

ИНГАРОН — новое слово в лечении гриппа

СОДЕРЖАНИЕ:

Интерфероны – надежная защита от гриппа H1N1	2
Интерферон-гамма: структура и свойства.	3
ИНГАРОН-Интерферон-гамма	9
Набор для профилактики и лечения гриппа	11
Интерферон-гамма («ИНГАРОН»). Вопросы и ответы.	12
Рекомендованные противовирусные препараты.	14

Интерфероны – надежная защита от гриппа H1N1

Рекомбинантные интерфероны – обширная группа

препаратов с высокими терапевтическими и профилактическими свойствами. При тестировании на прямое противовирусное действие, практически, не имеют себе равных. Эффективность строго зависит от дозировки препаратов. Лечение и профилактика малыми дозами этих препаратов в пандемический период неэффективно. Оптимизация доз и сочетание интерферонов I- и II-го типов позволяют достигнуть наилучших результатов.

Новые препараты.

В России традиционно для профилактики и лечения гриппа используются **индукторы и препараты интерферонов** – многофункциональных белков, обладающих, в том числе, неспецифической противовирусной активностью. Спектр препаратов и индукторов интерферонов, разрешенных для медицинского применения, достаточно широк. В Российской Федерации налажен промышленный выпуск рекомбинантного гамма-интерферона человека («**Ингарон**»). Сочетание препаратов интерферонов I- и II-го типов при интраназальном или назофарингеальном применении позволяет обеспечить высокую защиту от инфекции гриппом, в том числе H1N1 сезона 2009 года (свиного происхождения). При лечении наблюдается быстрое купирование симптомов, связанных с поражением верхних дыхательных путей, что препятствует генерализации инфекционного процесса. Препараты, содержащие интерферон–гамма, защищают от развития гриппозной пневмонии – наиболее грозного осложнения современного гриппа и основной причины смертности от гриппа H1N1, распространившегося в Мексике, США и далее в других странах. Отмечено снижение даже таких осложнений, как отиты.

В настоящее время разработана аэрозольная форма препарата. К данной группе препаратов не происходит выработки лекарственной резистентности, поэтому в пандемический период они могут применяться без ограничений. «Ингарон» отдельно и в сочетании с «Альфароной» у инфицированных пациентов вызывает стимуляцию выработки гуморального и цитотоксического иммунитета, что, фактически, обеспечивает иммунизацию с формированием длительного иммунитета к циркулирующим вирусам. ***Таким образом, возникает высокая гарантия защиты во время второй волны пандемии.***

В тактике защиты населения России от гриппа важнейшим компонентом является максимальное снижение заболеваемости во время второй волны пандемии, когда вирус может проявить возросшую патогенность.

Применение набора –это функционализация лечения гриппа, когда приводится в действие физиологическое сочетание основных защитных молекул нашего организма Интерферонов I- и II- го типов.

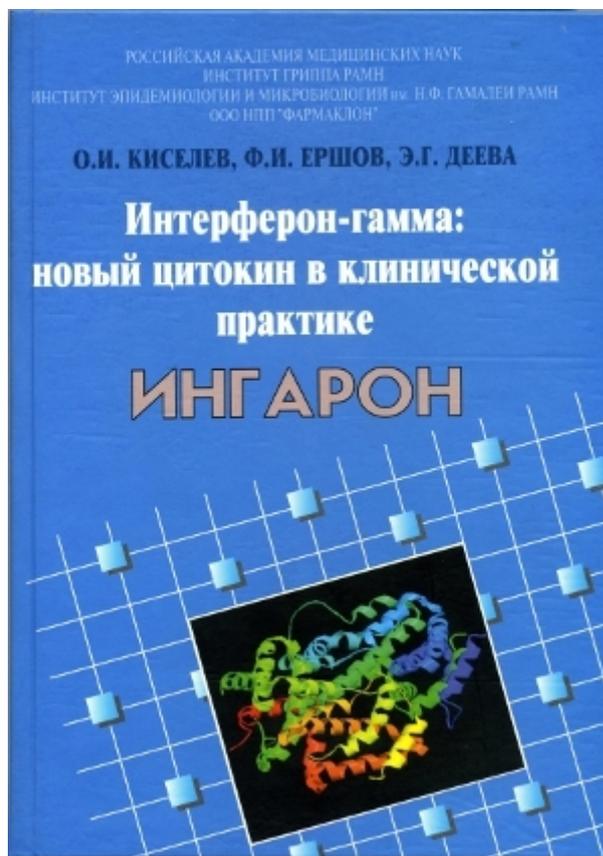
ИНТЕРФЕРОН-ГАММА: СТРУКТУРА И СВОЙСТВА.

Киселев О.И., Ершов Ф.И., Деева Э.Г.

