

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.6.016>
УДК 615.281.8:578.7



Шмелёва Н.П.✉, Савинова О.В., Бореко Е.И.

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
Минск, Беларусь

Средства профилактики и лечения гриппа

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Шмелева Н.П. – концепция, дизайн, написание обзора; Савинова О.В. – обзор публикаций по теме; Бореко Е.И. – обзор публикаций по теме, написание текста, оформление.

Подана: 23.09.2023

Принята: 10.11.2023

Контакты: shmelevanatalia@mail.ru, briem@tut.by, e.i.boreko@gmail.com

Резюме

В статье представлен краткий обзор о средствах профилактики и лечения гриппа. В ожидании сезона повышенной острой респираторной заболеваемости следует отметить, что наряду с COVID-19 пандемическим распространением характеризуется еще одна гораздо более известная вирусная респираторная инфекция – грипп. В связи с прослеживающейся закономерностью в периодичности пандемий гриппа повышена настороженность в развитии ситуации в 2023–2024 гг. Основным методом профилактики гриппа является вакцинация. В эпидемический сезон 2023–2024 гг. ВОЗ рекомендует использовать трех- и четырехвалентные вакцины. В России в 2023 г. доступны трехвалентные Совигрипп и Ультрикс, четырехвалентная Ультрикс квадри, в Беларуси – трехвалентные Вакцина для профилактики гриппа и Ваксигрипп тетра, четырехвалентная Инфлювак тетра. Химиопрофилактика относится к вспомогательным методам предотвращения распространения гриппа, в глобальном масштабе не рекомендована и не заменяет вакцинацию. Однако существуют группы лиц, которым показана экстренная химиопрофилактика гриппа. Применение медикаментозных средств для профилактики гриппа и других ОРЗ является вспомогательным методом предупреждения заболевания. В арсенале современных противогриппозных лекарственных препаратов, считающихся противовирусными, подавляющее большинство представлено симптоматическими либо иммуномодулирующими средствами. Такие препараты не могут заменить противовирусные средства, и при необходимости они могут применяться в качестве средств профилактики. Значительная роль вне зависимости от этиологии принадлежит средствам неспецифической профилактики / лечения в виде применяемых местно антисептиков, особенно эффективных при использовании во время первых проявлений инфекции. Такие средства имеются в аптечной сети в широком ассортименте и их необходимо всегда иметь наготове (примеры – мирросепт, назорин, ора-септ, стрепсилс, септолете и др.). Польза от их применения, наряду со средствами индивидуальной защиты, соблюдением респираторного этикета, до сих пор может быть недооценена. Уникальным (прямым) противовирусным действием, блокирующим функцию протеинов вируса, необходимых для реализации репродукционного процесса в инфицированной клетке, обладают немногие синтетические средства. Это целевые ингибиторы M2-белка, нейраминидазы и кэп-зависимой эндонуклеазы вирусов гриппа, а также ингибиторы РНК-полимераз различных вирусов. Ингибиторы M2-белка амантадин и ремантадин считаются уже устаревшими средствами, на смену им, а также в дополнение к ним созданы ингибиторы нейраминидазы осельтамивир (тамифлю), занамивир, пермивир, ланинамивир, ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы балоксавир (ксофлюза). Ингибиторы РНК-полимераз менее эффективны, они разрабатывались первоначально как противогриппозные средства, но в связи с широким спектром противовирусного действия были использованы в пандемию COVID-19 как противовирусные (рибавирины, фавипиравир, ремдесивир, молнупиравир).

Ключевые слова: грипп, профилактика и лечение, иммуномодуляторы, антисептики, ингибиторы М2-белка, нейраминидазы, кэп-зависимой эндонуклеазы, РНК-полимераз

Shmeleva N., Savinova O., Boreko E.

The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

Prevention and Treatment of Flu

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Shmeleva N. – concept, design, review writing; Savinova O. – review of publications on the topic; Boreko E. – review of publications on the topic, writing text, design.

