развитием состояния неотвечаемости (рефрактерности). Применение индуктора в период рефрактерности не вызывает активного синтеза эндогенного интерферона. Например, назначение бендазола в рефрактерном периоде не сопровождается стимуляцией синтеза интерферона, поэтому достичь ожидаемого профилактического эффекта в этот период не удастся. Несмотря на указанный недостаток, который, кстати, был выявлен только в середине 80-х годов прошлого столетия, препарат активно применялся для ликвидации эпидемий гриппа в организованных коллективах, где важно подавить эпидемические процессы циркуляции возбудителя. Это всегда удавалось сделать, поскольку время наступления рефрактерного периода у лиц, образующих коллектив, по времени не совпадает. Из этого следует, что в любом организованном коллективе у части образующих его лиц бендазол индуцирует активную выработку эндогенного интерферона. Доля таких лиц в коллективе, как правило, достаточно велика для того, чтобы прервать эпидемическую вспышку. И хотя определенная часть людей все же заболевает, однако их количество не оказывает существенного влияния на динамику эпидемического процесса.

Тимоген натрия, широко используемый при лечении вторичных иммунодефицитных состояний, в данной схеме был применен для повышения лечебно-профилактической эффективности бендазола. Показано, что интрана-

зальная аппликация тимогена натрия в дозе 0,1 мг 3 дня подряд сопровождалась 10-кратным снижением заболеваемости в течение первого месяца после применения. Тимоген натрий также обладает способностью индуцировать выработку эндогенного интерферона. Эта способность у него выражена значительно слабее, чем у бендазола, однако тимоген натрий усиливает действие бендазола и отменяет состояние рефрактерности, о котором говорилось в предыдущем абзаце. Таким образом, ***совместное применение бендазола и тимогена натрия способствует оптимальной продукции эндогенного интерферона***. Экспериментальные и клинические исследования подтвердили правомерность этого вывода. Одновременное внутривнутрибрюшинное введение мышам бендазола и тимогена натрия сопровождалось увеличением содержания интерферонов альфа и бета в сыворотке крови и пятикратным увеличением устойчивости животных к заражению адаптированным вирусом гриппа.

Аскорбиновая кислота, способная связывать свободные радикалы, образующиеся в процессе жизнедеятельности вируса в организме, и таким образом повышать неспецифическую защиту организма от инфекций, послужила третьим компонентом, использованным нами при подборе оптимальной схемы профилактики и терапии гриппа. Экспериментальные исследования показали, что аскорбиновая кислота в определенной степени оптимизирует действие бендазола и тимогена натрия.

Таким образом, сочетанное применение трех известных лекарственных препаратов позволяет получать новый более высокий лечебно-профилактический эффект, недоступный каждому из компонентов в отдельности.

На основании анализа механизмов действия каждого из компонентов возникла идея использовать положительные качества каждого из них и попытаться получить синергидный эффект при их сочетанном применении (табл.2).

Подкожное введение бендазола белым мышам сопровождалось активацией синтеза интерферона, который уже спустя 2 часа находили в сыворотке и ткани легких в концентрации 10 МЕ/мл на протяжении 6 часов после однократного применения. Менее активной была стимуляция выработки интерферона после применения тимогена. Введение аскорбиновой кислоты, как и следовало ожидать, не сопровождалось достоверной активацией процесса синтеза интерферона. Наибольший эффект был получен при сочетанном одновременном введении всех трех компонентов. Так, уже через 2 часа интерферон был выявлен не только в сыворотке крови и легких, но и в головном мозгу. Максимальная активность синтеза цитокина сохранялась на протяжении 24 часов, но даже через 36 часов в сыворотке и легких отмечалось повышенное содержание этого противовирусного белка. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что одновременное применение трех исследованных компонентов позволяет в максимальной степени повысить противовирусную резистентность организма и если не предотвратить, то, во всяком случае, существенно снизить вероятность развития инфекционного процесса вследствие заражения возбудителями гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций.

Таблица 2. Динамика синтеза интерферонов в тканях мышей
в ответ на введение комплекса Цитовира-3 и его компонентов

Группа животных	Объект исследования	Содержание ИФН, МЕ/мл						
		Сроки исследования, час						
		2	4	6	24	36	72	96
Опытная: комплекс «Цитовир-3»	Сыворотка	10	20	80	10	10	0	0
	Легкие	10	10	20	0	10	0	0
	Мозг	0	10	20	20	0	0	0
Контроль-1 бендазол	Сыворотка	10	20	40	10	0	0	0
	Легкие	10	0	0	0	0	0	0
	Мозг	0	0	0	0	0	0	0
Контроль-2 тимоген натрий	Сыворотка	10	10	20	0	0	0	0
	Легкие	0	0	0	0	0	0	0
	Мозг	0	0	0	0	0	0	0
Контроль-3 аскорбиновая кислота	Сыворотка	0	10	10	0	0	0	0
	Легкие	0	0	0	0	0	0	0
	Мозг	0	0	0	0	0	0	0
Контроль-4 интактные животные	Сыворотка	0	0	0	0	0	0	0
	Легкие	0	0	0	0	0	0	0
	Мозг	0	0	0	0	0	0	0

В справедливости этого положения убеждают результаты полевого испытания методики профилактики гриппа и ОРВИ. В этом испытании указанные препараты применялись по отдельности: бендазол перорально в таблетках по 0,02 г 3 раза в день 3 дня подряд, кислота аскорбиновая по 0,05 г перорально в таблетках 4 дня подряд, тимоген натрий по 0,1 мг интраназально в виде 0,01% раствора 3 дня подряд. В результате применения этой методики заболеваемость в группе испытуемых снизилась в 8 раз уже на 3 день после начала курса, в то время как в контрольной группе сравнения эпидемиологическая вспышка развивалась как обычно и снижение заболеваемости наблюдалось на четверо суток позднее, чем в опытной.

Эффективность приведенной схемы профилактического и лечебного применения трех лекарственных средств была подтверждена опытом лечения жителей Санкт-Петербурга на протяжении нескольких лет. Если в качестве критерия эффективности использовать уровень продаж наборов, содержавших указанные выше препараты, можно утверждать, что «Цитовир-3» занял прочное место в аптечках жителей города. В период с 1993 по 1998 гг. жители Санкт-Петербурга в осенне-зимний период приобретали в аптечной сети города не менее 100 тысяч наборов ежегодно.

Однако мы сознавали несовершенство этих наборов лекарственных средств, заключавшееся в первую очередь в сложности схемы их применения: бендазол и аскорбиновую кислоту следовало принимать перорально, а тимоген натрий — интраназально. В этой связи была проведена значительная работа по конструированию оптимальной лекарственной формы, а также простой и удобной схемы ее применения. Экспериментальное обоснование эффективности такой лекарственной формы приведено в разделе 4.

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ЦИТОВИРА-3

После осознания целесообразности создания единой лекарственной формы, объединяющей все три препарата, возникла необходимость изучения противовирусной активности создаваемого комплекса. С этой целью были проведены экспериментальные исследования комплексного применения бендазола, тимогена натрия и аскорбиновой кислоты при разных режимах дозирования. Исходный препарат для изучения представлял собой смесь трех веществ в соотношении (бендазол:тимоген натрий:аскорбиновая кислота равном 20:0,5:50). Указанные соединения смешивали в сухом виде, исследуемый препарат получали путем тщательного перетирания в агатовой ступке. Исследования, выполненные методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, показали, что все компоненты комплекса при таком методе приготовления равномерно смешивались между собой. Для последующего исследования препарат растворяли в изотоническом растворе хлорида натрия, а для перорального введения – в дистиллированной воде. Во всех экспериментах в качестве контроля использовали растворитель.

На первом этапе исследовали защитные свойства Цитовира на модели экспериментальной гриппозной инфекции. Исследования проводили на мышах, у которых воспроизводили экспериментальную инфекцию путем интраназального заражения животных вирусом гриппа типа А(Н3N2) штамм Виктория/72. Цитовир-3 вводили однократно перорально за 24 и 48 час до заражения (табл. 3).

Таблица 3. Защитная эффективность Цитовира-3 при однократном применении до заражения вирусом гриппа

Группа животных	Доза препарата, мг/кг	Срок введения, час	Количество животных	Выживаемость, %	СГПЖ, сут.
Цитовир-3	5,3	48	10	70(35-93)	116,3
Цитовир-3	5,3	24	10	80(44-98)*	133,3
Цитовир-3	16,0	48	10	60(26-83)	114,9
Цитовир-3	16,0	24	10	80(44-98)*	114,9
Контроль	-	-	10	30(7-65)	78,1

Примечание. Срок введения – время до момента заражения вирусом; СГПЖ - средняя гармоническая продолжительности жизни животных в группе. Цитовир-3 – животные, получавшие перорально раствор Цитовира-3 в дистиллированной воде. Контроль - животные, перорально получавшие аликвотное количество дистиллированной воды. Звездочкой отмечены достоверные различия с показателями контроля при $p < 0,05$.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что Цитовир-3 при однократном пероральном применении за 24 и 48 час до заражения оказывает отчетливое защитное действие в отношении экспериментальной гриппозной инфекции. В случае однократного введения препарата за 48 час до заражения, выживаемость инфицированных мышей, по сравнению с контролем, увеличилась на 30-40% и, в зависимости от использованной дозы препарата, составила 60-70%. Укорочение интервала между введением Цитовира-3

и последующим заражением животных вирулентной культурой до 24 час несколько повышало выживаемость инфицированных мышей. При этом, однако, доза препарата заметного влияния на его протективную активность не оказывала. Выживаемость инфицированных мышей, по сравнению с контролем возросла на 50% и составила 80%. Средняя гармоническая продолжительности жизни зараженных животных (СГПЖ) коррелировала с процентом выживаемости. При этом максимальное значение СГПЖ отмечено при введении 5,3 мкг/кг Цитовира-3 за 24 часа до заражения вирулентной культурой вируса.

В другой серии экспериментов оценивали лечебную эффективность Цитовира-3 при его применении в разные сроки после заражения (табл. 4).

Таблица 4. Защитная эффективность препарата Цитовир-3 при его применении после заражения

Группа животных	Доза препарата, мг/кг	Схема введения	Количество животных	Выживаемость, %	СГПЖ, сут.
Цитовир-3	5,3	Схема 1	10	30(7-65)	79,4
Цитовир-3	5,3	Схема 2	10	50(19-81)	105,3
Цитовир-3	5,3	Схема 3	10	30(7-65)	81,9
Цитовир-3	5,3	Схема 4	10	20(2-56)	75,8
Цитовир-3	5,3	Схема 5	10	60(26-83)	119,1
Цитовир-3	16,0	Схема 1	10	60(26-83)	81,3
Цитовир-3	16,0	Схема 2	10	100(69-100)*	149,3
Цитовир-3	16,0	Схема 3	10	60(26-83)	75,8
Цитовир-3	16,0	Схема 4	10	80(44-98)*	111,1
Цитовир-3	16,0	Схема 5	10	70(35-93)	138,9
Контроль	-	-	10	30(7-65)	78,1

Примечания к таблице 4. Схемы введения препарата: *схема 1* – через 24 час после заражения; *схема 2* – через 48 час после заражения; *схема 3* – через 72 час после заражения; *схема 4* – через 24 и 48 час после заражения; *схема 5* – через 24, 48 и 72 час после заражения. *Цитовир-3* – животные, получавшие перорально раствор Цитовира-3 в дистиллированной воде. *Контроль* – животные, перорально получавшие аликвотное количество дистиллированной воды. *СГПЖ* – средняя гармоническая продолжительности жизни животных в группе. Звездочкой отмечены достоверные различия с контролем при $p < 0,05$.