ГУ Институт гриппа РАМН,

г. Санкт – Петербург

ГУ Институт Эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, г. Москва



История открытия и изучения свойств интерферонов убедительно свидетельствует о том, что этот класс цитокинов имеет далеко не исчерпанный терапевтический потенциал. В этом отношении показательны исследования свойств и клинического применения интерферона–гамма (1-4). За относительно короткую историю клинических испытаний убедительно продемонстрированы преимущества интерферона–гамма по сравнению с препаратами на основе интерферонов I–го типа в лечении инфекционных и онкологических заболеваний (1, 5-13).

Интерферон–гамма (ИФН–гамма) является продуктом экспрессии активированных T–лимфоцитов и натуральных киллеров (NK), впервые идентифицированный как природный противовирусный агент. Это основное свойство сразу позволило отнести данный цитокин к интерферонам. Подобно ИФН I–го типа, ИФН–гамма проявляет плейотропные биологические свойства, включая способность к индукции экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости типа II (HLA-II) и Fc–рецепторов, активации моноцитов, стимуляции функциональной активности NK–клеток (3). ИФН–гамма является регулятором синтеза иммуноглобулинов, включая переключение с одного класса на другой. Биологическая активность ИФН–гамма реализуется через специфические клеточные рецепторы и внутриклеточный сигнальный протеинкиназный каскад, приводящий к активации соответствующих транскрипционных факторов и транскрипции целого семейства генов, кодирующих факторы резистентности к инфекционным агентам и комплементарные цитокины. ИФН–гамма кодируется одиночным геном, локализованным на хромосоме 12q15 клеток человека. Синтезируется ИФН–гамма в виде предшественника, включающего N–концевой сигнальный пептид, направляющий секрецию зрелого белка из клеток. Следует

отметить, что в рекомбинантных препаратах ИФН–гамма этот N-концевой трипептид C-Y-C также удаляется по причине высокой реакционной способности в формировании дополнительных внутримолекулярных (сульфгидрильных - S - S) связей.

Ген, кодирующий ИФН–гамма представлен в геноме животных и человека в виде одной копии и имеет длину около 6 тпо кб, содержит 4 экзона, 3 интрона и, как указывалось, картирован на хромосоме 12q24.1. Для генов ИФН–гамма характерен межвидовой полиморфизм. При этом, наибольшим консерватизмом в структуре генов отличаются регуляторные последовательности в области 5'-конца, что свидетельствует об эволюционной преемственности механизмов регуляции и генетического контроля экспрессии этих генов. Также характерной чертой генов, кодирующих ИФН–гамма является высокий консерватизм интронов 2 и 4 (3).

Зрелый ИФН–гамма представляет собой гликопротеин в виде гомодимера. Две идентичные субъединицы ассоциируются в антипараллельной ориентации. Взаимодействие идентичных субъединиц осуществляется по неспирализованным последовательностям, соединяющим 6 альфа-спиральных доменов. Структура мономера ИФН–гамма представлена на рисунке 1, структура гомодимера – на рисунке 2.

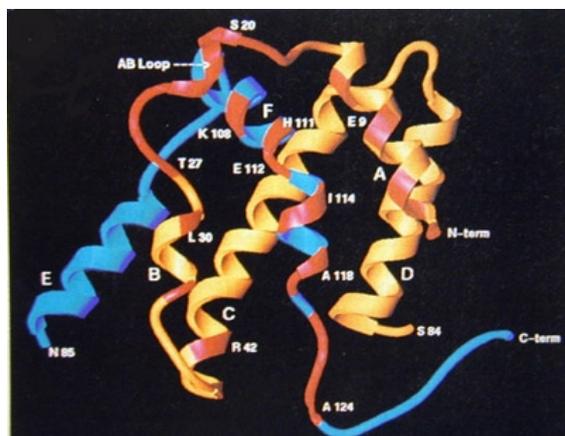


Рисунок 1. Структура мономера ИФН–гамма.

На рисунке обозначены домены A, B, C, D, E, F. Слева на рисунке обозначен N-конец молекулы, справа - C-конец молекулы ИФН–гамма. Ниже будет представлена упрощенная схема строения белка. По всей длине молекулы указаны аминокислотные остатки и их координаты.

На рисунке 2 представлена упрощенная схема строения мономера и димера ИФН–гамма, построенная на основе данных рентгено–структурного анализа. Домены A, B, C, D, E, F представляют собой альфа-спиральные участки молекулы ИФН–гамма. На схеме изображено взаимодействие отдельных доменов в формировании функционально активного димера. Домены B, C, D, E играют ключевую роль в организации димера. N-концевой домен A представлен «свободной» α -спиралью лишь частично ассоциированной с доменом B и D. Домены B и a соединены релаксированной спиралью, экспонированной на поверхности мономера и димера.