Submitted: 23.09.2023

Accepted: 10.11.2023

Contacts: shmelevanatalia@mail.ru, briem@tut.by, e.i.boreko@gmail.com

Abstract

A brief overview of the means of preventing and treating influenza. In anticipation of the season of increased acute respiratory morbidity, it should be noted that along with COVID-19, another much more well-known viral respiratory infection, influenza is characterized by pandemic spread. Due to the observed pattern in the frequency of influenza pandemics, alertness has been raised regarding the development of the situation in 2023–2024. The main method of preventing influenza is vaccination. In 2023/2024 WHO has approved the use of trivalent and quadrivalent vaccines. In Russia in 2023, trivalent "Sovigripp" and "Ultrix", quadrivalent "Ultrix quadri" are available, in Belarus – trivalent "Vaccine for the prevention of influenza" and "Vaxigripp Tetra", quadrivalent "Influvac Tetra". Chemoprophylaxis is an auxiliary method of preventing the spread of influenza; it is not recommended globally and does not replace vaccination. However, there are groups of people for whom emergency chemoprophylaxis of influenza is indicated. The use of medications to prevent influenza and other acute respiratory infections is an auxiliary method of preventing the disease. In the arsenal of modern anti-influenza drugs, considered antiviral, the vast majority are symptomatic or immunomodulatory agents. The prescription of such drugs cannot replace antiviral drugs and, if necessary, they can be used as prophylactic drugs. A significant role, regardless of etiology, belongs to means of nonspecific prevention/treatment in the form of locally used antiseptics, which are especially effective when used during the first manifestations of infection. Such products are available in a wide range of pharmacies and should always be at the ready (examples: Mirrosept, Nazorine, Orasept, Strepsils, Septotele, etc.). The benefits of their use along with personal protective equipment and respiratory etiquette may still be underestimated. Few synthetic agents have a unique (direct) antiviral effect, blocking the function of viral proteins necessary for the implementation of the reproductive process in an infected cell. These are targeted inhibitors of the M2 protein, neuraminidase and cap-dependent endonuclease of influenza viruses, as well as inhibitors of RNA polymerases of various viruses. The M2 protein inhibitors amantadine and rimantadine are considered obsolete and are being replaced, and in addition to them, neuraminidase inhibitors oseltamivir (Tamiflu), zanamivir, permivir, laninamivir, and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir (Xofluza) have been created. RNA polymerase inhibitors are less effective; they were originally developed as anti-influenza drugs, but due to their wide spectrum of antiviral action, they were initially used during the COVID-19 pandemic as anti-coronavirus drugs (ribavirin, favipiravir, remdesivir, molnupiravir).

Keywords: influenza, prevention and treatment, immunomodulators, antiseptics, M2 protein inhibitors, neuraminidases, cap-dependent endonuclease, RNA polymerases

С наступлением осенних холодов начинается сезон повышенной острой респираторной заболеваемости. В спектре заболеваний по возбудителям преобладают ортомиксо- и парамиксовирусы, пикорна-, адено-, пневмо- и коронавирусы. Заболевания, вызванные последними, начиная с 2019 г. приобрели характер пандемического распространения, и в связи с кардинальным изменением эпидемической ситуации внимание уделялось преимущественно им. Вместе с тем первенством в пандемическом распространении всегда отличалась еще одна гораздо более известная вирусная респираторная инфекция – грипп, ежегодно занимавшая около 20% в общем спектре, но отличающаяся от других ОРВИ повышенной частотой легочных, сердечно-сосудистых осложнений и смертностью. Мутации в генах основных поверхностных гликопротеинов вируса периодически с интервалом около 10–12 лет приводили к кардинальному изменению его антигенной структуры и утере защитной функции иммунной системы населения, приобретенной в результате предыдущих пандемий (1918–1920 гг. – испанский, 1957–1959 гг. – азиатский, 1968–1970 гг. – гонконгский, 1977–1978 гг. – русский грипп). С начала последней пандемии в 2009 г. прошло уже 14 лет. В связи с прослеживающейся закономерностью в периодичности пандемий гриппа естественна повышенная настороженность в ожидании развития ситуации в ближайшие эпидемические сезоны.

Основным методом профилактики гриппа является вакцинация. Существуют следующие виды вакцин для профилактики гриппа: живые и инактивированные. Инактивированные вакцины в зависимости от целостности вакцинного вируса подразделяются на: цельновирионные, сплит-вакцины, содержащие отдельные белки вакцинного вируса, субъединичные, содержащие только поверхностные гликопротеины вакцинного вируса. Живые и инактивированные цельновирионные вакцины можно вводить с 3 лет и старше. Сплит- и субъединичные вакцины можно вводить с 6 месяцев.

Примеры живых вакцин: аллантоисная сухая интраназальная Ультравак (Россия); инактивированные вакцины: сплит-вакцины – Ваксигрип (Франция), Флюарикс (Бельгия), Флюваксин (Китай); субъединичные вакцины – Инфлювак (Нидерланды) [1].