Проведенные исследования показали, что применение Цитовира-3 после заражения также способствовало повышению выживаемости мышей, инфицированных вирулентной культурой вируса гриппа А. Вместе с тем, выраженность наблюдавшегося эффекта в значительной степени зависела от дозы препарата и схемы его применения. Так, применение Цитовира-3 в дозе 5,5 мг/кг сопровождалось развитием максимального защитного эффекта только в случае введения через 24, 48 и 72 часа после заражения (схема 5). Выживаемость животных составила 60% против 30% в контроле, значение СГПЖ составило 119,1. Более выраженное защитное действие отмечалось при трехкратном увеличении вводимой дозы препарата. Так, если Цитовир-3 применяли через 48 час после заражения (схема 2), то выживали все животные

группы, в то время как 70% контрольных мышей погибало; показатель СГПЖ в опытной группе достигал максимального значения и почти в 2 раза превышал значение показателя в контроле. Другие схемы введения препарата также обеспечивали достоверно высокий уровень защиты, превосходивший таковой в контроле в среднем на 30-50%.

Суммируя результаты двух серий экспериментов, необходимо отметить, что Цитовир-3 в испытанных дозах обладает отчетливым проективным действием при введении как до, так и после заражения мышей вирулентным штаммом вируса гриппа типа А.

Результаты исследований механизма действия комплекса из 3 препаратов: бендазола, тимогена и аскорбиновой кислоты, показали, что одним из возможных механизмов действия может быть стимуляция синтеза эндогенного интерферона. Для проверки этой гипотезы Цитовир-3 вводили мышам перорально в дозе 5,3 и 16 мг/кг массы в объеме 0,1 мл. Через 2, 4, 6, 24 и 48 час после введения у животных отбирали пробы крови из ретробульбарного венозного сплетения, получали из нее сыворотку, в которой определяли титр сывороточного интерферона (рис. 1).

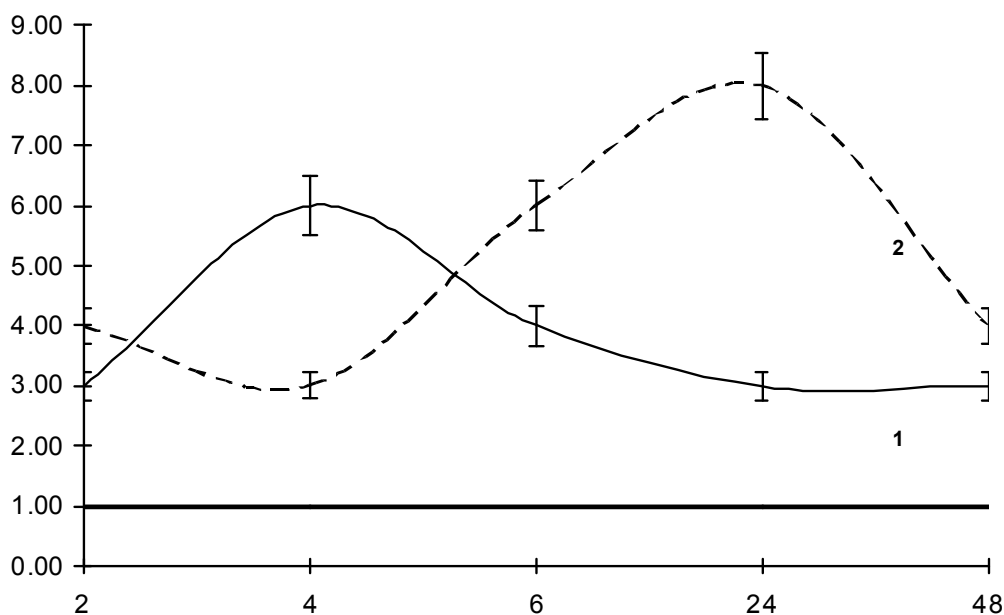


Рис. 1. Динамика накопления интерферона в крови мышей в ответ на пероральное введение Цитовира-3 в дозах 5,3 мг/кг(1) и 16 мг/кг (2). По оси ординат – концентрация эндогенного интерферона, ед./мл; по оси абсцисс – время после введения препарата, час. Горизонтальной линией отмечена концентрация эндогенного интерферона в крови интактных мышей

Полученные результаты свидетельствуют о том, что введение Цитовира-3 стимулирует продукцию эндогенного интерферона в статистически достоверных концентрациях. При этом динамика его выработки зависела от вводимой дозы. Для дозы 5,3 мг/кг была характерна динамика с максимумом на 4 час после введения. У животных, получавших 16 мг/кг, этот максимум отмечался через 24 час после введения Цитовира-3. Вместе с тем, оценивая прямой противовирусный эффект Цитовира-3 (табл. 3 и 4) и динамику

накопления интерферона (рис. 1), вряд ли можно отнести достигаемый эффект только на счет интерфероногенных свойств препарата. Вероятнее всего, протективное действие было обусловлено увеличением общей резистентности организма, в том числе и факторов неспецифической защиты. В правомерности этой гипотезы убеждают результаты определения в сыворотке крови мышей содержания лизоцима, миелопероксидазы и неспецифической эстеразы (табл. 5).

Таблица 5. Влияние Цитовира-3 на содержание некоторых сывороточных факторов неспецифической защиты

Препарат	Доза, мг/кг	Срок исследования, сут.	Концентрация в сыворотке крови		
			лизоцима, мкг/мл	НЭ, отн. ед.	МП, отн. ед.
Цитовир-3	5,3	1	1,44±0,52*	0,84±0,26*	0,98±0,21*
		3	1,76±1,02*	1,12±0,38*	1,34±0,14*
		5	1,70±1,11*	0,76±0,21*	1,18±0,35*
		7	1,63±1,06	0,42±0,17	0,54±0,20
		14	0,75±0,25	0,36±0,13	0,52±0,29
Цитовир-3	16	1	2,06±0,99*	1,34±0,38*	1,64±0,45*
		3	3,12±1,11*	2,12±0,65*	2,98±0,75*
		5	2,89±1,06*	1,64±0,35	2,64±0,55*
		7	2,41±0,78*	0,89±0,15*	1,69±0,25*
		14	0,98±0,42	0,64±0,12	0,53±0,18
Контроль		1	0,61±0,11	0,34±0,15	0,41±0,21
		3	0,76±0,16	0,42±0,18	0,52±0,29
		5	0,44±0,18	0,32±0,09	0,38±0,13
		7	0,56±0,26	0,39±0,06	0,69±0,25
		14	0,76±0,32	0,33±0,12	0,53±0,18

Примечание. НЭ – неспецифическая нафтол-AS-ацетат эстераза; МП – миелопероксидаза. Звездочкой отмечены достоверные различия с контролем, $p > 0,05$.

Полученные результаты в целом подтверждают гипотезу о множественности иммуномодулирующих эффектов Цитовира-3. Так, в ответ на введение препарата в дозе 5,3 мг/кг отмечалось достоверное увеличение концентрации лизоцима уже к исходу 1-х сут. максимальный эффект отмечался на 3-и сут. и только после 5-х сут. отмечалось постепенное снижение содержания лизоцима в сыворотке крови животных.

Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении двух других факторов неспецифической защиты. Увеличение дозы Цитовира-3 в 3 раза до 16 мг/кг сопровождалось более выраженной стимуляцией выработки исследованных ферментов как по концентрации, так и по продолжительности эффекта.

Подводя итоги циклу экспериментальных исследований противовирусной эффективности Цитовира-3, следует отметить, что объединение трех препаратов в одну лекарственную форму абсолютно оправдано. Созданное комплексное лекарственное средство обладает целым рядом положительных эффектов, обеспечивающих его высокую клиническую эффективность в наблюдениях на людях.

5. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ЦИТОВИРА-3

Экспериментальные исследования комплекса лекарственных средств, включавшего бендазол, тимоген натрия и аскорбиновую кислоту, а также описанный выше опыт применения этого комплекса в клинической и эпидемиологической практике показали его высокую эффективность при профилактике и лечении ОРВИ и гриппа. В процессе дальнейших исследований было экспериментально установлено, что активные компоненты комплекса сохраняют свою активность при одновременном пероральном введении. Как известно, бендазола гидрохлорид существует в виде таблеток для перорального введения под коммерческим названием «Дибазол», аскорбиновая кислота давно и успешно применяется перорально как средство для витаминизации организма. Анализ химической структуры показал, что бендазол, тимоген натрия и аскорбиновая кислота не вступают в химические реакции между собой, что позволяет совместить их в одной лекарственной форме. Представленные в предыдущей главе материалы, по существу, экспериментально подтвердили противовирусную эффективность сочетания лекарственных субстанций при их одновременном пероральном введении.

В результате была создана единая лекарственная форма, традиционно названная нами Цитовир-3, включающая в себя **50 мг аскорбиновой кислоты, 20 мг бендазола и 0,5 мг тимогена натрия**. Как видно из приведенного состава, дозы препаратов, образующих лекарственную форму, за исключением тимогена натрия, не превышают допустимых разовых доз. Что касается последнего, то увеличение разовой дозы до 0,5 мг обусловлено изменением способа применения с интраназального на пероральный. Фармакокинетические исследования показали, что при этом способе применения до 80% вещества разрушается в печени, превращаясь в две свободные аминокислоты, используемые организмом в биосинтетических целях. И только оставшиеся 0,1 мг оказывают необходимое фармакологическое действие.

Выбирая собственно лекарственную форму, пригодную для перорального введения, мы стремились по возможности ограничить контакт лекарственных веществ с содержимым желудка. По этой причине, мы отказались от таблетированной формы, а остановились на капсулах. Как известно при приеме натощак капсула достаточно быстро элиминируется из желудка в двенадцатиперстную, а затем и тощую кишки, где, собственно, капсула распадается, и активные компоненты попадают в просвет кишки, содержимое которой имеет нейтральное или слабощелочное значение pH. В качестве наполнителя была использована лактоза. Смесь расфасовывается в желатиновые капсулы № 3.

Готовая лекарственная форма была подвергнута полному токсикологическому исследованию. Для определения острой токсичности препарат перорально вводили самцам и самкам белых мышей и крыс с последующим расчетом величины ЛД₅₀ (рис. 2)

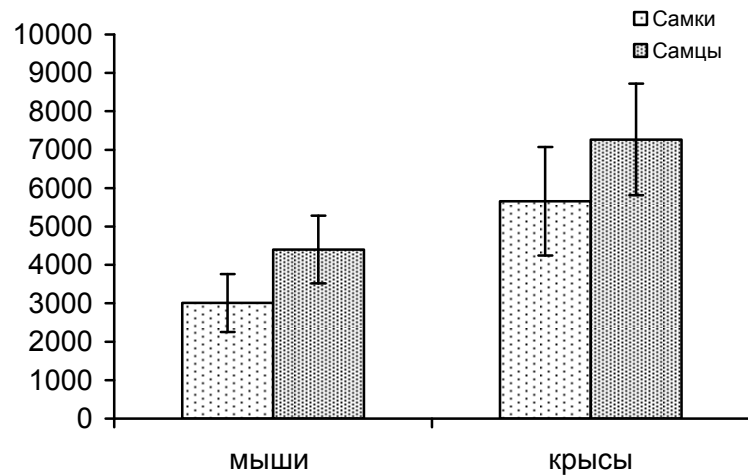


Рис. 2. Острая токсичность Цитовира-3 для мышей и крыс при пероральном методе введения препарата.