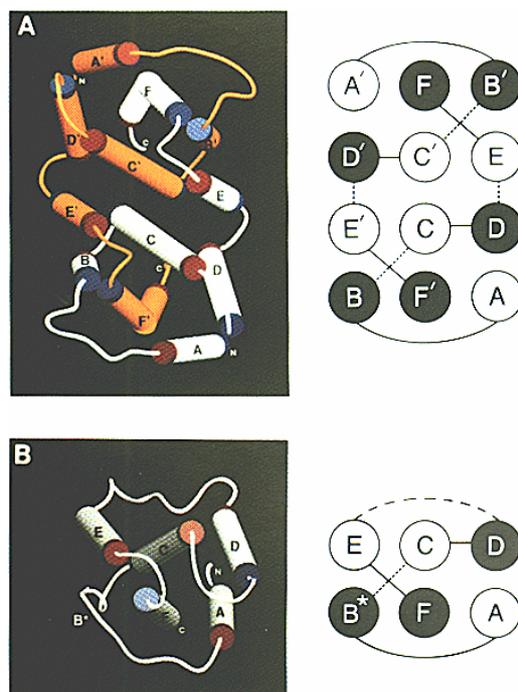


Рис. 2. Упрощенная схема строения димера ИФН–гамма.

A – структура димера. B – структура мономера. Пояснения представлены в тексте.

Первичная последовательность ИФН–гамма имеет ряд характерных признаков:

10 20 30 40 50

MKYTSYILAF QLCIVLGS LG CYCQDPYVKE AENLK KYFNA GHSDVADNGT

60 70 80 90 100

LFLGILKNWK EESDRKIMQS QIVSFYFKLF KNFKDDQSIQ KSVETIKEDM

110 120 130 140 150

NVKFFNSNKK KRDDFEKLTN YSVTDLNVQR KAIHEL IQVM AELSPA AKTG

160 166

KRKRSQMLFR GRRASQ.

В первую очередь следует отметить, что ближе к N–концу 2 остатка Цистеина, разделенных остатком Тирозина. Далее в структуре белка выявляется гидрофобный домен – **LFLGIL**, фактически, напоминающий фьюжин домен некоторых вирусных белков, в частности гемагглютинаина вируса гриппа и gp120. Сразу за этим доменом следует кластер положительно заряженных аминокислот из Лизинов и одного Аргинина. Домен 71 – 80 также отличается высокой гидрофобностью и содержит последовательность обогащенную остатками Фенилаланина. Обращают на себя внимание дублированные остатки Фенилаланина, характерные для белков, образующих гомодимеры и склонных к формированию фибрилл. Молекула ИФН–гамма человека содержит только два остатка Гистидина в положениях 42 и 134, которые, по-видимому, не входят в состав Zn^{++} –фингер мотива, что исключает роль ионов Zn^{++} в образовании димеров этого белка. ИФН–гамма обогащен остатками Аспарагиновой кислоты, а в двух отдаленных доменах эта аминокислота дублирована, что приводит к формированию локального отрицательного заряда. Важнейшей частью молекулы ИФН–гамма является сигнал ядерной локализации в области C концевой участка полипептидной цепи **KRKR**. Этот структурно–функциональный сигнал является свидетельством того, что молекула ИФН–гамма способна транслоцироваться в клеточное ядро и нести определенные регуляторные функции. Именно это свойство ИФН–гамма принципиально отличает его от ИФН I–го типа. Более того, фрагмент 133 – 166, включающий основную C–концевую половину молекулы ИФН–гамма проявляет автономную противовирусную активность в отношении даже таких особо опасных вирусов, как вирус

оспы. Именно поэтому на основе такого фрагмента рекомендован препарат для защиты от актов биотерроризма при применении неидентифицированных вирусных агентов.

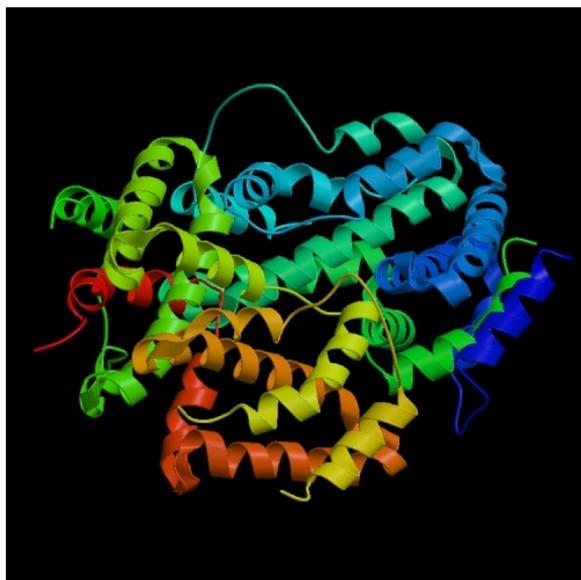


Рисунок 3. Модель третичной структуры гомодимера ИФН–гамма.