Для профилактики гриппа в эпидемический сезон 2023–2024 гг. ВОЗ рекомендует использовать трех- и четырехвалентные вакцины (на основе трех или четырех штаммов вируса). В России в 2023 г. доступны трехвалентные Совигрипп и Ультрикс, четырехвалентная Ультрикс квадри [2], в Беларуси – российская трехвалентная Вакцина для профилактики гриппа, французская Ваксигрип Тетра и четырехвалентная швейцарская Инфлювак Тетра на основе штаммов вирусов, подобных A/Victoria/4897/2022 (H1N1)2009pdm, A/Darwin/9/2021 (H3N2), B/Austria/1359417/2021 (линия B/Victoria), B/Phuket/3073/2013 (линия B/Yamagata для четырехвалентной вакцины) [3, 4].

Производство противогриппозных вакцин – сложный процесс, предусматривающий практически ежегодную смену штаммового состава антигенов вируса на основе прогнозов и рекомендаций ВОЗ. В связи с этим удовлетворительный результат вакцинации может быть достигнут при удачном совпадении прогнозов с реальной эпидемической ситуацией (обычно 40–60% защищенности населения [5]), и недостатком вакцин может являться их малая эффективность при значительных новых мутациях в геноме возбудителя.

Химиопрофилактика относится к вспомогательным методам предотвращения распространения гриппа и в глобальном масштабе не рекомендована. Однако существуют группы лиц, которым показана экстренная химиопрофилактика гриппа. Это лица с противопоказаниями к вакцинации; не успевшие привиться до начала эпидемии или привитые с опозданием; контактные лица в семейных очагах и коллективах закрытого и полужакрытого типа, где появляются первые заболевшие (в этом случае химиопрофилактика должна начинаться одновременно с началом лечения пациентов по возможности с использованием вторичных, т. е. отличающихся по механизму противовирусного действия средств); относящиеся к группам риска согласно перечню рекомендаций ВОЗ (дети, в основном в возрасте до 2 лет, беременные, пациенты с хроническими легочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями,

хроническими заболеваниями почек, печени, пациенты с метаболическими нарушениями (диабет), заболеваниями ЦНС, гемоглобинопатиями, иммуносупрессией, в том числе ВИЧ-инфекцией, дети, получающие аспирин, лица старше 65 лет). Химиопрофилактика гриппа противопоказана в течение двух недель после прививки живой противогриппозной вакциной [15].

Тактика предотвращения заболеваемости гриппа на основе использования противовирусных лекарственных средств рассматривалась в основном в последние десятилетия XIX столетия, учитывая уже имевшиеся в то время амантадин и ремантадин. Химиопрофилактика не заменяет вакцинацию против гриппа. Применение медикаментозных средств для профилактики гриппа и других ОРЗ является вспомогательным методом предупреждения заболевания [5].

В арсенале современных противогриппозных лекарственных препаратов, считающихся противовирусными, подавляющее большинство представлено симптоматическими либо иммуномодуляторными средствами. Вирусингибирующее действие последних на культуре клеток опосредовано индукцией интерферона в соседних с инфицированными клетках и в конечном итоге реализуется через универсальный механизм активации эндонуклеазы и протеинкиназы, после чего происходит деградация чужеродных информационных РНК и подавление синтеза протеинов [6]. В частности, производящиеся в настоящее время лекарственные средства способствуют интерферонообразованию в различных тканях и органах. Амиксин индуцирует продукцию альфа-/бета-интерферонов в большинстве Т-клеток, циклоферон стимулирует образование интерферона альфа В-клетками и макрофагами, двуспиральная РНК и природные полифенолы – в различных популяциях иммунцитов. Полимеры ларифан, кагоцел индуцируют образование интерферона в мышечной ткани, циклоферон, ларифан и кагоцел – в легких, селезенке, амиксин и кагоцел – в кишечнике. Низкомолекулярные индукторы амиксин, циклоферон и кагоцел могут проникать через гематоэнцефалический барьер. Вследствие этих особенностей они могут применяться при соответствующих вирусных инфекциях [7]. Рекомендуются также арбидол, ингавирин, неовир, амизон, гроприносин, ридостин [8].

Такие средства эффективны не только в отношении репродукции возбудителей гриппа и других респираторных вирусных, бактериальных и протозойных инфекций, но могут оказывать стимулирующее действие в отношении различных естественных защитных факторов организма, что в отдельных случаях нежелательно. В отличие от избирательной активации иммунной системы, достигаемой при вакцинации, неизбирательная активация может быть небезопасна [9–11].

Назначение иммуномодулирующих препаратов не может заменить противовирусные средства. При необходимости/желании они могут применяться в качестве препаратов для профилактики [5].