По оси ординат: доза препарата мкг/кг.

Полученные результаты показали, что Цитовир-3 относится к нетоксичным препаратам. Наибольшую чувствительность к препарату продемонстрировали мыши (LD₅₀ для самок составило 3040±650 мкг/кг, для самцов - 4400±1741 мкг/кг, различия недостоверны). Крысы несколько более устойчивы: LD₅₀ для самок равно 5660±1163 мкг/кг, для самцов - 7264±816 мкг/кг, различия недостоверны. Результаты наблюдений за животными показали, что однократное пероральное введение Цитовир-3 в дозах до 2500 мкг/кг, не вызывало изменений поведения и общего состояния животных. Не отмечено также изменений массовых коэффициентов органов относительно контрольных животных. При гистологическом обследовании не выявлено микроскопических изменений головного мозга, внутренних и эндокринных органов подопытных животных, а также не установлено признаков раздражения или некроза слизистых оболочек желудка и кишечника.

При определении подострой токсичности кроликам ежедневно перорально через зонд вводили до 31 мкг/кг Цитовира-3. В процессе наблюдения не отмечено никаких изменений параметров общего состояния: динамики массы тела, ректальной температуры, количества съеденной пищи), а также функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ЭКГ), костного мозга и периферической крови, печени и почек. При некропсии животных, забитых после окончания срока наблюдения, также не выявлено никаких патологических изменений в органах и тканях животных, которые можно было бы связать с приемом препарата.

В процессе исследования хронической токсичности препарата также не выявлено каких либо патологических изменений в организме подопытных животных (кроликов и собак).

Таким образом, полученные результаты позволили сделать вывод о том, что препарат нетоксичен как при остром, так и при подостром и хроническом введении, что дало основание сделать вывод о безопасности лекарственного препарата Цитовир-3. В совокупности с результатами экспериментального исследования препарата и клинического применения комплекса средств «Цитовир-3» для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа комплексное

лекарственное средство Цитовир-3 было разрешено к клиническому применению у взрослых и детей с 6 лет. В окончательном варианте препарат Цитовир-3 представляет собой порошок, содержащий (в одной капсуле): бендазола – 0,02 г, тимогена натрия – 0,0005 г, аскорбиновой кислоты – 0,05 г, вспомогательных веществ (сахар молочный, кальция стеарат) до массы 0,17 г. В одной стандартной упаковке содержится 12 капсул – 1 курсовая доза.

Капсульная форма Цитовира-3 достаточно удобна для детей от 6 лет и взрослых, но применение ее детям меньшего возраста проблематично вследствие неспособности этих детей проглатывать капсулу неповрежденной. В связи с этим обстоятельством нами была разработана специальная лекарственная форма «Цитовир-3 сироп для детей». В своем составе препарат содержит (в пересчете на 1 суточную дозу, равную 12 мл): бендазола – 15 мг, тимогена натрия – 1,8 мг, кислоты аскорбиновой – 150 мг, сиропа сахарного 60% до 12 мл. Препарат не содержит пищевых добавок и красителей.

В процессе доклинического исследования Цитовира-3 сиропа для детей исследовали острую, подострую токсичность на неполовозрелых крысах и крольчатах. Для определения острой токсичности готовую лекарственную форму препарата вводили неполовозрелым крысам массой 30-35 г. перорально через атравматический металлический зонд. Большие дозы препарата вводили в несколько приемов в течение 6 час. За животными наблюдали в течение 14 дней, ежедневно регистрируя количество павших особей, после завершения срока наблюдения рассчитывали величину ЛД₅₀ (табл. 6).

Таблица 6. Токсичность препарата Цитовир-3 сироп для детей

Доза, мг/кг, объем, мл/кг	375,5 25	695,0 50	903,5 65	1112,0 80	1529,0 110
Эффект, пало животных/всего	0/6	0/6	0/6	3/6	6/6
ЛД ₅₀ , мг/кг	1220,9±229,0				

По окончании срока наблюдения животных забивали, а органы и ткани подвергали патологоанатомическому и гистологическому исследованию, в процессе которого не выявлено никаких патологических изменений в органах и тканях животных.

Полученные экспериментальные данные показали, что препарат обладает низкой токсичностью, варьирующей в пределах 1200 мг/кг, что соответствует токсичности субстанции препарата Цитовир-3 в капсулах (рис. 2). При однократном внутрижелудочном введении препарата в меньших дозах (до 900 мг/кг) беспородным крысам у них не наблюдается каких-либо изменений в поведении и общем состоянии, динамика нарастания массы тела опытных животных не отличалась от таковой у контрольных животных, получавших аликвотное количество дистиллированной воды. При некропии не отмечено различий между животными опытной и контрольной групп по массовым коэффициентам внутренних органов, микроскопической картине тканей головного мозга, внутренних и эндокринных органов. Не выявлено признаков раздражения, воспаления и некроза на слизистых оболочках желудка и кишечника – местах первичного контакта препарата с тканями животного.

В подостром эксперименте изучено влияние препарата в дозах 83,4 мг/кг (6 мл/кг) и 417 мг/кг (30 мл/кг) в опытах на крысятах (превышение суточной дозы в 10 и 50 раз), а также в дозах 8,34 мг/кг (0,6 мл/кг) и 83,4 мг/кг (6,0 мл/кг) в опытах на крольчатах (превышение суточной дозы препарата в 10 раз). Препарат вводили внутривентрикулярно в течение 30 дней. По окончании срока наблюдения животных забивали для последующего патологоанатомического и гистологического исследования. Исследование сопровождали контролем, в котором животным вместо препарата вводили аликвотное количество дистиллированной воды.

В процессе наблюдения за подопытными животными не выявлено каких-либо различий между опытными и контрольными животными по интегральным параметрам общего состояния (вес, ректальная температура, количество съеданной пищи и потребляемой воды). Не выявлено также отличий и по результатам функциональных тестов (продолжительность гексеналового сна, показатели двигательной активности, состояние сердечно-сосудистой системы), а также по биохимическим и морфологическим показателям крови и мочи и миелограммы. При патологоанатомическом и гистологическом исследовании не выявлено каких-либо дистрофических, деструктивных очаговых склеротических изменений в паренхиматозных органах, строме внутренних органов. Не выявлено признаков воспаления и некроза на слизистых оболочках желудка и кишечника – местах первичного контакта с препаратом.

Таким образом, разработанный препарат «Цитовир-3 сироп для детей» является абсолютно безопасным при его применении в дозах, превышающих разовую терапевтическую в 10 раз и курсовую терапевтическую – в 70 раз.

В окончательном варианте препарат «Цитовир-3 сироп для детей» содержит в пересчете суточную дозу (12 мл): бендазола – 15 мг, тимогена натрия – 1,8 мг, кислоты аскорбиновой – 150 мг, сиропа сахарного 60% до 12 мл. Препарат выпускается во флаконах в объеме 50 мл (одна курсовая доза для детей в возрасте 3 – 5 лет. Разовые дозы в зависимости от возраста ребенка составляют от 1 года до 3-х лет – 2 мл сиропа 3 раза в день в течение 4-х дней; для детей в возрасте от 3-х до 6 лет – 4 мл за 30 мин до еды 3 раза в день в течение 4-х дней.

Резюмируя представленные выше результаты исследований по острой и подострой токсичности лекарственных форм препарата Цитовир-3, подчеркнем, что препарат показал очень низкую токсичность, позволяющую отнести его к категории нетоксичных лекарственных средств. Препарат, примененный в разработанных лекарственных формах, показал отсутствие каких-либо патологических изменений при его применении в дозах, в десятки раз превышающих разовые и курсовые терапевтические дозы. Препарат не показал каких-либо токсических и аллергических свойств. С учетом полученных данных исследователями обоснованно был сделан вывод о безопасности препарата Цитовир-3 в разработанных лекарственных формах и схемах применения.

6. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОВИРА-3

Клинические наблюдения показали, что единая лекарственная форма препарата эффективно прерывает развитие эпидемиологического процесса. Так, профилактическое применение препарата во взрослом организованном коллективе по 1 капсуле натощак 3 раза в день в течение 4-х дней сопровождалось достоверным снижением заболеваемости ОРВИ уже со 2-го дня после окончания профилактического курса (рис. 3).

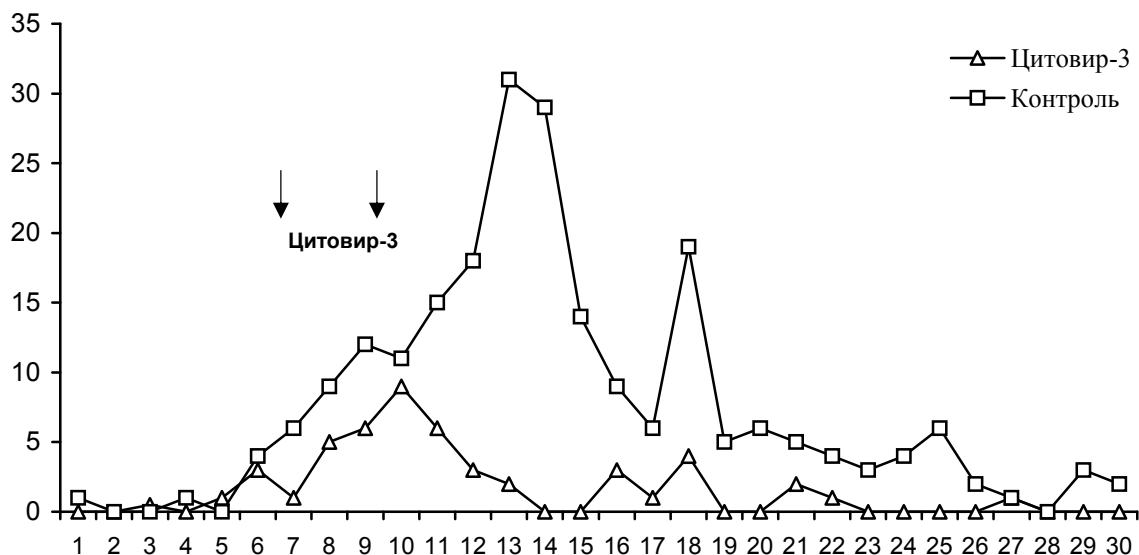


Рис. 3. Эффективность применения Цитовира-3 в период эпидемической вспышки гриппа во взрослом организованном коллективе. По оси ординат – заболеваемость, %, по оси абсцисс – срок наблюдения, сут. Период проведения профилактики Цитовиром-3 отмечен стрелками. В этот же период добровольцам контрольной группы давали капсулы, содержавшие лактат натрия по той же схеме, что и Цитовир-3 в опытной (по 1 капсуле 3 раза в день натощак 4 дня подряд). Заболеваемость оценивали по клинической картине.