Активной формой ИФН–гамма является гомодимер.

ИФН–гамма имеет два основных рецептор связывающих домена, локализованных в N– и С–концевых доменах цитокина. Противовирусная активность локализована преимущественно на С–конце.

Далее, на рисунке 4 представлена схема взаимодействия ИФН-гамма с клеточными рецепторами и передача сигнала в клеточное ядро с расшифровкой интермедиатов сигнальной передачи (3, 14).

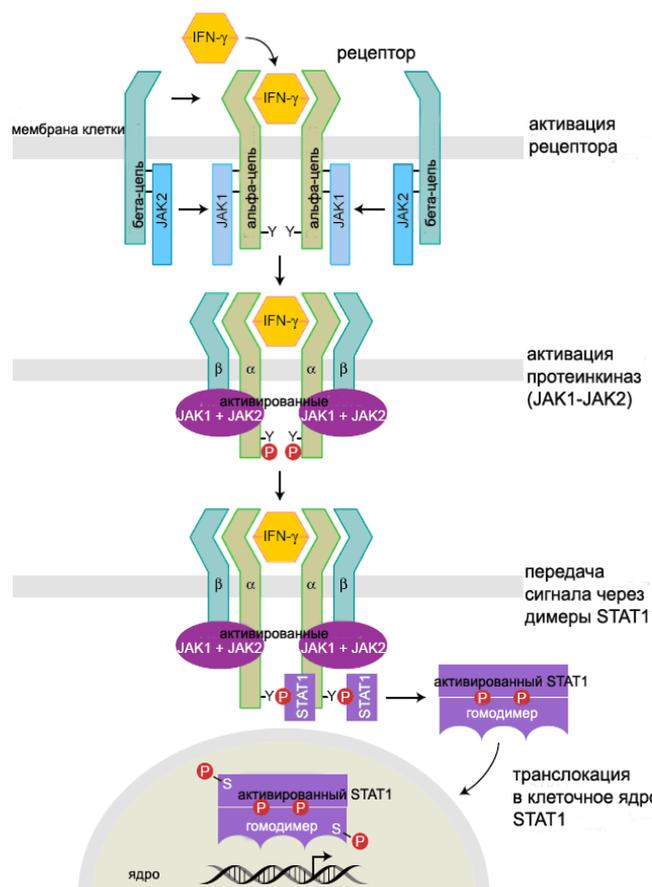


Рисунок 4. Взаимодействие ИФН-гамма с клеточным рецептором и передача сигнала в клеточное ядро с расшифровкой интермедиатов сигнальной передачи.

Прежде всего, необходимо подчеркнуть, что, несмотря на то, что ИФН-гамма на рисунке 4 обозначен цельной молекулой, этот цитокин в активном состоянии является гомодимером (см.рис. 1,2), то есть состоит из двух идентичных субъединиц. Рецептор ИФН-гамма (рис. 4) также организован из двух субъединиц, поэтому образование комплекса включает в себя димеризацию рецептора, индуцированную молекулой ИФН-гамма.

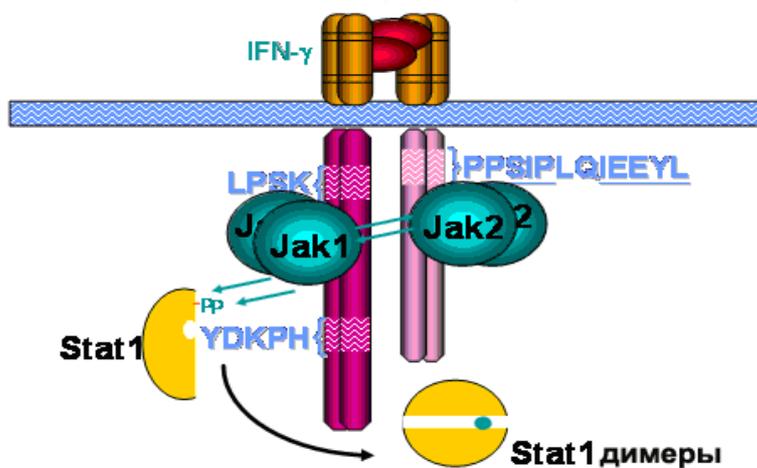


Рисунок 5. Рецептор гамма-интерферона.

Однобуквенным кодом на рисунке указаны домены субъединиц рецепторов с регуляторными молекулами. PP – обозначено фосфорилирование фактора STAT 1 протеинкиназами Jak 1- 2.