С учетом того обстоятельства, что верхние отделы респираторного тракта являются входными воротами для возбудителей многих, и не только респираторных заболеваний, значительная роль вне зависимости от этиологии принадлежит средствам неспецифической профилактики/лечения в виде применяемых местно антисептиков (спреев, капель, таблеток для рассасывания), особенно эффективных при использовании во время первых же проявлений инфекции. Такие средства имеются в аптечной сети в широком ассортименте и их необходимо всегда иметь наготове (например, мирросепт, назорин, орасепт, стрепсилс, септолете и др.). Польза их использования наряду со средствами индивидуальной защиты, соблюдением респираторного этикета до сих пор может быть недооценена.

Уникальным (прямым) противовирусным действием, блокирующим функцию протеинов вируса, необходимых для реализации репродукционного процесса в инфицированной клетке, обладают немногие синтетические средства. Это целевые ингибиторы М2-белка, нейраминидазы и кзп-зависимой эндонуклеазы вирусов гриппа, а также ингибиторы РНК-полимераз различных вирусов.

Ингибиторы М2-белка вирусов гриппа А являются первой из разработанных групп высокоэффективных противогриппозных лекарственных средств, причем о механизме их действия первоначально было известно предположительно. Лишь после десятилетий исследований ученых разных стран было установлено, что в процессе репродукции вируса гриппа А важная роль принадлежит трансмембранному протеину М2, выполняющему в инфицированной клетке роль ионного канала. В результате его функционирования понижается рН в пиноцитарных везикулах с захваченными с поверхности клетки вирионами, происходит слияние мембран, дезинтеграция везикул и выход депротеинизированного рибонуклеопротеида вируса в цитоплазму клетки, что предшествует дальнейшему развитию репродукционного процесса. Противовирусное действие уже давно применяющихся противогриппозных средств – амантадина и ремантадина – обусловлено блокированием функционирования этого канала в трансмембранной его части и препятствием репродукции вируса на самых ранних этапах проникновения в клетку.

Такие же вещества, одинаковые по строению боковой цепи и различающиеся строением карбоцикла, известны и для гидрохлорида 1-амино-а-аминометиладаманта (ремантадина), например, гидрохлорид 2-(1-аминоэтил)-бицикло[2.2.1]гептана (дейтифорин) [12]. Эти соединения также обладают противовирусными свойствами. В отличие от ациклических аммонийных соединений, они эффективны при экспериментальной гриппозной инфекции лабораторных животных. Практически они не отличаются от амантадина и ремантадина по спектру противовирусной активности, однако их противовирусные свойства, как правило, менее выражены. Об этом свидетельствуют как литературные данные, так и результаты собственных сравнительных исследований.

1-адамантанамин гидрохлорид (амантадин) ингибирует репродукцию вирусов гриппа типа А. Однако не все вирусы данного типа одинаково чувствительны к действию амантадина. Для ингибирования вируса гриппа А/New Jersey (H1N1) в культуре клеток на величину 2,0 Ig БОЕ/мл требуется концентрация амантадина 0,39 мкг/мл [13]. В то же время для снижения титра вирусов А/PR8 и А/WSN требуется концентрация препарата 10 мкг/мл [14]. По рекомендации ВОЗ все вирусы гриппа А субтипов H1N1 и H0N1 объединены в подгруппу H1N1. Однако они неоднородны по своим свойствам, о чем свидетельствуют в том числе различия в чувствительности к противовирусному действию амантадина. Более того, использование ингибиторов М2-белка вируса гриппа А сопровождается приобретаемой резистентностью возбудителя, проявляющейся у трети пациентов уже на 2–3-й день приема препарата с целью лечения и выражающейся также в неэффективности профилактики заболевания у окружающих [15].

Наряду с амантадином и ремантадином, эффективными при гриппе А, в США в 1999 г. разрешены для лечения гриппа еще средства на основе ингибиторов нейраминидазы вируса: осельтамивир (Oseltamivir, Tamiflu®, капсулы, производитель Hoffman-La Roche Inc., Номидес в России [16], Флустоп в Беларуси) и занамивир (Zanamivir, Relenza®, для ингаляций, производитель GlaxoWellcome). Оба средства представляют собой класс противовирусных веществ, избирательно подавляющих репродукционную активность вирусов гриппа А и В. Частицы вируса гриппа содержат на своей поверхности гликопротеины, представленные гемагглютинином и нейраминидазой. Функция гемагглютинина заключается в связывании с клеточными рецепторами, содержащими нейраминовую кислоту. Этим обеспечивается прикрепление вирусной частицы к клетке. Нейраминидаза расщепляет нейраминовую кислоту и резко снижает прикрепительную способность гемагглютинина. Эта функция важна для стадии выхода сформировавшихся частиц вируса из клетки. Блокирование нейраминидазной активности приводит к тому, что гемагглютинин дочерних вирусных частиц, готовящихся покинуть клетку, связывается с ее рецепторами и происходит агрегация вирионов на поверхности клетки. В результате снижается количество освободившихся полнофункциональных вирусных частиц [17].