Как следует из приведенного графика, уже через сутки в опытной группе наблюдалось двукратное снижение заболеваемости, в то время как в контрольной — она продолжала нарастать. На 4-й день после начала применения Цитовира-3 в опытной группе заболеваемость снизилась практически до спорадического уровня, а в контрольной — достигла своего максимума. Статистически достоверные признаки снижения заболеваемости в контрольной группе появились на 4-5 дней позже, т.е. после того, как большинство лиц, входивших в контрольную группу, переболело или находилось в стадии заболевания. Таким образом, по результатам контролируемого эпидемиологического опыта единая лекарственная форма препарата Цитовир-3 по лечебно-профилактической эффективности сопоставима с производившимся ранее набором медикаментов для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций и гриппа.

Исследование иммунного статуса лиц, получавших Цитовир-3 с профилактической целью, показало, что его применение сопровождалось

отчетливой активизацией клеточного звена иммунного ответа. О состоянии иммунного ответа в этом исследовании судили по уровню экспрессии дифференцировочных рецепторов на поверхностной мембране Т-лимфоцитов. Указанный прием позволяет объективно судить о состоянии того или иного звена иммунной системы. Эти исследования показали, что в ответ на пероральное применение Цитовира-3 по стандартной схеме наблюдалась активация иммунной системы, проявлявшаяся достоверным увеличением числа Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы CD3 (общий маркер Т-клеток), и CD4 (рецептор Т-лимфоцитов-хелперов) (рис. 4). В нашем случае подобная активация лимфоцитов свидетельствует о повышении устойчивости организма к возможному заражению возбудителями острых респираторных вирусных инфекций

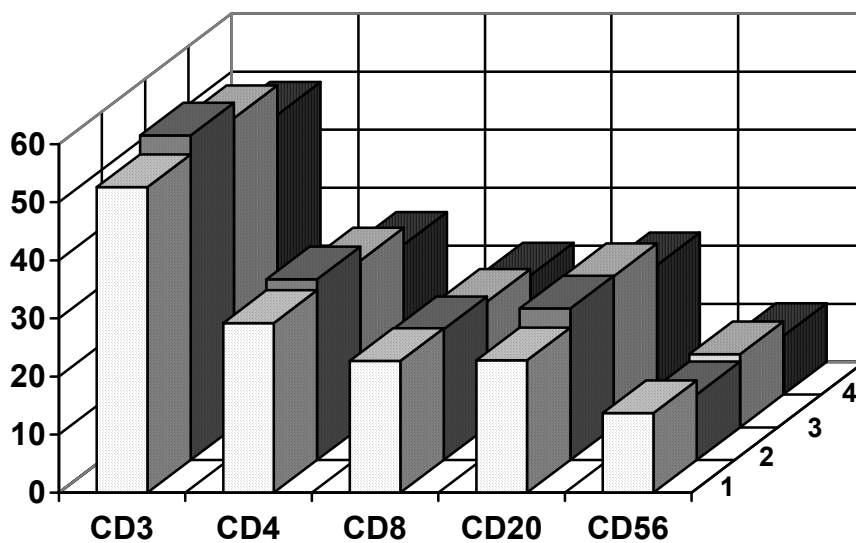


Рис. 4. Влияние Цитовира-3 на экспрессию дифференцировочных рецепторов лимфоцитов периферической крови.

По оси X: типы дифференцировочных рецепторов. По оси Y: уровень экспрессии, %; По оси Z: группы обследованных лиц: — 1- опытная группа до назначения Цитовира-3, — 2- та же группа через 2 недели после приема препарата; — 3- контрольная группа перед началом опыта; — 4- та же группа через две недели после приема плацебо.

Таким образом, противовирусная резистентность, формирующаяся при применении Цитовира-3 — это не только высокий уровень эндогенного интерферона, но и высокая активность Т-системы иммунитета, которая играет ведущую роль в защите организма от вирусной инфекции. Немаловажную роль играет и мобилизация системы неспецифической защиты, о которой говорилось в предыдущем разделе. Совершенно очевидно, что ни один из перечисленных механизмов резистентности не является специфичным по отношению к вирусам гриппа и других ОРВИ. Реализация защитного действия в данном случае происходит на уровне взаимоотношений макро- и микроорганизма. В результате мобилизации защитных факторов повышается порог противовирусной резистентности. Иначе говоря, для формирования манифестного заболевания требуется значительно большая доза вируса. И до тех пор, пока уровень защиты будет выше порога восприимчивости,

проникший в организм вирус будет уничтожен активированными системами противоинфекционной защиты.

Частым осложнением гриппа и других острых респираторных инфекций являются острые пневмонии и особенно острые бронхиты. Не случайно так распространено мнение о том, что ОРВИ опасны не столько сами по себе, сколько своими осложнениями. Осложнения особенно часто наблюдаются среди лиц, подвергающихся разного рода экстремальным воздействиям, таким, например, как переохлаждение, белковая и витаминная недостаточность, ситуационный стресс. Можно было ожидать, что применение Цитовира-3 в этой категории лиц позволит существенно снизить риск возникновения постинфекционных осложнений. В правомерности этого предположения убеждают результаты специального исследования, в котором препарат применяли с целью профилактики острых респираторных вирусных инфекций и сопутствующих осложнений. Исследование проведено двойным слепым плацебо-контролируемым методом. В качестве плацебо применяли капсулы с лактатом натрия. Выбор именно этой соли объясняется тем, что лактат натрия применяется в качестве наполнителя при производстве препарата «Цитовир-3 в капсулах». Эффективность лечебно-профилактического применения препарата оценивали по уровню заболеваемости ОРВИ, острыми бронхитами и острыми пневмониями (рис.5).

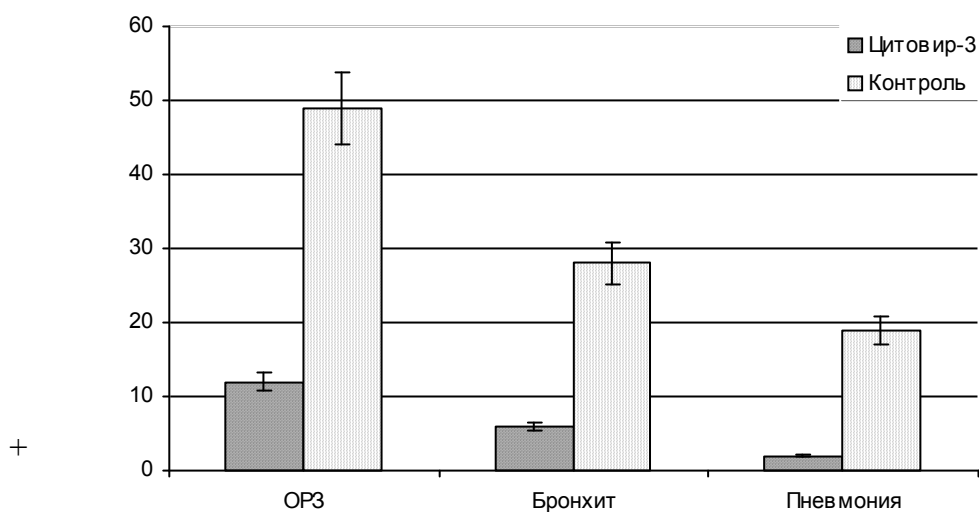


Рис. 5. Влияние профилактического применения Цитовира-3 на уровень инфекционной заболеваемости

По оси ординат: заболеваемость, %; по оси абсцисс: нозологическая форма заболевания.

Результаты показали, что прием Цитовира-3 по стандартной лечебно-профилактической схеме (по 1 капсуле 3 раза в день через 1-2 часа после еды 4 дня подряд) сопровождался почти 5-кратным снижением уровня заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями. На этом фоне отмечено 6-кратное снижение частоты бронхитов и 13-кратное — пневмоний. Таким образом, полученные результаты подтвердили имевшиеся ранее данные о том, что у лиц, принимающих Цитовир-3, постинфекционные осложнения наблюдаются в несколько раз реже, чем у тех, кто использовал иные методы профилактики и лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций.

В процессе проведения цитированных выше исследований было установлено, что профилактическое применение препарата сопровождается так называемой инаппарантной сероконверсией, т.е. формированием невосприимчивости к тем возбудителям, которые в момент применения Цитовира-3 циркулировали в организме конкретного человека (рис. 6).

Возможным механизмом этого феномена может быть регуляторный пептидный каскад, активируемый тимогеном или сочетанием тимогена и бендазола. Важно отметить, что в отличие от вакцины, после применения которой формируется специфическая невосприимчивость только к одному возбудителю (например, вакцина против гриппа А формирует иммунитет только против гриппа А, но не В), в результате применения Цитовира-3 развивается невосприимчивость к различным видам возбудителей ОРВИ, а именно тем из них, которые находятся в организме. Таким образом, неспецифическое действие Цитовира-3 в данном случае является благом, поскольку позволяют формировать эффективную защиту против многих возбудителей ОРВИ. Формирующийся иммунитет достаточно прочен и сохраняется длительное время.

В свою очередь, продолжительное по времени сохранение противоинфекционной резистентности обеспечивает защиту организма от различных инфекций. Об этом свидетельствуют результаты длительного наблюдения за группой лиц, однократно получивших курса Цитовира-3 во время эпидемической вспышки острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. В последующем за опытной и контрольной группами добровольцев наблюдали в течение 14 мес., регистрируя все случаи инфекционных заболеваний. Полученные результаты отобразили в виде кумулят (рис. 6).

Данные рис. 7 свидетельствуют, что в контрольной группе наблюдалось постепенное накопление случаев инфекционных заболеваний и к концу наблюдения практически все добровольцы переболели хотя бы один раз тем или иным инфекционным заболеванием. В опытной группе темпы накопления случаев инфекционных заболеваний были значительно ниже и часть добровольцев ни разу не заболела инфекционным заболеванием в течение всего срока наблюдения.

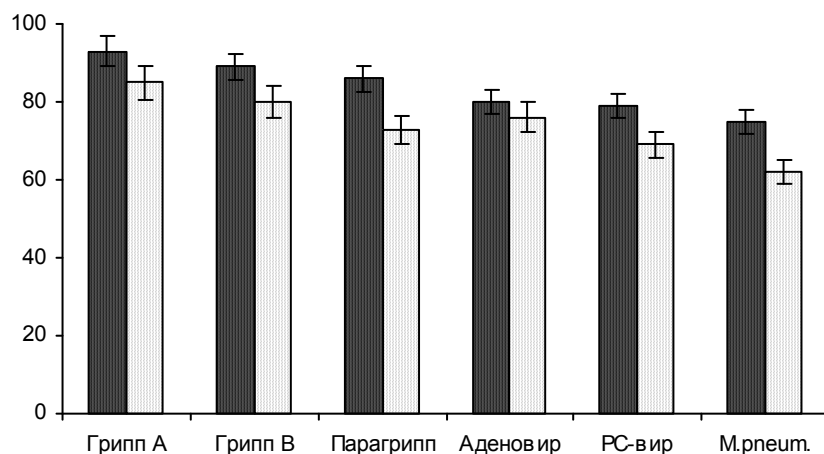


Рис. 6. Влияние Цитовира-3 на структуру инаппарантных сероконверсий

По оси ординат: частота сероконверсий, %, по оси абсцисс: виды ОРВИ: Грипп А, Грипп В, Парагрипп, Аденовирусы, РС-вирусы, М. рнеумonia. Темные столбики – частота сероконверсий у лиц, получавших Цитовир-3, светлые столбики — частота сероконверсий у лиц, получавших плацебо.