Активированный рецептор ИФН–гамма сразу взаимодействует с транскрипционным регулятором STAT-1 и двумя типами протеинкиназ, которые являются основными в трансформации внешнего сигнала во внутриклеточный. Протеинкиназы фосфорилируют фактор STAT–1, что также приводит его к димеризации и в такой форме он способен транспортироваться в клеточное ядро и связываться с регуляторными последовательностями генов, вовлеченных в клеточный ответ на данный стимул (рис. 4,5). Результатом активации этих генов является формирование клеточной защиты, например, от вирусной инфекции, включение синтеза интерлейкинов и, в частности, ИЛ–12 – важного «партнера» ИФН–гамма в противостоянии бактериальным и вирусным инфекциям(3).

В настоящее время достоверно известен полный геномный ответ на ИФН–гамма. Этот ответ не ограничен известными факторами противовирусной защиты (дс-РНК зависимая протеинкиназа, 2'-5'-олигоденилатсинтетаза и РНКазы L). Перечень генов включает антигены HLA I- и II-го классов, регуляторные белки ISG, семейство протеинкиназ, ГТФазы, факторы инициации синтеза белка, цитохром С, дсРНК–зависимая аденозиндезаминаза, молекулы адгезии, факторы сплайсинга и ряд других белков, функции которых неизвестны.

При этом следует вновь упомянуть, что ИФН–гамма сам является обладателем сигнала ядерной локализации, поэтому в тех случаях, когда существует подавление функций сигнальных молекул (STAT-1) вирусами, он способен сам транспортировать транскрипционные факторы в составе комплекса с ними в клеточное ядро. На использовании этого пути и основано открытие индивидуальной активности С–концевого фрагмента молекулы в отношении таких особо опасных вирусов, как вирус оспы, являющийся потенциальным агентом биотерроризма (5).

Совершенно очевидно, что ИФН–гамма представляет собой вторую линию защиты от опасных вирусных агентов и путем активации натуральных киллеров (NK) и цитотоксического иммунного ответа приводит к реализации наиболее надежных функций иммунного ответа и обеспечить эрадикацию инфекционного процесса (3–12).

Уникальность фармакологических свойств ИФН–гамма продемонстрирована в многочисленных исследованиях и клинических испытаниях (3, 5, 16-20). ИФН–гамма и препарат на его основе «Ингарон» проявляют высокий уровень противовирусной активности в отношении вирусов гриппа H5N1 и H1N1 (свиного происхождения). Это свойство ИФН–гамма и позволяет рекомендовать препарат «Ингарон» в состав стратегического запаса лекарственных препаратов на период пандемии гриппа. В настоящее время выпускаются наборы «Альфарона» с «Ингароном» позволяющие проводить профилактику и лечение гриппа, характерного для пандемического периода.

ИНГАРОН-Интерферон-гамма

ПРОТИВОВИРУСНОЕ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ СРЕДСТВО

(лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения)

ООО НПО «Фармаклон» производит для фармацевтического рынка РФ новый рекомбинантный лекарственный препарат

ИНГАРОН®, Интерферон гамма человеческий рекомбинантный сухой для инъекций по 500 000 МЕ во флаконах.



Препарат имеет зарегистрированный в Федеральном Институте промышленной собственности РФ товарный знак ИНГАРОН® (свидетельство о регистрации №258380) и выпускается на основании Патента РФ №2214832 "Рекомбинантная плазмидная ДНК, кодирующая синтез, способ получения и препарат рекомбинантного интерферона гамма человека".

ИНГАРОН® планируется для лечения инфекционных, вирусных заболеваний: хронических вирусных гепатитов В и С, генитального герпеса, опоясывающего лишая, урогенитального хламидиоза, цитомегаловирусной инфекции и для иммунотерапии онкологических заболеваний.

Структурная формула (последовательность аминокислотных остатков) интерферона гамма 1 человеческого рекомбинантного:

Met Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg Gly Arg Arg Ala Ser Gln.

Молекулярная масса - 16,9 кДа.

Состав препарата на один флакон (1 доза): интерферон гамма 1 - 500 000 ЕД - 27,5±2,5 мкг белка; вспомогательные вещества: натрий хлористый, натрий фосфорнокислый однозамещенный и двухзамещенный, маннит.

Препарат (содержимое одного флакона) растворяют в 1 мл воды для инъекций и вводят подкожно, внутримышечно или внутривенно, при онкологических заболеваниях препарат можно вводить интра- или перитуморально один раз в сутки.

Субстанция и лекарственная форма препарата прошли доклинические испытания.