Ингибиторы нейраминидазы эффективны в первые 48 ч. заболевания. При условии начала лечения в пределах этого времени применение средств приводит к снижению продолжительности симптомов неосложненного гриппа приблизительно на 1 день. Для зanamивира и осельтамивира предполагалась низкая вероятность развития лекарственной устойчивости. Более широкий спектр противовирусного действия (вирусы гриппа А и В) и хорошая переносимость новых медикаментов свидетельствовали о перспективе завоевания ими части рынка противовирусных средств. Зanamивир применяется местно (ингаляционно) по причине его низкой биодоступности. В 2009 г. ВОЗ рекомендовала для лечения неосложненного гриппа перамивир (рапиваб), противовирусное средство на основе ингибитора нейраминидазы в лекарственной форме для внутривенных инфузий, используемый однократно [18]. Применяется ограниченно в США, Японии, Корее, Китае [19].

Ланинамивир (инавир) – еще одно лекарственное средство на основе ингибитора нейраминидазы (ингаляции) с пролонгированным действием, применяется ограниченно в Японии [19].

В последующие годы в результате мониторинга лекарственной устойчивости возбудителей гриппа установлена мировая тенденция резкого снижения эффективности осельтамивира (тамифлю) в отношении вируса сезонного гриппа А (H1N1) вплоть до 100% устойчивости возбудителя и, более того, в глобальном распространении устойчивого варианта вируса, в том числе в странах, где средство применялось ограниченно или не использовалось вовсе [20]. Таким образом, до появления пандемического вируса гриппа А (H1N1) весной 2009 г. ситуация относительно рационального применения ремантадина и тамифлю с учетом данных о чувствительности/устойчивости вируса гриппа различных типов и антигенных вариантов вируса гриппа А в целом укладывалась в следующую схему дифференцированного использования: для гриппа А (H3N2) и гриппа В – тамифлю, для гриппа А (H1N1) – ремантадин [21, 22].

С возникновением пандемии свиного гриппа А (H1N1) 2009pdm, возбудитель которого, согласно имевшимся сообщениям, устойчив к действию ремантадина и чувствителен к действию тамифлю [23], эти ориентиры на какое-то время потеряли свою значимость. Однако тот факт, что возбудитель пандемического гриппа идентичен по антигенной формуле вирусу сезонного гриппа А (H1N1), не мог не сказаться, и в условиях последовавшего массового применения тамифлю как с лечебной, так и профилактической целью начиная уже с 2009 г. стали появляться сообщения об устойчивости пандемического вируса гриппа А (H1N1) 2009pdm к действию осельтамивира, который широко использовался в лечении и профилактике. В настоящее время ингибиторы нейраминидазы являются основными средствами лечения и профилактики гриппа [5] и их все в большей степени применяют в комбинированной терапии пациентов.

Лекарственная форма тамифлю представлена пролекарством осельтамивир фосфатом, которое после перорального приема превращается в действующее вещество, ингибитор нейраминидазы вируса гриппа осельтамивир карбоксилат, время достижения максимальной концентрации в плазме 2–3 ч., выведение в виде активного метаболита на >90% почками. Тамифлю, номидес и флустоп производятся в капсулах, применение у взрослых по 75 мг 2 раза в день в течение 5 дней; зanamивир (реленза) – 2 пероральных ингаляции по 5 мг в день в течение 5 дней, перамивир – 600 мг однократно внутривенно в течение 15–30 мин.; ланинамивир – интраназальная ингаляция 40 мг однократно. В показаниях к применению есть возрастные ограничения: зanamивир с 12 лет, осельтамивир – с 18.