Эти данные подтверждают высказанное выше мнение о том, что противoinфекционная резистентность, сформировавшаяся даже после одного курсового приема Цитовира-3, сохраняется достаточно долго, защищая организм человека от внедряющихся или персистирующих в организме возбудителей.

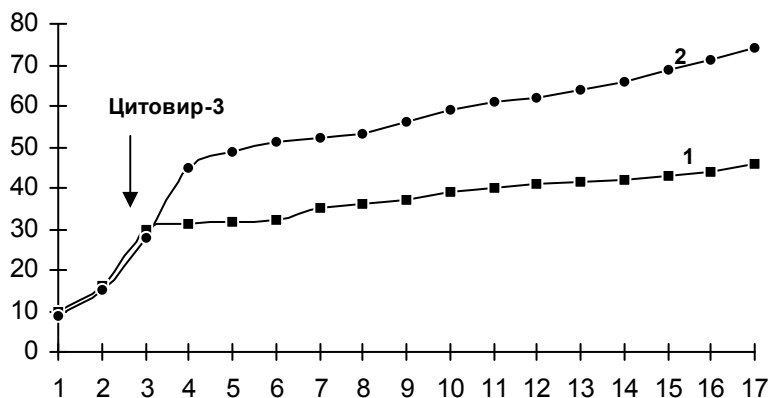


Рис. 7. Динамика заболеваемости в опытной (1) и контрольной (2) группах после однократного курса Цитовира-3

По оси ординат: заболеваемость, %, по оси абсцисс: срок наблюдения, мес. На графике изображены кумуляты инфекционной заболеваемости среди добровольцев, получавших в период вспышки гриппа Цитовир-3 (1) и у добровольцев контрольной группы, получавших плацебо в тот же период. Момент применения Цитовира-3 или плацебо отмечен стрелкой.

В другом исследовании оценивали эпидемиологическую активность применения Цитовира-3 совместно с гриппозной и пневмококковой вакцинами для снижения заболеваемости ОРВИ, острыми бронхитами и внебольничными пневмониями в организованном коллективе (Шипицын и др., 2010). Всего в исследовании участвовало 424 человека в возрасте 18-22 года, из которых 141 человек (1-я группа – «Цитовир-3») получали Цитовир-3 в виде капсул внутрь за 30 мин до еды по 1 капсуле 3 раза в день в течение 4-х дней. Лица, включенные во 2-ю группу (141 человек – «Ремантадин»), получали ремантадин внутрь по 1 таблетке 1 раз в день в течение 10 дней. Лица, включенные в 3-ю группу (143 человека – «Плацебо»), получали плацебо препарата Цитовир-3, в виде капсул, содержавших молочный сахар и стеарат цинка (наполнители, применяемые при изготовлении готовой лекарственной формы Цитовира-3), внутрь по 1 капсуле за 30 мин до еды 3 раза в день в течение 4-х дней.

В начале исследования всем его участникам применяли пневмококковую вакцину Пневмо 23 и противогриппозную вакцину Гриппол. Распределение добровольцев по группам проводили методом случайного выбора. Исследование проведено по правилам двойного слепого плацебо-контролируемого испытания. Программа и дизайн исследования были одобрены комитетом по вопросам этики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол № 73 от 13 ноября 2007 г.).

Для оценки эффективности применения Цитовира-3 рассчитывали индекс и коэффициент эффективности применения Цитовира-3 и ремантадина за 1-й, 3-й и 4-й месяцы наблюдения.

При изучении показателей эпидемиологической эффективности Цитовира-3 в сравнении с ремантадином на фоне вакцинации, было установлено, что уровень суммарной заболеваемости ОРВИ, острыми бронхитами и внебольничными пневмониями среди лиц, включенных в 1-ю группу (лица, получавшие Цитовир-3) был достоверно ниже, чем среди добровольцев, получавших ремантадин (2-я группа) или плацебо (3-я группа) (рис. 8)

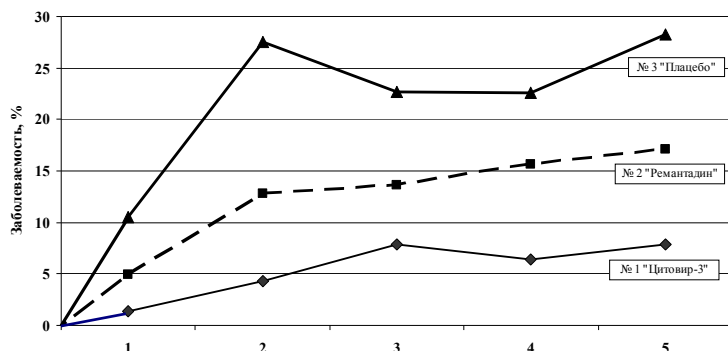


Рис. 8. Помесячная динамика заболеваемости инфекциями верхних и нижних дыхательных путей (в совокупности) в 3-х исследованных группах. По оси ординат — заболеваемость, %; по оси абсцисс — срок наблюдения, мес.

В течение первого месяца наблюдения уровень заболеваемости ОРВИ в группе лиц, получивших профилактический курс Цитовира-3 был в 1,8 раза ниже, чем в группе лиц, получавших ремантадин, и в 3,1 раза ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения. Коэффициент эффективности для 1-й группы составил 67,5%. В группе лиц, принимавших ремантадин, заболеваемость была в 1,7 раза ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения (коэффициент эффективности = 40,3%).

Уровень заболеваемости острыми бронхитами на протяжении первого месяца после применения препаратов был незначительным и одинаковым в обеих опытных группах (0,7%), что в 3 раза ниже, чем в контроле ($p < 0,05$). Коэффициент эффективности обоих препаратов в отношении острых бронхитов составил 66,7%.

Заболеваемость внебольничными пневмониями в первый месяц наблюдения в группе сравнения составила 1,4%, в то время как среди лиц, получивших курс Цитовира-3 или ремантадина, не было зарегистрировано ни одного случая пневмоний.

Суммарная заболеваемость острыми респираторными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей в группе «Плацебо» составила 18,9%, а в группах «Цитовир-3» и «Ремантадин» была соответственно в 3,2 и 1,9 раза ниже. Цитовир-3 был в 1,7 раза эффективнее ремантадина. Коэффициент эффективности Цитовира-3 и ремантадина составил соответственно 69,8% и 47,6%.

За 4-месячный период наблюдения уровень заболеваемости ОРВИ лиц, принимавших Цитовир-3, был в 1,2 раза ниже, чем в группе «Ремантадин» и в 1,5 раза ниже, чем в группе «Плацебо» ($p < 0,01$), коэффициент эффективности составил 33,9%.

Уровень заболеваемости острыми бронхитами в группе «Цитовир-3» был в 1,7 раза ниже ($p < 0,01$), а в группе «Ремантадин» - в 1,4 раза ниже ($p < 0,01$), чем в группе сравнения. Заболеваемость внебольничными пневмониями среди лиц, принимавших Цитовир-3, за весь период наблюдения была в 7 раз ниже ($p < 0,01$), чем в группе «Плацебо». В группе «Ремантадин» соответствующий показатель был в 3,5 раза ниже ($p < 0,01$), чем в группе «Плацебо».

Таким образом, при анализе эффективности Цитовира-3 и ремантадина, примененных на фоне вакцинации гриппозной и пневмококковой вакцинами, выявлена максимальная эффективность обоих препаратов на протяжении первого месяца после их применения. Индекс эффективности Цитовира-3 в отношении всей совокупности ОРВИ верхних и нижних дыхательных путей в этот период составил 3,3 при коэффициенте эффективности 69,8%. Для группы лиц, получавших ремантадин, эти показатели были значительно ниже и составили соответственно 1,9 и 47,6%.

Эти данные, полученные в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, убедительно свидетельствуют о максимальной эпидемиологической эффективности препарата Цитовир-3 в отношении ОРВИ и внебольничных пневмоний. Установлено, что Цитовир-3 проявляет адьювантные свойства, максимально усиливая профилактическое действие гриппозной и пневмококковой вакцин. В основе этого эффекта, вероятнее всего, лежит установленный нами механизм инаппарантной сероконверсии. Испытанный нами метод одновременного применения вакцины и Цитовира-3, несомненно, имеет существенное противоэпидемическое значение и может быть использован при проведении плановой и особенно экстренной вакцинопрофилактики гриппа и внебольничных пневмоний. Полученные результаты свидетельствуют о том, что Цитовир-3 усиливает иммунный ответ организма на введение вакцин и способствует выработке более прочного и продолжительного иммунитета.

Представленные выше материалы касаются преимущественно профилактического применения препарата. Между тем, не менее важной проблемой является терапия манифестных форм гриппа и ОРВИ. Хорошо известно, что наиболее распространенным подходом к лечению клинических форм данных заболеваний является применение симптоматических средств. При легкой форме заболевания этого бывает зачастую достаточно. Однако мнимая легкость лечения может быть обманчива. И хотя в настоящее время смертность непосредственно от гриппа невелика, следует помнить, что легкое простудное заболевание может обернуться неожиданными осложнениями и даже гибелью больного от осложнений или обострения уже имевшегося хронического заболевания сердечно-сосудистой или дыхательной системы. В этой связи становится очевидной необходимость поиска новых эффективных средств для патогенетической терапии респираторных заболеваний вирусной этиологии.

При применении Цитовира-3 у лиц с манифестной формой заболевания по 1 капсуле 3 раза в день, начиная с первых часов заболевания, отмечен положительный клинический эффект, проявлявшийся достоверным уменьшением периода манифестации (рис. 9)

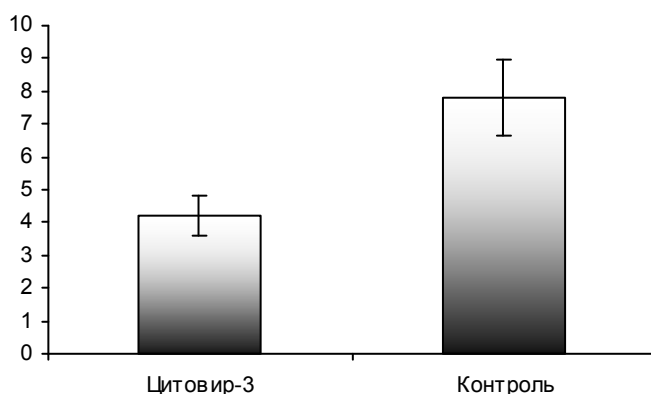


Рис. 9. Влияние Цитовира-3 на продолжительность периода манифестации при ОРВИ
По оси ординат: продолжительность заболевания, сут.

Лихорадочная реакция, как правило, не выходила за пределы субфебрильных значений. Продолжительность лихорадки составляла в среднем $2,1 \pm 0,5$ дня. В 40,7% случаев лихорадочной реакции вообще не наблюдалось. Тяжелые случаи с высокой температурой отмечены у 5,9% больных, причем в абсолютном большинстве случаев лечение Цитовиром-3 и симптоматическими средствами эти лица начинали не ранее 3-го дня манифестации. Этот факт подтверждает правомерность отнесения Цитовира-3 к средствам ранней патогенетической терапии.

При катamnестическом анализе исходов более чем у 500 больных ОРВИ, получавших Цитовир-3, не выявлено ни одного случая пневмонии. Острые бронхиты отмечены только у 38 человек, обострение синуситов – у 6 пациентов. Не наблюдалось ни одного случая неврологических осложнений. При обычном лечении ОРВИ частота пневмоний составляет от 7 до 20% в зависимости от возраста больного. Частота острых бронхитов колеблется в пределах от 15 до 30%.