Изучение фармакокинетики и токсикологии (общетоксическое и местное раздражающее действие, иммунотоксические, аллергизирующие свойства, мутагенная активность, репродуктивная токсичность) проводилось в Научно-исследовательском центре токсикологии и гигиенической регламентации биопрепаратов (проф. Боровик Р. В., д.м.н. Дядищев Н. Р.), г. Серпухов,

исследования противовирусной активности на моделях герпесвирусной, цитомегаловирусной

(проф. Баринский И. Ф.) и инфекции, вызванной вирусом гепатита С на культурах клеток (проф. Дерябин П. Г.) - в Научно-исследовательском институте вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН, г. Москва.

Препарат прошел экспертизу в:

- "Центре по интерферону и цитокинам" (акад. Ершов Ф. И.) при Институте микробиологии и эпидемиологии им. Гамалеи, г. Москва,
- Центральной лаборатории госконтроля и изучения качества препаратов крови, кровезаменителей и консервирующих растворов (проф. Панов В. П.) при Гематологическом научном центре РАМН, г. Москва.
- В настоящее время завершена I фаза клинических испытаний в ГНЦ Институт иммунологии МЗ РФ г. Москва.
- Получено разрешение на проведение II фазы клинических испытаний в Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте МЗ РФ и Институте иммунологии МЗ РФ г. Москва.

Рекомендации по применению набора для профилактики и лечения гриппа,

НИИ гриппа СЗО РАМН



Учеными НИИ гриппа РАМН, совместно с НПО «Фармаклон» впервые в мире разработан набор для профилактики и лечения гриппа, вызванного различными штаммами вируса гриппа. В системах *in vitro* и *in vivo* также показана высокая эффективность против штамма вируса гриппа H1N1 свиного происхождения.

Препараты, входящие в него, в ходе клинических испытаний показали высочайшую эффективность и безопасность.

**Порядок использования набора
для профилактики и лечения гриппа.**

- 1. Внимательно прочитать и следовать инструкции по применению Ингарона и Альфароны.*
- Открыть флакон с «Альфароной», добавить в него содержимое ампулы с водой для инъекций и, закрыв флакон пробкой, взболтать до полного растворения.
- Открыть флакон с «Ингароном», добавить в него содержимое ампулы с водой для инъекций и, закрыть флакон пробкой, взболтать до полного растворения.
- Перед применением предварительно провести туалет носовых ходов (прочистить нос).
- Закапывать в нос пипетками, приложенными к каждому из препаратов, в соответствии с инструкциями по применению, начиная с «Ингарона», в каждый носовой ход.
- После закапывания легко помассировать пальцами крылья носа в течение 1-2 минут.

В целях предотвращения заболевания сезонным гриппом (в том числе гриппом H1N1 свиного происхождения) в периоды предэпидемической и эпидемической обстановки, Институт гриппа рекомендует использовать **НАБОР** в профилактических целях, особенно при посещении мест массового скопления людей (транспорт, школы, кинотеатры, рабочие офисы), во время поездок в неблагополучные по заболеваемости районы, в соответствии со схемой.

При использовании данного набора в профилактических и лечебных целях в период вспышек заболеваний гриппа (эпидемии, пандемии), независимо от типа/субтипа возбудителя, заболевание может быть предотвращено, либо произойдет быстрое выздоровление без осложнений, опасных для жизни и здоровья.

*Два препарата, входящих в состав **НАБОРА**, обеспечивают высочайший и надежный терапевтический эффект!*

Интерферон-гамма («ИНГАРОН»).

Вопросы и ответы.

Что такое «Ингарон»?

«Ингарон» это генноинженерный препарат, который действует как эндогенный интерферон-гамма, продуцируемый клетками нашего организма. Интерферон-гамма повышает иммунную защиту организма в ответ на различные заболевания. Впервые интерферон-гамма был разрешен для лечения хронической гранулематозной болезни, остеопетроза. В настоящее время область применения препаратов гамма-интерферона значительно расширилась, и он применяется для лечения инфекционных, онкологических и ряда других заболеваний. Препарат «Ингарон» выпускается в виде лиофилизированного порошка и используется для инъекций и интраназальных капель. Также «Ингарон» входит в состав наборов с аэрозольным распылителем для орошения носовых ходов и носоглотки для профилактики и лечения гриппа. «Ингарон» совместно с «Альфафероной» показал наиболее высокий уровень активности против нового штамма вируса гриппа H1N1 (свиного происхождения).

Что должен сказать пациент врачу перед началом лечения препаратом «Ингарон»?

Как и любое другое лекарство, «Ингарон» имеет ряд противопоказаний, в первую очередь это относится к инъекционной форме препарата. При ряде заболеваний применение препаратов гамма-интерферона нежелательно или необходим подбор индивидуальных схем лечения. Вам необходимо сказать врачу, если у Вас в истории болезни были или есть следующие заболевания и состояния –

- Аутоиммунные заболевания
- Аллергические реакции на интерферон, белок или другие препараты и продукты питания,
- Беременность, кормление грудью.