Вирусы гриппа (порядок Mononegavirales, семейство Orthomyxoviridae) относятся к РНК-вирусам с негативным геномом, то есть их РНК не способна непосредственно выступать в роли информационной РНК (мРНК). Для реализации информации, закодированной в геноме таких вирусов, в составе их рибонуклеопротеида имеется собственная РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp), выполняющая процессы транскрипции посредством синтеза мРНК и репликации новых геномных копий на матрице РНК вируса. Осуществление транскрипции требует наличия начального нуклеотида (затравка, кэп), без него инициация процесса

невозможна. Уникальной особенностью ортомиксовирусов является отсутствие своего кэпа. В связи с этим в цикле их репродукции имеется внутриядерная стадия, в ходе которой кэп заимствуется (cap-snatching) от пре-мРНК клетки-хозяина с помощью еще одного вирусного энзима, кэп-зависимой эндонуклеазы.

Воздействие на кэп-зависимую эндонуклеазу может привести к блокированию транскрипции вирусного генома и, как следствие, к подавлению репродукции вируса. Такой возможностью обладает полигетероциклическое соединение, балокасавир, сконструированный в результате конформационного 3D-дизайна. Балокасавир эффективен в отношении вирусов гриппа А, В, С и D, а также вирусов птичьего гриппа H7N9 и H5N1, включая штаммы, устойчивые к ингибиторам нейраминидазы. По эффективности балокасавир не уступает или даже превосходит другие противогриппозные средства, имея при этом сопоставимый с ними профиль безопасности. Лечение балокасавиром приводит к значительному снижению титра вируса в сравнении с занамивиром, осельтамивиром, перамивиром и к снижению выделения вируса в сравнении с занамивиром и осельтамивиром [24].

Балокасавир производится в виде пролекарства, балокасавира марбоксилата (лекарственная форма – таблетки, покрытые оболочкой 20 и 40 мг, торговое название Ксофлюза, разработчик Shionogi Pharma Co., Ltd, Япония, производитель F. Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария).

Показанием к применению является лечение гриппа у пациентов в возрасте 12 лет и старше, у которых симптомы гриппа отмечаются на протяжении не более 48 ч. и нет дополнительных заболеваний. Препарат применяется перорально однократно в дозе 40 мг (80 мг при массе пациента более 80 кг). Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) не требуется. Изменение эффективности относительно связи со временем приема пищи не отмечено. После перорального применения балокасавир марбоксил превращается в свой активный метаболит балокасавир преимущественно под действием арилацетамид-деацетилазы в просвете желудочно-кишечного тракта, эпителии кишечника и в печени. Время достижения максимальной концентрации в плазме после однократного приема 80 мг балокасавира марбоксилата натошак составляет около 4 ч. Показатель связывания с белками плазмы, преимущественно альбумином, составляет 93–94%. Препарат и его метаболит балокасавир выводятся преимущественно кишечником, период полувыведения составляет около 80 ч. [25]. Противогриппозный препарат балокасавир высокоэффективен, но подвержен мутациям резистентности.

Ингибиторы РНК-полимераз широкого спектра противовирусного действия. Рибавирин (1-β-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (рибамид, виразол) создан путем полной замены азотистого основания нуклеозида триазолкарбоксамидом, это первое синтетическое соединение с широким спектром противовирусного действия. Рибавирин активен в отношении оболочечных ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Однако лекарственное средство на основе данного соединения разрабатывалось прежде всего как противогриппозное. Первая публикация – Sidwell R.W. et al. (1972) [26]. Рибавирин производится в капсулах по 200 мг, применяется для лечения гепатита С в 4–5 приемов в день перорально в комбинации с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b в течение до 9 мес. Во время эпидемии гриппа в Мехико рибавирин использовали в дозе 100 мг трижды в день на протяжении 6 дней, что приводило к снижению признаков заболевания [27]. Более высокая эффективность установлена при аэрозольном применении и в комбинации с ремантадином [28].

Фавипиравир (6-фтор-3-гидрокси-2-пиазин-карбоксамид, T-705) проявляет ингибирующую активность в отношении репродукции вирусов гриппа, а также флави-, бунья-, арена-, фило-, коронавирусов [29], в отношении ДНК-вирусов он неактивен. Фавипиравир – ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) вируса гриппа, фосфорилируется энзимами клетки в активную форму, фавипиравир-рибофуранозил-5'-трифосфат. Противовирусное действие обусловлено тем, что вирусная РНК-полимераза ошибочно распознает фавипиравир трифосфат как пуриновый нуклеотид. Фавипиравир активен в отношении широкого спектра вирусов

гриппа ($EC_{50} = 0,09-3,5$ мкМ, $CC_{50} > 12\ 813$ мкМ), включая A(H1N1)pdm09, A(H5N1) и A(H7N9), штаммы вируса, устойчивые к действию применяющихся противовирусных средств, проявляет синергический эффект в сочетании с осельтамивиром [30]. Лекарственная форма – таблетки по 200 мг, покрытые оболочкой, легко всасывается из желудочно-кишечного тракта, время достижения максимальной концентрации в плазме 1,5 ч.; выводится в виде метаболита в основном почками.