При этиологической расшифровке структуры ОРВИ, при которых достигнуты значимые клинические и эпидемиологические эффекты от применения Цитовира-3 было установлено, что снижение заболеваемости за счет ингибирования активности нескольких возбудителей, относящихся к разным таксономическим группам (табл. 7).

Таблица 7.

Действие Цитовира-3 на уровень заболеваемости ОРВИ разной этиологии

Возбудитель	Заболеваемость, %		Индекс эффективности
	Лечение Цитовиром-3	Обычное лечение	
Моноинфекции			
Грипп А	0,61	2,94	4,91
Грипп В	1,22	5,29	4,40
Парагрипп	0,63	1,76	2,93
Риновирусы	0,84	2,65	3,15
Аденовирусы	1,20	2,35	1,96
РС-вирусы	0,61	0,59	0,98
<i>M. pneumoniae</i>	0,60	1,18	1,97
Смешанные инфекции			
Грипп+ОРВ	0,60	1,18	1,97
ОРВ+ОРВ	1,20	1,21	1,01

Примечание. Аббревиатурой ОРВ обозначен какой-то один вид вируса, кроме гриппа, из совокупности возбудителей острых респираторных вирусных инфекций.

В наибольшей степени наблюдалось угнетение активности вирусов гриппа. Достоверное снижение заболеваемости отмечено и при полиэтиологических заболеваниях, вызванных несколькими вирусами из группы ОРВИ. Наименее чувствительными оказались респираторно-синцитиальный вирус и аденовирусы.

Весьма существенным является ингибирующее действие Цитовира-3 на *M. pneumoniae*, что может служить одним из возможных объяснений отмеченного в наших исследованиях существенного уменьшения числа острых пневмоний (см. рис. 4). Выявленная поливалентность является существенным преимуществом Цитовира-3, выгодно отличающим его от других лекарственных средств, применяемых при лечении ОРВИ и гриппа.

Таким образом, опыт применения Цитовира-3 в капсулах для лечения манифестных форм заболевания у взрослых свидетельствует о высокой клинической эффективности препарата при условии раннего начала лечения.

7. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ЦИТОВИР-3 СИРОП ДЛЯ ДЕТЕЙ»

Материалы, представленные в предыдущем разделе, представляют результаты применения препарата Цитовир-3 в виде капсул преимущественно лицам не старше 20 – 30 лет. Согласно инструкции по применению Цитовир-3 в капсулах показан взрослым и детям с 6 лет. Это ограничение связано только с тем, что дети меньшего возраста не могут проглотить препарат в капсульной форме, не повредив при этом саму капсулу. Между тем, именно дети младшего возраста являются группой риска в отношении гриппа и ОРВИ. С учетом данного обстоятельства, проблема разработки патогенетических средств и методов профилактики и лечения данных инфекций представляется достаточно актуальной, особенно, если учесть, что арсенал таких средств весьма ограничен. С учетом данного обстоятельства была разработана жидкая лекарственная форма Цитовира-3 в виде сиропа для детей. Следует особенно

подчеркнуть, что пропись этой формы препарата кроме лекарственных веществ содержит только 60% водный раствор сахарозы в виде сиропа. Мы намеренно не включали разного рода ароматизаторы, красители и пищевкусые добавки, чтобы по возможности исключить возможную неблагоприятную реакцию на указанные типы веществ у детей с атопиями. Немаловажным свойством препарата в форме сиропа является возможность возрастного дозирования лекарственных веществ. Для этой цели флакон с лекарственным препаратом снабжен мерной ложечкой. В дальнейшем ложечка может быть заменена на дозирующий шприц.

По вкусовым качествам препарат не вызывает негативных реакций со стороны ребенка. Сироп обладает сладким вкусом со слабым кисловато-горьковатым привкусом. Опыт показал, что дети охотно соглашались принимать этот препарат. Представленные в разделе 5 данные доклинического исследования сиропа показали, что препарат не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на организм неполовозрелых животных, даже при 10-кратном превышении его разовой и курсовой доз.

Оценку профилактической эффективности препарата Цитови-3 сироп для детей проводили в открытом исследовании в детском коллективе

в период эпидемической вспышки ОРВИ и гриппа H1N1. Всего под наблюдением находилось 124 ребенка, из них 35 детей профилактически получали Цитовир-3 сироп для детей в возрастной дозе, остальные дети, были включены в контрольную группу и лекарственной профилактики не получали. Все исследования проводились только с письменного информированного согласия родителей и на основании разрешения соответствующего комитета по этике.

Распределение детей по возрасту представлено в табл. 8.

Таблица 8. Средний возраст детей в группах сравнения

№ группы	Название группы	Количество детей	Средний возраст, лет
1	Основная (Цитовир-3)	35	5,2±0,7
2	Контрольная	88	4,9±1,3

Дети основной группы получали Цитовир-3 сироп для детей под контролем медицинского работника в разовой дозе 4 мл 3 раза в день за 30 – 40 мин до еды в течение 4-х дней. Детям контрольных групп никаких препаратов с профилактической целью не назначалось. В период профилактического приема препарата и в течение 30 последующих дней дети находились под тщательным медицинским наблюдением, в процессе которого регистрировали все случаи инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей.

Перед началом исследования оценивали структуру анамнестической заболеваемости в группах сравнения (табл. 9). Как видно из табл. 9, по показателям анамнестической заболеваемости сравниваемые группы детей были сопоставимы между собой.

В процессе курса профилактического приема препарата родители и медицинские работники отмечали, что дети охотно соглашались принимать Цитовир-3 сироп для детей. При этом ни в процессе приема препарата ни после завершения курса профилактики ни у кого из детей основной группе не выявлено никаких побочных реакций и осложнений. Профилактическое применение Цитовира-3 сиропа для детей детям с преформированной патологией, в том числе нервной, иммунной систем и опорно-двигательного аппарата, не приводило к обострению основных заболеваний. Таким образом, при профилактическом приеме препарат Цитовир-3 сироп для детей, был полностью безопасен.

Таблица 9. Структура анамнестической заболеваемости в группах сравнения

№ пп	Нозологические формы	Основная группа, абс/% n = 36	Контрольная группа, абс/% n = 88
1	Детские инфекции	7/18,9	16/19,2
2	Аллергические заболевания	4/10,8	10/12,0
3	ОРВИ 1 -2 раза в год	25/67,5	78/93,6
4	Часто болеющие дети (ЧБД)	5/13,5	9/10,8

Последующее наблюдение за детьми основной и контрольной группы показало существенное различие в динамике инфекционной заболеваемости (табл. 10). Полученные результаты показали, что количество заболевших

детей в основной группе (профилактика Цитовиром-3 сиропом для детей) было достоверно меньше, чем в контрольной группе.

Таблица 10. Динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ в организованном детском коллективе на фоне профилактического приема препарата Цитовир-3 сироп для детей, % (M±m)

Группы сравнения	Количество детей	Срок наблюдения, дни			
		7	14	21	30
Основная	36	0	2,7±0,46	5,4±0,65	0
Контрольная	88	6,0±0,27	7.2±0.30	7.2±0.30	6,0±0,27
<i>p</i>		< 0,001	<0.001	<0.001	<0.001

Если оценивать эффективность профилактического приема препарата по уровню посещаемости детьми детского дошкольного учреждения, можно видеть, что в основной группе посещаемость составляла 95 – 100%, в то время как в контрольной группе 82 – 90%.

Проводя профилактические мероприятия с использованием Цитовира-3 в форме сиропа для детей, важно понимать, что препарат, как и другие лекарственные средства, не обеспечивает 100% защиты от инфекции, но достоверно снижает риск развития инфекционного заболевания, как это видно из табл. 10. Если заболевание все же развивается, логично ожидать его протекания в более легкой форме, как по клиническим проявлениям, так и по его продолжительности. В справедливости данного постулата убеждают результаты анализа клинической картины ОРВИ и гриппа, развившегося на фоне профилактического приема Цитовира-3, в сравнении с заболеванием у детей контрольной группы, не получавших лекарственной профилактики (табл. 11).

Таблица 11. Клиническая характеристика ОРВИ и гриппа у детей в группах сравнения

Группы сравнения	Количество заболевших, абс. / %	Клиническая характеристика заболевания				
		Степень тяжести, абс. / %			Длительность течения, сут	Частота осложнений, абс. / %
		легкая	средняя	тяжелая		
Основная, n=36	3 / 8,1	3 / 100	0	0	3,4	0
Контроль, n=88	22 / 26,4	16 / 72	4 / 18	2 / 9	10,2	4 / 18

Как следует из табл. 11, из 36 детей основной группы заболело только 3 ребенка (8,1%), причем у двух из них заболевание протекало без повышения температуры тела, у одного отмечена субфебрильная температура в течение 1 дня. Основным проявлением заболевания был неосложненный ринофарингит без каких-либо проявлений общей интоксикации. Продолжительность катарального синдрома не превышала 4-х дней.

В контрольной группе даже легкие формы заболевания протекали на фоне субфебрильной температуры тела (37,5 – 38,2 °С). У 18 заболевших (81%) отмечался выраженный интоксикационный синдром (слабость, боли в суставах, мышцах глазного яблока). В тяжелых случаях на фоне лихорадки (39,4 – 39,9 °С) и выраженного синдрома общей инфекционной интоксикации у ряда детей (18%) развивались осложнения со стороны ЛОР-органов, дыхательной и мочевыводящей систем. Более тяжелое и осложненное течение

респираторной патологии у детей контрольной группы приводило к достоверному ($p < 0,005$) продолжительности заболевания по сравнению с детьми, получавшими профилактический курс препарата Цитовир-3 сироп для детей.

С профилактической целью препарат Цитовир-3 сироп для детей используется наиболее широко у здоровых детей и детей с преформированной патологией нервной системы. Кроме описанного выше открытого рандомизированного исследования было проведено одно исследование по профилактике ОРВИ и гриппа у детей, страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями центральной нервной системы (резидуальные явления детского церебрального паралича, эпилепсия, синдром Дауна, замедленное развитие), а также длительно часто болеющих детей. Структура групп и схемы применения препарата были аналогичны вышеописанным. В процессе проведения профилактических мероприятий были получены сходные результаты как по уровню заболеваемости детей, получавших с профилактической целью Цитовир-3 сироп для детей в сравнении с детьми, подобной профилактики не получавших, так и по клиническим показателям течения инфекционного процесса. При этом не было выявлено зависимости профилактической эффективности препарата от вида преформированной патологии.

Полученные результаты дают основание утверждать, что Цитовир-3 сироп для детей может быть использован для профилактики ОРВИ и гриппа как у здоровых детей, так и у страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями

С лечебной целью препарат может быть использован при лечении ОРВИ и гриппа по той же схеме, как и при профилактике. Здесь важно отметить, что начинать лечение препаратом следует при появлении первых признаков заболевания (повышение температуры тела, появление насморка, кашля, общего недомогания). Особенно важно, что промедление с началом лечения может существенно снизить эффективность цитовира-3, а отсрочка начала лечения на 2-3 дня почти полностью снижает эффективность терапии заболевания, хотя одновременно снижает вероятность развития различных осложнений, в том числе таких, как острый бронхит, пневмония и др.