Перечисленные противопоказания не относятся к интраназальной форме препарата.

Как нужно применять «Ингарон»?

До начала использования препарата «Ингарон», Вы должны проконсультироваться с лечащим врачом и внимательно прочитать инструкцию. Будьте внимательны при разведении препарата, его использовании, а также соблюдайте условия и сроки хранения. Не используйте выше указанной разовой и суточной дозы, так как использование завышенных дозировок препарата повышает риск развития побочных эффектов.

Что делать, если пропущен прием препарата?

Если Вы пропустили прием препарата, постарайтесь возобновить лечение, как только будет возможно. И далее продолжайте лечение по указанной схеме.

Не принимайте двойную дозу препарата!!!!

Какие лекарства могут взаимодействовать с препаратом «Ингарон»?

- антитимоцитарный глобулин,
- препараты для лечения онкологических заболеваний,
- стронция-89 хлорид,
- теofilлин

Сообщите Вашему врачу о всех лекарственных препаратах, которые Вы применяете в настоящее время!

Какие побочные эффекты возможны при лечении препаратом «Ингарон»?

Если в результате лечения препаратом «Ингарон» у Вас появились – покраснение и зуд кожных покровов, слабость или повышенная утомляемость, Вы должны немедленно сообщить об этом Вашему врачу.

При использовании интраназальной формы препарата «Ингарон» побочных эффектов не отмечено.

При использовании инъекционной формы препарата возможны следующие побочные эффекты –

- гриппоподобный синдром (повышение температуры, озноб, боли в мышцах, головная боль)
- гиперемия, локальная болезненность в месте инъекции.

На что необходимо обращать внимание при лечении препаратом «Ингарон»?

При приеме препарата «Ингарон» женщинам детородного возраста необходимо использовать методы контрацепции. Если во время лечения Вы забеременели, прекратите прием препарата и обратитесь к врачу.

Гриппоподобные симптомы – наиболее частые побочные эффекты интерферонотерапии (инъекционная форма). Для их устранения или смягчения возможно использование жаропонижающих и противовоспалительных препаратов (парацетамол, ибупрофен), которые помогут улучшить Ваше состояние.

Регулярное посещение врача во время лечения необходимо для того, чтобы определить эффективность проводимой терапии.

Как необходимо хранить препарат «Ингарон»?

Храните «Ингарон» в холодильнике при температуре +2 +8⁰ С до и после вскрытия ампул.

Не замораживайте препарат в морозильной камере!

Не используйте препарат после истечения срока хранения!

Храните препарат в недоступном для детей месте!

Рекомендованные противовирусные препараты.

В настоящее время практическое здравоохранение располагает относительно небольшим спектром специфических противовирусных препаратов. По механизму действия на репродукцию вируса этиотропные противогриппозные средства относятся, в основном, к двум группам: ингибиторам функции белка М2 и ингибиторам функции нейраминидазы.

Препараты первой группы (**ремантадин, алгирем, амантадин**) успешно применялись для лечения и экстренной профилактики гриппа с конца 70-х годов, но в последние годы количество штаммов вируса гриппа А, устойчивых к этим препаратам, заметно возросло. На данный период времени ВОЗ не рекомендует использование данных препаратов для лечения гриппа, в связи с высокой устойчивостью вирусов гриппа H1N1 ко всем препаратам этой группы. То же самое относится к прописям «Антигриппина-Максимум», содержащим ремантадин.

Препараты второй группы (**тамифлю – озельтамивир, занамивир**) разработаны зарубежными исследователями в конце 90-х годов, в России не производятся, в силу чего, а также из-за высокой стоимости, широкого распространения в стране не получили. Кроме того, для ингибиторов нейраминидазы в большей степени, чем для препаратов адамантанового ряда, успех терапии зависит от раннего применения. Назначение этих препаратов через 36-48 часов от начала инфекционного процесса практически не эффективно.

Нуклеозидные препараты – **рибавирин и его аналоги**, подавляющие активность вирусной РНК-полимеразы, т.е. в итоге синтез нуклеиновой кислоты вируса, из-за ряда побочных эффектов также имеют ограниченное применение. Большинство специалистов не рекомендуют данный препарат для лечения гриппа H1N1, основываясь на объективных результатах проверки чувствительности свиного вируса H1N1 к рибавирину и его производным.

В 2008 году НИИ гриппа завершил доклинические испытания нового нуклеозидного препарата «**Триазавирин**», обладающего высокой активностью против вирусов гриппа и некоторых других РНК-содержащих вирусов, и менее токсичного, по сравнению с рибавирином. Успешно завершена I фаза клинических испытаний препарата. Фаза II планируется на сентябрь – октябрь 2009 года. В конце 2009 года возможна регистрация препарата.