Ремдесивир (фосфорамидатное пролекарство цианозамещенного аналога нуклеотида, аденозинфосфата), молнупиравир (пролекарство N4-гидроксицитидина) – менее известны как непосредственно противогриппозные, они получили распространение в связи с пандемией COVID-19, ингибиторами репродукции возбудителя которого они также являются. Ремдесивир выпускается в виде лиофилизированной массы во флаконах по 100 мг. При лечении COVID-19 используется в виде внутривенных инфузий взрослым с 18 лет 200 мг в первый день, по 100 мг в последующие дни. Максимальная концентрация метаболита в плазме через 1,5–2 ч., с белками плазмы не связывается. Молнупиравир выпускается в капсулах по 200 мг, назначается при лечении COVID-19 взрослым с 18 лет по 800 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней [31, 32].

В заключение следует отметить, что средства профилактики и лечения гриппа в Республике Беларусь имеются, нужно ими только пользоваться. Вакцинация проводится современными трех- и четырехвалентными, сплит- и субъединичными вакцинами на основе актуальных штаммов вирусов гриппа А и В. Профилактика и экстренная профилактика при наличии заболевших в окружении или появлении первых симптомов заболевания возможна на основе использования неспецифических антисептических средств и иммуномодуляторов. Узкоспецифичным направленным противовирусным (прямым) действием, что необходимо при лечении заболевших, обладают ингибиторы М2-белка, нейраминидазы, кэп-зависимой эндонуклеазы вирусов гриппа, а также ингибиторы вирусных РНК-полимераз широкого спектра противовирусного действия, разрабатывавшиеся первоначально как противогриппозные средства, но получившие распространение во время пандемии COVID-19. Наиболее доступными и рекомендуемыми из них являются ингибиторы нейраминидазы вирусов гриппа. Необходимо использовать весь комплекс доступных средств, включая вакцинацию, средства индивидуальной защиты, своевременное использование местных антисептиков, при необходимости – противовирусные средства.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Vaccines to prevent influenza*. Available at: https://ru.wikipedia.org/wiki/Vaccines_to_prevent_influenza. Accessed September 18, 2023. (In russian)
2. Flu season 2023–2024 – vaccination recommendations from the Ministry of Health and Rospotrebnadzor. *Practicing Therapist*, no 9. September 2023. Available at: <https://cgkb24.ru/uploadedFiles/files/sezon-grippa-2023-2024.pdf>. Accessed September 18, 2023. (In russian)
3. *About flu vaccination and preparation for the 2023–2024 ARI and influenza season*. Available at: <https://minzdrav.gov.by/ru/novoe-na-sayte/o-vaktsinatsii-protiv-grippa-i-podgotovke-k-sezonu-ori-i-grippa-2023-2024-gg>. Accessed: September 20, 2023. (In russian)
4. *The composition of flu vaccines for vaccinations of Belarusians in the fall of 2023 has changed*. Available at: <https://www.belarus.kp.ru/online/news/5460467/>. Accessed: September 20, 2023. (In russian)
5. Lioznov D.A. *Modern approaches to chemoprophylaxis and treatment of influenza and ARVI*. Available at: <https://www.influenza.spb.ru/files/Lioznov-DA-sovremennyye-podkhody-k-khimioprofilaktike-i-lecheniyu-grippa.pdf>. Accessed September 13, 2023. (In russian)
6. *Interferon*. Available from: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Interferon>. Accessed April 29, 2023. (In russian)
7. Tazulakhova E.B., Parshina O.V., Guseva T.S., Ershov F.I. (2001) Russian experience in screening, analysis, and clinical application of novel interferon inducers. *J. Interferon Cytokine Res.*, 21(2):65–73. doi: 10.1089/107999001750069926.
8. *New coronavirus SARS-CoV-2: all medications and vaccines against COVID-19 infection. The most complete and detailed review in the world*. Available at: <https://mosmedpreparaty.ru/articles/19949>. Accessed: September 14, 2021. (In russian)
9. Miroshnichenko E. *Friends or enemies? Why you can't take immunomodulators during coronavirus*. Available at: <https://www.belpressa.ru/society/zdravoohraneniye/34261.html>. Accessed: September 14, 2021. (In russian)
10. Sokolov Yu. *Experience of a practicing doctor: how and what is used to treat COVID-19*. Available at: <https://newizv.ru/article/general/28-10-2020/opyt-praktikuyushego-vracha-kak-i-chem-lechat-kovid-19>. Accessed: September 14, 2021. (In russian)
11. *Medicines with unproven effectiveness*. Available at: https://ru.wikipedia.org/wiki/Medicines_with_unproven_effectiveness. Accessed: September 13, 2023. (In russian)