Ранее применение цитовира-3 сиропа для детей снижает продолжительность респираторного заболевания в среднем на 2 – 3 дня, при этом общая продолжительность лихорадочной реакции уменьшается на 20 – 40%. Как правило, на фоне терапии Цитовиром-3 заболевание не осложняется пневмонией даже у часто и длительно болеющих детей. Важно также подчеркнуть, что в результате неоднократного применения Цитовира-3 частота ОРВИ у этих детей уменьшается до 1-3 эпизодов в год.

Интересно отметить, что в последнее время цитовир-3 в разных лекарственных формах нашел применение при лечении заболеваний герпетической этиологии. Исследования, проведенные О.А. Башкиной с соавторами (2007) и Л.В. Демидовой (2009) показали эффективность препарата у детей, больных анемией, ассоциированной с инфекцией, вызванной вирусами герпеса (ВГ).

В исследовании принимало участие 215 детей в возрасте от 4-х до 15 лет, больных анемией и находившихся на лечении в отделении гематологии ОДКБ г. Астрахани с 2005 по 2006 г. Оценивали уровни специфических IgG и

IgM-антител к вирусам простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ), проводили по полимеразной цепной реакции (ПЦР), определяли уровень цитокинов в периферической крови: интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерферон- α (ИФН α), интерферон- γ (ИФН γ) до и через 3 месяца после комплексного лечения с включением цитовира-3.

Проведенные серологические исследования показали общий высокий уровень инфицирования вирусами герпеса больных анемиями. Специфические антитела к разным типам ВГ выявлены у в 92,3% больных. Наиболее часто выявляются специфические IgG и IgM к ВЭБ (75,8%), при этом у всех IgM-серопозитивных детей ВЭБ обнаружен и по результатам ПЦР. При других видах ВГ положительная ПЦР отмечалась значительно реже. Практически у всех детей установлен факт смешанного инфицирования ВГ. У 43,7 больных выявлены признаки реактивации ВПГ I и II типа и ЦМВ. Еще чаще наблюдалось одновременное инфицирование ЦМВ и ВЭБ (52.1%).

Инфицирование ВГ оказалось неблагоприятным фактором, утяжелявшим анемический процесс (табл. 1). У детей с сероконверсией к ВГ количество эритроцитов и содержание гемоглобина было достоверно ниже, чем у детей без признаков инфицирования.

Таблица 12. Влияние инфицирования ГВ на глубину анемии

Показатели крови	Группы больных	
	Инфицированные ВГ (n=198)	Не инфицированные ВГ (n=17)
Гемоглобин, г/л	75,1 \pm 0,18	90,0 \pm 0,24*
Эритроциты ($\times 10^{12}$ /л)	2,57 \pm 0,07	3,37 \pm 0,14**

Примечание: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$

Исследование состояния системы иммунитета и последующий корреляционный анализ полученных данных показал наличие отрицательной корреляционной связи между инфицированностью ВГ и абсолютным количеством CD3⁺-лимфоцитов: при сочетании ВПГ с ЦМВ $r = -0,52$; при сочетании ЦМВ и ВЭБ – $r = -0,63$.

Назначение детям с анемиями, ассоциированными с ВГ, препарата Цитовир-3 (по 1 капсуле или 4 мл сиропа 3 раза в день в течение 10 дней) в комбинации со стандартной виростатической терапией (1-я группа) по сравнению с детьми 2-й группы (контроль – только виростатическая терапия) показало более выраженную положительную динамику основных клинических симптомов (табл. 13).

Таблица 13. Частота клинических симптомов у детей с анемией, ассоциированной с ГВИ, до и после лечения (%)

Группы больных	Период обследования	Симптомы			
		Снижение аппетита	Бледность	Слабость	Частые ОРЗ
1-я (цитовир-3)	До лечения	57,1	100,0	78,6	100,0
	После лечения	0	46,4	0	37,4
	<i>P</i>	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
2-я (контроль)	До лечения	48,2	100,0	74,4	100,0
	После лечения	24,5	83,2	15,3	78,4
	<i>P</i>	<0,05	-	<0,01	-

Еще более наглядной является динамика эритроцитов и гемоглобина. После лечения в обеих группах уровень гемоглобина приблизился к нормальным значениям, однако в эратной группе эффект был более существенным, поскольку анемия до лечения у них была существенно глубже. Количество эритроцитов у детей, получивших цитовир-3 в составе комбинированной терапии, выросло в среднем на 41,2%, тогда как в контрольной группе - только на 4,5% от исходных значений.

Таблица 14. Влияние вида терапии на гематологические показатели у больных детей ($M \pm m$)

Показатели крови	Период	Группы больных	
		1-я (цитовир-3)	2-я (контроль)
Гемоглобин (г/л)	До лечения	75,1±0,18	90,0±0,24
	После лечения	103,8±0,12*	104,4±0,28*
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	До лечения	2,57±0,07	3,37±0,09
	После лечения	3,63±0,09*	3,52±0,12*

Примечание: Здесь и в табл. 15, 16: звездочка – различия достоверны ($p < 0,05$).

В процессе обследования детей, получавших комбинированную терапию, оценивали содержание ИЛ-4, ИФН α и ИФН γ (табл. 15). Как следует из представленных данных, через 3 месяца после проведенной терапии во всех нозологических группах больных наблюдалось достоверное увеличение содержания ИФН γ в сыворотке крови, с одновременным уменьшением содержания ИЛ-4. Достоверно значимых, однонаправленных колебаний уровня ИФН α , отмечено не было.

Таблица 15. Содержание цитокинов в сыворотке крови у детей с анемиями, ассоциированными с ГВ, до и после комплексной терапии с применением Цитовира-3

Период исследования	Содержание цитокинов в сыворотке крови		
	ИЛ-4 (пг/мл)	ИФН α (пг/мл)	ИФН γ (пг/мл)
До лечения	2,5	1,68	109,7
Через 3 мес. после лечения	0,9*	1,61	177,7*

У больных, получивших комбинированную терапию с включением цитовира-3, отмечена высокая частота разрешения лабораторных признаков инфицирования ГВ как по результатам серологического обследования, так и по данным ПЦР-диагностики (табл. 16).

Таблица 16. Частота разрешения лабораторных признаков ГВ-инфицирования детей с анемиями после комплексной терапии с применением цитовира-3 (%)

Динамика лабораторного признака инфицирования ГВ	Частота разрешения
Снижение титра антител сыворотки крови к ВПГ I и II типа	62,5%
Негативация ПЦР на ВПГ I и II типа	100,0% *
Снижение титра антител сыворотки крови к ЦМВ	55,5%
Негативация ПЦР на ЦМВ	60,0% *
Снижение титра антител сыворотки крови к ВЭБ	33,3%
Негативация ПЦР на ВЭБ	85,7%*

Таким образом, применение Цитовира-3 в комплексной терапии анемий, ассоциированных с герпетической инфекцией, показало высокую эффективность подобного метода терапии. Особенно важно отметить, что Цитовир-3

показал определенное преимущество перед таким виростатическим препаратом, как ацикловир. Авторы обоснованно считают, что Цитовир-3 обладает не только иммуномодулирующим действием, но и ингибирует репликацию вирусов. В пользу этого свидетельствует, в частности, снижение вирусной нагрузки до отрицательной, выявленное методом ПЦР. Эти результаты позволяют надеяться на достижение клинических эффектов и при других заболеваниях, ассоциированных с герпетической инфекцией.

Резюмируя представленные результаты, следует еще раз подчеркнуть, что препарат Цитовир-3 в форме сиропа для детей оказался эффективным лечебно-профилактическим средством при лечении острых респираторных вирусных инфекций и гриппа, а также гематологических заболеваний, ассоциированных с инфекцией, вызванной ВГ. Эти данные открывают новые перспективы лечебно-профилактического применения препарата у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная в 1993 году методика профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций, предусматривавшая курсовой пероральный прием дибазола, кислоты аскорбиновой и интраназальное введение тимогена (Смирнов, Селиванов, 1996), к 2000 году получила логическое завершение в виде новой лекарственной формы – капсул для перорального приема. Эта лекарственная форма, после проведения соответствующих доклинических исследований и клинических испытаний, была в 2001 году разрешена для медицинского применения (регистрационный номер 000195/01-2001). Препарат был разрешен для применения у взрослых и детей с 6 лет. Возрастное ограничение было вызвано тем, что дети меньшего возраста, как правило, не могут проглотить капсулу, не раскусывая ее. Препарат оказался удачным проектом, и за прошедший период времени было выпущено и реализовано более 5 млн. упаковок.

Дальнейшим развитием идеи комплексного препарата для профилактики и лечения гриппа и острых респираторных вирусных заболеваний стала разработка и последующая регистрация препарата Цитовир-3 в виде сиропа для детей. В настоящее время препарат успешно внедрен в клиническую практику. Его эффективность и безопасность доказана не только в экспериментах на животных, но и в контролируемых, в том числе многоцентровых исследованиях, часть которых приведена в данной работе.

Резюмируя представленные данные нелишне сформулировать основные методические принципы применения Цитовира-3.

С лечебной целью прием препарата начинают при появлении первых симптомов заболевания: недомогание, кашель, насморк и т.д. Следует помнить правило: чем раньше начато лечение, тем выше его эффективность. При этом нет необходимости проводить продолжительные и дорогостоящие исследования с целью идентификации конкретного возбудителя, вызвавшего заболевание. Как уже отмечалось выше, Цитовир-3 эффективен против большинства возбудителей острых респираторных вирусных инфекций. При раннем начале лечения заболевание заканчивается чаще всего в течение 4-5 дней, протекает относительно легко и, как правило, не дает никаких осложнений. Лечение может быть начато и позднее — на 2-й или 3-й день. В этом случае сокращения продолжительности заболевания или более легкого тече-

ния, скорее всего, не будет, однако Цитовир-3 позволит с высокой долей вероятности предотвратить возможные осложнения.

С профилактической целью препарат начинают принимать при возникновении непосредственной угрозы заражения возбудителями ОРЗ, например, при появлении в семье первого заболевшего, или при сезонном нарастании заболеваемости в осенне-зимний период. Профилактический курс можно проводить 1 раз в 1-1,5 месяца, хотя практика показывает, что на осенне-зимний сезон обычно бывает достаточно двух профилактических курсов.

Достоинством препарата является идентичность курса профилактического и лечебного применения. Цитовир-3 во всех случаях принимают по 1 капсуле 3 раза в день в течение 4-х дней. Другие лекарственные средства с этой целью назначают курсами от 10 до 30 дней.

При применении Цитовира-3 с профилактической или лечебной целью важно, по возможности, предотвратить разрушение компонентов препарата желудочным соком. В этой связи рекомендуется соблюдать простейшие правила приема лекарственного средства:

— Цитовир-3 рекомендуется принимать за 30-40 мин до еды или через 2-2.5 часа после еды, запивая водой или соком в объеме 100 мл (половина чайного стакана);

— если пациент страдает гиперацидным гастритом или имеет повышенную кислотность желудочного сока, Цитовир-3 желателно запивать молоком, для того, чтобы нейтрализовать избыточную соляную кислоту.

Цитовир-3 не устраняет уже развившихся симптомов гриппа, таких как кашель, насморк или повышенная температура — для этой цели следует использовать обычные симптоматические средства. В то же время следует знать, что широко рекламируемые симптоматические препараты, такие, например, как панadol, колдрекс, многочисленные антигриппины, снимают симптомы, но не влияют непосредственно на причину заболевания. Иначе говоря, можно снять симптомы, но заболевание будет развиваться своим путем и на фоне бессимптомного течения могут развиваться любые возможные постинфекционные осложнения. Из этого следует другое правило: симптоматические противогриппозные средства не заменяют препараты противовирусной патогенетической терапии.