Арбидол успешно применяется на территории Российской Федерации для лечения гриппа в течение более 15 лет. Препарат обладает достаточным уровнем активности против вирусов гриппа типа А и поэтому рекомендуется для лечения против гриппа. Арбидол сочетает в себе свойства специфического противовирусного препарата – влияет на вирусную репродукцию, ингибируя слияние липидной оболочки вируса с мембранами эндосом, и индуктора интерферона. Препарат мало токсичен, достаточно эффективен и доступен по стоимости, наиболее эффективен для экстренной профилактики в очагах и превентивного лечения. Препарат хорошо сочетается с другими средствами лечения и профилактики гриппа. Так, установлено, что Арбидол хорошо сочетается с Кагоцелом. При комплексном применении препараты сочетают в себе хороший уровень противовирусной активности с коррекцией цитокинового статуса.

Кагоцел – классический индуктор интерферонов 1-го типа. Дополнительным преимуществом препаратов является предупреждение развития осложнений гриппозной инфекции и постгриппозного астенического синдрома (синдрома общей слабости).

Циклоферон – наиболее известный индуктор интерферонов. Обладает высокими показателями при профилактическом применении. Обладает хорошим профилактическим эффектом в очагах инфекции. То есть соответствует требованиям, предъявляемым к препаратам для экстренной профилактики.

Рекомбинантные интерфероны – обширная группа препаратов с высокими терапевтическими и профилактическими свойствами. При тестировании на прямое

противовирусное действие, практически, не имеют себе равных. Эффективность строго зависит от дозировки препаратов. Лечение и профилактика малыми дозами этих препаратов в пандемический период неэффективны. Оптимизация доз и сочетание интерферонов I- и II-го типов позволяют достигнуть наилучших результатов.

Новые препараты.

В России традиционно для профилактики и лечения гриппа используются **индукторы и препараты интерферонов** – многофункциональных белков, обладающих, в том числе, неспецифической противовирусной активностью. Спектр препаратов и индукторов интерферонов, разрешенных для медицинского применения, достаточно широк. В Российской Федерации налажен промышленный выпуск рекомбинантного гамма-интерферона человека («**Ингарон**»). Сочетание интерферонов I- и II-го типов при интраназальном или назофарингеальном применении позволяет обеспечить высокую защиту от инфекции гриппом, в том числе H1N1 сезона 2009 года (свиного происхождения). При лечении наблюдается быстрое купирование симптомов, связанных с поражением верхних дыхательных путей, что препятствует генерализации инфекционного процесса. Препараты, содержащие интерферон–гамма защищают от развития гриппозной пневмонии – наиболее грозного осложнения современного гриппа и основной причины смертности от гриппа H1N1, распространившегося в Мексике, США и далее других в странах. Отмечено снижение даже таких осложнений, как отиты. Разработана аэрозольная форма препарата. К данной группе препаратов не происходит выработки лекарственной резистентности, поэтому в пандемический период они могут применяться без ограничений. «Ингарон» отдельно и в сочетании с «**Альфароной**» (интерферон-альфа) у инфицированных пациентов вызывает стимуляцию выработки гуморального и цитотоксического иммунитета, что, фактически, обеспечивает иммунизацию с формированием длительного иммунитета к циркулирующим вирусам. Таким образом, возникает высокая гарантия защиты во время второй волны пандемии.

В тактике защиты населения России от гриппа важнейшим компонентом является максимальное снижение заболеваемости во время второй волны пандемии, когда вирус может проявить возросшую патогенность.

К новым противогриппозным препаратам следует отнести «**Ингавирин**». Международное наименование препарата: имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты. Относится к противовирусным препаратам. Обладает широким спектром действия и характеризуется высокой активностью в отношении вирусов гриппа типа А (в том числе против свиного вируса H1N1 2009 года), активен против аденовирусной инфекции, что обеспечивает возможность его применения при смешанных инфекциях. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* эффективно подавляет репродукцию и цитопатическое действие вирусов гриппа А, аденовирусов. Противовирусный механизм действия обусловлен подавлением репродукции вируса на этапе ядерной фазы, задержкой миграции вновь синтезированного NP вируса из цитоплазмы в ядро. Оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона: вызывает повышение содержания интерферона в крови до физиологической нормы, стимулирует и нормализует сниженную α -интерферон-продуцирующую способность лейкоцитов крови, стимулирует γ -интерферон-продуцирующую способность лейкоцитов. Препарат совместим с другими лекарственными средствами и интерфероно-терапией с применением наборов альфа и гамма–интерферонов.