12. Votyakov V.I., Boreko E.I., Rusyaev V.A., Shashikhina M.N., Kazak N.F. Characteristics of the degree and spectrum of antiviral activity of 2-(1'-aminoethyl)-bicyclo[2.2.1]heptane hydrochloride. *Vopr. Virusol.*, 1982;2:172–176. (In russian)
13. Hoffmann C.E. (1975) *Amantadine and related compounds. In: Selective inhibitors of viral function*, 199–211.
14. Appleyard G. Amantadine-resistance as a genetic marker for influenza viruses. *J. Gen. Virol.*, 1977;36:249–255. doi: 10.1099/0022-1317-36-2-249.
15. Boreko E.I., Pavlova N.I. Amantadine and rimantadine in the prevention and treatment of influenza. *Medical News*, 1999;3:20–25. (In russian)
16. Zubkova T.G., Tokin I.I., Karnaukhova E.Yu., Lioznov D.A. Etiotropic therapy and chemoprophylaxis of influenza with neuraminidase inhibitors. *Medical advise*, 2019;21:232–238. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/etiotropnaya-terapiya-i-himioprofilaktika-grippa-ingibitorami-neuraminidazy/viewer>. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-232-238. (In russian)
17. Demicheli V., Jefferson T., Rivetti D., Deeks J. (2000) Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine*, 2000;18(11–12):957–1030. doi.org/10.1016/S0264-410X(99)00332-1
18. *Peramivir*. Available at: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Peramivir>; <https://medum.ru/peramivir>. Accessed: August 22, 2023. (In russian)
19. Timothy C.M. Li, Martin C.W. Chan and Nelson Lee *Clinical Implications of Antiviral Resistance in Influenza Viruses*, 2015;7:4929–4944. doi:10.3390/v7092850.
20. Boreko E.I., Pavlova N.I. Resistance of influenza viruses to M2 protein and neuraminidase inhibitors. *Healthcare*, 2010;10:18–21. (In russian)
21. Boreko E.I., Pavlova N.I. M2 protein and neuraminidase inhibitors in the treatment and prevention of influenza. *Healthcare*, 2009;10:13–16. (In russian)
22. *WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. Part I*. February 2010. 32 p.
23. CDC. Drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses. *MMWR*, 2009;58:433–435.
24. Larina V.N., Chulanov V.P. New opportunities in the treatment of patients with influenza: the drug baloxavir marboxil. *Medicine*, 2020;4:38–46. (In russian)
25. Nazarova I.N. Instructions for medical use of the drug xofluza // LP-006451, Ministry of Health of the Russian Federation, 2021;15 p. (In russian)
26. Sidwell R.W., Huffman J.H., Khare G.P. Broad-spectrum antiviral activity of virazole: 1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide. *Science*, 1972;177:705–706.
27. Salido-Rengell F., Nasser-Quinonos H., Briseno-Garcia B. Clinical evaluation of 1-b-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (ribavirin) in a double-blind study during an outbreak of influenza. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1977;284:272–277. doi: 10.1111/j.1749-6632.1977.tb21960.x.
28. Galegov G.A., Pushkarskaya N.L., Obrosova-Serova N.P., Zhdanov V.M. Combined action of ribavirin and rimantadine in experimental myxovirus infection. *Experientia*, 1977;33:905–906. doi: 10.1007/BF01951273.
29. Boreko E.I. *Antiviral properties of synthetic compounds, medicines and products of natural origin (selected articles for the author's 75th anniversary)*. Minsk: Medisont, 2020;144 p. Available at: https://belriem.by/upload/pdf/Boreko_EI_2020.pdf. Accessed: September 14, 2021. (In russian)
30. Yousuke Furuta, Brian B. Gowen, Kazumi Takahashi, Kimiyasu Shiraki, Donald F. Smee, and Dale L. Barnard (2013) Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.*, 2013;100(2):446–454. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.09.015.
31. Remdesivir. Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/remdesivir>. Accessed: September 20, 2023. (In russian)
32. Molnupiravir. Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/molnupiravir>. Accessed: September 20, 2023. (In russian)