Цитовир-3 в капсулах применяется для профилактики и лечения ОРВИ у взрослых и детей с 6-лет. Взрослые и детские дозы и курс идентичны. Возможность применения препарата у беременных не изучена. Из-за наличия в Цитовире-3 аскорбиновой кислоты, препарат следует с осторожностью применять лицам, получающим массивную антикоагулянтную терапию.

Цитовир-3 в сиропе для детей применяется детям с 1 года. Препарат применяется внутрь за 30 мин до еды. Разовая доза для детей от 1 года до 3-х лет – 2 мл сиропа 3 раза в день в течение 4-х дней; для детей в возрасте от 3-х до 6 лет – 4 мл за 30 мин до еды 3 раза в день в течение 4-х дней. Схемы лечебного и профилактического применения Цитовира-3 идентичны. Для удобства дозирования флакон с препаратом снабжен мерной ложечкой объемом 4 мл.

Препарат противопоказан лицам, страдающим аллергическими реакциями на аскорбиновую кислоту, бендазол или азокрасители, применяемые при изготовлении желатиновых капсул, в которые расфасовывается лекарственное средство. Следует подчеркнуть что подобные реакции наблюдаются исключительно редко, не чаще 1 случая на 1 млн. пациентов.

Принимая Цитовир-3, следует воздержаться от приема витаминных препаратов, содержащих аскорбиновую кислоту, особенно лицам, страдающим гиперкоагуляцией, тромбозами, склонностью к тромбозам почечно-каменной болезнью, поскольку большие дозы аскорбиновой кислоты могут спровоцировать обострение названных заболеваний. Заметим, кстати, что рекомендуемая некоторыми авторами методика профилактики простудных заболеваний большими дозами аскорбиновой кислоты отнюдь не безопасна, поскольку может привести к обострению флебитов, тромбозом болической болезни и развитию почечно-каменной болезни. Большие дозы аскорбиновой кислоты противопоказаны больным с сахарным диабетом.

Важным вопросом является допустимость и целесообразность сочетания Цитовира-3 со средствами симптоматической терапии. Мы считаем, что такое сочетание допустимо, тем более что результаты доклинического исследования показали, совместимость Цитовира-3 со всеми лекарственными средствами, применяемыми для симптоматической терапии ОРВИ. Выбирая средства симптоматической терапии, всегда приходится решать вопрос относительно целесообразности раннего назначения антипиретиков. Представляется, что антипиретики все же относятся к средствам неотложной терапии и применять их следует тогда, когда у больного развивается интенсивная лихорадочная реакция. При повышении температуры до 37,5 – 37,9 °С антипиретики назначать нецелесообразно, поскольку это может снизить активность синтеза эндогенного интерферона и привести к увеличению продолжительности заболевания.

Следует также весьма осторожно применять препараты, содержащие дифенгидрамин (димедрол). Если все же такая необходимость возникает, лучше назначить более безопасный кларитин (лоратадин).

Обращаясь к средствам симптоматической терапии, всегда следует иметь в виду, что широкая реклама того или иного средства не является гарантией его эффективности. Еще более осторожно следует подходить к вопросу применимости для профилактики и лечения ОРВИ так называемых биологически активных добавок, которые нередко включают в себя сильнодействующие химические соединения. Как правило, эти добавки регистрируются по упрощенной схеме и не подвергаются такому же тщательному исследованию, как лекарственные средства. В этой связи существует определенный риск развития серьезных осложнений при применении недостаточно исследованных и не всегда безопасных добавок к пище, которые к тому же могут содержать сильнодействующие лекарственные препараты.

Представляется, что главным правилом успешного лечения ОРВИ, как и любого другого заболевания, является своевременное и квалифицированное назначение эффективных лекарственных средств, прошедших тщательное изучение и доказавших свою эффективность в широкой медицинской практике. К числу подобных средств относится Цитовир-3 — эффективное средство для профилактики и раннего патогенетического лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Преимуществами препарата являются безопасность, идентичность профилактического и лечебного курсов. Препарат совместим со всеми средствами симптоматической терапии гриппа и острых респираторных заболеваний. Цитовир-3 выгодно отличается от средств специфической профилактики и терапии, поскольку он эффективен при лечении широкого круга острых респираторных вирусных заболеваний преимущественно верхних и нижних дыхательных путей. Недавние многоцентровые исследования показали, что препарат эффективен также при лечении заболеваний, вызванных вирусами герпеса, что открывает новые области его применения.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СТОИМОСТИ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ И ГРИППА

(по состоянию на зимний сезон 2009 - 2010 гг.)

Препарат	Схема применения для взрослых (если не оговорено иначе)	Средняя стоимость, руб.*	
		стандарт- ной упа- ковки	курса ле- чения
Орвирем (римантадин), 0,2% сироп для детей***	Детям 7 – 10 лет – 50 мг (25 мл) 2 раза в сутки, детям старше 10 лет – 50 мг (25 мл) 3 раза в сутки. Курс – 5 дней	170	510
Амиксин, таблетки 0,125	По 1-2 табл 1-2 дня, затем по 1 табл. через 48 час. 3 раза	655	655
Арбидол, капсулы или таблетки 0,1	0,2 г (2 капсулы) 4 раза в день 5 дней	160	640
Виферон суппозитории ректальные 150000 МЕ**	По 1 свече через 12 час 5-7 дней	220	220 – 440
Гриппферон капли на- зальные 10 000 МЕ**	По 3 капли в нос 5 – 6 раз в сутки 5 – 7 дней	230	230
Ингавирин, капсулы 0,09	1 таблетка (капсула) 1 раз в день 5 дней	400	400
Кагоцел, таблетки 0,012	По 2 табл. 3 раза в день в первые 2 дня, затем по 1 табл. 3 раза в день 2 дня	240	480
Неовир, раствор для внутримышечного вве- дения 125 мг/мл 2 мл	Внутримышечно по 2 мл через 48 час, курс 10 – 15 дней	600	600 – 1200
Рибавирин, капсулы 0,2 ***	По 1-2 табл. 2 раза в день 5-7 дней	550	550
Римантадин, таблетки 0,05****	По 2 табл. 2 раза в день 5 – 7 дней	40	40
Тамифлю, капсулы 0,075	По 1 капсуле 2 раза в сутки 5 дней	1500	1500
Циклоферон, таклетки 0,15	По 2-4 табл. в день по базовой схе- ме. На курс 10 -20 табл.	180	180 – 540
Цитовир-3 капсулы	По 1 капсуле 3 раза в день 4 дня	160	160
Цитовир-3 сироп для де- тей	От 3-х до 12 мл (в зависимости от возраста) в раза в день – 4 дня	240	240 – 480

Примечание:

* средняя розничная цена препарата в аптеках приведена по данным сайта www.webapteka.ru

** имеется множество препаратов интерферона. С особенностями их применения можно ознакомиться в Реестре лекарственных средств России (РЛС) и в инструкциях по применению

*** рибавирин, как и другие аномальные нуклеотиды, для лечения гриппа и ОРВИ в настоящее время не применяется вследствие выраженной токсичности

**** римантадин в настоящее время применяется нечасто и только при гриппе, вызванном вирусом типа А, вследствие высокой резистентности вирусов гриппа к этому препарату. При других ОРВИ препарат не эффективен.

В таблице приведены только те препараты, которые позиционированы как средства для патогенетической терапии гриппа и ОРВИ. Наряду с патогенетическими средствами или вместо них нередко применяются многочисленные средства симптоматической терапии. Мы не сочли нужным приводить перечень этих препаратов, полагая, что врачу большая часть из них хорошо известна. Давать практические рекомендации по назначению тех или иных симптоматических средств вряд ли возможно без учета состояния организма конкретного больного и имеющейся у него симптоматики заболевания.

Кроме лекарственных средств при профилактике и лечении ОРВИ и гриппа, нередко применяются так называемые пищевые добавки, которые нередко представляют собой недообследованные лекарства, не прошедшие необходимого лицензирования. Порой под прикрытием эффективных средств для лечения ОРВИ и гриппа изготовители предлагают сомнительные средства, не имеющие отношения к лекарственным средствам. Мы не считаем возможным как-либо комментировать эти средства или давать какие-либо рекомендации по их применению, поскольку доказательная информация об эффективности и безопасности подобных добавок, как правило, недостаточна или отсутствует вообще. В этой связи к назначению пищевых добавок следует относиться крайне осторожно, всесторонне оценивая состав добавки, доказанность ее терапевтического эффекта и вероятность возникновения осложнений. Не следует также доверять рекламной информации о том, что добавка содержит только натуральные ингредиенты. Нередко за этими словами кроется отсутствие какого-либо доказанного эффекта.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

В данном перечне приведены наиболее существенные источники литературы, которые могут быть использованы врачом в качестве справочно-информационных материалов.

1. Грипп: руководство для врачей / под ред. Г.И. Карпухина. СПб: Гиппократ, 2001. 320 с.
2. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). (Руководство ежегодно обновляется).
3. Стандартизированные принципы диагностики, лечения и экстренной профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций у детей / под ред. О.И. Киселева. СПб, 2004. 96 с.
4. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М: ГЭОТАР-Медиа. 2006.312 с.
5. Малый В.П., Романцов М.Г. Сологуб Т.В. Грипп: Пособие для врачей. СПб – Харьков, 2007. 108 с.
6. Регистр лекарственных средств России. РЛС-Энциклопедия лекарств. М.: РЛС. (Издание ежегодно обновляется)
7. Смирнов В.С., Селиванов А.А. Биорегуляторы в профилактике и лечении гриппа. СПб: Наука, 1996. 69 с.
8. Демидова Л.В. Клинико-иммунологические особенности и возможности иммунокоррекции анемии у детей при инфицировании герпес-вирусами / Автореф дисс. ... канд. мед. наук. Астрахань, 2009. 20 с.
9. Клиническая иммунология тимогена / под ред. В.С. Смирнова. СПб: ФАРМИндекс. 2004. 172 с.
10. Степанов А.В., Легеза В.И., Смирнов В.С., Пак Н.В. Иммуномодулирующие свойства препарата Цитовир-3 // Медицинская иммунология. 2004. Т. 6, № 3 – 5. С. 466.

ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ

Оперативную информацию по эпидемической ситуации по гриппу в мире: <http://www.who.int/ru/index.html> ; <http://www.cdc.gov/flu> ; <http://www.cdc.gov/mmwr> ; www.who.int/mediacentre

Оперативные сведения о регистрации того или иного препарата в Российской Федерации: <http://www.drugreg.ru/Bases>

Сведения о стоимости лекарств в аптеках: <http://www.webapteka.ru/>

Задать вопрос по практике применения препарата Цитовир-3, а также скачать бесплатно полнотекстовую версию данной брошюры можно на сайте: <http://www.cvtomed.ru/>

В.С. Смирнов

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА
И ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ
ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Отпечатано в типографии ООО «АЙСИНГ»
Информационно-издательский центр «ФАРМ-индекс»
199106, Санкт-Петербург, Средний пр., 99/18 лит.А
тел/факс (812) 327-05-12, Интернет: www.icing.ru
Тираж 4500 экз. Заказ № 20